UNIVERSITE PARIS.
DIDEROT (Paris 7)

ECOLE DOCTORALE : Matière Condensée et Interfaces

DOCTORAT DE SCIENCE

Spécialité : Acoustique Physique

Présenté par : Jérôme GÂTEAU

Imagerie ultrasonore ultrarapide d'évènements de cavitation : application en thérapie par ultrasons et imagerie de détection

Thèse dirigée par Mathias FINK

Soutenance le 24 Janvier 2011 à 14h

Devant le jury composé de :

Jean-François AUBRY,	
S. Lori BRIDAL,	Rapporteur
Frédéric CAUPIN,	
Jean-Yves CHAPELON,	
Mathias FINK,	Directeur de thèse
Frédéric PATAT,	Rapporteur
Mickaël TANTER	

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à Mathias Fink pour son accueil au sein du Laboratoire Ondes et Acoustique (devenu Institut Langevin au cours de mon parcours), pour l'impulsion initiale qu'il a su donné pour susciter mon intérêt pour les bulles et la cavitation en acoustique, et enfin pour la confiance qu'il m'a accordé sur ce sujet relativement nouveau au laboratoire.

Cette thèse a été encadrée par Mickaël Tanter, Jean-François Aubry, et Mathieu Pernot que je tiens tout particulièrement à remercier pour leur disponibilité, leur patience, leurs conseils et encouragements. Merci à tous les trois pour les discussions fructueuses qui m'ont permis d'avancer, pour la confiance que vous m'avez accordée, et pour vous être impliqués dans ce sujet, nouveau pour vous également. Merci encore pour la liberté d'action et l'autonomie dont j'ai pu bénéficier pendant ces trois années.

Je remercie Mme Lori Bridal et M. Frédéric Patat d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse. Je remercie également MM. Jean-François Aubry, Frédéric Caupin, Jean-Yves Chapelon, Mathias Fink et Mickaël Tanter d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Ce travail de thèse est le résultat de nombreuses interactions. Je voudrais ainsi, tout d'abord, remercier chaleureusement tous les membres de l'Institut Langevin, et plus particulièrement ceux de l'équipe médicale, notamment : Jean-François Aubry, Mickaël Tanter, Mathieu Pernot, Olivier Couture, Gabriel Montaldo, Jean-Luc Gennisson et Emmanuel Bossy, qui m'ont tous apporté leur aide. Un grand merci à ceux sans qui bien des expériences n'auraient pas pu être réalisées, et en particulier Patricia Daenens, toujours prête à trouver une solution technique pour votre manip, et Abdel Souilah, qui a une habileté incroyable à transformer une idée brouillon de montage en pièces mécaniques réalisées avec le plus grand soin. J'en profite pour remercier deux doctorants, collègues et amis, qui ont eux-aussi largement contribué à amener les expériences à leur forme finale : Laurent Marsac et Bastien Arnal. Laurent pour les simulations à travers le crâne, et Bastien pour l'aventure des systèmes confocaux et des expériences animales.

Pour les expériences animales en particulier, je remercie chaleureusement Dorian Chauvet et Anne-laure Boch (AP-HP Pitié Salpetrière) pour leur précieuse collaboration. J'exprime ma plus vive reconnaissance à toute l'équipe de l'IMM recherche pour leur accueil, leur disponibilité, leur gentillesse, et leur aide. Je remercie aussi vivement Frédéric Caupin pour le prêt longue durée de l'amplificateur RITEC. Merci enfin à la fondation de l'avenir pour le financement de cette campagne d'expériences.

Merci aux stagiaires que j'ai eu l'occasion d'encadrer Erwin Taviot, et Thomas Frappat.

Je tiens à remercier également les administratrices nombreuses qui se sont succédées au cours de ces trois années, et qui ont fait en sorte que les commandes arrivent, que les missions en France et à l'étranger se passent sans encombre. Et puisque la recherche expérimentale nécessite une source de financement non négligeable, je tiens à remercier tous ceux qui ont rédigés des projets, ont monté des dossiers pour que les budgets permettent aux commandes d'être passées et aux missions d'être effectuées, en particulier Jean-François Aubry, Mickaël Tanter et Mathias Fink.

Et puisqu'une thèse est aussi une expérience humaine formidable, en dehors du travail de recherche à proprement parler. Je voudrais à nouveau remercier tous les membres de l'Institut Langevin pour la bonne humeur et l'ambiance qui règne au laboratoire. Je remercie également les différents doctorants et post-doctorants qui se sont succédés dans le bureau et au labo, et qui ont contribué à rendre l'espace de travail à la fois studieux et agréable. Merci à tous pour les déjeuners, au laboratoire ou dans les restos du 5ième, animés de débats plus ou moins élevés. Les déjeuners, mais aussi les diners après de longues journées, voire juste des apéros... pour ceux là, merci en particulier à Laurent, Bastien et Mathieu Couade.

Merci aux organisateurs de congrès d'avoir choisi des destinations aussi dépaysantes et riches en expériences humaines, et merci à ceux qui ont prolongés leurs séjours avec moi. Merci aussi pour ces incroyables soirées de congrès qui ont été autant d'occasions de découvrir les uns et les autres en dehors du laboratoire.

Merci à Adeline pour son amour et son soutien, pour avoir écouté mes histoires de sciences en s'accrochant pour en comprendre le plus possible. Merci à mes parents pour leur soutien moral et logistique. Merci à tous ceux qui m'ont fait l'honneur et le plaisir d'assister à ma soutenance, et aux autres qui n'ont pas pu.

Je remercie enfin, pour cette belle aventure, toutes celles et ceux qui ont partagé ma vie pendant ces trois années.

Table des matières

INTRODUCTION **7**

CHAPITRE I. ETAT DE L'ART **11**

I.1 NUCLEATION DE BULLES PAR ULTRASONS 12
I.1.1 Milieux d'intérêt *12*
I.1.2 Mécanismes de formation des nucléi gazeux *12*
I.1.3 Mécanismes de stabilisation des nucléi *13*
I.1.4 Déstabilisation des nucléi et formation de bulles *16*
I.1.5 Evolution post-déstabilisation *20*
I.2 REGIMES DE CAVITATION D'UNE BULLE DANS UN CHAMP ULTRASONORE 22
I.2.1 Les différents régimes *22*
I.2.2 Régime de cavitation inertiel *24*
I.2.3 Régime de cavitation stable *25*
I.3 DETECTION ACOUSTIQUE DE BULLES 27
I.3.1 Détection passive *28*
I.3.2 Détection active *29*
I.3.3 Autres méthodes de détection *30*
I.4 CONCLUSION DU CHAPITRE I 31
I.5 BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE I 33

CHAPITRE II. SOURCE ACOUSTIQUE POUR LA FOCALISATION ADAPTATIVE TRANSCRANIENNE **37**

II.1 INTRODUCTION : FOCALISATION ULTRASONORE TRANSCRANIENNE 38
II.1.1 Thérapie thermique ultrasonore *38*
II.1.2 Focalisation adaptative *38*
II.2 BULLE COMME SOURCE ACOUSTIQUE POUR LA FOCALISATION TRANSCRANIENNE 44
II.2.1 Potentialité de la génération de bulles *44*
II.2.2 Utilisation pour la thérapie thermique ultrasonore *45*
II.3 EXPERIMENTATION IN VITRO SUR DEMI CRANE HUMAIN 46
II.3.1 Montage expérimental *47*
II.3.2 Signature d'une bulle *51*
II.3.3 Comparaison avec les autres méthodes de focalisation *57*
II.3.4 Conclusion *62*
II.4 ELARGISSEMENT DE LA ZONE DE TRAITEMENT 63
II.4.1 Introduction *63*
II.4.2 Principe de l'angulation électronique *64*
II.4.3 Influence de positions de référence multiples *66*
II.4.4 Acquisition d'une constellation de références *71*
II.4.5 Conclusion *73*
II.5 CONCLUSION DU CHAPITRE II 73
II.6 BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE II 76

CHAPITRE III. DETECTION D'EVENEMENTS UNIQUES DE CAVITATION IN VITRO **79**

III.1 INTRODUCTION : AMELIORATION DE LA SENSIBILITE DES TECHNIQUES DE DETECTION ACOUSTIQUE 80
III.1.1 Rappel : état de l'art *80*
III.1.2 Apport de la localisation *82*
III.1.3 Apport de la détection simultanée multiélément *83*
III.1.4 Amélioration du niveau de détection actif *84*
III.1.5 Apport de la combinaison de détections *84*
III.1.6 Bilan *84*
III.2 SYSTEMES EXPERIMENTAUX ET METHODES 85
III.2.1 Matériel *85*
III.2.2 Calibration des éléments de thérapie *88*
III.2.3 Imagerie active ultrarapide *93*
III.2.4 Imagerie passive *100*
III.2.5 Séquence type *103*

III.3 EXPERIMENTATION IN VITRO : GEL DE GELATINE 104
III.3.1 Préparation du gel de gélatine 105
III.3.2 Observations expérimentales 105
III.3.3 Premier exemple typique : analyse approfondie des signaux de détection passive 106
III.3.4 Second exemple typique : évolution variable après chaque tir 119
III.3.5 Bilan des tests dans la gélatine 122
III.4 EXPERIMENTATION IN VITRO : MUSCLE 123
III.4.1 Préparation des échantillons 123
III.4.2 Exemples avec le Système 2 124
III.4.3 Exemple avec le Système 1 : localisation dans la tâche focale 129
III.4.4 Bilan 132
III.4.5 Seuil de nucléation suivant la fraîcheur de la viande 133
III.5 CONCLUSION DU CHAPITRE III 135
III.6 BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE III 136

CHAPITRE IV. SEUIL DE NUCLEATION DE BULLES : SANG *IN VITRO* ET TISSUS CEREBRAUX *IN VIVO* 139

IV.1 SEUIL DE NUCLEATION DE BULLES DANS LE SANG IN VITRO 140
IV.1.1 Composition du sang 140
IV.1.2 Préparation des échantillons 143
IV.1.3 Protocole expérimental 145
IV.1.4 Résultats 153
IV.1.5 Discussion 154
IV.1.6 Conclusion 161
IV.2 SEUIL DE NUCLEATION DANS DES TISSUS CEREBRAUX IN VIVO 162
IV.2.1 Modèle animal 163
IV.2.2 Dispositif expérimental 164
IV.2.3 Eléments des séquences de génération – détection 170
IV.2.4 Résultats : système 1 171
IV.2.5 Résultats : système 2 172
IV.2.6 Conclusion 196
IV.3 CONCLUSION DU CHAPITRE IV 197
IV.4 BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE IV 200

CHAPITRE V. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES 201

V.1 CONCLUSION 201
V.2 PERSPECTIVES 202

CHAPITRE VI. OUVERTURE : EXTENSION AUX AUTRES REGIMES DE NUCLEATION ACOUSTIQUE 203

VI.1 OCCURRENCE DE LA CAVITATION EN REGIME CONTINU : HYPERTHERMIE 203
VI.2 OCCURRENCE DE LA CAVITATION EN REGIME CONTINU : ONDE STATIONNAIRE 205

PUBLICATIONS 207

Introduction

L'excitation ultrasonore d'une bulle, poche de gaz dans une matrice liquide ou viscoélastique, est appelée de manière générale cavitation acoustique. L'initiation de la cavitation peut être obtenue acoustiquement par activation de nucléi gazeux et l'on nomme alors cet évènement : nucléation acoustique de bulle. Dans un milieu, l'initiation de la cavitation se traduit par à l'apparition d'une ou plusieurs inclusions gazeuses de taille micrométrique, qui sont autant de nouvelles sources acoustiques. Chaque évènement de cavitation se traduit en effet par un mouvement des parois de la bulle, et conduit à l'émission d'une onde acoustique rayonnée dans le milieu.

Les bulles sont des objets singuliers en acoustique ultrasonore. La grande compressibilité de leur contenu leur permet en effet d'osciller avec de grandes amplitudes, et façon non linéaire lorsqu'elles sont soumises à de fortes excitations acoustiques [1]. Ces objets possèdent par ailleurs la particularité de pouvoir évoluer en taille, parfois violemment, sous l'impulsion d'ondes ultrasonores -par échange de matière ou fragmentation-, et de changer ainsi leur comportement d'oscillateur. Ils peuvent d'autre part se multiplier sous l'action d'excitations successives et former des nuages de bulles. Les évènements de cavitation peuvent en outre impacter fortement sur leur environnement local [2]-[3] à la fois physiquement (par pression de radiation et microstreaming, et en cas d'implosion : onde de choc et microjet) et chimiquement (production de radicaux libres lors de leur implosion). Lorsque des bulles sont excitées dans un tissu biologique, l'impact sur les cellules peut être important. Il est généralement évité en acoustique médicale pour les applications de diagnostique (imagerie échographique), mais peut-être recherché pour certaines modalités de thérapie acoustique (histotripsie, lithotripsie, cavitation-enhanced heating, drug delivery, ouverture de la barrière hémato-encéphalique …).

Les bulles sont ainsi des sources acoustiques singulières pouvant être générées et excitées acoustiquement dans un milieu, et ayant un impact sur leur environnement proche. Nous nous intéressons particulièrement dans les travaux présentés dans ce manuscrit à la nucléation de bulle sous l'effet d'insonifications courtes et de fortes amplitudes, et utilisons des réseaux de transducteurs piézo-électriques pour enregistrer les émissions ultrasonores résultantes. Ces transducteurs permettent l'enregistrement de signaux radiofréquences (RF) comportant les informations d'amplitude et de phase des ondes ultrasonores les impactant. Les acquisitions

réalisées ici sont de plus ultrarapides car elles sont simultanées sur l'ensemble des capteurs du réseau et peuvent être réalisées à haute cadence (limitée uniquement par le temps de propagation des ultrasons). Ce type d'acquisition est rendu possible par l'utilisation de systèmes électroniques multicanaux programmable en réception, et contenant des mémoires internes suffisantes pour stocker les données RF brutes avant leur transfert à l'utilisateur.

L'acquisition simultanée sur un ensemble de transducteurs, et sur des durées de plusieurs dizaines de microsecondes, présente plusieurs avantages. Tout d'abord, elle permet d'enregistrer en plusieurs points de l'espace le champ acoustique, et de détecter ainsi des fronts d'ondes émises par les sources (active ou passive) du milieu. Ensuite, l'émission par une source ponctuelle telle qu'une bulle étant cohérente spatialement, l'enregistrement multivoie permet d'améliorer la sensibilité de la détection par sommation cohérente des signaux. Les transducteurs piézo-électriques pouvant d'autre part convertir une onde acoustique en signal électrique et inversement, l'acquisition peut être passive - écoute seule - , ou active - réception des échos liés à une onde émise par le réseau pour sonder le milieu. Une acquisition active nécessite en plus l'utilisation d'une électronique d'émission, et suppose de pouvoir passer instantanément du mode émission au mode réception. Enfin, par analogie avec la photographie, le type d'acquisition utilisé permet la capture d'instantanés avec des temps d'exposition (durée d'enregistrement ici) courts, et en mode rafale (plusieurs milliers de fois par seconde). Les informations d'amplitude et de phase absentes des photographies sont de plus accessibles et permettent la comparaison des champs ondulatoires entre deux enregistrements.

Nous allons voir dans le cadre de ce manuscrit de thèse comment l'imagerie ultrasonore ultrarapide peut apporter des réponses à des questions fondamentales : peut-on contrôler et monitorer la nucléation de bulles transitoires in situ ? Comment détecter le seuil de cavitation *in vivo* dans les tissus biologiques ? Les propriétés des acquisitions ultrarapides sur un réseau de transducteur rendent en effet possible la détection d'évènements acoustiques isolés et non reproductibles, dans des environnements simplement diffusant et à évolution lente. En ce qui concerne la nucléation acoustique ceci présente plusieurs intérêts. En effet, la génération des premières bulles dans un milieu sous l'influence d'une excitation ultrasonore n'est pas reproductible à l'identique d'une excitation à l'autre car elle dépend des nucléi contenus dans la zone insonifiée au moment de l'excitation et de l'évolution des bulles formées. La forte cadence permet, d'autre part, de réaliser la détection des émissions acoustiques liées à un événement de nucléation et le suivi des bulles par acquisitions actives. Les tissus biologiques

étant pour l'essentiel simplement diffusant pour les ondes ultrasonores dont la fréquence est de l'ordre du mégahertz, les évènements de nucléation ou de cavitation se produisant en leur sein peuvent être détectés. Une telle détection est impossible optiquement à cause des propriétés de multi-diffusion dans les tissus pour les longueurs d'onde optique.

On s'intéressera dans ce travail de thèse à deux applications dans le domaine des ultrasons médicaux pour cette technique de détection :

- L'utilisation de la nucléation acoustique de bulle comme moyen de génération à distance de sources quasi-ponctuelle pour la focalisation adaptative. On s'intéressera en particulier à la focalisation à travers un milieu fortement abérrateur pour les ondes ultrasonores : le crâne, et à la correction des aberrations dans le but de réaliser ensuite une thérapie thermique ultrasonore transcrânienne.
- La détection de la nucléation des premières bulles dans les milieux biologiques sous l'effet d'insonifications courtes et de forte amplitude. Les techniques actuelles permettent essentiellement la détection de nuages de bulles, cependant la détermination des seuils en pression pour la nucléation de bulles sont cruciaux compte tenu des dommages causés par les bulles sur leur environnement proche. L'approche que nous proposons ici permet d'apporter une solution à l'estimation des seuils de cavitation *in vivo*.

Les travaux effectués autour de ses deux applications constitueront respectivement le Chapitre II puis les Chapitre III et Chapitre IV de ce manuscrit. Le premier chapitre rappellera les connaissances en nucléation et en cavitation acoustique utiles pour saisir les phénomènes physiques et acoustiques mis en jeu.

[1] LEIGHTON, TG, The acoustic bubble, Academic Press, 1997.

[2] MILLER, DL, Overview of experimental studies of biological effects of medical ultrasound caused by gas body activation and inertial cavitation, PROGRESS IN BIOPHYSICS & MOLECULAR BIOLOGY, 93 (1-3): 314-330, JAN-APR 2007

[3] CHURCH, CC; MILLER, MW, Quantification of risk from fetal exposure to diagnostic ultrasound, PROGRESS IN BIOPHYSICS & MOLECULAR BIOLOGY, 93 (1-3): 331-353, JAN-APR 2007

Chapitre I. Etat de l'art

CHAPITRE I. ETAT DE L'ART 11

I.1 NUCLEATION DE BULLES PAR ULTRASONS 12
I.1.1 Milieux d'intérêt 12
I.1.2 Mécanismes de formation des nucléi gazeux 12
I.1.3 Mécanismes de stabilisation des nucléi 13
I.1.4 Déstabilisation des nucléi et formation de bulles 16
I.1.5 Evolution post-déstabilisation 20
I.2 REGIMES DE CAVITATION D'UNE BULLE DANS UN CHAMP ULTRASONORE 22
I.2.1 Les différents régimes 22
I.2.2 Régime de cavitation inertiel 24
I.2.3 Régime de cavitation stable 25
I.3 DETECTION ACOUSTIQUE DE BULLES 27
I.3.1 Détection passive 28
I.3.2 Détection active 29
I.3.3 Autres méthodes de détection 30
I.4 CONCLUSION DU CHAPITRE I 31
I.5 BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE I 33

Ce chapitre, structuré en trois parties, a pour but de passer en revue les différentes étapes, depuis sa création, de la vie d'une bulle dans un champ ultrasonore, ainsi que les méthodes acoustiques permettant sa détection. Sans entrer dans les détails, ce chapitre introduit les notions essentielles nécessaires à la bonne compréhension du manuscrit.

I.1 Nucléation de bulles par ultrasons

Cette partie aborde les principales théories permettant d'expliquer la formation de bulles lors de l'excitation ultrasonore d'un milieu. Il est important de noter qu'on se limitera à décrire la formation de bulles isolées sans tenir compte d'interaction éventuelle entre elles.

I.1.1 Milieux d'intérêt

Les travaux présentés par la suite visant à générer des bulles dans des milieux biologiques, nous nous restreindrons ici aux milieux hétérogènes, aqueux et viscoélastiques, et plus particulièrement les gels aqueux tels que ceux d'agar et de gélatine utilisés couramment en ultrasons comme fantômes de tissus biologiques, ainsi que les tissus biologiques eux-mêmes.

Le caractère hétérogène de ces milieux s'entend ici au sens qu'ils comportent des impuretés et ne sont en aucun cas des substances pures, en opposition à l'eau pure par exemple [I-1]. La présence de ces impuretés conduit à envisager la présence potentielle de nucléi gazeux stabilisés, lesquels servent de noyaux pour la formation de bulles.

Le caractère viscoélastique de ces milieux a des conséquences sur la mobilité des bulles une fois formées. Ces dernières ne vont pas remonter par poussée d'Archimède jusqu'à une quelconque surface mais vont rester piégées dans le milieu.

De nombreuses théories et expériences ont été élaborées pour la nucléation de bulles dans l'eau « impure ». Les milieux étudiés étant aqueux, nous nous y référerons.

I.1.2 Mécanismes de formation des nucléi gazeux

La formation spontanée d'une inclusion gazeuse dans un milieu aqueux est expliquée par deux mécanismes différents : la nucléation homogène et la nucléation hétérogène.

La nucléation homogène est la création d'une inclusion de vapeur au sein d'un liquide du fait des fluctuations d'énergie thermique entre les molécules. C'est un phénomène aléatoire qui se déroule lorsque ces fluctuations font apparaître un groupe de molécules ayant une énergie plus importante que les autres de manière localisée, et que cela conduit à une énergie

locale moyenne suffisante pour que ce groupe soit de façon transitoire en phase gazeuse au sein du liquide. L'inclusion gazeuse ainsi créée est instable et, en l'absence de phénomène extérieur pouvant la stabiliser ou la faire grossir, elle disparaît rapidement. Cependant, les fluctuations d'énergie thermique étant constantes dans le milieu, des inclusions gazeuses se forment et disparaissent en permanence. Le rayon des nucléi générés a été estimé par Church [I-2] de l'ordre du nanomètre.

La nucléation hétérogène est liée à l'apport d'énergie par une source extérieure telle qu'une radiation ou une impureté [I-3]-[I-4]. Une radiation ionisante peut former une paire d'ions, dont le mouvement excite les molécules environnantes. Un pic thermique (« thermal spike ») se forme alors, générant une inclusion de vapeur. Des inclusions gazeuses peuvent aussi se former autour d'impuretés. Ces impuretés peuvent être des molécules ou des particules solides (poussière, défaut de surface …). Ce type de nucléation est favorisé dans les milieux que l'on considère ici.

Quelque soit le mécanisme, les nucléi générés sont instables et tendent à disparaître. Ils peuvent servir eux-mêmes de noyau de formation de bulle. Cependant, le caractère aléatoire de leur formation et la très petite taille des inclusions créées ont conduit à considérer des mécanismes permettant de les stabiliser, notamment sous la forme d'inclusions sous-micrométriques.

I.1.3 Mécanismes de stabilisation des nucléi

Deux modèles principaux sont avancés pour expliquer la stabilisation des nucléi : stabilisation par une peau perméable et stabilisation par une crevasse [I-3]-[I-4].

I.1.3.1 Modèle de peau à perméabilité variable

Le modèle de peau élastique à perméabilité variable a été proposé par Yount [I-5]-[I-6]. Il est basé sur la présence d'impuretés organiques et de tensioactifs dans le milieu. Ces composants s'arrangent autour de l'inclusion gazeuse pour former une peau perméable aux gaz en conditions favorables au grossissement de l'inclusion (flux de gaz du milieu extérieur vers la bulle), ou à sa dissolution (flux de gaz vers le milieu extérieur) tant que sa taille ne décroît pas en deçà d'une valeur limite (dépendant de la peau, et correspondant à une concentration critique des molécules la formant). La peau devient imperméable dès que la bulle est trop petite, ce qui assure à cette dernière une stabilisation contre la dissolution. Les impuretés organiques peuvent être des acides gras ou des protéines.

I.1.3.2 Modèle de la crevasse

Ce modèle proposé par Harvey et al. [I-7] requiert la présence d'une interface solide-liquide présentant des défauts de surface ou des cavités à angle aigu telles que celle de type cône inversé (Figure I-1). Dans les milieux considérés une telle interface peut être obtenue au niveau d'une paroi solide (paroi d'un vaisseau sanguin…) ou sur la surface d'une particule solide (poussière…).

Une poche de gaz piégée dans une crevasse a la possibilité d'ajuster sa pression interne en adaptant le signe (concave ou convexe) et le rayon de la courbure de son ménisque, et de ce fait se stabilise contre la dissolution. Si l'on suppose l'interface gaz-liquide sphérique, la pression dans la poche de gaz à l'équilibre est donnée par l'équation de Laplace -Young:

$$p_{gaz} = p_{liquide} + \frac{2\gamma}{R} \qquad \text{(eq. I-1)}$$

Où γ est le coefficient de tension superficielle, R le rayon de courbure, positif lorsque le centre de courbure est du côté du milieu gazeux.

Pour un liquide non sursaturé en gaz, lorsque la pression dans la poche de gaz est supérieure à celle du liquide (R>0, Figure I-1a), l'interface est convexe et la poche tend à se dissoudre par diffusion des gaz vers le liquide. A mesure de la dissolution, le rayon de l'interface augmente jusqu'à devenir infini (surface plane, Figure I-1b), et la pression dans la poche diminue jusqu'à égaler celle du liquide. La dissolution s'arrête alors si le flux de diffusion est nul. Si le liquide est sous saturé en gaz, la dissolution se poursuit et celui ci pénètre dans la crevasse. La courbure de l'interface devient alors concave et la pression dans la poche inférieure à celle du liquide (Figure I-1c). Par ce mécanisme, une poche de gaz peut se stabiliser contre la dissolution totale en réduisant sa pression interne de façon à assurer un équilibre.

Dans des conditions favorables au grossissement du nucléi (sursaturation en gaz du liquide ou surpression négative par exemple), la poche augmente de volume et son interface peut devenir convexe. Une fois le bord de la crevasse atteint, ainsi que le rayon de courbure positif minimal, si la poche continue de grossir, des bulles libres peuvent être expulsées. C'est ce qui se passe dans un verre de champagne par exemple.

L'approche présentée ici pour comprendre le mécanisme reste très simpliste et ignore notamment les tensions de surface avec le solide. Pour plus de détails, le lecteur pourra se référer à [I-3] et [I-8].

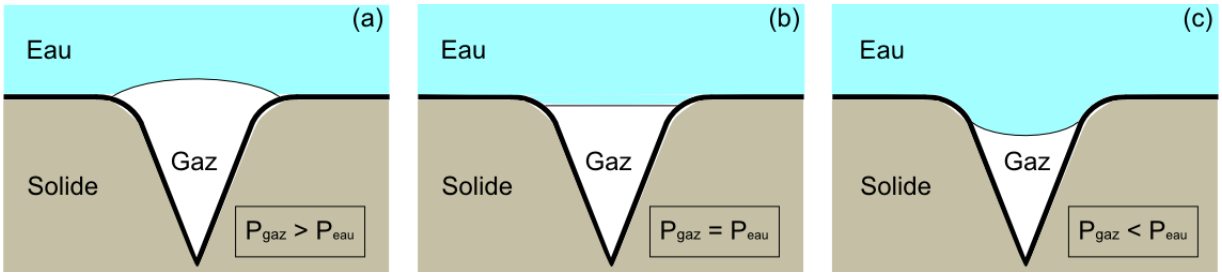


Figure I-1. Mécanisme de stabilisation d'une poche de gaz dans une crevasse de type cône inversé. Le rayon de courbure de l'interface eau-gaz peut s'ajuster suivant le rapport des pressions : (a) le rayon est positif, (b) le rayon est infini, (c) le rayon est négatif.

I.1.3.3 Pertinence des modèles pour les milieux considérés

Les deux modèles cités ci-dessus ont été utilisés pour expliquer la présence de nucléi gazeux dans les gels aqueux de gélatine et d'agar, ainsi que dans les tissus biologiques.

I.1.3.3.1 Gel aqueux

Crum et al [I-9] postulent d'emblé le modèle de crevasse pour expliquer la présence de nucléi dans les gels d'agar. Ils émettent ainsi sans vraiment le préciser l'hypothèse que des particules solides sont présentes dans le gel – poussières voire peut-être grain d'agar non fondu. Yount et al. [I-6] penchent plutôt après des études au microscope de gels d'agarose (forme purifiée d'agar) pour une prédominance des nucléi stabilisés par peau à perméabilité variable.

Pour les gels de gélatine, les nucléi stabilisés par une peau à perméabilité variable dominent selon Yount et al. [I-6]. La présence de nucléi stabilisés par des crevasses est liée selon eux uniquement à la présence potentielle de poussières.

La difficulté de trancher pour un modèle ou l'autre pour les gels illustre bien la controverse autour du mécanisme de stabilisation. De nombreuses publications sur la cavitation postulent la présence de nucléi sans chercher à justifier leur présence et s'intéressent plutôt à la dynamique des bulles déjà formées.

I.1.3.3.2 Tissus biologiques

Pour les tissues biologiques, en particulier *in vivo*, des éléments de preuves ont été apportés pour les deux modèles, mais le sujet est encore très controversé [I-4] et [I-10]. C'est un sujet actif dans la communauté des chercheurs s'intéressant aux accidents de décompression [I-4].

Des crevasses potentielles, notamment aux niveaux de la surface des vaisseaux, ont été identifiées : jonctions intercellulaires entre les cellules endothéliales, et les cavéoles (invaginations de la membrane plasmique) par exemple. Leur géométrie est cependant sans

doute plus complexe que celles des défauts coniques.

D'autre part, l'activité musculo-squelettique pourrait générer des tensioactifs susceptibles de stabiliser des nucléi. Cependant, si les nucléi se trouvent alors libres dans la circulation, ils pourraient être transportés vers d'autres organes et être éliminés.

Chappell et Payne [I-10] distinguent dans leur modèle théorique deux types de nucléi : ceux présents à l'intérieur des tissus, loin des vaisseaux, qui sont supposés sphériques et stabilisés par des tensioactifs, et ceux dans les vaisseaux sanguins pour lesquels l'hypothèse d'une stabilisation par crevasse est faite.

Un réservoir d'inclusions gazeuses sous-micrométriques serait disponible *in vivo* chez les animaux, avec des disparités de distributions suivant les tissus [I-4]. La connaissance de ces nucléi est cependant encore très lacunaire.

I.1.4 Déstabilisation des nucléi et formation de bulles

La formation d'une bulle à partir d'un nucléus suppose son grossissement et donc sa déstabilisation comme inclusion gazeuse de petite taille. A partir d'une situation d'équilibre dans un milieu saturé en gaz, on peut distinguer deux causes principales de déstabilisation : par augmentation de la température ou par diminution de la pression. Nous séparerons ici clairement les deux causes, même si dans la réalité d'une expérience elles peuvent se combiner. De plus, nous nous restreindrons ici aux grossissements engendrés par l'application d'ultrasons, même si d'autres mécanismes hydrodynamiques sont possibles notamment *in vivo* [I-4].

I.1.4.1 Augmentation de température

Lors de sa propagation, une onde ultrasonore transfère une partie de son énergie au milieu sous forme de chaleur par absorption visqueuse. L'absorption dépend de plusieurs paramètres tels que la fréquence de l'onde ultrasonore, la nature du milieu et sa température. Ce phénomène est utilisé à des fins thérapeutiques, notamment pour réaliser des hyperthermies en ultrasons focalisés haute intensité (HIFU : High Intensity Focused Ultrasound) [I-11]. L'élévation de température est d'autant plus importante que la puissance et la durée de l'exposition ultrasonore sont grandes. Lorsque l'on arrête l'application des ultrasons, la température décroît en quelques secondes du fait de la diffusion thermique.

La solubilité de la plupart des gaz diminue avec la température. Une des conséquences de l'augmentation locale de la température d'un milieu aqueux initialement saturé en gaz est

donc une sursaturation locale. En présence d'un nucléus, cette sursaturation entraîne une diffusion des gaz du milieu environnant vers l'inclusion gazeuse qui se met à grossir. De plus, la pression de vapeur saturante de l'eau augmente avec la température. Si elle devient supérieure à la pression ambiante, l'inclusion gazeuse se charge en vapeur. Les transferts de masse mis en jeu ont des échelles de temps lentes compatibles avec celles nécessaires pour engendrer des augmentations de température significatives.

Ces phénomènes de grossissement de nucléi induit par augmentation de température sont appelés ébullition (« boiling » en anglais). Ils apparaissent pour des insonifications longues allant de quelques millisecondes pour les puissances les plus fortes [I-12] à quelques dizaines de secondes.

Nous ne développerons pas ici les différents éléments de théorie permettant de décrire le grossissement d'un nucléi contrôlé par la température. Le lecteur intéressé par ces aspects peut se reporter au chapitre 2 de la référence [I-13].

I.1.4.2 Diminution de la pression

Une diminution prolongée de la pression conduit à des phénomènes similaires de sursaturation en gaz du milieu et de grossissement des nucléi. La solubilité des gaz diminue en effet avec la pression. C'est ce qui se passe lors des accidents de décompression. La diffusion des gaz vers un nucléus gazeux pour le faire grossir est cependant un phénomène lent, la dépression transitoire causée par le passage d'une onde ultrasonore est trop rapide pour que de tels transferts de masse se mettent en place de manière significative. La formation des bulles s'effectue alors par grossissement explosif des nucléi.

I.1.4.2.1 Seuil de Blake

Pour les fréquences utilisées habituellement en acoustique médicale (de l'ordre du MHz), les nucléi gazeux vont répondre à une excitation ultrasonore comme si la dépression engendrée était quasi-statique. En effet, du fait de leur petite taille, l'échelle de temps pour les nucléi -donnée par leur période propre de résonance - est très faible en comparaison de la durée de la dépression engendrée par l'onde. Il existe alors, pour chaque nucléus, un seuil d'instabilité, appelé seuil de Blake [I-14], au-delà duquel l'équilibre défini par l'équation (eq. I-1) est rompu.

Un nucléus grossira de manière explosive si la pression devient inférieure à son seuil de Blake. Ce grossissement explosif s'explique par le fait que la tension superficielle ne peut plus contrôler l'expansion de la bulle une fois que celle-ci atteint une certaine taille liée au

seuil. En dessous du seuil, l'expansion est contenue et est régie par les lois de la thermodynamique (détente isotherme ou adiabatique). Le nucléus est alors dans un régime d'oscillations stables.

Ce seuil a été calculé pour des nucléi sphériques en détente quasi-statique isotherme. Pour une bulle sphérique de rayon R_{eq} suffisamment petit à l'équilibre (avant la perturbation engendrée par l'onde ultrasonore) pour que les effets liés à la tension de surface dominent les effets visqueux et inertiels et $\frac{2\gamma}{R_{eq}} >> p_0$, le seuil de Blake P_B est donné par [I-3] :

$$P_B \approx p_0 + 0.77\frac{\gamma}{R_{eq}} \qquad \text{(eq. I-2)}$$

où p_0 est la pression dans le liquide à l'équilibre.

On observera une déstabilisation du nucléus si la dépression appliquée est supérieure en norme à P_B. On notera que P_B est supérieur à p_0, la pression au sein du liquide doit donc être négative pour que l'on observe une instabilité.

I.1.4.2.2 Taille de la bulle formée

La taille de la bulle formée par grossissement explosif d'un nucléus, n'est pas calculable avec la théorie de Blake. La situation n'est en effet plus quasi-statique et il faut avoir recours à des modèles de dynamique de bulles. Les effets visqueux et inertiels entrent alors en jeu.

Durant cette phase de grossissement, les gaz dissous dans le milieu environnant diffusent dans la cavité. Cependant, du fait de la rapidité de l'expansion et de la lenteur des phénomènes de diffusion, la quantité de matière pénétrant au sein de la bulle est faible et insuffisante pour prévenir d'un collapse violent. La bulle atteint donc une taille maximale puis collapse.

Cette déstabilisation par réduction de pression liée à une onde acoustique ne dépend pas a priori de la durée de l'insonification à condition qu'il y ait au moins un demi-cycle de pression négative. Cependant, pour isoler ce mécanisme de grossissement explosif de ceux par transfert de masse, l'utilisation de signaux brefs voire impulsionnels est préférable. Cela permet notamment de limiter l'échauffement du milieu par absorption visqueuse.

Si les conditions pour être dans un régime quasi-statique ne sont pas atteintes (fréquence d'excitation ou taille de nucléi trop élevée), un modèle de dynamique de bulle contenant les effets visqueux et inertiels, ainsi que la tension de surface est utilisé.

I.1.4.2.3 Mise en évidence expérimentale du grossissement explosif

A notre connaissance, le grossissement explosif d'un nucléus causé par le passage d'une onde acoustique de forte amplitude a été très peu étudié expérimentalement.

Ohl présente dans [I-15] des images optiques de bulles générées dans l'eau avec une onde de choc, et acquises aux moyens d'une caméra ultrarapide. Il tire de ses images l'évolution du rayon de nucléi en fonction du temps lors de leur grossissement explosif, et montre alors que les modèles de dynamique de bulles classique échouent dans la description de ce grossissement. Il émet alors l'hypothèse d'un mécanisme plus complexe de formation de bulles impliquant plusieurs nucléi, sans remettre en cause le seuil de Blake. Les nucléi en jeu dans cette étude expérimentale sont à priori stabilisés par une peau à perméabilité variable.

Une autre étude [I-16], utilisant également une caméra ultrarapide, s'intéresse à la déstabilisation de nucléi stabilisés par des crevasses. Là encore l'excitation est une onde de choc de forte amplitude. Le seuil de pression conduisant à la déstabilisation des nucléi n'est pas analysé ici. Les phénomènes sont plus complexes que pour le grossissement d'un nucléi sphérique du fait de la présence de la particule solide. Les auteurs montrent que la particule reste attachée à la bulle jusqu'à ce que cette dernière atteigne son rayon maximal, mais se détache avant la phase de collapse. Ils développent également deux modèles pour simuler le grossissement explosif.

I.1.4.2.4 Emission acoustique liée à l'expansion explosive d'un nucléus

On trouve peu de références dans la littérature mentionnant des émissions acoustiques par une bulle lors de son grossissement explosif. Les mouvements de la paroi d'une bulle sont cependant source d'ondes sphériques qui se propagent dans le milieu environnant. On peut donc s'attendre à ce que l'expansion rapide d'un nucléi engendre le rayonnement d'une onde acoustique. S'intéressant à des nuages de bulles générés par ondes de choc focalisées, et étudiant ceux-ci à l'aide d'une caméra ultrarapide, Sankin et al [I-17]-[I-20] mentionne la présence d'une seconde « onde de cavitation », ou onde de diffusion acoustique stimulée (« stimulated acoustic scattering » en anglais). Ils l'interprètent comme étant la conséquence de l'expansion des bulles. Ces auteurs font le parallèle avec le claquage optique (« optical breakdown ») qui permet la création de bulles avec une impulsion laser, et parle de claquage acoustique (« acoustical breakdown ») [I-20]. L'onde correspond donc selon eux à la relaxation qui suit le claquage. Cette onde est bien mieux documentée pour des bulles

générées par impulsion laser [I-21]-[I-22] et s'apparente à une onde de choc sphérique divergente.

I.1.5 Evolution post-déstabilisation

De la même manière que le grossissement d'un nucléus peut être lent ou explosif, la bulle formée peut collapser violement ou évoluer lentement (dissolution, oscillations stables …). Dans la continuité du grossissement explosif, le cas du collapse est traité en premier ici.

I.1.5.1 Phase de collapse

I.1.5.1.1 Le collapse

Une bulle ayant subi un grossissement explosif de plusieurs fois sa taille initiale (à partir d'un petit nucléus), va s'effondrer naturellement sous effet de la pression hydrostatique du liquide environnant une fois son rayon maximal atteint (vitesse d'expansion nulle). On parle alors de collapse inertiel. Ce collapse est suivi de rebonds, dont l'amplitude décroît à chaque nouvelle expansion due aux pertes d'énergie par dissipation (visqueuse, thermique, radiation …). Si la phase d'expansion de l'inclusion gazeuse est suivie par une phase de recompression de l'onde acoustique, le collapse est alors accéléré.

De nombreux modèles de dynamique de bulle ont été étudiés pour décrire ce collapse, et plus généralement le comportement d'une bulle en réponse à un champ acoustique (ils sont reportés dans [I-3]). Le plus simple est celui dit de Rayleigh-Plesset, qui décrit le comportement d'une bulle sphérique d'un rayon R en fonction du temps t avec l'équation différentielle suivante:

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{1}{\rho}(p_g - p_0 - p_{ac}(t) - 4\eta\frac{\dot{R}}{R} - \frac{2\gamma}{R}) \qquad \text{(eq. I-3)}$$

où p_g est la pression des gaz dans la bulle, p_0 la pression hydrostatique à l'équilibre, p_{ac} la surpression acoustique, ρ est la masse volumique du liquide, η le facteur de viscosité, et γ le coefficient de tension superficielle.

Les rebonds de la bulle sont liés à la forte compression de la matière en son sein lors du collapse initial : celle-ci va subir de nouvelles expansions suivies de collapses dont l'amplitude décroît pour cause de dissipation.

A la fin du collapse, alors que la bulle atteint son rayon minimum, des irrégularités de forme peuvent se développer, et être encore plus prononcées sur les rebonds. Ces irrégularités sont dues aux très grandes valeurs de $\ddot{R}$ prises pendant la phase de rebond. Elles ne sont pas

prises en compte dans la plupart des modèles qui supposent une conservation de la symétrie sphérique, et peuvent parfois conduire à des fragmentations de la bulle après rebond, ce qui contribue à la formation de nouveaux nucléi.

Proche d'une paroi ou d'une autre bulle une forte asymétrie peut se développer, et conduire à un phénomène de collapse asymétrique ou jet [I-13]. Ces jets puissants sont responsables de l'usure des hélices de bateaux, et pourrait avoir des conséquences *in vivo* dans le domaine médical.

I.1.5.1.2 Emissions acoustiques liées aux collapses

Lors du collapse d'une bulle, la vitesse atteinte par ses parois peut être de l'ordre de la vitesse du son dans l'eau (Nombre de Mach ≈ 1), une onde de choc sphérique divergente est alors émise dans le milieu. Les collapses des rebonds successifs émettent aussi des ondes de choc. Ces différentes ondes de choc ont été mises en évidence et mesurées expérimentalement sur une bulle isolée [I-23].

I.1.5.1.3 Après collapse

Si la bulle n'est pas fragmentée après ces collapses successifs, son comportement va différer grandement suivant qu'elle est ou non soumise à un champ acoustique, c'est-à-dire si elle est libre d'évoluer ou si elle est contrainte d'osciller.

Si elle est libre d'évoluer, c'est-à-dire en cas de déstabilisation du nucléus par une excitation impulsionnelle, une fois la phase de collapse passée, les oscillations de la bulle vont s'atténuer et celle-ci va arrêter de pulser. Son rayon d' « équilibre » est à priori plus grand que celui du nucléus initial, du fait du faible transfert de masse pendant la phase de grossissement [I-24]. La bulle va ensuite se dissoudre progressivement du fait de la diffusion de gaz vers le liquide (gouvernée par la tension de surface, la pression statique et le gradient de concentration en gaz).

En présence d'un champ acoustique, l'évolution de la bulle dépend de son rayon après la phase de collapse, et de l'amplitude de l'onde. Différents régimes de cavitation peuvent se mettre en place ; ils seront décrits dans la partie I.2 de ce chapitre.

I.1.5.2 Evolution lente

Théoriquement, dans les cas de grossissement par transfert de masse à partir d'une solution sursaturée, les nucléi et bulles vont grossir jusqu'à ce que l'équilibre thermodynamique défini par la loi de Henry soit atteint. Lorsque la cause de ce grossissement disparaît, ces bulles vont se dissoudre.

En présence d'un champ acoustique, les bulles vont osciller suivant différents régimes en fonction des paramètres de la bulle et l'excitation (voir partie I.2 de ce chapitre). La variation de la température du fluide environnant n'est en général pas un élément pris en compte dans les modèles utilisés, car cela complique le problème. Une forme de l'équation de Rayleigh-Plesset prenant en compte la température de façon explicite est disponible dans la référence [I-13] (équation 2.12).

I.2 Régimes de cavitation d'une bulle dans un champ ultrasonore

Pour une bulle contrainte d'osciller dans un champ ultrasonore, on distingue différents régimes délimités par des seuils. Ceux-ci seront décrits succinctement dans cette partie. Il est important de noter que l'on s'intéresse dans cette partie à des bulles ayant déjà nucléé, donc plus grandes (de taille micrométriques) que les nucléi présentés dans la partie I.1.

I.2.1 Les différents régimes

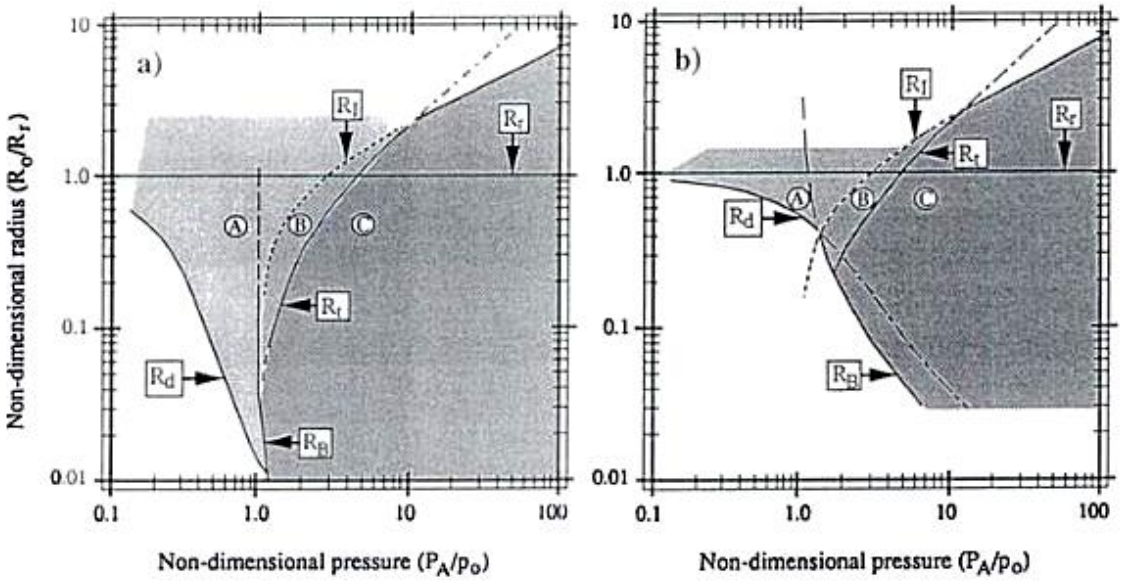


Figure I-2. Diagrammes de prédiction du régime de cavitation acoustique d'une bulle dans l'eau saturée en air et pour des fréquences d'excitation de (a) 20kHz et (b) 1MHz. La température de l'eau est prise égale à 20°C. En abscisse, la pression acoustique adimensionnée par la pression hydrostatique p_0=1bar. En ordonnée, le rayon initial de la bulle adimensionné par le rayon résonnant R_r à la fréquence considérée (d'après Apfel [I-26]).

Les différents régimes de cavitation et leurs limites ont été représentés sur forme de diagrammes par Apfel [I-25]. Les diagrammes obtenus pour deux fréquences ultrasonores différentes (20kHz et 1MHz), et pour de l'eau saturée en gaz sont reportés sur la Figure I-2. Il est important de noter que ces diagrammes sont basés sur des modèles théoriques faisant l'hypothèse d'une bulle restant sphérique. Les limites sont donc approximatives.

Les différentes lignes du diagramme correspondent aux seuils théoriques tels qu'ils pouvaient être calculés en 1981 :

- La ligne R_B correspond au seuil de Blake. Au dessus de ce seuil, les bulles vont subir un grossissement explosif.
- La ligne R_d correspond au seuil de diffusion rectifiée. Au-delà de ce seuil les bulles peuvent grossir au cours de leurs oscillations.
- La ligne R_t correspond à la limite supérieure pour qu'une bulle puisse rentrer dans un régime de cavitation inertielle, c'est-à-dire un régime de comportant des phases de collapse.
- La ligne R_I correspond au « rayon inertiel ». C'est un seuil arbitraire définissant la limite au-delà de laquelle les effets inertiels doivent être pris en compte pour le seuil de grossissement explosif. L'hypothèse selon laquelle le terme de tension de surface domine les termes inertiels et visqueux (faite pour le calcul du seuil de Blake), est considérée par Apfel comme n'étant plus valable au delà de ce seuil.
- La ligne R_r correspond à une bulle résonnante.

Ces seuils délimitent ainsi plusieurs régions :

- Région A : les bulles peuvent grossir par diffusion rectifiée
- Région B : les bulles peuvent grossir par diffusion rectifiée ou par effet mécanique direct, mais ne peuvent pas subir de collapse inertiel
- Région C : les bulles subissent des collapses inertiels
- Les bulles en dessous du seuil de Blake et du seuil de diffusion rectifiée se dissolvent au cours de leurs oscillations (à moins qu'elles soient stabilisées comme les bulles encapsulées servant d'agents de contraste)

Deux grands régimes de cavitation peuvent être délimités :

- Le régime de cavitation inertiel coïncidant ici avec la région C
- Le régime de cavitation stable comprenant toutes les autres régions à l'exclusion de la région C

Ces deux régimes vont être explicités dans les deux parties suivantes.

I.2.2 Régime de cavitation inertiel

I.2.2.1 Définition

La définition exacte de la cavitation inertielle est sujette à controverse. Toutefois, il est établi que l'évolution d'une bulle dans ce régime de cavitation comporte deux phases. Premièrement, un grossissement explosif, mais qui peut avoir lieu pour une bulle plus grosse qu'un nucléus. Deuxièmement, un collapse inertiel concentrant suffisamment d'énergie. C'est le régime qui permet à un nucléus de devenir une bulle et que nous avons décrit dans la I.1^{ière} partie de ce chapitre. Le débat sur la définition se situe dans la quantification du « suffisamment d'énergie ». Différentes approches théoriques, regroupées dans [I-3], ont été utilisées pour définir un seuil. Deux critères principaux sont utilisés :

1) le rapport entre le rayon initial de la bulle et le rayon maximum atteint à l'issue de la phase de grossissement doit être supérieur à 2 environ : $R_{max}/R_o \geq \approx 2$,

2) la température du gaz après le collapse doit atteindre 5000 K [I-27].

Expérimentalement il est assez difficile de vérifier ces critères, l'émission acoustique des bulles est donc couramment utilisée.

I.2.2.2 Emission acoustique

Une bulle dans un milieu aqueux est avant tout un diffuseur acoustique. Une onde acoustique incidente sera donc diffusée par la bulle. Pour les pressions acoustiques mises en jeu dans le régime de cavitation inertielle, cette diffusion est fortement non linéaire. Le terme "diffusion non linéaire" comprend ici à la fois la diffusion de l'onde incidente et les émissions acoustiques éventuelles. Un premier collapse, précédant la phase d'expansion explosive et lié à une compression de la bulle, peut en effet avoir lieu [I-28], et conduire à l'émission d'une onde de choc. Si l'excitation est impulsionnelle, comme dans le cas d'une onde de choc focalisée, la diffusion non linéaire par la bulle peut être détectée [I-29].

La phase de collapse successive au grossissement explosif de la bulle conduit à l'émission d'une onde de choc comme vu dans la partie I.1.5.1.2. En présence d'un nuage de bulles, la combinaison des collapses des différentes bulles le formant génère un bruit large bande continu caractéristique de la cavitation inertielle, ainsi qu'un bruit audible (et souvent désagréable). Des composantes harmoniques et sous harmoniques du champ incident sont également détectées, principalement pour des insonifications longues.

I.2.2.3 Influence de la fréquence sur le seuil de cavitation inertiel

Différents paramètres peuvent retarder le grossissement explosif d'une bulle durant la phase de décompression d'une onde ultrasonore en entravant son grossissement initial : la tension de surface, l'inertie du fluide et sa viscosité. Si le retard est important, le rayon maximal atteint par la bulle à l'issue de la phase d'expansion (limitée en temps par la recompression du fluide par l'onde) peut être insuffisant pour engendrer un collapse violent et permettre à la bulle d'entrer dans un régime de cavitation inertielle.

Comme nous l'avons déjà vu précédemment, la taille des bulles influe sur l'importance relative des mécanismes conduisant à ce retard. Pour les petites bulles, la tension de surface domine les effets inertiels et visqueux du liquide tandis que pour les grosses bulles, les effets inertiels et visqueux sont importants, et s'opposent à l'expansion de la bulle.

La fréquence de l'excitation ultrasonore est également un paramètre influant. Les effets inertiels et visqueux augmentent en effet avec la fréquence (sauf pour les très petites bulles, telles que les nucléi, pour lesquelles seule la tension de surface contrôle le grossissement explosif). Et, lorsque la fréquence diminue, la tension de surface devient à nouveau un paramètre important et on tend vers une situation quasi-statique. Il est également important de noter que la fréquence définie la durée de la phase d'expansion d'une bulle, et influe donc directement sur le rayon maximal atteint.

Les effets de l'augmentation de la fréquence acoustique peuvent être contrecarrés par une augmentation de la cause de l'expansion des bulles à savoir la pression acoustique. Ainsi, la pression acoustique nécessaire pour entrer dans le régime de cavitation inertiel augmente avec la fréquence. A basse fréquence, le seuil de Blake impose une pression acoustique plancher.

I.2.3 Régime de cavitation stable

Le régime de cavitation stable couvre un large spectre de comportement de bulles incluant les oscillations linéaires et non linéaires de bulles. Une bulle se comporte comme un oscillateur linéaire lorsque la pression acoustique de l'onde excitatrice est faible. Dans ce régime, la présence d'une résonance naturelle des bulles est utilisée. Pour des pressions acoustiques plus importantes, la bulle réagit de façon non linéaire sans toutefois collapser.

I.2.3.1 Résonance

La fréquence naturelle d'une bulle, couramment appelée fréquence de résonance de Minnaert [I-3] (exprimée ici pour un liquide) est donnée par :

$$f_M = \frac{1}{2.\pi.R_0}\sqrt{\frac{3.\gamma.p_0}{\rho}} \qquad \text{(eq. I-4)}$$

avec R_0 le rayon de la bulle à l'équilibre, p_0 la pression hydrostatique, ρ la masse volumique du liquide environnant et γ le coefficient de tension superficielle

Dans l'eau et pour une pression hydrostatique de 1bar, la formule se simplifie en :

$$f_M \approx \frac{3.3MHz.\mu m}{R_0} \qquad \text{(eq. I-5)}$$

En régime d'oscillation stable, la section efficace de diffusion de la bulle augmente grandement proche de la résonance [I-3].

La présence d'un milieu élastique environnant la bulle va déplacer la fréquence de résonance vers les hautes fréquences par rapport à celle calculée pour un milieu liquide équivalent. Ceci est lié au changement de raideur du milieu.

Une fois qu'elle a subi un collapse, une bulle va osciller (rebonds) à sa fréquence propre, à savoir la fréquence de Minneart [I-30].

I.2.3.2 Diffusion rectifiée

Une bulle (libre et non stabilisée) dans un liquide saturé en gaz a tendance à se dissoudre, car la pression dans la bulle est supérieure à celle dans le liquide du fait de la tension superficielle (cf (eq. I-1)). La concentration en gaz dissous au voisinage de la bulle est donc supérieure à celle dans le milieu ce qui cause un flux de diffusion qui vide la bulle.

La diffusion rectifiée est un effet non linéaire impliquant un transfert de masse du liquide vers la bulle lors de son oscillation. Lors de la phase de décompression d'une onde acoustique, la bulle augmente de taille et le gaz tend à diffuser depuis le liquide vers la bulle car la pression partielle de gaz dans la bulle diminue. Pendant la phase de recompression, la bulle diminue de taille et le gaz se re-dissout. Deux effets non linéaires interviennent alors, et conduisent à un transfert de gaz du liquide vers la bulle. Premièrement, la surface d'échange entre le milieu environnant et la bulle est plus importante lors de la phase de dépression que celle de compression. Ainsi, la quantité de gaz entrant dans la bulle au cours d'un cycle est légèrement supérieure à celle qui sort. Le flux net de gaz est proportionnel au carré de la pression acoustique. Deuxièmement, la couche de diffusion dans le liquide est étirée et donc plus fine lorsque la bulle est en expansion. Ainsi le flux de diffusion est plus important pendant la phase de décompression de l'onde [I-3]. Cet effet est à nouveau proportionnel au

carré de la pression acoustique.

Le phénomène de diffusion rectifiée entre en compétition avec la tension superficielle, et pour une pression acoustique suffisante, la bulle a tendance à croître en moyenne, ou plus précisément à augmenter sa masse de gaz et donc son rayon d'équilibre. Ce seuil de pression acoustique définit le seuil de diffusion rectifiée.

Il est important de noter que le grossissement de la bulle par diffusion rectifiée est lent en comparaison du grossissement explosif observé en régime de cavitation inertielle. Cependant, ce phénomène peut permettre aux nucléi gazeux de grossir suffisamment pour être déstabilisés efficacement par une excitation acoustique subséquente [I-13].

I.2.3.3 Emission acoustique

En dehors des régimes de faible excitation, la bulle est un oscillateur non linéaire. Il en résulte en régime de cavitation stable une production d'harmonique, de fréquence égale à un multiple entier de la fréquence d'excitation, mais également d'ultra-harmoniques et de sous harmoniques de fréquence : $f_{n,m} = \frac{n}{m} f_0$ avec f_0 la fréquence d'excitation et n et m deux entiers naturels. Ces non linéarités sont d'autant plus marquées que l'amplitude de l'onde acoustique est grande.

La génération de ces fréquences fractions entières de la fréquence d'excitation peut être observée pour des excitations longues. Elle peut s'expliquer par des oscillations chaotiques de bulles sphériques (dynamique imprédictible et complexe) [I-31]-[I-32]. Ces oscillations chaotiques expliqueraient également le bruit large bande mesurable en présence d'un nuage de bulles en régime de caviation stable. Ce bruit est plus faible qu'en régime de cavitation inertielle.

I.3 Détection acoustique de bulles

La détection acoustique de bulles peut être passive ou active. La détection passive utilise les bulles en tant que sources acoustiques actives (émission résultant de la génération ou de l'excitation des bulles), tandis que la détection active s'intéresse aux bulles en tant que diffuseurs générés dans le milieu. Pour des bulles générées par ultrasons, le transducteur utilisé pour la détection est en général distinct de celui servant à la génération des bulles.

On s'intéresse ici uniquement aux méthodes applicables pour les milieux biologiques, et en particulier extracorporelles pour être utilisables *in vivo*. Sans être totalement exhaustif, nous

décrirons les principales techniques utilisées.

I.3.1 Détection passive

Lors de la détection passive de bulles, le transducteur de détection est utilisé uniquement en réception. La source d'excitation des bulles ou de leur nucléi est en général autre. Cette détection peut donc être continue dans le temps.

I.3.1.1 Type de signaux

Le type de signaux permettant de détecter les bulles en détection passive diffère en fonction du régime de cavitation, et correspond aux émissions acoustiques référencées dans les parties I.2.2.2 et I.2.3.3 de ce chapitre.

La détection passive de la cavitation stable est liée à la génération de signaux harmoniques, sous harmonique, et ultra-harmonique par les bulles.

La détection passive de la cavitation inertielle peut se faire par détection de « clics » ou « pops » audibles [I-33], mais se fait généralement par détection d'un bruit continu dépassant un certain niveau. Ce bruit continu peut être recherché dans une gamme de fréquences très supérieures à la fréquence d'excitation pour s'affranchir de la détection des signaux harmoniques pouvant être générés par oscillation non linéaire [I-34].

I.3.1.2 Transducteurs utilisés

Les transducteurs utilisés pour la détection passive sont en général large bande en réception, et de grande surface. Trois exemples couvrant les différents types de transducteurs utilisés sont donnés ici. Coussios et al [I-34] utilisent un transducteur focalisé de fréquence centrale 15MHz alors que l'excitation de bulles se fait à 1MHz dans leur étude. Ils détectent ainsi le bruit blanc haute fréquence. Un transducteur plan non focalisé, de fréquence centrale 1MHz est utilisé par Madanshetty et al [I-35], pour une excitation à 755kHz. Récemment plusieurs équipes ont opté pour des réseaux linéaires de transducteurs ultrasonores [I-36]-[I-38] de fréquence centrale 7.5MHz pour des fréquences d'excitations comprises entre 500kHz et 2.5MHz. L'utilisation de réseaux leur a permis de réaliser des images passives de bulles.

Des hydrophones aiguille, large bande, sont également employés [I-39], cependant leur faible surface active les rend peu sensibles.

I.3.1.3 Difficulté d'interprétation

La difficulté est de trouver un signal caractéristique des bulles. L'émission de seconde

harmonique utilisée dans de nombreuses études comme signe de la présence de cavitation acoustique [I-40], peut également avoir pour cause la propagation non linéaire dans le milieu, et de ce fait n'est pas très spécifique de la présence de bulles.

D'autre part, pour les critères liés au bruit large bande ou aux fréquences fraction entière de la fréquence d'excitation, la distinction entre la cavitation stable ou inertielle est surtout une question de niveau, ce qui rend difficile l'application de ce critère pour discriminer entre les deux types de cavitation en présence d'un grand nombre de bulles [I-41].

I.3.2 Détection active

En détection active de bulles, les transducteurs sont utilisés à la fois en émission et réception. Les échos de bulles sont détectés, ce qui implique la présence de bulles dans le milieu avant la phase d'émission de la détection active. Les signaux de détection et de génération de bulles sont distincts dans ce type de détection.

I.3.2.1 Type de signaux

La présence de bulles dans le milieu peut se traduire de différentes façons en détection active. Si la détection peut se faire avant et après la génération des bulles, l'apparition de diffuseurs dans le milieu se traduit par des échos supplémentaires. Ce critère est généralement utilisé lorsque la détection se fait en utilisant des images B-mode. Des séquences Doppler peuvent également être utilisées pour la détection de bulles à condition que celles-ci soient en mouvement [I-42]. Par ailleurs, l'amplitude des échos correspondant à une bulle est proportionnelle à sa taille. Si cette amplitude change, les variations peuvent être utilisées pour détecter et déterminer des paramètres de la bulle.

En cavitation inertielle, il s'agit d'enregistrer les échos de bulles dont les variations de taille sont transitoires. Ceci se traduit [I-35] par des variations brèves de l'enveloppe du signal d'écho, et qui sont caractéristique de ce type de cavitation.

En cavitation stable, les bulles détectées ont une durée de vie longue. Des méthodes utilisant les oscillations non linéaires des bulles telles que l'inversion de pulse (PI, « pulse inversion ») et la modulation d'amplitude (AM, « amplitude modulation ») peuvent être utilisées. Elles sont d'autant plus sensibles que la bulle est proche de la résonance. Ces méthodes ont principalement été développées pour la détection de bulles stabilisées (agents de contrastes ultrasonores) [I-43].

I.3.2.2 Transducteurs utilisés

Les signaux acoustiques émis pour la détection active sont brefs. D'autre part, l'émission et la réception par le même transducteur supposent une électronique capable de passer d'un mode à l'autre. Trois exemples de transducteurs utilisés sont donnés ici.

Pour la détection de la cavitation transitoire, Madanshetty et al [I-35] utilisent un transducteur focalisé de fréquence centrale 30MHz (détecteur mis au point par Ronald Roy). Les signaux émis sont des impulsions de 10µs. Un transducteur plan non focalisé de fréquence centrale 5MHz a été utilisé par Chen et al [I-44]. Tandis qu'Ivey et al. [I-42] utilisent une barrette ultrasonore de fréquence centrale 5MHz pour réaliser leurs images B-mode et 10MHz pour l'imagerie Doppler.

I.3.2.3 Difficulté d'interprétation

La difficulté principale dans un milieu diffusant est de s'affranchir des perturbations engendrées par les diffuseurs du milieu, principalement en présence de mouvements. Les fréquences d'émission et de détection étant les mêmes des faux positifs peuvent apparaître. D'autre part, les diffuseurs du milieu peuvent masquer la présence de bulles et donc imposer une taille de bulles minimale détectable ou un nombre critique de bulles.

Par ailleurs, l'émission active peut interférer avec le processus de génération de bulle même à basse puissance si les signaux de détection et de génération arrivent en même temps dans la zone d'intérêt [I-35]. Ceci peut conduire à une sous évaluation du seuil de cavitation dans le milieu.

I.3.3 Autres méthodes de détection

La plupart des autres méthodes de détection ne sont pas applicables *in vivo* car elles nécessitent l'injection d'une substance chimique et/ou de travailler dans un milieu transparent [I-40]. Les méthodes optiques reposent ainsi soit sur une observation directe des bulles, soit sur la détection de lumière produite par les bulles par sonoluminescence ou chimioluminescence. Les méthodes sono-chimiques utilisent quand à elles les conditions extrêmes de température et de pression accessible au sein d'une bulle lors de son collapse inertiel pour réaliser des réactions chimiques à forte barrière d'énergie. Le dosage des substances produites permet de remonter à la quantité de cavitation inertielle générée.

L'étude histologique des tissus biologique peut révéler la présence de dommages causés par des bulles, et donc servir de méthode de détection de cavitation. Cependant cette méthode

nécessite la formation de lésions et donc d'un nombre de bulle important pour les engendrer. Cette méthode est donc invasive et peu sensible.

I.4 Conclusion du chapitre I

Dans un milieu initialement sans bulle et insonifié à une pression acoustique suffisante, une bulle peut apparaître par grossissement d'un nucléus gazeux. Le seuil d'apparition de cette bulle est lié au nucléus dont elle est issue, et notamment à la taille initiale de celui-ci. Si le grossissement de la bulle a pour cause la dépression transitoire due à la propagation de l'onde, des émissions acoustiques vont vraisemblablement se produirent dés l'événement de génération, faisant de la bulle en formation une source active. Une fois formée, la bulle se comporte comme un diffuseur pour les excitations ultrasonores ultérieures ; ses oscillations dans les champs acoustiques peuvent être non linéaires, et elle peut entrer en régime de cavitation stable ou inertielle. Elle est alors détectable acoustiquement comme source acoustique secondaire. Si aucun mécanisme ne s'oppose à sa dissolution ou si les collapses qu'elle subit conduisent à sa fragmentation, la bulle finit par disparaître.

En présence d'autres bulles dans un voisinage immédiat, comme par exemple dans un nuage de bulles, de fortes interactions entre les bulles perturbent le comportement décrit ci-dessus (champ acoustique local différent, pression de radiation inter-bulles, coalescence, oscillations asymétriques…) et il convient alors de considérer non plus des bulles individuelles mais plutôt une population de bulles [I-45]. Les phénomènes de populations et les évolutions temporelles du nuage sont alors complexes et peu contrôlés. C'est cependant ce type de comportement qui est souvent détecté acoustiquement, faute d'une grande sensibilité et spécificité de la méthode de détection (par exemple en détection passive utilisant le bruit large bande).

Pour des applications dans les tissus biologiques, il est pourtant important d'étudier expérimentalement la génération et le comportement de bulles isolées. Ces données sur des bulles individuelles sont en effet peu connues, et constituent la base des comportements au sein d'un nuage. De plus, la formation d'un ensemble de bulles résulte généralement de la génération de bulles isolées qui conduisent à la formation de nouvelles bulles voisines en se fragmentant et/ou radiant des champs de forte amplitude.

On s'intéressera dans cette thèse à des bulles générées acoustiquement et dans la mesure du possible à des bulles isolées, et on essaiera de répondre à quelques questions particulières :

- De telles bulles peuvent-elles être générées à distance et utilisées comme sources acoustiques transitoires et, afin de guider des techniques de correction d'aberration adaptatives telles que le retournement temporel ?
- Peut-on suivre acoustiquement l'évolution d'une bulle générée dans les tissus biologiques depuis sa création ?

I.5 Bibliographie du chapitre I

[I-1] HERBERT, Eric, Cavitation acoustique dans l'eau pure (Thèse), Université Denis Diderot - Paris VII, 2006

[I-2] CHURCH, CC., Spontaneous homogeneous nucleation, inertial cavitation and the safety of diagnostic ultrasound, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 28 (10): 1349-1364, OCT 2002

[I-3] LEIGHTON, TG, The acoustic bubble, ACADEMIC PRESS, 1997.

[I-4] BLATTEAU, JE; SOURAUD, JB; GEMPP, E; et al., Gas nuclei, their origin, and their role in bubble formation, AVIATION SPACE AND ENVIRONMENTAL MEDICINE, 77 (10): 1068-1076, OCT 2006

[I-5] YOUNT, DE. , Skins of varying permeability - stabilization mechanism for gas cavitation nuclei, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 65 (6): 1429-1439, 1979

[I-6] YOUNT, DE; GILLARY, EW; HOFFMAN, DC, A microscopic investigation of bubble formation nuclei JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 76 (5): 1511-1521, 1984

[I-7] HARVEY, EN; BARNES, DK; MCELROY, WD; et al., Bubble formation in animals I. Physical factors JOURNAL OF CELLULAR AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY, 24 (1): 1-22, AUG 1944

[I-8] MORCH, KA, Cavitation nuclei: experiments and theory, JOURNAL OF HYDRODYNAMICS, 21 (2): 176-189, APR 2009

[I-9] CRUM, LA; DANIELS, S; TERHAAR, GR; et al., Ultrasonically induced gas bubble production in agar based gels .2. theoretical-analysis ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 13 (9): 541-554, SEP 1987

[I-10] CHAPPELL, MA; PAYNE, SJ, A physiological modèle of the interaction between tissue bubbles and the formation of blood-borne bubbles under decompression, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, 51 (9): 2321-2338, MAY 2006

[I-11] TER HAAR, G; COUSSIOS, C, High intensity focused ultrasound: Physical principles and devices, INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA, 23 (2): 89-104, MAR 2007

[I-12] CANNEY, MS; KHOKHLOVA, TD; KHOKHLOVA, VA; BAILEY, MR; et al., Tissue Erosion Using Shock Wave Heating and Millisecond Boiling in HIFU Fields, 9TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THERAPEUTIC ULTRASOUND: ISTU—2009, AIP Conf. Proc. 1215, 2010

[I-13] BRENNEN, CE, Cavitation and Bubble Dynamics, OXFORD UNIVERSITY PRESS, NEW YORK, 1995

[I-14] NEPPIRAS, EA; NOLTINGK, BE. Cavitation produced by ultrasonics – theoretical conditions for the onset of cavitation PROCEEDINGS OF THE PHYSICAL SOCIETY OF LONDON SECTION B, 64 (384): 1032-1038, 1951

[I-15] OHL, CD, Cavitation inception following shock wave passage, PHYSICS OF FLUIDS, 14 (10): 3512-3521, OCT 2002

[I-16] BORKENT, BM; ARORA, M; OHL, CD; et al., The acceleration of solid particles subjected to cavitation nucleation, JOURNAL OF FLUID MECHANICS, 610: 157-182, SEP 2008

[I-17] TESLENKO, VS, Transformation of rarefaction waves into shock waves under focused shocks in a liquid, 20th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SHOCK WAVES, Pasadena, U.S.A., 511-512, 1995

[I-18] SANKIN, G; METTIN, R; GEISLER, R; TESLENKO, V; and LAUTERBORN, W, Early stage of bubble dynamics and luminescence in water in a converging shock reflected by a free surface, FORTSCHRITTE DER AKUSTIK - DAGA 2001, 258-259, 2001.

[I-19] SANKIN, GN, Cavitation under spherical focusing of acoustic pulses, ACOUSTICAL PHYSICS, 52 (1): 93-103, JAN 2006

[I-20] TESLENKO, VS, Electrical, laser and acoustic breakdown of a liquid, resemblance and distinctions, PROCEEDINGS OF THE 2002 IEEE 14TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON DIELECTRIC LIQUIDS, : 163-166, 2002

[I-21] SCHAFFER, CB; NISHIMURA, N; GLEZER, EN; et al. , Dynamics of femtosecond laser-induced breakdown in water from femtoseconds to microseconds, OPTICS EXPRESS, 10 (3): 196-203, FEB 2002

[I-22] AGLYAMOV, SR; KARPIOUK, AB; BOURGEOIS, F; et al. ,Ultrasound measurements of cavitation

bubble radius for femtosecond laser-induced breakdown in water, OPTICS LETTERS, 33 (12): 1357-1359, JUN 2008

[I-23] MATULA, TJ; HALLAJ, IM; CLEVELAND, RO; et al. , The acoustic emissions from single-bubble sonoluminescence, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 103 (3): 1377-1382, MAR 1998

[I-24] SAPOZHNIKOV, OA; KHOKHLOVA, VA; BAILEY, MR; et al. , Effect of overpressure and pulse repetition frequency on cavitation in shock wave lithotripsy, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 112 (3): 1183-1195 Part 1, SEP 2002

[I-25] APFEL, RE, Acoustic cavitation prediction, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 69 (6): 1624-1633, 1981

[I-26] APFEL RE, Methods in Experimental physics, Vol. 19, Edmonds PD ed. , ACADEMIC PRESS, NEW YORK, 355-413, 1981

[I-27] APFEL, RE; HOLLAND, CK, Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, low-duty cycle diagnostic ultrasound, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 17 (2): 179-185, 1991

[I-28] CHURCH, CC, A theoretical study of cavitation generated by an extracorporeal shock wave lithotripter, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 86:215–227 , 1989

[I-29] BAILEY, MR; PISHCHALNIKOV, YA; SAPOZHNIKOV, OA; et al. , Cavitation detection during shock-wave lithotripsy, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 31 (9): 1245-1256, SEP 2005

[I-30] YOUNG, FR, Cavitation, IMPERIAL COLLEGE PRESS, LONDON (1999)

[I-31] FENG, ZC; LEAL,LG, Nonlinear Bubble Dynamics, ANNUAL REVIEW OF FLUID MECHANICS, 29(1), 201-243, JAN 1997

[I-32] LAUTERBORN, W; HOLZFUSS, J; BILIO, A, Chaotic Behavior in Acoustic Cavitation, IEEE ULTRASONICS SYMPOSIUM PROCEEDINGS, 2(1-4), 801-810, NOV 1994

[I-33] ROY, RA; ATCHLEY, AA; CRUM, LA; et al. , A precise technique for the measurement of acoustic cavitation thresholds and some preliminary-results, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 78 (5): 1799-1805, 1985

[I-34] COUSSIOS, CC; FARNY, CH; TER HAAR, G; et al. , Role of acoustic cavitation in the delivery and monitoring of cancer treatment by high-intensity focused ultrasound (HIFU), INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA, 23 (2): 105-120, MAR 2007

[I-35] MADANSHETTY, SI; ROY, RA; APFEL, RE, Acoustic microcavitation - its active and passive acoustic detection, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 90 (3): 1515-1526, SEP 1991

[I-36] FARNY, CH; HOLT, RG; ROY, RA, Temporal and spatial detection of HIFU-induced inertial and hot-vapor cavitation with a diagnostic ultrasound system, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 35 (4): 603-615, APR 2009

[I-37] SALGAONKAR, VA; DATTA, S; HOLLAND, CK; et al. , Passive cavitation imaging with ultrasound arrays, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 126 (6): 3071-3083, DEC 2009

[I-38] GYONGY, M; COUSSIOS, CC, Passive Spatial Mapping of Inertial Cavitation During HIFU Exposure, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, 57 (1): 48-56, JAN 2010

[I-39] FROHLY, J; LABOURET, S; BRUNEEL, C; et al. , Ultrasonic cavitation monitoring by acoustic noise power measurement JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 108 (5): 2012-2020 Part 1, NOV 2000

[I-40] BARNETT, S, Ultrasound. Nonthermal issues: cavitation--its nature, detection and measurement, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 24 Suppl 1 : S11-21, 1998

[I-41] LEIGHTON, TG, Acoustic bubble detection. II: The detection of transient cavitation, ENVIRONMENTAL ENGINEERING, 8 (1), 16-25, 1995

[I-42] IVEY, JA; GARDNER, EA; FOWLKES, JB; et al. , Acoustic generation of intraarterial contrast boluses, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 21 (6): 757-767, 1995

[I-43] ECKERSLEY, RJ; CHIN, CT; BURNS, PN, Optimising phase and amplitude modulation schemes for imaging microbubble contrast agents at low acoustic power, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY,

31 (2), 213-219, FEB 2005

[I-44] CHEN, WS; MATULA, TJ; CRUM, LA, The disappearance of ultrasound contrast bubbles: Observations of bubble dissolution and cavitation nucleation, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 28 (6): 793-803, JUN 2002

[I-45] LEIGHTON, TG, Bubble population phenomena in acoustic cavitation, ULTRASONICS SONOCHEMISTRY, 2 (2): S123-S136, OCT 1995

Chapitre II. Source acoustique pour la focalisation adaptative transcrânienne

CHAPITRE II. SOURCE ACOUSTIQUE POUR LA FOCALISATION ADAPTATIVE TRANSCRANIENNE 37

II.1 INTRODUCTION : FOCALISATION ULTRASONORE TRANSCRANIENNE 38
II.1.1 Thérapie thermique ultrasonore 38
II.1.2 Focalisation adaptative 38
II.2 BULLE COMME SOURCE ACOUSTIQUE POUR LA FOCALISATION TRANSCRANIENNE 44
II.2.1 Potentialité de la génération de bulles 44
II.2.2 Utilisation pour la thérapie thermique ultrasonore 45
II.3 EXPERIMENTATION IN VITRO SUR DEMI CRANE HUMAIN 46
II.3.1 Montage expérimental 47
II.3.2 Signature d'une bulle 51
II.3.3 Comparaison avec les autres méthodes de focalisation 57
II.3.4 Conclusion 62
II.4 ELARGISSEMENT DE LA ZONE DE TRAITEMENT 63
II.4.1 Introduction 63
II.4.2 Principe de l'angulation électronique 64
II.4.3 Influence de positions de référence multiples 66
II.4.4 Acquisition d'une constellation de références 71
II.4.5 Conclusion 73
II.5 CONCLUSION DU CHAPITRE II 73
II.6 BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE II 76

Adapté de :

GATEAU, Jérôme; MARSAC, Laurent; PERNOT, Mathieu; AUBRY, Jean-Francois; TANTER, Mickael and FINK, Mathias, Transcranial ultrasonic therapy based on time reversal of acoustically induced cavitation bubble signature, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, 57 (1) : 134-44, JAN 2010 (Epub 2009 Sep 18)

Ce chapitre est consacré à l'utilisation de la génération acoustique de bulles transitoires, et des émissions ultrasonores qui en résultent, pour améliorer la focalisation transcrânienne et l'efficacité thérapeutique des ultrasons haute-intensité à travers le crâne humain.

II.1 Introduction : focalisation ultrasonore transcrânienne

II.1.1 Thérapie thermique ultrasonore

On s'intéresse dans ce chapitre à la focalisation transcrânienne dans le cadre d'un projet de thérapie thermique ultrasonore. Cette thérapie dans le régime d'ablathermie est développée comme alternative aux trois techniques majeures de traitement du cancer à savoir la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie. Elle repose sur l'application d'un faisceau ultrasonore focalisé de forte intensité afin d'induire un échauffement local des tissus (par absorption visqueuse I.1.4.1) et conduire à une nécrose de coagulation irréversible des tissus tumoraux. La focalisation du faisceau concentre l'énergie et donc les effets thermiques autour du point focal. Pour une fréquence d'excitation de 1MHz, une durée d'insonification de quelques secondes peut permettre d'atteindre des températures de l'ordre de 60°C, et donc d'entrer dans le régime d'ablathermie. D'autres effets tels que la neuromodulation des tissus neuronaux par stimulation ultrasonore [II-1] peuvent aussi être mis à profit à partir du moment où le problème des corrections d'aberrations induites par la boite crânienne sont résolus. Les voies thérapeutiques ultrasonores basées sur la stimulation localisée avant traitement, suivie par nécrose thermique une fois la zone cible définie, ouvrent des perspectives considérables dans le traitement des pathologies neurologiques (épilepsie, Alzheimer, troubles moteurs, TOCs, pathologies psychiatriques, ...)

II.1.2 Focalisation adaptative

Un des enjeux majeurs pour le traitement des tumeurs cérébrales est de réaliser cette thérapie sans avoir recours à la trépanation.

II.1.2.1 Effet du crâne sur la focalisation

II.1.2.1.1 Aberrations

Le crâne est un milieu fortement aberrateur pour les ultrasons, du fait des hétérogénéités de vitesse du son dans l'os. Ces hétérogénéités, mise en évidence expérimentalement par White et al [II-2], résultent des variations d'épaisseur relative des trois couches constituant le crâne à

savoir les tables externes et internes, composées d'os très dense, et de la diploë, zone d'os intermédiaire plus poreuse (Figure II-1). Ces couches d'os présentent d'autre part un contraste de vitesse du son (longitudinale) important avec les tissus mous qui les environnent (1500 $m.s^{-1}$ dans les tissus mous et 3000 $m.s^{-1}$ dans l'os dur). A la traversée du crâne, un faisceau ultrasonore est donc déformé par les hétérogénéités de vitesse, et la qualité de la focalisation fortement dégradée. Cette dégradation est en outre amplifiée par une forte atténuation (hétérogène) dans l'os.

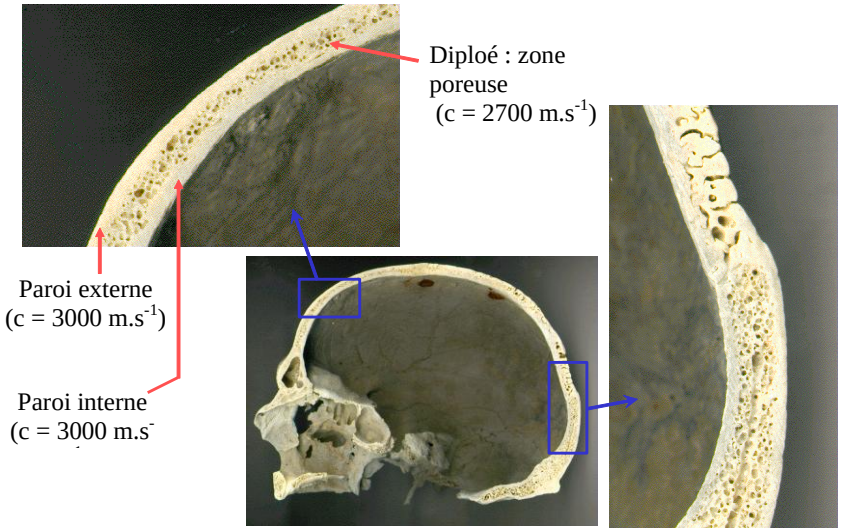


Figure II-1. Structure du crâne, et vitesse du son (longitudinale) c dans les différentes couches.

La dégradation de la focalisation conduit à un étalement spatial de l'énergie du lobe principal de focalisation, et donc à une diminution de la résolution spatiale et de l'efficacité de la déposition de chaleur. Pour pouvoir atteindre les intensités requises pour l'ablathermie et mener un traitement précis, le recourt à une technique de focalisation adaptative s'impose.

Les travaux menés au laboratoire dès 1996 ont montrés que les aberrations de phase induites par le crâne peuvent être corrigées en utilisant le retournement temporel [II-3]-[II-5] afin de former le faisceau ultrasonore (« adaptive beamforming » en anglais) avant la traversée de l'os. D'autres équipes ont montré que des décalages temporels [II-6],[II-7] peuvent également être utilisés. D'autre part, Tanter et al [II-8] ont démontré qu'en dépit de l'absorption du crâne, l'opération de retournement temporel réalise un filtre adapté spatio-temporel. Cela signifie que pour une énergie acoustique émise donnée, on est assuré, en utilisant le retournement temporel comme méthode de focalisation adaptative, de maximiser l'amplitude du signal reçu au point focal, et pour des signaux brefs, de le faire à un temps donné. L'énergie acoustique disponible au point focal est donc supérieure à celle pouvant être

obtenue avec d'autres méthodes de focalisation. Par conséquent, le retournement temporel est la technique de focalisation adaptative optimale pour l'application de thérapie thermique ultrasonore.

II.1.2.1.2 Effet de la fréquence

Suivant la fréquence ultrasonore, les aberrations induites par le crâne sont plus où moins fortes. Ceci est lié au rapport entre la longueur d'onde et la taille des hétérogénéités. Les aberrations deviennent importantes lorsque ces deux longueurs sont du même ordre de grandeur. Typiquement, la taille des structures trabéculaires de la diploë est de 1 mm. Il est donc important de tenir compte des hétérogénéités de la structure du crâne pour des fréquences l'ordre de 1 MHz. Lors de l'utilisation de relativement basses fréquences (200 kHz à 300 kHz) le rôle des aberrations induites par le crâne est considérablement réduit.

D'autre part, l'absorption dans le crâne -typiquement entre 0.2 $dB.mm^{-1}.MHz^{-1}$ et 5 $dB.mm^{-1}.MHz^{-1}$- est très supérieure à celle des tissus mous environnants (environ 0.06 $dB.mm^{-1}:MHz^{-1)}$. Les hautes fréquences sont donc très absorbées dans le crâne, qui se comporte de ce fait comme un filtre passe-bas pour la transmission.

Pour l'application de thérapie thermique ultrasonore, l'utilisation d'une fréquence proche de 1MHz présente cependant plusieurs avantages. Tout d'abord, le coefficient d'absorption visqueuse par les tissus, responsable de leur échauffement, augmente linéairement avec la fréquence. Le traitement thérapeutique est donc plus efficace à hautes fréquences. D'autre part, la tache focale est plus fine à ouverture relative (« f-number ») égale à haute fréquence ((eq. II-1) et (eq. II-2), donc la taille de la nécrose l'est aussi, ainsi que le gain d'antenne.

Le choix de fréquence fait au laboratoire est de 1MHz Il a fait l'objet de nombreuses optimisations basées sur la prise en compte de l'ensemble de ces paramètres pour l'os et les tissus mous.

II.1.2.2 Principe du retournement temporel (RT)

Le principe du retournement temporel est présenté ici directement appliqué à la focalisation transcrânienne (Figure II-2). La zone du crâne traversée par les ultrasons correspond à la voûte crânienne. Cette zone intermédiaire est choisie car les aberrations y sont moins importantes qu'à l'avant ou l'arrière du crâne. Comme on peut le voir sur la Figure II-1, l'os est en effet plus épais à l'arrière du crâne, et à l'avant, les sinus comportent des zones chargées d'air.

L'opération de retournement temporel pour focaliser à travers le crâne requiert l'utilisation

d'un réseau de transducteurs. Pour atteindre de fortes intensités ultrasonores, les transducteurs sont répartis sur une portion de sphère de manière à réaliser une première focalisation géométrique.

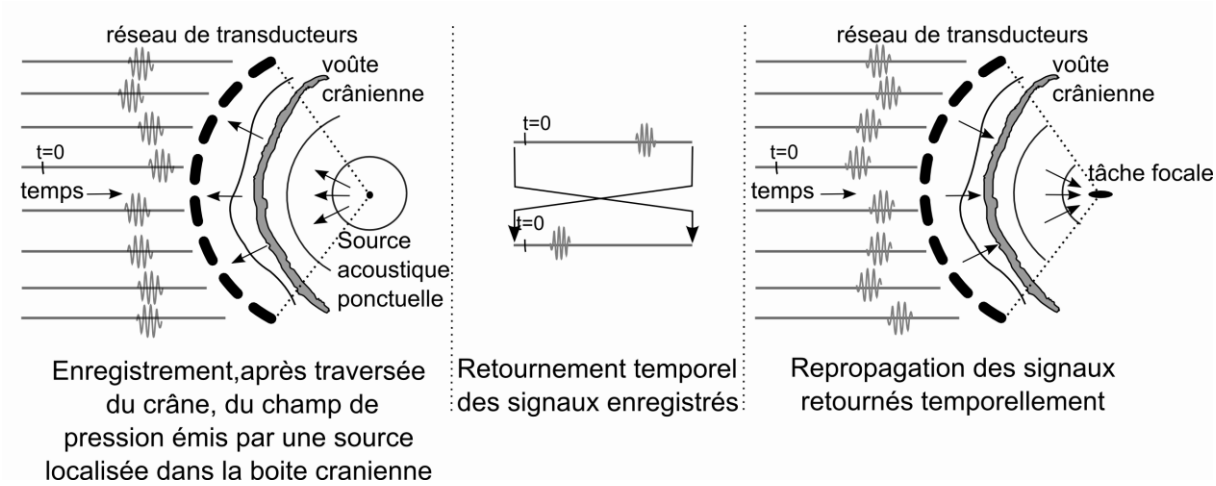


Figure II-2 Etapes du retournement temporel comme technique de focalisation adaptative

Le principe de retournement temporel comme technique de focalisation adaptative comporte trois étapes principales [II-5] (Figure II-2). La première consiste à enregistrer simultanément sur chacun des éléments du réseau, les signaux acoustiques résultant de la propagation d'une onde sphérique divergente à travers le crâne. Cette onde sphérique est issue d'une source acoustique ponctuelle située dans la boite crânienne. Les signaux sont ensuite retournés temporellement dans une seconde étape, ce qui signifie que leur temporalité est inversée. Cette étape réalise une compensation automatique des aberrations de phase pour toutes les fréquences de l'impulsion initiale en changeant les retards temporels induits par l'aberrateur en leur opposé. La dernière étape consiste à propager les signaux retournés temporellement dans le milieu. Ceux-ci convergent naturellement vers le point source dont ils sont issus. Cependant, due au phénomène de diffraction l'énergie se concentre non pas en un point mais sur une tache focale dont les dimensions dépendent de la fréquence utilisée et des dimensions du réseau. Celle ci a une forme allongée de « cigare » dont les dimensions sont données par [II-9]:

$$l \approx \lambda \frac{F}{d} \qquad \text{(eq. II-1)}$$

$$L \approx 7\lambda \left(\frac{F}{d} \right)^2 \qquad \text{(eq. II-2)}$$

où l est la largeur (résolution latérale) et L la longueur (résolution axiale) à −3dB de la zone

focale. λ est la longueur d'onde de l'onde ultrasonore, F la distance focale, et d le diamètre actif du réseau de transducteurs.

La durée des signaux propagés dans la dernière étape peut être allongée jusqu'à plusieurs secondes pour réaliser une thérapie ultrasonore thermique. Dans ce cas, seule la phase (et éventuellement l'amplitude) du signal retourné temporellement à la fréquence de thérapie est utilisée.

Notons que la première étape requiert la présence d'une source acoustique localisée dans la boite crânienne. Ce type de source n'existe pas naturellement dans les tissus cérébraux, et la génération ou l'introduction d'un objet pouvant servir de source est compliqué par le fait que la boite crânienne est une « coque » aberratrice fermée. Différentes techniques ont été développées notamment au laboratoire pour résoudre ce problème.

II.1.2.3 Insertion d'une source acoustique dans la boite crânienne

Cette partie a pour but de passer en revue les différentes méthodes développées avant ce travail de thèse pour réaliser la première étape de la focalisation adaptative par retournement temporel.

II.1.2.3.1 Méthodes minimalement invasives

II.1.2.3.1.1 Implantation d'un hydrophone

La première méthode de focalisation transcrânienne utilisant le retournement temporel a été proposée en 1996 par Thomas et Fink [II-3]. Cette méthode est invasive, car elle nécessite d'implanter un hydrophone dans le cerveau. La partie sensible de l'hydrophone est utilisée comme source acoustique grâce à la réciprocité spatiale. Selon cette propriété du milieu de propagation, le champ acoustique obtenu est le même si l'on inverse la source et le récepteur. Ainsi, il est équivalent d'émettre un signal acoustique avec un transducteur du réseau et de l'enregistrer avec l'hydrophone placé à l'endroit d'intérêt, et de répéter cette étape successivement pour tous les éléments du réseau, ou de réaliser la première étape du retournement temporel telle que présentée sur la Figure II-2. Une fois les signaux acquis, l'hydrophone est retiré, et le retourné temporel est émis dans le milieu.

Cette technique a été validée *in vitro* à faible puissance montrant une amélioration de la qualité de la focalisation [II-3]. Elle a ensuite été implémentée à plus forte puissance *in vivo* sur des moutons et a permis de réaliser la nécrose des tissus cérébraux [II-10]. 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.

II.1.2.3.1.2 Génération d'un diffuseur fort : Acoustic Droplet vaporisation

Une autre méthode également invasive dans le sens où elle nécessite l'injection d'une substance dans la circulation sanguine est la génération d'un diffuseur passif fort par vaporisation acoustique d'une goutte de perfluorocarbone. Cette méthode a été développée et testé *in vitro* par Haworth et al [II-11] sous une forme très préliminaire. Une fois la goutte présente à l'endroit d'intérêt, sa vaporisation est effectuée grâce à une insonification à fréquence plus faible (550 kHz) que celle pour laquelle on veut réaliser la correction d'aberration (1MHz). Le crâne aberre et atténue moins les basses fréquences, ce qui permet une vaporisation et un ciblage efficace. La bulle issue de cette vaporisation reste présente dans le milieu. Les signaux de la première étape du retournement temporel sont obtenus en émettant un signal à 1MHz avec un transducteur fixe et en enregistrant les échos issus de la bulle sur les éléments du réseau. La bulle est excitée ici en régime de cavitation stable.

Cette technique présente de nombreux inconvénients. Tout d'abord, elle requiert l'injection de nombreuses gouttelettes pour être sur d'en avoir une disponible à l'endroit ciblé. Il faut ensuite utilisé un montage à deux fréquences pour pouvoir vaporiser la goutte à basse fréquence et corrigés les aberrations à plus haute fréquence. La tache focale à basse fréquence est plus large ce qui conduit à des indéterminations sur sa position exacte. Enfin la bulle formée doit rester en place le temps du pulse écho.

II.1.2.3.2 Méthode totalement non invasive basée sur un modèle de crâne dérivé d'images rayon X

L'utilisation de techniques totalement non-invasive, c'est-à-dire ne nécessitant pas l'intrusion d'objets ou de substances dans les tissus cérébraux, est toujours préférable pour le patient. Une méthode basée sur l'acquisition préalable de la structure du crâne via imagerie rayons X a donc été développée au laboratoire [II-12], [II-13] et testée *in vivo* sur des singes [II-14].Les images rayon X du crâne sont acquises en 3D par tomodensitométrie (tomographie axiale calculée par ordinateur). Ce type d'imagerie est sensible à la densité et la composition des zones imagées. Pour le cas du crâne, Aubry *et al* [II-12] ont montré que la porosité locale de l'os peut être déterminée directement à partir des données brutes du scanner X en unité Hounsfield. Les paramètres locaux de densité et de vitesse du son sont ensuite déduits de la porosité, et constituent un modèle acoustique 3D du crâne. L'étape suivante est une simulation 3D par différences finies de la propagation d'une onde acoustique sphérique divergente à partir d'un point source virtuel et jusqu'à un réseau virtuel de transducteur reproduisant celui

utilisé pendant la thérapie. Les signaux enregistrés sur les transducteurs virtuels sont ensuite utilisés pour la focalisation adaptative. La première étape du retournement temporel est donc réalisée par simulation.

L'étape cruciale est ensuite le positionnement précis du crâne par rapport à la sonde pour correspondre à la configuration simulée. Ce positionnement se fait grâce à des repères stéréotaxiques placés sur le crâne au moment du l'imagerie rayon X. Il comporte cependant de nombreuses difficultés et est donc source d'erreurs.

Cette méthode totalement non invasive permet de cibler avec précision une zone du cerveau. Cependant, du fait des erreurs liées à l'utilisation d'un modèle acoustique et des difficultés de repositionnement, elle conduit à une correction sous optimale (typiquement ~80% de l'optimum en terme d'amplitude de pression acoustique au foyer) des aberrations par rapport à une technique entièrement expérimentale.

II.2 Bulle comme source acoustique pour la focalisation transcrânienne

II.2.1 Potentialité de la génération de bulles

II.2.1.1 Propriétés intéressantes

La génération d'une bulle à partir d'un nucléus présente des propriétés intéressantes pour réaliser la première étape du processus de focalisation transcrânienne par retournement temporel. Tout d'abord, c'est un processus non invasif puisque les nucléi présents naturellement dans les tissus sont utilisés, donc aucune injection n'est requise. Ensuite, les émissions acoustiques résultant de la génération d'une bulle (I.1), en font une source acoustique active et quasi-ponctuelle. La bulle générée est de plus transitoire car elle tend à se dissoudre. Sa durée de vie est estimée à la dizaine ou centaine de millisecondes. Ainsi les interférences avec le champ acoustique utilisé pendant la thérapie thermique sont limitées, et il n'a pas d'implantation à long terme de l'objet bulle dans les tissus. De même, la génération d'une bulle unique ou un petit nombre de bulles se dissolvant rapidement ne présente pas de risques d'induire un accident vasculaire cérébral.

II.2.1.2 Problèmes liés au crâne

Une telle source acoustique a déjà été utilisée pour corriger des aberrations fortes par Pernot

et al [II-15] en 2006. Cependant, la technique employée alors n'est pas directement transposable à focalisation adaptive transcrânienne, et ce pour deux raisons principales.

Premièrement, la génération de bulles est réalisée, dans leur étude, en focalisant une excitation courte - 2 cycles à 0.9MHz - et de forte puissance à travers un milieu homogène. Or à cette fréquence le crâne est fortement aberrateur, et, sans correction d'aberrations préalable, la pression acoustique accessible est beaucoup plus faible et donc potentiellement insuffisante pour la génération de bulles. De plus, un ciblage précis est alors difficile du fait de l'élargissement de la tâche focale.

Deuxièmement, l'onde sphérique divergente émise par la bulle est réceptionnée sur un réseau de transducteurs de fréquence centrale plus élevée (3.5MHz) devant lequel a été placé un milieu aberrateur mais peu absorbant. La sélection des signaux issus de la bulle se fait alors par filtrage passe-haut. Le crâne agissant comme un filtre passe-bas, la détection de fréquence supérieure à 1MHz à travers l'os est difficile.

Ainsi l'évènement de génération d'une bulle à partir d'un nucléus est une source ponctuelle potentiellement utilisable pour la focalisation transcrânienne par retournement temporel, mais la génération et la détection de bulle à travers l'os sont deux problèmes majeurs à résoudre.

II.2.2 Utilisation pour la thérapie thermique ultrasonore

Pour simplifier la procédure principalement en raison de l'encombrement autour du crâne une fois le réseau de thérapie mis en place, les différentes étapes du processus de retournement temporel à savoir la génération d'une bulle, la détection des émissions acoustiques ainsi que la thérapie thermique ultrasonore doivent être réalisées avec le même réseau. La thérapie thermique requiert des insonfications longues (de l'ordre de la seconde, soit de l'ordre du million de cycles à 1 MHz), les transducteurs des réseaux de thérapies ont donc en général une faible bande passante. Ceci complexifie d'avantage l'étape de détection.

II.2.2.1 Génération transcrânienne

On cherche ici à générer acoustiquement une bulle par le mécanisme de réduction de pression, afin d'avoir des émissions acoustiques spontanées (Chapitre I). Ces émissions n'ayant pas besoin d'être répétitives, une excitation brève -dans la mesure où les transducteurs de thérapie le permettent – et de forte amplitude est préférable. D'autre part, la position de l'activation du nucléus est cruciale, car c'est elle qui détermine l'endroit où l'on focalise après retournement temporel. La zone de forte amplitude doit donc être restreinte lors de la phase de

génération.

A la fréquence acoustique de 1MHz, le recours à une première méthode de correction d'aberration est nécessaire pour permettre un ciblage précis et atteindre des pressions acoustiques suffisantes pour la formation de bulle derrière le crâne. Cette première focalisation est appelée par la suite « pré-focalisation ». La génération de la bulle a pour but d'atteindre la focalisation optimale à l'endroit visé en partant de cette pré-focalisation sous optimale.

Puisque la génération de la bulle est non invasive, une méthode de pré-focalisation non invasive est privilégiée. La méthode basée sur les images rayon X est un excellent candidat.

II.2.2.2 Détection transcrânienne

La bulle n'étant pas présente dans le milieu avant l'excitation acoustique visant à la générer, la détection des émissions acoustiques à travers le crâne peut être qualifiée de passive.

Cette détection s'effectue avec des signaux de bande-passante faible et centrée autour de la fréquence ayant servit à la génération - résultat du filtrage passe-bas du crâne et passe-bande des transducteurs. Du à la présence du crâne et de diffuseurs dans les tissus cérébraux, des signaux vont être captés à cette fréquence en présence ou en absence de bulles. Par conséquent, une méthode de détection différentielle est le plus adapté ; c'est-à-dire la comparaison entre un événement de détection sans présence de bulle et un avec une bulle, le milieu insonifié étant constant par ailleurs. On choisit de réaliser l'acquisition sans bulle avant la génération de bulle (et non après leur dissolution), et pour ce faire d'envoyer une excitation ultrasonore identique à celle permettant la génération de bulles, mais à plus faible amplitude.

L'excitation servant à la génération est courte mais pas impulsionnelle, du fait de la bande passante faible des transducteurs. L'origine des émissions acoustiques captées - grossissement explosif, collapse, ou diffusion par la bulle des cycles suivant sa génération - est donc indéterminée. Cependant, quelque soit leur origine physique, ces signaux ont la même origine spatiale. Par conséquent, ils contiennent tous l'information recherchée sur l'aberrateur, et peuvent être utilisés pour la première étape du retournement temporel.

II.3 Expérimentation in vitro sur demi crâne humain

Cette partie présente une validation expérimentale *in vitro* (mais sur un vrai crâne humain) de l'utilisation de la génération d'une bulle pour la focalisation adaptative transcrânienne. La pré-focalisation est réalisée ici en utilisant la méthode basée sur la modélisation à partir

d'images rayon X introduite dans partie II.1.2.3.2. Le point ciblé est le foyer géométrique du réseau de thérapie.

II.3.1 Montage expérimental

II.3.1.1 Sonde ultrasonore et électronique de thérapie

Le réseau de transducteurs ultrasonores utilisé est un prototype conçu pour un usage thérapeutique. Il comporte 136 transducteurs piezo-composites conçus spécialement par Imasonic (Besancon, France). Ceux-ci sont montés sur une surface sphérique de 14 cm de rayon, avec une distribution semi-aléatoire [II-16]. Ces transducteurs sont issus d'une technologie [II-17] leur permettant de générer des fortes intensités acoustiques (jusqu'à 20W/cm^2 sur leur surface) avec une fréquence centrale de 1MHz. La technologie piezo-composite apporte en outre une large bande-passante pour des transducteurs de thérapies (0.7-1.2 MHz). Ainsi ils peuvent être utilisés en mode d'émission impulsionnel ou harmonique. Sur Figure II-3 c), ces transducteurs sont visibles, sur la photo de gauche, sous forme de pastille noire cerclée de blanc derrière le crâne. Leur diamètre est de 8mm afin d'être plus petits que la longueur de corrélation du crâne (typiquement 10mm à 1MHz).

Chacun des éléments est relié à sa propre carte électronique, entièrement programmable et capable de délivrer une puissance de 18 Watts. Les 136 cartes électroniques comportent un circuit de transmission permettant d'émettre une forme d'onde arbitraire entre +/- 40 V sur 35 Ohms. Cinquante-quatre d'entre elles ont également un circuit de réception, dont les spécificités sont les suivantes : bande passante entre 0-15MHz, fréquence d'échantillonnage de 30M échantillons /s, mémoire tampon de 2 Méchantillons, résolution de 9 bits. La répartition spatiale des éléments est présentée sur la Figure II-3 b).

II.3.1.2 Milieux de propagation

II.3.1.2.1 Crâne

On utilise la voûte crânienne d'un demi-crâne humain coupé suivant un plan transverse. Pour reproduire les conditions *in vivo,* le crâne est immergé et dégazé sous vide à 60 mm de mercure (8kPa) pendant une semaine [II-18]. Ceci permet de s'assurer qu'il ne reste pas d'air piégé dans les parties poreuses.

Le crâne est fixé sur un cadre de stéréotaxie et placé à une distance moyenne de 19mm (± 7mm) de la sonde de thérapie (Figure II-3 c)).

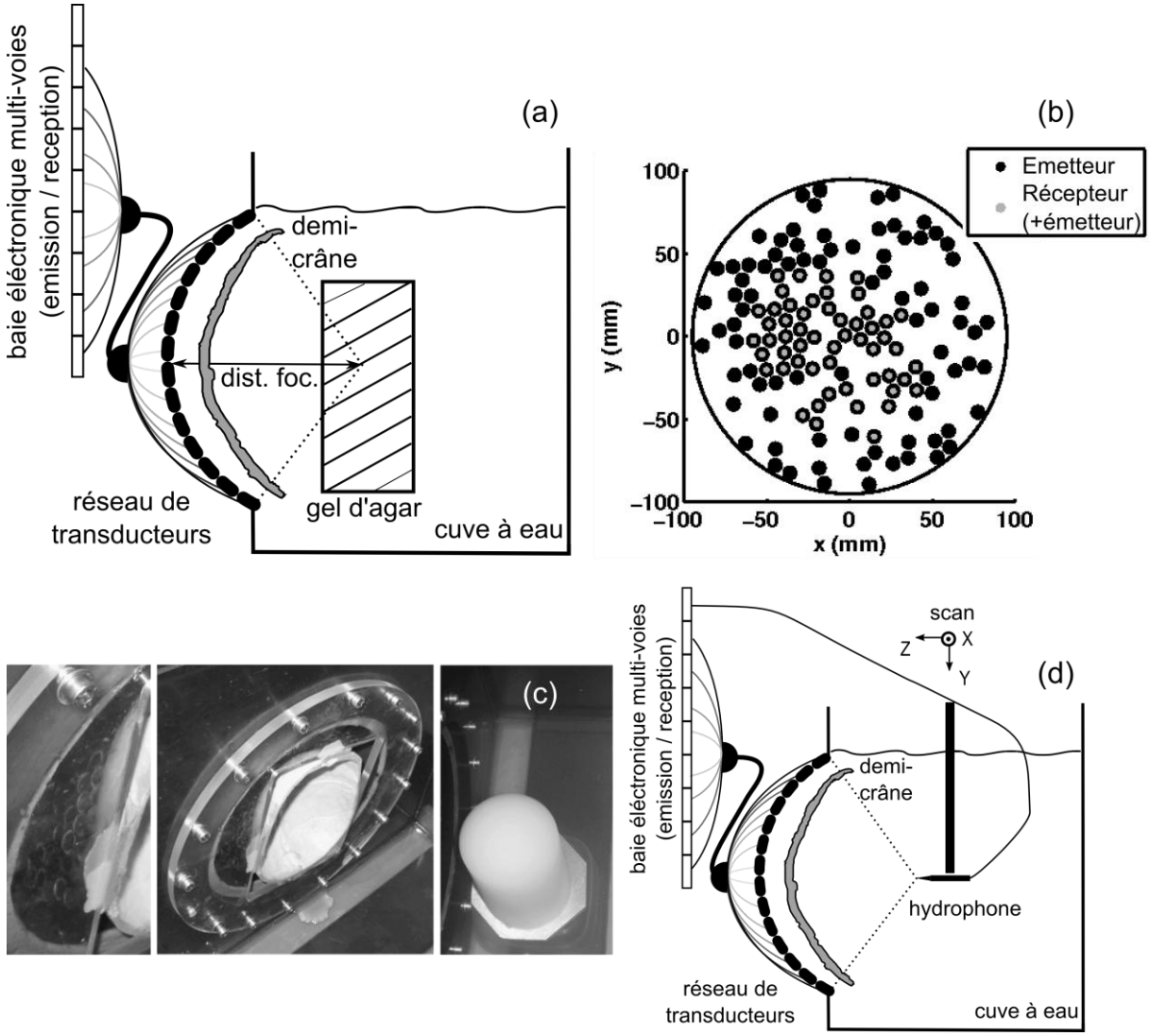


Figure II-3 Montage expérimental. (a) Schéma du dispositif expérimental lors de l'enregistrement des signatures de bulle ; (b) Vue de face de la sonde de thérapie, les pastilles représentent la projection dans le plan xy des éléments du réseau. Pastilles noires : transducteurs reliés uniquement à une voie d'émission. Pastilles avec un centre gris : transducteur relié à une voie d'émission/récéption. Les transducteurs capables d'émettre et recevoir sont rassemblés principalement au centre du réseau pour avoir un bon échantillonnage spatial. (c) Photos du montage. A gauche : vue du réseau derrière le crâne, au centre : le demi crâne dans son cadre de stéréotaxie et placé devant la sonde de thérapie, à droite : gel d'agar cylindrique immergé dans l'eau à 37°C. (d) Schéma du dispositif expérimental lors des mesures du champ de pression acoustique. Le foyer géométrique a pour coordonnées (x,y,z)=(0,0,0)dans le repère indiqué.

II.3.1.2.2 Fantôme pour la formation de bulles in vivo : gel d'agar

Afin de reproduire le mieux possible les conditions de cavitation *in vivo* pour des fréquences d'insonification de l'ordre du MHz, la génération de bulles s'effectue dans un gel d'agar à 1.75% en masse et immergé dans un bain d'eau dégazée et thermostaté à 37°C

[II-19]. Une photo du gel est présente sur la partie droite de la Figure II-3c), et la configuration adoptée est présentée sur la Figure II-3a).

Pour réaliser une analyse statistique de la génération de bulle, 20 zones indépendantes ont été insonifiées par gel, et trois gels ont été préparés pour avoir un total de 60 réalisations indépendantes.

II.3.1.3 Mesure des champs de pression acoustique

La qualité de la focalisation adaptative obtenue à l'issue des étapes du retournement temporel est caractérisée par la forme de tâche focale, la pression acoustique au point focal, et la position de ce point focal par rapport au point ciblé. Le champ de pression acoustique est donc mesuré derrière le crâne.

II.3.1.3.1 Matériel utilisé

Le montage utilisé correspond au schéma de la Figure II-3d). Le champ acoustique est mesuré, dans la cuve d'eau dégazée et maintenue à 37°C (sans gel d'agar), avec un hydrophone aiguille (surface active : 400 µm de diamètre, HCN-400, Onda Corporation, Sunnyvale, CA). L'hydrophone est déplacé à l'aide d'un système de translation 3D et pour chaque position, le signal mesuré est pré-amplifié ((AH-2020, Onda Corporation, Sunnyvale, CA), et enregistré sur un carte d'acquisition dédiée de l'électronique de thérapie. La position de l'hydrophone et l'acquisition des données sont automatisées et pilotées par ordinateur.

Le champ de pression est mesuré directement pour des petits nombres d'acquisition dans une même zone spatiale. Pour des nombres d'acquisitions plus importants, l'utilisation de matrices de propagation est préférée. Une matrice de propagation relie linéairement le signal électrique envoyé aux transducteurs du réseau et le signal de pression acoustique mesuré pour un ensemble de point de contrôle répartis dans le milieu. Une fois enregistrée, elle permet de réaliser par simple calcul matriciel la dernière étape de la focalisation adaptative par retournement temporel. Ainsi, cette dernière étape peut être réalisée autant de fois que souhaitée dans des conditions expérimentales identiques.

II.3.1.3.2 Formalisme des matrices de propagation

On considère un réseau de N transducteurs, et un ensemble de M points de contrôle répartis dans le milieu. Le signal électrique envoyé sur le transducteur numéro « i » du réseau est noté sous sa forme temporelle : $e_i(t) \quad avec \quad i \in \|1, N\|$. De la même manière, on note $f_j(t) \quad avec \quad j \in \|1, M\|$ le signal de pression reçut au point de contrôle numéro « j ».

Ces deux quantités sont reliées par la relation :

$$f_j(t) = \sum_{i=1}^{N} (h_{ji}(t) \otimes e_i(t)) \qquad \text{(eq. II-3)}$$

Où $\otimes$ désigne l'opérateur de convolution et $h_{ij}(t)$ est la réponse impulsionnelle entre les point i et j, c'est-à-dire le signal reçu par le point de contrôle « j » lorsque qu'un dirac temporel est transmis au transducteur « i ». Notons que cette formulation suppose une propagation linéaire des ondes, ce qui est vrai à faible amplitude.

Dans le domaine de Fourrier, l'équation (eq. II-3) s'écrit :

$$F_j(\omega) = \sum_{i=1}^{N} H_{ji}(\omega).E_i(\omega) \qquad \text{(eq. II-4)}$$

Où $F_j(\omega)$, $E_i(\omega)$ et $H_{ji}(\omega)$ désignent respectivement les transformées de Fourrier des signaux émis $e_i(t)$, recu $f_j(t)$ et de la réponse impulsionnelle $h_{ji}(t)$

Sous sa forme matricielle cette relation s'écrit :

$$F(\omega) = H(\omega).E(\omega) \qquad \text{(eq. II-5)}$$

où **H**(ω) est une matrice MxN.

Le produit matriciel de la relation (eq. II-5) est particulièrement intéressant d'un point de vue pratique car c'est une opération standard sur des logiciels type Matlab développés pour le calcul matriciel numérique.

Si l'on veut propager des signaux harmoniques de pulsation ω, la formule (eq. II-5) peut être utilisée telle qu'elle. L'amplitude du signal temporel au point de contrôle « j » est alors donnée par le module de $F_j(\omega)$ (à un facteur 2π près). Si on propage un signal multi-fréquentiel (un pulse acoustique de quelques cycles par exemple) alors F(ω) doit être calculée pour toutes les fréquences et une opération de transformation de Fourrier inverse est réalisée pour obtenir l'amplitude du champ de pression acoustique en chaque point de contrôle.

Ainsi cette description matricielle peut être utilisée pour calculer à basse puissance (propagation linéaire) n'importe quelle opération d'émission-réception pour une même configuration expérimentale [II-20]. Il s'agit maintenant d'enregistrer la matrice **H** expérimentalement.

II.3.1.3.3 Enregistrement des matrices de propagation

L'enregistrement de la matrice de propagation pour un point de contrôle se déroule de la

façon suivante. Tout d'abord, chaque transducteur du réseau est excité par un signal impulsionnel de fréquence centrale 1MHz (2 cycles modulé par une enveloppe gaussienne), et le champ acoustique résultant est mesuré au point considéré avec l'hydrophone. Les signaux sont ensuite déconvolués par le signal d'excitation des transducteurs pour obtenir la matrice des réponses impulsionnelles. La transformée de Fourrier de cette matrice est ensuite calculée dans la bande de fréquence où est présent le signal.

Pour étudier la focalisation adaptative déduite des émissions acoustiques de bulles, une matrice de propagation est enregistrée. Ces points de contrôle sont répartis régulièrement dans un volume de 4.2 x 4.2 x 16.2 mm^3 centré sur le point focal géométrique du réseau. Le pas spatial suivant les axes x et y (dans le plan transverse à l'axe du réseau) est fixé à 0.6 mm, et le pas suivant l'axe z (axe du réseau) à 0.9 mm. Cette distinction est faite car les fréquences spatiales sont moins grandes dans la direction z du fait de la diffraction (partie II.1.2.2.)

II.3.2 Signature d'une bulle

II.3.2.1 Calcul des signaux pour la génération de bulles au foyer géométrique

Pour la génération de bulles à travers le crâne et au foyer géométrique du réseau, les signaux émis ont été calculés à partir d'une simulation numérique mise en œuvre par Laurent Marsac de Supersonic imagine (Aix en Provence). Cette simulation utilise un code de calcul par différences finies dans lequel l'équation (scalaire) de propagation des ondes acoustiques dans un milieu hétérogène est discrétisée à l'ordre 2 dans l'espace et le temps [II-12]. Le pas spatial est fixé à 0.15mm, soit $1/10^{ième}$ de la longueur d'onde dans les milieux entourant le crâne (ici eau à 37°C), et le pas temporel à 20 ns pour satisfaire aux conditions de stabilités de Von Neumann. Le modèle acoustique du demi-crâne est réalisé à partir d'images rayon X acquises sur un scanner X Siemens Sensation 16 CT (paramètres d'acquisition 120 kV & 203 mA). La résolution dans le plan des coupes est de 0.3 mm, l'épaisseur des tranches 0.75 mm et la distance inter-tranche de 0.5 mm. Les cartes de densités et de vitesse du son 3D sont déduites de ces images et interpolées linéairement pour correspondre au pas spatial de la simulation.

Le montage expérimental (crâne positionné par rapport à la sonde) a été implémenté dans la grille de simulation et une source sphérique ponctuelle émettant quatre cycles à la fréquence de 1MHz a été créée au foyer géométrique de la sonde de thérapie. L'onde est propagée jusqu'au réseau virtuel, et les signaux sont enregistrés sur chacun des transducteurs. Pour un

volume de 180 x 180 x 150 mm^3, la simulation a duré trois heures.

Les signaux obtenus par simulation sont ensuite retournés temporellement et normalisés par rapport au maximum de leur amplitude. Cette normalisation a pour but de pouvoir envoyer la plus grande puissance possible avec le réseau, et donc atteindre de fortes pressions acoustiques au foyer. La tache focale obtenue par propagation de ces signaux est centrée sur le foyer géométrique du réseau (Figure II-8).

II.3.2.2 Enregistrement de la signature d'une bulle

II.3.2.2.1 Détection à travers le crâne

Pour générer une bulle, la détecter et enregistrer ses émissions acoustiques à travers le crâne, les signaux calculés avec la simulation sont émis successivement à basse puissance (20% de l'amplitude maximale) puis à forte puissance (amplitude maximale) avec les 136 éléments du réseau (Figure II-4).

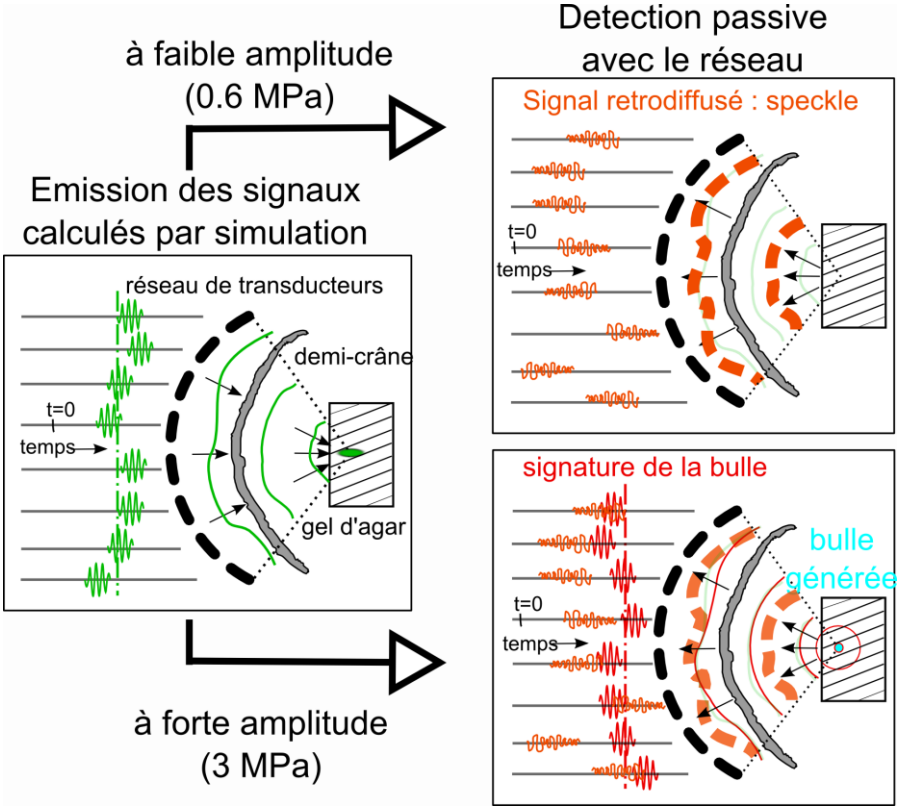


Figure II-4 Schéma de détection et d'enregistrement des émissions acoustiques d'une bulle

La pression acoustique obtenue au foyer à basse puissance est mesurée avec l'hydrophone derrière le crâne. Son amplitude est de 0.6 MPa. Lorsque ce pulse acoustique est focalisé dans un gel d'agar, des échos rétrodiffusés par le milieu sont enregistrés pendant la phase de détection passive qui suit l'excitation (Figure II-4 et Figure II-5 a)). Ces signaux sont

interprétés comme provenant des réflexions sur le crâne et/ou résultant de la présence naturelle de diffuseurs structurels dans le gel (liés à inhomogénéités locales). Aucun signal correspondant à un diffuseur fort et pouvant être utilisé directement dans le processus de retournement temporel n'est identifié. Ces signaux de détection sont considérés comme les signaux de référence enregistrés dans le milieu non nucléé.

A amplitude maximale d'excitation, la pression acoustique au foyer atteint derrière le crâne 3 MPa (extrapolation linéaire à partir du signal basse puissance). Un front d'onde cohérent peut être identifié sur les signaux enregistrés pendant la détection passive (Figure II-4 et Figure II-5 b)). Celui-ci est encore plus visible lorsque l'on soustrait, avec compensation d'amplitude, les signaux de référence enregistrés précédemment (Figure II-5 c)). On peut remarquer que du fait de la géométrie sphérique du réseau les signaux captés ont des temps d'arrivée proches.

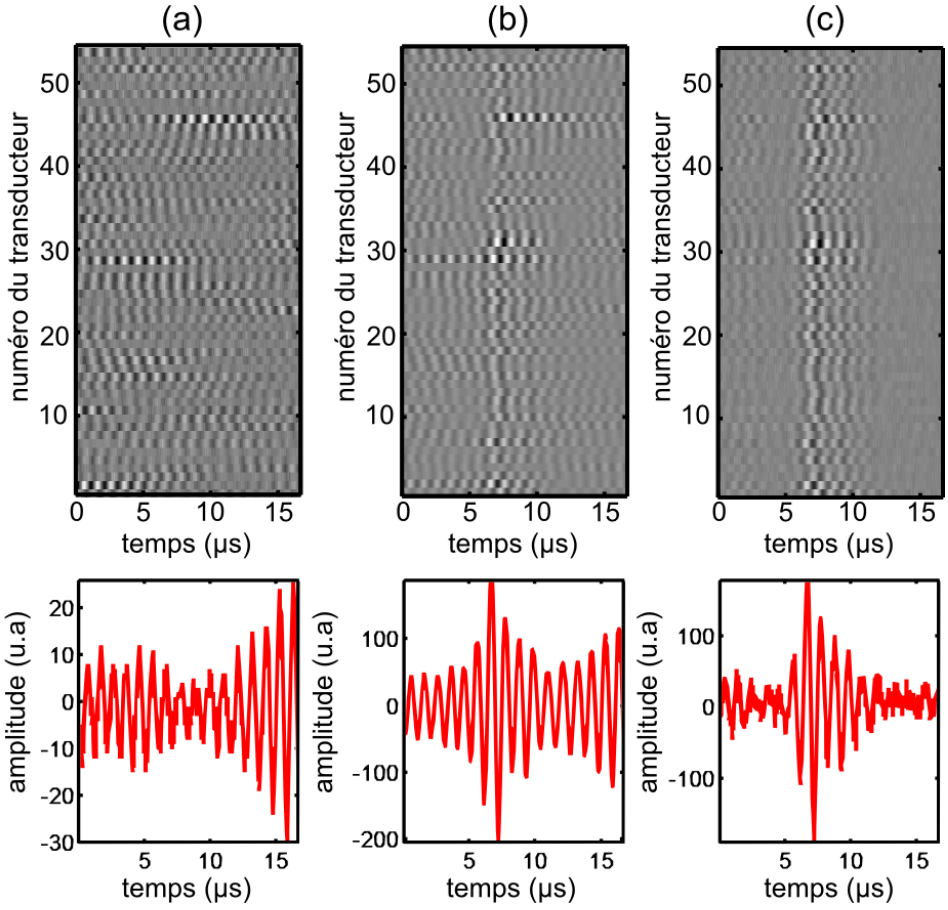


Figure II-5 Signaux de détection passive à travers le crâne pour : une excitation basse amplitude (a), à amplitude maximale (b). La différence après correction d'amplitude (c). Les signaux sont présentés au dessus pour les 54 éléments du réseau pouvant recevoir en échelle de gris. L'échelle est adaptée à chaque sous-figure. Au dessous pour le transducteur numéro 23 en particulier.

Le milieu étant statique entre les deux insonifications, la différence entre les signaux de détection passive est signe qu'une nouvelle source acoustique a été générée dans le milieu. Plusieurs expériences complémentaires ont été menées et permettent d'affirmer qu'une bulle est formée derrière le crâne.

II.3.2.2.2 Mise en évidence de la génération de bulle

II.3.2.2.2.1 Analyse du contenu fréquentiel

Tout d'abord, le contenu fréquentiel de la source est analysé en ajoutant deux transducteurs passifs (Figure II-6). Le premier a une fréquence centrale de 500 kHz et une bande passante à -6dB de 300kHz (M0.5/541, Vermon S.A., France). Il est choisi de façon à pouvoir enregistrer les signaux sous-harmoniques qui pourraient être générés par la bulle. Le second transducteur utilisé a une fréquence centrale de 3.5MHz et une bande passante à -6dB de 100% (V382, Panametrics). La gamme de fréquence sondée par ce transducteur correspond plutôt aux émissions harmoniques et ultra-harmoniques qui pourraient être générées par une bulle. Il est de plus large bande.

Ces deux transducteurs sont branchés sur deux cartes électroniques (émission/réception) de la baie de thérapie, afin de réaliser l'écoute passive. Ils sont par ailleurs placés sur le coté du gel orthogonalement à l'axe du réseau afin de limiter la détection de l'excitation de forte amplitude. Aucun aberrateur n'est présent entre le gel et les détecteurs. Pour avoir une comparaison avec les signaux que l'on peut enregistrer avec les réseaux de thérapie, l'expérience est menée exceptionnellement en absence du crâne donc sans filtrage passe bas par l'os (Figure II-6 a)). Notons que c'est la seule expérience présentée de ce chapitre réalisée sans crâne. La génération de la bulle se fait en excitant les transducteurs de la sonde de thérapie en phase et avec un signal électrique de 4 cycles à 1 MHz modulé par une enveloppe gaussienne. Les signaux sont envoyés à amplitude maximale.

La génération de la source que l'on souhaite analyser est indiquée par la présence d'un front d'onde cohérent sur les signaux de détection issus du réseau. Les signaux détectés sur chacun des systèmes de détection sont présentés sur la Figure II-6 b). Un alignement (par maximum d'intercorrélation) a été effectué pour une comparaison plus aisée. Le module des transformées de Fourrier correspondantes est tracé sur la Figure II-6 c). On note que le signal capté par un élément du réseau de thérapie est, comme attendu, très centré autour de 1MHz et à bande étroite. Les signaux captés sur les détecteurs passifs ajoutés sont plus inattendus, et comportent tous deux une forte composante sous harmonique. Les composantes harmoniques du champ excitateur sont plus faibles. Ces signaux ne permettent pas d'identifier la cause

exacte des émissions acoustiques enregistrées, en revanche la présence d'une composant sous-harmonique confirme que l'on a bien eu un évènement de cavitation impliquant la formation de bulles.

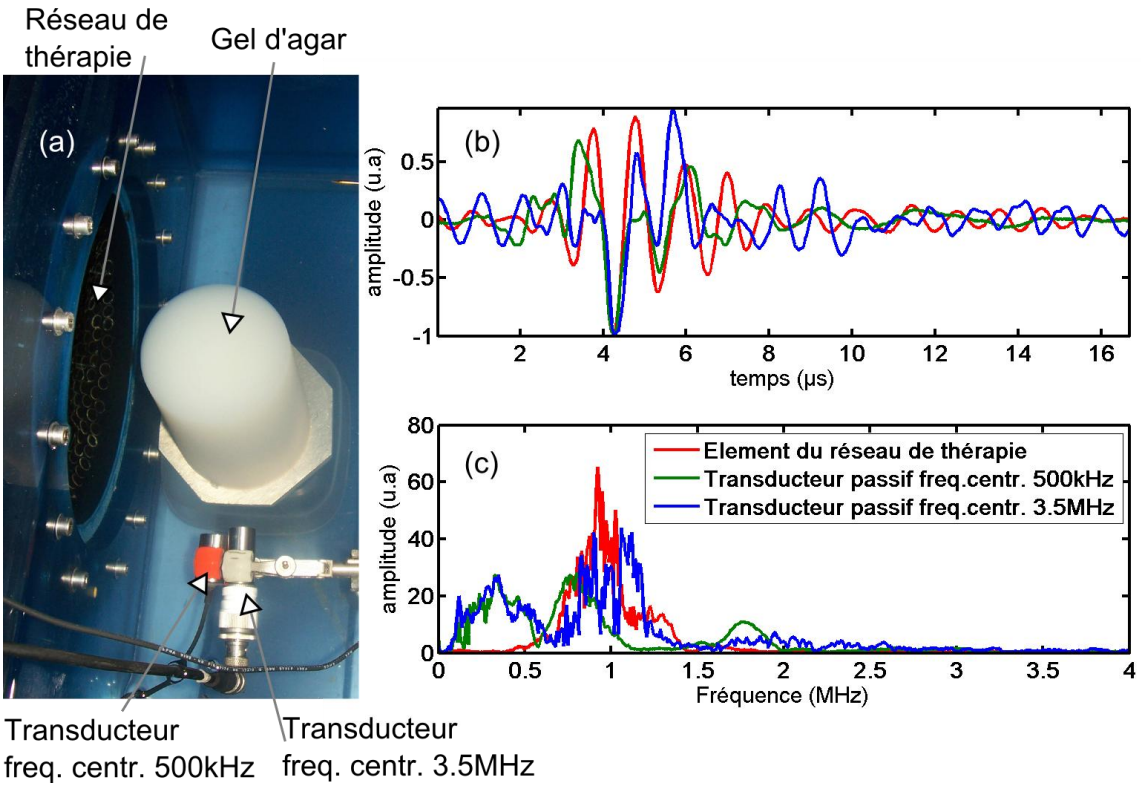


Figure II-6 Détection passive, en abscence de crâne, impliquant deux transducteurs (de fréquence centrale respective 500kHz et 3.5MHz) en plus du réseau. (a) diapositif expérimental, (b) signaux temporels captés sur chacun des détecteurs, (c) module de la transformée de Fourrier

II.3.2.2.2.2 Cohérence avec la présence de nucléi gazeux

Si la source générée est une bulle, celle-ci sera formée à partir de nucléi présents dans le milieu. Le milieu étant statique, les nucléi gazeux ne sont a priori pas mobiles et on peut donc s'attendre dans une zone délimitée du gel à un nombre fini de nucléi activables à une pression acoustique donnée. De plus, une fois qu'une bulle est formée elle va se dissoudre et disparaître si elle n'est pas à nouveau stabilisée. Ceci conduit à la perte d'un nucléi activable. Ainsi, si une zone de l'espace est excitée à plusieurs reprises avec la même pression acoustique et une période de répétition suffisante pour permettre aux bulles formées de se dissoudre, une déplétion des nucléi gazeux activables avec la pression utilisée est attendue.

Or, on observe dans l'expérience décrite dans II.3.2.2.1 que si l'on répète l'excitation acoustique à amplitude maximale à travers le crâne pour une même position de gel et avec une période de répétition de plusieurs dizaines des secondes, alors aucun front d'onde

cohérent n'est plus observable même après soustraction des signaux de référence initiaux au bout de deux à cinq itérations. Ainsi aucune source acoustique n'est plus générée dans le milieu au bout de quelques excitations. Ces observations sont cohérentes avec la génération de bulle à partir de nucléi et par l'excitation ultrasonore de forte amplitude.

D'autre part, pour certaines positions de gel, plusieurs fronts cohérents peuvent être identifiés sur les signaux de détection lors de la première excitation à forte amplitude. Ceci est cohérent avec l'activation de plusieurs nucléi dans la zone insonifiée.

La génération de bulles lors de l'insonification à forte amplitude du gel d'agar est confirmée par la détection de signaux sous-harmoniques et par la cohérence des observations expérimentales avec l'activation de nucléi gazeux.

II.3.2.3 Indétermination sur l'origine physique de la signature de bulle

L'indétermination sur l'origine physique de la signature de bulle est double : le nombre de nucléi impliqués, et la phase de la dynamique des bulles conduisant à la signature sont inconnus.

Si plusieurs évènements de génération de bulles se produisent simultanément dans un volume inférieur à la limite de résolution spatiale (liée ici à la bande passante des éléments du réseau), les émissions acoustiques des différents évènements conduisent à une unique signature de bulle. Les différents évènements sont alors indissociables avec la méthode de détection mise en œuvre ici. En revanche, ces émissions conduisent à une distribution spatiale des aberrations de phases quasi-inaltérée (par rapport à un évènement unique) car le réseau est situé dans le champ lointain des sources non résolues.

L'origine des émissions acoustiques enregistrées - grossissement explosif, collapse, ou diffusion acoustique par la bulle des cycles suivant sa génération – ne peut pas être déterminée avec les méthodes de détection passives mises en œuvre dans cette étude. Une méthode de détection permettant de mesurer l'évolution du rayon du nucléi puis de la bulle au cours du temps serait nécessaire. Par exemple, une détection optique à haute cadence ou une détection acoustique active haute fréquence (cf I.3) pourraient être utilisées mais dépasse le but de l'étude menée ici.

Ainsi, malgré les indéterminations sur l'origine physique de la signature de bulle, l'enregistrement de cette signature procure les informations sur les aberrations du crâne attendues dans la première étape de la focalisation adaptative par retournement temporel (cf

partie II.1.2.2).

II.3.3 Comparaison avec les autres méthodes de focalisation

II.3.3.1 Obtention des signaux pour la focalisation adaptative

Une fois qu'une signature de bulle est enregistrée en détection passive, les signaux sont traités avant d'être réémis dans le milieu. Ce traitement présente deux parties. Il s'agit dans un premier temps d'extraire une signature de bulle des signaux rétrodiffusés pour lesquels la soustraction n'est pas parfaite, et d'autres fronts cohérents éventuels. Deuxièmement, pour émettre des signaux harmoniques à partir d'une signature de bulle impulsionnelle, il faut extraire la phase à la fréquence d'intérêt.

II.3.3.1.1 Extraction d'une signature de bulle

Les signaux issus de la détection passive (après soustraction de la référence) sont alignés et fenêtrés pour extraire une signature de bulle. Un premier alignement grossier est réalisé en utilisant la loi de retard temporel de la pré-focalisation. Lorsque plusieurs signatures de bulles peuvent être distinguées, un premier fenêtrage temporel est réalisé pour extraire la plus forte en amplitude. Un alignement fin des signaux est ensuite obtenu avec un algorithme d'intercorrélation. Cet affinement de l'alignement correspond à une amélioration de la correction d'aberration par rapport à la pré-focalisation.

Un nouveau fenêtrage temporel est appliqué pour sélectionner uniquement la signature de bulle et les signaux sont alors redécalés de la loi de retard de la pré-focalisation et de celle de l'affinement. On obtient alors la signature de bulle seule dans la même temporalité que sur les signaux bruts de détection passive.

II.3.3.1.2 Correction d'aberration en régime harmonique

Les signaux obtenus après extraction sont retournés temporellement. Une compensation des aberrations de phases pour toutes les fréquences contenues dans la signature est automatiquement réalisée par cette étape. Cependant, l'application visée par cette étude est la thérapie thermique ultrasonore pour laquelle des signaux harmoniques sont émis pendant plusieurs secondes. La phase des signaux à 1MHz est donc extraite en utilisant un algorithme de transformée de Fourrier discrète. Des signaux d'émission sinusoïdaux contenant les corrections d'aberration de phase à 1MHz sont alors formés. L'étape suivante consiste à insonifier le milieu avec ces signaux harmoniques afin de focaliser l'énergie acoustique derrière le crâne.

II.3.3.2 Comparaison de la forme des tâches focales

La focalisation adaptative en régime harmonique obtenue avec la signature de bulle est comparée à celles obtenues avec la simulation numérique, et en utilisant l'hydrophone comme source acoustique (cf II.1.2.3.1.1). Pour ces deux dernières méthodes, la correction d'aberration en régime harmonique est déduite des signaux impulsionnels, comme décrit dans II.3.3.1.2. L'hydrophone est ici placé suivant l'axe du réseau, et n'a pas besoin d'être inséré à travers le crâne. La méthode utilisant l'hydrophone comme source acoustique est considérée comme étant la référence absolue (« Gold standard ») pour la focalisation adaptative par retournement temporel. C'est en effet une méthode entièrement expérimentale qui ne souffre donc pas des erreurs liées à la modélisation et au repositionnement du crâne. De plus, la position de l'hydrophone est pilotée par système de translation motorisé donc il n'y a pas d'erreur de position. L'hydrophone a enfin une réponse large bande et plate dans la bande passante des transducteurs du réseau. La focalisation adaptative par retournement temporel utilisant l'hydrophone est donc la méthode de focalisation transcrânienne *optimale* pour la thérapie thermique ultrasonore.

Les champs acoustiques résultant de la focalisation sans correction d'aberration et avec corrections basées respectivement sur la simulation, la signature d'une bulle et l'hydrophone sont mesurés. La mesure d'amplitude du champ de pression se fait directement (sans passer par l'acquisition de matrices de propagation) avec des pas de 0.25 mm suivant les axes x et y et de 0.75 mm suivant l'axe z. Aucune interpolation n'est faite sur les données. Les résultats obtenus sont présentés sur la Figure II-7. Notons que pour pouvoir faire une comparaison, seuls les 54 éléments du réseau branchés sur des voies d'émission/réception ont été utilisés.

Sans correction d'aberration, c'est-à-dire en excitant les éléments du réseau en phase (Figure II-7a)), le maximum de pression acoustique est mesuré 6mm en arrière du point focal géométrique. L'amplitude correspondant à ce maximum est de plus 2.5 fois plus faible (42%) que celle accessible avec la focalisation optimale (Figure II-7 d)). La comparaison de la forme des tâches focales fait d'autre part apparaître que celle obtenue sans correction d'aberration est très distordue et étendue.

La correction de phase déduite de la simulation restore la position du focus au centre géométrique du réseau (Figure II-7b)). L'amplitude du maximum de pression atteint 83% de la pression optimale. Cependant, la tâche focale est asymétrique.

En utilisant une signature de bulle, la forme de la tâche focale obtenue est similaire à celle obtenue avec la focalisation optimale (Figure II-7c)). L'amplitude et la position du maximum

de pression obtenu dépendent en revanche de la signature de bulle enregistrée. Une étude statistique a été conduite et fait l'objet du paragraphe suivant.

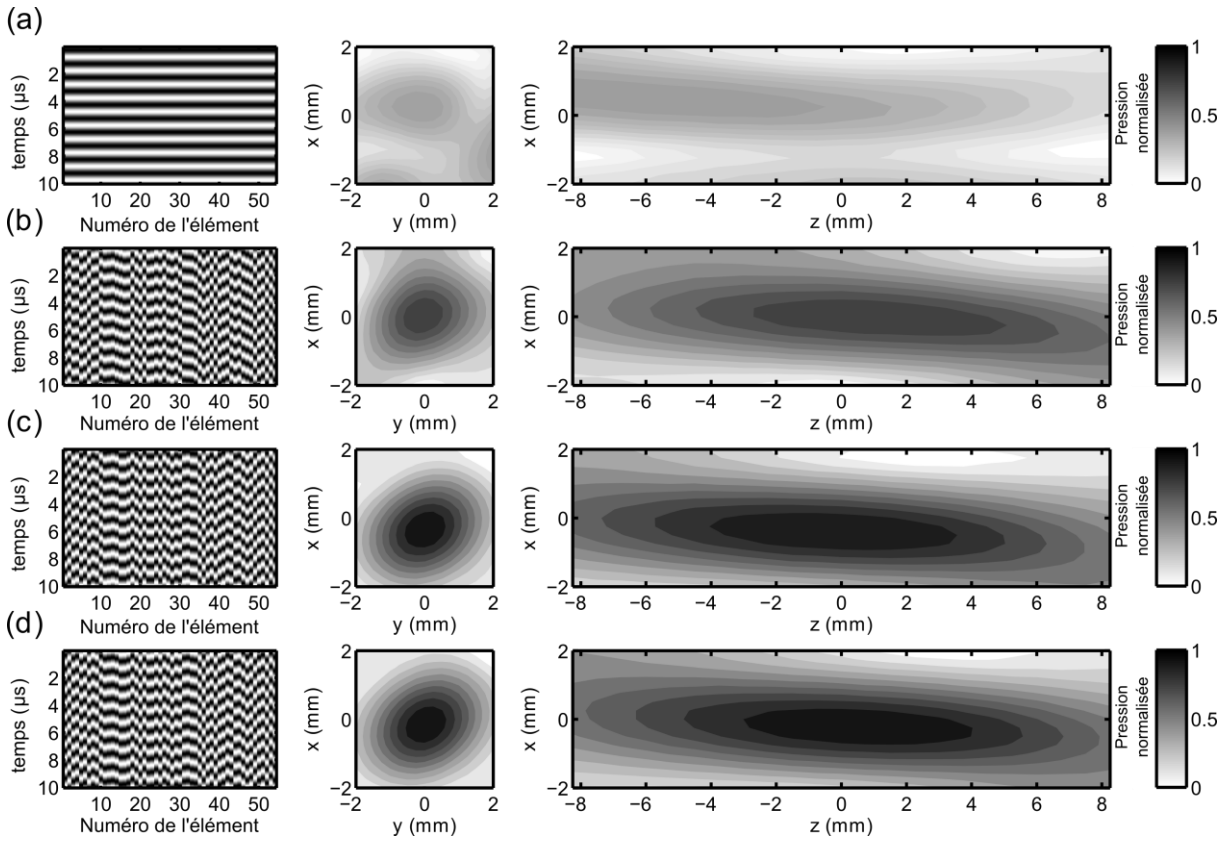


Figure II-7 Comparaison des corrections d'aberration en régime harmonique obtenues à partir de : (a) sans correction, (b) la simulation numérique basée sur les images rayon X, (c) une signature de bulle, (d) l'utilisation de l'hydrophone. La colonne de gauche présente les signaux transmis, celles du centre et de droite, les champs de pression obtenus respectivement dans le plan focal de la sonde et dans le plan xz (pour y=0). Le foyer de la sonde a pour coordonnées (x,y,z)=(0,0,0). Les amplitudes de pression acoustique sont normalisées par rapport au maximum atteint avec la focalisation de référence (hydrophone).

II.3.3.3 Etude statistique : position du point focal et valeur de la pression acoustique correspondante

Soixante zones indépendantes de gel d'agar (II.3.1.2.2) ont été insonifiées pour enregistrer des signatures de bulles issues du foyer géométrique de la sonde de thérapie (II.3.2.2.1). Au moins une signature de bulle a pu être enregistrée dés le premier tir à forte amplitude à chaque fois. Les signaux de détection passive ont ensuite été traités (II.3.3.1) pour obtenir une correction d'aberration à 1MHz pour chacune des réalisations.

Dans un second temps, les soixante lois de phase ont été propagées individuellement en

utilisant la matrice de propagation présentée dans la partie II.3.1.3.3. Pour chaque loi de phase, une carte 3D de l'amplitude de la pression acoustique autour du foyer géométrique est déduite (partie II.3.1.3.2).

La carte obtenue pour la loi de phase numéro « k » (avec $1 \leq k \leq 60$) est ensuite traitée comme suit :

1) Les données d'amplitude de pression acoustique sont interpolées deux fois en 3-D et suivant une loi cubique afin de reconstruire l'information infra-pixel et obtenir un meilleur échantillonnage spatial
2) La valeur maximale de l'amplitude de la pression acoustique est enregistrée ainsi que sa position $X_r^k = (x_r^k, y_r^k, z_r^k)$. L'amplitude maximale est notée : $P_B^k(X_r^k)$
3) Il est intéressant d'évaluer la différence de position entre ce maximum de pression et le maximum de pression de la pré-focalisation impulsionnelle ayant servit a engendrer la signature de bulle. Cette différence marque en effet l'erreur de localisation engendrée par la génération de la bulle. La position du point focal de la pré-focalisation impulsionnelle est notée $X_t = (x_t, y_t, z_t)$ et elle est déterminée en utilisant la matrice de propagation.
4) La distance entre les deux maxima de pression est évaluée :

$$D_B^k = \left\| X_t - X_r^k \right\| \qquad \text{(eq. II-6)}$$

Ainsi que la projection suivant l'axe de la sonde (axe z)) et dans le plan transverse (plan xy):

$$D_{B,z}^k = \sqrt{(z_r^k - z_t)^2} \qquad \text{(eq. II-7)}$$

$$D_{B,xy}^{ki} = \sqrt{(x_r^k - x_t)^2 + (y_r^k - y_t)^2} \qquad \text{(eq. II-8)}$$

5) L'amplitude maximale atteinte avec signature de bulle $P_B^k(X_r^k)$ est comparée à la valeur de la pression acoustique optimale accessible au point X_r^k. Pour ce faire, on réalise pour chacun des points de la matrice de propagation (et avec la matrice

uniquement) une opération de focalisation adaptative optimale en régime harmonique. Le point focal obtenu par focalisation optimale est identique au point ayant servi pour calculer la correction d'aberration. Il n'y a donc pas d'erreur de positionnement. La pression acoustique obtenue au point cible $X=(x,y,z)$ après propagation est de ce fait la pression acoustique optimale accessible en ce point $P_G(X)$. On obtient en fin de compte, une carte 3-D des pressions optimales accessible. Les données sont interpolées deux fois en 3-D et suivant une loi cubique.

6) Cette carte est utilisée pour évaluer un ratio de la pression optimale pour la réalisation considérée:

$$r_B^k = \frac{P_B^k(X_r^k)}{P_G(X_r^k)} \qquad \text{(eq. II-9)}$$

La moyenne sur les soixante réalisations indépendantes donne un ratio moyen : $r_B^{moy} = 97.5 \pm 1.1\%$ (moyenne ± écart type). Ainsi la signature de bulle conduit à une focalisation optimale en régime harmonique à l'endroit de sa génération.

La distribution des X_r^k dans la tache focale de la pré-focalisation impulsionnelle est représentée sur la Figure II-8. La distance moyenne au point focal de la pré-focalisation impulsionnelle est de : $D_B^{moy} = 1.1 \pm 0.7mm$ (moyenne ± écart type), et les projections dans le plan xy et suivant l'axe z conduisent respectivement à des distances moyennes : $D_{B,xy}^{moy} = 0.28 \pm 0.15mm$ et $D_{B,z}^{moy} = 1.04 \pm 0.77mm$. L'incertitude sur la position du point focal à l'issue de la correction d'aberration par signature de bulle est donc largement dominée par sa composante suivant l'axe z. Ceci est dû majoritairement à une plus grande profondeur de champ du champ excitateur dans cette direction. Notons cependant que 82% des X_r^k sont compris dans la tâche focale à -1dB de l'impulsion initiale (mesurée à basse amplitude), ce qui implique une localisation précise des évènements de génération de bulle vis-à-vis du champ générateur.

Les résultats obtenus dans cette étude statistiques sont résumés dans le tableau suivant :

Correction d'aberration en régime harmonique basée sur	**Ratio de**		**Erreur de positionnement**
	la pression optimale	**l'intensité optimale**	
Sans correction	42%	18%	≈6 mm
Simulation	83%	69%	Référence
Signature de bulle	97.5±1.1%	95%	1.1±0.7mm
Hydrophone	Référence	Référence	Pas d'erreur

Tableau II-1 Récapitulatif de la comparaison de la focalisation utilisant la signature de bulle avec les autres méthodes de focalisation adaptative par retournement temporel.

II.3.4 Conclusion

Cette étude *in vitro* montre que pour une application de thérapie thermique ultrasonore transcrânienne à 1MHz, une correction optimale des aberrations de phase pour focaliser au foyer géométrique du réseau de thérapie peut être obtenue de manière non-invasive en combinant une première correction calculée numériquement à partir d'un modèle acoustique du crâne, et la génération d'une bulle.

Notons que contrairement à la simulation qui demande un temps de calcul important (plusieurs heures), l'enregistrement de la signature d'une bulle ne prend que quelques secondes. C'est donc une amélioration de la focalisation peu coûteuse en temps et permettant d'augmenter l'efficacité du traitement par thérapie thermique ultrasonore au point ciblé.

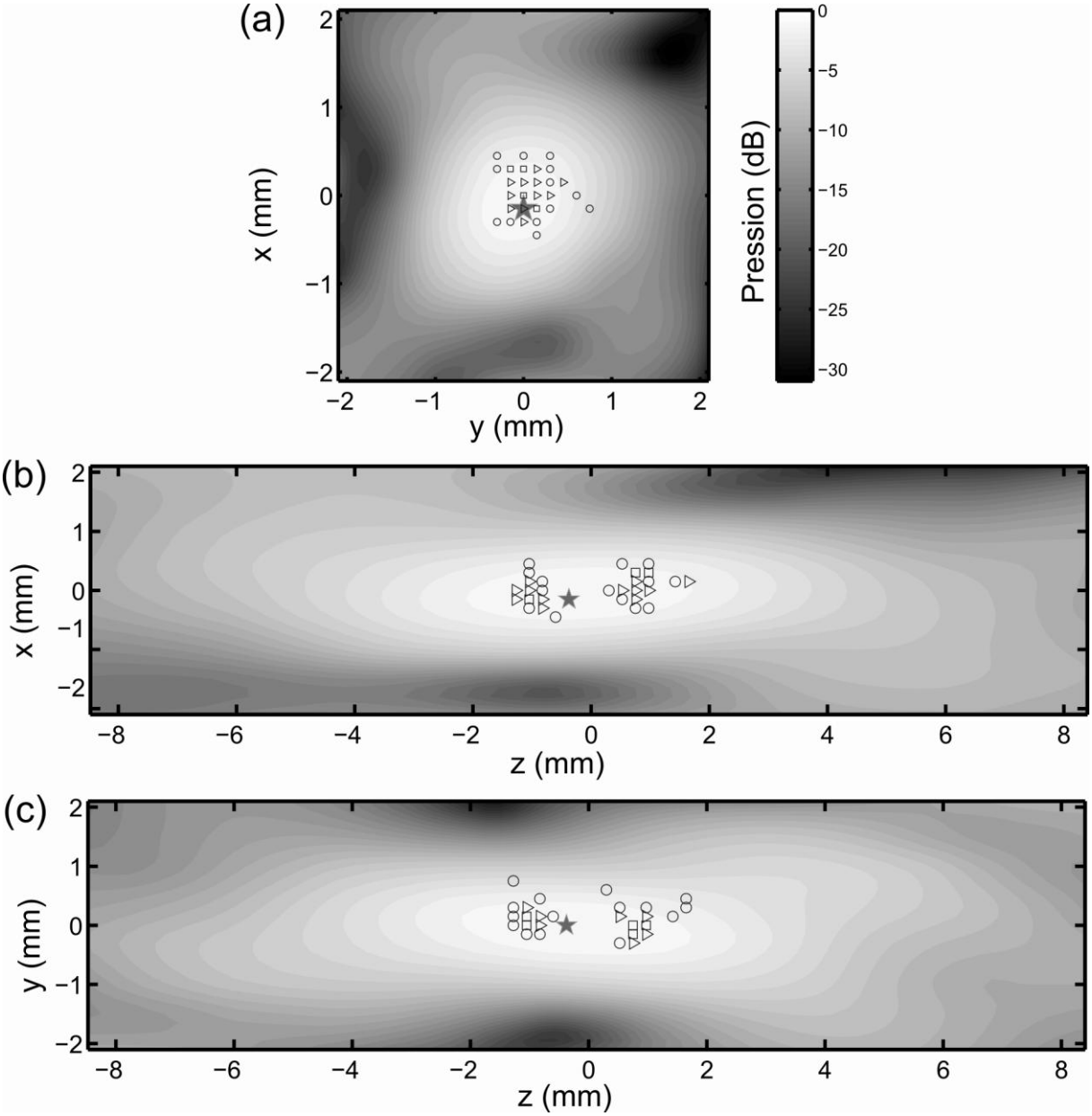


Figure II-8 Distribution spatiale des maxima de pression obtenus pour les différentes signatures de bulles enregistrées. Les positions des maxima X_r^k ***sont représentées au sien de la tache focale de la pré-focalisation impulsionnelle, et suivant trois plans de projection incluant le foyer géométrique de la sonde. Les positions étant discrètes la projection peut en faire apparaître plusieurs au même endroit. Suivant leur nombre un symbole différent est utilisé : ○ : 1 occurrence sur 60, > : 2 à 5 occurrences, □ : 5 à 8 occurences***

II.4 Elargissement de la zone de traitement

II.4.1 Introduction

Le processus de focalisation adaptative décrit dans la partie II.3 donne la correction d'aberration optimale pour un point focal donné dans la boite crânienne. Si la zone que l'on

veut traiter est plus grosse que le volume focal, il faut recourir à un traitement multifocal. Deux stratégies sont alors possibles :

1) Cibler un point adjacent grâce à une correction d'aberration calculée avec une nouvelle simulation numérique, puis éventuellement générer une bulle pour optimiser la focalisation.
2) Considérer que les faisceaux ultrasonores focalisant sur les points adjacents intersectent un aberrateur identique à celui corrigé de façon optimale, et cibler les zones voisines par simple angulation électronique (par opposition à une angulation mécanique de la sonde) en supposant la vitesse de propagation homogène dans le milieu (vitesse de propagation dans le cerveau).

La première solution présente l'inconvénient d'être gourmande en temps à cause de la simulation. La seconde est beaucoup plus rapide mais la focalisation se dégrade à mesure que l'on s'éloigne de la position de référence, car l'aberrateur intersecté est alors de moins en moins semblable à celui correspondant à la position de référence [II-21]. La génération de bulles peut être un moyen de prévenir une trop forte dégradation de la focalisation en créant de nouveaux points de référence pour lesquels la correction d'aberration est optimale. La méthode de pré-focalisation serait alors non plus issue de la simulation mais de l'angulation électronique.

Après avoir présenté le principe d'angulation électronique de faisceaux à travers un milieu aberrateur, nous étudierons dans cette partie l'influence de références multiples sur la qualité de focalisation obtenue par angulation pour des zones spatiales étendues. Cette étude sera conduite en utilisant des matrices de propagation enregistrées expérimentalement. Puis nous monterons que la génération de bulle à partir de signaux angulés permet effectivement de corriger de façon optimale des positions voisines du point focal géométrique. .

II.4.2 Principe de l'angulation électronique

Le principe de l'angulation électronique à travers le crâne est présenté sur la Figure II-9. L'angulation s'effectue à partir d'une correction d'aberration permettant de focaliser de façon optimale derrière le crâne (Figure II-9 a)). Le point focal est alors appelé point de référence, et correspond dans notre cas au foyer géométrique du réseau. Un point adjacent est ciblé en ajoutant à la correction d'aberration, une loi de retard directement déduite des différences de chemins acoustiques entre le point ciblé et le point de référence (en considérant une vitesse du son constante dans le milieu). La focalisation obtenue est sous optimale (Figure II-9 b)), mais

reste acceptable pour l'application de thérapie thermique au voisinage du point de référence dans un domaine appelé domaine isoplanétique (Figure II-9 c)). En dehors de ce domaine, la dégradation de la focalisation est telle que le point ciblé ne peut être traité. La qualité de la focalisation par angulation électronique peut être évaluée, comme dans la partie II.3.3.3 en comparant :

- l'amplitude maximale de la pression acoustique obtenue avec la pression acoustique optimale
- la position du point de focalisation réel avec celle du point ciblé.

(a)

(b)

(c)

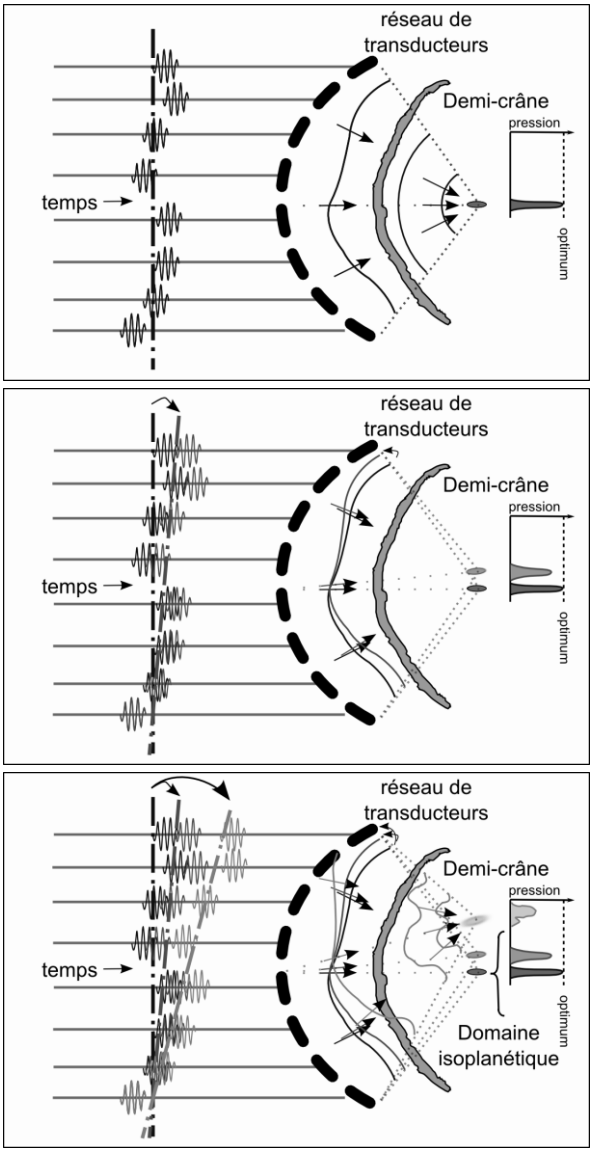


Figure II-9 Principe de l'angulation électronique de faisceaux ultrasonore à travers le crâne, schématisé ici pour des positions ciblées situées dans le plan focal de la sonde. A partir d'une correction d'aberration optimale (a), les lois de focalisation pour deux autres positions sont déduites par simple décalage temporel (b) et (c). La focalisation se dégrade à mesure que l'on s'éloigne de la position de référence (a). Le concept de domaine isoplanétique est illustré sur (c)

II.4.3 Influence de positions de référence multiples

II.4.3.1 Matrices de propagation enregistrées pour l'étude

L'étude de l'influence de références multiples sur la qualité de focalisation par angulation électronique est réalisée dans le plan focal et suivant l'axe de la sonde de thérapie. Les portions de l'espace étudiées se situent au voisinage du foyer géométrique de la sonde, donc dans une zone où la pression acoustique accessible permet une thérapie thermique des tissues.

Une première matrice de propagation est enregistrée dans le plan focal (plan xy) de la sonde pour étudier l'angulation hors axe. Les points de contrôle sont répartis régulièrement sur une aire de 39.2x39.2 mm^2 centrée sur le foyer géométrique de la sonde et avec un espacement de 0.7 mm suivant les axes x et y. La matrice acquise est de grande taille et son acquisition est donc longue (≈ une journée). L'étude sera donc uniquement réalisée à deux dimensions, *i.e.* dans le plan focal. Après propagation, les données d'amplitude de pression acoustique sont interpolées en deux dimensions et suivant une loi cubique pour restaurer les informations infra-pixel.

Pour étudier l'angulation électronique suivant l'axe, une matrice de propagation est enregistrée pour un volume de 2.8x2.8x40 mm^3 centrée sur le foyer géométrique. Les pas d'échantillonnage spatial sont fixés à 0.7 mm suivant les axes x et y, et 1 mm suivant l'axe z. Après propagation, les données d'amplitude de pression acoustique sont interpolées en trois dimensions et suivant une loi cubique.

Ces deux matrices ont été enregistrées avec 136 éléments du réseau.

II.4.3.2 Pression acoustique maximale accessible

Avant d'évaluer la qualité de la focalisation par angulation électronique, on cherche à déterminer la pression optimale accessible dans les zones étudiées. Pour ce faire, comme dans la partie II.3.3.3, on réalise pour chacun des points de la matrice de propagation une opération de focalisation adaptative optimale en régime harmonique. Le point focal correspond toujours exactement au point ciblé, en revanche l'amplitude de la pression acoustique correspondant varie. Les distributions de pression sont reportées sur la Figure II-10.

Le fait que, suivant l'axe de la sonde, le maximum de la pression acoustique optimale soit observé entre la sonde et le foyer géométrique est du à un effet de défocalisation du crâne (Figure II-10 b)).

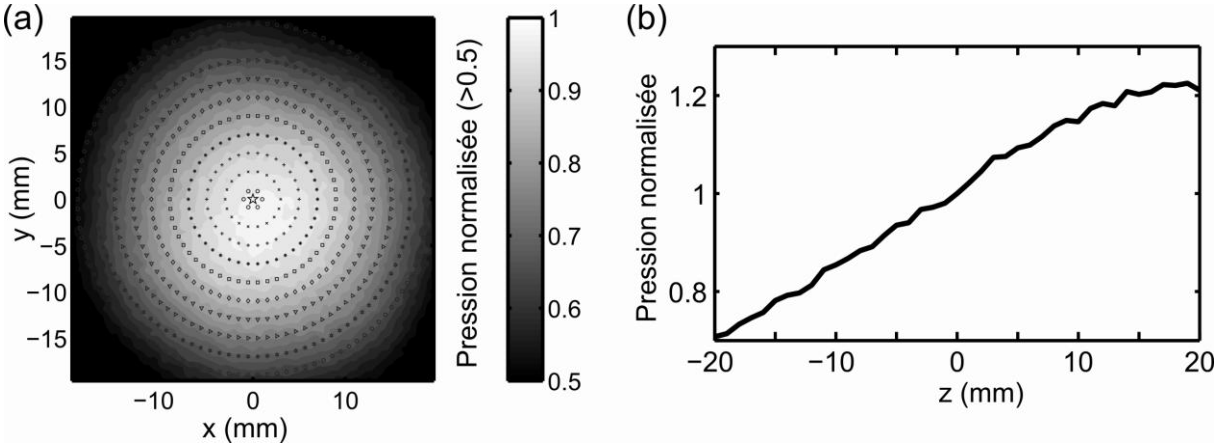


Figure II-10 Distribution de la pression optimale accessible : (a) dans le plan focal, (b) suivant l'axe de la sonde. Les valeurs de pression sont normalisées par rapport à la pression optimale accessible au foyer géométrique du réseau. Pour (a), la position du foyer géométrique est indiquée par une étoile à 5 branches, et est aussi le centre des cercles de repérage (premier à 1mm de rayon, puis incrément de 2mm de rayon pour les suivants)

Dans le plan focal, la distribution de pression optimale est principalement due à la géométrie sphérique du réseau ainsi qu'à la taille, la distribution et la directivité des éléments. En milieu homogène, cette distribution est gaussienne et centrée sur l'axe du réseau. Du à la présence de l'aberrateur, on observe ici une asymétrie autour de l'axe. Au-delà d'un cercle de 20 mm de rayon environ, la pression acoustique optimale accessible est inférieure à la moitié de celle obtenue au foyer géométrique, soit un quart en terme d'intensité acoustique. La zone étudiée inclue donc la zone sur laquelle une thérapie thermique est possible sans bouger mécaniquement la sonde.

II.4.3.3 Angulation à partir d'un point de référence vs. Angulation multi-référence

II.4.3.3.1 Méthode

Pour chacune des matrices de propagation, l'étude de l'angulation électronique à partir d'un point de référence est réalisée de la façon suivante :

1) La correction d'aberration de phase optimale en régime harmonique est déduite de la matrice pour le point de référence. Cette loi de phase est notée : Φ^{i}_{ref} l'indice i se référant à l'élément « i » du réseau.

2) Pour le point de contrôle « j » de coordonnées X_j :

   a. La loi de retard à appliquer pour le ciblage en milieu homogène (eau, vitesse du son c=1540 m.s^{-1}) du point X_j est calculée, et exprimée en différence de

phase pour la fréquence de 1MHz. Elle est notée : $\Phi^{i}{}_{eau}(X_j)$. Pour le foyer géométrique, la loi de phase a appliquée est identiquement nulle.

b. L'angulation électronique au point « j » est obtenue avec la loi de phase:

$$\Phi^{i}{}_{angulation_electronique,ref}(X_j) = \Phi^{i}_{ref} + \Phi^{i}{}_{eau}(X_j) - \Phi^{i}_{eau}(X_{ref}) \qquad \text{(eq. II-10)}$$

c. Cette loi de phase est propagée dans la matrice, et une carte d'amplitude de la pression acoustique est obtenue

d. La valeur maximale de l'amplitude de la pression acoustique est enregistrée ainsi que sa position X_r. L'amplitude maximale est notée : $P^{Xj}_{ang_elec}(X_r)$

e. L'erreur de position est donnée par la distance :

$$D_{angululation_electronique,ref}(X_j) = \left\| X_r - X_j \right\| \qquad \text{(eq. II-11)}$$

Et la pression acoustique est comparée la pression optimale accessible P_G via un indice de variation :

$$V_{angulation_electronique,ref}(X_j) = 1 - \frac{P^{Xj}_{ang_elec}(X_r)}{P_G(X_r)} \qquad \text{(eq. II-12)}$$

3) La procédure est répétée pour tous les points de contrôle de la matrice de propagation.

Les deux grandeurs évaluant la qualité de la focalisation sont représentées dans la base des positions ciblées pour faciliter la compréhension des figures. Il est important de rappeler que la matrice acquise dans le plan focal est à deux dimensions alors que celle suivant l'axe est à trois dimensions.

II.4.3.3.2 Angulation à partir d'une position de référence

Les résultats obtenus lorsque que l'on prend comme position de référence le foyer géométrique de la sonde sont présentés sur les figures : Figure II-11 a) et c) courbe z=0 et Figure II-12 a) et c) courbe z=0.

Dans le plan focal, comme attendu la focalisation par angulation électronique se dégrade à mesure que l'on s'éloigne du point de référence. L'indice de variation augmente avec la distance au point de référence de façon quasi symétrique autour de l'axe du réseau (Figure II-11 a)). L'erreur de position du point focal est en revanche plus asymétrique (Figure II-12

a)), et l'axe y est favorisé. Cet effet peut être due au fait que l'angle entre le plan médian (sagittal) du crâne et l'axe y est seulement de 0.2 rad.

Suivant l'axe de la sonde on observe aussi une dégradation de la focalisation à mesure que l'on s'éloigne du foyer géométrique.

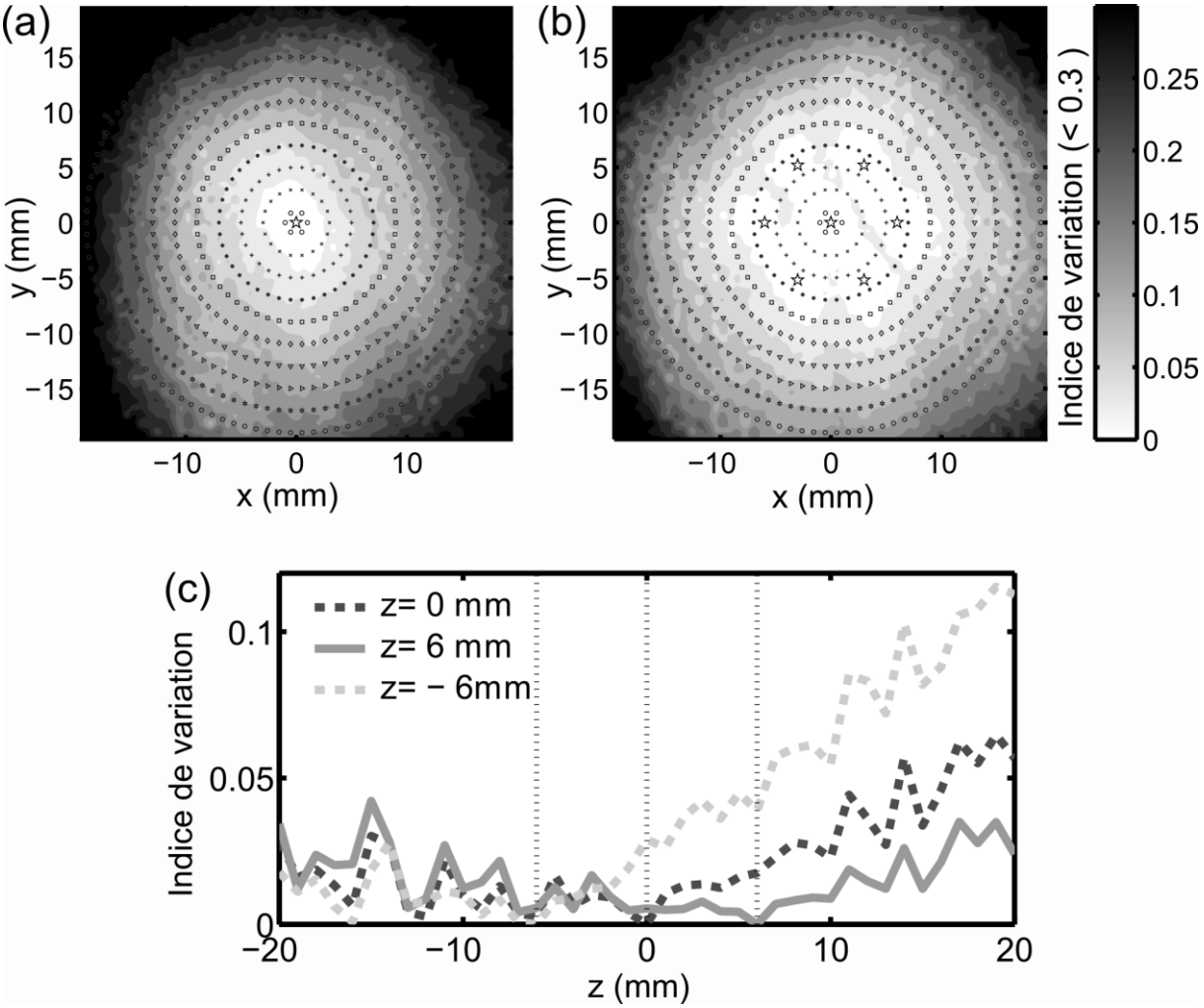


Figure II-11 Distribution de l'indice de variation : (a) dans le plan focal et lorsque le foyer géométrique est la seule position de référence utilisée, (b) dans le plan focal et lorsque sept positions de référence sont utilisées, (c) suivant l'axe de la sonde pour trois positions de référence. Les positions de référence sont indiquées sur (a) et (b) par une étoile à 5 branches, et pour (c) par une ligne pointillée verticale.

La définition d'un domaine isoplanétique en terme de seuil sur les deux variables quantifiant l'erreur est difficile à formulée ici. En revanche, il est clair que dans une zone de 6 mm autour du foyer géométrique, les erreurs sur la correction d'aberration sont faibles.

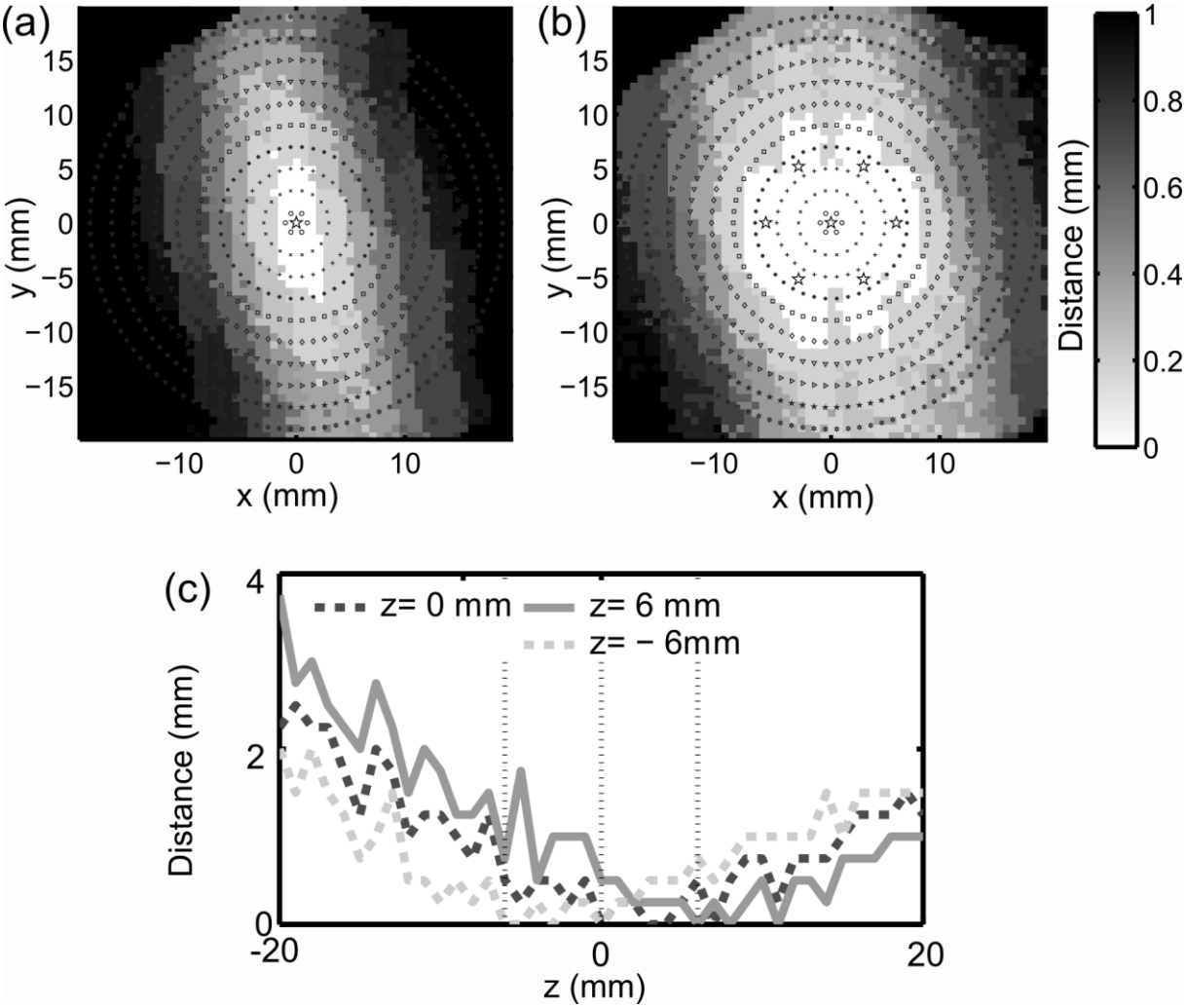


Figure II-12 Distribution de l'erreur faite, avec l'angulation électronique, sur la position du point focal : (a) dans le plan focal et lorsque le foyer géométrique est la seule position de référence utilisée, (b) dans le plan focal et lorsque sept positions de référence sont utilisées, (c) suivant l'axe de la sonde pour trois positions de référence. L'erreur est exprimée en terme de distance à la position ciblée.

II.4.3.3.3 Angulation multi-référence

De nouvelles références sont choisies à une distance de 6 mm du foyer géométrique. Dans le plan focal, six nouvelles références sont réparties régulièrement sur un cercle centré sur le foyer (Figure II-11 b), Figure II-12 b)). Suivant l'axe z, deux références sont ajoutées de chaque cotés du foyer géométrique (Figure II-11 c), Figure II-12 c)).

Pour chaque référence prise individuellement, la focalisation se dégrade à mesure que l'on s'éloigne du point pour lequel les aberrations sont corrigées de façon optimale. Pour évaluer l'effet de la combinaison des références, on calcule, pour l'ensemble des points de contrôle, les valeurs minimales de l'indice de variation et de l'erreur de position. Les résultats obtenus (Figure II-11 b) et c), et Figure II-12 b) et c)) montrent que la focalisation est proche de

l'optimum sur une zone beaucoup plus étendue grâce au recoupement des domaines isoplanétiques. La zone pour laquelle les erreurs sur la correction d'aberration peuvent être considérées comme faibles est maintenant d'environ 12 mm autour du foyer géométrique.

II.4.3.4 Conclusion

L'angulation électronique à partir d'une position de référence permet d'obtenir facilement et rapidement des corrections d'aberration proche de l'optimum au voisinage immédiat de cette position. La présence de nouvelles positions de référence en bordure du domaine isoplanétique de la référence initiale permet d'augmenter la zone de l'espace pour laquelle la focalisation est quasi optimale. Ainsi, le volume à traiter peut être pavé avec des points de références répartis régulièrement afin que la correction d'aberration soit quasi optimale sur toute la zone.

L'acquisition de ces positions de référence reste un problème que l'on se propose de résoudre ici en procédant à des générations de bulles.

II.4.4 Acquisition d'une constellation de références

Le but à présent est d'acquérir expérimentalement et en utilisant une méthode non invasive, les huit positions de référence utilisées dans la partie II.4.3.3.3 (Figure II-13). Le montage expérimental est le même que celui présenté sur la Figure II-3.

Nous avons vu dans la partie II.3 que la correction d'aberration optimale pour le foyer géométrique du réseau peut être obtenue utilisant une signature de bulle. Cependant, seuls 54 éléments sont reliés une électronique de réception dans le montage expérimental utilisé, la correction ne peut donc se faire que sur ces voies. La puissance émise avec 54 voies n'est pas suffisante pour générer des bulles. Pour palier à ce problème technique, l'hydrophone est utilisé pour acquérir une correction d'aberration impulsionnelle (4 cycles) au foyer géométrique. Cette correction est ensuite angulée électroniquement (en régime impulsionnelle) pour cibler les positions de référence et obtenir les pré-focalisation nécessaires à la génération de bulles. Le protocole expérimental pour obtenir et traiter les signatures de bulle est ensuite identique à celui de la partie II.3. Soixante réalisations sur des zones de gel indépendantes ont été acquises pour chaque position.

Pour évaluer statistiquement la qualité des focalisations obtenues en régime harmonique à partir des signatures de bulles enregistrée, des matrices de propagation ont été acquises autour de chaque position de référence (volume de 4.2x4.2x16.2 mm^3 centré sur la position de

référence, pas spatial de 0.6mm suivant les axes x et y, et de 0.9 mm suivant l'axe z). Les erreurs de position sont évaluées par rapport à la position du point focal de chaque pré-focalisation impulsionnelle en utilisant les équations (eq. II-6), (eq. II-7) et (eq. II-8).

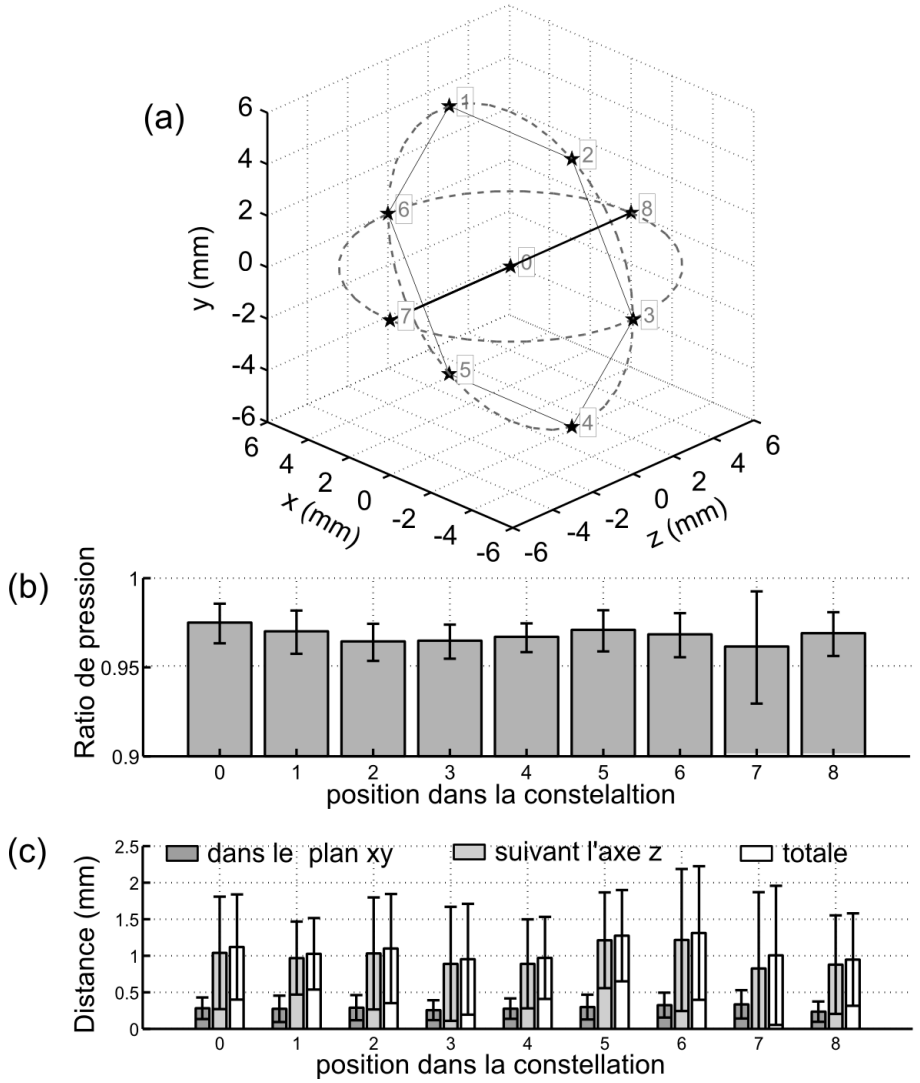


Figure II-13 Constellation de huit positions pour lesquelles des bulles sont générées en utilisant l'angulation électronique. La position 0 correspond au foyer géométrique et les résultats associés sont ceux de la partie II.3. La position spatiale des cibles est présentée sur (a). Pour chaque position, le ratio moyen de la pression acoustique obtenu au point focal par rapport à l'optimum au même point est présenté sur le graphe (b). La distance moyenne au point de focalisation de l'impulsion génératrice (pré-focalisation) et les projections sont présentées sur le graphe (c). Les barres d'erreurs correspondent aux écarts types.

Quelque soit la position ciblée, au moins une signature de bulle a été enregistrée dés le premier tir de forte amplitude. Les études statistiques montrent par ailleurs que des ratios de pression optimale compris entre 96% et 98% avec un écart type de 1% ont été obtenus, excepté pour la position 7 plus loin de la sonde pour laquelle l'écart type est de 3%. L'erreur

de position est d'autre part invariablement dominée par sa composante suivant z, et reste du même ordre de grandeur que pour le foyer géométrique (partie II.3).

On déduit de ces résultats que l'enregistrement de signatures de bulle permet de corriger de façon optimale d'autres positions que le foyer géométrique de la sonde. Ainsi, huit nouvelles positions de référence ont bien été acquises.

II.4.5 Conclusion

Les résultats présentés dans cette section II.4 démontrent qu'un processus itératif de création de bulles et d'angulation électronique peut être utilisé expérimentalement pour atteindre les conditions optimales de focalisation sur une zone étendue. A notre connaissance, cette approche est beaucoup plus rapide et plus efficace que toutes les autres techniques de focalisation adaptative pour étendre la correction d'aberration autour d'une position initiale. La technique est cependant coûteuse en équipement, car elle requiert autant de canaux de réception que d'émission (avec une bande passante relativement large pour générer et enregistrer des signatures de bulles). Mais, de tels dispositifs expérimentaux deviennent de plus en plus répandus.

II.5 Conclusion du chapitre II

Les résultats expérimentaux présentés dans ce chapitre démontrent *in vitro* les potentialités d'une nouvelle technique de focalisation adaptative transcrânienne basée sur la génération de bulles, et la détection des signatures associées. Cette technique permet d'optimiser, en un temps record, la focalisation en un point, puis sur une zone étendue par angulation électronique et nouvelles générations de bulles. Le processus est de plus entièrement non invasif, dés lors que la correction d'aberration permettant le ciblage initial l'est.

Il convient à présent de s'interroger plus précisément sur l'applicabilité de la méthode *in vivo*. L'aberrateur utilisé dans l'étude étant un vrai crâne humain, le questionnement concerne donc essentiellement l'aptitude à générer acoustiquement des bulles dans les tissus vivants et à travers l'os. Le gel d'agar utilisé *in vitro* a été choisi pour reproduire au mieux les conditions de cavitation *in vivo*, cependant ce milieu est loin de pouvoir reproduire la complexité des tissus vivants. Il faut donc recourir à des données bibliographiques pour discuter cette question.

La présence du crâne conduit, en plus des aberrations de phase, à une forte atténuation des

ondes ultrasonore par réflexion et absorption. A 1MHz et avec correction d'aberration optimale, la pression acoustique accessible au foyer est donc quatre fois plus faible derrière le crâne que dans l'eau (-12dB : mesures réalisée au laboratoire sur 10 crânes, et référence [II-22]). Il est donc possible que la puissance acoustique instantanée à fournir pour générer les bulles, c'est-à-dire pour dépasser le seuil de Blake, à travers le crâne soit considérable. Pour un nucléi de très petite taille (rayon d'équilibre R_0=10 nm) et en prenant la tension de surface de l'interface plasma sanguin - air ($\gamma_{plasma\text{-}air}=73.10^{-3}N.m^{-1}$ à 37°C), le seuil de Blake peut en effet être évalué à : $P_B \approx 5.7$ MPa.

Toutefois, l'enregistrement d'une seule signature de bulle suffit pour réaliser la focalisation adaptative transcrânienne, et son origine spatiale doit être aussi contrôlée que possible pour assurer une localisation précise du traitement. Par conséquent, le seuil de nucléation de bulle doit être dépassé dans la zone ciblée, mais seulement très localement. Ceci permet par ailleurs de limiter le nombre de sources acoustiques induites, ainsi que les risques de générer des bulles en dehors de la zone ciblée. De plus, si un grand nombre de bulles étaient générées, certaines pourraient rester dans le milieu plus longtemps et être excitées par le champ acoustique de thérapie, ce que l'on cherche à éviter (risque de cavitation incontrôlable et de création de grosses bulles par « boiling »).

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, le seuil de nucléation des bulles dépend la distribution des nucléi (taille et concentration) à l'endroit insonifié. Cette distribution, dans le corps humain ou celui des animaux, est très peu connue [II-23]. Pour les tissus cérébraux en particulier, la seule méthode de détection de cavitation expérimentale documentée est, à notre connaissance, la formation de lésion [II-24]. La génération et l'excitation de bulles sont alors déterminées au moyen de coupes histologiques de la zone isonifiée, notamment par la présence d'hémorragies. Cette méthode nécessite de générer un grand nombre de bulle et requiert qu'elles soient en sus excitées suffisamment fort pour détruire les tissues environnant. En utilisant cette technique, Fry et al [II-24] ont déterminé un seuil de cavitation à 1MHz d'approximativement 400 W/cm^2 en intensité (SPTP : spatial peak, temporal peak intensity, soit l'intensité au foyer lorsqu'un signal ultrasonore est émis par le transducteur) dans les tissus cérébraux de chien. Ce seuil correspond à une pression acoustique au foyer de 3.5 MPa. Cependant la durée d'insonification n'est pas précisée et le mécanisme d'activation des nucléi est donc indéterminé. Cette seule expérience ne permet donc pas de conclure à un seuil de génération de bulle pour notre application et en particulier pour des signaux d'excitation brefs. Au niveau des prédictions théoriques, en émettant l'hypothèse qu'il n'y a pas de nucléi

gazeux pré-existant dans le milieu (donc sans faire d'estimations douteuses sur leur taille), Church [II-25] a combiné les observations de cavitation pendant un traitement de lithotripsy (onde de choc de forte amplitude) et des modèles théoriques de nucléation homogène et dynamique de bulles pour obtenir un seuil de cavitation minimum de 4.6 MPa pour un cycle à 1MHz. Vu la faible taille des nucléi formés par nucléation homogène [II-25], ce seuil est théoriquement indépendant de la longueur de l'insonification [II-26], et serait donc également valable pour des excitations de quatre cycles. Cette évaluation du seuil n'est pas non plus entièrement satisfaisante pour notre application car elle est basée sur des modèles de dynamique de bulles difficiles à vérifier pour des nucléi de cette taille, et il a de plus été démontré expérimentalement que des nucléi gazeux pré-existent *in vivo* [II-23]. Cependant, il est à noter que les deux seuils évalués donnent des pressions acoustiques du même ordre de grandeur pour former des bulles dans les tissus.

La pression acoustique atteinte *in vitro* avec le système thérapie est d'environ 3MPa au foyer géométrique, la technique semble donc utilisable *in vivo* avec une sonde de thérapie similaire voire plus puissante. Toutefois, la valeur du seuil de génération de bulle par réduction de pression reste incertaine et une évaluation plus précise de ce seuil est nécessaire. Pour ce faire, une nouvelle technique de détection utilisable *in vivo* et sensible à des évènements de génération de bulle individuels doit être développée. C'est ce à quoi on va s'attacher dans le chapitre suivant.

II.6 Bibliographie du Chapitre II

[II-1] TYLER, WJ; TUFAIL, Y; FINSTERWALD, M; et al. , Remote Excitation of Neuronal Circuits Using Low-Intensity, Low-Frequency Ultrasound, PLOS ONE, 3 (10): Art. No. e3511, OCT 2008

[II-2] WHITE, DN; CLARK, JM; CHESEBROUGH, JN; WHITE, MN; and CAMPBELL, JK, Effect of skull in degrading the display of echoencephalographic B and C scans, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 44, 1339-1345, NOV 1968

[II-3] THOMAS, J.-L; M. Fink, Ultrasonic beam focusing through tissue inhomogeneities with a time reversal mirror: application to transskull therapy, IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL, 43, 1122-1129, NOV 1996

[II-4] TANTER, M; THOMAS, J.-L; and FINK, M, Focusing and steering through absorbing and aberrating layers: application to ultrasonic propagation through the skull, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA,103 2403–10, 1998

[II-5] FINK, M; MONTALDO, G; TANTER, M, Time-reversal acoustics in biomedical engineering, ANNUAL REVIEW OF BIOMEDICAL ENGINEERING, 5, 465-497, AUG 2003

[II-6] PHILLIPS, D; SMITH, S; VON RAMM, O; THURSTONE, F, Sampled aperture techniques applied to B-mode echoencephalography, ACOUSTICAL HOLOGRAPHY, 6, 103–120, 1975

[II-7] HYNYNEN, K; JOLESZ, FA, Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 24, 275-283, FEB 1998

[II-8] TANTER, T; THOMAS, J.-L; FINK, M, Time reversal and the inverse filter, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 108, 223-234 , JULY 2000

[II-9] KINO, GS, Acoustic Waves: Devices, Imaging, and Analog Signal Processing, PRENTICE-HALL, Englewood Cliffs, NJ, 1987

[II-10] PERNOT, M; AUBRY, J.-F; TANTER, M; BOCH, A.-L; MARQUET, F; KUJAS, M; SEILHEAN, D; FINK, M, In vivo transcranial brain surgery with an ultrasonic time reversal mirror, JOURNAL OF NEUROSURGERY, 106, 1061-1066, JUN 2007.

[II-11] HAWORTH, K; FOWLKES, J; CARSON, P; KRIPFGANS, O, Towards Aberration Correction of Transcranial Ultrasound Using Acoustic Droplet Vaporization, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 34, 435-445, MAR 2008

[II-12] AUBRY, J.-F; TANTER, M; PERNOT, M; THOMAS, J.-L; FINK, M, Experimental demonstration of noninvasive transskull adaptative focusing based on prior computed tomography scans, THE JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 113, 84-93, JAN 2003

[II-13] MARQUET, F; PERNOT, M; AUBRY, J.-F; MONTALDO, G; MARSAC, L; TANTER, M; FINK, M, Non-invasive transcranial ultrasound therapy guided by 3D CT-scans: protocol validation and in-vitro results, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, 54 (9): 2597-2613, MAY 2009

[II-14] TANTER, M; PERNOT, M; AUBRY, J.-F; MONTALDO, G; MARQUET, F; FINK, M, Compensating for bone interfaces and respiratory motion in High Intensity Focused Ultrasound, INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA, 23, 141-151, MAR 2007

[II-15] PERNOT, M; MONTALDO, G; TANTER, M; FINK, M, “Utrasonic stars” for time-reversal focusing using induced cavitation bubbles, APPLIED PHYSICS LETTERS, 88, JAN 2006

[II-16] PERNOT, M; AUBRY, J.-F; TANTER, M; THOMAS, J.-L; FINK, M, High power transcranial beam steering for ultrasonic brain therapy, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, 48, 2577–2589, JULY 2003

[II-17] PERNOT, M; AUBRY, J.-F; TANTER, M; FINK, M; BERRIET, R; LE BARON, O; FLEURY, H; CHUPIN, L; GALLET, L, High power density prototype for high precision transcranial therapy, 3rd ISTU CONFERENCE, Lyon France, JUN 2003,

[II-18] WHITE, PJ; PALCHAUDHURI, S; HYUYNEN, K; CLEMENT, GT, The Effects of Desiccation on Skull Bone Sound Speed in Porcine Models, IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL, 54, 1708-1710, AUG 2007

[II-19] DANIELS, S; BLONDEL, D; CRUM, LA; TER HAAR, GR; DYSON, M, Ultrasonically induced gas bubble production in agar based gels. I: Experimental investigation, ULTRASOUND IN MEDICINE & BIOLOGY, 13, 527-539, 1987

[II-20] TANTER, M; AUBRY, J.-F; GERBER, J; et al. , Optimal focusing by spatio-temporal inverse filter. I. Basic principles, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 110 (1): 37-47, JUL 2001

[II-21] DORME, C; FINK, M, Ultrasonic beam steering through inhomogeneous layers with a time reversal mirror IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL, 43 (1): 167-175, JAN 1996

[II-22] FRY, FJ; BARGER, JE, Acoustical properties of the human skull, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 63, 1576–1590, 1978

[II-23] BLATTEAU, JE; SOURAUD, JB; GEMPP, E; BOUSSUGES, A, Gas nuclei, their origin and their role in bubble formation, AVIATION, SPACE, AND ENVIRONMENTAL MEDICINE, 77, 1068–1076, 2006

[II-24] FRY, FJ ; SANGHVI, NT ; FOSTER, RS ; BIHRLE, R; HENNIGE, C, Ultrasound and Microbubbles: Their Generation, Detection and Potential Utilization in Tissue and Organ Therapy-Experimental, ULTRASOUND IN MEDICINE & BIOLOGY, 21, 1227-1238, 1995

[II-25] CHURCH, CC, Spontaneous homogeneous nucleation, inertial cavitation and the safety of diagnostic ultrasound, ULTRASOUND IN MEDICINE & BIOLOGY, 28, 1349–1364, OCT 2002

[II-26] CHURCH, CC, Frequency, pulse length, and the mechanical index, ACOUSTICS RESEARCH LETTERS ONLINE, 6, 162-168, JULY 2005

Chapitre III. Détection d'évènements uniques de cavitation in vitro

CHAPITRE III. DETECTION D'EVENEMENTS UNIQUES DE CAVITATION IN VITRO 79

III.1 INTRODUCTION : AMELIORATION DE LA SENSIBILITE DES TECHNIQUES DE DETECTION ACOUSTIQUE ... 80
III.1.1 Rappel : état de l'art ... 80
III.1.2 Apport de la localisation ... 82
III.1.3 Apport de la détection simultanée multiélément ... 83
III.1.4 Amélioration du niveau de détection actif ... 84
III.1.5 Apport de la combinaison de détections ... 84
III.1.6 Bilan ... 84
III.2 SYSTEMES EXPERIMENTAUX ET METHODES ... 85
III.2.1 Matériel ... 85
III.2.2 Calibration des éléments de thérapie ... 88
III.2.3 Imagerie active ultrarapide ... 93
III.2.4 Imagerie passive ... 100
III.2.5 Séquence type ... 103
III.3 EXPERIMENTATION IN VITRO : GEL DE GELATINE ... 104
III.3.1 Préparation du gel de gélatine ... 105
III.3.2 Observations expérimentales ... 105
III.3.3 Premier exemple typique : analyse approfondie des signaux de détection passive ... 106
III.3.4 Second exemple typique : évolution variable après chaque tir ... 119
III.3.5 Bilan des tests dans la gélatine ... 122
III.4 EXPERIMENTATION IN VITRO : MUSCLE ... 123
III.4.1 Préparation des échantillons ... 123
III.4.2 Exemples avec le Système 2 ... 124
III.4.3 Exemple avec le Système 1 : localisation dans la tâche focale ... 129
III.4.4 Bilan ... 132
III.4.5 Seuil de nucléation suivant la fraîcheur de la viande ... 133
III.5 CONCLUSION DU CHAPITRE III ... 135
III.6 BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE III ... 136

Adapté de :

GÂTEAU, Jérôme; AUBRY, Jean-Francois; PERNOT, Mathieu; FINK, Mathias and TANTER, Mickael, « Combined passive detection and ultrafast active imaging of cavitation events induced by short pulses of high intensity ultrasound ». Accepté pour publication dans IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL

Ce chapitre a pour objectif de présenter une nouvelle méthode de détection entièrement acoustique mise en place pour répondre à plusieurs questions :

- Quel est le seuil en pression d'apparition de bulles dans les tissus biologiques, et en particulier dans les tissus cérébraux ?
- Quelle est l'origine physique des émissions acoustiques d'une bulle lors de sa formation sous l'effet d'une excitation de haute amplitude et quasi impulsionnelle ?
- Une bulle crée avec une telle excitation ultrasonore persiste-elle durablement dans le milieu après avoir émis ses signaux acoustiques ?

La méthode acoustique proposée est basée sur la combinaison d'une détection passive et d'une détection active. Elle est tout d'abord implémentée et testée *in vitro* sur des gels de gélatine et des échantillons de tissus biologiques (muscles) afin d'évaluer l'étendue de ces capacités. On simplifie ici les conditions expérimentales par rapport au Chapitre II en s'affranchissant de barrières aberratrices ou absorbantes pour les hautes fréquences tel que le crâne.

III.1 Introduction : amélioration de la sensibilité des techniques de détection acoustique

III.1.1 Rappel : état de l'art

Les méthodes optiques d'observation directe ou par strioscopie du milieu permettent d'atteindre des résolutions spatiales inférieures au micromètre, et donc de distinguer des bulles uniques (par contraste d'indice de réfraction entre air et eau). De plus l'utilisation de caméras ultrarapides (jusqu'à 25 millions d'image par seconde avec la BRANDARIS 128 www.brandaris128.nl) permet de résoudre temporellement la dynamique des bulles. Il n'y a par ailleurs pas d'interférence entre la méthode optique de détection et le phénomène de nucléation ou cavitation de bulles. Ces techniques permettent donc une étude poussée des phénomènes liés à la cavitation. Elles requièrent cependant l'utilisation d'un milieu transparent optiquement, ce qui exclu la plupart des tissus animaux, qui sont diffusant optiquement. Des liquides ou gels transparents peuvent être utilisés mais ils ne reproduisent pas la complexité des milieux biologiques et donc les conditions de cavitation dans les tissus vivants. Une méthode acoustique, permettant également d'envisager de résoudre des bulles

individuelles, s'est développée ses dernières années : l'imagerie acoustique hautes fréquences (30MHz, longueur d'onde 50 μm dans l'eau). La transparence des tissus n'est alors pas requise, mais la forte atténuation à ces fréquences limite la distance de pénétration à environ 1 cm. Les zones imagées sont donc très superficielles (hormis pour les petits animaux).

Pour réaliser la détection d'évènements de cavitation induits acoustiquement en profondeur dans les tissus biologiques (> 4cm), une méthode acoustique et à des fréquences courantes en acoustique médicale (jusqu'à environ 7MHz) est le plus appropriée. Les méthodes de détection acoustique ont été décrites dans le I.3, et se divisent en deux classes : détection passive et détection active. Comme nous l'avons vu, la détection active utilise la bulle en tant que diffuseur fort. La détection de cavitation inertielle avec cette méthode nécessite donc que l'onde de détection sonde le milieu alors que la bulle se forme. L'influence de cette onde de détection sur les valeurs de seuil d'apparition de la cavitation, même à haute fréquence [III-1], a été démontrée. Pour éviter ce biais, la détection active est généralement utilisée pour détecter des bulles libres ou en régime de cavitation stable. Dans les tissus biologiques, la formation de zones hyperéchogènes sur les images B-mode a été reliée à la génération de bulles [III-2] en utilisant des barrettes de transducteurs mutiéléments. Ce critère est très utilisé pour détecter l'apparition de cavitation *in vivo*, notamment en thérapie HIFU (High Intensity Focused Ultrasound). Il requiert cependant que les bulles formées dans le milieu soient suffisamment grosses et/ou nombreuses pour être plus échogènes que les diffuseurs du milieu présents dans la même zone. Pour la détetion acoustique, on peut plus simplement utiliser un transducteur unique, préfocalisé ou non. Cependant, l'utilisation d'un transducteur unique pour la détection active conduit à un seuil de détection surévalué, par rapport à l'utilisation simultanée de plusieurs transducteurs. C'est particulièrement vrai si le transducteur est non-focalisé [III-2], car la sensibilité est alors moindre. En revanche, Rabkin et al [III-2] ont montré qu'une détection passive de la cavitation, même avec un transducteur non focalisé, est plus sensible que la visualisation de l'apparition d'une zone hyperéchogène. Rappelons que la détection passive de cavitation est basée sur l'enregistrement des émissions acoustiques de bulles et/ou la diffusion non linéaire d'un signal excitateur. Cette détection n'interfère pas avec l'excitation ultrasonore de génération de bulles. Elle peut donc être utilisée pour détecter la cavitation inertielle et la nucléation de bulles. La sensibilité de la détection passive dépend du type de signaux recherchés (bruit large bande, sous-harmoniques, …) et du critère définissant l'initialisation de la cavitation. Pour des excitations longues et/ou conduisant à un grand nombre d'évènements de cavitation, une analyse spectrale est généralement préférée car les signaux temporels sont difficilement interprétables, surtout en milieu diffusant

acoustiquement, où les échos des autres diffuseurs s'ajoutent aux signaux liés aux bulles. Ceci conduit à définir un niveau à partir duquel une composante spectrale indique l'apparition de la cavitation. Pour des faibles nombres d'évènements et des signaux d'excitation courts, l'analyse des signaux temporels est plus aisée et la détection peut alors être plus sensible.

En résumé, les méthodes de détection acoustique utilisées classiquement dans les tissus biologiques -imagerie B-mode classique en actif, et détection avec un monoélément en passif- sont en général peu sensibles à des évènements de cavitations individuels à cause de la présence de diffuseurs dans le milieu et des niveaux de signaux à atteindre pour s'assurer de l'initialisation de la cavitation dans le milieu.

Plusieurs méthodes sont proposées dans ce chapitre pour améliorer la sensibilité, et se rapprocher de la détection d'évènements individuels de nucléation de bulles et de cavitation. Elles seront utilisées ici pour détecter des évènements générés par des excitations courtes (quelques cycles).

III.1.2 Apport de la localisation

La localisation des évènements de nucléations de bulles et de cavitation permet de discerner, dans la limite de résolution des techniques employées, l'étendue de la zone concernée par les évènements. Ainsi une zone étendue de cavitation, telle qu'un nuage de bulles, peut être distinguée d'une zone plus petite. Pour les fréquences d'imagerie médicale, la résolution spatiale n'est cependant pas suffisante pour distinguer des bulles individuelles : la taille typique d'une bulle est de l'ordre de quelques micromètres à dizaine de micromètres tandis qu'à 7MHz la longueur d'onde dans l'eau vaut 220µm.

Les pressions acoustiques nécessaires à la formation de bulles requièrent en général l'utilisation d'ultrasons focalisés. La zone de forte pression, c'est-à-dire la zone où la nucléation de bulles est attendue, est alors spatialement limitée. Cependant, la taille des nucléi présents dans le milieu et leur distribution spatiale ne sont pas connues, et à priori hétérogènes, ce qui conduit à une variation spatiale du seuil de nucléation. Ainsi, pour pourvoir détecter tous les évènements de nucléation, la détection acoustique doit se faire à la fois sur un grand volume contenant la tache focale et à l'échelle locale. Le recours à un détecteur multiélément associé à une technique d'imagerie est donc adapté.

Nous choisissons pour cette étude, contrairement au Chapitre II, de dissocier le détecteur et le transducteur focalisé capable de générer l'excitation de forte pression. Une barrette d'imagerie médicale a été choisie comme détecteur (fréquence centrale de 5 MHz). La

fréquence est de ce fait adaptée à la détection *in vivo*, et la bande passante des éléments large (pour pouvoir émettre des impulsions d'imagerie). D'autre part, la fréquence centrale de cette barrette est plus haute que celle de l'excitation acoustique destinée à générer les bulles de façon à limiter d'éblouissement du détecteur par le signal de génération, et améliorer la résolution des images.

La localisation des évènements de nucléation peut être réalisée en détection passive et active. Elle est directe en imagerie active en utilisant une imagerie B-mode par exemple. En imagerie passive, différents algorithmes ont été utilisés récemment pour localiser des évènements de cavitation [III-3]-[III-4]. Ces algorithmes sont basés sur des repropagations numériques des signaux en milieu homogène en utilisant l'intégrale de Rayleigh-Sommerfeld.

III.1.3 Apport de la détection simultanée multiélément

Réaliser la détection simultanément sur l'ensemble de la zone sondée est crucial, pour améliorer la sensibilité. En détection passive d'une part, car les phénomènes de nucléations de bulles ne sont pas reproductibles si on re-excite le milieu avec le même signal de forte amplitude, empêchant d'utiliser des techniques de moyennage des acquisitions. En effet, les nucléi présents dans une même zone évoluent tir après tirs : ceux qui ont été activé et ont formé une bulle peuvent disparaître par dissolution, rester présent sous forme de bulle ou se multiplier par fragmentation des bulles formées. En détection active, une fois formées, si elles ne sont pas stabilisées, les bulles vont se dissoudre donc potentiellement changer de taille entre deux acquisitions actives voire disparaître.

Pour l'imagerie active B-mode standard, la formation des lignes de l'image est réalisée séquentiellement et non simultanément. Pour pouvoir réaliser une acquisition simultanée, on utilisera donc une technique d'imagerie active ultrarapide mise au point au laboratoire [III-5]. Cette technique est basée sur l'émission d'ondes planes dans le milieu et permet d'obtenir une image B-mode complète de la zone à chaque émission. La détection active peut donc intervenir directement après l'excitation haute amplitude du milieu et elle est capable de détecter les bulles formées avant leur potentielle dissolution. Ce type d'émission permet d'autre part d'atteindre des cadences d'imagerie jusqu'à 20 000 images par secondes (suivant la profondeur). Elle offre donc en sus la possibilité de suivre les bulles au cours de la dissolution.

La simultanéité de la détection requiert d'utiliser une électronique multivoie programmable en réception, et en émission pour la détection active, avec de plus une synchronisation avec le

signal excitateur qui crée la bulle.

III.1.4 Amélioration du niveau de détection actif

Le niveau de détection des bulles sur une image active B-mode est lié aux diffuseurs présents dans le milieu non-nucléé, qui définissent le niveau de base. L'accès aux données radiofréquences résultant des échos du milieu permet d'envisager la soustraction cohérente des signaux. Les signaux liés aux diffuseurs du milieu non-nucléé sont constants d'une acquisition à l'autre si le milieu n'a pas bougé et se soustraient donc, tandis que les signaux liés à une bulle apparue ou ayant changée de taille entre deux acquisitions ne se soustraient pas. Le niveau de base est lié au niveau de bruit électronique du système échographique.

D'autres méthodes telles que l'inversion de pulse et la modulation d'amplitude utilisent également des sommations cohérentes de signaux, pour extraire le signal de bulles. Mais, elles requierent un comportement non linéaire des bulles suffisamment fort pour pouvoir être imagées. Dans le cas de création de bulles, la comparaision à une situation précédant l'apparition des bulles est plus sensible.

III.1.5 Apport de la combinaison de détections

En utilisant un système électronique multivoie d'émission/réception programmable, et une barrette ultrasonore multiélément, on peut réaliser la détection active et passive avec un même détecteur, de façon successive. Les images obtenues sont ainsi dans le même référentiel et la comparaison est immédiate. Le recoupement des informations permet de confirmer qu'une bulle a bien nucléé dans le milieu, et donc d'améliorer à nouveau la sensibilité.

III.1.6 Bilan

Afin de mettre en œuvre les méthodes citées ci-dessus pour améliorer la détection passive et active d'éventements de nucléation de bulles ou cavitations générés par des excitations courtes (quelques cycles), plusieurs éléments sont requis :

- Un transducteur ultrasonore (ou un réseau de transducteurs) focalisé et adapté à la génération de signaux brefs de forte puissance (bande passante large). Un tel transducteur sera désigné par 'transducteur focalisé' dans la suite .
- Un système électronique permettant de générer des signaux de puissance à la fréquence centrale du transducteur focalisé

- Une barrette d'imagerie médicale échographique de fréquence centrale supérieure à celle du transducteur focalisé mais inférieure à 7MHz (pour garder une bonne profondeur de pénétration)
- Un système électronique multivoie d'émission/réception programmable, et permettant d'avoir accès au données radiofréquence enregistrée sur le détecteur.
- Une synchronisation entre les deux systèmes électroniques

III.2 Systèmes expérimentaux et méthodes

III.2.1 Matériel

Deux systèmes comportant chacun un transducteur mono-élément focalisé et un détecteur multiélément linéaire sont utilisés (Tableau III-1 et Figure III-1). Ceux-ci sont pilotés par les mêmes systèmes électroniques dont les paramètres principaux sont regroupés dans le Tableau III-1.

La fréquence centrale des mono-éléments focalisés diffère (2.25MHz et 660kHz) ainsi que la position du détecteur. Un emplacement pour loger une barrette est en effet prévu au centre du transducteur focalisé à 2.25 MHz (Figure III-1 a)), alors que le détecteur est placé sur le coté pour celui à 660 kHz (Figure III-1 b)). Dans les deux cas, les géométries choisies sont adaptées à une utilisation extracorporelle *in vivo*. De plus, les éléments de génération et de détection sont positionnés de façon à ce que le point focal du transducteur de thérapie soit dans le plan médian du détecteur linéaire. L'alignement est réalisé manuellement selon la procédure suivante :

1) L'ensemble mono-élément - détecteur est immergé dans une cuve d'eau dégazée
2) Le point focal de l'élément de thérapie, pour un signal de 3 cycles à sa fréquence centrale et à basse puissance, est localisé (maximum de pression acoustique) avec un hydrophone aiguille orienté suivant l'axe du mono-élément (surface active : 400 µm de diamètre, HNA-400, Onda Corporation, Sunnyvale, CA).
3) On émet alors en phase avec tous les éléments de la barrette un signal impulsionnel, et on mesure à la fois l'amplitude de la pression acoustique au niveau de l'hydrophone et l'amplitude de l'écho de la pointe de l'hydrophone.
4) Une fois trouvée la position de la barrette permettant de maximiser ces deux grandeurs , le détecteur est rendu solidaire de l'élément de thérapie soit par collage

(pour le système 1) soit par un système de fixation maison (pour le système 2).

5) La position du point focal du monoélement focalisé dans le référentiel de la barrette est déterminée en réalisant une imagerie B-mode conventionnelle de la pointe de l'hydrophone (Tableau III-1).

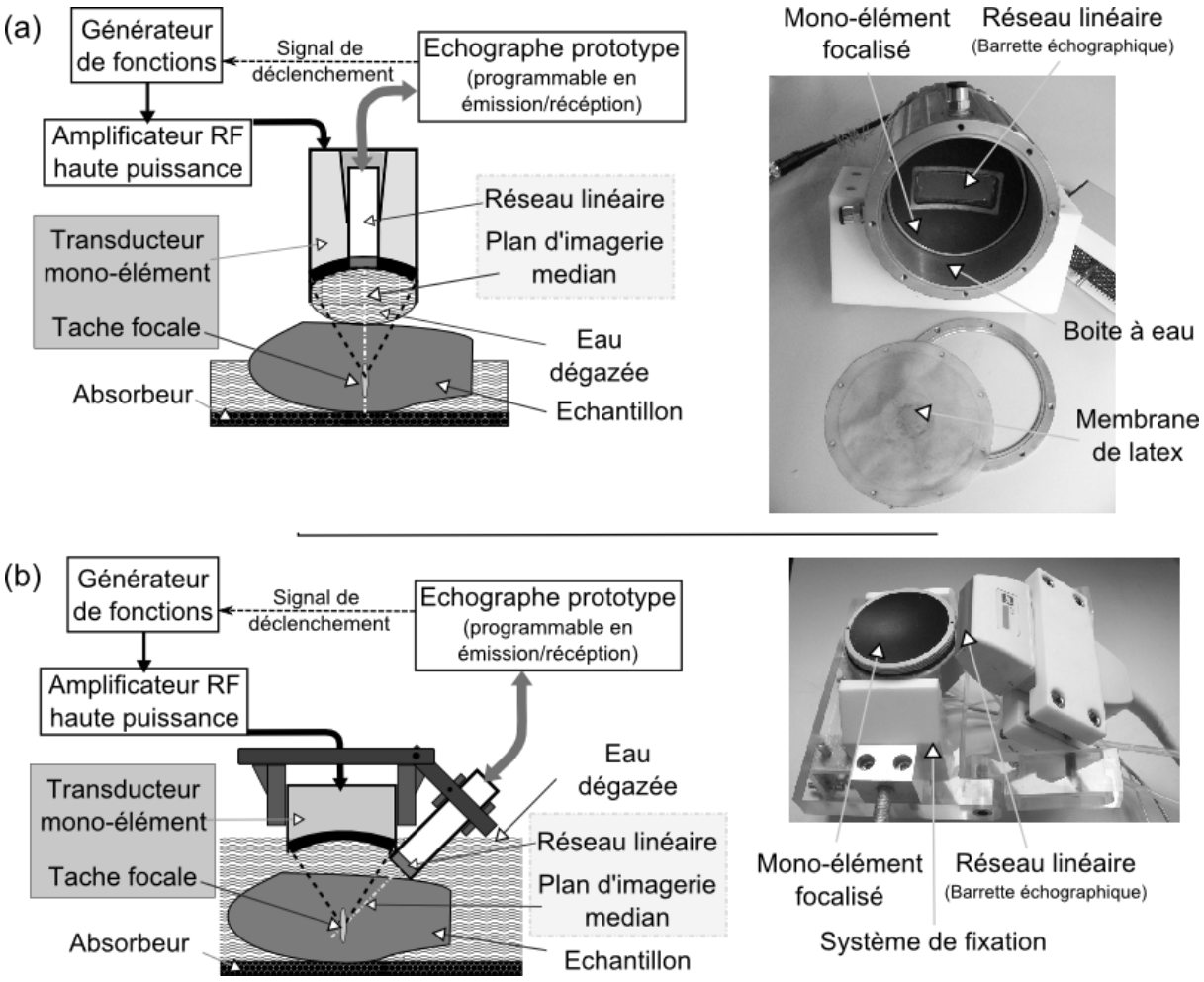


Figure III-1 Schémas et photos des systèmes confocaux (a) Système 1 (mono-élément focalisé de fréquence centrale : 2.25MHz), (b) Système 2 (mono-élément focalisé de fréquence centrale : 660kHz).

Propriétés			Système 1	Système 2
Excitation haute amplitude	Mono-élement focalisé	Référence	Imasonic 4148 A101	Imasonic 6344 A101
		Fréquence centrale	2.25 MHz	660 kHz
		Distance focale	65mm	45 mm
		Ouverture relative	1	1
	Electronique	Générateur de fonction	Tektronix AFG 3101	
		Amplificateur	E&I A-300 (300W) ou RITEC GA-2500A (5kW)	
Détection acoustique	Barrette échographique	Position	Logement central	Sur le coté
		Référence	Vermon LA 4.0/128-911	Philips, L7-4
		Fréquence centrale	4 MHz	5 MHz
		Bande passante	2MHz-5MHz	4MHz – 7MHz
		Nombre d'élément	128	128
		Distance interélement	0.3 mm	0.3 mm
		hauteur d'un élément	12 mm	6 mm
		Position du focus en élévation	60 mm	40 mm
	Position du point focal du mono-élément de thérapie	Latérale : en face du	63^{ième} élément	67^{ième} élément
		Axiale	68.2 ± 0.3 mm	47.9 ± 0.3 mm
	Echographe	Référence	SuperSonic Imagine, V1	
		Nombre de voie en émission	128	
		Paramètre d'émission en détection active	1 demi-cycle à 4MHz	1 demi-cycle à 6MHz
		Nombre de voie en réception	64 (réglé au centre)	
		Fréquence d'échnatillonnage en réception	30 MHz	
Couplage à l'échantillon			Boite à eau + membrane de latex	Immersion dans une cuve à eau avec l'échantillon

Tableau III-1 Paramètres des systèmes confocaux

III.2.2 Calibration des éléments de thérapie

Les pressions acoustiques générées avec les monoéléments étant potentiellement fortes, la calibration n'est pas effectuée ici avec un hydrophone car il y a des risques d'endommagement, notamment si des bulles sont nucléées et collapsent sur sa surface active. Une méthode de calibration moins fragile et utilisant une mesure optique est préférée. Celle-ci est décrite dans [III-6] on ne la décrit ici que succinctement.

Le déplacement acoustique est matérialisé dans l'eau dégazée et au point focal en plaçant une membrane de mylar métallisée (couverture de survie) qui suit le déplacement des molécules d'eau induit par la propagation de l'onde. Un interféromètre hétérodyne situé à l'extérieur de la cuve permet ensuite de mesurer le déplacement de la membrane au cours du temps. Le faisceau laser sonde de l'interféromètre se réfléchit sous incidence normale sur la membrane, et les mouvements de celle ci se traduisent par une modulation de phase, directement proportionnelle au déplacement acoustique. La modulation est rendue accessible à la mesure, dans l'interféromètre utilisé (mis au point par Daniel Royer), grâce à un décalage en fréquence de 70 MHz du faisceau sonde (d'où le terme hétérodyne) et une recombinaison avec un faisceau de référence non modulé et non décalé. On obtient en sortie de l'interféromètre un signal sinusoïdal de fréquence 70MHz contenant la modulation de phase. La démodulation se fait ensuite numériquement sur les signaux enregistrés. La fréquence maximale détectable pour la modulation de phase est limitée par la bande passante du détecteur optique contenu dans l'interféromètre et vaut ici 50 MHz [III-7]. La forme d'onde en pression est évaluée à partir de la mesure de déplacement acoustique en considérant l'onde localement plane au foyer, et en utilisant l'équation suivante :

$$P(t) = Z.\frac{du}{dt} \qquad \text{(eq. III-1)}$$

avec Z l'impédance acoustique de l'eau (Z= 1.5MRay), et u le déplacement acoustique induit par le passage de l'onde.

Quelques exemples d'excitation sont donnés dans les deux paragraphes suivants. Ils permettent de donner une idée de la gamme de pression acoustique négative accessible avec nos différents systèmes ultrasonores.

III.2.2.1 Calibration système 1

Le monoélement focalisé pour ce système a une fréquence centrale de 2.25 MHz. Il est excité via une adaptation d'impédance ramenant sa partie réelle autour de 50 Ω. Les pressions

accessibles avec chacun des amplificateurs sont données.

III.2.2.1.1 Pressions accessibles avec l'amplificateur 5kW

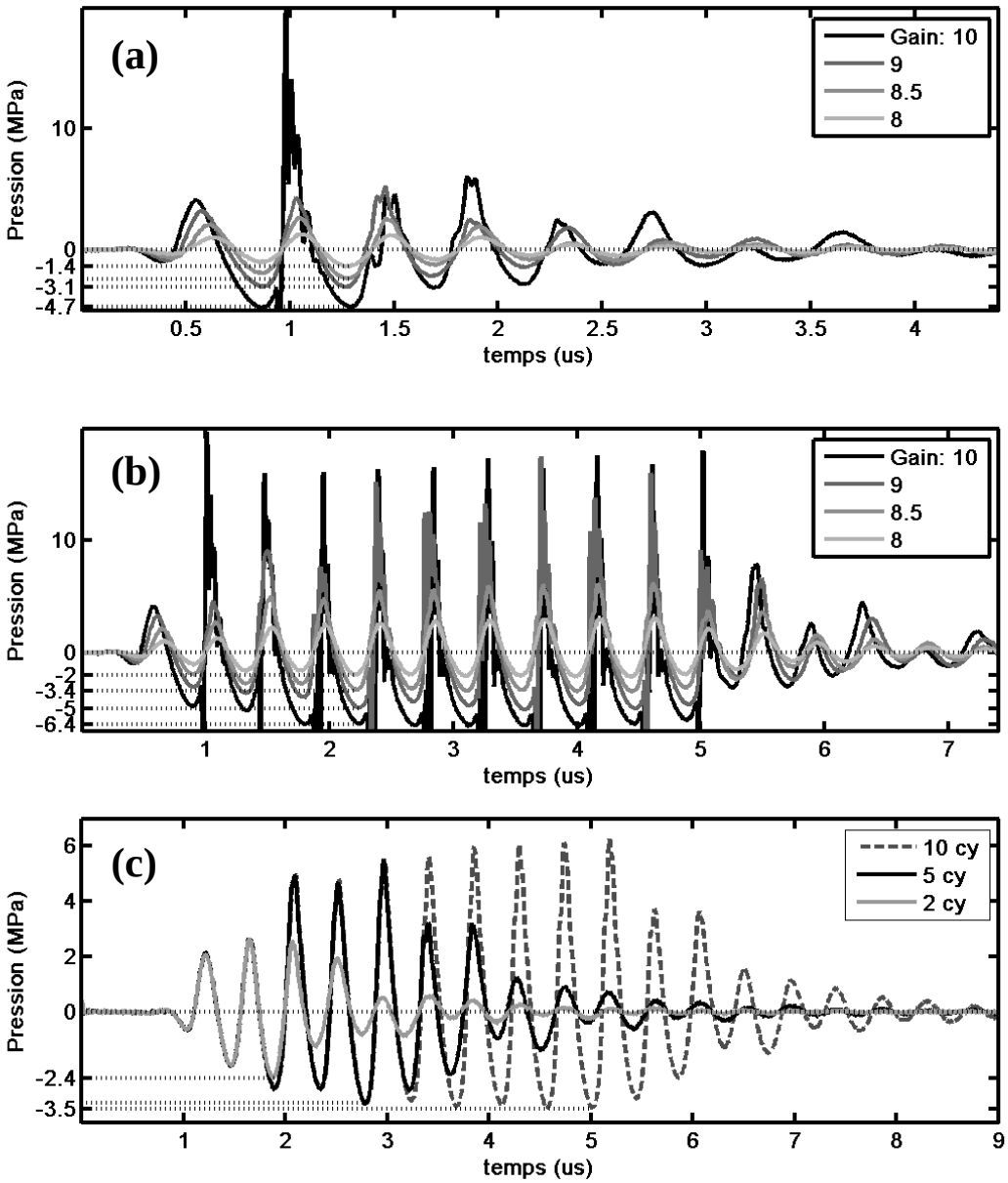


Figure III-2 Pressions accessibles avec l'élément de thérapie du système 1 et l'amplificateur 5kW pour une excitation de (a) 2 cycles, (b) 10 cycles. (c) la comparaison entre des signaux d'excitation de 2, 5 et 10 cycles pour un gain de 8.5. Les formes d'onde résultent de la moyenne sur 15 acquisitions successives. Les valeurs des pics de pression négative sont données en ordonnée.

Cet amplificateur est à gain variable, réglable par un potentiomètre indiquant des valeurs entre 0 et 10. Les formes d'ondes en pression sont présentées sur la Figure III-2. On observe une non-linéarité de la propagation à mesure que le gain augmente et qui se traduit, du fait de la diffraction, par une dissymétrie entre les phases de pression acoustique positive et négative.

On observe également que la forme d'onde est distordue pour les pressions positives lors pour les signaux obtenus avec les gains 9 et 10. Cette distorsion peut s'expliquer par des fréquences de modulation trop élevées à l'approche du pic positif, voire la présence de choc pour le gain 10. La valeur du pic positif n'est pas accessible avec la méthode de calibration employée. Les phases de pression négative, plus basses en fréquence, sont en revanche bien résolues, et c'est la valeur du pic de pression négative qui nous intéresse particulièrement ici.

La comparaison entre les excitations avec deux, cinq et dix cycles (Figure III-2 (c)) montre que le système à un régime transitoire ainsi la pression négative accessible avec plus faible avec deux et cinq cycles d'excitation qu'avec 10 cycles. Les formes d'onde se superposent sur les premiers cycles.

III.2.2.1.2 Pressions accessibles avec l'amplificateur 300 W

Cet amplificateur est à gain fixe, la tension en sortie est fonction de l'amplitude des signaux en entrée (maximum 2.7 Vpp). Comme attendu, les pressions négatives accessibles sont plus faibles qu'avec l'amplificateur précédant.

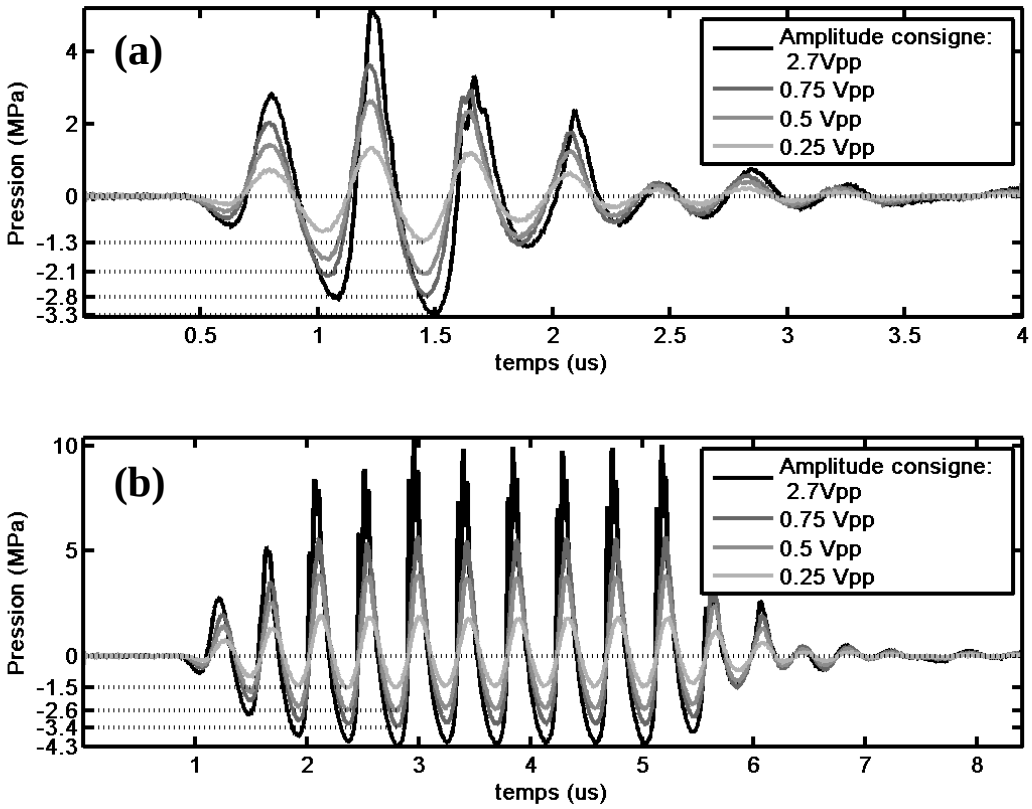


Figure III-3 Pressions accessibles avec l'élément de thérapie du système 1 et l'amplificateur 300W pour une excitation de (a) 2 cycles, (b) 10 cycles. Les formes d'onde résultent de la moyenne sur 15 acquisitions successives. Les valeurs des pics de pression négative sont données en ordonnée.

III.2.2.2 Calibration système 2

Le monoélement focalisé pour ce système a une fréquence centrale de 660 kHz.

III.2.2.2.1 Pressions accessibles avec l'amplificateur 5kW

On observe également pour ce détecteur (Figure III-4) une augmentation de la non linéarité des signaux avec le gain, ainsi qu'une distorsion des signaux pour les pressions positives pour les gains 9 et 9.5. Cependant, pour des pressions négatives mesurées semblable (P_n= -7MPa : Figure III-4 gain 8, et P_n= -6.4MPa : Figure III-2 gain 10), on peut remarquer qu'avec le système 1 l'onde de pression est probablement choquée, car les pics de pression positives ne sont pas résolus alors que pour le système 2 les signaux sont faiblement non linéaire. Une explication possible de ce phénomène est que la distance de choc plus faible à 660KHz qu'à 2.25MHz. Pour une onde plane, la distance de choc est donnée par : $L_c=1/(k\beta M)$, où k est le nombre d'onde et M est le nombre de Mach acoustique, β le coefficient thermodynamique d'ordre 1 mesurant la non-linéarité du milieu. Le nombre de mach est définit par le rapport de la vitesse particulaire acoustique sur la vitesse du son. Le nombre d'onde est directement proportionnel à la fréquence donc à amplitude égale, la distance de choc est plus faible à 2.25MHz qu'à 660kHz

Les pressions négatives mesurées sont fortes. Bien que l'eau soit dégazée, des bulles sont générées au niveau de la membrane et rendent impossible la mesure au-delà du gain 9.5 pour une excitation de 2 cycles, et du gain 9 pour une excitation de 10 cycles.

La Figure III-4 c) compare les pressions obtenues en fonction du nombre de cycles d'excitation et en fonction de la « polarisation » du signal d'excitation. Celui-ci est dit P+ si l'excitation commence par un demi cycle positif, et P- si l'excitation commence par un demi cycle négatif. On remarque que les signaux obtenus pour des excitations de polarisation opposées sont bien en opposition de phase, et il est important de noter que pour des excitations courtes de deux cycles, on obtient deux pics négatifs d'amplitude semblable en polarisation P+, alors qu'on obtient un pic plus fort en polarisation P-. Les excitations des Figure III-4 a) et b) sont obtenues en polarisation P-. Ces considérations sont importantes pour la suite de ce chapitre ainsi que le chapitre suivant.

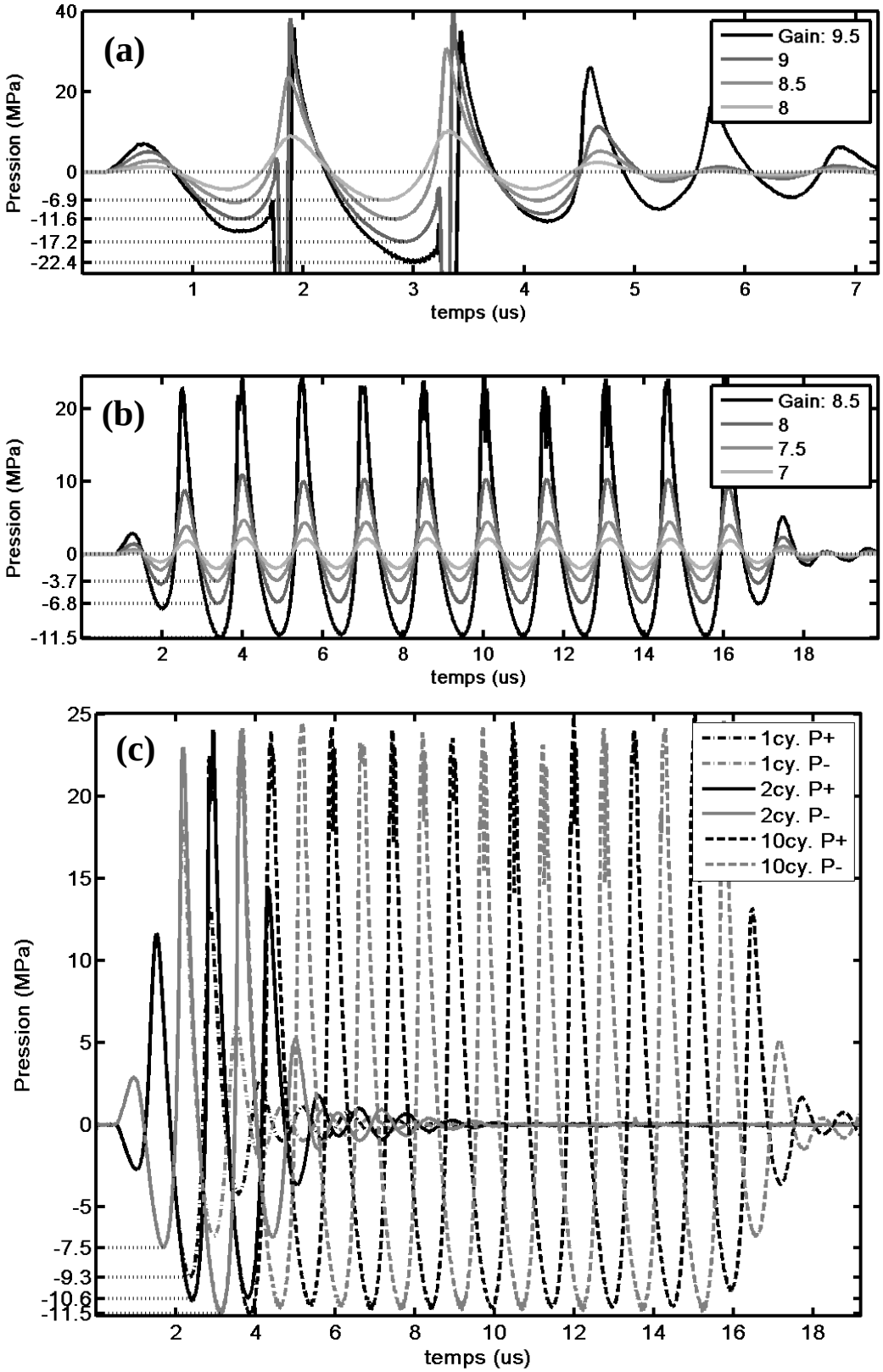


Figure III-4 Pressions accessibles avec l'élément de thérapie du système 2 et l'amplificateur 5kW pour une excitation de (a) 2 cycles, (b) 10 cycles. (c) la comparaison entre des signaux d'excitation de 1, 2 et 10 cycles pour un gain de 8.5, et pour des excitations en opposition de phase. Les formes d'onde résultent de la moyenne sur 15 acquisitions successives. Les valeurs des pics de pression négative sont données en ordonnée.

III.2.2.2.2 Pressions accessibles avec l'amplificateur 300 W

Les pressions négatives accessibles avec l'amplificateur 300W sont plus faibles qu'avec l'amplificateur 5kW (Figure III-5), mais sont également plus élevées qu'avec le système 1

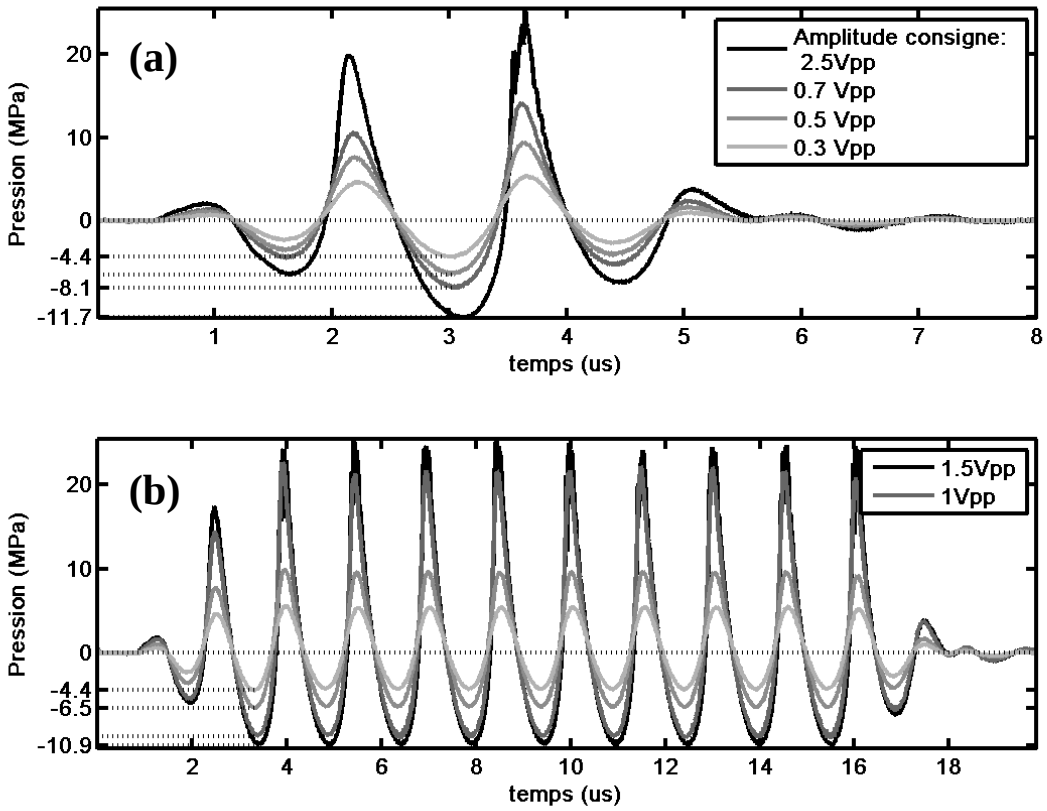


Figure III-5 Pressions accessibles avec l'élément de thérapie du système 2 et l'amplificateur 300W pour une excitation de (a) 2 cycles, (b) 10 cycles. Les formes d'onde résultent de la moyenne sur 15 acquisitions successives. Les valeurs des pics de pression négative sont données en ordonnée.

III.2.3 Imagerie active ultrarapide

III.2.3.1 Principe de l'imagerie ultrarapide

III.2.3.1.1 Imagerie avec une onde plane

L'imagerie ultrarapide est basée sur l'émission d'ondes planes. Une onde plane est envoyée dans le milieu avec le réseau de transducteurs afin d'illuminer tout le milieu en une seule fois. Dés que l'onde ultrasonore est transmise, l'échographe peut passer en mode réception et enregistrer les échos émis par les diffuseurs présents. L'image est ensuite formée en compensant les retards sur les signaux reçus pour chaque point de l'image. Cette compensation s'effectue sur les signaux numérisés, par calcul numérique post-acquisition.

Le retard pour un pixel situé en A(x,z) est constitué de :

- T_i (x,z) le temps de propagation de l'onde entre la barrette et le pixel que l'on veut reconstruire
- T_r (x,z,n) le temps de propagation de l'écho entre le pixel (x,z) et l'élément numéro « n » de la barrette enregistrant l'écho.

Pour une illumination en phase sur tous les éléments de la barrette, le retard total s'écrit :

$$\tau_{total}^{Onde\ \ Plane}(x,z,n) = T_i(x,z) + T_r(x,z,n) = \frac{z}{c} + \frac{\sqrt{(x-x_n)^2 + z^2}}{c} \quad \text{(eq. III-2)}$$

Avec c la vitesse du son dans le milieu, supposée constante

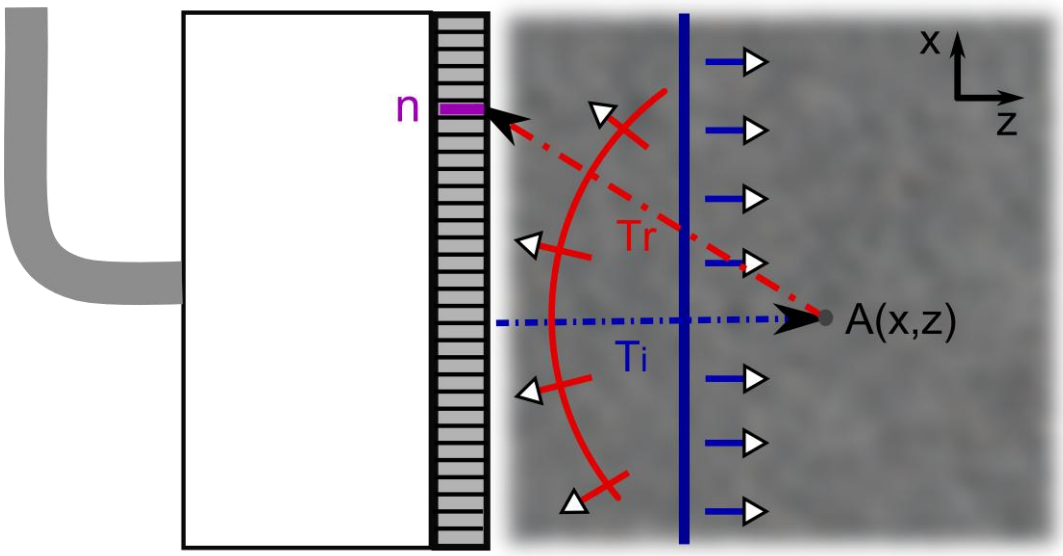


Figure III-6 Illustration des retards en imagerie en onde plane

Pour un pixel, on obtient donc une loi de retard, correspondant aux temps que les échos provenant de cette zone mettent à atteindre les éléments de la barrette. Une sommation cohérente des signaux radiofréquence (RF) enregistrés sur chacun des éléments aux temps correspondant à ces retards τ_{total}(x,z,n) permet d'estimer l'échogénécité du pixel A(x,z) (eq. III-3).

$$s(x,z) = \sum_n RF_n(\tau_{total}(x,z,n)) \quad \text{(eq. III-3)}$$

Le processus est répété pour tous les points de l'image et l'échogénécité de chaque pixel est traduite en niveaux de gris pour former l'image échographique finale.

La cadence d'imagerie est liée avec cette méthode à la profondeur maximale que l'on veut imager. Pour une image allant jusqu'à 64 mm, la cadence d'imagerie maximale accessible avec l'échographe est de 9 kHz. Le traitement des signaux enregistrés peut s'effectuer ultérieurement.

Contrairement à l'imagerie B-mode standard, où la focalisation se fait à l'émission et à la réception, cette technique d'imagerie par onde plane ne discrimine latéralement qu'à la réception et la résolution latérale est donc légèrement dégradée. La résolution latérale théorique à -3dB reste cependant inférieure ou égale à la limite de diffraction (eq. III-4).

$$\text{Résolution latérale: } \Delta x \leq \lambda \frac{z}{D} \qquad \text{(eq. III-4)}$$

Avec λ la longueur d'onde moyenne émise par la source, z la profondeur du pixel et D l'ouverture de la barrette en réception.

L'énergie émise dans le milieu est répartie sur une plus grande zone de l'espace. Les échos reçus sont donc moins forts, et de ce fait la sensibilité est diminuée. Pour remédier à ce problème, Montaldo et al [III-8] ont développé une technique basée sur la sommation cohérente de différentes réalisations de la même image, acquises avec des ondes planes inclinées. Ainsi, les composantes cohérentes des signaux radiofréquences sont renforcées et les composantes de bruit moyennées. Le rapport signal sur bruit évolue donc en $\sqrt{N}$ avec N le nombre d'illuminations avec des angles suffisamment différents pour décorréler le bruit. La résolution latérale augmente elle avec le nombre d'angles utilisés et l'écart entre ces angles.

Cependant, la résolution temporelle, importante pour cette étude, diminue également avec le nombre d'illuminations car la sommation cohérente réalise une moyenne d'images acquises successivement dans le temps. Nous choisissons de nous limiter à deux illuminations d'inclinaisons distinctes uniquement, pour améliorer la qualité de nos images tout en conservant une bonne résolution temporelle.

La résolution axiale, liée uniquement à la durée σ des signaux reçus, reste elle constante quelque soit le nombre d'angles d'illumination :

$$\Delta z = c \frac{\sigma}{2} \qquad \text{(eq. III-5)}$$

III.2.3.1.2 Imagerie avec deux ondes planes inclinées

III.2.3.1.2.1 Résolution latérale : étude théorique

Pour deux illuminations d'angles distincts, le rapport signal sur bruit augmente de 3dB. En ce qui concerne la résolution latérale, la théorie nous indique que la tache focale dans la dimension latérale est donnée pour un point source situé en (x_0,z_0) par le produit de la focalisation en émission (liée à ces deux angles) et la focalisation en réception (liée à la diffraction et donc à l'ouverture relative de la barrette). La focalisation en émission, dans le cas de 2 angles (α_1 et α_2 angles orientés), est proportionnelle en module à:

$$foc_emission(x) \propto \left|\cos\left(\pi.\frac{(x-x_0)}{\lambda}(\sin(\alpha_2)-\sin(\alpha_1))\right)\right| \qquad \text{(eq. III-6)}$$

Si l'on choisie deux angles opposés (α_1=- α_2= α) on a alors :

$$foc_emission(x) \propto \left|\cos\left(\pi.\frac{(x-x_0)}{\lambda}.2.\sin(\alpha)\right)\right| \qquad \text{(eq. III-7)}$$

Cette fonction a une période de : $\frac{\lambda}{2.\sin(\alpha)}$. Elle module l'amplitude de la focalisation en réception :

$$foc_reception(x) \propto \left|\sin c\left(\pi.\frac{(x-x_0)}{\lambda}\left(\frac{D}{z_0}\right)\right)\right| \qquad \text{(eq. III-8)}$$

Si on trace pour de petits angles, le produit des deux fonctions, on voit que le pic principal s'affine à mesure que l'angle augmente (Figure III-7 et Tableau III-2). De plus, pour les cas considérés (z_0/D=2.5 et des angles variant entre 2° et 6°), on observe une diminution du niveau du premier lobe secondaire, et donc à une augmentation du contraste.

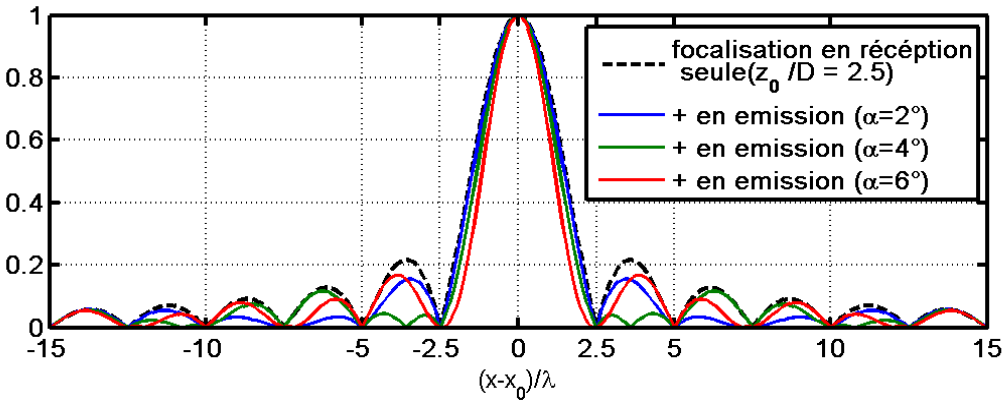


Figure III-7. Dépendance en x (dimension latérale) de l'amplitude de la tâche focale dans le cas de deux illuminations d'angles opposés (α). Pour la focalisation en réception, on choisit une ouverture relative : $z_0/D=2.5$, ce qui correspond à un diffuseur ponctuel situé au niveau du point focal pour le système 2.

Angle α (en °)	**Réception seulement**	**2**	**4**	**6**
Largeur à -3dB	$0.89\ \lambda \frac{z_0}{D} = 2.22\ \lambda$	2.12 λ	1.92 λ	1.66 λ

Tableau III-2 Largeur à -3dB en fonction de l'angle d'angulation α pour deux illuminations d'angles opposés et pour une ouverture relative : $z_0/D=2.5$

III.2.3.1.2.2 Résolution latérale : étude expérimentale

Les éléments théoriques de la partie précédente indiquent que la résolution latérale en utilisant deux illuminations d'angles opposés est meilleure lorsque l'inclinaison des ondes planes augmente. Ce résultat est vérifié expérimentalement sur un fantôme d'imagerie comportant des cibles ponctuelles d'écarts calibrés et disposées parallèlement à la barrette (ATS Laboratoire Model 551 Small parts phantom).

Une image complète est alors obtenue à partir des images correspondant à chacune des illuminations inclinées en faisant la somme :

$$s(x,z) = s_{\alpha}(x,z) + s_{-\alpha}(x,z) \qquad \text{(eq. III-9)}$$

Avec α l'angle d'inclinaison des ondes planes.

Pour tenir compte des effets de bords sur l'onde plane transmise, les images sont formées sur la zone où le front d'onde reste plan. L'algorithme que nous utilisons (développé par Supersonique Imagine pour l'échographe prototype V1) ampute donc les images sur le coté (Figure III-8 1)). De ce fait la zone imagée est d'autant plus réduite que l'on choisit un angle d'inclinaison grand.

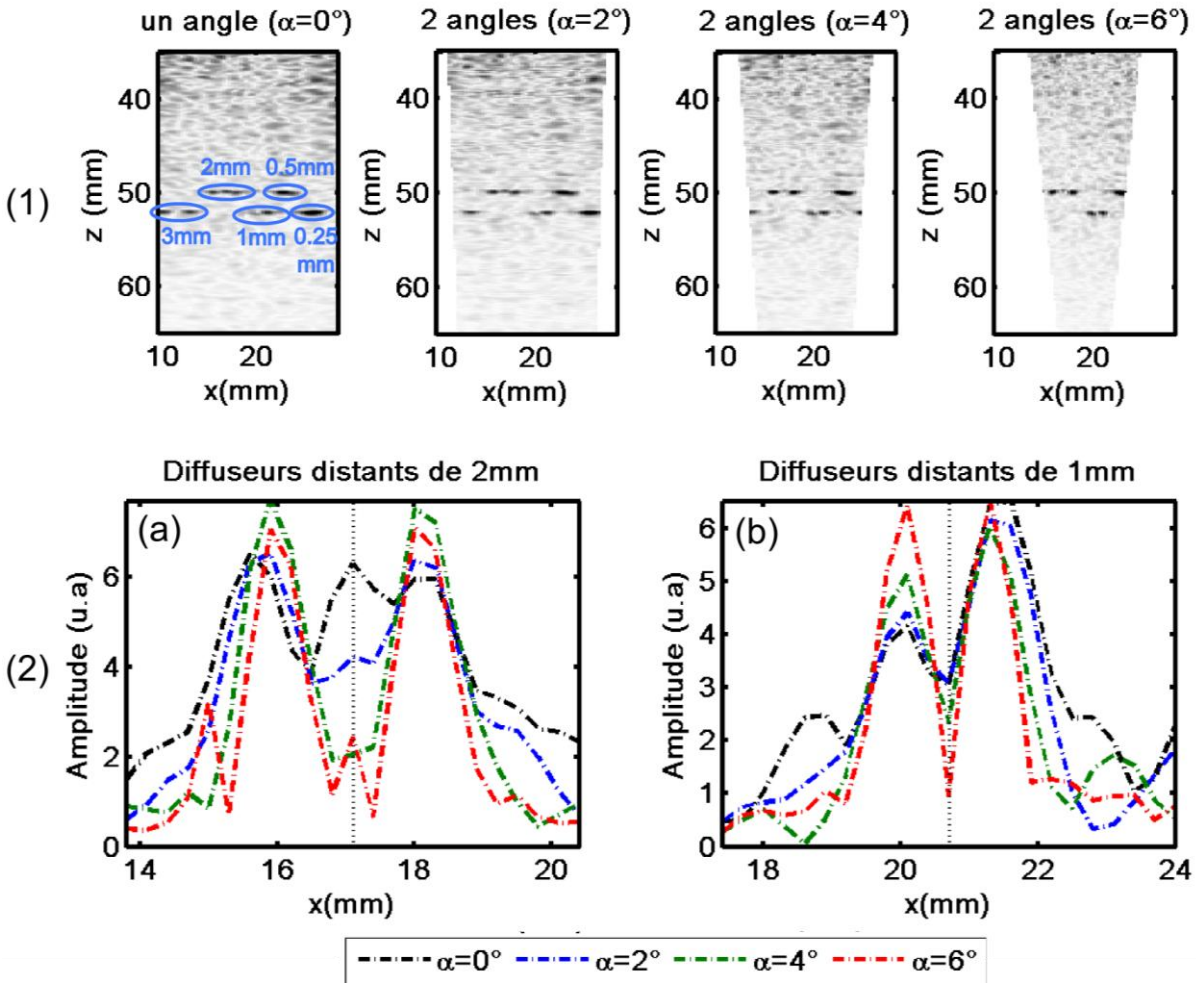


Figure III-8 Comparaison de la résolution en fonction de l'angle d'inclinaison en utilisant un fantôme d'imagerie et la barrette du système 2 (émission 1 demi-cycle à 6MHz). Les profondeurs sondées correspondent à une zone de 30mm autour de la position du point focal du monoélément pour le système 2. La position x=0 est fixée sur le premier élément de la barrette qui image ici avec les 64 éléments centraux. (1) images des diffuseurs présents dans le fantôme. Les distances entre les diffuseurs ponctuels sont données sur la première image. (2) ligne de l'image pour les différents types d'illumination et pour les diffuseurs séparés (a) de 2 mm et (b) de 1mm. L'amplitude de l'acquisition avec un seul angle a été multipliée par 2 pour une comparaison plus aisée.

Les images présentées sur la Figure III-8 (1) sont acquises avec la barrette du système 2, une excitation d'un demi cycle à 6MHz ($\lambda \approx 0.25$mm) et pour des profondeurs voisines de la position du point focal du monoélément. Elles montrent que quelle que soit l'inclinaison des ondes planes considérée, les diffuseurs séparés de 0.5 mm ne sont pas résolus. Les lignes de l'image correspondant aux diffuseurs distants de 2 mm et de 1 mm sont tracées sur les Figure III-8 (2) (a) et (b) respectivement. On observe une amélioration du contraste et une diminution de la largeur des pics principaux à mesure que l'angle augmente. Notons que l'amélioration est observable même pour des inclinaisons de 2° par rapport à une onde plane non angulée.

Afin de conserver une zone de détection active suffisamment grande, on choisit pour ce chapitre de réaliser deux illuminations d'angles opposés égaux à -2° et 2°. Nous verrons dans le chapitre suivant que pour les tests *in vivo* une angulation de 4° est préférée pour augmenter le contraste. Une angulation de 6° conduit ici à une zone d'imagerie que nous considérons comme trop petite. L'utilisation d'une électronique permettant de réaliser en une seule fois l'acquisition d'une image sur 128 éléments permettra à l'avenir de pourvoir considérer des angulations plus grandes, et donc offrant une meilleure résolution latérale. Ce type d'électronique est disponible au laboratoire depuis peu sur des échographes prototypes issus de l'architecture électronique des systèmes commerciaux de Supersonic Imagine.

III.2.3.2 L'imagerie en ondes planes pour la détection active de bulles générées acoustiquement

III.2.3.2.1 Interférence plus faibles

Pour le cas particulier de la détection de bulle, ce type d'imagerie permet d'envoyer moins d'énergie localement dans le milieu que l'imagerie B-mode standard pour laquelle la focalisation est également réalisée à l'émission. Ainsi, les interactions de la détection active avec les bulles sont réduites.

III.2.3.2.2 Imagerie de détection de changement

Pour améliorer le niveau de détection active comme présentée dans la partie III.1.4, on réalise la soustraction cohérente (eq. III-10) d'une image acquise dans le milieu non nucléé : l'image de référence. Les images obtenues sont dites images actives de détection de changement (ADC,).

$$s_{ADC}(x,z) = s(x,z) - s_{ref}(x,z) \qquad \text{(eq. III-10)}$$

Ces images révèlent les modifications de la distribution de diffuseurs par rapport à l'acquisition de référence.

III.2.3.2.3 Suivi au cours du temps

Si les modifications sont dues uniquement à l'apparition d'une bulle, la valeur du maximum local de l'amplitude de l'image ACD est alors proportionnelle à l'amplitude de diffusion de la bulle et donc à sa section efficace de diffusion. L'utilisation d'imagerie ultrarapide permet de suivre la bulle au cours de sa dissolution.

III.2.4 Imagerie passive

III.2.4.1 Imagerie passive standard

Les techniques d'imagerie passive standard utilisent uniquement les retards relatifs entre les éléments et opèrent une intégration sur le temps [III-3]-[III-4] . Les algorithmes utilisés sont basés sur des repropagations de signaux en milieu homogène en utilisant l'intégrale de Rayleigh-Sommerfeld.

La loi de retard pour le pixel A(x,z) est donnée par :

$$\tau^{Passif \quad standard}(x,z,n) = \frac{\sqrt{(x-x_n)^2 + z^2}}{c} \qquad \text{(eq. III-11)}$$

L'amplitude du pixel est donnée par la loi :

$$s^{Passif \quad standard}(x,z) = \int_{t_0}^{t_0+T} \left(\sum_n \alpha_n . RF_n(t - \tau^{Passif \quad standard}(x,z,n)) \right)^2 dt \qquad \text{(eq. III-12)}$$

Avec T la durée d'intégration et t_0 l'instant choisi arbitrairement comme origine. Le terme α_n est un facteur pondérateur appelé la loi d'apodisation. L'apodisation a un effet sur la largeur du pic principal et sur le niveau des lobes secondaires. La loi d'apodisation peut par exemple être fixée à 1, ou peut servir à compenser la dispersion géométrique [III-4]. Elle est généralement utilisée pour diminuer le niveau des lobes secondaire en abaissant le poids des signaux sur les extrémités. Le terme de sommation cohérente sur les éléments de la barrette est porté au carré pour réaliser une sommation incohérente sur le temps.

Si on prend $\alpha_n = \frac{1}{\sqrt{(x-x_n)^2 + z^2}}$ et que l'on fait le changement de variable $t' = T_1 - t$ avec $T_1 > (t_0+T)$ on obtient :

$$s^{Passif \quad standard}(x,z) = \qquad \text{(eq. III-13)}$$

$$\int_{T_1-(t_0+T)}^{T_1-t_0} \left(\sum_n \frac{1}{\sqrt{(x-x_n)^2 + z^2}} . RF_n((T_1 - t') - \tau^{Passif \quad standard}(x,z,n)) \right)^2 dt$$

Ce qui correspond à réaliser, en 2 dimensions, l'opération de retournement temporel en considérant les éléments du réseau comme ponctuels, puis en intégrant l'énergie au cours du temps. On peut aussi choisir de prendre l'amplitude maximale des signaux sur l'intervalle de temps pour définir l'amplitude du pixel comme dans le Chapitre II, plutôt que d'intégrer l'énergie.

Avec ces méthodes de formation d'image passive, les résolutions latérales et axiales sont limitées par la diffraction. Ainsi pour un réseau linéaire d'ouverture D et un point source à la profondeur F, la résolution latérale à –3dB est donnée par [II-9] :

$$\Delta x \approx \lambda \frac{F}{D} \qquad \text{(eq. III-14)}$$

Avec λ la longueur d'onde moyenne émise par la source.

La résolution axiale est donnée par :

$$\Delta z \approx 7\lambda \left(\frac{F}{D} \right)^2 \qquad \text{(eq. III-15)}$$

Pour des grandes ouvertures relatives (F/D), la résolution axiale peut être faible. Typiquement si on veut imager passivement une source à F=5 cm avec une barrette de 128 éléments séparés de 0.3mm (D=128x0.3=38.4mm), et dont la fréquence centrale vaut 5MHz (λ=0.3 mm), la résolution axiale vaut alors : Δz ≈3.6 mm. Si on ne dispose que de 64 éléments consécutifs pouvant recevoir comme avec l'échographe utilisé ici, la résolution axiale devient plus faible : Δz ≈14.2 mm

III.2.4.2 Imagerie passive synchronisée

Les techniques de formation d'image passive présentées dans le paragraphe précédant (III.2.4.1) sont principalement utiles lors d'insonifications longues, pour lesquelles le temps auquel une bulle a nucléé et émis des signaux acoustique n'est pas accessible. Leur résolution axiale peut être faible à grande ouverture relative. Pour des excitations brèves (quelques cycles), on peut émettre l'hypothèse que les émissions acoustiques interviennent à l'instant où l'excitation de forte amplitude atteint le nucleus. Si l'excitation du transducteur de thérapie est synchronisée avec la réception avec le détecteur passif, on peut calculer un retard entre l'émission de l'excitation haute amplitude et l'arrivée du signal sur la barrette. L'onde ultrasonore générée par le monoélement focalisé peut être considérée comme plane au voisinage du point focal, et les plans d'onde perpendiculaire à l'axe du transducteur. On peut

donc envisager d'utiliser une technique de formation d'image passive directement issue des algorithmes d'imagerie active en onde plane. La résolution axiale peut alors se réduire à celle donnée par l'équation (eq. III-5).

Le système 2 présentant un angle entre le plan médian d'imagerie de la barrette et l'axe du monoélément, le calcul des retards nécessite de formuler une hypothèse supplémentaire : on suppose que les évènements de nucléations ont lieu dans le plan contenant l'axe de l'élément de thérapie et contenant une droite parallèle au réseau linéaire (axe x sur la Figure III-9).Nous supposons que les évènements ont lieu au voisinage de l'axe. Le retard pour le pixel A(x,z) se compose alors (Figure III-9) de :

- T_i (x,z) le temps de propagation de l'onde entre le monoélément et le pixel que l'on veut reconstruire

$$T_i(x,z) = \frac{1}{c}\left(F_c - \frac{z_F - z}{\cos(\theta)} \right) \qquad \text{(eq. III-16)}$$

- T_r (x,z,n) le temps de propagation de l'écho entre le pixel (x,z) et l'élément numéro « n » de la barrette enregistrant l'écho.

$$T_r(x,z,n) = \frac{\sqrt{(x - x_n)^2 + z^2}}{c} \qquad \text{(eq. III-17)}$$

D'où le retard total :

$$\tau_{total}^{Passif \quad Sync.}(x,z,n) = T_i(x,z) + T_r(x,z,n) \qquad \text{(eq. III-18)}$$
$$= \frac{1}{c}\left(F_c - \frac{z_F}{\cos(\theta)} \right) + \frac{1}{c}\frac{z}{\cos(\theta)} + \frac{\sqrt{(x - x_n)^2 + z^2}}{c}$$

On remarque que le premier terme de l'équation (eq. III-17) est constant. Il est évalué en utilisant les données du Tableau III-1. L'angle θ est mesuré avec des instruments de mécanique et vaut : 43°. La formule reste valable pour le système 1 en prenant θ=0 .

L'amplitude du pixel se calcule ensuite en utilisant l'équation (eq. III-3). L'utilisation d'un tel algorithme conduit à une résolution latérale donnée par l'équation (eq. III-4).

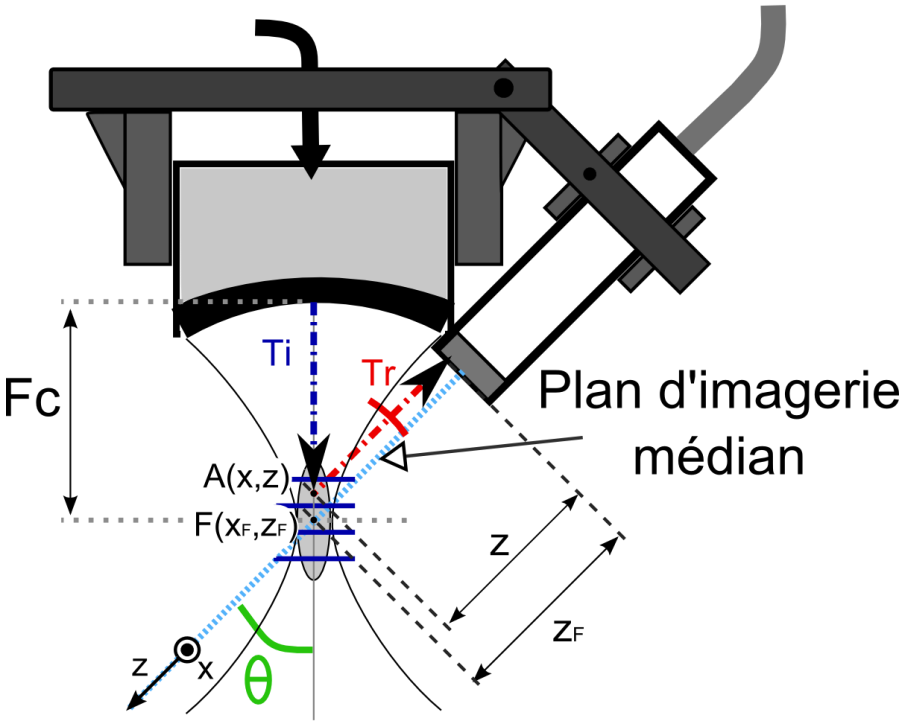


Figure III-9 Schéma pour le calcul du retard avec le système 2

III.2.5 Séquence type

La séquence de détection de nucléation de bulles proprement dite est précédée d'une phase de ciblage. Une imagerie B-mode standard du milieu non-nucléé est réalisée et les images sont affichées en temps réel. Elles permettent de positionner la zone focale de l'élément de thérapie en tenant compte des structures présentes dans le milieu. Une imagerie Doppler est également programmée pour voir les vaisseaux sanguins présents dans le milieu, mais n'a pas d'intérêt *in vitro*.

La combinaison d'une détection acoustique passive et d'une détection active pour des excitations brèves et de forte amplitude est réalisée en utilisant la séquence représentée sur la Figure III-10. Tout d'abord, une détection active ultrarapide est réalisée pour enregistrer les échos du milieu non-nucléé (premier bloc sur l'axe temporel sur la Figure III-10). Cette acquisition nous donne une image de référence (voir partie III.2.3.2). Le milieu est ensuite excité avec un signal bref de forte amplitude, et la détection passive synchronisée est réalisée (bloc blanc juste après t=0 sur la Figure III-10), grâce au signal de déclenchement envoyé par l'échographe au générateur de fonction. Immédiatement après une nouvelle détection active est réalisée puis répétée avec la période T_1. L'ensemble {détection passive et active} est répété N fois avec la période T_2. Cette répétition des excitations de forte amplitude permet de

multiplier les chances d'induire des bulles. Xu et al [III-10] ont ainsi montré qu'un grand nombre d'excitations peut être requit avant d'obtenir la nucléation de bulles dans un milieu. De même, la période de répétition des tirs de forte amplitude a une influence sur l'initiation de nuage de bulles [III-11]. La période minimale de répétition est ici liée à la cadence maximale de l'imagerie active.

Le traitement des données de détection passive et actives, et notamment la formation des images passives et actives, se fait à la fin de la séquence complète.

Pour ce chapitre, les images actives résultent de la sommation cohérente de deux images successives réalisées en utilisant deux illuminations avec des ondes planes d'inclinaisons opposées et égales à -2° et 2°. Les données pour former la première image active complète sont enregistrées seulement $3*T_1$ après l'excitation forte amplitude

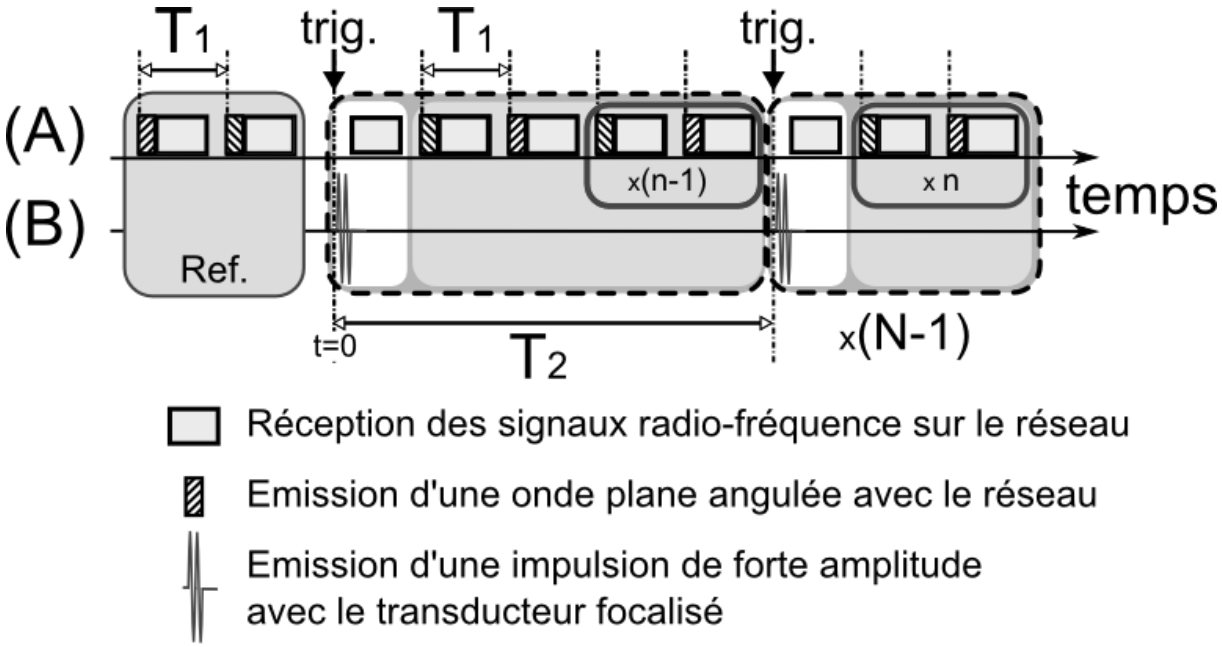


Figure III-10 Séquence de détection combinant la détection passive et active. Les deux axes temporels représentent la chronologie des évènements pour (A) l'échographe programmable en émission et réception, et (B) la voie électronique haute puissance du mono-élément focalisé. La synchronisation des deux chronologies s'effectue à t=0. Le signal de déclenchement (trigger) est envoyé par l'échographe et permet de synchroniser l'excitation de forte amplitude et l'écoute passive.

III.3 Expérimentation in vitro : gel de gélatine

Afin de tester la méthode et d'en illustrer les potentialités, les premières expériences ont été réalisées dans des gels de gélatine. Ces gels présentent l'avantage d'être transparents acoustiquement pour les fréquences utilisées ici en détection : ils ne comportent pas de

diffuseurs acoustiques hormis quelques poussières et les bulles générées. L'interprétation des signaux détectés est donc naturellement plus facile que dans un milieu diffusant.

III.3.1 Préparation du gel de gélatine

Pour une pression acoustique donnée, les évènements de nucléation de bulles dépendent des nucléi gazeux présents dans le milieu initial. Eux-mêmes sont dépendants des conditions de préparation du milieu et il est donc important de donner ici le protocole de préparation des gels de gélatine.

Les gels sont des gels aqueux, préparés avec une concentration de 5% (masse/volume) de poudre de gélatine (Gelatin power technical, VWR BDH Prolabo). La poudre est fondue dans de l'eau filtrée et déionizée, chauffée sous agitation magnétique modérée jusqu'à environ 90°C. On évite d'atteindre l'ébullition pour ne pas générer de bulles qui pourraient rester piégées lors de la phase de gélification. Après avoir obtenu une solution homogène et transparente, cette solution est versée délicatement dans une boite en plastique contenant au fond un absorbeur d'ultrasons (un morceau de tissus propre, tel qu'une petite serpillière, est parfaitement adapté). Les gels fabriqués font 5 cm d'épaisseur.

La solution est laissée à température ambiante pendant une heure pour que les bulles potentiellement insérées lors du transvasement remontent par poussée d'Archimède et soient éliminées. La boite est ensuite fermée avec un couvercle adapté et placée au réfrigérateur pour une nuit afin d'obtenir la gélification de la solution. Les gaz sont plus solubles à froid dans les milieux aqueux, cependant la présence du couvercle limite la quantité d'air disponible. De ce fait, le courvercle empêche une saturation en gaz du gel à froid qui conduirait à une sursaturation de gaz lors de son réchauffement à la sortie du réfrigérateur et donc à une potentielle apparition de bulles par transfert de masse (0). Le matin suivant, le gel est remis à température ambiante, le couvercle est enlevé, et le bac rempli d'eau dégazée. Les systèmes acoustiques de génération/détection de bulles sont immergés et placés en contact avec le gel juste avant le début des mesures acoustiques.

III.3.2 Observations expérimentales

On ne réalise pas ici d'étude statistique concernant la pression à laquelle des bulles apparaissent ou la localisation des évènements de nucléation. L'attention est portée sur l'analyse de cas particuliers qui illustrent les potentialités de la technique

Des bulles ont pu être générées dans des gels de gélatine avec les deux systèmes, en

utilisant l'amplificateur 300 W. Suivant l'amplitude de l'excitation, et l'endroit insonifié, on a pu détecter :

1) aucun évènement de nucléation
2) la génération d'un petit nombre de régions de cavitation séparées spatialement (on préférera la dénomination de région de cavitation car la technique n'est a priori pas capable de résoudre des bulles individuelles), avec les caractéristiques suivantes :
    a. cette génération intervient éventuellement après plusieurs excitations successives
    b. les bulles ou ensembles de bulles peuvent disparaître entre deux tirs de forte amplitude, ou bien perdurer, ou encore donner naissance à un ensemble plus important de bulles.
3) la génération d'un nuage de bulles dés la première excitation

Le cas le plus intéressant pour nous est le cas 2) car la génération d'un nuage de bulles peut a priori être détectée par des méthodes moins sensibles, et les cas où aucun évènement de nucléation de bulle n'est détectable ni en passif ni en actif ne peuvent être considérés ici que comme une absence de nucléation, ou un manque de sensibilité, car on ne dispose pas d'autre moyen de détection tel qu'un dispositif optique. Il arrive cependant qu'un évènement soit détectable passivement mais pas activement. Ce cas intéressant sera examiné et discuté dans la partie III.4.2.2 .

Afin de ne pas multiplier les exemples dans la gélatine, on présente ici deux cas typiques regroupant la plus part des observations faites au cours des expériences de test de la technique.

III.3.3 Premier exemple typique : analyse approfondie des signaux de détection passive

On choisit premièrement de présenter une expérience avec le système 2, car la fréquence centrale du détecteur est un ordre de grandeur plus grande que celle de l'élément de thérapie, ainsi le contenu spectral capté est plus riche : il n'est pas limité aux premières harmoniques comme pour le système 1.

III.3.3.1 Paramètres de l'exemple

III.3.3.1.1 Excitation forte amplitude

L'excitation de forte amplitude est réalisée en envoyant un signal de 2 cycles (à 0.5Vpp) sur l'amplificateur 300W. La forme d'onde en pression obtenue au foyer est donnée sur la Figure III-11.

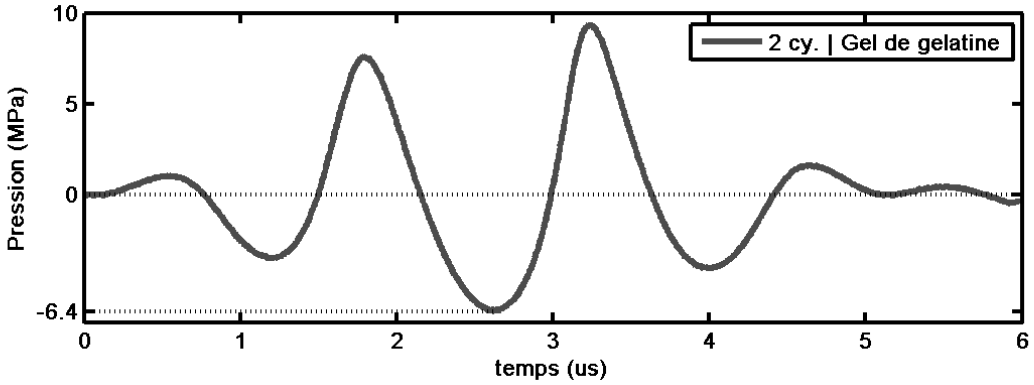


Figure III-11 (Gel de gélatine 1) Forme d'onde utilisée pour tester la technique de détection avec le système 2.

III.3.3.1.2 Paramètres de séquences

Les paramètres utilisés pour la séquence sont :

Fréquence de répétition de l'excitation de forte amplitude (= $1/T_2$)	**Nombre successif d'excitations pour une expérience (= N)**	**Période entre images actives (= T_1)** / **Cadence d'imagerie ultrarapide (= 1/T1)**	**Nombre d'images active entre deux tirs de forte amplitude (=2.n)**
25 Hz	6	493 µs / 2038 Hz	80

III.3.3.2 Les quatre premiers tirs

Les données de détection issues des quatre premiers tirs sont analysées. Afin d'extraire les signaux liés à la nucléation de bulles ou leur excitation, les signaux passifs sont filtrés numériquement passe-haut au-delà des premières harmoniques (FIR, Butterworth d'ordre 3, fréquence de coupure 3MHz). Ils sont représentés sous forme de B-scans et d'images passives sur la Figure III-12 (colonne a) et b) respectivement). La seconde image ADC après chaque tir est présentée sur la colonne c). La première est en effet perturbée par les réverbérations de l'excitation de forte amplitude.

On peut remarquer, excepté pour le tir n°2, la présence de fronts d'onde haute fréquence sur les données passives et l'apparition de diffuseurs sur les images ADC (Figure III-12). Le fait

qu'aucun signal ne soit décelable en passif ou en actif pour le deuxième tir montre que les diffuseurs détectés lors du premier tir ont disparus. De nouveaux diffuseurs apparaissent ensuite pour les tirs 3 et 4. Leur position est différente de ceux détectés lors du premier tir, ce qui tend à prouver qu'ils sont indépendants.

Une analyse plus fine des données de détection – active et passive- est faite dans les deux paragraphes suivants.

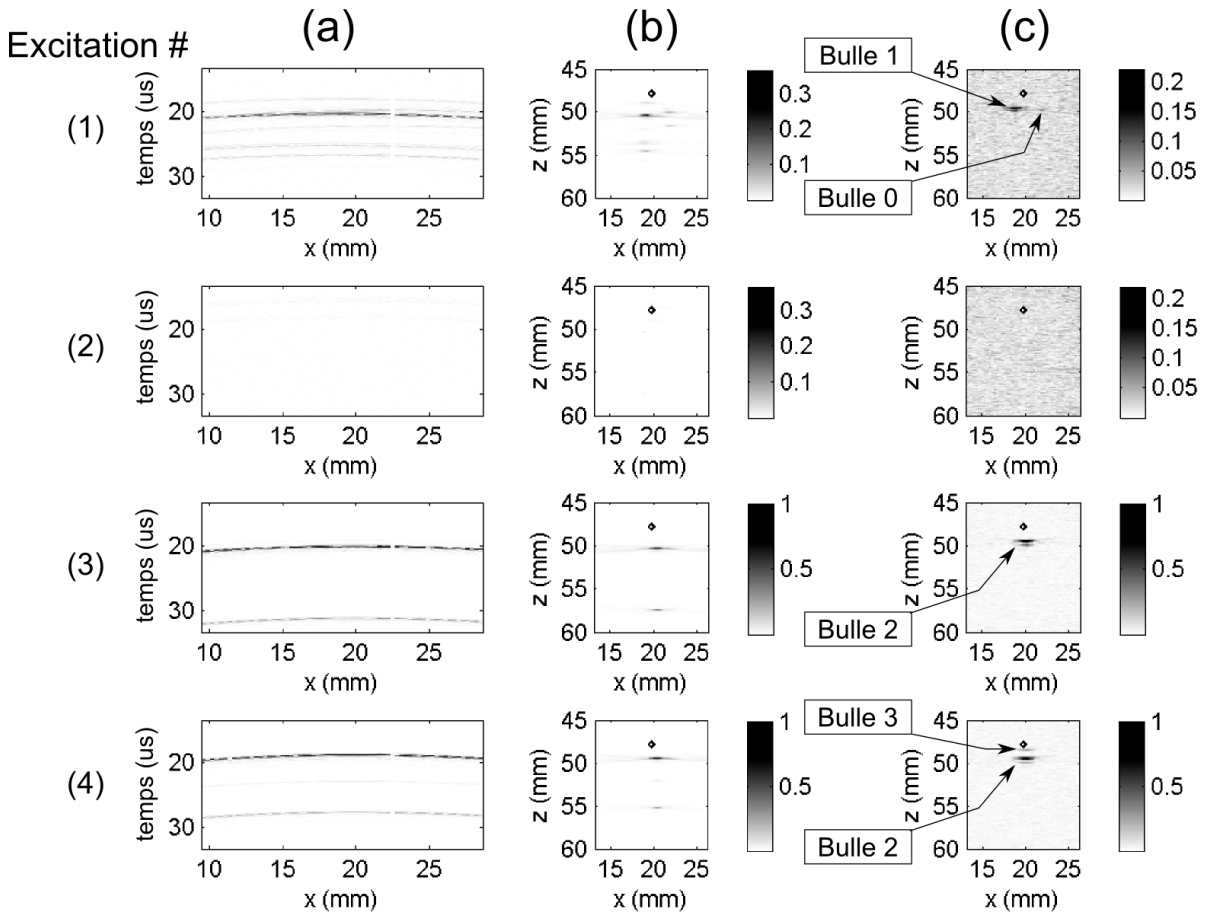


Figure III-12 (Gel de gélatine 1) Données de détections liées aux différentes excitations. (a) Bscan passif et (b) image passive synchronisée pour les données filtrées passe haut. (c) seconde image ADC après chaque excitation. Pour (b) et (c) la position du point focal est indiquée par un losange noir. Les amplitudes des images sont normalisées par rapport au maximum de la série.

III.3.3.3 Détection active

La cadence élevée de l'imagerie active permet de suivre la dynamique des diffuseurs générés. L'évolution au cours du temps des maxima locaux des images ADC est présentée sur la Figure III-13 pour les diffuseurs identifiés sur la Figure III-12 c). Le diffuseur à droite du point focal (bulle 0) n'est plus visible au delà de la troisième image (durée de vie de ~1ms), sa

dynamique n'est donc pas tracée. On observe que l'autre diffuseur généré par le premier tir (bulle 1) disparaît plus lentement (durée de vie de ~29ms). La génération d'un diffuseur sur le troisième tir (bulle 3) conduit à une augmentation spectaculaire du maximum local, suivit d'une diminution lente. Le maximum local ne rejoint pas le niveau de base avant le tir 4 et réaugmente à l'issu de ce tir.

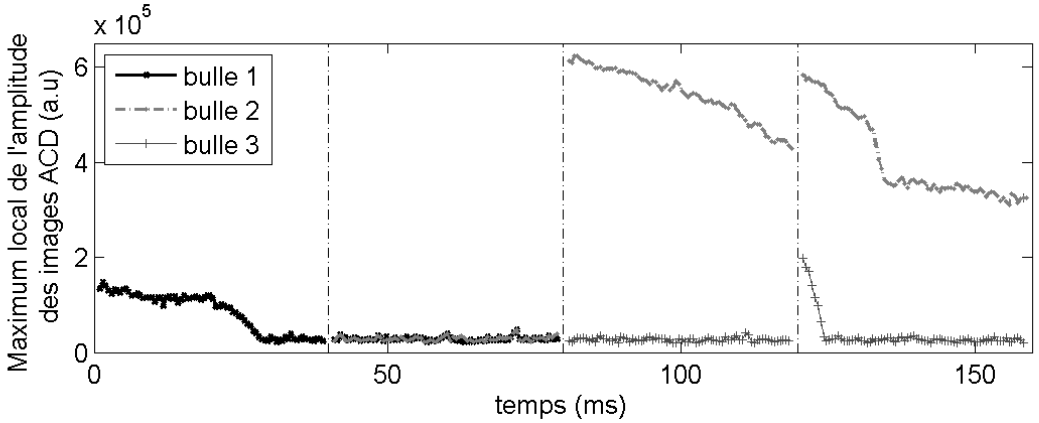


Figure III-13 (Gel de gélatine 1) Evolution du l'amplitude de diffusion des bulles identifiées sur la Figure III-12. Les tirs de forte amplitude sont indiqués par les traits verticaux.

Ces comportements de décroissance de l'amplitude de diffusion après chaque tirs sont cohérent la dissolution de bulles libres. Chen et al. [III-12] ont montré que la taille initiale des bulles (au début de leur dissolution) peut être estimée à partir de ces données, grâce à un modèle prenant en compte la vitesse de dissolution et la dépendance en taille et en fréquence de la section efficace de diffusion des bulles.

Notons que la dénomination 'bulle X' est utilisée ici pour des raisons de simplicité de rédaction. Elle ne doit pas faire oublier que la résolution de l'imagerie active (ici la résolution latérale est de ~0.9 mm et résolution axiale ~0.25 mm (une longueur d'onde à 6MHz)) ne permet pas de discriminer des bulles uniques de petits groupe de bulles. Il n'est donc pas exclu d'observer ici des bulles uniques, mais il peut également s'agir de groupes de bulles.

III.3.3.4 Détection passive

III.3.3.4.1 Contenu spectrale passif

Il est intéressant tout d'abord d'analyser le contenu spectral des données passives non filtrées (Figure III-14 (a)). Des signaux hautes fréquences sont enregistrés pour tous les tirs à l'exception du tir 2 pour lequel la composante spectrale principale correspond à la fréquence fondamentale de l'excitation (i.e. 660kHz). Ces signaux hautes fréquences résultent vraisemblablement de l'émission d'ondes de choc et/ou de diffusion non linéaire lors

d'évènements de nucléation de bulles. Quoi qu'il en soit, ils confirment que des bulles sont nucléées ou excitées par les tirs de forte amplitude.

III.3.3.4.2 Emission successive d'une bulle

III.3.3.4.2.1 Mise en évidence

Si l'on s'intéresse à présent aux signaux dans le domaine temporel, on observe sur les B-scans de nombreux fronts d'onde (Figure III-12 (a)), se traduisant chacun par un point sur les images passives (Figure III-12 (b)) du fait de l'algorithme de formation des images passive utilisé. Ces points sont plus nombreux sur les images passives que les diffuseurs identifiés sur les images ADC (Figure III-12 (c)).

Une analyse plus fine des signaux passifs correspondant au tir 1, pour lequel deux bulles séparées latéralement sont détectées activement, est réalisée sur la Figure III-15. Comme dans le Chapitre II, on procède à l'alignement des signaux en utilisant un algorithme d'intercorrélation. On montre alors que deux lois de retard différentes suffisent à aligner les principaux signaux haute-fréquence enregistrés. Chaque loi de retard correspond à une unique position spatiale. Sa profondeur est donnée par le rayon de courbure de la loi, et sa position latérale par la position correspondant à un retard minimal car on utilise un réseau de détection linéaire. .

Les deux lois calculées pour le premier tir ont la même courbure (Figure III-15 c)), les sources correspondantes ont donc la même position axiale. Les positions de leurs minimums de retard correspondent aux positions latérales des diffuseurs bulle 0 et bulle 1 sur les images ADC (Figure III-12 (1-c)). Ainsi les signaux alignés grâce à la première loi de retard (Figure III-15 (a)) proviennent des évènements liés à la nucléation de bulle 1, tandis que ceux alignés avec la seconde loi de retard (Figure III-15 (b)) proviennent de la position de bulle 0. On observe pour chacune des positions de bulle 0 et 1 des signaux séparés dans le temps. Ces signaux successifs sont donc émis par une même région de cavitation lors de l'excitation de forte puissance. Ils peuvent être interprétés comme les émissions acoustiques générées lors des différentes phases de nucléation des bulles. Les émissions acoustiques d'une bulle générée à partir d'un nucléus se révèlent donc relativement complexe.

III.3.3.4.2.2 Analyse spectrale des différentes émissions

Afin de déterminer leur origine, on procède à l'analyse des différents signaux passifs dans le domaine fréquentiel. Cette analyse est réalisée pour des raisons de simplicité sur les données issues du troisième tir car un seul diffuseur est détectable en actif pour ce tir.

On vérifie qu'une seule loi de retard permet d'aligner les deux fronts d'onde enregistrés passivement (Figure III-12 (3-a)). Ces fronts d'onde peuvent être isolés en séparant les données enregistrées respectivement avant et après 25µs à partir du début de la détection passive. Les signaux du premier front d'onde ont en effet tous atteint le détecteur dans le premier intervalle de temps, et ceux du second front sont tous compris dans le second intervalle. L'amplitude de la transformée de Fourrier des signaux correspondant à chaque front est donnée sur la Figure III-14 b).

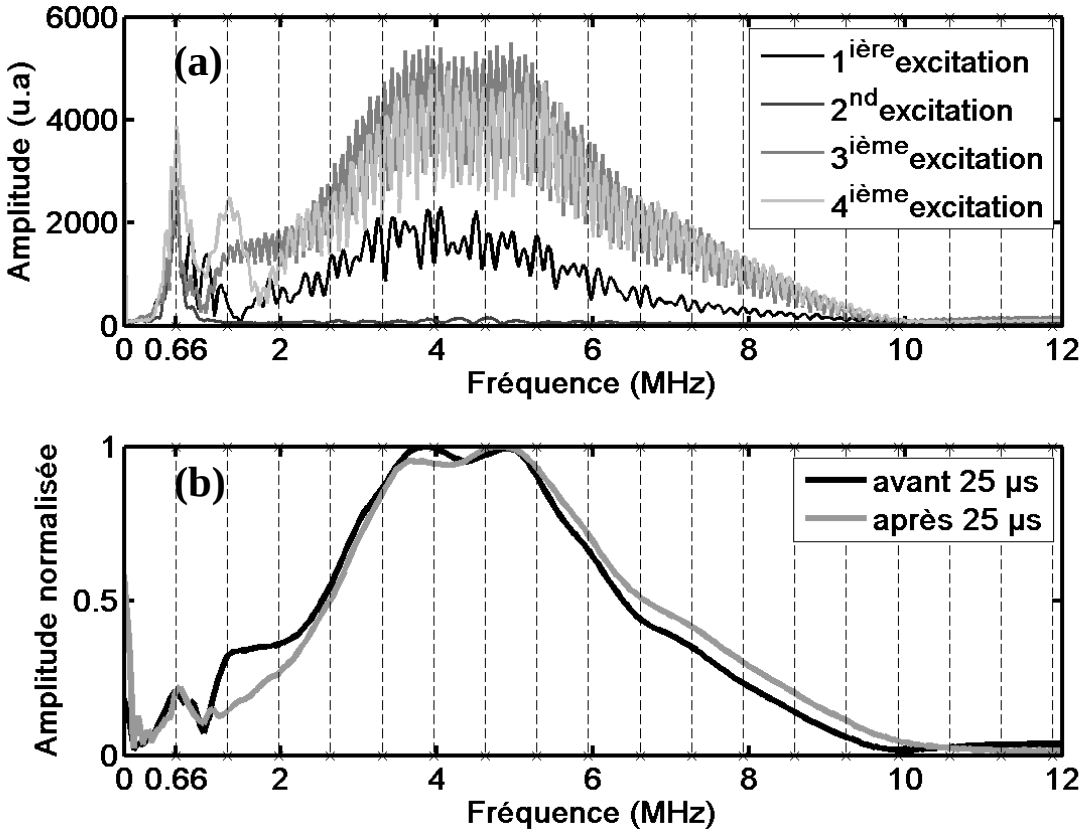


Figure III-14 (Gel de gélatine 1) Amplitude des transformées de Fourrier (a) des signaux passifs non-filtrés pour chacun des tirs, et (b) pour le troisième tir, des signaux enregistrés jusqu'à 25µs après le début de l'enregistrement et au-delà de 25µs. Les amplitudes tracées sont issues de la moyenne sur les 64 élément et pour (b) les amplitudes sont normalisée par rapport à leur maximum. Les lignes verticales pointillé ont pour abscisses les multiples entiers de la fréquence centrale du mono-élément de thérapie (f_0=660kHz).

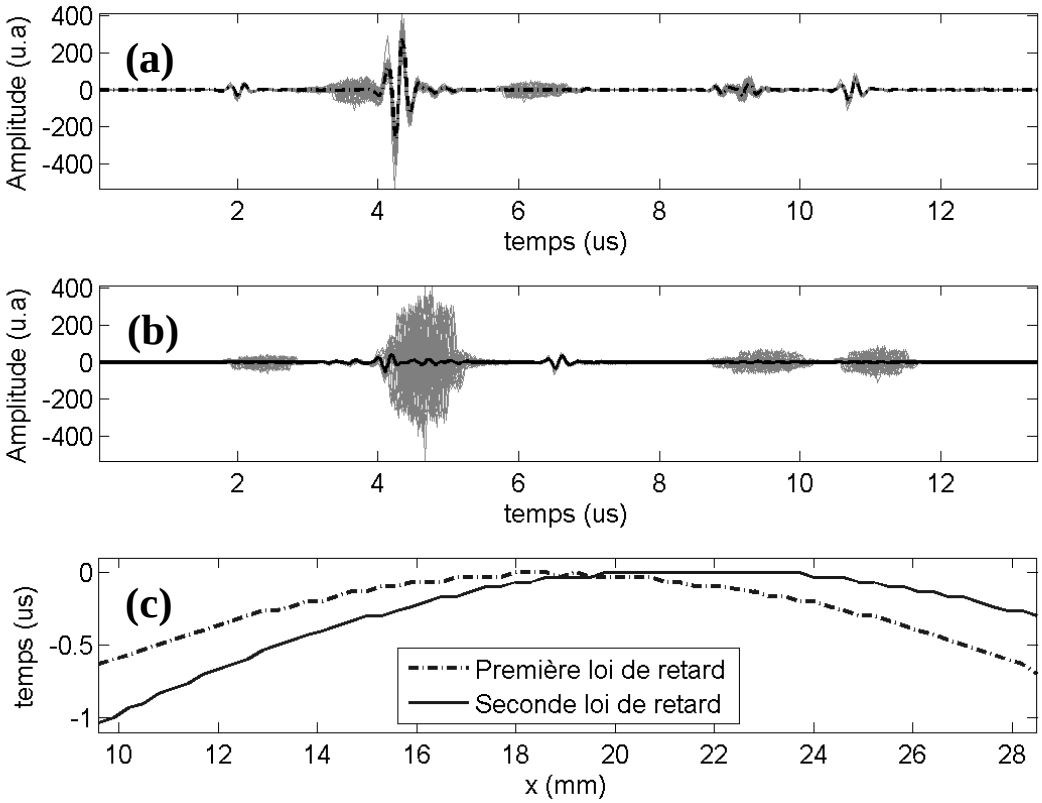


Figure III-15 (Gel de gélatine 1) Alignement des signaux passifs radio-fréquences (RF) filtrés pour le premier tir. (a) et (b) montrent l'alignement des RF correspondant respectivement à la première et à la seconde loi de retard tracées sur (c). Pour (a) et (b) les courbes grises superposées sont les 64 signaux passifs reçus sur les éléments du réseau et retardés suivant la loi de retard considérée, et la ligne noire plus large correspond à leur moyenne.

Pour le premier front (avant 25µs), l'analyse spectrale révèle la présence d'une composante large bande (au dessus de 2.5 MHz), et d'une composant de seconde harmonique (autour de 1.3MHz). Pour la seconde onde provenant de la même position spatiale, on observe une composante large bande similaire, la composante de seconde harmonique est cependant beaucoup moins forte. On peut par ailleurs remarquer que si on compare l'amplitude de la transformée de Fourrier obtenue pour les signaux passifs complets (Figure III-14 a) courbe « 3^{ième} excitation ») ou pris par partie (Figure III-14 b), on observe une modulation pour les signaux complets qui n'est pas visible lorsque l'on prend chaque front d'onde séparément. Cette modulation peut s'expliquer simplement si on considère que les signaux donnant la composante large bande sont semblables – ce qui semble vérifié (Figure III-16). Pour un élément du réseau, les signaux large bande du signal complet peuvent alors s'écrire comme le produit de convolution :

$$Signal_complet = (signal_large_bande) \otimes (\delta(t-a) + \delta(t-b)) \qquad \text{(eq. III-19)}$$

avec δ la distribution de Dirac et a et b les instants correspondant à la position temporelle de chacune des deux ondes

De ce fait, la transformée de fourrier (TF) du signal complet peut s'écrire :

$$TF(Signal_complet) = TF(signal_large_bande).TF(\delta(t-a)+\delta(t-b)) \quad \text{(eq. III-20)}$$

et

$$TF(\delta(t-a)+\delta(t-b))(\omega) = 2.\cos(\pi(a-b)\omega).e^{-2i\pi(a+b)\omega/2} \quad \text{(eq. III-21)}$$

Ainsi l'amplitude des signaux larges bande est modulée par : $\left|\cos(\pi(a-b)\omega)\right|$ dont la période est 1/(a-b). Expérimentalement, la période de modulation sur la Figure III-14 a) correspond précisément à l'inverse de la durée entre les pics pour le tir 3.

Afin de visualiser les différentes composantes sur les signaux temporels, on réalise plusieurs filtrages temporels (Figure III-16). On observe alors que la composante de seconde harmonique domine au début du signal pour le premier front d'onde, avant de laisser place à un signal bref et large bande. Pour le second front, seule la composante de seconde harmonique incluse dans le signal large bande est présente.

III.3.3.4.3 Interprétations : correspondance avec un modèle de bulle en lithotripsie

La composante large bande (au dessus de 2.5MHz) se traduit dans le domaine temporel par un signal bref, quasi impulsionnel (filtré par la bande passante du détecteur). Cette composante a donc de grandes chances de provenir de l'émission d'une onde de choc. Une telle onde peut être engendrée par un changement de taille violent d'une bulle. La composante harmonique indique plutôt une diffusion de l'excitation de forte amplitude par une bulle. Cette diffusion peut être non linéaire et générer la composante harmonique par oscillation non linéaires de la bulle, ou oscillation linéaire et la seconde harmonique provenir de la propagation non linéaire de l'excitation de forte amplitude. Si l'on suppose à présent que les deux ondes enregistrées sont émises par une bulle unique lors de sa nucléation, la première résulterait de la combinaison d'un évènement de diffusion suivit d'un changement violent de taille (Figure III-16 (a)), alors que la seconde émission (Figure III-16 (b)) serait la conséquence de son collapse inertiel.

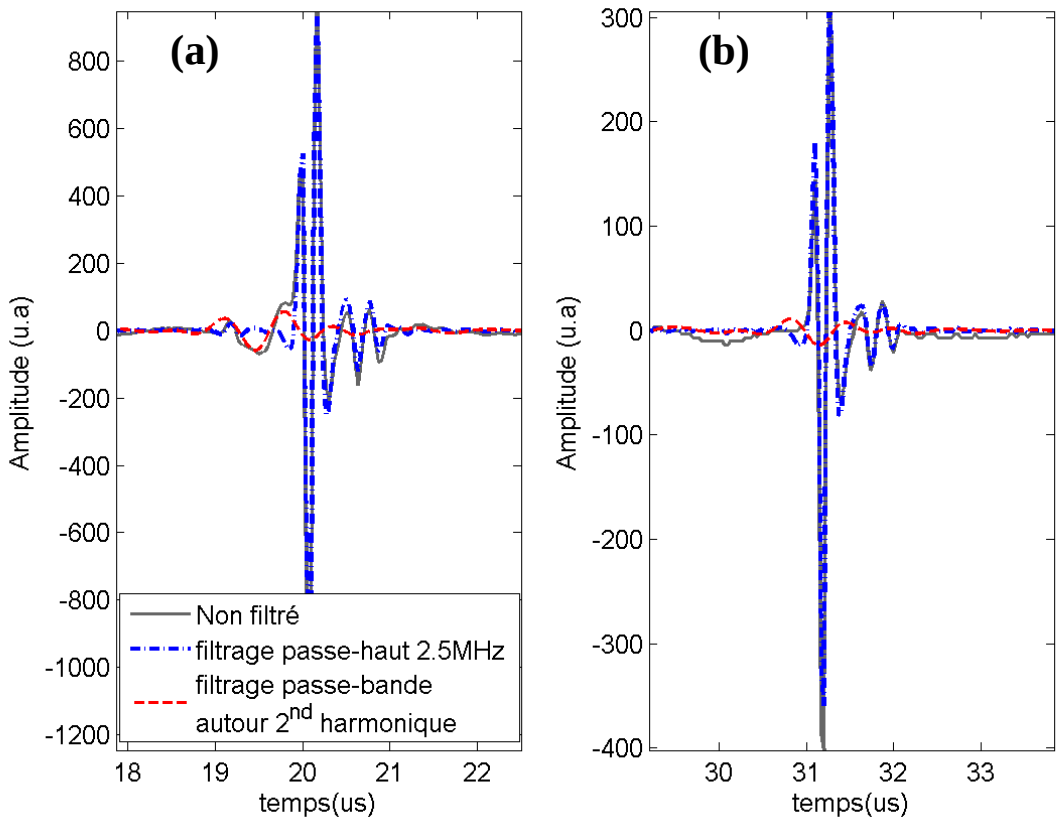


Figure III-16 (Gel de gélatine 1) Signaux radiofréquences enregistrés passivement pendant le 3^{iéme} tir par le 65^{ième} élément de la barrette et correspondant au (a) premier front et (b) au second front. Le filtrage s'effectue avec des filtres FIR de Butterworth d'ordre 3. Les fréquences de coupure pour le filtre passe-bande sont 0.82MHz et 1.82MHz.

Puisque aucune bulle n'est détectable pour le tir 2 (Figure III-12 (2)), l'onde de choc du premier front enregistré (Figure III-16 a)) peut être la conséquence soit du grossissement explosif d'un nucléus, soit du collapse de la bulle formée à partir de ce dernier. Cependant, comme nous l'avons vu dans le I.1.4.2.4, il y a peu de preuves expérimentales qu'une bulle générée par une excitation acoustique émette une onde de choc dans sa phase de croissance. A l'opposé, l'émission d'une onde de choc lors de la phase de collapse est démontrée expérimentalement. De plus, comme mentionné dans le I.2.2.2, des études théoriques [III-13] et expérimentales [III-14]-[III-15] ont montré que lorsqu'une bulle est excitée par un tir de lithotripsie –i.e. une onde de choc de forte amplitude débutant par un front de pression positif abrupt suivit par une pression acoustique négative (Figure III-17 courbe en pointillé) - , elle peut collapser du fait de la forte compression, puis regrossir ensuite pendant la phase de dépression (Figure III-17 partie A avant le trait vertical). Suivant un schéma similaire, un nucléus insonifié avec l'excitation de forte amplitude utilisée ici (Figure III-11) pourrait grossir sans émettre d'onde acoustique détectable puis subir un premier collapse avant de regrossir. Cette approche semble confirmée par le fait que le signal de diffusion précède le

signal large bande pour le premier front. La diffusion non-linéaire nécessite en effet la présence d'une bulle dans le milieu. De plus, si l'on compare les formes d'onde de ce premier front pour un évènement de nucléation (lors du troisième tir) et lors de l'excitation d'une bulle déjà formée (lors du quatrième tir), il apparaît qu'elles sont très semblables (Figure III-18). Le nucléus aurait donc déjà grossi lors de l'émission de la première onde de choc pour le troisième tir. Le modèle théorique développé par Church [III-13] suggère qu'après avoir regrossi la bulle collapse de nouveau, émettant une seconde onde de choc (Figure III-17, courbe P_0=1bar). Dans notre cas, ce second collapse pourrait expliquer le second front présent sur les données passives.

Après le second collapse, le modèle prédit que la bulle atteint, après quelques rebonds, un rayon stable plus grand que son rayon initial, puis se dissout lentement (Figure III-17 partie B après le trait vertical). Ceci est également observé dans l'expérience présentée ici car la détection active montre la formation d'une bulle qui n'était pas détectable précédemment (Figure III-12 (3-c)) : cette bulle n'a donc pas eu le temps de disparaitre avant la fin de la réalisation de la première image active. Si l'on considère que les phénomènes observés suivent le model de Church, la durée entre les deux fronts est appelée temps de collapse (« time of collapse » [III-13]).

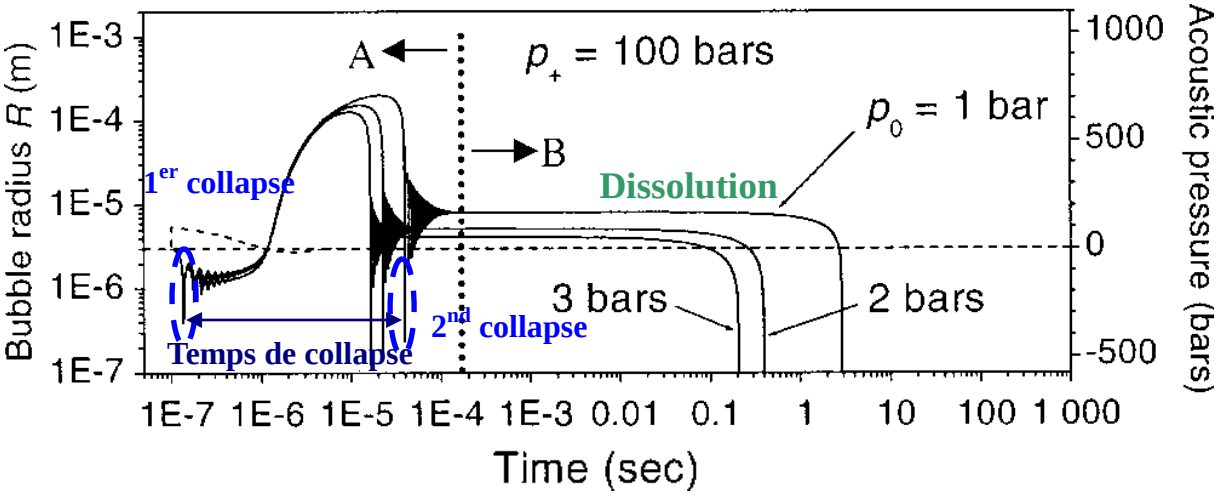


Figure III-17 (issue de [III-15]) Evolution du rayon d'une bulle, selon le modèle de Church, pour un tir de lithotripsie de pression positive de 10Mpa (forme d'onde en pointillé). Le rayon initial de la bulle est de 3µm. Dans leur étude, Sapozhnikov et al font varier la pression statique p_0 d'où les différentes courbes.

Ainsi l'analyse des données passives suggère qu'elles peuvent être interprétées comme des émissions acoustiques d'une bulle unique. L'ajout d'un moyen de détection optique, et des

simulations numériques avec les signaux utilisés seraient cependant nécessaires pour confirmer les hypothèses formulées.

III.3.3.4.4 Retard à l'émission

Un autre phénomène intéressant, que l'on retrouve dans de nombreuses expériences menées, est observable lorsque l'on compare les signaux temporels passifs issus des tirs 3 et 4 (Figure III-18). Pour ces deux excitations, le même diffuseur (bulle 2) est visible sur les images ADC (Figure III-12 (3-c) et (4-c)). Sur les données passives, on vérifie que le premier front enregistré pour le tir 4 possède la même loi de retard que celui enregistré pour le tir 3. Ces signaux proviennent donc du même endroit. Cependant, le temps d'arrivée de ce premier front d'onde (dans l'intervalle [18µs 21µs] Figure III-18) diffère d'un tir à l'autre. Il arrive environ 1.3µs avant pour le tir 4, c'est-à-dire quasiment une période à 660kHz (1/660kHz = 1.5 µs), alors que les signaux basse fréquence (660kHz) observables avant 17µs coïncident parfaitement.

Cette observation peut être interprétée de la façon suivante : pour l'évènement de nucléation qui se déroule lors du troisième tir, la première émission acoustique pourrait se produire sur le second cycle de l'excitation de forte amplitude, tandis qu'elle aurait lieu sur le premier cycle lors du quatrième tir pour lequel une bulle est déjà présente dans le milieu. On pourrait donc avancer l'idée que, pour la première excitation de forte amplitude, les nucléi gazeux sont activés seulement sur le pic de pression négative qui correspond au second cycle de l'excitation (Figure III-11), alors qu'une bulle déjà formée peut être excitée dés le premier cycle. Ici encore une méthode de détection optique supplémentaire serait nécessaire pour confirmer l'interprétation.

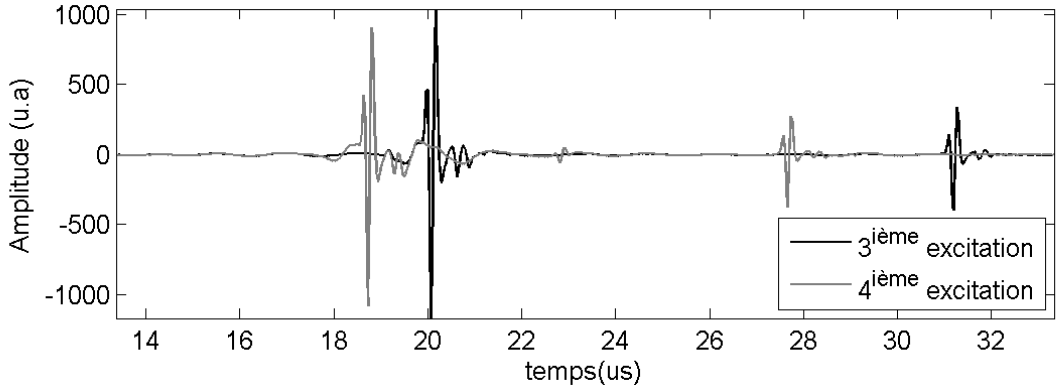


Figure III-18 (Gel de gélatine 1) Signaux radiofréquence non filtrés enregistrés pour le troisième et le quatrième tir sur le 65^{ième} élément du réseau.

III.3.3.4.5 Images passives

III.3.3.4.5.1 Points multiples alignés axialement

Les émissions acoustiques successives et bien séparées dans le temps, provenant d'une même position spatiale, se traduisent sur les images passives (obtenues avec l'algorithme présenté dans III.2.4.2) par des points séparés spatialement et situés à diverses profondeurs. Ceci est lié au fait que le temps d'arrivée sur le détecteur décide de la localisation axiale sur l'image. L'élément du réseau atteint en premier par les émissions successives est cependant toujours le même car elles proviennent du même endroit. De ce fait, la position latérale des points obtenus pour une même source est identique. La courbure des fronts d'onde, sauf pour le premier ne correspond cependant pas à des évènements s'étant déroulés aux positions axiales attribuées. De ce fait, l'amplitude et la résolution latérale des spots obtenus sur l'image se dégradent à mesure que le temps d'arrivée des signaux correspondant s'éloigne du temps d'arrivée théorique.

Ainsi, les émissions acoustiques successives d'une bulle se traduisent sur les images passives par une série de point alignés axialement et dont la résolution latérale se dégrade avec la profondeur.

Ce motif peut être repéré facilement lorsqu'il y a peu d'évènements de nucléation ou d'excitation de bulles dans le milieu. Les images passives deviennent cependant plus complexes à interpréter lorsque le nombre d'évènement dépasse quelques unités. D'autre part lorsque deux bulles, dont les positions latérales sont proches mais les positions axiales différentes, sont formées ou excitées par un même tir, les motifs des deux sources peuvent s'entremêler sur les images passives. C'est ce qui se passe pour les données passives issues du quatrième tir. Deux bulles sont en effet détectées sur les images ADC (Figure III-12 (4-c)) : bulle 3 et bulle 2, et trois spots alignés axialement sont visibles sur l'image passive (Figure III-12 (4-b)). L'analyse des fronts d'onde par alignement des signaux montre que les deux spots extrêmes correspondent à une même source acoustique tandis que le front d'onde pour le spot central a un rayon de courbure plus faible et donc correspond à une source plus proche de la barrette. En raison de leur position axiale relative, on peut attribuer le point central à bulle 3, et les deux autres à bulle 2.

III.3.3.4.5.2 Résolution axiale

La résolution axiale des images passives obtenues est donnée par la relation : (eq. III-5) .Après filtrage passe haut, la durée des signaux est typiquement de 1µs (Figure III-16), ce qui conduit à une résolution axiale de : $\Delta z \approx 0.77$ mm

III.3.3.4.5.3 Précision de la localisation

Sur les images passives, le spot correspondant au premier front d'onde émis par une source est le plus proche de la position réelle de la source. La position latérale de la source correspond à la position latérale de ce spot. En ce qui concerne la précision axiale plusieurs facteurs entre en jeu.

Tout d'abord, la formation de l'image avec l'algorithme décrit dans la partie III.2.4.2 de ce chapitre est réalisée avec l'hypothèse que l'émission acoustique est immédiate après l'arrivée de l'excitation de forte amplitude. Or, cette excitation a une durée d'environ 4µs (Figure III-11), et comme nous l'avons vu dans la partie III.3.3.4.4, la première émission acoustique peut être retardée d'une période environ. Ainsi la position axiale du point correspondant à cette première émission peut varier suivant la relation :

$$\delta_{position} z = \frac{c.\delta_{retard} t}{(1/\cos(\theta)) + 1} \qquad \text{(eq. III-22)}$$

Avec c la vitesse du son supposée constante dans le milieu (c=1.54 mm.µs^{-1}) et θ l'angle entre l'axe z du plan d'imagerie et l'axe du monoélément. Cette relation est obtenue à partir de l'équation (eq. III-18).

Un retard d'une période à 660kHz conduit à une erreur de positon d'environ 1mm, et si on considère un retard de la durée de l'excitation, une erreur de position d'environ 2.6mm.

Une autre source d'erreur plus difficile à évaluer quantitativement est l'hypothèse selon laquelle les évènements de nucléation se produisent dans le plan contenant l'axe x du plan d'imagerie et l'axe du monoélément (Figure III-9). Cependant cette source d'erreur est éliminée en utilisant la géométrie du Système 1. Dans cette configuration, en effet, les plans d'onde dans la tache focale de l'élément de thérapie sont parallèles au plan de la barrette échographique.

III.3.3.4.5.4 Comparaison avec l'algorithme passif standard

Un algorithme d'imagerie passive standard tel que ceux décrits dans la partie III.2.4.1 utilise uniquement les lois de retard sans tenir compte d'un temps d'origine. Il permet donc de s'affranchir des erreurs de précision de la location décrites ci dessus dans la partie III.3.3.4.5.3. Cette technique conduit d'autre part à intégrer les signaux reçus sur une durée d'au moins 20µs [III-4] ce qui conduit à englober les différentes émissions d'une même source (Figure III-12 a)). La résolution latérale obtenue alors est similaire à celle que l'on obtient avec l'algorithme d'imagerie passive synchronisée (voir III.2.4). La résolution axiale

avec la même configuration géométrique que précédemment est alors de : $\Delta z \approx 13$mm pour une source située au niveau du point focal de l'élément de thérapie (en utilisant l'équation (eq. III-15)).

Cette résolution axiale faible est le gros désavantage de la technique d'imagerie passive standard. Si l'on combine les erreurs de position axiale et la résolution axiale de notre méthode, on arrive à une incertitude sur la position de la source au maximum de 4mm (avec une géométrie coaxiale), soit 3 fois plus faible qu'avec un algorithme standard d'imagerie passive.

Notre technique est néanmoins utilisable uniquement pour des excitations brèves et un nombre limité d'évènements de cavitation. Pour des signaux longs pour lesquels l'instant d'origine de l'émission ne peut être évalué, ou si l'on doit passer un aberrateur comme dans le Chapitre II, une repropagation passive est nécessaire.

III.3.3.5 Bilan

L'exemple présenté ci-dessus montre que la détection passive et active de bulles est possible dans la gélatine avec les méthodes développées. Cet exemple était obtenu avec le système n°2. L'analyse des données passives nous a permis de formuler des hypothèses quand à l'origine des signaux passifs enregistrés lors de la nucléation de bulles par des excitations brèves et de forte amplitude. Cette analyse s'appuie en partie sur la comparaison entre les images passives et actives. Les images de détection actives sont en effet directement lisibles, et permette de mieux comprendre les données passives. Les deux types de détections sont cependant complémentaires : la détection passive contient des informations sur l'évènement de nucléation ou d'excitation d'une bulle et la détection active sur l'évolution de cet évènement.

III.3.4 Second exemple typique : évolution variable après chaque tir

On présente ici un second exemple typique acquis cette fois avec le système n°1. Le principal intérêt de cet exemple -hormis qu'il montre que les détections passives et actives sont possibles avec ce système également (transducteur focalisé et transducteur d'imagerie intégrés dans une même sonde globale) – réside dans les données de suivi de dissolution de bulles.

III.3.4.1 Paramètres de l'exemple

III.3.4.1.1 Excitation forte amplitude

L'excitation de forte amplitude utilisée dans cet exemple est présentée sur la Figure III-19. Elle est obtenue avec une impulsion de deux arches à 2.25 MHz, et l'amplificateur 5kW (gain 9.6).

III.3.4.1.2 Paramètres de séquences

Les paramètres utilisés pour la séquence sont :

Fréquence de répétition de l'excitation de forte amplitude (= $1/T_2$)	**Nombre successif d'excitations pour une expérience (= N)**	**Période entre images actives (= T_1)** / **Cadence d'imagerie ultrarapide (= 1/T1)**	**Nombre d'images active entre deux tirs de forte amplitude (=2.n)**
101 Hz	16	300 µs / 3333 Hz	32

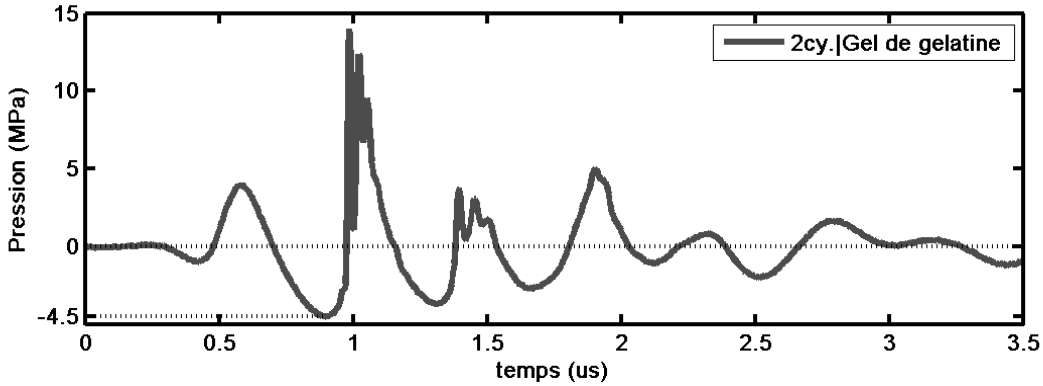


Figure III-19 (Gel de gélatine 2) Forme d'onde utilisée pour tester la technique de détection avec le système 1.

III.3.4.2 Les deux premiers tirs

Les données de détection issues des deux premiers tirs sont présentées sur la Figure III-20 sous le même format que pour l'exemple précédant.

Le premier tir conduit à la formation de deux régions de cavitation (bulle 1 et bulle 2), visibles sur les images ADC. Seul bulle 1 est encore présente après le second tir. Sur les données passives on peut remarquer la présence de nombreux fronts (Figure III-20 (1-a)) comme dans l'exemple précédant. Cependant, l'analyse dans le domaine fréquentiel est pauvre avec ce système car la bande passante du détecteur ne permet que de capter la première harmonique du signal d'excitation. On ne la présentera pas. On note toujours une bonne correspondance entre les images actives et passives.

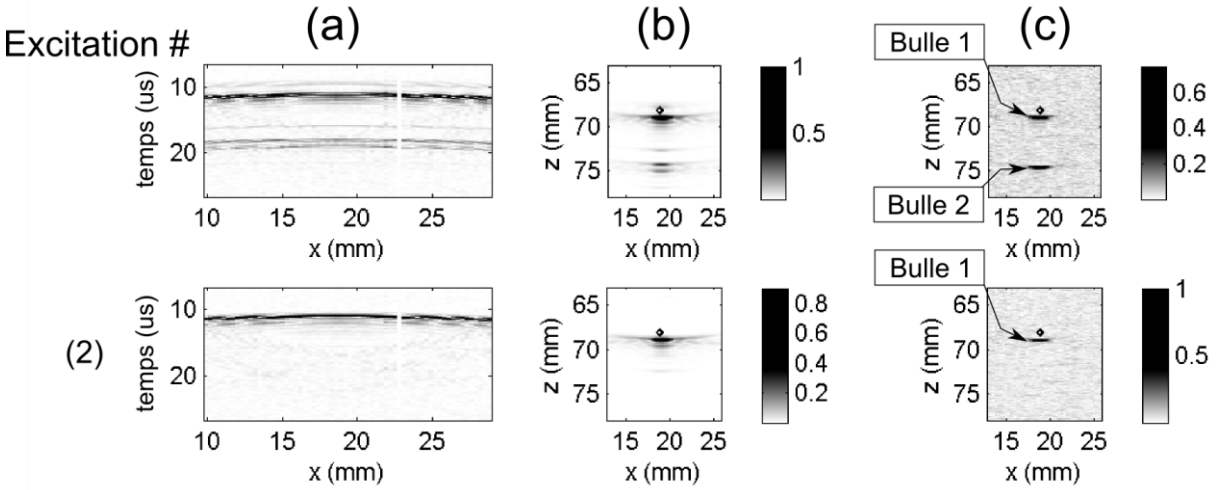


Figure III-20 (Gel de gélatine 2) Données de détections liées aux différentes excitations. (a) Bscan passif et (b) image passive synchronisée pour les données filtrées passe haut (FIR, Butterworth d'ordre 3, fc=3MHz). (c) seconde image ADC après chaque excitation. Pour (b) et (c) la position du point focal est indiquée par un losange noir. Les amplitudes des images sont normalisées par rapport au maximum de la série.

III.3.4.3 Détection active

La cadence élevée de l'imagerie active permet de suivre la dynamique des diffuseurs générés. L'évolution au cours du temps des maxima locaux des images ADC est présentée sur la Figure III-21.

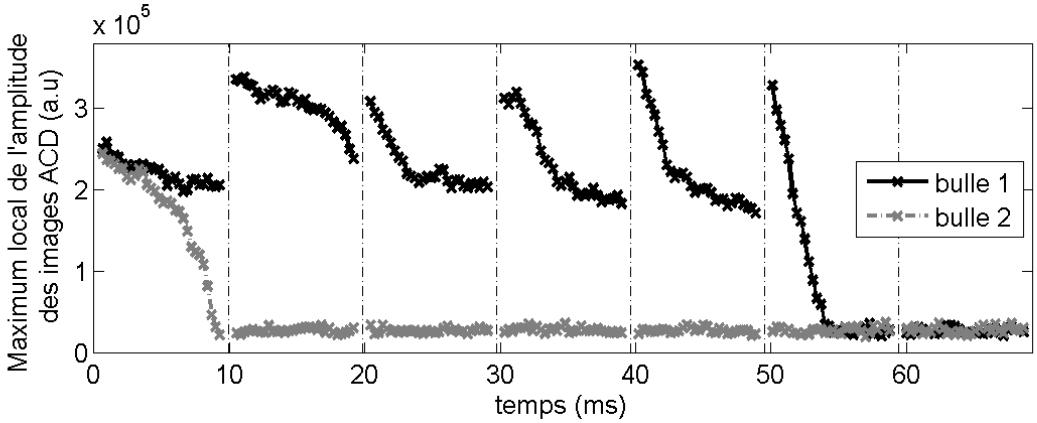


Figure III-21 (Gel de gélatine 2) Evolution de l'amplitude de diffusion des bulles identifiées sur la Figure III-20 et après les sept premiers tirs. Les tirs de forte amplitude sont indiqués par les traits verticaux.

Pour bulle 2, l'amplitude de diffusion décroît et atteint le niveau de base, juste avant le second tir. Le diffuseur généré par le premier tir est donc entièrement dissout et n'est pas réexcité. A l'opposé, le diffuseur bulle 1, est encore présent dans le milieu lors de la seconde excitation, et même lors des quatre suivantes. Il ne se dissout complètement qu'après le 6^{ième} tir. Il est intéressant de noter que l'amplitude de diffusion juste après le tir varie d'un tir à

l'autre. Par ailleurs, on observe que les amplitudes de diffusion après le 3^{ième} tir, et après le 6^{ième} sont quasiment identiques, mais les évolutions temporelles qui suivent sont très différentes. De manière générale, les évolutions temporelles entre chaque tir sont variables d'un tir à l'autre. On le retrouve dans cet exemple.

Après les tirs 3, 4 et 5, les courbes de dissolution comportent deux pentes distinctes. Ces différences d'évolution temporelle pourraient être dues à plusieurs facteurs. Premièrement, on peut penser à un mécanisme similaire à celui qui permet la stabilisation des nucléi à savoir une peau à perméabilité variable suivant la taille de la bulle, et qui serait rompue lors du sixième tir. Deuxièmement, on a vu dans le 0 qu'à l'issu de son collapse une bulle peut se fragmenter et ainsi former plusieurs bulles plus petites. Avec la méthode détection active utilisée ici ne peut pas distinguer une bulle unique d'un petit nombre de bulles proches les unes des autres. La présence de bulles de différentes tailles ayant par conséquent des vitesses de dissolution différentes est alors envisageable et pourrait conduire aux ruptures de pente observées [III-12].

III.3.5 Bilan des tests dans la gélatine

En regard des améliorations visées dans la partie III.1 de ce chapitre, les deux exemples présentés ci-dessus montrent :

- une amélioration de la localisation axiale des événements de nucléation de bulle, notamment en détection passive dans le cas d'un nombre restreint d'évènements. En détection active, les bulles nucléées sont localisées avec une résolution axiale de l'ordre de la longueur d'onde à la fréquence utilisée (λ_{4MHz}=0.39mm ou λ_{6MHz}=0.26 mm).
- la nécessité de la simultanéité de la détection sur l'ensemble des éléments du réseau car le milieu évolue d'un tir à l'autre, d'où la nécessité d'une imagerie ultrarapide non conventionnelle dans le cas de l'imagerie active.
- la nécessité d'une détection active rapide et intervenant au plus tôt après l'excitation de forte amplitude, car certaines bulles formées se dissolvent en quelques millisecondes.
- que la combinaison des détections actives et passives permet de mieux comprendre chacune des données et de s'assurer que les signaux enregistrés correspond bien à une bulle nucléée dans le milieu. La comparaison des deux types d'images permet notamment de confirmer le nombre et la position des évènements de cavitation.

III.4 Expérimentation in vitro : muscle

La technique ayant été validée avec un gel sans diffuseur, il convient à présent de présenter les tests dans un milieu plus proche des conditions *in vivo*, à savoir un tissu musculaire. Ce type de tissu est choisit en raison de la présence de diffuseurs forts en son sein, et également car il nous est possible d'en obtenir des morceaux fraîchement prélevés : le prélèvement peut être prévu au moment du sacrifice d'animaux, et l'expérimentation peut ainsi débuter quelques heures après la mort de l'animal.

III.4.1 Préparation des échantillons

Les expériences présentées dans cette partie sont réalisées sur des tissus musculaires de cuisses de brebis (gigot). Plusieurs morceaux sont prélevés sur des brebis moins d'une heure après son sacrifice. Ils ont une épaisseur typique de 5 cm, les autres dimensions étant de l'ordre de 10 cm. Ces morceaux nous sont fournis gracieusement par l'équipe de l'IMM Recherche (Institut Mutualiste Montsouris Recherche, Paris, France, http://www.imm-research.com) et proviennent d'animaux sacrifiés à l'issu d'études pre-cliniques, telles que celle présentée dans le chapitre suivant.

Une fois les morceaux collectés, les échantillons sont préparés comme suit. Tout d'abord, le muscle est dégagé des membranes et tissus adipeux qui l'entourent, puis chaque pièce est placée avec une petite quantité de sérum physiologique dans un sac plastique pour emballage sous vide. Une machine à emballer sous vide (Figuine, FI.VS50) aspire ensuite l'air contenu dans le sac et le scelle. Les échanges gazeux avec le milieu extérieur sont ainsi rendus impossibles une fois le morceau emballé. Pour les exemples, présentés dans les parties III.4.2 et III.4.3, les échantillons sont ensuite placés pendant une nuit au réfrigérateur. Les tests sont effectués sur les échantillons dans leur sac scellé et immergés dans de l'eau dégazée.

Comme on peut le voir sur les images B-mode standard réalisées avant les excitations de forte amplitude et présentées sur les Figure III-22 et Figure III-29, les échantillons présentent une échogénicité forte et hétérogène, liées à la présence des fibres musculaires.

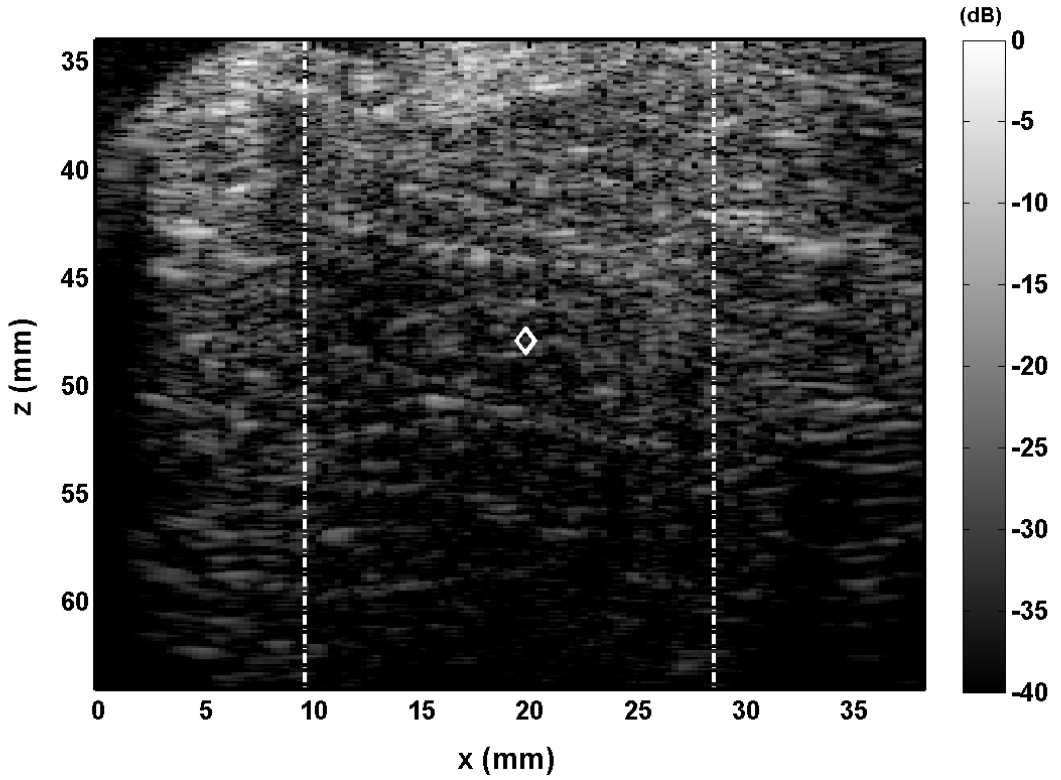


Figure III-22 (Morceau de muscle 1) B-mode standard réalisé avec le réseau du système 2. La détection est réalisée entre les deux lignes pointillées blanches verticales. Le point focal du monoélement du système 2 est marqué par un losange blanc et permet un ciblage.

III.4.2 Exemples avec le Système 2

On présente ici deux exemples acquis avec le système 2, pour deux fréquences de répétition différentes des tirs de forte amplitude.

III.4.2.1 Paramètres des exemples

III.4.2.1.1 Excitations forte amplitude

Les excitations de forte amplitude utilisées dans les deux exemples suivant sont présentées sur la Figure III-23. Elles sont obtenues avec des impulsions d'une seule arche à 660 kHz, et avec l'amplificateur 300 W.

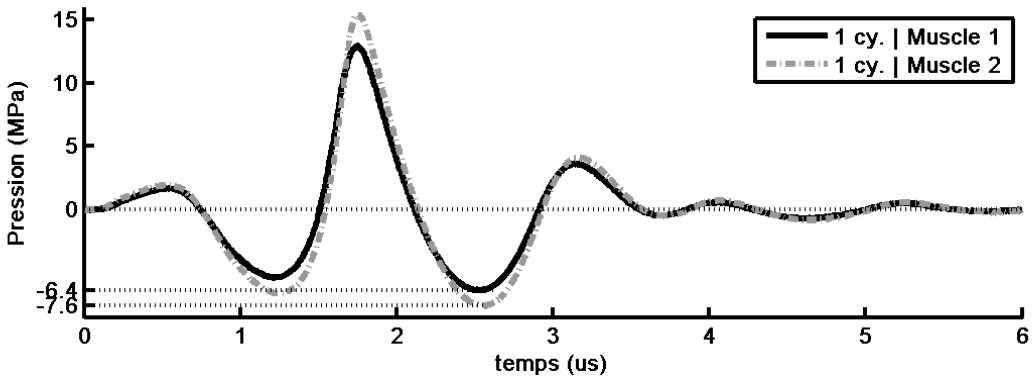


Figure III-23 (Morceau de muscle 1 et 2) Formes d'onde utilisées pour les excitations de forte amplitude à 660 kHz

III.4.2.1.2 Paramètres de séquences

Les paramètres utilisés pour les séquences sont :

Fréquence de répétition de l'excitation de forte amplitude (= $1/T_2$)	**Nombre successif d'excitations pour une expérience (= N)**	**Période entre images actives (= T_1)** / **Cadence d'imagerie ultrarapide (= 1/T1)**	**Nombre d'images active entre deux tirs de forte amplitude (=2.n)**
101 Hz	16	300 µs / 3333 Hz	32
1010 Hz	60	110 µs / 9091 Hz	8

Les lignes du tableau correspondent respectivement au premier exemple (morceau de muscle 1) et au second (morceau de muscle 2).

III.4.2.2 Excitation à 100Hz

III.4.2.2.1 Les trois premiers tirs

Les images de détection correspondant aux trois premiers tirs sont présentées sur la Figure III-24. Par rapport aux exemples dans la gélatine, les images de détection active sans soustraction de l'image de référence sont ajoutées (Figure III-24 b)). On note qu'aucune variation de speckle n'est détectable sur ces images, et qu'aucune zone hyperéchogène n'apparaît, alors que les images ADC (Figure III-24 c)) correspondant aux tirs 2 et 3 montrent la formation de deux régions de diffuseurs : bulle1 et bulle 2.

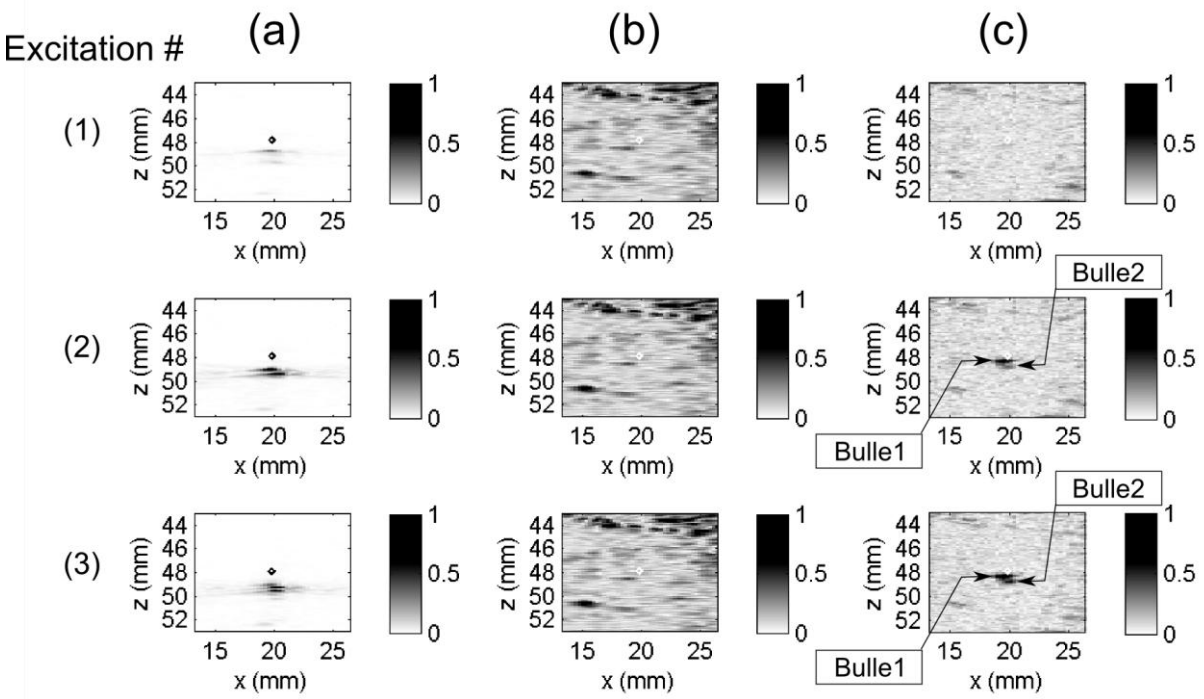


Figure III-24 (Morceau de muscle 1) Images de détections liées aux différentes excitations. (a) image passive synchronisée pour les données filtrées passe haut (FIR, Butterworth, ordre 3, fc=3MHz). (b) seconde image active sans soustraction de la référence et (c) image ADC correspondante après chaque excitation. La position du point focal est indiquée par un losange noir ou blanc. Les amplitudes des images sont normalisées par rapport au maximum de la série.

On observe d'autre part une bonne correspondance entre les images actives et passives, excepté pour le premier tir. Pour ce tir en effet des signaux haute fréquence sont détectables sur les signaux passifs, et conduisent à des spots sur les images passives, mais aucune bulle n'est détectable sur les images ACD. Plusieurs phénomènes peuvent expliquer cette observation. Tout d'abord, une bulle peut avoir nucléé dans le milieu, avoir émis une onde acoustique haute fréquence, puis :

- disparaître trop rapidement pour être détectable en actif
- être trop petite pour rétrodiffuser efficacement l'onde plane de détection active

D'autre part, les images passives ne sont pas des images de détection de changement, car aucun signal radiofréquence de référence n'est acquis. Il se peut donc qu'un diffuseur naturel du milieu soit responsable de la diffusion d'un signal non linéaire.

Dans cet exemple, le fait qu'un spot soit présent sur les images passives au même endroit pour la seconde excitation, et qu'un diffuseur apparaisse sur l'image ADC à une position correspondante suite à ce second tir, indique que l'hypothèse d'une nucléation de bulle conduisant à une bulle non détectable activement est la plus probable pour le premier tir.

III.4.2.2.2 Détection active

L'évolution au cours du temps des maxima locaux des images ADC est présentée sur la Figure III-25 pour les régions de bulle 1 et bulle 2. On observe une augmentation importante de l'amplitude de diffusion après les deuxième et troisième tirs pour les deux régions. Chaque augmentation brutale est suivie d'une phase de décroissance lente signe de la dissolution des bulles générées.

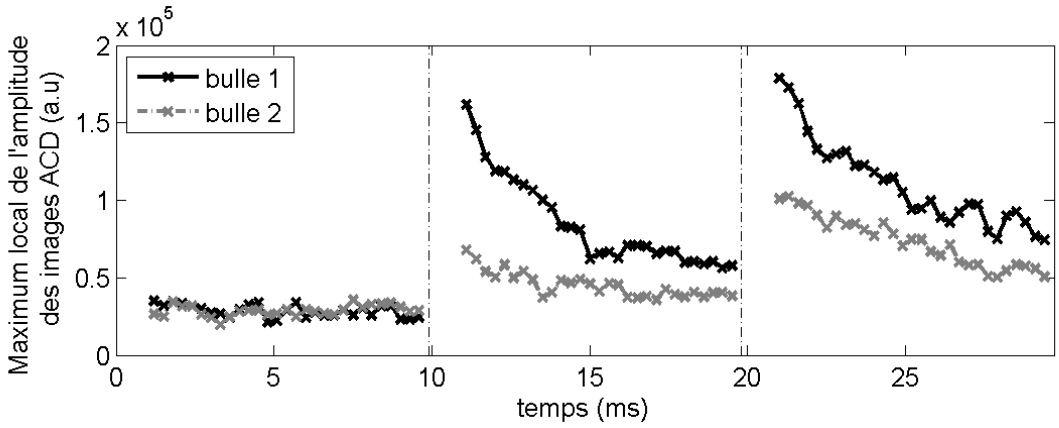


Figure III-25 (Morceau de muscle 1) Evolution du l'amplitude de diffusion des bulles identifiées sur la Figure III-24. Les tirs de forte amplitude sont indiqués par les traits verticaux.

III.4.2.3 Excitation à 1kHz

On présente à présent un second exemple acquis avec le système 2, mais pour une fréquence de répétition des tirs de forte amplitude 10 fois plus grande.

III.4.2.3.1 Quatre premiers tirs

Les images de détection correspondant aux quatre premiers tirs sont présentées sur la Figure III-26. Comme pour l'exemple précédant, on note qu'aucune zone hyperéchogène n'apparaît sur les images de détection actives sans soustraction (Figure III-26 b)). En revanche des diffuseurs apparaissent dés le premier tir sur les images ADC (Figure III-26 c)). Le nombre de diffuseurs détectables activement augmente pour les trois premiers tirs. Il se forme ainsi un petit nuage.

En ce qui concerne les images passives, on peut remarquer qu'elles semblent plus correspondre, à partir du second tir, à la situation dans le milieu avant le tir et donnée par l'image ADC du tir précédent, qu'à la situation après le tir. Une interprétation possible est que les émissions acoustiques liées aux bulles déjà présentes dans le milieu sont plus fortes que celles liées à la nucléation des bulles. On peut également envisager que les bulles détectables

activement résultent de la fragmentation post-collapse des bulles excitées. Il est difficile de trancher à partir des données collectées ici.

Comme dans le cas de la gélatine, des spots secondaires sont observés sur les images passives. Ils se situent ici en dehors de la zone présentée sur la Figure III-26.

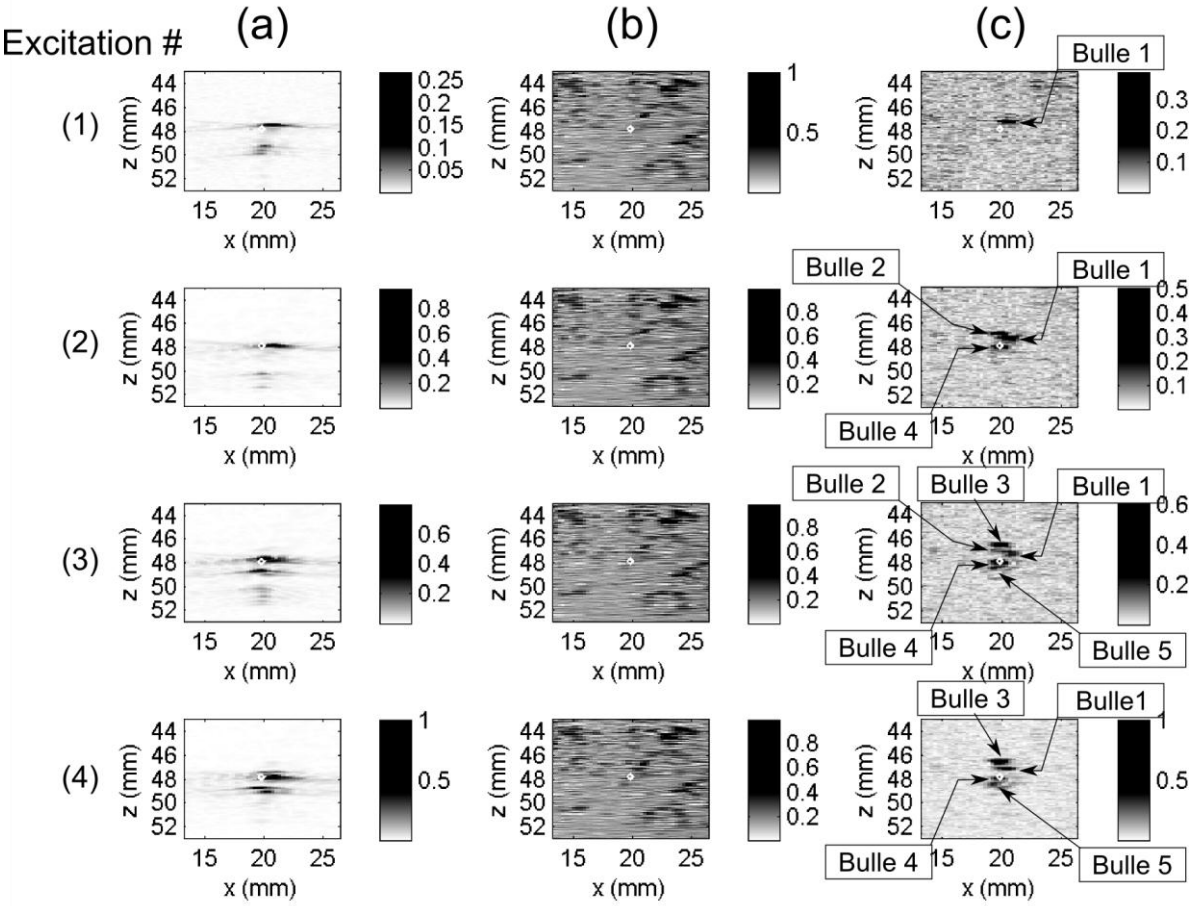


Figure III-26 (Morceau de muscle 2) Images de détections liées aux différentes excitations. (a) image passive synchronisée pour les données filtrées passe haut (FIR, Butterworth, ordre 3, fc=3MHz). (b) seconde image active sans soustraction de la référence et (c) image ADC correspondante après chaque excitation. La position du point focal est indiquée par un losange blanc. Les amplitudes des images sont normalisées par rapport au maximum de la série.

III.4.2.3.2 Détection active

L'évolution au cours du temps des maxima locaux des images ADC est présentée sur la Figure III-27. Du fait de la fréquence de répétition élevée des excitations de forte amplitude, l'intervalle de temps pendant lequel on peut suivre l'évolution de l'amplitude de diffusion est fortement réduit pour cet exemple. Si on peut noter l'augmentation soudaine de l'amplitude de diffusion dés qu'une bulle est détectable activement, la dissolution entre deux tirs n'est

pas très claire sur cette échelle de temps.

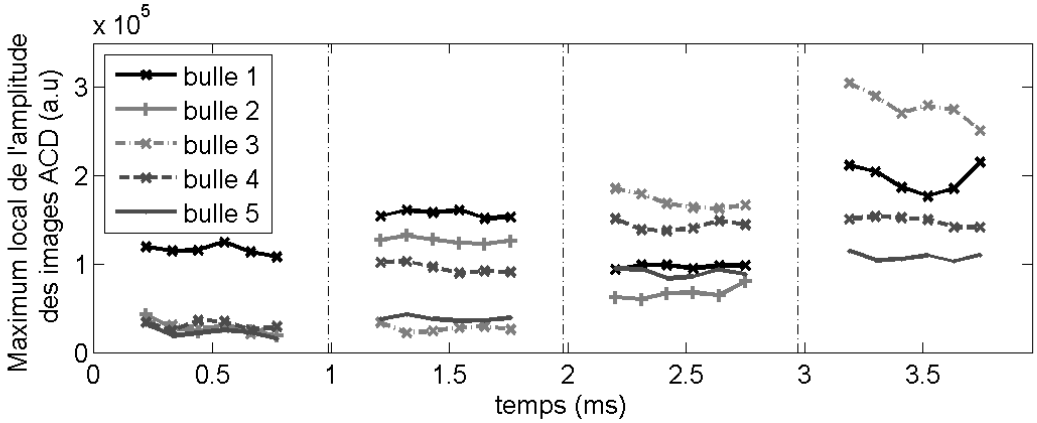


Figure III-27 (Morceau de muscle 2) Evolution de l'amplitude de diffusion des régions identifiées sur la Figure III-26. Les tirs de forte amplitude sont indiqués par les traits verticaux.

III.4.2.3.3 Intérêt pour les thérapies utilisant la cavitation

L'utilisation de telles fréquences de répétition peut être intéressante pour étudier et surveiller les premiers stades de la formation de nuages de bulles dans les tissus biologiques. Cette formation de nuage est en effet requise pour certaines modalités de thérapies ultrasonores utilisant la cavitation telles que l'histotripsie [III-16]-[III-17] et la thérapie thermique assistée par cavitation [III-18]-[III-19] (« Cavitation-enhanced heating »).

III.4.3 Exemple avec le Système 1 : localisation dans la tâche focale

On présente ici un exemple acquis avec le système 1 à la fois pour montrer que la détection active en milieu diffusant peut être réalisée avec ce système également, et surtout pour montrer que la géométrie permet de localiser les évènements de cavitation dans la tâche focale du monoélément.

III.4.3.1 Paramètres de l'exemple

III.4.3.1.1 Excitation forte amplitude

La forme d'onde utilisée dans cet exemple est donnée sur la Figure III-28. L'excitation se fait en utilisant l'amplificateur 300W.

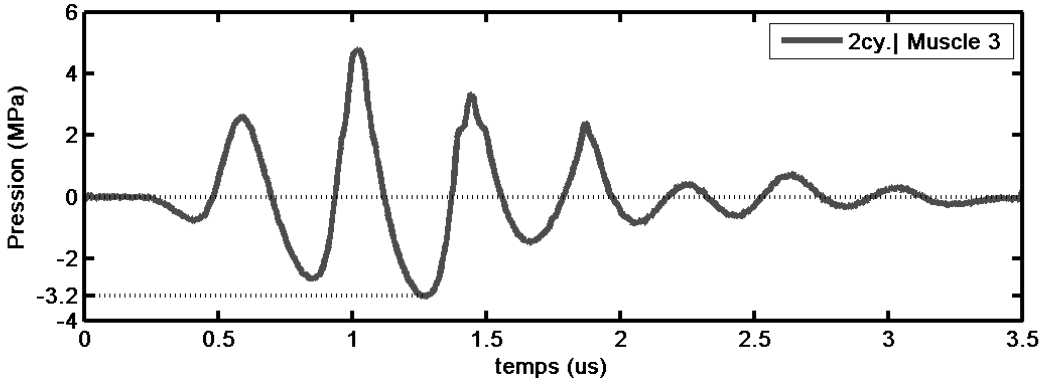


Figure III-28 (Morceau de muscle 3) Forme d'onde utilisée pour tester la technique de détection avec le système 1.

III.4.3.1.2 Paramètres de séquences

Les paramètres utilisés pour les séquences sont :

Fréquence de répétition de l'excitation de forte amplitude (= $1/T_2$)	**Nombre successif d'excitations pour une expérience (= N)**	**Période entre images actives (= T_1)** / **Cadence d'imagerie ultrarapide (= 1/T1)**	**Nombre d'images active entre deux tirs de forte amplitude (=2.n)**
101 Hz	16	300 µs / 3333 Hz	32

III.4.3.2 Ciblage

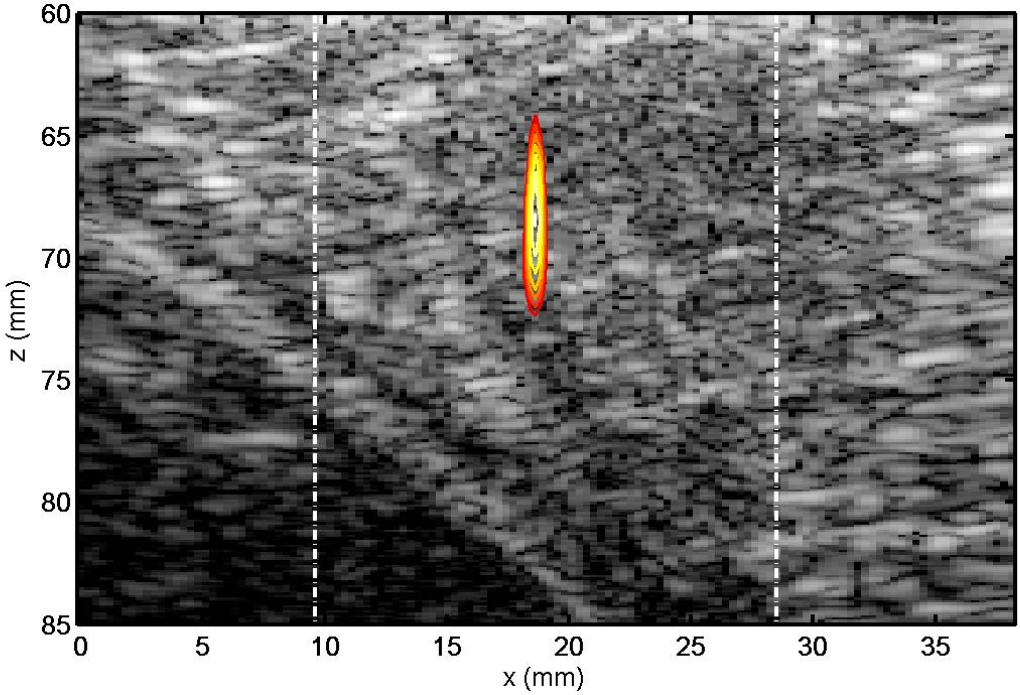


Figure III-29 (Morceau de muscle 3) B-mode standard réalisé avec le réseau du système 1. L'échelle de gris est la même que pour la Figure III-22. La détection est réalisée entre les deux lignes pointillées blanches verticales. La tache focale du monoélément peut être utilisée ici pour le ciblage, elle est tracée en contours de couleur. Les contours représentent les limites à de la tâche focale dans le plan d'imagerie de 0 dB jusqu'à -6 dB (du blanc au rouge)

Le ciblage avec cette géométrie peut se faire en visualisant directement la tâche focale, et la répartition de pression comme présenté sur la Figure III-29. Cette figure est obtenue en superposant la tache focale enregistrée dans de l'eau dégazée avec un hydrophone aiguille à basse puissance (technique présentée dans le II.3.1.3) et l'image B-mode standard.

III.4.3.3 Les quatre premiers tirs

Les images de détection correspondant aux quatre premiers tirs sont présentées sur la Figure III-30. On observe une bonne correspondance entre les images passives et actives. Le contour de la tâche focale à -6dB du monoélement est superposée aux images passives et ADC, et montre que les événements de cavitation sont tous inclus dans la tâche à -6dB.

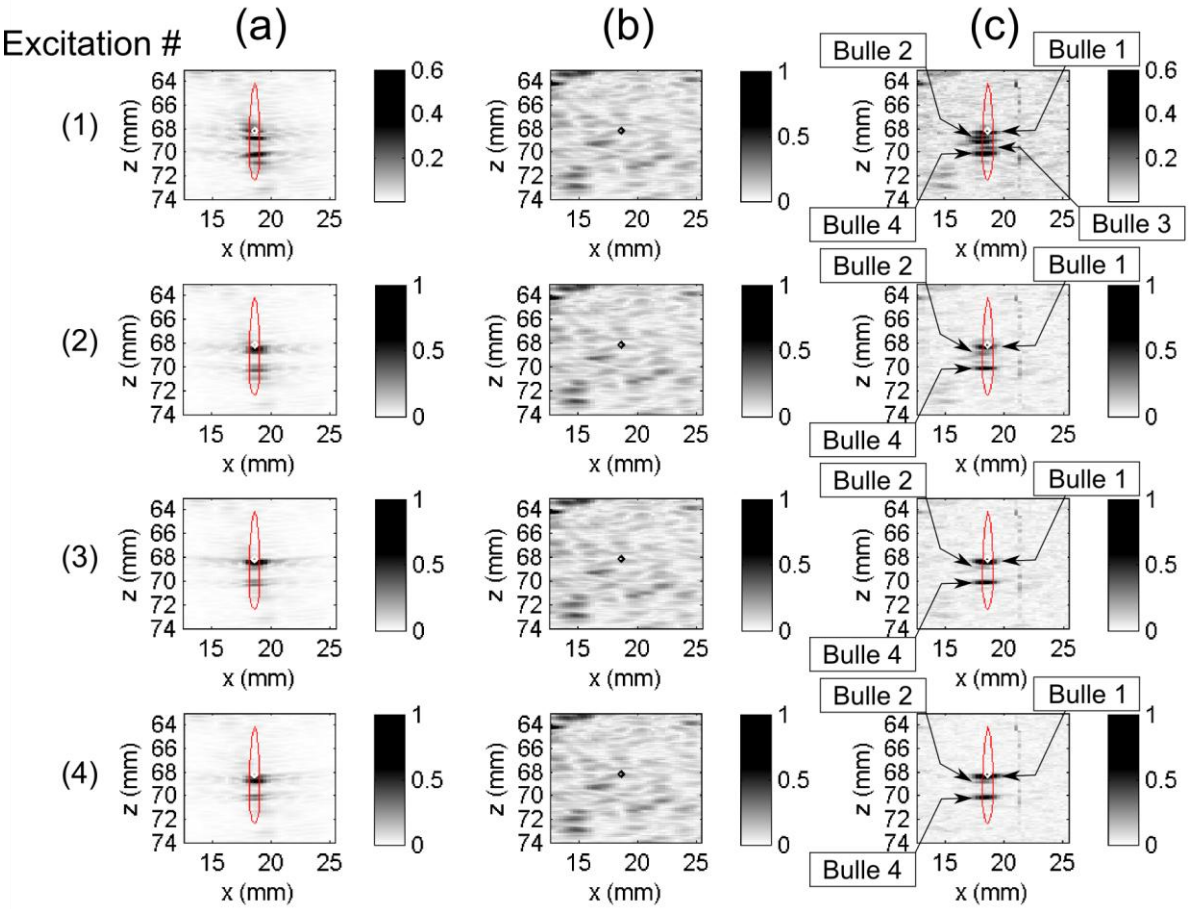


Figure III-30 (Morceau de muscle 3) Images de détections liées aux différentes excitations. (a) image passive synchronisée pour les données filtrées passe haut (FIR, Butterworth, ordre 3, fc=3MHz). (b) seconde image active sans soustraction de la référence et (c) image ADC correspondante après chaque excitation. La position du point focal est indiquée par un losange noir ou blanc. Pour (a) et (b) on ajoute la tache focale à -6dB en rouge. Les amplitudes des images sont normalisées par rapport au maximum de la série.

III.4.3.4 Détection active

On peut là encore suivre l'évolution de l'amplitude de diffusion sur les images ADC (Figure III-31). On constate sur cet exemple qu'après chaque tir les amplitudes de diffusion décroissent jusqu'à atteindre le niveau de base avant l'arrivée du tir suivant. Cependant, des bulles sont reformées aux positions de bulle 2, 3 et 4 par les tirs successifs. Le niveau de base dans cet exemple est sensiblement égal à celui mesuré dans la gélatine (Figure III-21), la sensibilité de la détection active est similaire pour ce système également. On peut en déduire qu'un résidu gazeux indétectable en actif perdure sous forme de nucléi dans le milieu à chaque position.

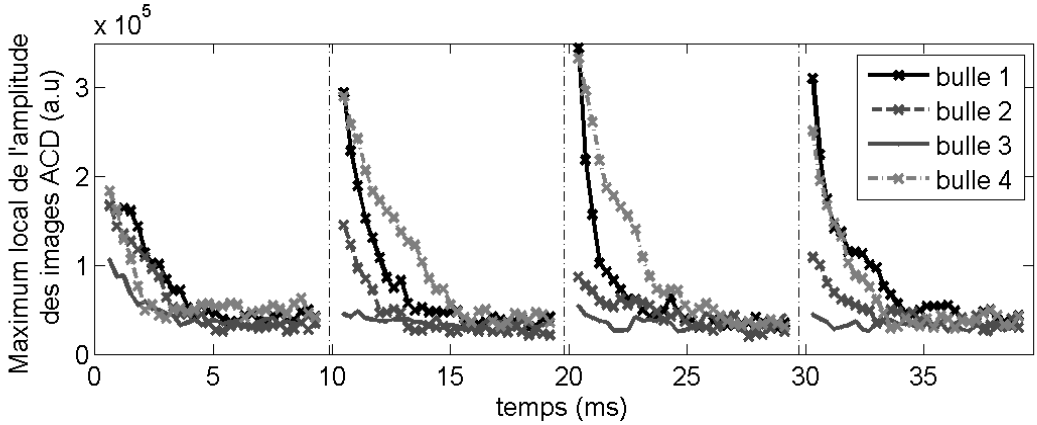


Figure III-31 (Morceau de muscle 3) Evolution de l'amplitude de diffusion des régions identifiées sur la Figure III-30. Les tirs de forte amplitude sont indiqués par les traits verticaux.

III.4.4 Bilan

En regard des améliorations visées dans la partie III.1 de ce chapitre, les exemples présentés ci-dessus montrent que :

- dans des tissus biologiques diffusants, des bulles indétectables sur des images actives le deviennent grâce à l'utilisation d'images ADC.
- le niveau de détection active est similaire dans un milieu sans diffuseurs et avec diffuseurs.
- la géométrie du système 1 permet de localiser les évènements dans la distribution de pression de l'excitation de forte amplitude. Notons cependant que cette évaluation de la tâche focale est réalisée à faible pression acoustique et que sa représentation sur une image 2D impose une coupe qui ne tient pas compte de la structure 3D de la tache.

- la détection passive permet de détecter des évènements de cavitation ne laissant pas de résidu gazeux détectable en actif.
- la répétition des tirs et l'analyse des détections successives permettent une meilleure compréhension des évènements se déroulant sur des tirs où les deux détections ne coïncident pas (III.4.2.2).

On peut, d'autre part, avec cette technique exciter fortement le milieu avec une fréquence de répétition de l'ordre du kHz, tout en réalisant une double détection passive et active, et ainsi suivre la formation de nuages de bulle. La méthode de détection développée peut donc aussi servir, pour les thérapies utilisant la cavitation, à surveiller de la formation de nuages avant qu'une zone hyperéchogène apparaisse et soit détectable avec les cadences et seuils de détection accessibles à l'imagerie B-mode standard. Elle pourrait également être employée pour s'assurer *in vivo* de la vaporisation de particules telles que les gouttelettes de perfluorocarbone, qui sont utilisées pour transporter des médicaments et les délivrer localement sous l'action d'excitation ultrasonore [III-20]- [III-22].

III.4.5 Seuil de nucléation suivant la fraîcheur de la viande

Les exemples présentés ci-dessus montrent que la technique permet de détecter des évènements de nucléation dans des tissus musculaires ayant passé une nuit au réfrigérateur. Si l'on revient à présent au protocole de préparation des échantillons présenté dans la partie III.4.1, on note que les échantillons peuvent être insonifiés seulement quelques heures après leur prélèvement. Au cours des phases de mise au point de la technique nous avons réalisé des tests à la fois dans des tissus musculaires fraîchement prélevés et ayant passés une nuit au réfrigérateur. Nous avons alors observé que les pressions acoustiques nécessaires pour nucléer des bulles dans les tissus frais sont bien supérieures. Aucune étude statistique n'a été réalisée car ce n'était pas directement l'objet de ces tests, mais quelques résultats préliminaires intéressants sont présentés ici.

III.4.5.1 Résultats préliminaires

III.4.5.1.1 Système 1

Le prélèvement de morceaux de cuisse de cochon (jambon, préparés suivant le même protocole que III.4.1), deux jours de suite et sur deux animaux différents, nous a permis de comparer directement, le second jour, les échantillons fraîchement prélevés et ceux ayant passé 24h au réfrigérateur. Pour les échantillons plus anciens, des bulles ont pu être nucléées

avec le système 1 en utilisant l'amplificateur 5kW pour des excitations de deux cycles et des pics de pression négatives mesurés dans l'eau égaux à -3.1 MPa (pour la calibration se reporter à la partie III.2.2). Pour les échantillons frais, nous avons testé des excitations jusqu'à 10 cycles et des pics de pressions négatives de -6.2 MPa sans pouvoir détecter d'évènement de nucléation. Ces tests ont été réalisés avec deux tirs espacés de quelques secondes.

Pour d'autres tests réalisés sur un morceau de poitrine de porc (proche des cotes) fraîchement prélevé, aucun évènement de cavitation n'a pu être détecté en utilisant l'amplificateur 300W même pour des excitations de 5 cycles à amplitude maximale et des fréquences de répétitions de 1.5 kHz. Des nucléations de bulles ont cependant pu être mises en évidence sur les données de détection en utilisant l'amplificateur 5kW pour des insonification de deux cycles, une fréquence de répétition de 890Hz, et un pic de pression négative d'au moins -4.4 MPa. Ces tissus sont assez gras et moins homogènes que des tissus musculaires issus de la cuisse. Des cartilages et os sont aussi présents localement dans la masse.

III.4.5.1.2 Système 2

Avec le système 2, nous sommes parvenus à générer des bulles dans un autre morceau de poitrine de porc (autre animal que les tests à 2.25MHz) fraîchement prélevé avec des excitations de 2 cycles et un pic de pression négatif de -14 MPa. Dans le même morceau, après une nuit au réfrigérateur, des nucléations de bulles ont pu être détectées pour des excitations de 2 cycles également mais des pics de pression négative de -6MPa seulement. Ces tests ont été réalisés avec deux tirs espacés de quelques secondes.

Dans un morceau de cuisse de brebis (gigot) fraîchement prélevés, des bulles ont pu être nucléées avec des excitations de 2 cycles, répétés à 300Hz, et un pic de pression négative de -16 MPa.

III.4.5.1.3 Bilan

Ces tests préliminaires montrent qu'il est plus facile de générer des bulles par excitations brèves et de forte amplitude dans des morceaux de viande ayant passé au moins une nuit au réfrigérateur après la mort de l'animal.

III.4.5.2 Vieillissement des tissus musculaires

Il est difficile d'expliquer ce phénomène de diminution du seuil de nucléation avec le vieillissement des tissus musculaires, sans une étude statistique plus approfondie. Cependant, le vieillissement post-mortem des muscles d'animaux est un sujet très étudié par les

chercheurs agronomes s'intéressant à la qualité de la viande, et notamment sa tendreté.

Beaucoup de mécanismes biochimiques et structurels ont été mis en évidence, au niveau des muscles, durant les premières 24 heures après la mort de l'animal, et sont évoqués dans [III-23]. On note en particulier une diminution du pH qui conduit à un durcissement des muscles dans les premières 24 heures après la mort (*rigor mortis*) - que nous n'avons pas particulièrement observé sur nos échantillons. La microstructure du muscle change alors entre autre du fait de la coagulation de la myosine. En revanche, la dégradation enzymatique des tissus, qui conduit à un assouplissement et à une perte de la structure, ne semble avoir d'effet qu'après 24 heures après la mort au plus tôt. La dégradation des tissues par les bactéries naturelles du corps conduisant à la production d'acides, de gaz et de composants organiques volatils n'apparaît semble-t'il qu'après la dégradation enzymatique, lors de la phase de putréfaction.

III.5 Conclusion du Chapitre III

Une nouvelle méthode de détection ultrasonore d'évènements de cavitation générés par des excitations acoustiques brèves et de fortes amplitudes a été présentée dans ce chapitre. Nous avons montré au travers d'exemples qu'elle permet la détection et la localisation à la fois passive et active d'évènements uniques sur un grand volume avec des résolutions axiales submillimétriques. Nous avons également démontré qu'elle est applicable en milieu biologique et diffusant.

Par ailleurs, les tests *in vitro* présentés dans ce chapitre ont permis d'apporter des éléments de réponse aux questionnements issus du chapitre précédant. L'analyse des signaux passifs dans la gélatine (III.3.3.4) suggère en effet que les signatures de bulles enregistrées passivement à travers le crâne ont pour origine physique la diffusion du signal d'excitation par la bulle une fois formée et/ou le collapse de cette bulle, plutôt que le grossissement explosif du nucléus. D'autre part, tous les exemples de ce chapitre montrent qu'une bulle peut persister dans le milieu pendant plusieurs millisecondes après avoir émis des ondes acoustiques. Le suivi de la dissolution des bulles au cours du temps est de plus accessible avec cette méthode grâce à la cadence ultrarapide de la détection active.

La sensibilité accrue de la méthode, par rapport aux méthodes de détections acoustiques classiques, notamment en milieu biologique diffusant, nous permet d'envisager à présent de l'utiliser pour chercher à évaluer le seuil d'apparition de bulles *in vivo*. C'est ce que nous ferons dans le chapitre suivant.

III.6 Bibliographie du Chapitre III

[III-1] MADANSHETTY, SI; ROY, RA; APFEL, RE, Acoustic microcavitation - its active and passive acoustic detection, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 90 (3): 1515-1526, SEP 1991

[III-2] RABKIN, BA; ZDERIC, V; VAEZY, S, Hyperecho in ultrasound images of HIFU therapy: Involvement of cavitation, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 31 (7): 947-956 JUL 2005

[III-3] SALGAONKAR, VA; DATTA, S; HOLLAND, CK; et al., Passive cavitation imaging with ultrasound arrays, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 126 (6): 3071-3083, DEC 2009

[III-4] GYONGY, M; COUSSIOS, CC, Passive Spatial Mapping of Inertial Cavitation During HIFU Exposure, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, 57 (1): 48-56, JAN 2010

[III-5] SANDRIN, L; CATHELINE, S; TANTER, M; et al. , Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging, ULTRASONIC IMAGING, 21 (4): 259-272, OCT 1999

[III-6] JACOB, X; BARRIERE, C; TAKATSU, R; et al. Optical measurement of transient ultrasonic shock waves, ULTRASONICS SYMPOSIUM, 52-55, 2004

[III-7] JACOB, Xavier, Acoustique non-linéaire (interaction paramétrique, pression de radiation), application à caractérisation des matériaux (Thése), Université Denis Diderot - Paris VII, 2005

[III-8] MONTALDO, G; TANTER, M; BERCOFF, J; et al. , Coherent Plane-Wave Compounding for Very High Frame Rate Ultrasonography and Transient Elastography, IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL, 56 (3): 489-506, MAR 2009

[III-9] KINO, GS, Acoustic Waves: Devices, Imaging, and Analog Signal Processing, PRENTICE-HALL, Englewood Cliffs, NJ, 1987

[III-10] XU, Z; FOWLKES, JB; ROTHMAN, ED; et al. , Controlled ultrasound tissue erosion: The role of dynamic interaction between insonation and microbubble activity, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 117 (1): 424-435, JAN 2005

[III-11] XU, Z; HALL, TL; FOWLKES, JB; et al. , Effects of acoustic parameters on bubble cloud dynamics in ultrasound tissue erosion (histotripsy), JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 122 (1): 229-236, JUL 2007

[III-12] CHEN, WS; MATULA, TJ; CRUM, LA, The disappearance of ultrasound contrast bubbles: Observations of bubble dissolution and cavitation nucleation, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 28 (6): 793-803, JUN 2002

[III-13] CHURCH CC, A theoretical study of cavitation generated by an extracorporeal shock wave lithotripter, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 86:215– 227, 1989

[III-14] COLEMAN, AJ; CHOI, MJ; SAUNDERS, JE, Detection of acoustic emission from cavitation in tissue during clinical extracorporeal lithotripsy, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 22 (8): 1079-1087, 1996

[III-15] SAPOZHNIKOV, OA; KHOKHLOVA, VA; BAILEY, MR; WILLIAMS, JC; MCATEER, JA; CLEVELAND, RO; CRUM, LA, Effect of overpressure and pulse repetition frequency on cavitation in shock wave lithotripsy, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA,112, 1183, 2002

[III-16] ROBERTS, WW; HALL, TL; IVES, K; et al. , Pulsed cavitational ultrasound: A noninvasive technology for controlled tissue ablation (histotripsy) in the rabbit kidney ,JOURNAL OF UROLOGY, 175 (2): 734-738, FEB 2006

[III-17] XU, Z; FOWLKES, JB; CAIN, CA, A new strategy to enhance cavitational tissue erosion using a high-intensity, initiating sequence IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL, 53 (8): 1412-1424, AUG 2006

[III-18] SOKKA, SD; KING, R; HYNYNEN, K, MRI-guided gas bubble enhanced ultrasound heating in in vivo rabbit thigh, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, 48 (2): 223-241, JAN 2003

[III-19] COUSSIOS, CC; ROY, RA, Applications of acoustics and cavitation to noninvasive therapy and drug delivery, ANNUAL REVIEW OF FLUID MECHANICS, 40: 395-420, 2008

[III-20] KAWABATA, K; SUGITA, N; YOSHIKAWA, H; et al. , Nanoparticles with multiple perfluorocarbons

for controllable ultrasonically induced phase shifting, JAPANESE JOURNAL OF APPLIED PHYSICS PART 1-REGULAR PAPERS BRIEF COMMUNICATIONS & REVIEW PAPERS, 44 (6B): 4548-4552 Part 1 Sp. Iss. SI, JUN 2005

[III-21] RAPOPORT, N; CHRISTENSEN, DA; KENNEDY, AM; et al. , Cavitation properties of block copolymer stabilized phase-shift nanoemulsions used as drug carriers, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY ,36 (3) : 419-29, MAR 2010

[III-22] COUTURE, O; PANNACCI, N; BABATAHERI, A; TABELING, P; FINK, M; TANTER, M; SERVOIS, V, Ultrasound-inducible fluorescent particles for internal tattooing IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL proceeding 2009

[III-23] SAVELL, JW; MUELLER, SL; BAIRD, BE, The chilling of carcasses, MEAT SCIENCE, 70 (3): 449-459 Sp. Iss. SI, JUL 2005

Chapitre IV. Seuil de nucléation de bulles : sang *in vitro* et tissus cérébraux *in vivo*

CHAPITRE IV. SEUIL DE NUCLEATION DE BULLES : SANG *IN VITRO* ET TISSUS CEREBRAUX *IN VIVO* 139

IV.1 SEUIL DE NUCLEATION DE BULLES DANS LE SANG IN VITRO 140
IV.1.1 Composition du sang 140
IV.1.2 Préparation des échantillons 143
IV.1.3 Protocole expérimental 145
IV.1.4 Résultats 153
IV.1.5 Discussion 154
IV.1.6 Conclusion 161
IV.2 SEUIL DE NUCLEATION DANS DES TISSUS CEREBRAUX IN VIVO 162
IV.2.1 Modèle animal 163
IV.2.2 Dispositif expérimental 164
IV.2.3 Eléments des séquences de génération – détection 170
IV.2.4 Résultats : système 1 171
IV.2.5 Résultats : système 2 172
IV.2.6 Conclusion 196
IV.3 CONCLUSION DU CHAPITRE IV 197
IV.4 BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE IV 200

Ce chapitre a pour objectif d'utiliser la méthode exposée dans le chapitre précédent pour déterminer le seuil de nucléation de milieux biologiques, c'est-à-dire le seuil en pression (négative) pour lequel la cavitation est initiée à partir des nucléi gazeux présents naturellement. Les excitations utilisées sont courtes (2 cycles généralement), et la détection à la fois passive et active. On étudie en particulier deux types de tissus : le sang, et les tissus cérébraux. L'étude sur le sang est réalisée *in vitro* et au laboratoire pour simplifier le protocole expérimental, et valider la preuve de concept. Celle sur les tissus cérébraux est conduite *in vivo* et en bloc opératoire sur des brebis trépanées. Ce type de tissus est choisi afin de vérifier la faisabilité *in vivo* de la méthode de correction d'aberration développée dans le Chapitre II, et plus particulièrement pour déterminer la pression à atteindre à travers le crâne à l'issue de la préfocalisation pour générer une bulle avec une excitation courte.

IV.1 Seuil de nucléation de bulles dans le sang in vitro

Le sang est choisi dans cette étude pour plusieurs raisons. Premièrement, c'est un tissu conjonctif crucial pour l'organisme car il permet le transport d'un organe à l'autre des substances nécessaires à leur fonctionnement ou des déchets à éliminer. Il est de ce fait présent dans tout l'organisme, et circule à travers tous les organes. Deuxièmement, le sang est choisi ici car c'est un tissu liquide. De ce fait *in vitro*, le milieu peut être homogénéisé par simple agitation mécanique. Les bulles formées ne restent ainsi pas piégées localement et les nucléi déplétés dans une zone sont renouvelés. Un grand nombre de réalisations indépendantes sont donc possibles avec un même échantillon, contrairement à un morceau de tissu musculaire. Par ailleurs, la présence de nucléi dans le milieu est contrôlée biologiquement (poussières, substances chimiques…), ce qui représente un avantage car cette présence est difficile à contrôler pour d'autres liquides comme l'eau. Enfin les globules rouges sont des diffuseurs pour les ondes acoustiques dans le domaine des fréquences médicales, la détection active nécessite donc une méthode de soustraction pour être sensible à des évènements uniques de nucléations dans ce milieu.

Le sang présente également l'avantage de pouvoir se conserver plusieurs jours voire plusieurs semaines une fois prélevé. La conservation est en effet bien maîtrisée pour pouvoir réaliser des transfusions, elle concerne principalement les globules rouges.

IV.1.1 Composition du sang

Le sang (entier) se compose de cellules sanguines, aussi appelées éléments figurés du sang,

en suspension dans le plasma sanguin.

IV.1.1.1 Éléments figurés du sang

IV.1.1.1.1 Généralité

Les éléments figurés constituent environ 45 % du sang entier (chez l'homme), ce sont toutes les cellules contenues dans le sang. Elles sont divisées en trois grandes catégories :

1) *les globules rouges ou érythrocytes* (à peu près 99 %). Ces éléments ne possèdent ni noyaux ni organites, donc ne sont pas des cellules proprement dites. Ils contiennent l'hémoglobine qui permet de fixer l'oxygène et le dioxyde de carbone.
2) *les globules blancs ou leucocytes* (0,2 %), qui servent dans le système immunitaire à détruire les agents infectieux. Les leucocytes sont un ensemble hétéroclite de cellules. Leur durée de vie *in vivo* est brève : maximum 8 jours.
3) *les plaquettes ou thrombocytes* (0,6 - 1,0 %), responsables de la formation du clou plaquettaire débutant la coagulation sanguine. Ce ne sont pas des cellules car elles ne contiennent pas de noyau, mais des fragments de cytoplasme. La durée de vie des plaquettes est courte 4 à 8 jours

IV.1.1.1.2 Sang de mouton et de porc

Des échantillons sanguins de mouton et de porc ont été utilisés dans cette étude. Nous avons recherché dans la littérature les ordres de grandeurs du nombre d'éléments figurés ainsi que leur taille pour les deux espèces. L'hématocrite normal moyen (pourcentage relatif du volume d'éléments figurés par rapport au volume total) pour le sang de brebis est de 27 à 45% et pour le sang de porc de 36 à 43% [IV-3].

IV.1.1.1.2.1 Globules rouges

Le sang de mouton est plus riche en globules rouges que le sang humain [IV-2] (11.10^6 contre 4 à 5.10^6 par µL de sang), et les hématies sont plus petites : ~ 4µm (chez l'homme, diamètre : ~8 µm et épaisseur : ~ 2 µm). Leur durée de vie *in vivo* est de 125 à 160 jours.

Pour le sang de porc il y a environ $6.5\ 10^6$ globules rouges par µL de sang, et leur diamètre est de ~ 6µm. Leur durée de vie *in vivo* est de 75 à 90 jours.

IV.1.1.1.2.2 Globules blancs

Le sang de mouton contient environ 4000-12000 globules blancs par µL, et le sang de porc 11000- 22000 par µL [IV-3]. Leur taille est variable, les plus petits font de 6 à 9 µm de diamètre [IV-4].

IV.1.1.1.2.3 Plaquettes

Le sang de mouton comporte 2.5 à 7.5 10^5 plaquettes par µL, et le sang de porc entre 2-5 10^5/µL [IV-3]. Leur taille varie de 5 à 7 µm de long et 1.3 à 4.7 µm de large en suivant les espèces [IV-4].

IV.1.1.1.3 Agrégation érythrocytaire

De part leur faible taille, les globules rouges sont indiscernables en imagerie active pour les fréquences ultrasonores dans le domaine de l'imagerie médicale. Cependant, lorsque le milieu reste statique ou lentement variable, un phénomène d'agrégation se produit naturellement. Ce phénomène est appelé agrégation érythrocytaire. C'est un processus au cours duquel les globules rouges s'empilent les uns sur les autres comme des assiettes pour former des rouleaux linéaires de plusieurs dizaines d'éléments (Figure IV-1). Ces rouleaux s'associent ensuite pour former une structure en trois dimensions. La taille des amas augmente tant que d'autres éléments viennent en contact. Ainsi le sang statique peut présenter des structures détectables acoustiquement, et le milieu présenter des inhomogénéités locales.

Le phénomène d'agrégation est réversible et l'augmentation des forces de cisaillement disperse les agrégats érythrocytaires. L'agrégation se produit *in vivo* dans les zones de faible cisaillement.

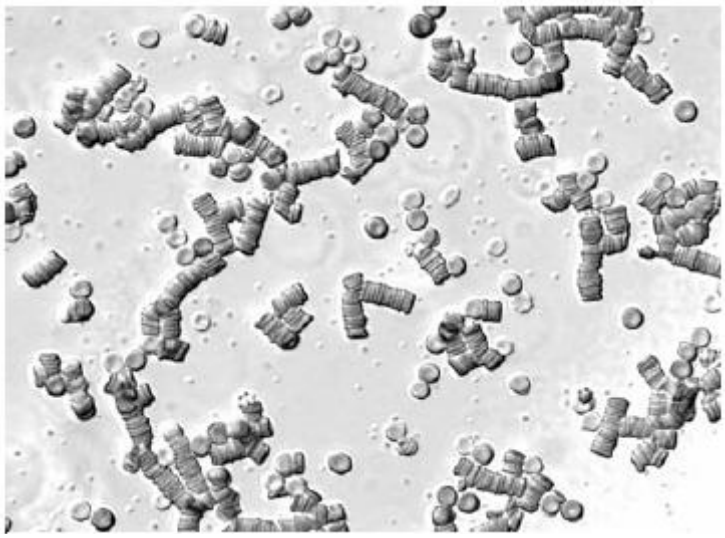


Figure IV-1 Photomicrographie en conditions statiques d'un échantillon de sang humain dilué. La figure montre des rouleaux de quelques globules rouges et des amas (grossissement 375X) (photo du Laboratoire de biorhéologie et d'ultrasonographie médicale, Montréal, Canada)

IV.1.1.2 Plasma sanguin

Le plasma sanguin est la composante liquide du sang. C'est une solution aqueuse de

composition complexe comprenant entre autres des électrolytes (ions Na+, K+ …), des protéines (dont les facteurs de coagulation), des glucides, des lipides, des enzymes, ainsi que des hormones.

IV.1.2 Préparation des échantillons

Pour notre étude, les échantillons de sang sont prélevés sur des animaux (brebis et porc) par l'équipe de l'IMM Recherche, à l'issu d'études scientifiques et avant leur sacrifice. Il est important de détailler ici le protocole de prélèvement car diverses substances chimiques sont ajoutées au sang et se retrouvent dans les échantillons testés. Ces substances ont potentiellement une influence sur les seuils de nucléation déterminés.

IV.1.2.1 Avant le prélèvement

De l'héparine est injectée à l'animal avant le prélèvement, à raison de 2 mg/kg. Cette substance a des propriétés anticoagulantes extrêmement puissantes. Le sang ainsi traité ne coagulera pas. L'héparine active une protéine plasmatique : l'antithrombine, qui inhibe naturellement des protéases impliquées dans la cascade de la coagulation.

IV.1.2.2 Pendant prélèvement

L'héparine n'a cependant pas de propriétés de conservation, et le sang est de ce fait collecté dans une poche à sang (TERUMO 450mL) contenant 63 mL d'un mélange de citrate-phosphate-dextrose-adenine (CPDA-1). Chacun des éléments du mélange a un mécanisme d'action différent [IV-1] :

- Le dextrose est une des formes du glucose. Il permet de régénérer l'ATP via la glycolyse anaérobie (voie métabolique d'assimilation du glucose et de production d'énergie ne nécessitant pas d'oxygène). Il améliore ainsi la viabilité des globules rouges. Les globules rouges doivent en effet produire de l'énergie pour maintenir l'intégrité de leur membrane, et assurer le maintien de l'équilibre ionique par fonctionnement des pompes Na+, K+, ATP ase qui nécessitent de l'ATP
- L'adénine est un substrat à partir duquel les globules rouges peuvent également fabriquer de l'ATP pendant leur stockage.
- Le citrate de sodium prévient la coagulation en complexant les ions calcium du milieu. Plusieurs étapes de la coagulation ont en effet besoin d'ions calcium. Il retarde également la glycolyse permettant d'économiser le dextrose.

- L’acide critique fournit un pH optimal pour les globules rouges.
- Le dihydrogèno-phosphate de sodium réduit l'acidité du sang

Tous ces produits ont pour but d’assurer une bonne conservation des globules rouges, les autres éléments figurés ont une importance moindre du moins pour la transfusion de sang.

Nous avons récupéré à deux dates différentes deux pleines poches de sang de mouton puis une pleine poche de sang de porc.

IV.1.2.3 Conservation post-prélèvement

Pour avoir le temps d’acquérir un nombre de réalisations significatif, les expériences se sont déroulées sur plusieurs jours, et sur des volumes d’environ 100 mL prélevés dans la poche (qui reste intacte). Le reste du sang est alors conservé dans la poche au réfrigérateur à une température de 5°C environ. Toutes les acquisitions ont été effectuées sur un laps de temps de 15 jours après prélèvement pour le sang de brebis, et de 4 jours pour le sang de porc.

Le froid permet de ralentir le métabolisme des globules rouges. Selon les normes de la FDA (U.S. Food and Drug Administration), une transfusion de sang collecté dans une poche avec CPDA-1 et stocké entre 1°C et 6°C peut être réalisée jusqu’à 35 jours après le prélèvement.

Cependant, des changements biochimiques interviennent durant le stockage même à froid [IV-1]. Ils sont appelés lésions de stockage (« storage lesion » en anglais). Les globules rouges transforment en effet le glucose en acide lactique lors de la glycolyse. Le pH du plasma diminue alors, il peut passer de 7.6 à 6.9 (pour du sang humain). Certaines molécules comme 2,3-DPG (qui régule l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène) sont affectées par la diminution du pH, ce qui modifie la fonctionnalité des globules rouges. Dans le cas d’une transfusion, la plupart de ces lésions sont réversibles sous 24h. Dans notre cas, cependant, ces changements sont partie intégrante du milieu de test, et peuvent potentiellement affecter le seuil de nucléation mesuré.

IV.1.2.4 Conditionnement pour test

Avant d’être insonifié, le sang est reconditionné dans un préservatif de latex d’épaisseur 65µm, lavé à l’eau pour éliminer le lubrifiant. Un volume d’environ 100 mL est versé depuis la poche (soit environ 10^{12} globules rouges par échantillon) puis un noeud est réalisé en s’assurant que la quantité d’air piégé soit négligeable. L’échantillon est ensuite immergé dans une cuve remplie d’eau dégazée à température ambiante.

IV.1.3 Protocole expérimental

IV.1.3.1 Montage expérimental

On utilise ici seulement le système 2 présenté dans le III.2. Rappelons qu'il est composé d'un monoélément de thérapie focalisé de fréquence centrale 660kHz, et d'un réseau linéaire de détection dont la bande passante est comprise entre 4 et 7 MHz. Le système est immergé dans l'eau dégazée, et le préservatif rempli de sang est placé de manière à ce que le point focal du monoélement se situe loin des parois (Figure IV-2). Les parois présentent en effet des sites potentiels de nucléation (crevasses stabilisant de nucléi gazeux) qui lorsqu'ils sont excités forment des bulles pour des pressions négatives plus faibles que dans le volume de sang. Une insonification proche des parois fausse donc les mesures.

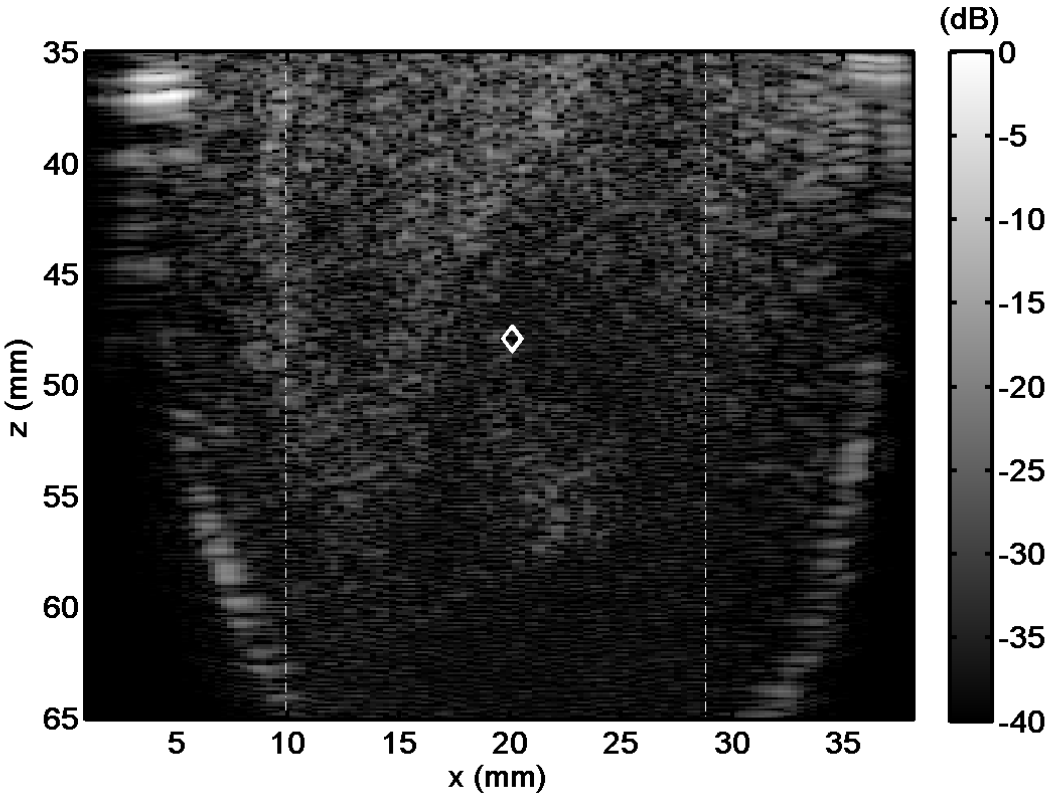


Figure IV-2 B-mode standard réalisé avec le réseau du système 2. La détection de bulle est réalisée entre les deux lignes pointillées blanches verticales. Le point focal du monoélement du système 2 est marqué par un losange blanc et permet un ciblage.

Sur l'image B-mode permettant le positionnement de l'échantillon on observe un contraste important entre le sang et l'eau environnante - visible dans les coins inférieurs. La membrane du préservatif séparant les deux milieux est identifiable de part son hyper-échogénécité. On note d'autre part une inhomogénéité des diffuseurs dans le sang qui s'explique par l'agrégation érythrocytaire (IV.1.1.1.3).

Avant chaque acquisition, le milieu est agité manuellement à travers le préservatif de façon à ré-homogénéiser la distribution de nucléi gazeux dans le volume et à disperser les bulles éventuellement générées lors de l'acquisition précédente. Environ 200 acquisitions ont été réalisées par échantillons pour le sang de porc pour un total de 779 acquisitions. Les acquisitions sur le sang de moutons s'élève au nombre de 282, avec environ 60 acquisitions par échantillon. Ces nombreuses acquisitions ont été réalisées et analysées par Erwin Taviot, alors étudiant en Master 1 Sciences physiques pour l'ingénieur à l'université Denis Diderot (Paris 7), au cours d'un stage au laboratoire.

IV.1.3.2 Excitations de forte amplitude

Les excitations de haute amplitude sont générées en utilisant l'amplificateur 5kW et un signal de consigne composé de deux cycles à 660kHz avec une polarisation positive (premier demi-cycle positif). Les formes d'ondes obtenues dans l'eau et au foyer du monoélément (distance focale 4.5cm) sont données sur la Figure IV-3. On fait varier l'amplitude du pic négatif varie entre 1.6 MPa et 15.8MPa soit sur une décade.

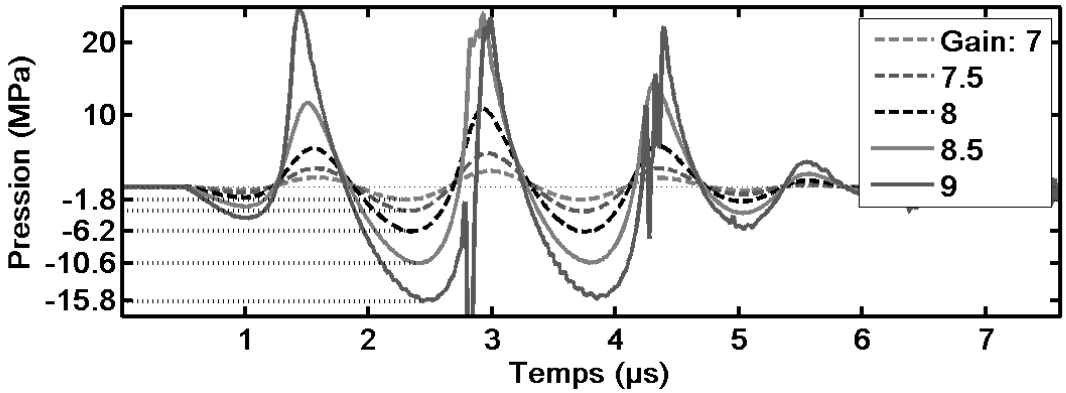


Figure IV-3 Formes d'onde utilisées pour insonifier les échantillons de sang (mesure dans l'eau). Elles sont obtenues au point focal de l'élément de thérapie du système 2 et avec l'amplificateur 5kW pour une excitation de 2 cycles avec une polarisation positive. Les formes d'onde résultent de la moyenne sur 15 acquisitions successives. Les valeurs des pics de pression négative sont données en ordonnée.

IV.1.3.3 Paramètres de la séquence de détection

La séquence utilisée pour l'ensemble de l'étude est fixe et ses paramètres temporels sont donnés dans le Tableau IV-1. Pour la détection active, une séquence un peu différente de celle présentée au Chapitre III est utilisée. Entre deux tirs successifs, on réalise tout d'abord une série d'images à haute cadence pour réduire au minimum la durée avant la première image de détection, puis on réduit la cadence d'imagerie car la résolution temporelle est moins cruciale au-delà d' une milliseconde après le tir pour la détection.

Fréquence de répétition de l'excitation de forte amplitude (= $1/T_2$)	Nombre successif d'excitations pour une expérience (= N)	Période entre images actives (= T_1)	Nombre d'images active entre deux tirs de forte amplitude (=2.n)
		Cadence d'imagerie ultrarapide (= 1/T1)	
264 Hz	23	110 µs/ 9kHz puis 250 µs / 4 kHz	10 puis 10

Tableau IV-1. Paramètres temporels de la séquence de détection

Deux illuminations d'inclinaisons opposées sont utilisées pour former une image lors de la détection active, et l'angulation des ondes planes est fixée à +4° et -4°.

IV.1.3.4 Méthode de détermination de la nucléation d'une bulle

Pour gagner en rapidité de traitement, vu le grand nombre d'acquisitions réalisées, les données sont traitées en étudiant tout d'abord les signaux de détection passive, et en cas de doute sur la nucléation d'une bulle dans le milieu en analysant les images de détection active.

IV.1.3.4.1 Données passives

L'analyse des données passives radiofréquences (RF) – brutes, sous forme d'image, et de leur contenu spectral - permet de séparer les acquisitions pour lesquelles des bulles ont de façon évidente nucléé dans le milieu de celle pour lesquelles une étude des images de détection active est nécessaire pour trancher.

Les données passives correspondant à deux acquisitions réalisées sur un même échantillon de sang de porc et en utilisant la même amplitude d'excitation (pic de pression négative : -2.6 MPa) sont présentées sur les Figure IV-4 et Figure IV-5 ; elles correspondent respectivement à une acquisition au cours de laquelle des bulles ont nucléées dans le milieu (vérifié en détection active également, Figure IV-6 (1)), et une pour laquelle aucun évènement de nucléation n'est détecté ni en passif, ni en actif (Figure IV-6 (2) pour les deux premiers tirs).

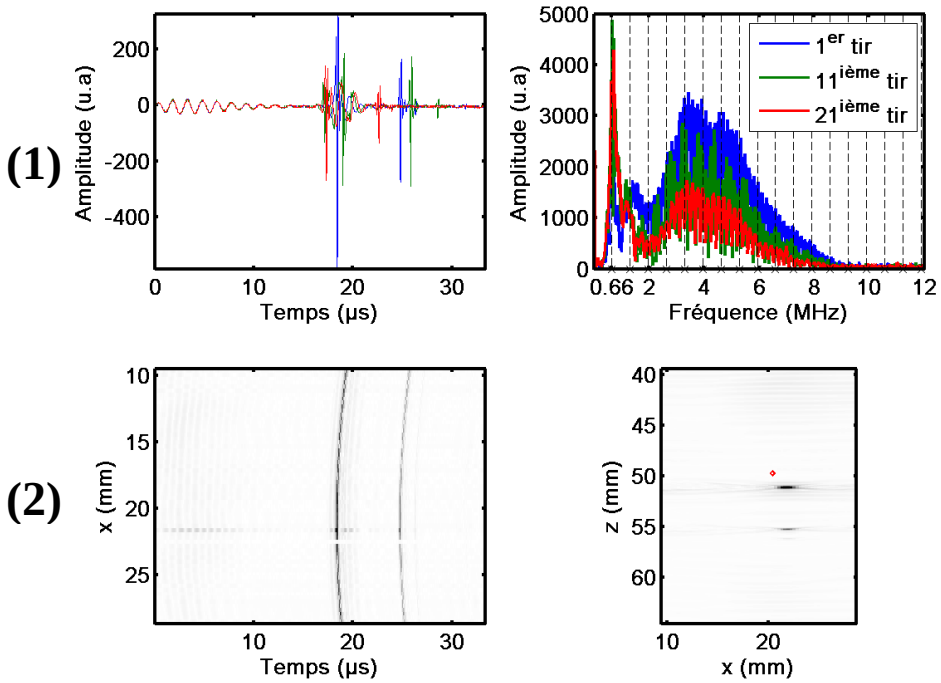


Figure IV-4 Données passives correspondant à une acquisition pour laquelle des bulles ont nucléées dans le milieu dés le premier tir. (1) présente les signaux radiofréquences bruts enregistrés sur le 65^{ième} traducteur du réseau et l'amplitude de la transformée de Fourier correspondant pour les tirs numéro : 1, 11 et 21. (2) Bscan passif (à gauche) et image passive synchronisée (à droite) pour le premier tir

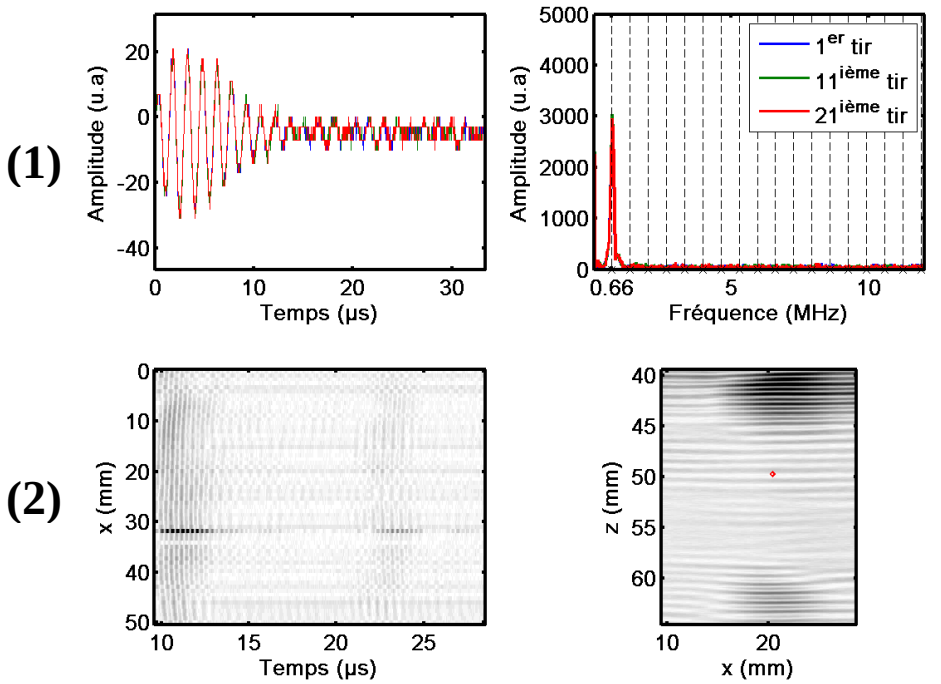


Figure IV-5 Données passives correspondant à une acquisition pour laquelle aucun évènement de nucléation de bulles n'est détecté. (1) présente les signaux radiofréquences bruts enregistrés sur le 65^{ième} traducteur du réseau et l'amplitude de la transformée de Fourier correspondant pour les tirs numéro : 1, 11 et 21. (2) Bscan passif (à gauche) et image passive synchronisée (à droite) pour le premier tir.

La comparaison entre les deux ensembles de données montre que :

1) sur les signaux RF bruts (Figure IV-4 et Figure IV-5, ligne (1), graphe de gauche), des pulses d'amplitude bien supérieure au signal rétro-diffusé par le milieu sont observables pour l'acquisition où des évènements de nucléation sont détectés.
2) les signaux enregistrés passivement en absence d'évènements de nucléation présentent uniquement une composante spectrale centrée sur la fréquence fondamentale de l'excitation haute puissance (660kHz), alors qu'en présence d'évènements de nucléation des composantes de seconde harmonique et large bande sont enregistrées (Figure IV-4 et Figure IV-5, ligne (1), graphe de droite). Rappelons que l'apparition d'une composante large bande forte est généralement utilisée comme critère de détection de la cavitation inertielle.
3) les données passives évoluent d'un tir à l'autre pour l'acquisition avec des bulles ayant nucléé alors qu'elles sont stables en absence de nucléation (Figure IV-4 et Figure IV-5, ligne (1)). Ceci s'explique facilement par une évolution de la taille et éventuellement du nombre de bulles dans le milieu entre les tirs. De plus, dans un milieu liquide, les bulles peuvent bouger plus facilement entre deux tirs que dans un gel ou un tissu solide.
4) des fronts d'onde cohérents et haute-fréquence donnant des spots proches du point focal sur les images passives sont observés en présence d'évènements de nucléation alors que seule la diffusion du signal d'excitation donne des signaux en absence d'évènements de cavitation. (Figure IV-4 et Figure IV-5, ligne (2)). La localisation est un élément important ici pour la détermination d'un seuil. En effet, si une bulle nuclée loin du point focal (>1cm axialement), cela signifie que le seuil de nucléation associé au nucléus dont elle est issue est faible par rapport à la valeur du pic de pression négative induit au foyer. De plus, une telle bulle a de fortes chances d'être issue des parois. Une analyse des données actives s'impose dans les rares cas où la distance au point focal est supérieure à 5 mm.

Pour déterminer si une tierce acquisition comporte des évènements de nucléation, ses données passives sont comparées, pour chacun des quatre points ci-dessus, aux exemples présentés sur les Figure IV-4 et Figure IV-5. Si les données passives comportent les mêmes caractéristiques que l'un des deux exemples pour les quatre points alors l'acquisition est considérée respectivement comme comportant des évènements de nucléation de bulles ou n'en comportant pas. Si l'un des points n'est pas ou n'est que partiellement vérifié alors on

procède à une analyse des données de détection active pour trancher.

IV.1.3.4.2 Détection active

IV.1.3.4.2.1 Images actives : image de référence

Comme dans le chapitre précédent, aucune zone hyperéchogène claire n'est détectable au voisinage du point focal sur les images actives sans soustraction d'une référence (Figure IV-6 (a)). Par contre, la soustraction de l'image de référence acquise dans le milieu non nucléé en tout début de séquence, permet de s'affranchir des diffuseurs du milieu et de révéler la formation ou non d'un diffuseur (Figure IV-6 (b)). Cependant, il apparaît de nombreuses bandes sur ces images liées à des réverbérations de l'excitation de forte amplitude (composante à 660kHz présente sur les données RF actives). On peut alors filtrer passe haut les signaux RF avant de former l'image ADC, mais c'est un processus coûteux en temps de calcul s'il doit être réalisé pour toutes les images, donnant de plus des résultats décevants. Plus simplement, si l'on soustrait de façon cohérente non plus l'image de référence mais l'image active acquise après le tir suivant au même instant après le signal de déclenchement, les signaux de réverbération identiques d'un tir à l'autre se soustraient (Figure IV-6 (c)). On appelle ces images : images actives de détection de variation (ADV), car elles font apparaître les variations du milieu entre deux tirs. Leur calcul correspond à l'expression mathématique :

$$s_{ADV}^{tir\#=k,image\#=h}(x,z) = s^{tir\#=k,image\#=h}(x,z) - s^{tir\#=k\pm1,image\#=h}(x,z) \quad \text{(eq. IV-1)}$$

où *s* est une image active définie dans le III.2.3.1.2. La soustraction peut se faire par rapport aux images actives du tir précédant (k-1) ou du tir suivant (k+1).

L'image ADV présentée sur la Figure IV-6 (1-c), montre clairement les variations locales de la distribution des diffuseurs entre le premier et le second tir pour l'exemple présentant des évènements de nucléation de bulles. La position de ces variations correspond à celle d'apparition d'une bulle sur l'image ADC (Figure IV-6 (1-b)). Ces variations peuvent donc être interprétées comme la variation de taille de la bulle entre les deux tirs, ou son mouvement. On note qu'aucune variation n'est détectable en absence d'évènements de nucléation (Figure IV-6 (2-c)).

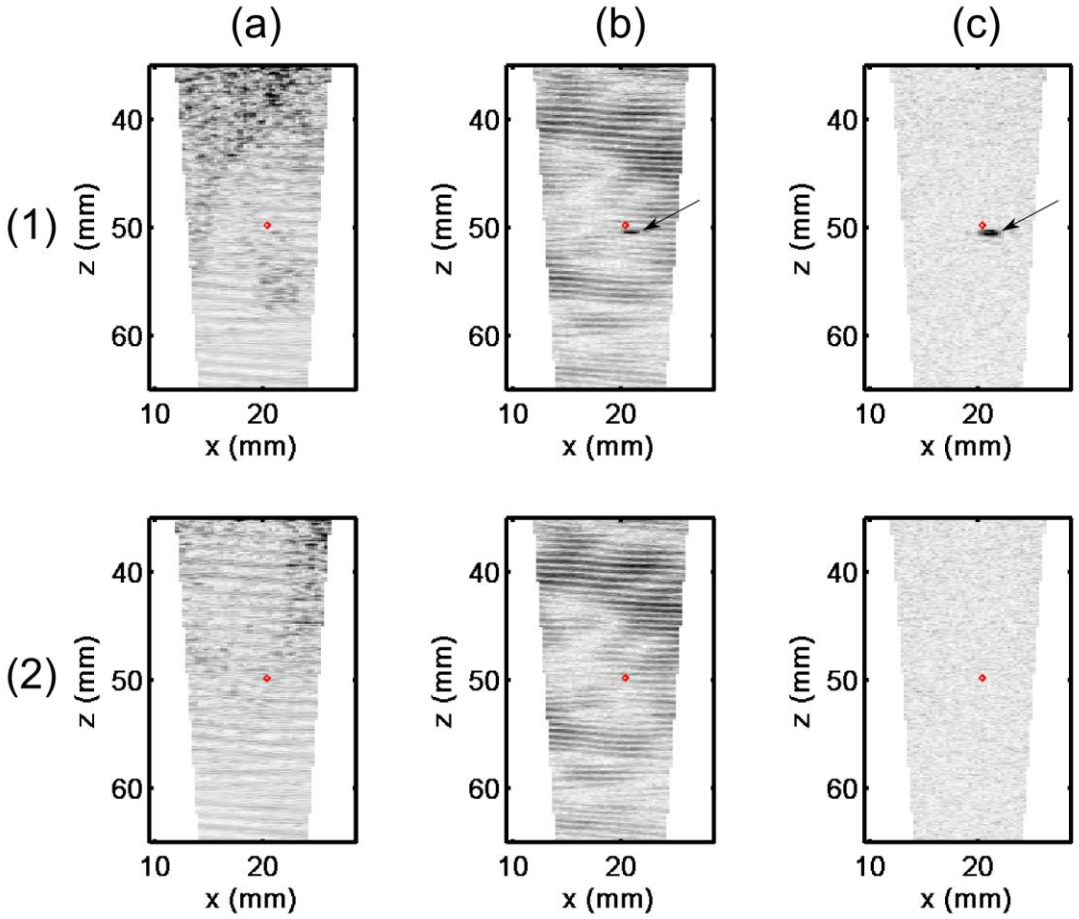


Figure IV-6. Seconde image active après la première excitation de forte amplitude (a) sans soustraction de référence, (b) image ADC correspondante, (c) image ADV avec soustraction de la seconde image active acquise après le tir suivant. (1) correspond à l'acquisition dont les données passives sont présentées sur la Figure IV-4 (i.e. avec des évènements de nucléation) et au B-mode de la Figure IV-2 . (2) correspond à l'acquisition dont les données passives sont présentées sur la Figure IV-5. La position du point focal est indiquée par un losange rouge. Les mêmes échelles de gris sont utilisées pour chaque colonne.

Le calcul d'image ADV est également utile en cas de décorrélation naturelle du milieu lié à un mouvement des diffuseurs. La soustraction de l'image de référence acquise au début de la séquence ne permet plus d'éliminer les signaux liés au milieu non nucléé lorsque la décorrélation est trop forte. Le niveau de sensibilité devient alors équivalent à celui des images actives sans soustraction. Dans le sang, cette situation est parfois observée pour les images de détection des derniers tirs, c'est à dire les plus éloignés dans le temps de la référence.

IV.1.3.4.2.2 Implication de la référence sur l'analyse

L'image que l'on choisit de soustraire pour s'affranchir des signaux liés aux diffuseurs présents dans le milieu modifie les informations que l'on peut tirer des images actives.

Dans le cas des images ADC, comme nous l'avons vu dans le Chapitre III, la soustraction de la référence acquise avant de nucléer le milieu conduit à une représentation des changements absolus en terme de distribution des diffuseurs par rapport au milieu initial. Ces changements peuvent être dus à la formation de bulle, mais aussi dans le sang au mouvement des globules rouges dans le fluide. La présence de signaux parasites tels que les réverbérations du signal d'excitation de forte amplitude perturbe également ces images. Pour les images ADV, aucune référence absolue n'est plus nécessaire. Ce type d'image conduit à une représentation des variations de distribution des diffuseurs d'un tir à l'autre (changement relatif). Elles présentent l'avantage de fournir une nouvelle situation de référence à chaque tir, donc plus proche dans le temps, et donc potentiellement moins décorrélée que l'image de référence initiale. Elles permettent de plus de soustraire de façon cohérente les réverbérations de l'excitation de forte amplitude. Cependant, si des bulles répondent de façon similaire à deux tirs successifs, alors elles seront peut visibles sur les images ADV. De ce fait, on ne peut être certain de détecter activement des bulles avec ce type d'image que si elles sont nucléées sur un autre tir que le premier (pour avoir un ensemble d'images à soustraire), ou si leurs propriétés de diffusion varient beaucoup d'un tir à l'autre.

L'utilisation combinée des images ADC et ADV, nous permet dans cette étude de détecter activement les bulles nucléées avant l'apparition d'une zone hyperéchogène sur les images actives. Si l'apparition localisée d'un diffuseur est observée, et que ce diffuseur est localisé à proximité du point focal, on considère alors qu'un évènement de nucléation a eu lieu dans le milieu et qu'il est détecté activement. Les acquisitions pour lesquelles la bulle détectée est loin du point focal (>1cm) sont considérées comme ne comportant pas d'évènement de nucléation de bulle, afin d'être sur de ne pas être influencé par la présence d'une paroi.

Ainsi, la détection active permet de trancher dans les cas où la détection passive ne suffit pas à affirmer que des évènements de nucléations ont été induits dans le milieu.

IV.1.3.5 Probabilité de nucléation d'une bulle

IV.1.3.5.1 Estimation de la probabilité

Pour une amplitude d'excitation donnée, c'est-à-dire une valeur du pic de pression négative au foyer donnée, on considère chaque acquisition comme étant une réalisation indépendante d'une épreuve de Bernoulli. On associe «1» (succès) à une acquisition pour laquelle au moins un évènement de nucléation a été observé au voisinage du point focal du monoélement pour un des tirs, et «0» (échec) sinon.

Un estimateur de la probabilité de nucléation de bulle pour un pic de pression négative fixé est donc donné par le nombre d'acquisitions ayant conduit à un succès sur le nombre d'acquisitions total à cette amplitude d'excitation.

IV.1.3.5.2 Intervalle de confiance

On évalue l'intervalle de confiance à 95% pour cet estimateur. Vu le petit nombre de réalisations que l'on considère (<<1000), nous utilisons une méthode basée sur une loi binomiale non asymptotique et un algorithme de calcul mis à disposition sur internet par Southwest Oncology Group Statistical Center.

(http://www.swogstat.org/stat/public/binomial_conf.htm).

IV.1.4 Résultats

La probabilité de nucléation de bulles en fonction de la valeur du pic de pression négative atteinte au foyer du monoélément est tracée sur la Figure IV-7 pour le sang de brebis et pour le sang de porc.

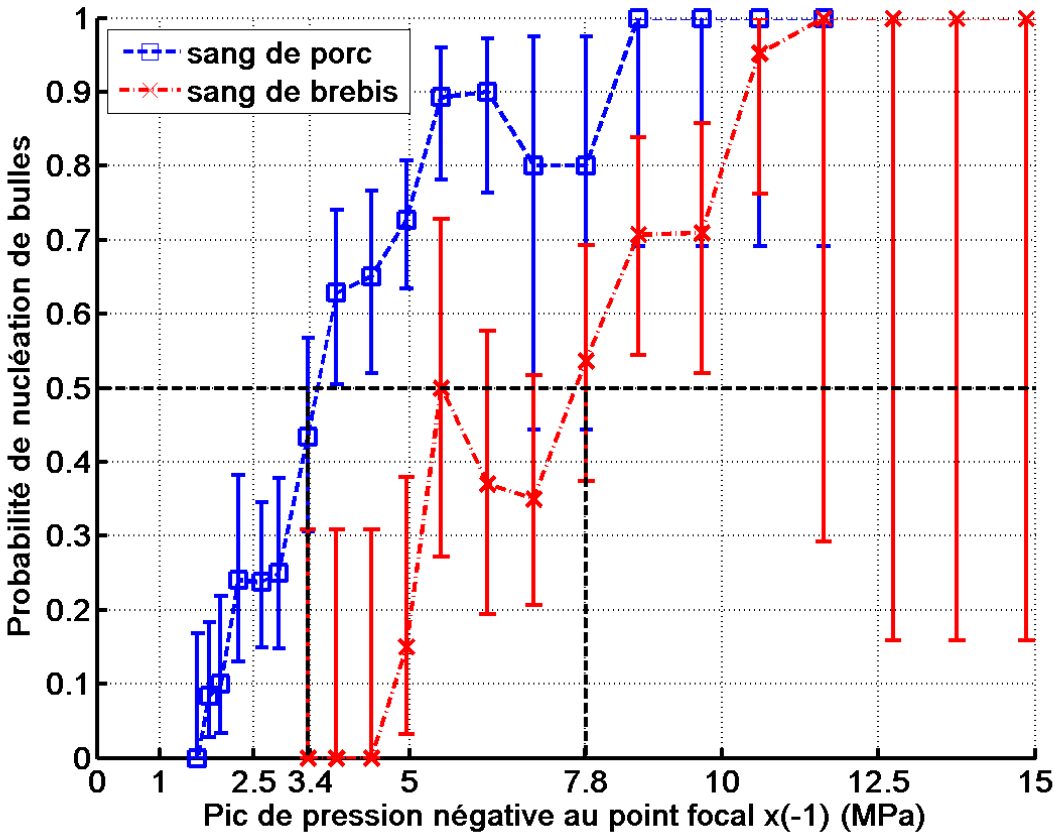


Figure IV-7. Probabilité de nucléation de bulles en fonction du pic de pression négative au point focal. L'estimation de la probabilité de nucléation est indiquée par un marqueur. Les barres d'erreurs symbolisent les intervalles de confiance à 95%.Au total, 779 acquisitions ont été réalisées pour le sang de porc, et 282 acquisitions pour le sang de brebis.

Le nombre d'acquisitions réalisées pour le sang de brebis étant plus faible les intervalles de confiance sont plus grands.

Plusieurs observations peuvent être faites :

- le seuil de nucléation pour le sang de brebis est plus élevé que pour le sang de porc
- Il n'y a pas de passage brutal d'une probabilité nulle à une probabilité certaine. On peut en conclure qu'il n'y a qu'un seul type de nucléi avec une grande concentration.

IV.1.5 Discussion

Les résultats présentés ci-dessus peuvent être interprétés en utilisant deux modèles simples de nucléi et des données bibliographiques.

IV.1.5.1 Modèle : distribution discrète de nucléi

IV.1.5.1.1 Eléments du modèle

Si l'on suppose qu'un seul type de nucléi gazeux est présent dans le milieu, avec un seuil de nucléation P_0 (P_0 est négatif car c'est la dépression qui cause l'activation du nucléi) et une concentration n_0. Alors la probabilité φ de nucléation dans le milieu peut s'écrire, pour chaque valeur de pression négative au foyer ($P_{neg,foyer}$) [IV-6] :

$$\varphi(P_{neg,\,foyer}) = 1 - \exp(-n_0.V(P_{negatif} < P_0 \,|\, P_{neg,\,foyer})) \qquad \text{(eq. IV-2)}$$

où $V(P_{negatif} < P_0 \,|\, P_{neg,\,foyer})$ et le volume pour lequel la pression négative est inférieure à P_0 pour une valeur donnée de $P_{neg,foyer}$. Ce volume est nul si $P_{neg,foyer} > P_0$ et la probabilité est alors nulle.

Si $P_{neg,foyer} < P_0$, on évalue le volume $V(P_{negatif} < P_0 \,|\, P_{neg,\,foyer})$ en considérant que c'est un ellipsoïde de révolution, dont le demi grand axe L est donné par la demi profondeur de champ telle que $P_{negatif} < P_0$, et le demi petit axe l par la largeur correspondant à $P_{negatif} < P_0$ dans la tache d'Airy.

D'après [IV-7] puisque l'ouverture relative du transducteur focalisé est égale à 1, on a :

$$L \approx \lambda.4.y_1 \quad avec \quad \frac{\sin(\pi.y_1/2)}{\pi.y_1/2} = \frac{P_0}{P_{neg,\,foyer}} \quad et \quad 0 < y_1 \leq 2 \qquad \text{(eq. IV-3)}$$

avec λ la longueur d'onde moyenne émise par le transducteur.

y_1 est déterminé numériquement en résolvant l'équation (eq. IV-3). On détermine les valeurs

de y_1 avec une précision de 10^{-5} et avec un incrément de 10^{-5} sur la valeur de $P_0/P_{neg,foyer}$.

$$l \approx \lambda.y_2 \quad avec \quad \frac{2J_1(\pi.y_2)}{\pi.y_2} = \frac{P_0}{P_{neg,\,foyer}} et \quad 0 < y_2 \leq 1.22 \qquad \text{(eq. IV-4)}$$

y_2 est déterminé numériquement en résolvant l'équation (eq. IV-4). On détermine les valeurs de y_2 avec une précision de 10^{-5} et avec un incrément de 10^{-5} sur la valeur de $P_0/P_{neg,foyer}$.

On aboutit alors à :

$$V(P_{negatif} < P_0 \,|\, P_{neg,\,foyer}) \approx \frac{4}{3}\pi.l^2.L \qquad \text{(eq. IV-5)}$$

Cette évaluation suppose une propagation en régime linéaire, mais présente l'avantage d'être relativement simple à mettre en œuvre. On note que ce volume augmente lorsque $P_{neg,\ foyer}$ augmente.

Pour cette distribution simple de nucléi, deux paramètres essentiels interviennent : la pression seuil P_0 et la concentration n_0. Plus la concentration est forte plus le passage d'une probabilité nulle à une probabilité certaine sera rapide. Cela est dû au fait qu'à forte concentration, la probabilité qu'un nucléus soit dans un volume où il peut être activé augmente brutalement à partir du moment où $P_{neg,foyer}<P_0$. La concentration influe donc sur la pente de la courbe de probabilité de nucléation en fonction du pic de pression négative au foyer. Le seuil définit la pression à partir de laquelle la probabilité devient non nulle.

IV.1.5.1.2 Ajustement aux données expérimentales

On cherche les paramètres n_0 et P_0 permettant de réaliser, par la méthode des moindres carrés, le meilleur ajustement à la courbe expérimentale pour le sang de porc. Les données du sang de porc sont choisies ici car les intervalles de confiance à 95% sont plus petits du fait du plus grand nombre de réalisation.

Si l'on suppose qu'un seul type de nucléi est présent dans le sang, on obtient une courbe comprise dans les intervalles de confiance à 95% sauf pour les pic de pression au foyer inférieure à - 2.5 MPa (Figure IV-8).

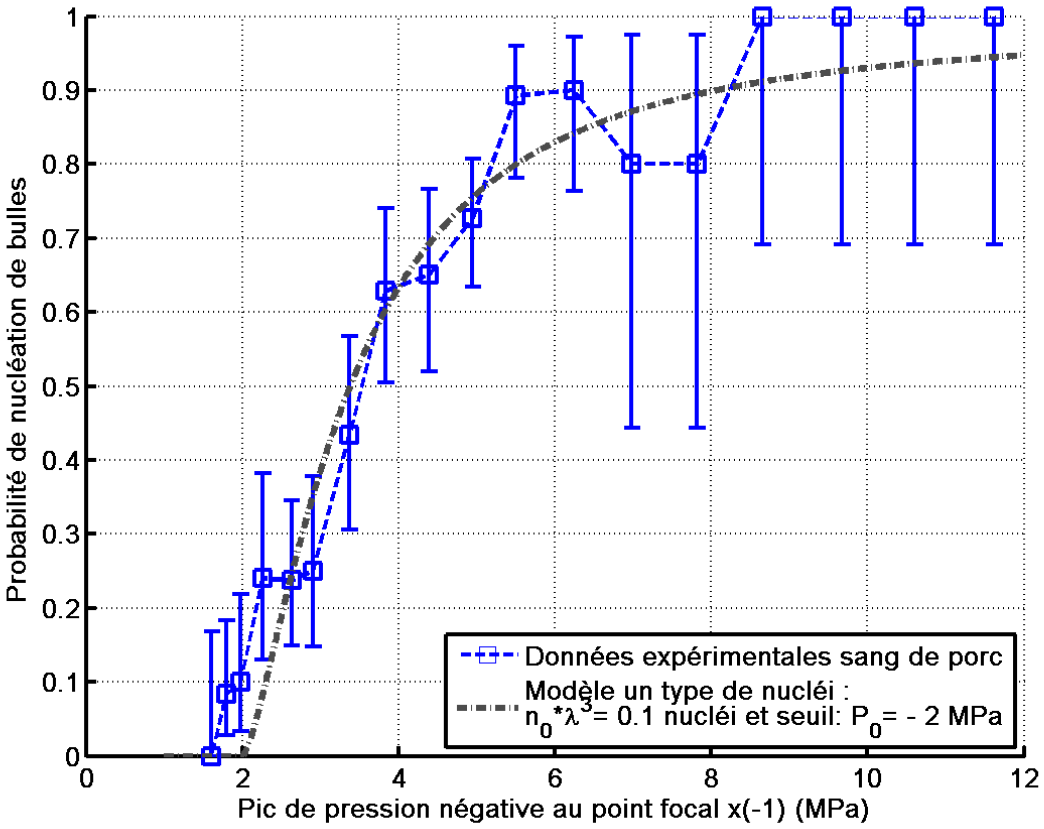


Figure IV-8 Probabilité de nucléation de bulles en fonction du pic de pression négative au point focal. Les paramètres du modèle de distribution discrète sont donnés dans la légende.

Si l'on suppose deux types de nucléi de pressions seuil et de concentrations différentes, la probabilité φ de nucléation dans le milieu peut s'écrire alors, pour chaque valeur de pression négative au foyer ($P_{neg,foyer}$) :

$$\varphi(P_{neg,foyer}) = 1 - \exp(-(n_{01}.V(P_{negatif} < P_{01} | P_{neg,foyer}) + n_{02}.V(P_{negatif} < P_{02} | P_{neg,foyer}))) \quad \text{(eq. IV-6)}$$

Cette probabilité peut s'exprimée en fonction de la probabilité de nucléation associée à chacun des nucléi :

$$\varphi(P_{neg,foyer}) = 1 - (1 - \varphi_{n_{01},P_{01}}(P_{neg,foyer})) * (1 - \varphi_{n_{02},P_{02}}(P_{neg,foyer})) \quad \text{(eq. IV-7)}$$

avec $\varphi_{n_{0i},P_{0i}}(P_{neg,foyer})$ la probabitité de nucléer associée au type i de nucléi. La probabilité de ne pas nucléer dans le milieu $1 - \varphi(P_{neg,foyer})$ peut en effet s'écrire comme le produit des probabilités de ne pas nucléer pour chacun des types de nucléi (discrets).

En supposant deux types de nuclei, on peut ajuster convenablement l'ensemble des points

de la courbe expérimentale (Figure IV-9). La probabilité combinée reste alors bien comprise dans l'intervalle de confiance à 95% pour tous les points de mesure.

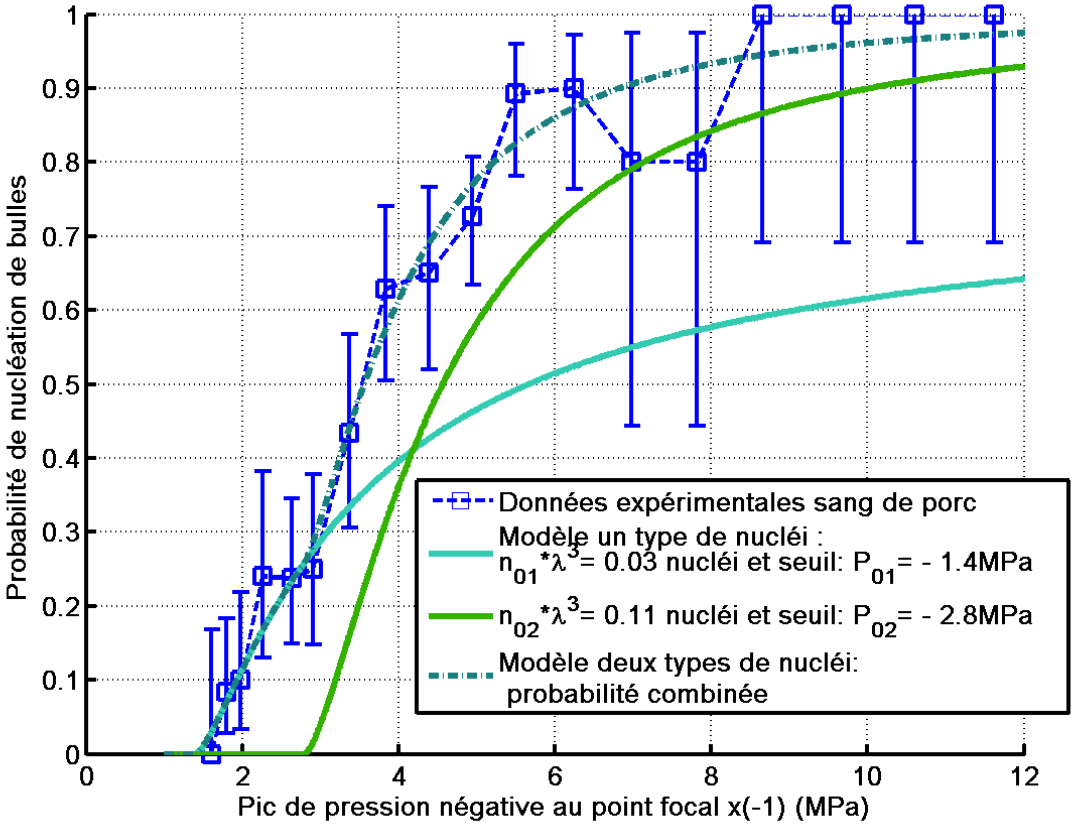


Figure IV-9 Probabilité de nucléation de bulles en fonction du pic de pression négative au point focal. Les paramètres des modèles de distribution discrète sont donnés dans la légende.

On note les très faibles concentrations de nucléi permettant de réaliser les ajustements (2 à 10 nucléi par mL). Ces concentrations sont extrêmement faibles devant celles des éléments figurés (cf IV.1.1.1.2). Il est donc probable que les nucléi activés dans cette étude soient stabilisés par des éléments du plasma ou par des éléments contenus dans les diverses solutions chimiques ajoutées lors du prélèvement. On peut, d'autre part, en utilisant la tension de surface du sang entier et de l'air ($\gamma_{\text{sang entier-air}}$ =58.10^{-3} N/m), estimer le rayon d'équilibre des nucléi à partir du seuil de Blake (cf I.1.4.2.1) :

P_0	R_{eq}
-1.4 MPa	34 nm
- 2.8 MPa	17 nm

On note que ces rayons sont très faibles devant les dimensions des éléments figurés (cf

IV.1.1.1.2).

Chambers et al [IV-8] ont montré, en utilisant une méthode hydrodynamique sur du sang de mouton ex vivo, que la concentration en nucléi gazeux de rayon > 0.3 µm est au plus de 2.7 nucléi par litre de sang. Dans leur étude, la dépression maximale à laquelle le sang a été soumis est de 120kPa. On peut supposer que si l'on considère des nucléi de petite taille, ils sont plus facilement stabilisés. Il est donc logique que leur concentration soit plus élevée.

Les résultats présentés montrent qu'un modèle simple à deux types de nucléi permet d'ajuster convenablement les données expérimentales mais il est plus probable d'être en présence d'un continuum de nucléi de taille variable.

IV.1.5.2 Modèle : distribution continue de nucléi

Yount et al [IV-9] ont mesuré dans la gélatine une variation exponentielle de la concentration des nucléi gazeux en fonction de leur taille :

$$n(R_{eq} \geq R_{\min}) = n_1.\exp(-R_{\min} / R_1) \qquad \text{(eq. IV-8)}$$

avec n_1 et R_1 deux constantes dépendant du milieu insonifié. Cette distribution indique qu'il y a plus de petits nucléi que de gros. Elle est de plus continue et non discrète. Selon Yount, cette distribution est valable pour tous les milieux [IV-10], et correspond à une situation d'équilibre. Elle est donc régénérée [IV-11].

Si on l'exprime en fonction du seuil de nucléation P_0, cette distribution peut aussi s'écrire :

$$n(P_0 \geq P_{seuil_\max}) = n_1.\exp(-P_1 /(P_{seuil_\max} + p_{stat})) \qquad \text{(eq. IV-9)}$$

avec $P_{seuil_max} < -p_{stat}$ avec n_1 et P_1 deux constantes dépendant du milieu insonifié, et p_{stat} la pression statique dans le milieu.

On a alors :

$$\varphi(P_{neg,\,foyer}) = 1 - \exp\left(- \int_{Volume} n(P_0 \geq P(\vec{r})).d\vec{r} \right) \qquad \text{(eq. IV-10)}$$

$$\varphi(P_{neg,\,foyer}) = 1 - \exp\left(- \int_{P=P_{neg,\,foyer}}^{-p_{stat}} n(P_0 \geq (P+dP)).V(P < P_{neg} < (P+dP) \middle| P_{foyer}) \right) \qquad \text{(eq. IV-11)}$$

En utilisant la méthode des moindres carrés, on détermine les paramètres P_1 et n_1 ajustant les

courbes expérimentales. Les résultats sont présentés sur les Figure IV-10. Là encore le modèle permet d'ajuster convenablement les données expérimentales. En faisant tendre P_{seuil_max} vers -∞, on obtient le nombre total de nucléi dans le milieu prédit par le modèle soit : 33 nucléi par mL pour le sang de porc et 110 nucléi par mL pour le sang de brebis. Suivant le type de sang la distribution en taille des nucléi varie.

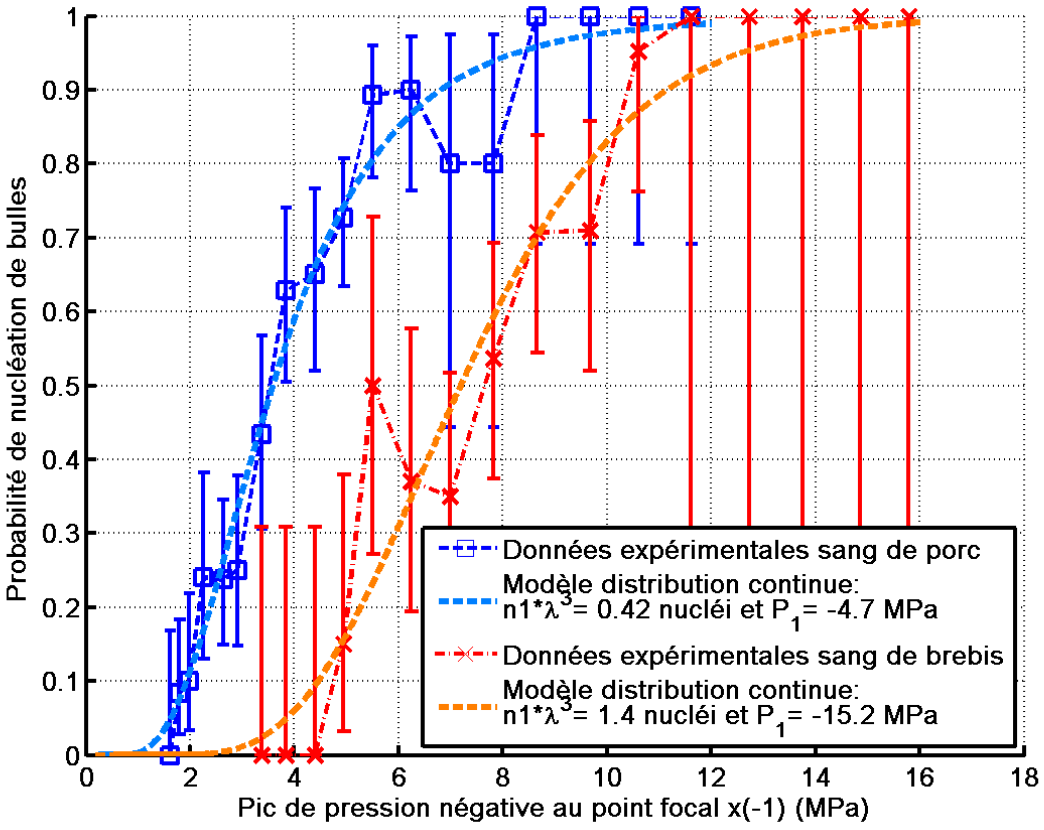


Figure IV-10 Probabilité de nucléation de bulles en fonction du pic de pression négative au point focal. Les paramètres des modèles de distributions continues sont donnés dans la légende.

Une campagne d'expérience avec plus de mesures serait nécessaire pour réduire les barres d'erreurs, et mieux résoudre la courbe. Les modèles seront alors plus contraints et l'ajustement des paramètres plus précis.

IV.1.5.3 Comparaison du seuil de nucléation en pression dans la littérature

Pour le sang entier, on trouve dans la littérature les seuils de nucléation acoustique de bulles suivants :

Type de sang	Conservation	Fréquence	Durée des excitations	Fréquence répétition	**Pression de première détection**	Méthode de détection	Réf.
Humain *in vitro*	Avec EDTA, issu d'une banque de sang, et prélevé deux jours avant	2.5 MHz	20 cycles	1 kHz	**4 MPa**	Active uniquement, sans soustraction : détecteur focalisé à 30MHz à 90° de l'axe du transducteur haute intensité.	[IV-12]
					3 MPa (plasma seul)		
Humain *in vitro*	Avec EDTA (anticoagulant) et utilisé dans les 12h après le prélèvement	2.5 MHz	20 cycles	1 kHz	**> 5.2 MPa**		
		4.3 MHz			**> 6.2 MPa**		
Chien, *in vivo*	Anesthésié, et inhalation d'isoflurane	1.8 MHz	12 ms (2.10^4 cycles)	-	**24 MPa ($1.9\ 10^4$ W.cm^{-2}) Extrapolation linéaire**	Active uniquement sans soustraction : B-mode standard à 5MHz et Power Doppler à 6MHz	[IV-13]
			250 ms ($4.5\ 10^5$ cycles)		**11 MPa (4300 W.cm^{-2}) Extrapolation linéaire**		

On note que les pressions pour lesquelles les premières bulles sont détectées dans l'étude menée *in vitro* sur du sang humain de banque [IV-12] sont du même ordre de grandeur de celles mesurées dans nos expériences. C'est l'étude qui se rapproche le plus de la notre car le sang est conservé plus de 48 h, et les insonifications sont brèves.

Pour les études sur du sang plus frais ou in *vivo*, les pressions pour lesquelles les premières bulles sont détectées sont supérieures à celles mesurées dans nos expériences. Aucune interprétation physiologique de la différence entre les seuils trouvés pour le sang frais et de banque n'est donnée dans [IV-12]. Pour l'étude sur le chien *in vivo* les pressions et les durées d'insonification données sont proches de celles conduisant à du « boiling » *in vitro* [IV-14]. Il se peut donc que le mécanisme générant les bulles soit l'augmentation de température plutôt que le niveau de pression acoustique. Pour les deux études, les auteurs mettent en avant leur faible niveau de sensibilité attribué à la présence de diffuseurs (globules rouges) dans le sang qui masquent les bulles. Aucune méthode de soustraction pour s'affranchir des signaux liés au

milieu non nucléé n'est utilisée. C'est ce qui est mis en avant pour expliquer la différence avec le seuil détecté pour le plasma seul [IV-12].

Il est difficile de comparer les résultats de notre étude aux données disponibles dans la littérature, car les conditions expérimentales et les échantillons de sang diffèrent. Cependant, la plus grande sensibilité de notre méthode pourrait expliquer en partie les amplitudes de pression acoustique plus faibles pour lesquelles des bulles sont détectées. Cette sensibilité accrue s'explique par la méthode utilisée : à des cadences ultrarapides il est possible, pendant la phase de nucléation d'enregistrer les émissions acoustiques, et pendant la phase transitoire de dissolution rapide, d'utiliser des séquences de soutraction de champs ultraonores entre deux tirs consécutifs pour l'ensemble du champ de vue bidimensionnel.

IV.1.5.4 Sang de porc vs sang de brebis : élements d'interprétation

Les protocoles expérimentaux étant identiques pour les échantillons de sang de porc et de brebis, la différence entre les seuils de nucléation peut être d'ordre physiologique. Il apparaît dans la littérature que le phénomène d'agrégation érythrocytaire est faible voir indétectable dans le sang de brebis [IV-5] alors qu'il est important dans le sang de porc. De ce fait, la viscosité du sang est 4 fois plus grande à faible cisaillement pour le sang de porc que pour sang de brebis. On peut aussi penser que, dans le sang de brebis, les globules rouges occupent l'espace de manière plus homogène, et donc que les espaces occupés uniquement par le plasma sont moins importants que pour le sang de porc où les globules rouges sont compactés. L'environnement immédiat des nucléi peut donc différer d'un sang à l'autre, ce qui pourrait influencer le seuil. Ici encore une étude systématique des différents paramètres physiologiques devra être menée pour tester cette hypothèse, et notamment une comparaison entre les seuils pour le sang entier et le plasma seul.

IV.1.6 Conclusion

Cette première étude sur le seuil de nucléation dans le sang nous montre que des informations intéressantes sur la distribution de nucléi dans ce tissu liquide peuvent être tirées des données de probabilité de nucléation en fonction de la pression acoustique négative au foyer. La sensibilité de la méthode est un élément de première importance car il est crucial de pouvoir détecter des évènements uniques de nucléation de bulles. Il est également important d'acquérir un grand nombre de réalisations pour pouvoir réduire les incertitudes. Pour ce faire une automatisation de la détection est à envisager afin que le dépouillement des données soit moins laborieux.

Ce travail nous a aussi conduit à un résultat que nous n'avions pas envisagé : le seuil de cavitation dépend de l'espèce animale sur laquelle le sang est prélevé. Il est prématuré de conclure à une tendance générale, mais les variations physiologiques d'une espèce à l'autre en ce qui concerne le sang indiquent que ce résultat pouvait être attendu. Il sera intéressant dans des travaux futurs de déterminer les facteurs influant sur le seuil, en comparant notamment le sang entier et le plasma seul.

IV.2 Seuil de nucléation dans des tissus cérébraux in vivo

Pour déterminer *in vivo* la pression acoustique négative à atteindre à travers le crâne afin d'induire des évènements de cavitation et générer à distance des sources acoustiques, nous avons étudié la nucléation de bulles dans des tissus cérébraux en utilisant la méthode de détection présentée dans le Chapitre III. Cette étude a été réalisée *in vivo* sur des brebis anesthésiées et trépanées. Le projet a été financé par la Fondation de l'Avenir pour la Recherche Médicale Appliquée et les expériences sur animaux se sont déroulées dans un bloc de chirurgie de l'IMM recherche. Ces expériences ont nécessité la collaboration avec des personnes issues de différentes spécialités médicales : Anne-Laure Boch et Dorian Chauvet (neurochirurgie, AP-HP Groupe hospitalier Pitié–Salpêtrière), et l'équipe de l'IMM recherche (chirurgie vétérinaire et anesthésie). Huit brebis ont été traitées au total sur un laps de temps de 11 mois.

La longue durée de cette étude est due notamment aux ajustements qui ont du être opérés au niveau des méthodes de génération et de détection de bulles, suite aux difficultés rencontrées pendant les expériences sur les deux premières brebis. Les mouvements de l'animal (respiration, battements cardiaques …) et les pressions acoustiques nécessaires pour générer des bulles dans les tissus avec de brèves excitations avaient en effet été initialement sous-estimés. La prise en compte de ces deux phénomènes nous a alors conduit à utiliser des séries de tirs rapprochés et de plus forte amplitude, et de ce fait nous a permis de parvenir à la forme finale de la séquence de détection présentée dans le Chapitre III. Le prêt longue durée d'un amplificateur 5kW par Frédéric Caupin, du laboratoire de Physique Statistique de l'Ecole Normale Supérieure, a été crucial pour mener à bien cette étude, nous permettant d'atteindre des pressions bien supérieures à celles accessible avec l'amplificateur 300W. Nous le remercions vivement pour ce prêt.

Nous reviendrons peu dans ce chapitre sur les expériences menées sur les trois premières brebis, mais elles ont eu un impact déterminant dans la mise au point du protocole

expérimental final que nous présentons dans cette partie.

IV.2.1 Modèle animal

Le mouton est choisi comme modèle animal pour cette étude car son encéphale est de taille convenable pour un animal domestique (~130 g soit 10 fois moins que le cerveau humain, mais semblable à celui du porc ou du chien). C'est de plus un modèle animal utilisé couramment pour des expériences de recherche, ce qui facilite le protocole opératoire.

IV.2.1.1 Protocole d'anesthésie

Un protocole d'anesthésie classique est employé. Il se déroule en deux étapes : l'induction et l'entretien.

IV.2.1.1.1 L'induction

Pour l'induction, un anesthésique d'induction de référence est utilisé : le thiopental. C'est par ailleurs un excellent protecteur du métabolisme cérébral. L'administration se fait par voie intraveineuse à raison de 10 mg par kg.

IV.2.1.1.2 Entretien

IV.2.1.1.2.1 Relais gazeux

L'entretien de l'anesthésie se fait par relais gazeux. On utilise de l'isoflurane en intubation orotrachéale. C'est un agent anesthésique volatile de la famille des éthers halogénés utilisé pour le maintien des anesthésies générales. Il est utilisé ici dans des quantités de 1 à 2 % en volume ajouté à de l'oxygène pur.

L'isoflurane est très soluble dans le sang (coefficient de partage sang/gaz de 1.4). De ce fait, lors du maintien de l'anesthésie, il devient le gaz dissous majoritaire dans le plasma sanguin, et la concentration en gaz dissous dans le sang augmente considérablement. Cette concentration anormale en gaz dissous pourrait faciliter la nucléation de bulle par transfert de masse aux nucléi. Cependant, lors de leur étude sur la cavitation dans l'aorte abdominale de chien *in vivo*, Ivey *et al* [IV-13] indiquent qu'ils n'ont pas noté de différence dans la valeur du seuil de cavitation lorsque l'entretien de l'anesthésie se fait par inhalation d'isoflurane ou lorsque que l'animal est anesthésié avec une injection de pentobarbital de sodium (IV) et qu'il respire de l'oxygène pur. Ils en concluent que la présence d'isoflurane dissous dans le sang ne joue pas un rôle majeur dans le processus de cavitation.

IV.2.1.1.2.2 Maintien de la pression artérielle

Les volumes de fluide sont maintenus pendant l'anesthésie par une perfusion de Ringer

Lactate. Le remplissage vasculaire est nécessaire pour corriger une hypovolémie, ou pour compenser les pertes hydro-électrolytiques. Cependant, le Ringer Lactate n'est pas iso-osmotique, et peut conduire à une diminution de la pression sanguine. En cas de forte baisse de la pression sanguine, il est remplacé par une perfusion d'un sérum salé isotonique associé à des macromolécules –hydroxyéthylamidons- (Voluven, Fresenius Kabi France).

Des nucléi gazeux peuvent être introduits dans la circulation sanguine par ces perfusions intraveineuses. Ils sont cependant éliminés de la circulation [IV-13], probablement par les poumons [IV-16].

IV.2.1.2 Craniotomie

Le crâne des brebis est épais (5–6 mm, similaire à l'homme adulte). Les aberrations et l'atténuation des ultrasons par l'os sont donc fortes pour les fréquences ultrasonores des systèmes 1 et 2 (cf II.1.2.1). On choisit de ce fait de s'affranchir de la barrière osseuse en réalisant une craniotomie pariétale, évitant les sinus frontaux et découvrant une surface maximale de l'encéphale (Figure IV-11 (a)). Celle-ci est réalisée par un neurochirurgien, et conduit à une ouverture de 6 cm de diamètre environ. La plancher crânien se situe à une profondeur maximale de 4 cm environ depuis la surface de l'encéphale (Figure IV-13 (b)).

Bien que l'on essaie de la préserver le plus possible, il arrive que la dure-mère soit percée lors de la craniotomie, ce qui entraîne une perte de liquide céphalo-rachidien, et expose les tissus cérébraux.

IV.2.2 Dispositif expérimental

IV.2.2.1 Montage expérimental

Une fois la craniotomie réalisée, l'étape suivante consiste à mettre en place le système ultrasonore. Le couplage avec le cerveau est réalisé avec du gel échographique centrifugé. La centrifugation (5min à 3000tr/min) conduit à une migration des bulles initialement présentes dans le gel vers la surface, et permet ainsi d'obtenir un milieu dépourvu d'inclusions gazeuses. Le gel est ensuite étalé sur le cerveau délicatement avec une spatule en prenant garde de ne pas introduire de nouvelles bulles.

La surface du transducteur focalisé et celle du réseau linéaire de détection sont immergées dans de l'eau dégazée. La jonction entre l'eau et le gel échographique se fait au moyen d'une membrane de latex (épaisseur : 0.15mm) pour le système 1 (cf Figure III-1), et d'un sac plastique (prévu initialement pour recouvrir les sondes rayon X, matériau : Microshield™

clear poly, épaisseur : ~100µm) monté sur un cadre pour le système 2 (Figure IV-11 (b et c)). L'épaisseur de ces membranes est faible devant la longueur d'onde des excitations de fortes amplitudes ; on peut donc considérer que leur impact sur le champ acoustique est minime

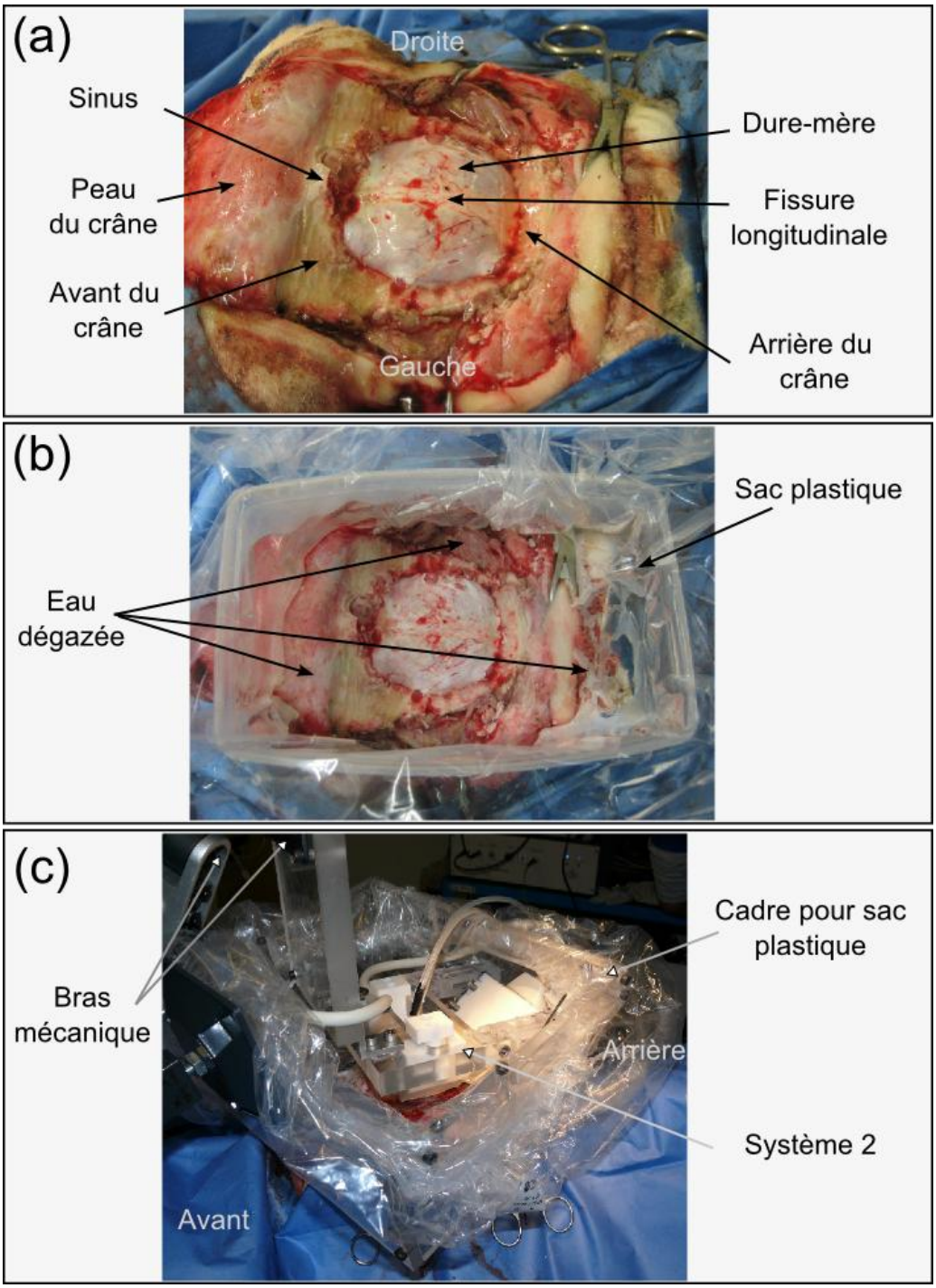


Figure IV-11 Etapes de la mise en place du montage expérimental pour le système 2 : (a) encéphale recouvert par la dure-mère après la craniotomie, (b) couplage acoustique avec le cerveau réalisé au moyen de gel échographique et d'un bain d'eau dégazée, (c) positionnement du système confocal 2.

Le positionnement des systèmes confocaux se fait ensuite au moyen d'un bras mécanique (Figure IV-11 (c)) permettant des mouvements de translation 3D ainsi que l'inclinaison du système (Dataflex, Viewmaster M5 53202). L'axe du réseau linéaire de détection est placé perpendiculairement à la fissure longitudinale (Figure IV-11 (a)). Pour le système 2, le détecteur est d'autre part placé à l'arrière de l'encéphale pour des raisons de commodités et car les structures des tissus sont bien identifiables dans cette position.

Les expériences de génération de bulles se déroulent sur une durée de 5 heures environ par animal. L'eau dégazée est changée et le couplage avec le gel acoustique refait une à deux fois au cours de la journée. En effet, le gel acoustique se liquéfie lentement lors de son réchauffement par le cerveau de la brebis, puis coule par les bords latéraux.

IV.2.2.2 Repérage spatial

IV.2.2.2.1 Image échographique

IV.2.2.2.1.1 Identification des structures

Le repérage spatial dans les tissus cérébraux se fait en utilisant une image B-mode obtenue avec le réseau de détection et rafraîchie en temps réel. L'image obtenue est voisine d'une coupe frontale. Les tissus identifiables avec ce moyen sont présentés sur la Figure IV-12 (c). Une comparaison avec des images échographique à 8MHz (Figure IV-12 (d)), IRM pondérée T2 (Figure IV-12 (d)), et coupe histologique (Figure IV-12 (a)) est proposée. Pour faciliter les recalages, les images proposées sur la Figure IV-12 sont toutes acquises *in vitro* après prélèvement de l'encéphale.

Il apparaît que les principales structures visibles sur les images échographiques selon la coupe frontale sont :

- les noyaux caudés et les noyaux lenticulaires, qui sont hyperéchogènes. Ces noyaux font partie de la substance grise. Ils réunissent les corps cellulaires neuronaux dans un espace tridimensionnel. Les nombreux faisceaux de fibres dans cette région (striatum) lui donnent un aspect strié.
- le trigone, qui est hyperéchogène. C'est un faisceau arqué de fibres de substance blanche.
- les ventricules latéraux, qui sont hypoéchogènes. Ce sont des cavités contenant du liquide céphalo-rachidien.

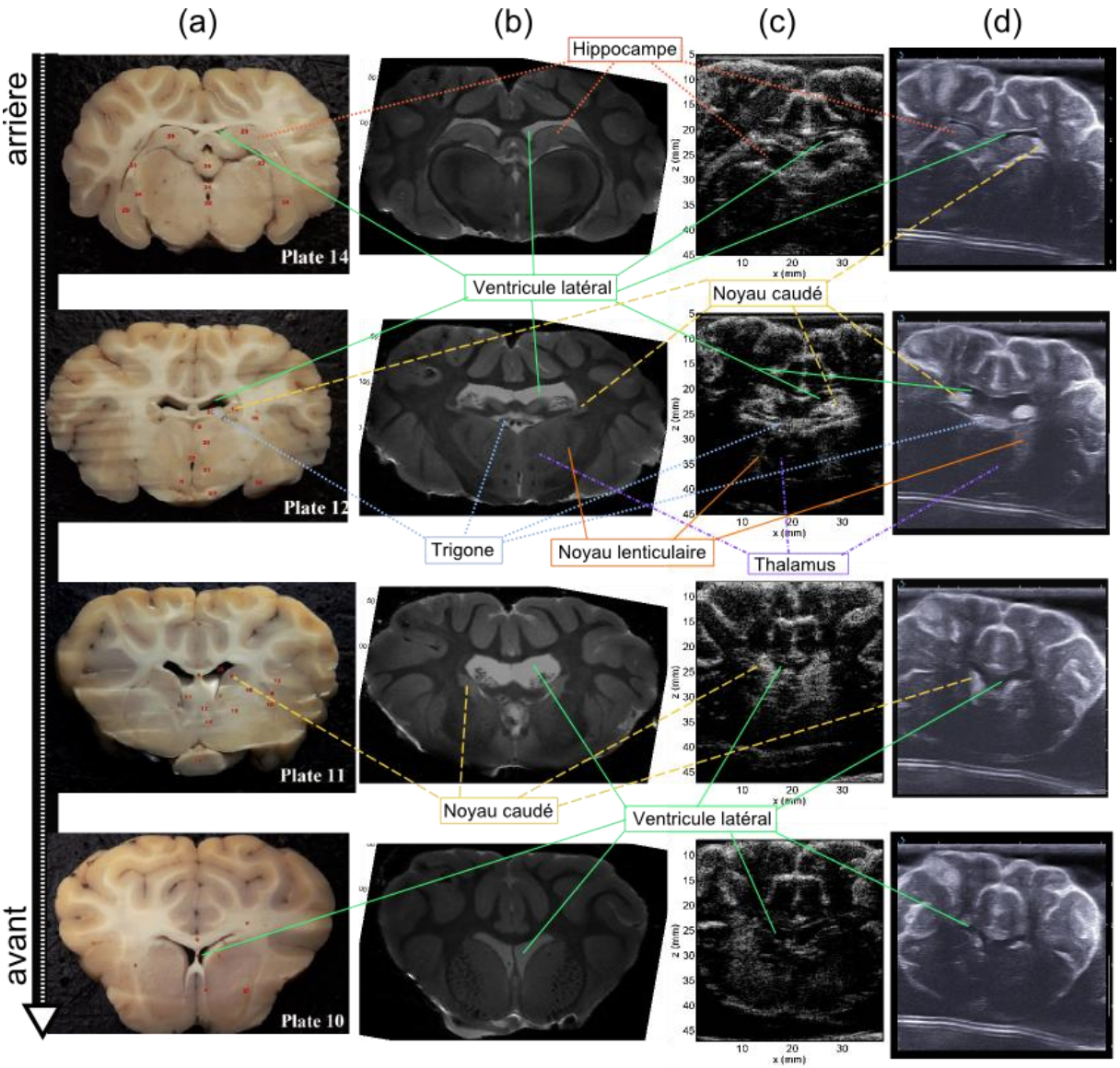


Figure IV-12 Coupes frontales d'encéphale de brebis* in vitro. *Comparaison entre (a) coupes histologiques (issue de [IV-15]), (b) image IRM pondéré T2 acquise avec une IRM 7 Tesla petit animal (Bruker), (c) image échographique B-mode obtenue avec le réseau du système 2 (5MHz), et (d) image échographique avec une barrette 8MHz (machine commerciale V2, SSI). Chaque ligne correspond à une position particulière. La position de la coupe se déplace vers l'avant du crâne à mesure que l'on descend d'une ligne.

In vivo le crâne (Figure IV-14 (1-b)) est également visible et nous permet de nous repérer latéralement, et en profondeur.

On note que la substance blanche (corona radiata), bien visible en blanc sur les coupes histologiques (Figure IV-12 (a)), est hypoéchogène. Les sillions (Figure IV-13 (a)) sont bien visibles en échographie mais ils sont proches de la surface (~1cm).

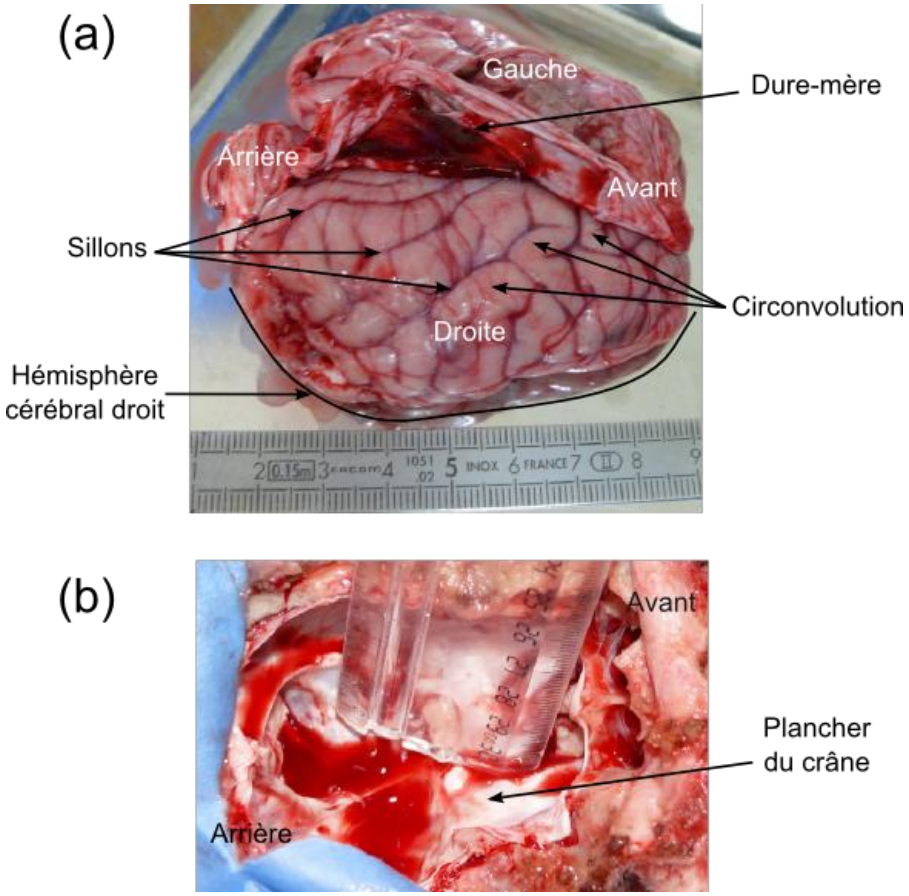


Figure IV-13 Photo du cerveau après prélèvement (a) et profondeur de la cavité intracrânienne (b).

IV.2.2.2.1.2 Ciblage

Au cours des tests, le point focal du transducteur focalisé (affiché sur les images B-mode de ciblage Figure IV-14 (1)) est déplacé, dans un hémisphère puis l'autre, à une profondeur voisine de celle des ventricules latéraux (Figure IV-14 (1)). Les différentes structures identifiables sont insonifiées pour voir si on note des différences quant au seuil de nucléation. On insonifie d'autre part un maximum de positions indépendantes (~25 par animal pour le système 2) en procédant à un balayage de la fissure longitudinale vers l'extérieur (ou dans l'autre sens) et d'avant en arrière pour chaque hémisphère. Ce balayage est limité par l'extension latérale de la tache focale (~2.3 mm pour le système 2) et par le fait que le faisceau de forte amplitude ne doit pas intersecter l'os si l'on veut que toute la puissance émise se concentre dans la tache focale.

IV.2.2.2.2 Image Doppler : vascularisation de la zone ciblée

Des images vasculaires de flux (« power doppler ») sont acquises pour chaque position insonifiée afin de déterminer si les bulles apparaissent dans une région fortement vascularisée ou non. On remarque que les zones hyperéchogènes sur les images B-mode sont aussi les

principales zones vascularisées dans les régions insonifiées.

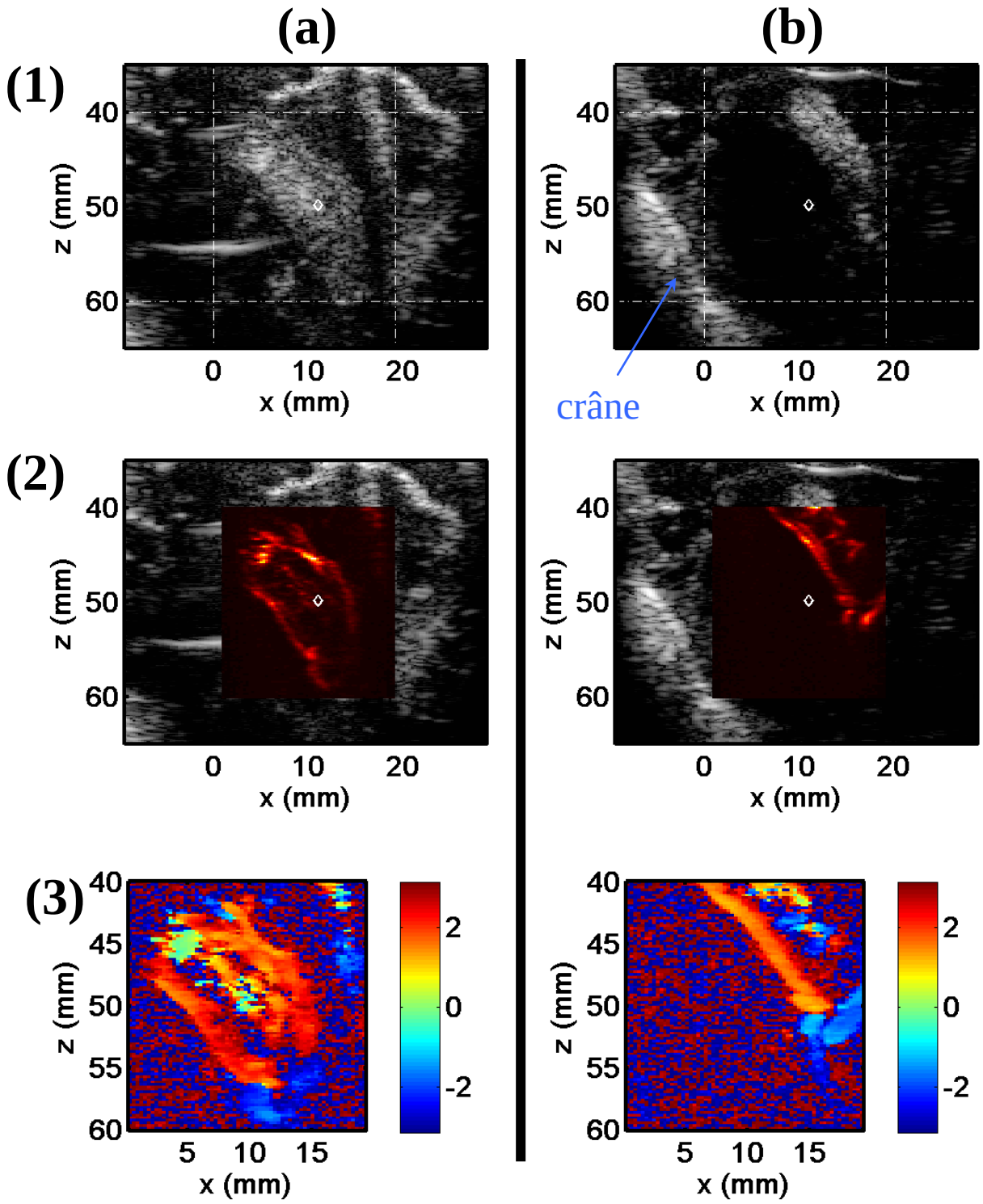


Figure IV-14 Vascularisation des zones insonifiées. (1) Image B-mode standards, (2) superposition des images de power Doppler, (3) codage couleur en fonction du sens du flux (échelle arbitraire, color doppler). Les images sont obtenues avec le système 2, et le point focal du monoélément est indiqué par un losange blanc.

IV.2.3 Eléments des séquences de génération – détection

IV.2.3.1 Méthode de détection

La séquence de génération-détection est déclenchée par validation manuelle sur le clavier de l'ordinateur pilotant l'échographe. Pour que la détection soit le moins perturbée possible par les mouvements de respiration de l'animal, on synchronise manuellement le déclenchement avec la phase stationnaire d'expiration du respirateur (la plus longue et qui induit le moins de mouvement).

IV.2.3.1.1 Détection passive

La détection passive se fait de la même façon que présentée précédemment. Cependant, pour cette étude, les niveaux de pression mis en jeu lors de l'excitation de forte amplitude sont extrêmes (jusqu'à -23MPa), et de ce fait les signaux rétrodiffusées par le milieu sont plus forts que dans les études *in vitro* présentées précédemment. Par ailleurs, pour obtenir des images actives de qualité suffisante pour détecter des bulles dans les tissus vivants (plus de sources de bruit qu'*in vitro*), le niveau d'amplification sur les cartes électronique de réception avant que des données RF soient accessible à l'utilisateur est réglé proche du maximum. Ce niveau d'amplification est constant à la fois pour les détections passives et actives d'une même acquisition. Les signaux sont donc facilement saturés lors de la détection passive. Cette saturation ne nuit pas à la détection car on détecte clairement la différence entre les signaux d'une excitation à l'autre. Cependant, l'analyse spectrale des signaux passifs est alors biaisée dans les zones saturées, et n'est par conséquent pas utilisée ici. De même, la qualité des images passives est dégradée car les impulsions émises lors des évènements de nucléations sont écrêtées et distordues. Les courbures des fronts d'ondes et leur temps d'arrivée moyen sont en revanche conservés ce qui permet un positionnement des évènements sur les images passives synchronisées.

Ce problème pourrait être résolu avec une électronique dont l'amplification des signaux en réception peut varier d'un évènement à l'autre. Ce n'est pas une spécification recherchée habituellement en imagerie et qui demanderait sans doute une électronique dédiée.

IV.2.3.1.2 Actif

Les images actives sont obtenues en utilisant les signaux issus de deux illuminations successives d'inclinaisons opposées. Pour les 5 premières brebis, on utilise les angles -2° et 2°, et à partir de la sixième brebis, des ondes planes d'angulation -4° et 4° pour obtenir une meilleure résolution (cf III.2.3.1.2) . Les images actives de détection de changement (ADC) et

de détection de variation (ADV) sont toutes deux utilisées lors de la détection.

IV.2.3.2 Paramètres de l'excitation de forte amplitude

En ce qui concerne les excitations de fortes amplitudes, nous faisons le choix d'excitations courtes -quelques cycles- pour pouvoir isoler des évènements de nucléation avant la formation de nuages, et pour ne pas nucléer de bulles par échauffement local. La majorité des expériences ont été menées en utilisant des excitations de deux cycles, et une polarisation négative pour obtenir, à nombre de cycle faible, l'amplitude de pression négative maximale avec l'amplificateur RITEC 5kW.

Deux fréquences ultrasonores centrales ont été testées pour l'excitation de forte amplitude : 2.25MHz et 660kHz. Elles correspondent respectivement aux fréquences centrales des transducteurs focalisés des systèmes confocaux 1 et 2. Les pressions et formes d'ondes accessibles au point focal de chacun de ces systèmes et avec les deux amplificateurs à notre disposition sont données dans le III.2.2.

La fréquence de répétition des excitations de haute amplitude est limitée uniquement par la durée de la détection pour l'amplificateur 300W. Elle est limitée d'autre part par un rapport cyclique ne devant pas excéder 0.1% (donnée constructeur) avec l'amplificateur 5kW, soit pour une excitation de deux cycles, une fréquence de répétition (PRF) maximale de 1.1kHz avec le système 1, et 330Hz avec le système 2. Différentes valeurs de la fréquence de répétition ont été utilisées au cours des tests.

IV.2.4 Résultats : système 1

Le système 1 a été utilisé lors des expériences menées sur les trois premières brebis uniquement. En effet, aucun évènement de nucléation n'a pu être détecté dans les tissus cérébraux avec ce système même en poussant les paramètres de l'excitation de forte amplitude : amplificateur 5kW à gain maximal et une excitation de 10 cycles (pour maximiser le pic de pression négative, il est alors égal à -6.4MPa) ainsi que 75 excitations consécutives avec une fréquence de répétition de 890Hz. Ce résultat rejoint ceux obtenus sur les morceaux de muscle frais dans le III.4.5, à savoir que la nucléation est difficile dans les tissus biologiques avec ce système. Dans la suite des expériences, nous n'avons utilisé que le système 2 pour optimiser au mieux le temps disponible sur l'animal.

IV.2.5 Résultats : système 2

Le système 2 a été utilisé lors des expériences menées sur toutes les brebis hormis la première, et avec l'amplificateur 5kW, à partir de la troisième brebis. Le protocole expérimental a évolué au cours du temps en fonction des résultats des expériences précédentes et des questionnements qui en ont découlés. Afin de mieux saisir le cheminement des expériences, nous ferons tout d'abord un bref historique des différents protocoles utilisés et donnerons succinctement les résultats et les questionnements soulevés pour chacun. Nous analyserons ensuite l'ensemble des résultats suivant deux grands axes : 1) le seuil de nucléation des premières bulles générées dans tissus cérébraux, et 2) le comportement du milieu lors de la réexcitation d'une position où des bulles ont déjà nucléé.

IV.2.5.1 Historique des expériences

IV.2.5.1.1 Ajustement des amplitudes d'excitation et des fréquences de répétition

Les expériences menées sur les brebis 2 et 3, avec le système 2 et l'amplificateur 300W puis avec le 5kW, nous ont essentiellement servi à déterminer un jeu de paramètres expérimentaux permettant de détecter des bulles générées acoustiquement dans les tissus cérébraux. Les premières bulles détectées ont été générées avec des excitations de deux cycles, une amplitude de pression négative au foyer de -20MPa, et 50 tirs successifs à une fréquence de répétition de 300Hz. Des nuages de bulles ont en fait été générés avec ces paramètres, le seuil de nucléation a donc été dépassé. Ce jeu de paramètres nous a servi de point de référence pour évaluer le seuil de nucléation au cours des expériences suivantes.

Pour les brebis 4 et 5, les expériences menées ont consisté essentiellement à insonifier des positions indépendantes avec des excitations de deux arches répétées 25 fois environ à 285Hz, et en faisant varier le pic de pression négative entre -11MPa et -23MPa. Des évènements de nucléations isolés ont pu être détectés à partir d'une pression négative de -15.6 MPa. Ces résultats ont soulevé un premier questionnement : le seuil de nucléation dépend-t-il de la zone du cerveau insonifiée ? Nous avons remarqué d'autre part que les évènements de nucléation ne sont pas toujours détectables dés le premier tir. Quelques essais ont été réalisés avec des fréquences de répétition plus faibles, sans noter vraiment de différence en ce qui concerne le seuil de nucléation, mais conduisant à s'interroger sur l'influence de la fréquence de répétition sur le seuil. Par ailleurs, le nombre de positions accessibles étant limité, nous avons réalisé quelques essais de répétition de la même séquence de génération-détection sur la même

position. Ces essais ont conduit suivant les cas à des générations successives de bulles ou des impossibilités de détecter des bulles avec la même amplitude d'excitation. Les résultats sur un faible nombre d'acquisitions nous ont conduits à nous interroger sur l'influence d'excitations antérieures sur le seuil de cavitation et sur la dynamique de repeuplement des nucléi en une position.

IV.2.5.1.2 Investigations supplémentaires

Sur la brebis 6, les expériences ont été menées de façon à vérifier de plus l'influence de l'historique de nucléation sur le comportement du milieu. Le protocole expérimental adopté fut le suivant :

1. Chaque position est insonifiée 35 fois d'affilée avec une excitation de deux cycles de pic de pression négative de -15.6 ou -17.2MPa et une fréquence de répétition (PRF) de 293Hz ou 102Hz. La fréquence de répétition est fixe pour l'ensemble des acquisitions sur une même position.
2. La séquence de génération - détection de bulles est répétée jusqu'à 10 fois au même endroit et à la même puissance toutes les 40 secondes environ (déclenchement manuel une fois l'acquisition précédente fini et les données sauvées).
3. L'amplitude de l'excitation est ensuite augmentée progressivement et les acquisitions répétées jusqu'à ce que des bulles soient détectables sur les signaux RF passifs.

Ces expériences ont mis en évidence qu'après quelques acquisitions sur une même position, on ne détecte plus d'évènement de cavitation. Il n'y a par ailleurs vraisemblablement pas repeuplement du milieu en nucléi sur des échelles de temps de l'ordre de la minute. En revanche des tirs d'amplitude supérieure permettent de détecter à nouveaux des bulles.

Ces résultats nous ont servis à mettre au point le protocole systématique adopté pour les deux dernières brebis (7 et 8) :

1. Chaque position est insonifiée 16 fois d'affilée avec une excitation de deux cycles de pic de pression négative -12.7MPa, et une fréquence de répétition de 105Hz, 200Hz, ou 293Hz (chaque position est insonifiée 13 fois à PRF=105Hz). Cette fréquence de répétition est fixe pour la position considérée, et on change de fréquence de répétition entre deux positions. Le nombre de tirs successifs est choisi en faisant un compromis entre le nombre de chance de générer des bulles dans le milieu et l'impact potentiel d'un grand nombre de tirs sur le milieu.
2. Si des bulles sont détectées sur les signaux RF passifs à l'issue de l'acquisition, on

réitère l'acquisition à la même position et avec les mêmes paramètres. Sinon, l'amplitude du pic négatif est augmentée à -15MPa. Les acquisitions sont répétées toutes les 30 secondes environ (déclanchement manuel).

3. On poursuit sur la même position en réitérant l'acquisition avec les mêmes paramètres tant que des bulles sont détectées passivement. Lorsque aucune bulle n'est détectée sur les signaux RF passifs à l'issue d'une acquisition, l'amplitude du pic négatif est augmentée suivant la succession : -17.2MPa, puis -19.3MPa, - 21.5MPa et 22.4MPa.

Ces tests en rampe de pression permettent de tester à la fois l'influence de la fréquence de répétition sur le seuil, et l'influence des excitations antérieures.

IV.2.5.2 Nucléation de bulles

IV.2.5.2.1 Première insonification pour des positions indépendantes

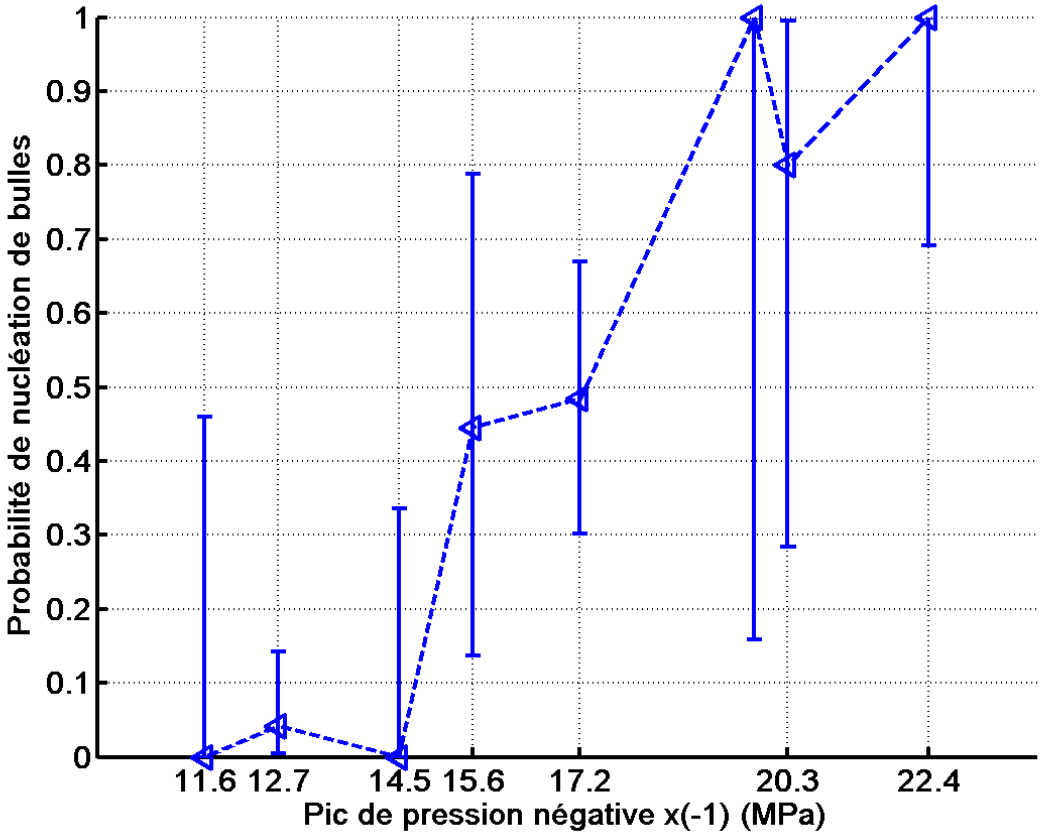


Figure IV-15 Probabilité de nucléation de bulles en fonction du pic de pression négative au point focal. L'estimation de la probabilité de nucléation est indiquée par un marqueur. Les barres d'erreurs symbolisent les intervalles de confiance à 95%.

Il est difficile d'obtenir des estimations précises de la probabilité de nucléation de bulle dans les tissus cérébraux avec ce système car le nombre de positions indépendantes par

cerveau est faible. La Figure IV-15 présente les résultats obtenus en regroupant les données issues des acquisitions sur les brebis 4 à 8, quelque soit la fréquence de répétition (de 102Hz à 293Hz), mais en ne considérant que les acquisitions constituant une première insonification sur une position donnée. Un total de 120 acquisitions est pris en compte ici.

En ce qui concerne l'influence des structures anatomique du cerveau sur la probabilité de nucléation, les acquisitions réalisées ne nous permettent pas de mettre en évidence une dépendance du seuil avec la position ciblée. On note cependant que lorsque que le point focal se situe proche d'une zone fortement vascularisée (détectée sur des images « power doppler »), les évènements de nucléation détectés se situent généralement en dehors de cette zone. Par contre, lorsque le point focal est situé au centre d'une zone vascularisée, on observe souvent la formation d'un nuage de bulles. Nous y reviendrons dans la suite (IV.2.5.3.1.3).

On observe, comme dans le cas du sang, que la probabilité de nucléation ne passe pas brutalement d'une probabilité nulle à une probabilité certaine lorsque la pression négative au foyer diminue. On peut donc en déduire que les tissus cérébraux vivants ne comportent pas une concentration importante d'un seul type de nucléi. Une modélisation des nucléi en termes de concentration et de distribution de taille est cependant complexe dans le cas de tissus viscoélastiques car le milieu ne peut plus être considéré comme homogène à priori, et les nucléi sont moins libres de leur circulation du fait de la structure des tissus.

On constate d'autre part que pour détecter des évènements de nucléation de façon répétée, nous avons été conduits à utiliser des pressions négatives extrêmes en ultrasons médicaux et qui ne sont atteintes d'ordinaire qu'en thérapie et dans les régimes d'histotripsie et de lithotripsie. On note d'autre part que la pression acoustique négative nécessaire pour atteindre une probabilité de 50% est plus de deux fois plus élevée que dans le sang de brebis *in vitro*.

IV.2.5.2.2 Rampe de pression : pression de première apparition

Pour les brebis 7 et 8, comme mentionné dans la partie IV.2.5.1.2, on procède à des acquisitions multiples en une même position. L'amplitude des excitations de forte amplitude est augmentée d'une acquisition à l'autre jusqu'à ce qu'un évènement de nucléation soit détecté. L'augmentation du pic de pression négative d'une acquisition à l'autre suit la succession : [-12.7MPa, -15MPa, -17.2MPa, -19.3MPa, -21.5MPa, et -22.4MPa] (mesure dans l'eau). Pour chaque acquisition un nombre restreint (≤16) de tirs est utilisé afin d'impacter le moins possible sur le milieu si aucun évènement de nucléation n'est détecté.

IV.2.5.2.2.1 Dépendance de la fréquence de répétition

Différentes fréquences de répétition ont été testées : 105Hz, 200Hz et 293Hz. La limite supérieure de ces fréquences est proche de la limite imposée par l'amplificateur 5kW pour des excitations de deux cycles à 660kHz. En ce qui concerne la limite inférieure, elle est choisie de façon à limiter la sensibilité au mouvement pour la durée de l'acquisition.

Quarante-huit positions ont été insonifiées au cours des expériences sur les brebis 7 et 8 : 12 à PRF=105Hz, 18 à PRF=293Hz, 18 à PRF=200Hz. Le premier évènement de nucléation est détecté pour des pics de pression négative différents suivant la position. Le nombre de positions pour lesquelles un pic de pression négative donné a du être atteint pour observer le premier évènement de nucléation est représenté sur la Figure IV-16. Un codage en couleur permet de visualiser la contribution des différentes fréquences de répétitions.

On observe sur ces résultats qu'il n'y a pas d'influence notable de la fréquence de répétition sur le seuil de nucléation. On peut cependant noter que la nucléation est détectée pour un pic négatif de -12.7MPa seulement pour la fréquence de répétition maximale testée de 293Hz.

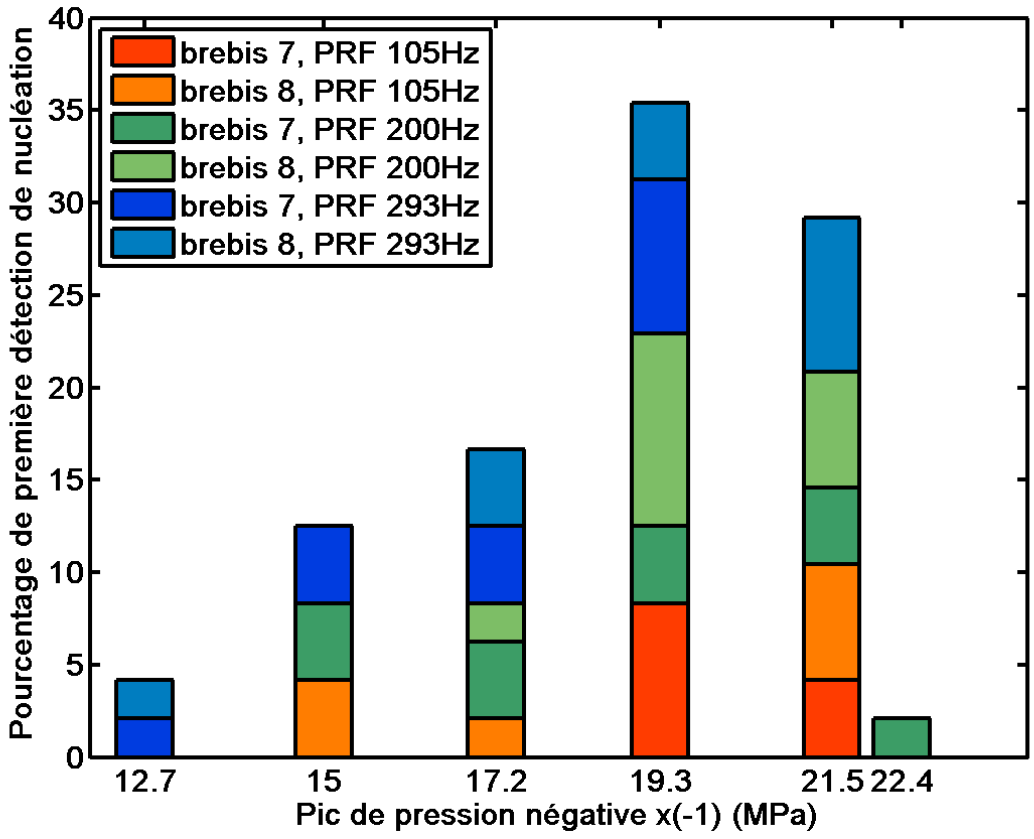


Figure IV-16 Pourcentage de positions (sur un total de 48) pour lesquelles le premier évènement de nucléation est détecté en fonction du pic de pression négative atteint pour cette détection.

IV.2.5.2.2.2 Dépendance des structures anatomiques

Les acquisitions réalisées ne nous permettent pas de mettre en évidence une dépendance du seuil de nucléation en fonction des structures anatomiques ciblées. Un plus grand nombre de réalisations serait nécessaires pour étudier cette dépendance, ainsi qu'un protocole de ciblage précis. Un système de positionnement permettant un balayage systématique de l'encéphale devra alors être utilisé.

IV.2.5.2.2.3 Comparaison rampe de pression et première insonification

Si l'on considère la distribution de nucléi comme statique pour la durée d'une expérience, c'est-à-dire que l'on considère que si des bulles ont nucléé pour une pression négative données, elles auraient également nucléé pour une excitation d'amplitude supérieure, et que l'on suppose que les acquisitions précédentes (sans évènements de nucléation détectés) n'ont pas d'influence sur le seuil de nucléation, alors on peut estimer la probabilité de nucléation de bulle en utilisant les données des brebis 7 et 8, ainsi que la formule suivante :

$$\varphi(P_{neg,\,foyer}) = \frac{N(P \geq P_{neg,\,foyer})}{N_{total}} \qquad \text{(eq. IV-12)}$$

avec $N(P \geq P_{neg,foyer})$ le nombre de positions pour lesquelles des évènements de nucléation ont pu être détectés pour des pressions négatives au foyer supérieure à celle considéré, et N_{total} le nombre de position totale pour les brebis 7 et 8, soit $N_{total}=48$ ici.

L'estimation de la probabilité ainsi réalisée (toute fréquence de répétition confondue) est représentée sur la Figure IV-17 (courbe rouge). Elle est comparée avec la probabilité estimée lorsque l'on considère uniquement les premières insonifications sur des positions indépendantes.

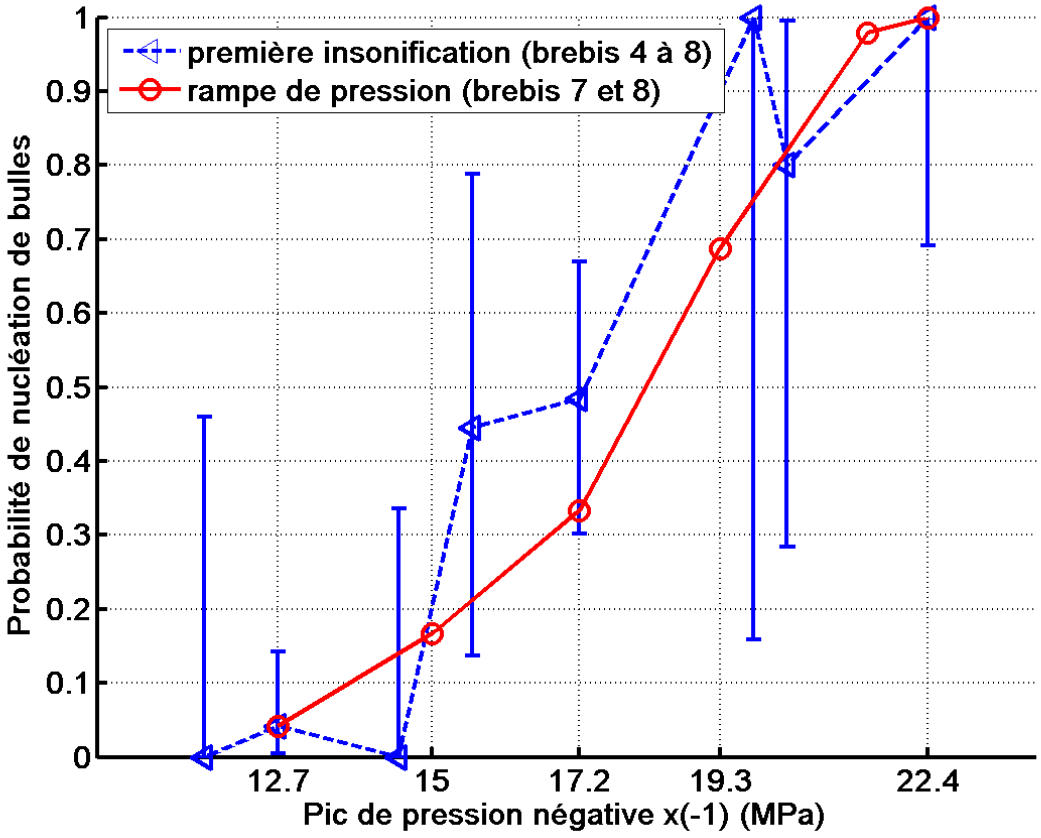


Figure IV-17 Comparaison des estimations de probabilité de nucléation de bulles réalisées pour des premières insonifications (évènements indépendants, Figure IV-15), et à partir des données issues des acquisitions utilisant des rampes de pression.

On constate que les deux estimations de la probabilité sont compatibles. Le seuil de nucléation pour une position est donc vraisemblablement indépendant des excitations d'amplitude de pression inférieure.

IV.2.5.2.3 Nombre tir avant nucléation

Nous avons observé, au cours des expériences menées, que, pour une amplitude d'excitation donnée, la nucléation n'est pas forcement détectée à partir du premier tir. Nous nous sommes donc posé les questions suivantes : combien de tirs faut-il pour qu'une bulle soit détectée ? ce résultat dépend-t-il de la valeur du pic de pression négative et/ou de la fréquence de répétition ?

Pour étudier ce phénomène, on ne considère que des acquisitions pour lesquelles des évènements de cavitation sont détectés pour la première fois en une position donnée. Un total de 86 acquisitions est pris en compte, réparties sur les brebis 4 à 8. Les résultats obtenus sont présentés sur la Figure IV-18.

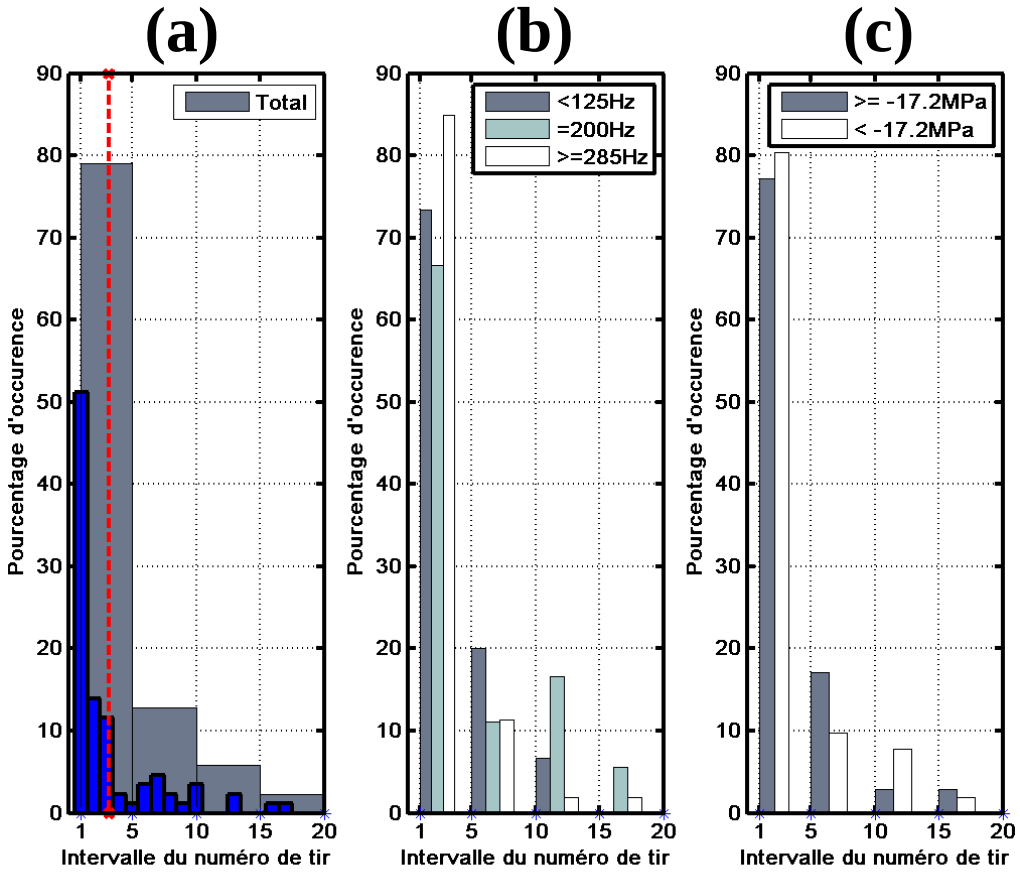


Figure IV-18 Histogramme représentant la répartition des acquisitions suivant le numéro du tir sur lequel la nucléation est détectée pour la première fois. (a) représente la répartition globale (toute pression et toute fréquence de répétition confondue) suivant le numéro du tir en bleu, et en gris, pour des intervalles de numéros de tir dont les bornes sont données en abscisses. La borne inférieure de l'intervalle est inclue et la borne supérieure exclue. La valeur moyenne est indiquée en pointillé rouge. (b) et (c) représentent la répartition sur des intervalles de numéro de tir en fonction de (b) trois intervalles de fréquence de répétitions et (c) deux intervalles de pic de pression négative.

On observe que pour plus de la moitié des acquisitions, la nucléation est détectée dés le premier tir, et à 79% au cours des 4 premiers tirs. Il faut en moyenne 3.2 tirs avant qu'un évènement de nucléation soit détecté pour une position donnée. Ces résultats montrent également qu'il n' y a pas de dépendance notable en fonction de la fréquence de répétition ou de l'amplitude du pic de pression négatif.

Le fait que la nucléation n'apparaisse pas forcement dès le premier tir peut avoir plusieurs explications. La sensibilité de la détection peut tout d'abord être mise en cause. Cependant, le fait que des évènements apparaissent brutalement après parfois plus de dix tirs, et le décalage temporel observé sur les signaux RF passifs entre l'évènement de nucléation et l'excitation de

la bulle déjà formées sur les tirs précédents (cf partie IV.2.5.3.1.1) vont à l'encontre de cette hypothèse. Une évolution du milieu peut de ce fait être postulée. Deux types principaux de causes peuvent expliquer cette évolution :

- les causes indépendantes des tirs précédents, et correspondant de ce fait à une dynamique propre au milieu. Ce peut être par exemple un mouvement de fluide qui amène un nucléi dans la tache focale (écoulement sanguin par exemple).
- les causes liées aux tirs précédents. On a vu au Chapitre I que sans être activés, les nucléi peuvent potentiellement grossir par diffusion rectifiée lors d'insonifications. Le grossissement d'un nucléus engendre une diminution de son seuil de nucléation.

Il est difficile de trancher entre ces deux causes. Cependant, le repeuplement en nucléi d'un milieu n'est pas observé sur des durées de l'ordre de plusieurs minutes (cf partie IV.2.5.3.2), l'hypothèse d'un grossissement sous l'influence des tirs précédents est donc la plus probable à notre avis.

IV.2.5.3 Evolution après nucléation

Nous venons d'étudier dans la partie précédente les évènements de première nucléation en une position. Les tirs étant multiples pour chaque position, nous nous intéressons à présent aux différents comportements du milieu une fois qu'un évènement isolé de nucléation de bulle est détecté.

IV.2.5.3.1 Au cours de l'acquisition incluant la nucléation

Conformément aux comportements observés dans le Chapitre III, on observe ici aussi, entre deux tirs successifs, une dissolution lente des bulles générées. Nous n'avons cependant pas observé de cas de dissolution totale de bulle sans doute à cause de fréquences de répétition élevées. Suite à sa dissolution partielle, à moins qu'elle soit générée sur le dernier tir, une bulle formée est donc excitée par les tirs suivants. Plusieurs scénarii sont alors possibles :

1) La bulle entre dans un régime de cavitation « stable », et :
    a. reste la seule bulle générée dans le milieu
    b. d'autres régions isolées de cavitation « stable » sont formées
2) La bulle conduit à la formation d'un nuage de bulles tirs après tirs

Ces trois scénarios sont illustrés par des exemples dans la suite de ce paragraphe. Chaque exemple correspond à une acquisition pour laquelle les évènements de nucléation sont détectés pour la première fois à la position considérée.

IV.2.5.3.1.1 Bulle stable et unique

L'exemple proposé est ici issu des expériences sur la brebis 8. La forme temporelle de l'excitation de forte amplitude au foyer géométrique est donnée sur la Figure IV-19 (excitation 1). La fréquence de répétition de l'excitation est de 105Hz, et on procède à 13 tirs successifs. La détection active intervient 444µs après la détection passive pour ne pas être perturbé par les réverbérations de l'excitation de forte amplitude sur le plancher du crâne, et la cadence d'imagerie est ensuite de 8.8kHz (période entre deux illumination avec une onde plane : 114µs).

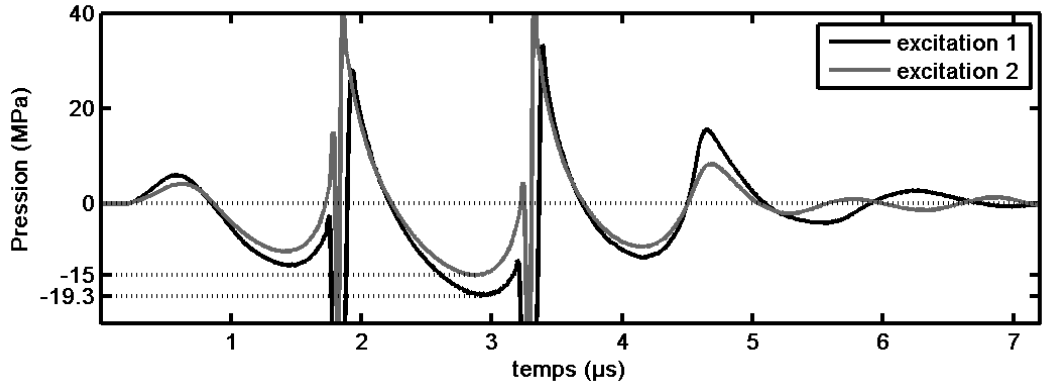


Figure IV-19 Formes d'onde utilisées dans les exemples d'évolution après nucléation

Détection passive : signaux RF

On note sur cet exemple qu'aucun évènement de cavitation ne peut être détecté passivement avant le troisième tir. Les signaux RF se superposent parfaitement pour les deux premiers tirs. Pour le troisième tir, un fort signal haute fréquence apparaît, il est associé à un évènement de nucléation. Il est d'ailleurs saturé. Pour les tirs suivants, de forts signaux -saturés eux aussi - sont présents dans l'intervalle [18µs 24µs] après le début de l'enregistrement passif. Ils sont très similaires d'un tir à l'autre et apparaissent quasiment au même instant après le tir de forte amplitude. On peut les associer à des excitations répétées d'une même bulle ou d'un même ensemble de bulles.

On observe que les signaux associés à l'évènement de nucléation pour le 3^{ième} tir présentent un retard temporel d'environ 1.5µs soit environ une période à 660kHz par rapport aux signaux liés à l'excitation des bulles déjà formée. On retrouve ainsi l'observation déjà faite *in vitro* dans la gélatine au III.3.3, et associée aux cycles de l'excitation de forte amplitude.

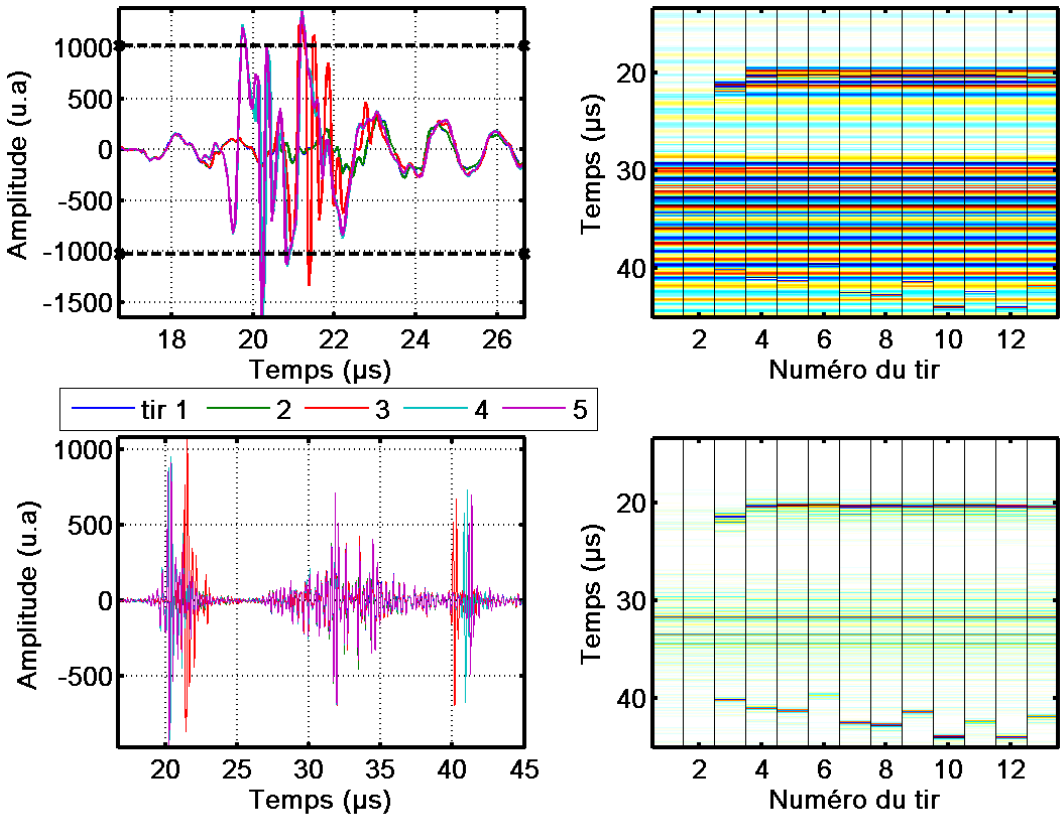


Figure IV-20 Signaux RF passif collectés sur la voie de réception 32 du réseau de détection. Les signaux sur la ligne supérieure ne sont pas filtrés, pour ceux présentés sur la ligne du bas un filtrage passe haut est effectué (FIR, Butterworth d'ordre 3, fréquence de coupure 3MHz). La colonne de gauche présente les formes temporelles des signaux RF passifs collectés à l'issu des 5 premiers. La ligne pointillée horizontale représente le niveau de saturation du premier étage de numérisation. La colonne de droite présente en échelle de couleur les données RF pour les 13tirs.

On note également la présence de seconds pulses dans l'intervalle [39µs 45µs] - plus visible sur les données filtrées-, et l'on observe que la durée entre les pulses (temps de collapse) varie d'un tir à l'autre.

Les signaux forts qui se superposent d'un tir à l'autre sur l'intervalle de temps [29µs 42µs] correspondent au échos renvoyés par le crâne. Ils sont saturés également pour leur majeure partie.

Images passives et actives

Les images de détection obtenues à l'issue du troisième tir sont présentées sur la Figure IV-21. On observe sur l'image ADC qu'un diffuseur est apparu (Figure IV-21 (c)), et qu'il n'est pas visible sur l'image active sans soustraction. Cette bulle ou petit groupe de bulle peut être localisée dans la structure anatomique du milieu en procédant à une superposition de l'image B-mode de ciblage et d'une portion de l'image ADC (Figure IV-22 (a)). Cette bulle

n'est à priori pas créée dans une zone très vascularisée.

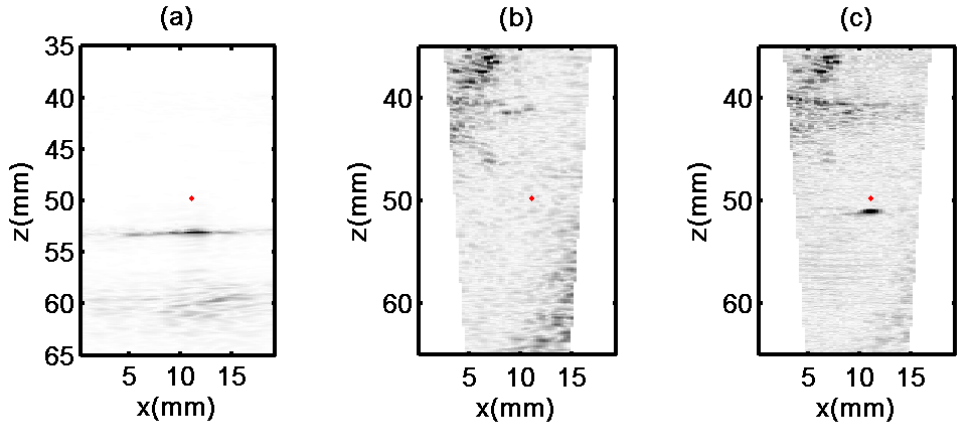


Figure IV-21 Images passive et actives à l'issue du troisième tir. (a) présente l'image passive obtenue à partir des données filtrées. (b) et (c) représentent la seconde image active après l'excitation de forte amplitude (soit 786µs après tir). (b) est l'image active sans soustraction de la référence et (c) est l'image ADC correspondante. La position du point focal est indiquée par un losange rouge.

On note que les zones vascularisées sont bien visibles sur l'image ADC. Ceci pourrait être dû à un changement de la distribution des diffuseurs dans cette zone lié à un écoulement sanguin.

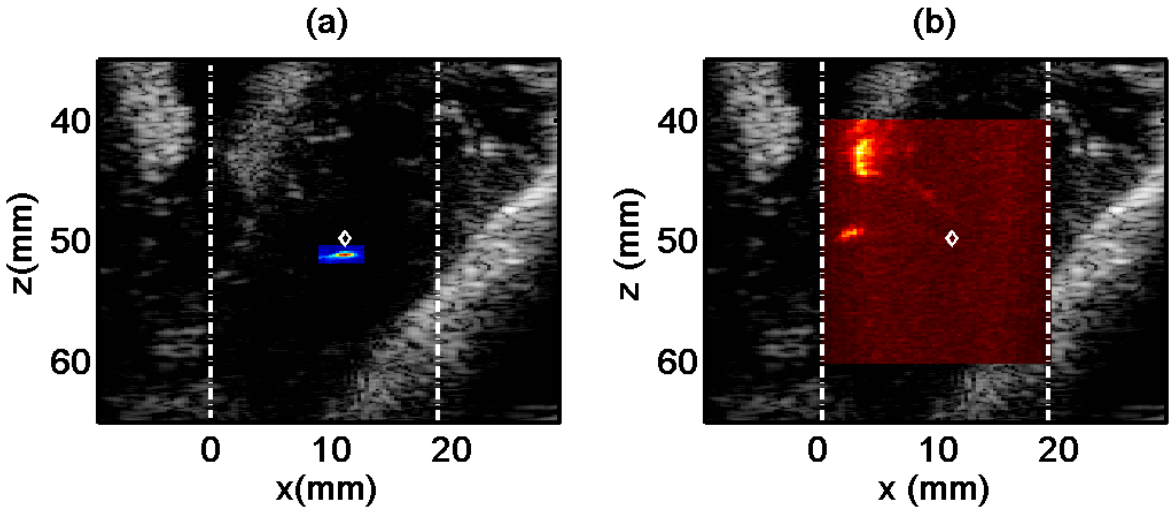


Figure IV-22 Superposition de l'image B-mode de ciblage et (a) d'une portion de la seconde image ADC du 3ième tir, (b) de l'image de « power Doppler »

Evolution de l'amplitude de diffusion

La forte cadence de l'imagerie active nous permet de suivre l'évolution de la section de diffusion sur les images ADC (Figure IV-23).

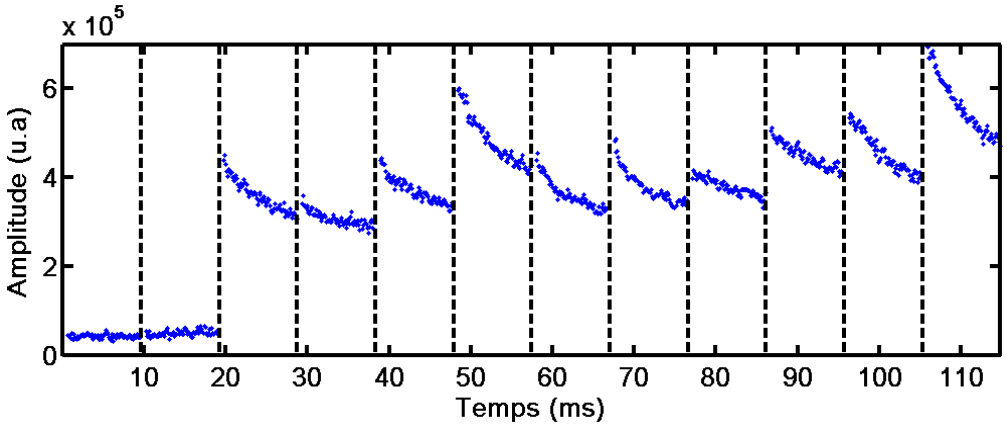


Figure IV-23 Evolution du l'amplitude de diffusion. Les tirs de forte amplitude sont indiqués par les traits verticaux.

On observe bien une forte augmentation de l'amplitude de diffusion à l'issue du troisième tir, suivie d'une dissolution lente. Chacun des tirs ultérieurs est suivi d'une augmentation de la section de diffusion dont l'amplitude est variable d'un tir à l'autre, et d'une dissolution lente dont la vitesse est également variable. Il n'y a pas de grossissement ou de dissolution globale de la bulle au fur et à mesure de l'acquisition, mais un comportement variable au cours du temps. Il est possible qu'une faible dérive progressive de la ligne de base apparaisse dû à une décorrélation des signaux induite par de faibles mouvements des tissus.

IV.2.5.3.1.2 Plusieurs bulles successives

L'exemple proposé est issu des expériences sur la brebis 8 également. La forme temporelle de l'excitation de forte amplitude au foyer géométrique est donnée sur la Figure IV-19 (excitation 2). La fréquence de répétition de l'excitation est de 200Hz, et l'on procède à 16 tirs successifs. La détection active intervient 224µs après la détection passive, et la cadence d'imagerie est ensuite de 8.8kHz (période entre deux illumination avec une onde plane : 114µs).

Détection passive : signaux RF

Les signaux RF passifs collectés pour cet exemple sont saturés pour deux intervalles de temps (Figure IV-24, graphe du haut). Pour l'intervalle de [35µs 45µs], les signaux correspondent aux échos du plancher du crâne. Ils se superposent d'un tir à l'autre. Pour l'intervalle de [16µs 25µs], les signaux montrent une évolution sur les 4 premiers tirs. Pour le premier tir aucun signal correspondant à un évènement de nucléation de bulle n'est détectable. Pour le second tir, on note l'apparition d'un pulse de haute fréquence, signe qu'une bulle a nucléé. Les signaux RF sont ensuite difficiles à décoder tel quel, une analyse des images de

détection passives et actives est plus claire.

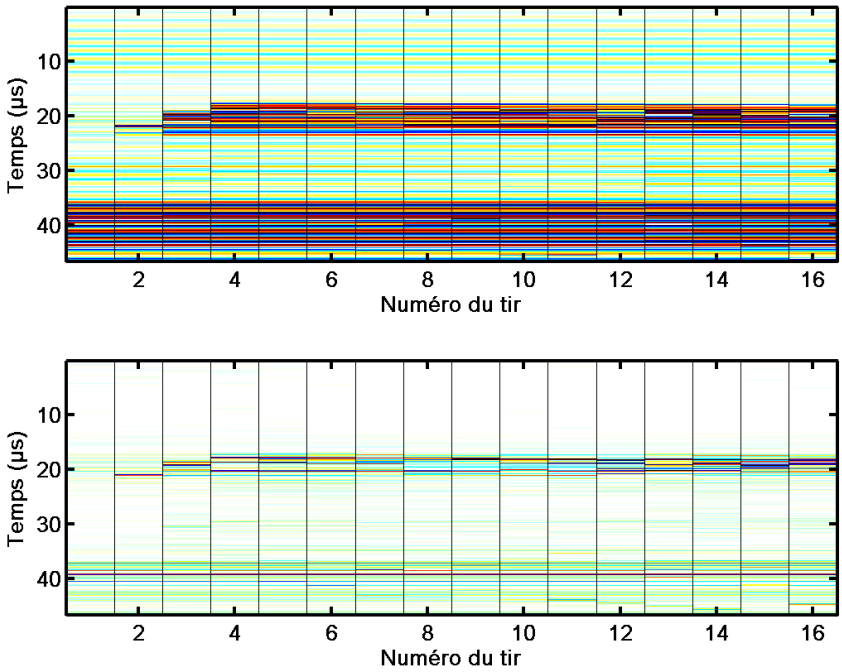


Figure IV-24 Signaux RF passifs collectés sur la voie de réception 32 du réseau de détection. Les signaux sur la ligne supérieure ne sont pas filtrés, pour ceux présentés sur la ligne du bas un filtrage passe haut est effectué (FIR, Butterworth d'ordre 3, fréquence de coupure 3MHz).

Images passives et actives

Les images de détection obtenues à l'issue des 2^{ième}, 3^{ième}, 11^{ième} et 12^{ième} tirs sont présentées sur la Figure IV-25. Ces tirs sont choisis car ils précédent ou comportent des évènements de nucléation de bulles. Les diffuseurs apparaissant sur les images ADC sont indiqués par des flèches et étiquettes (Figure IV-25 (c)). On observe qu'une première bulle a nucléé durant le second tir et qu'une seconde bulle apparaît à l'issu du troisième tir. Ces deux bulles sont encore visibles lors du 11^{ième} tir. On note sur les images passives que le spot correspondant à chacune des bulles est plus bas lors du tir conduisant à la nucléation que pour les tirs suivants : pour le premier tir, la nucléation a lieu sur le second pic négatif, et pour les suivants l'excitation de la bulle existante se produit sur le premier pic négatif.

Une troisième bulle apparaît sur le tir 12. Elle n'est pas visible sur l'image passive correspondante. Le spot associé à cette bulle est sans doute confondu avec le spot de bulle 1, ou d'amplitude plus faible que celle des deux autres spots. La bulle 3 apparaît cependant clairement sur la troisième image ADC

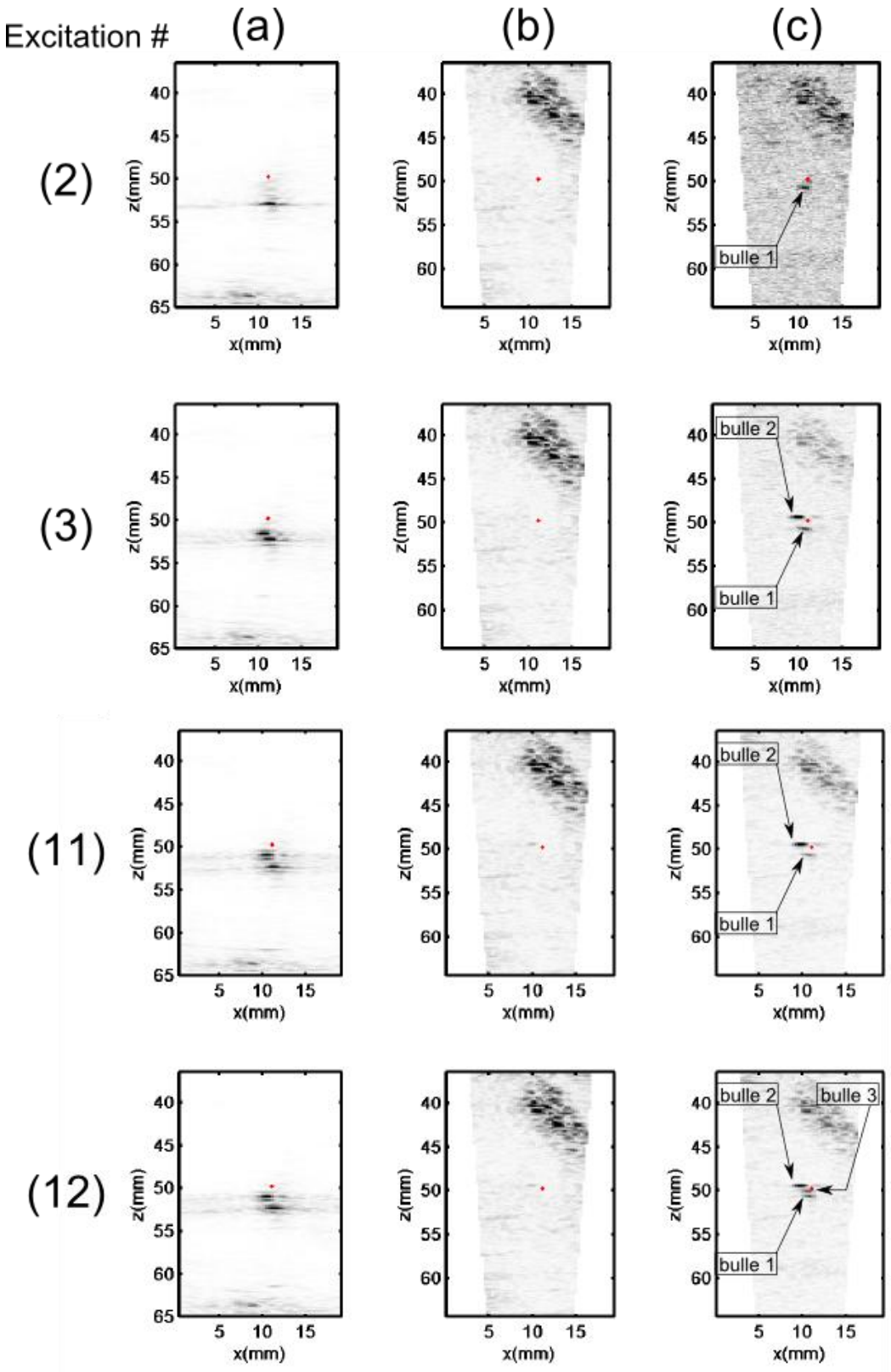


Figure IV-25 Images passive et actives à l'issue des 2^{ième},3^{ième}, 11^{ième} et 12^{ième} tirs. (a) présente l'image passive obtenue à partir des données filtrées. (b) et (c) représentent la troisième image active après l'excitation de forte amplitude (soit 680µs après tir). (b) est l'image active sans soustraction de la référence et (c) est l'image ADC correspondante. La position du point focal est indiquée par un losange rouge. Chaque image est normalisée par rapport à son maximum

Ces bulles ou petits groupes de bulles peuvent être localisées dans la structure anatomique du milieu en procédant à une superposition de l'image B-mode de ciblage et d'une portion de l'image ADC (Figure IV-26). L'image « power doppler » correspondante est visible sur la Figure IV-14 (2-b). Ces bulles ne sont à priori pas créées dans une zone très vascularisée, mais à proximité.

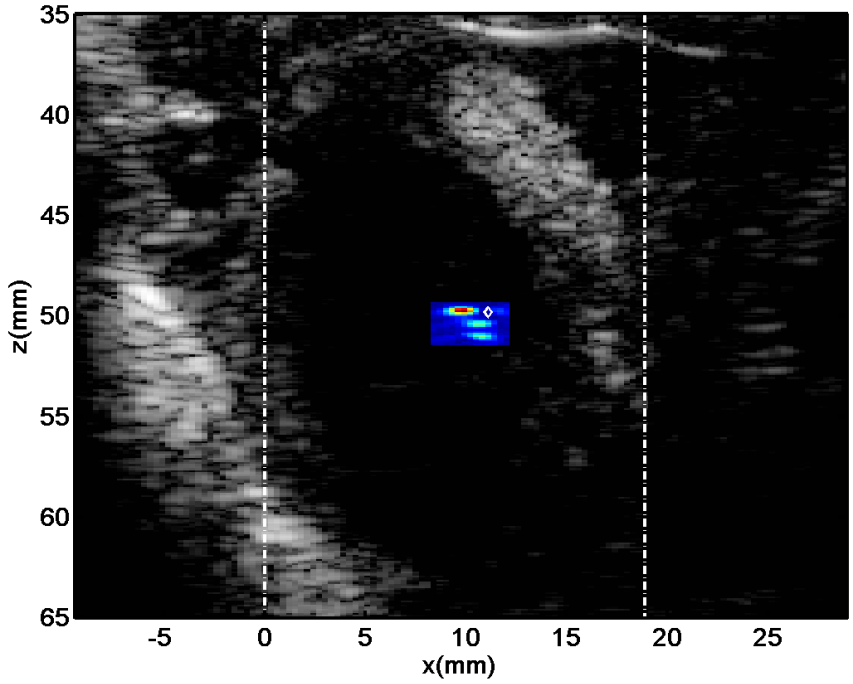


Figure IV-26 Superposition de l'image B-mode de ciblage et d'une portion de la seconde image ADC du 12^{ième} tir

Evolution de l'amplitude de diffusion

L'évolution de l'amplitude de diffusion sur les images ADC pour les trois diffuseurs identifiés est représentée sur la Figure IV-27.

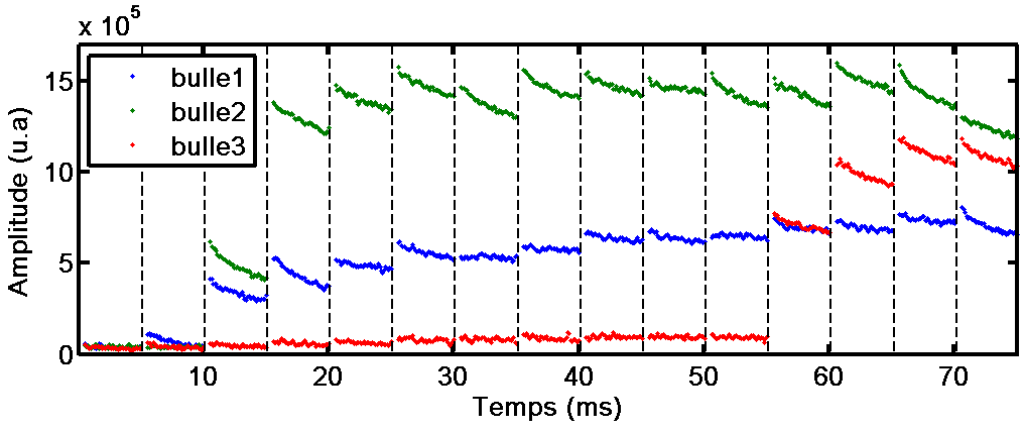


Figure IV-27 Evolution du l'amplitude de diffusion des régions identifiées sur la Figure IV-25. Les tirs de forte amplitude sont indiqués par les traits verticaux.

On note là encore un comportement variable d'une bulle à l'autre, et d'un tir à l'autre. Une faible dérive de la ligne de base est observée sur les 11 premiers tirs (Figure IV-27, courbe bulle3). Les tirs sont plus rapprochés que dans l'exemple précédant

IV.2.5.3.1.3 Formation d'un nuage

L'exemple proposé pour la formation d'un nuage de bulle est issu des expériences sur la brebis 7. La forme temporelle de l'excitation de forte amplitude au foyer géométrique est donnée sur la Figure IV-19 (excitation 2). La fréquence de répétition de l'excitation est de 293Hz, et on procède à 16 tirs successifs. La détection active intervient 224µs après la détection passive, et la cadence d'imagerie est ensuite de 8.8kHz (période entre deux illumination avec une onde plane : 114µs). Dans cet exemple, le point focal se situe dans une zone fortement vascularisée (Figure IV-29 (b)).

Images passives et actives

Les signaux RF passifs ne sont pas présentés ici car ils sont fortement saturés et de ce fait peut compréhensibles si on regarde une voie seulement. L'étude de cas se concentre donc ici sur l'analyse des images passives et actives présentées sur la Figure IV-28.

Du fait des fortes amplitudes mises en jeu et de la présence de diffuseurs naturels forts dans la zone focale, les signaux passifs comportent même en absence de nucléation de bulle de forts signaux de haute fréquence. Ceci même lors de l'acquisition réalisée pour un pic négatif de -12.7MPa sur cette position. Ces signaux se superposent cependant parfaitement d'un tir à l'autre en absence d'évènement nucléation de bulle. De ce fait, exceptionnellement, pour rendre plus visible les changements dans les signaux passifs, la première image passive est considérée comme image de référence et est soustraite aux suivantes.

On observe sur ces images la formation d'un nuage dense qui devient même visible sur les images actives sans soustraction (Figure IV-28 (b)). La détection peut donc se faire ici par l'apparition d'une zone hyperéchogène sur les images échographique en échelle linéaire. Par ailleurs, en regardant le film d'image ADC, il semble que les bulles migrent dans la vascularisation, ce qui pourrait aider le nuage à se développer.

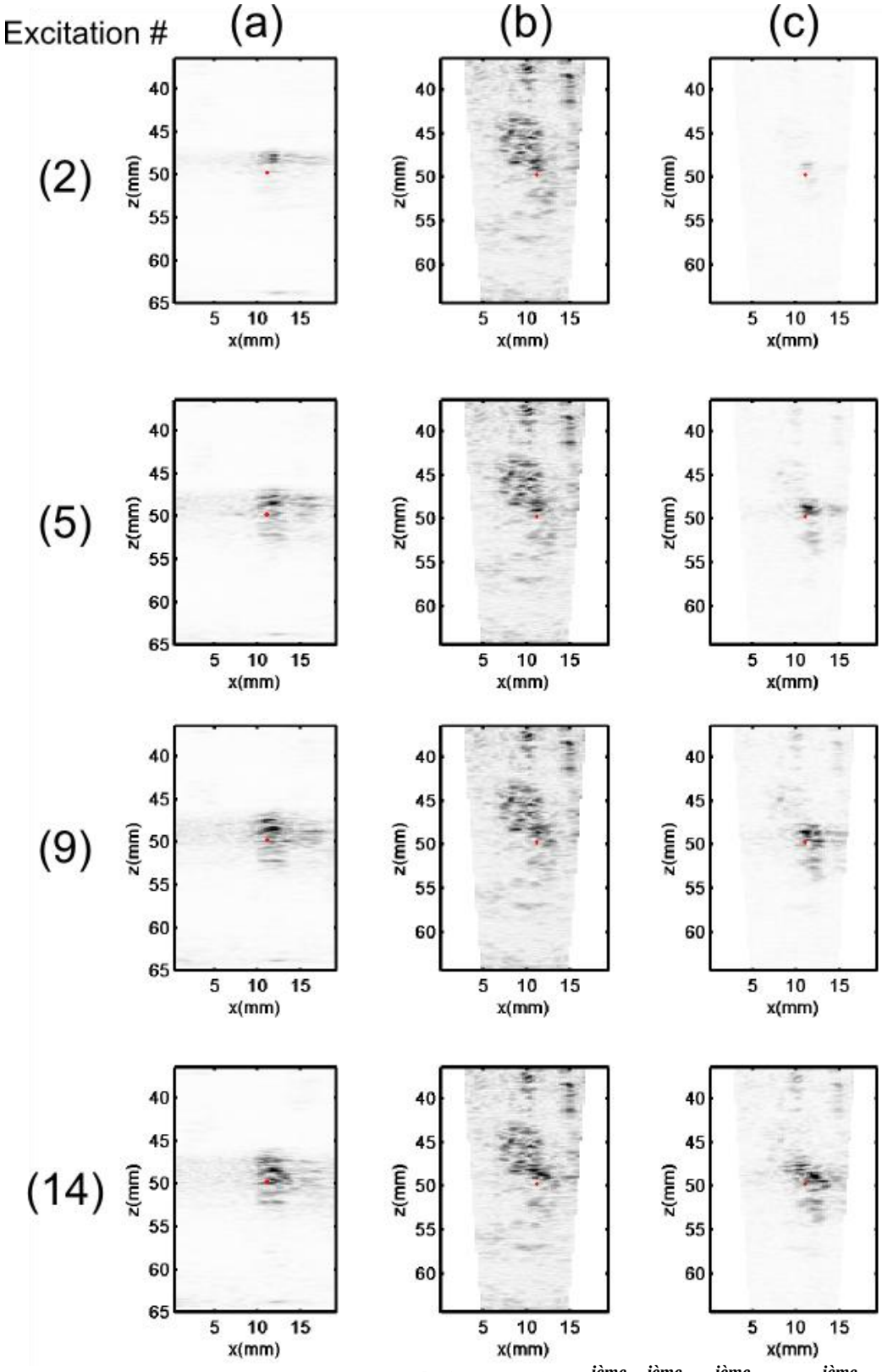


Figure IV-28 Images passives et actives à l'issue des 2^{ième},5^{ième}, 9^{ième} et 14^{ième} tirs. (a) présente l'image passive obtenue à partir des données filtrées et en procédant à une soustraction de l'image passive filtrée issue du 1er tir. (b) et (c) représentent la troisième image active après l'excitation de forte amplitude (soit 680µs après tir). (b) est l'image active sans soustraction de la référence et (c) est l'image ADC correspondante. La position du point focal est indiquée par un losange rouge. Pour faciliter la comparaison chaque image est normalisée par rapport au maximum de la série

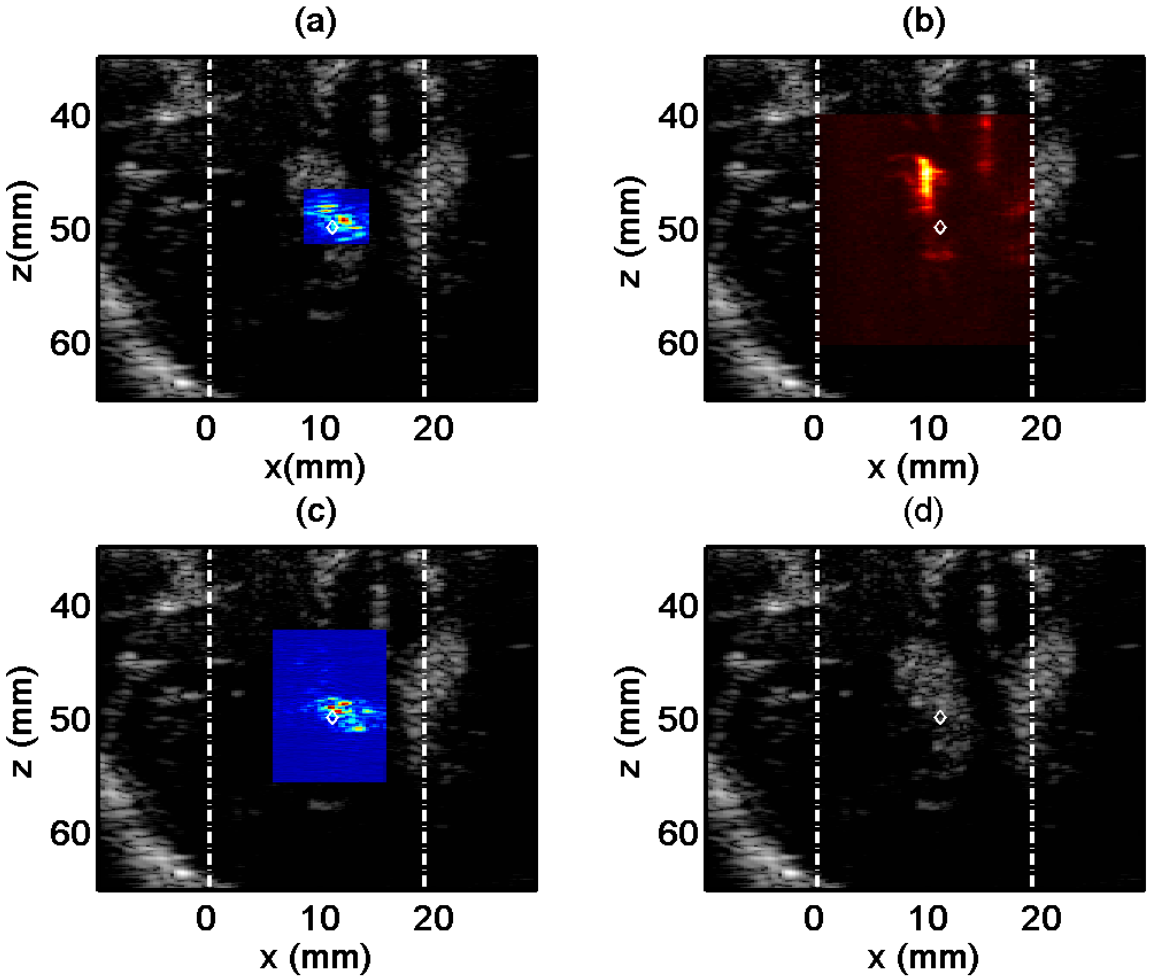


Figure IV-29 Superposition de l'image B-mode de ciblage et (a) d'une portion de la troisième image ADC du 14^{ième} tir, (b) de l'image de « power Doppler »,(c) une image de modulation d'amplitude (AM) acquise après le 16^{ième} tir. (d) une image B-mode réalisée quelques secondes après la séquence.

A l'issue du 16^{ième} tir, des images de modulation d'amplitude sont acquises en émettant des paires d'ondes planes (inclinaison [-4° +4°]) avec successivement les éléments pairs puis les éléments impairs du réseau et enfin avec le réseau entier. Les images obtenues sont ensuite combinées de façon à faire une image de modulation d'amplitude. Ce type d'image ne comporte pas d'information sur la nucléation de bulle lorsque quelques bulles (ou ensemble de bulles) isolées ont nucléé. C'est pourquoi nous n'en n'avons pas fait mention avant. Pour cette acquisition, la séquence de modulation d'amplitude révèle le nuage de bulle (Figure IV-29 (c)). En revanche, une image B-mode acquise quelques secondes après la séquence de génération-détection (Figure IV-29 (d)) ne permet pas de mettre en évidence la formation d'un nuage de bulle, sans doute à cause de l'échelle en décibel de ce type d'image, et car les bulles sont générées dans une zone initialement très échogène. Le contraste est donc faible.

IV.2.5.3.1.4 Occurrence

Les trois exemples présentés ci-dessus représentent les trois scénarios observés lors d'acquisitions conduisant à la première nucléation de bulle en une position. La formation d'un nuage de bulle dense et étendu n'a été observée que lorsque le point focal se situe au voisinage d'une zone vascularisée ou de la fissure longitudinale. La formation de bulles (ou petits ensembles de bulles) isolées est majoritairement observée. De notre expérience, le comportement du milieu n'est pas prévisible pour un pic de pression négatif et une fréquence de répétition donnée.

IV.2.5.3.2 Au cours d'acquisitions successives

Une fois l'acquisition ayant conduit à la nucléation de bulle terminée, le milieu est laissé libre d'évoluer. Se pose alors plusieurs questions :

- Que deviennent les bulles générées ? Disparaissent-elles évacuée par la circulation ou par dissolution ? ou bien restent-elles en place ?
- Y a-t-il repeuplement du milieu en nucléi ?

Pour apporter des éléments de réponses, on transforme ces questions en une troisième plus accessible expérimentalement avec notre méthode : des bulles peuvent–elles être générées ou ré-excitées avec la même amplitude que précédemment ou a-t-on besoin d'une amplitude supérieure ?

On réalise pour se faire des acquisitions multiples en une position espacées de 30 à 40 secondes environ. Deux exemples sont présentés et analysés dans la suite de cette partie.

IV.2.5.3.2.1 Premier exemple : brebis 6

L'exemple proposé est issu des expériences sur la brebis 6. La fréquence de répétition des excitations de forte amplitude est fixe pour toutes les acquisitions successives et vaut : 293Hz. Le nombre de tir par acquisition est fixe également : 35 tirs successifs. Pour chaque acquisition, la séquence de génération-détection dure donc ~123ms. En réalisant un déclanchement manuel de la séquence (synchronisation avec la respiration), une fois les données rapatriées et enregistrées, on atteint une période de répétition des acquisitions de 40±10s.

Pour représenter les évènements qui se déroulent dans le milieu sur les acquisitions successives, on choisit ici de reporter en échelle de couleur les signaux RF passifs sur une voie et pour chacun des tirs successifs (Figure IV-30).

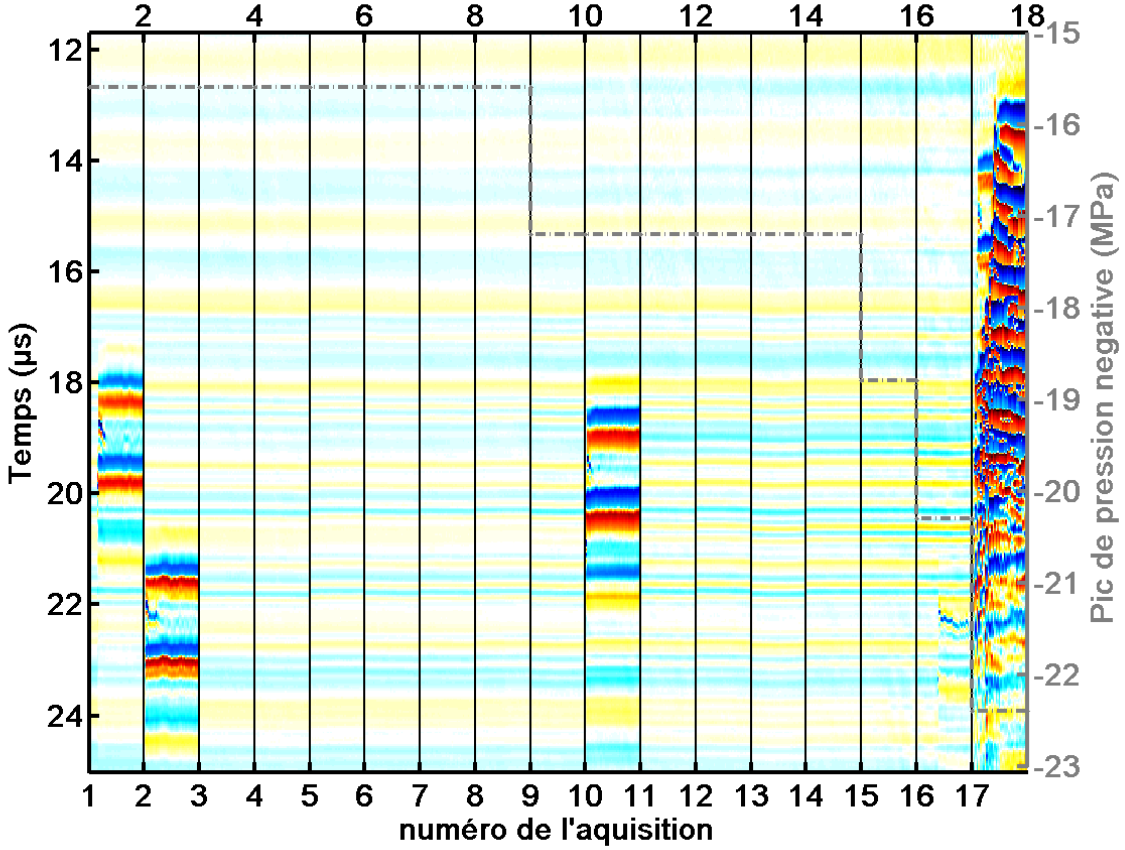


Figure IV-30 Signaux RF passif collectés sur la voie de réception 32 du réseau de détection. Les signaux ne sont pas filtrés, mais on choisit d'afficher une fenêtre temporelle comportant uniquement les premiers signaux de bulle. La ligne en escalier grise correspond à la valeur du pic de pression négative au foyer du monoélément de thérapie pour chaque acquisition.

Il apparaît sur cette position qu'un évènement de nucléation peut être détecté au 6^{ième} tir de la première acquisition, puis dés le premier tir pour la seconde acquisition à la même amplitude d'excitation. Aucun évènement n'est ensuite détecté pour les 6 acquisitions suivantes à la même amplitude : les signaux RF sont similaires d'un tir à l'autre. Ces 6 acquisitions correspondent à un intervalle de temps d'environ 3 minutes. L'amplitude de l'excitation est ensuite augmentée pour la 9^{ième} acquisition et pour les 5 suivantes. Des évènements de cavitation sont détectés pour la 10^{ième} acquisition seulement, mais on peut noter un changement persistant dans les signaux RF vers t ≈ 19µs au-delà de la 11^{ième} acquisition par rapport à la 9^{ième} acquisition (toutes ces acquisitions sont faites à pression excitatrice constante). L'amplitude est à nouveau augmentée sans qu'aucun évènement de nucléation de bulle ne soit détecté, puis augmentée de nouveau conduisant à un signal de nucléation faible pour l'acquisition 13. La formation d'un nuage est détectée sur l'acquisition 17. Ce nuage est visible par ailleurs sur l'image B-mode acquise quelques secondes après la

fin de l'acquisition 17 (Figure IV-31), alors que les bulles générées lors des autres acquisitions ne sont pas détectables sur les images B-mode correspondantes (Figure IV-31). Le nuage est également bien visible sur les images de modulation d'amplitude acquises après de 35^{ième} tir de la 17^{ième} acquisition (Figure IV-32). Les bulles apparaissant sur la 10^{ième} acquisition sont peu visibles sur l'image AM, mais on peut distinguer un point brillant en bas à gauche du losange blanc matérialisant le point focal.

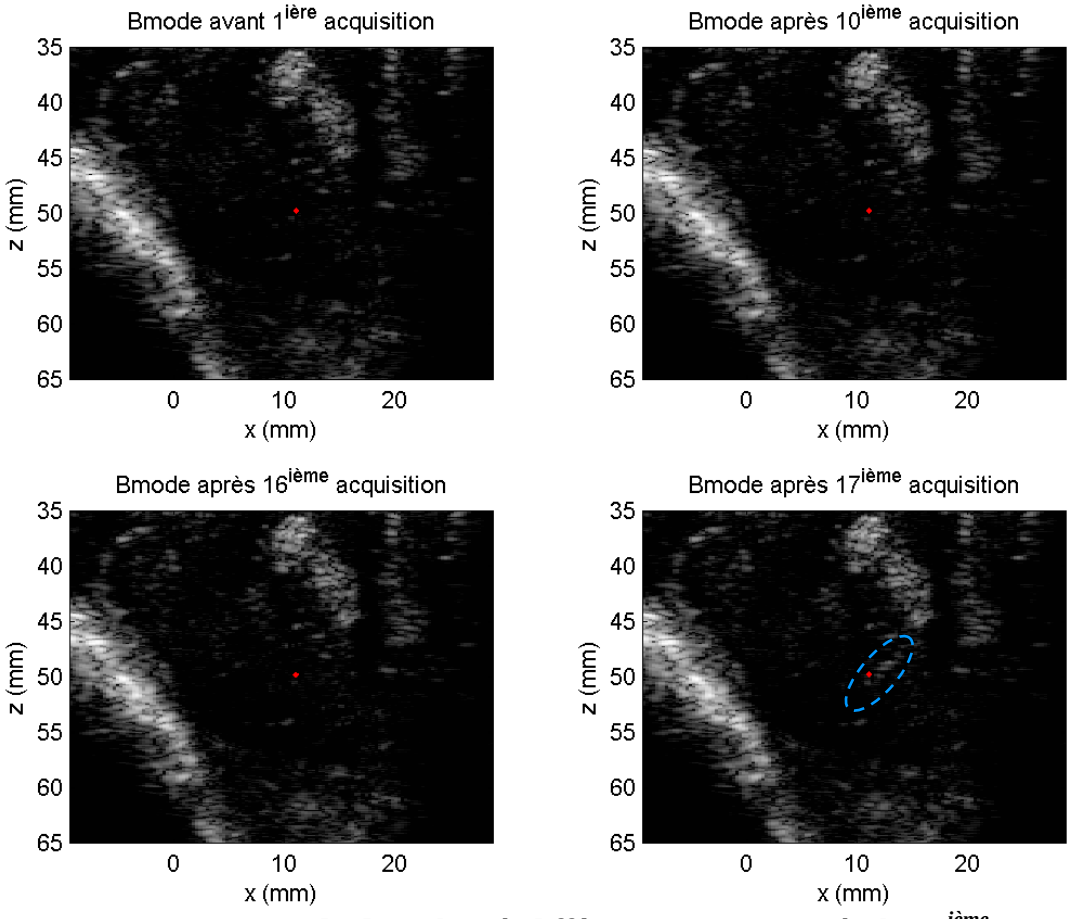


Figure IV-31 Images B-mode du milieu à différents instants. Après la 17^{ième} acquisition une zone hyperéchogène nouvelle est visible sur l'image B-mode (entourée en bleu)

Les acquisitions successives sur cette position semblent indiquer qu'il n'y a pas de repeuplement de nucléi dans le milieu sur des durées de plusieurs minutes. Cependant, il apparaît que des bulles peuvent nucléer à la même position si l'on augmente l'amplitude de l'excitation. Le changement dans les signaux RF passifs à l'issue de l'acquisition 10 n'est pas visible en tant que zone hyperéchogène sur les images B-mode. On peut cependant supposer qu'il est du à des bulles restant en place dans le milieu. Le nuage formé à l'issu de l'acquisition 17 peut être détecté sur les images B-mode comme zone hyperéchogène.

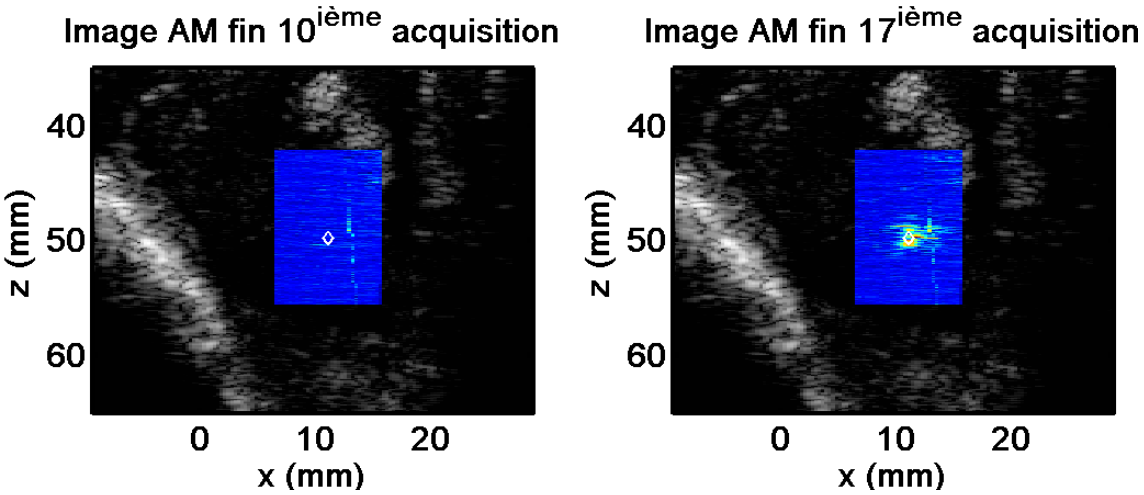


Figure IV-32 Superposition de l'image B-mode et d'une image de modulation d'amplitude (AM) acquise après le 35^{ième} tir pour les acquisitions 10 et 17. Les images AM sont renormalisées par rapport au maximum des deux. La ligne présente sur l'image AM après la 10^{ième} acquisition est dû à du bruit électronique, on la retrouve sur l'image AM après la 17^{ième} acquisition.

IV.2.5.3.2.2 Second exemple : brebis 7

Un second exemple est analysé. Il provient cette fois des expériences menées sur la brebis 7. Le protocole présenté dans la partie IV.2.5.1 est suivit, à savoir que l'amplitude de l'excitation est augmentée dés lors qu'aucun évènement de nucléation n'est détecté lors d'une acquisition. La fréquence de répétition des excitations de forte amplitude est fixe pour toutes les acquisitions successives et vaut : 293Hz. Le nombre de tir par acquisition est fixe également : 16 tirs successifs. Pour chaque acquisition, la séquence de génération-détection dure donc ~58ms. En réalisant un déclenchement manuel de la séquence, on atteint une période de répétition des acquisitions de : 30±5 s (sauf entre les acquisitions 4 et 5 : 46 s, et entre les acquisitions 6 et 7 : 61 s).

Comme dans l'exemple précédent, on reporte en échelle de couleur les signaux RF passifs sur une voie et pour chacun des tirs successifs (Figure IV-33).

Il apparaît sur cette position que des bulles ont nucléé lors de la 3^{ième} acquisition pour un pic de pression négative au foyer de -17.2MPa. L'acquisition 4 à la même amplitude ne permet pas de nucléer de nouveau des bulles. On ne note pas de différence dans les signaux RF entre les tirs avant nucléation pour l'acquisition 3 et ceux sans nucléation de l'acquisition 4. Des bulles sont ensuite nucléées lors de l'acquisition 5 et les deux suivantes. On note alors une différence entre les signaux RF passifs avant nucléation pour l'acquisition 6, semblables à ceux de l'acquisition 4, et ceux de l'acquisition 8. Deux signaux haute fréquence forts, séparés d'environ 1.5µs apparaissent à l'issu de l'acquisition 6 ($t_1 \approx 16.5\mu s$ et $t_2 \approx 18\mu s$). Ils sont

également visibles sur acquisitions 7, 9 et sur le début des suivantes.

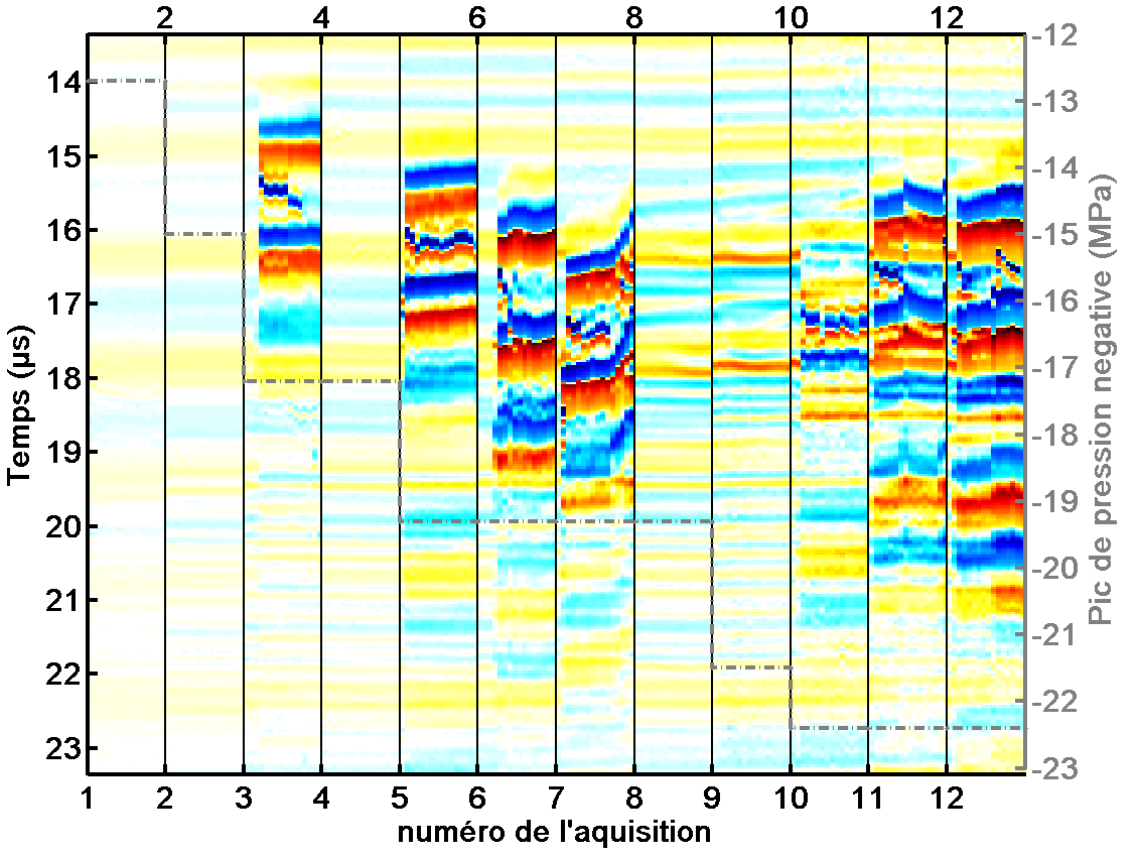


Figure IV-33 Signaux RF passif collectés sur la voie de réception 32 du réseau de détection. Les signaux ne sont pas filtrés, mais on choisit d'afficher une fenêtre temporelle comportant uniquement les premiers signaux de bulle. La ligne en escalier grise correspond à la valeur du pic de pression négative au foyer du monoélément de thérapie pour chaque acquisition.

On observe de manière générale, lors des expériences sur les brebis 7 et 8, que l'on obtient une acquisition pour laquelle on ne détecte pas d'évènement de nucléation après au maximum 2 ou 3 acquisitions pour lesquelles des évènements sont détectés lorsque le pic de pression négative est ≤19.3MPa. Les acquisitions sur cette position indiquent que lorsque des évènements de nucléation puis de cavitation ne sont plus détectables pour une amplitude d'excitation donnée, une augmentation de l'amplitude permet de nucléer ou d'exciter à nouveau des bulles.

Les changements permanents induits sur les signaux RF passif à l'issue de l'acquisition 6 traduisent un changement du milieu. Aucun changement n'est cependant détectable sur les images B-mode acquises quelques secondes après chaque acquisition.

IV.2.5.3.2.3 Interprétation

Pour interpréter les résultats des deux exemples ci-dessus, nous considérons deux scénarios pour le passage d'une acquisition pour laquelle des évènements de nucléations sont détectés à l'acquisition suivante pour laquelle plus aucun évènement n'est détectable :

1) Au cours des 30 secondes séparants les deux acquisitions, les bulles formées peuvent se dissoudre. Leur dissolution peut être totale ou conduire à des nucléi résiduels trop petits pour être activés par une excitation d'amplitude identique. Ou bien les bulles formées peuvent être évacuée par un flux de liquide.
2) Les bulles générées peuvent être stabilisées et grossir par transfert de masse ou coalescence par exemple. Une fois plus grosse, leur taille peut les rendre plus difficile à faire rentrer dans le régime de cavitation inertielle (Figure I-2). Elles restent donc en place dans le milieu et entrent dans un régime de cavitation stable conduisant à un signal passif stable et des images actives stables également. Elles deviennent des diffuseurs constants du milieu pour des excitations d'amplitude identiques.

Selon ces deux scénarii, il faut augmenter l'amplitude pour exciter, à nouveaux, les nucléi ou bulles résiduelles. En augmentant l'amplitude, on peut par ailleurs activer de nouveaux nucléi restés inertes au cours des acquisitions précédentes.

Ces scénarii supposent implicitement qu'il n'a pas de repeuplement en nucléi -de taille suffisante pour être déstabilisé par la même pression négative- dans la zone focale et dans l'intervalle de temps entre les deux acquisitions. Un tel repeuplement n'est pas observé dans nos expériences sur des durées de plusieurs minutes.

Les deux scénarios semblent se dérouler dans le milieu suivant la paire d'acquisitions considérées. Le premier n'implique pas de variation des signaux passifs RF, alors que le second pourrait expliquer les perturbations persistantes observées sur les signaux RF passifs.

La méthode de détection proposée étant basée sur des changements, nous ne pouvons pas détecter de bulles stables, seulement leur conséquence sur l'évolution des signaux passifs.

IV.2.6 Conclusion

L'utilisation de la méthode de détection présentée au Chapitre III nous a permis d'étudier, *in vivo* et avec le système 2, la nucléation de bulles dans les tissus cérébraux et le comportement des bulles une fois générées. Les résultats de cette étude sont cependant approximatifs car il apparaît que la nucléation dans les tissus cérébraux est un phénomène aléatoire. Un nombre important de réalisations indépendantes (≥1000) dans des conditions expérimentales

identiques (même positionnement par rapport à la structure anatomique, même paramètres d'excitation et de détection) serait de ce fait nécessaire pour obtenir une grande précision, ce que ne permettent pas les expériences menées ici à cause du nombre limité de positions indépendantes accessibles sur un encéphale et du compromis effectué sur le nombre d'animaux utilisés. Des résultats significatifs ont cependant pu être obtenus. Tout d'abord, cette étude nous a permis d'observer que la nucléation de bulles dans les tissus cérébraux avec des excitations de quelques cycles n'est possible qu'avec des pressions négatives extrêmes en ultrasons. D'autre part, nous avons remarqué que des excitations successives du milieu peuvent conduire à des évènements de nucléation de bulles impossibles à la même puissance avec une excitation unique. Nous n'avons par ailleurs pas noté d'influence de la fréquence de répétition des excitations dans la gamme 100Hz-300Hz sur le seuil de nucléation ou sur le nombre de tirs successifs avant de la détecter.

Concernant le comportement des bulles à l'issue de leur nucléation, il est semblable aux comportements observés in vitro pour les tirs suivant l'évènement de nucléation, à savoir des dissolutions lentes entre deux tirs successifs. Pour le comportement sur des échelles de temps de l'ordre de la minute, et n'ayant pas de confirmation par une autre méthode de détection, nous ne pouvons être affirmatifs, mais seulement d'envisager des scénarii possibles en regard des résultats obtenus. Il serait utile de reproduire les conditions in vitro sur milieu transparent et avec une méthode optique de mesure de rayon de bulle (microscopie ou diffusion de Mie) pour mieux comprendre les phénomènes mis en jeu.

Si l'on revient au but premier de l'étude, à savoir l'étude de la faisabilité de la génération de bulles à travers le crâne, il apparaît que cette application est difficilement envisageable avec des insonifications courtes. La forte atténuation par l'os -environ -10dB à 660kHz [II-22]- imposerait d'envoyer des amplitudes colossales avec un réseau de thérapie. De telles amplitudes ne sont pas requises pour la thérapie thermique de tumeur, et ne seront donc sans doute pas implémentées sur un système de focalisation transcrânienne, à moins de recourir à l'injection de nuclei dans le milieu (agents de contraste ciblés ou acoustic droplets). Sans injection, cette technique pourrait toutefois être utilisée pour focaliser à travers des structures moins atténuantes, comme les côtes.

IV.3 Conclusion du Chapitre IV

La méthode de détection acoustique combinant détections passives et actives que nous avons développées au cours de ce travail de thèse, nous a permis de détecter des évènements

de nucléation isolés dans des tissus biologiques *in vitro* et *in vivo*. Les études menées sur le sang et les tissus cérébraux nous ont montré que dès lors que l'on est sensible à des évènements uniques de nucléation de bulle, l'initiation de la cavitation acoustique dans un milieu est perçue comme un phénomène aléatoire dont la probabilité d'occurrence dépend de la pression acoustique dans le milieu. Il semble de ce fait réducteur de définir le seuil de nucléation d'un milieu en donnant une valeur unique de pression, comme le propose la plupart des articles s'intéressant à la cavitation en milieu biologique. Nous avons par ailleurs montré que les nucléi pouvant être déstabilisés avec les amplitudes de pression acoustique les plus faibles, ne sont pas densément présents dans les tissus biologiques. De ce fait, le volume insonifié et la répartition de la pression acoustique dans ce volume sont des paramètres importants dont il faut tenir compte pour définir un seuil. Pour un transducteur focalisé, rappelons qu'à ouverture relative constante le volume focal est proportionnel à la longueur d'onde ultrasonore au cube (en faisant l'hypothèse d'une propagation linéaire). Il est donc inversement proportionnel à la fréquence au cube. Ainsi pour une même pression acoustique au foyer, la probabilité de nucléation avec des transducteurs d'ouverture relative constante sera, pour des raisons purement géométriques, plus grande (ou égale si la probabilité est nulle ou certaine) à fréquence faible.

La dépendance de la nucléation de bulle en fonction de la fréquence d'excitation peut aussi avoir des origines physiques (dynamique de bulle) dont nous avons déjà fait mention dans le I.2.2.3. La prise en compte des dépendances en fréquence et en pression acoustique, ainsi que la taille de bulle initiale dans un modèle théorique de dynamique de bulle a conduit Apfel et Holland [IV-18] à définir une taille de bulle $R_{opt}(f)$ dont le seuil de cavitation inertielle est le plus bas en amplitude de pression négative(notée $P_{opt}(f)$), à une fréquence f donnée et pour une excitation unique d'un seul cycle. Cette taille fut évaluée en prenant les paramètres physiques de l'eau et du plasma sanguin, et une dépendance de P_{opt} en fonction de la fréquence fut dérivée :

$$\frac{(P_{opt})^{\alpha}}{f} = \beta \qquad \text{(eq. IV-13)}$$

avec P_{opt} en MPa et f en MHz , et α et β deux constantes. α vaut 2.1 pour l'eau et 1.67 pour le plasma sanguin et β est déterminé comme étant égal à 0.06 pour l'eau est 0.13 pour le sang.

En prenant α=2, un indexe fut dérivé de ces considérations théoriques : l'index mécanique (MI)

$$MI = \frac{\left|P_{neg}\right|}{\sqrt{f_c}} \qquad \text{(eq. IV-14)}$$

Avec P_{neg} le pic de pression négatif en MPa, et f_c la fréquence centrale de l'onde ultrasonore en MHz. Une valeur supérieure à 0.7 de cette index est considérée par Apfel et Holland [IV-18] comme pouvant induire la cavitation inertielle en supposant une distribution large de taille de bulle dans le milieu, incluant le rayon $R_{opt}(f_c)$. Il s'agit là d'une valeur purement théorique.

D'un point de vue pratique et par mesure de précaution vis-à-vis d'induction de cavitation inertielle dans les tissus humain, la FDA (Food and Drug Administration, organisme de norme américain) impose à l'heure actuelle (2010) que, pour les échographes diagnostiques, l'index mécanique n'excède pas 1.9. Pour une fréquence centrale de 660kHz, et un indice mécanique de 1.9, on arrive à un pic de pression négatif de : ~ -1.5MPa. Des évènements de nucléation ont pu être observés *in vitro* sur du sang de porc avec un tel niveau de pression négative. Cependant *in vivo* des pressions négatives bien plus fortes ont dû être utilisées pour détecter des évènements de nucléation. Des évènements de nucléation ont en effet pu être détectés seulement pour des pressions négatives ≤ -12.7MPa, soit un index mécanique supérieur à 15. Par comparaison l'index mécanique maximal atteint avec le monoélément du système 1 sans parvenir à générer de bulle *in vivo* vaut : 4.3.

Le travail exposé dans cette partie apporte un outil et des résultats préliminaires qu'il conviendra d'approfondir pour mieux comprendre la cavitation acoustique *in vivo*. Il serait intéressant d'étudier plus en détail la population de nucléi *in vivo* et leur comportement lorsqu'ils sont soumis à des excitations ultrasonores courtes et de forte amplitude, notamment en augmentant la statistique pour pouvoir ajuster les paramètres de modèles basés sur ceux développés dans la partie IV.1.5.

IV.4 Bibliographie du Chapitre IV

[IV-1] US Army Medical Course MD0845100, Immunohematology and Blood Banking I

[IV-2] REECE,WO, Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals, 4th Edition. ISBN: 978-0-8138-1451-3, WILEY-BLACKWELL, Feb 2009

[IV-3] Hematology Reference Intervals, VETERINARY DIAGNOSTIC LABORATORY, COLLEGE OF VETERINARY MEDICINE, OREGON STATE UNIVERSITY. http://oregonstate.edu/vetmed/sites/default/files/CP_Hematology_Reference_Ranges_04_09.pdf

[IV-4] EURELL, J; FRAPPIER, BL, Dellmann's Textbook of Veterinary Histology, 6th edition, BLACKWELL PUBLISHING, 2006

[IV-5] WINDBERGER, U; BARTHOLOVITSCH, A; PLASENZOTTI, R; et al., Whole blood viscosity, plasma viscosity and erythrocyte aggregation in nine mammalian species: reference values and comparison of data, EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY, 88 (3): 431-440, MAY 2003

[IV-6] HERBERT, E; BALIBAR, S; CAUPIN, F, Cavitation pressure in water, PHYSICAL REVIEW E STATISTICAL, NONLINEAR, SOFT MATTER PHYSICS, 74 (4 Pt 1) : 041603, OCT 2006

[IV-7] ANGELSEN, BAJ, Ultrasound Imaging: Waves, Signals and Signal Processing vol. I, EMANTEC AS, 2000 (pp 5.73 -5.75)

[IV-8] CHAMBERS, SD; BARTLETT, RH; CECCIO, SL, Determination of the in vivo cavitation nuclei characteristics of blood, ASAIO JOURNAL, 45 (6): 541-549, NOV-DEC 1999

[IV-9] YOUNT, DE; YEUNG, CM; INGLE, FW, Determination of the radii of gas cavitation nuclei by filtering gelatine, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 65 (6): 1440-1450, 1979

[IV-10] YOUNT, DE, On the elastic properties of the interfaces that stabilize gas cavitation nuclei, JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, 193 (1): 50-59, SEP 1997

[IV-11] YOUNT, DE, On the evolution, generation, and regeneration of gas cavitation nuclei, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 71 (6): 1473-1481, 1982

[IV-12] DENG, CX; XU, QH; APFEL, RE; et al. , In vitro measurements of inertial cavitation thresholds in human blood, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 22 (7): 939-948, 1996

[IV-13] IVEY, JA; GARDNER, EA; FOWLKES, JB; et al. , Acoustic generation of intraarterial contrast boluses, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 21 (6): 757-767, 1995

[IV-14] CANNEY, MS; KHOKHLOVA, VA; BESSONOVA, OV; et al. , Shock-induced heating and millisecond boiling in gels and tissue due to high intensity focused ultrasound, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 36 (2): 250-267, FEB 2010

[IV-15] PETERS, M; JASPERS-FAYER, F, A laboratory manual for dissection of sheep brain, THE UNIVERSITY OF GUELPH, 2002, http://131.104.216.80/faculty/peters/labmanual/PrintSheepBrain.html

[IV-16] BUTLER, BD; HILLS, BA, Lung as a filter for microbubbles, JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY, 47 (3): 537-543, 1979

[IV-17] FRY, FJ; BARGER, JE, Acoustical properties of the human skull, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 63, 1576–1590, 1978

[IV-18] APFEL, RE; HOLLAND, CK, Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, low-duty cycle diagnostic ultrasound, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 17 (2): 179-185, 1991

Chapitre V. Conclusion générale et perspectives

V.1 Conclusion

Le travail de recherche réalisé au cours de cette thèse s'inscrit dans deux grands projets menés sur le long terme au laboratoire : la thérapie ultrasonore transcrânienne, et l'imagerie échographique ultrarapide. Il profite ainsi de ressources matérielles et de techniques élaborées précédemment, pour étudier un phénomène jusqu'alors peu exploré au sein du laboratoire et de l'équipe médicale : la nucléation acoustique de bulles. De nouvelles méthodes d'étude de ce phénomène méconnu *in vivo* ont ainsi été développées, et ont conduit à une approche nouvelle de la nucléation de bulle dans les tissus vivants.

La nucléation de bulles isolées a tout d'abord été étudiée, dans le cadre d'une application de focalisation adaptative, comme méthode de génération à distance de sources acoustiques actives et quasi-ponctuelles. Les résultats obtenus en générant des bulles par focalisation transcrânienne dans un gel d'agar ont montrés qu'il était possible de corriger de façon optimale les aberrations du crâne lorsque l'opération de retournement temporelle est réalisée sur les ondes ultrasonores émises par ces bulles et enregistrées après leur traversée du crâne. Des excitations brèves (4 cycles) de fréquence centrale 1 MHz et d'amplitude en pression acoustique de 3MPa environ ont alors été utilisées. Les expériences menées ultérieurement, *in vivo* sur des brebis trépanées, nous ont cependant montré que ces conditions ne permettent pas de nucléer des bulles dans le cerveau. En effet, des pressions négatives de -12.7 MPa ont du être atteinte pour détecter des émissions acoustiques de bulles pour des excitations de 2 cycles à 660kHz, et avec une faible probabilité d'occurrence. Le crâne est une barrière très atténuante pour les ultrasons (-12dB à la traversée du crâne), la génération transcrânienne de bulle avec des excitations brèves apparaît donc comme difficile à mettre en œuvre. La méthode développée peut cependant présenter un fort intérêt pour réaliser des corrections d'aberration à travers des milieux moins atténuants, tel que la cage thoracique par exemple. Elle ne peut être envisagée cependant que dans le cadre d'applications thérapeutiques par principe de précaution.

Un outil de détection combinant la détection acoustique passive et active de bulle a également été développé au cours de ces travaux de thèses. Sa sensibilité accrue en comparaison des méthodes existantes jusqu'alors pour la détection dans les tissus biologiques,

a permis de mettre en évidence le caractère probabiliste de la nucléation, et d'en réaliser une première caractérisation pour le sang et les tissus cérébraux. Nous avons ainsi montré que les nucléi activables avec de faibles amplitudes de pression acoustique sont peu concentrés dans les tissus biologiques. Cette donnée joue un rôle important sur la probabilité d'induire la cavitation *in vivo*. La concentration en nucléi est un paramètre généralement éludé dans les études sur la cavitation *in vivo*, et le seuil de cavitation est indiqué par une valeur de pression unique. Cependant sa connaissance pourrait permettre d'élaborer des normes plus proches des réalités expérimentales, ce qui concerne la sécurité des ultrasons pour le diagnostique.

V.2 Perspectives

Comme pour tout travail exploratoire, les résultats obtenus au cours de cette thèse laissent en suspend de nombreuses questions, qui sont autant de perspectives. Nous en citerons deux qui nous semblent majeures, et qui ont déjà été évoquées au fil des chapitres.

Premièrement, les enregistrements passifs réalisés lors de la nucléation de bulles par des impulsions brèves nous ont permis de supposer une dynamique de bulle lors cet évènement. Les données passives ne permettent cependant d'accéder qu'aux phases conduisant à des émissions acoustiques fortes, le reste de la dynamique ne pouvant être obtenu qu'à l'aide de modèles. Les hypothèses sur la dynamique mériteraient donc une confirmation expérimentale en utilisant une méthode optique (diffusion de Mie ou caméra ultrarapide) permettant d'accéder à des mesures du rayon de la bulle lors sa nucléation dans un milieu transparent tel que la gélatine. En comparant les mesures optiques aux enregistrements ultrasonores passifs, ceci contribuerait à mieux comprendre l'origine physique des émissions acoustiques et la dynamique d'une bulle lors de sa nucléation acoustique. La transformation d'un nucléus en bulle manque de données expérimentales à comparer aux modèles théoriques existants.

En ce qui concerne les tissus biologiques, les travaux présentés dans le Chapitre IVmontrent que des mesures expérimentales de la probabilité de nucléation peuvent être réalisées en utilisant la méthode de détection mise au point. De plus, l'utilisation de modèle, ajustant ces mesures, peut permettre d'accéder à la distribution de nucléi, et donc à une connaissance de la population de nucléi dans les tissus. Des études statistiques plus poussées sont à envisager avec l'outil mis en place, et devrait intéresser la communauté ultrasonore, mais également celle de la décompression hyperbare. L'insonification de différents tissus et après différentes préparations (exercice physique, oxygénation, traitement chimique …) peut être envisagée afin d'investiguer la variabilité de la population de nucléi [I-4].

Chapitre VI. Ouverture : extension aux autres régimes de nucléation acoustique

Nous nous sommes concentrés dans les travaux présentés dans ce manuscrit sur le mécanisme de formation des bulles par diminution de pression, et en utilisant des excitations ultrasonores brèves. D'autres mécanismes et formes d'onde posent question pour la nucléation *in vivo*, et peuvent être envisagés pour des amplitudes de pression acoustique plus faibles. Citons notamment la nucléation par hyperthermie en régime d'insonification longue, et la nucléation en régime d'onde stationnaire. Des expériences très préliminaires ont été menées au cours de cette thèse sur ces deux modes, et montrent la nécessite pour gagner en sensibilité de développer des méthodes de détection appropriées. Nous proposons dans ce chapitre d'ouverture deux exemples et les conclusions préliminaires qui en découlent.

VI.1 Occurrence de la cavitation en régime continu : hyperthermie

Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre I, la nucléation de bulles peut être induite par une augmentation de la température des tissus biologiques. Des insonifications ultrasonores longues (de l'ordre de la seconde), mais avec des pressions acoustiques plus faible que celles utilisés in vivo dans ce manuscrit, peuvent être responsables de cette hyperthermie.

Nous présentons ici une expérience de génération de bulles par hyperthermie menée *in vivo* dans le cerveau d'une brebis. Le système 2 est utilisé et l'excitation dure 21 secondes (rapport cyclique de 98%). La pression acoustique au foyer est de : 8.9MPa / -6MPa (pic positif/pic négatif mesurés dans l'eau), notons que ces niveaux de pression ne nous ont pas permis de détecter d'évènements de nucléation pour des insonifications de 2 cycles. Il n'y a pas à l'heure actuelle de méthode acoustique fiable permettant de détecter les premiers évènements de nucléation. Des images actives « classiques » sont cependant acquises toutes les secondes pour détecter l'évolution du nuage de bulles. Elles sont constitués de la combinaison d'images acquises avec 9 ondes planes inclinées entre -4° à 4° par pas de 1°.

Les images B-mode acquises avant et après l'excitation de forte intensité sont présentées sur la Figure VI-1. Une zone hyperéchogène et étendue est clairement formée, correspondant à la génération d'un nuage de bulles.

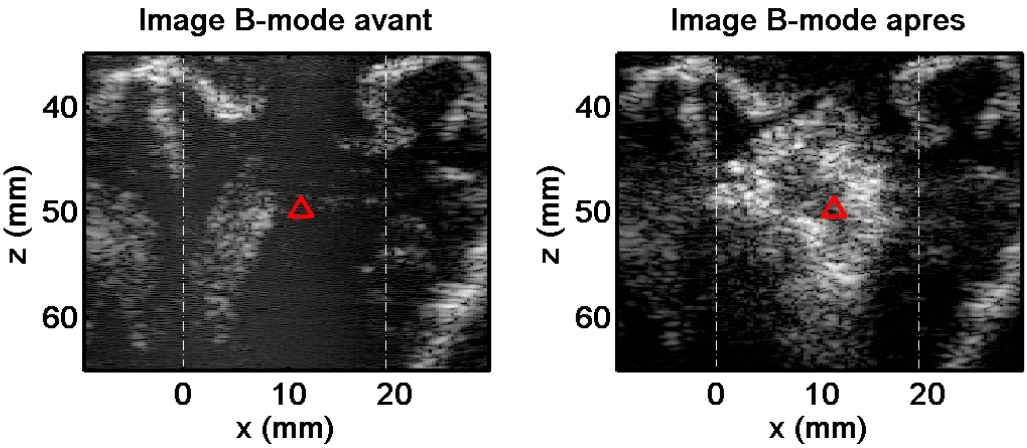


Figure VI-1 Image Bmode avant et après le traitementd'hyperthermie. L'échelle de gris est logarithmique et s'étend entre 0dB et -40dB

Les images acquises, toutes les secondes (Figure VI-2), montrent que des bulles ne peuvent être détectées sur les images actives qu'après 9 secondes (à 98% du temps) d'insonification haute intensité. Le nuage évolue ensuite jusqu'à occuper une grosse portion de l'espace.

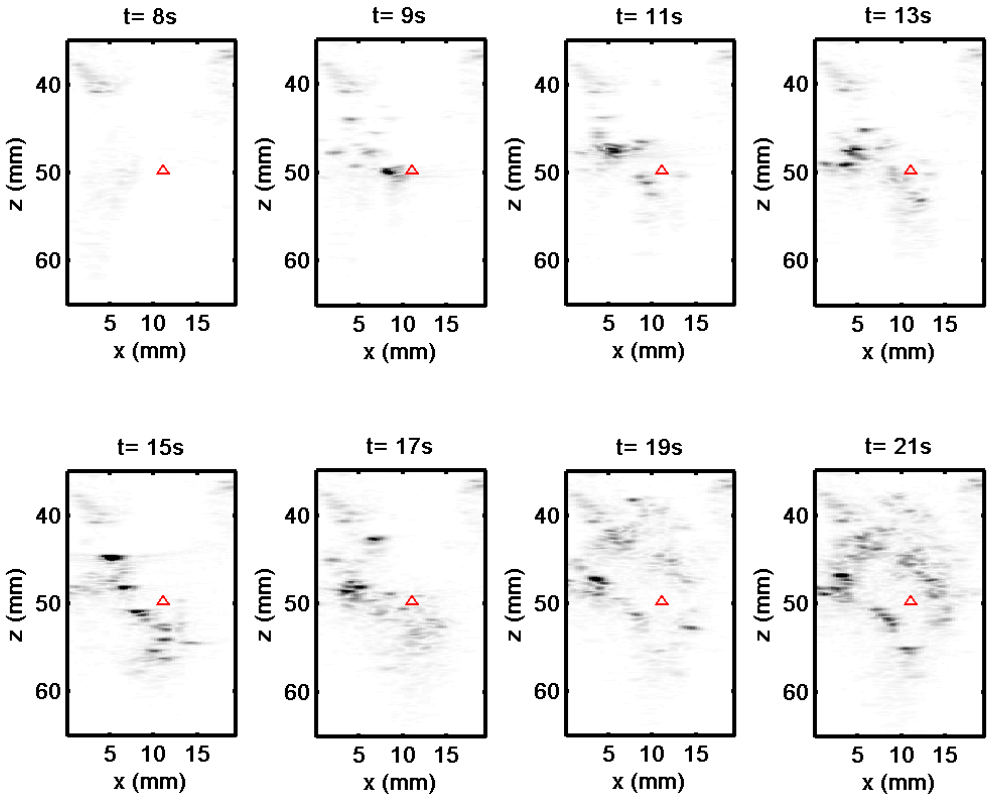


Figure VI-2 Images intermédiaires, prises toutes les secondes. L'échelle de gris est linéaire, et la même échelle est conservée pour toutes les images

Ces résultats montrent que la nucléation de bulles peut être obtenue à plus basse pression acoustique dans le régime d'hyperthermie. Les mouvements de l'animal sur des échelles de la seconde ne permettent pas de calculer des images ACD. La détection de la nucléation des premières bulles nécessite de gagner en sensibilité, et donc de développer d'autres méthodes

acoustiques de détection adaptées. L'utilisation de séquences ultrarapide pourrait permettre de collecter les informations pertinentes et de réaliser le suivi des bulles générées. Ces méthodes seront importantes pour la surveillance de la nucléation lors des thérapies thermiques ultrasonores.

VI.2 Occurrence de la cavitation en régime continu : onde stationnaire

Pour de nombreuses applications médicales, la propagation des ultrasons se fait dans des cavités fermées (boite crânienne pour thérapie thermique ou sonothrombolyse [VI-2], par exemple). Du fait des interfaces solides, des champs stationnaires peuvent alors être créés. Le comportement des bulles dans un champ ultrasonore stationnaire diffère par rapport à un champ propagatif. En effet, sous l'influence des forces de Bjerknes, les bulles, de rayon plus petit que le rayon résonnant, sont attirées par les ventres de pression, et les bulles plus grosses que la taille résonnante tendent à migrer vers les nœuds. Ce qui conduit à la formation de motifs de bulles matérialisant le champ stationnaire de pression dans un milieu liquide.

Les petites bulles sont généralement associées à des évènements de cavitation plus énergétiques que les grosses bulles et donc peuvent avoir un impact plus fort sur le milieu. De plus, les évènements de cavitation violents ne peuvent se produire que dans les ventres de pression ce qui conduit à une localisation des effets. Par ailleurs, les grosses bulles peuvent réfléchir le champ acoustique et donc le perturber.

En ce qui concerne la nucléation de bulles, Azuma *et al* [VI-1] ont pu détecter dans l'eau la formation de bulles dans un champ stationnaire proche de la surface d'un crâne pour des insonification à 617kHz de 10ms (rapport cyclique 10%) et des pressions acoustiques de 274kPa (2.5W/cm^2). De notre coté, nous avons mené une expérience simple de formation d'onde stationnaire entre deux plaques de métal (schéma de gauche, Figure VI-3) avec un transducteur carré plan de fréquence centrale 560kHz. Les insonifications utilisées comportent alors 190 000 cycles (=340ms) et sont répétées toutes les 1.5s (rapport cyclique 23%). La formation de bulles est détectée par visualisation optique et à l'œil nu : les bulles diffusent la lumière d'une source de lumière blanche fibrée (Fiber-Lite MI-152 High Intensity Illuminator 150 W). Dans l'eau, on observe l'apparition de bulles dans le milieu pour une pression acoustique mesurée en régime propagatif de 60kPa environ. Ces bulles se repartissent sur des bandes (Figure VI-3), marquant ainsi la présence de ventres et de nœuds de pression.

Cependant, si l'on prend un film de la formation de bulle on s'aperçoit que les bulles peuplant le milieu sont en fait issues d'évènements de nucléation sur la paroi et migrent dans le champ de pression à partir de celle-ci. En remplaçant l'eau, milieu liquide par un gel de gélatine, transparent lui aussi mais viscoélastique, nous n'avons pas pu observer à l'œil nu de bulles formées dans le volume.

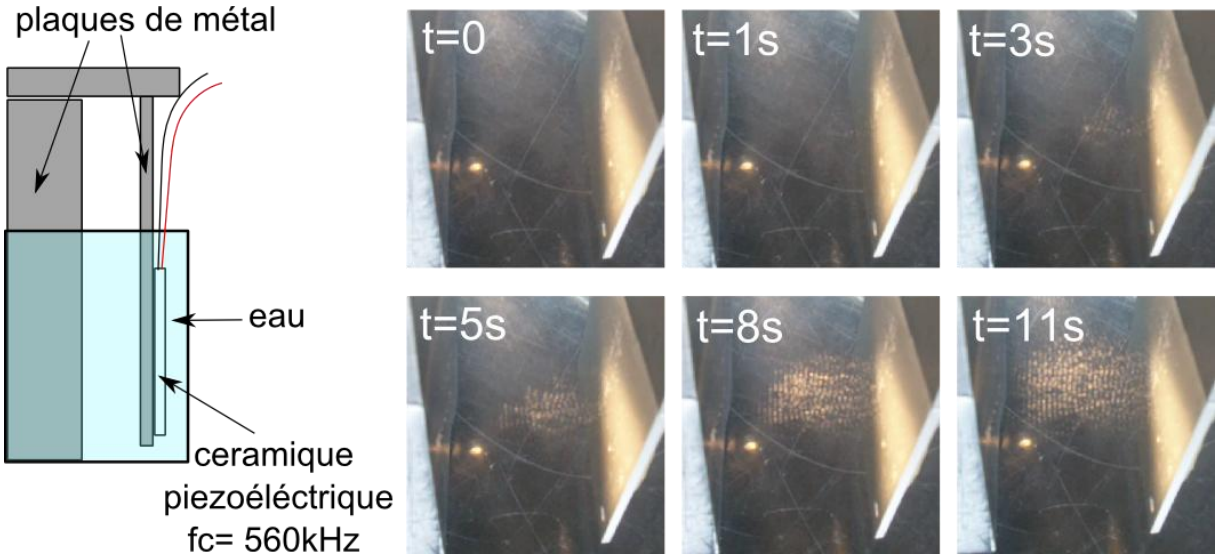


Figure VI-3 Expérience de formation de bulles en onde stationnaire. A gauche, schéma du dispositif expérimental. A droite, images extraites du film de formation des bulles.

Cette simple expérience pose la question de l'extrapolation des résultats d' Azuma *et al* [VI-1] *in vivo*. Une étude plus poussée dans des milieux à mobilité réduite serait nécessaire et présente un intérêt pour expliquer les études réalisées en sonothrombolyse [VI-2]. Ici encore une méthode de détection appropriées devra être mise en œuvre.

Au vu des résultats obtenus dans ce manuscrit, remarquons que même si l'amplitude de pression acoustique est double dans les ventres de pression par rapport à une onde propagative produite par la même source, elle est constamment nulle dans les nœuds de pression. Ainsi, le volume soumis à des amplitudes de pression acoustique supérieure ou égale à celle obtenue avec ondes propagatives en est 30% plus faible en onde plane stationnaire. La question de densité de nucléi entre de ce fait en jeu pour la nucléation.

[VI-1] AZUMA, T; KAWABATA, K; UMEMURA, S; et al. , Bubble generation by standing wave in water surrounded by cranium with transcranial ultrasonic beam, JAPANESE JOURNAL OF APPLIED PHYSICS PART 1-REGULAR PAPERS BRIEF COMMUNICATIONS & REVIEW PAPERS, 44 (6B): 4625-4630 Part 1 Sp. Iss. SI, JUN 2005

[VI-2] BARON, C; AUBRY, JF; TANTER, M; et al. , SIMULATION OF INTRACRANIAL ACOUSTIC FIELDS IN CLINICAL TRIALS OF SONOTHROMBOLYSIS, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 35 (7): 1148-1158, JUL 2009

Publications

Articles

GÂTEAU, Jérôme; MARSAC, Laurent ; PERNOT, Mathieu ; AUBRY, Jean-Francois ; TANTER, Mickaël ; FINK, Mathias, Transcranial ultrasonic therapy based on time reversal of acoustically induced cavitation bubble signature. IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, 57 (1) : 134-44, JAN 2010 (Epub 2009 Sep 18)

GÂTEAU, Jérôme; AUBRY, Jean-Francois; PERNOT, Mathieu; FINK, Mathias and TANTER, Mickaël, Combined Passive Detection and Ultrafast Active Imaging of cavitation events induced by short pulses of high intensity ultrasound» Accepté pour publication dans IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL

Conférences

2010 IEEE International Ultrasonics Symposium Octobre 2010 San Diego, USA	*Combined Passive Detection and Ultrafast Active Imaging of single cavitation events using Ultrafast ultrasound scanners* Gâteau J, Aubry JF, Pernot M, Chauvet D, Boch, AL, Fink M, Tanter M. Présentation orale faite par Aubry JF
10th International Symposium on Therapeutic ultrasound Juin 2010 Tokyo, Japon	*Synchronized passive imaging of single cavitation events* Gâteau J, Aubry JF, Pernot M, Chauvet D, Boch, AL, Fink M, Tanter M. Présentation orale et proceeding **Prix obtenu:** ISTU society's 2010 Student Award
9th International Symposium on Therapeutic ultrasound Septembre 2009 Aix-en-provence, France	*Acoustic fields involved in clinical trials of sonothrombolysis: investigation of the TRUMBI device* Aubry JF, Gâteau J, Tanter M, Fink M, Meairs S. Présentation orale faite par Aubry JF

7th International Symposium on Cavitation Aout 2009 Ann Arbor, MI, USA	*Imaging the effect of acoustically induced cavitation bubbles on the generation of shear-waves by ultrasonic radiation force* Gâteau J, Pernot M. , Tanter M., Fink M. Présentation orale et peer-reviewed proceeding *Acoustically induced and controlled micro-cavitation bubbles as active source for transcranial adaptive focusing* Gâteau J, Marsac L, Aubry JF, Pernot M, Tanter M, Fink M. Présentation orale et peer-reviewed proceeding
2008 IEEE International Ultrasonics Symposium Novembre 2008 Beijing (Pekin), Chine	*Reaching the optimal focusing and steering capabilities of transcranial HIFU arrays based on time reversal of acoustically induced cavitation bubble signature.* Gâteau J, Marsac L, Aubry JF, Pernot M, Tanter M, Fink M. Présentation orale, poster et proceeding (pages: 1171-1174) **Finaliste** de la « Student competition ».
8th International Symposium on Therapeutic ultrasound Septembre 2008 Minneapolis, MN, USA	*Cavitation bubble generation and control for HIFU transcranial adaptive focusing* Gâteau J, Marsac L, Aubry JF, Pernot M, Tanter M, Fink M Présentation orale et proceeding (volume: 1113 pages: 18-23)

Titre : Imagerie ultrasonore ultrarapide d'évènements de cavitation : application en thérapie par ultrasons et imagerie de détection

Résumé : L'initiation de la cavitation dans un milieu aqueux se traduit par l'apparition d'une ou plusieurs inclusions gazeuses micrométriques. Elle peut être obtenue acoustiquement par activation de nucléi, et est alors nommée nucléation acoustique de bulles. Nous nous intéressons à la nucléation induite par excitation brève (quelques cycles) et de forte amplitude (ordre du MPa). Les bulles, créés par la dépression acoustique, sont transitoires (dissolution).

Les propriétés des tissus biologiques en terme de nucléation de bulles sont peu connues. Elles sont accessibles acoustiquement, car la formation d'une bulle engendre l'apparition d'un nouveau diffuseur, détectable activement (échographie). De plus, chaque évènement de cavitation conduit à une émission acoustique, enregistrable en écoute passive. Ce travail de thèse utilise l'imagerie ultrasonore ultrarapide (acquisition simultanée à forte cadence sur un réseau de transducteurs) afin de détecter et étudier les évènements de cavitation.

D'une part, la nucléation de bulles isolées et leur détection passive à travers le crâne permettent, via le retournement temporel, d'optimiser la focalisation adaptative pour une thérapie ultrasonore non invasive du cerveau. D'autre part, la formation de bulles dans les tissus biologiques diffusants (muscle) et leur dissolution sont détectées avec une grande sensibilité en combinant détection passive et active. Des expérimentations *in vivo* sur encéphale de mouton, et *in vitro* sur sang animal montrent de plus le caractère aléatoire de la nucléation dans les tissus biologiques, et le recourt à des pressions négatives fortes (< -12MPa) pour observer son occurrence *in vivo*.

Title : Ultrafast ultrasound imaging of cavitation events: application to ultrasonic therapy and detection mapping.

Abstract : The onset of cavitation activity in an aqueous medium is linked to the formation of gas/vapour-filled cavities of micrometric size. This formation can be acoustically mediated and is then called acoustic bubble nucleation. We focus here in the activation of seed nuclei by short (a few cycles) and high amplitude ultrasonic excitation (order of magnitude MPa). Bubbles are generated during the rarefaction phase of the wave and are transient (they dissolve).

The nucleation properties of biological tissues are little known. However, they can be assessed using ultrasound: the formation of a bubble results in the appearance of a new scatterer (which can be detected with a pulse-echo detection), and each cavitation event generates an acoustic emission (detected with passive reception). In n this PhD manuscript, we use ultrafast ultrasound imaging (simultaneous acquisition on an array of transducers with a high frame rate) to detect cavitation events.

Two *in vitro* applications were first validated. On one hand, bubble nucleation was performed through a human skull, and transcranial passive detection of a single cavitation event was used in a time reversal process to optimize adaptive focusing for thermal therapy of brain tissue. On the other hand, the formation and dissolution of bubbles in scattering biological tissues (muscle) were detected with a high sensitivity by combining passive detection and ultrafast active imaging. Finally, *in vivo* experiments on sheep's brain, and others *in vitro* on animal blood showed that nucleation in biological tissue is a random phenomenon, and high negative pressure are mandatory to initiate nucleation *in vivo* (< -12MPa).