



HAL
open science

Nouvelles techniques de thérapie ultrasonore et de monitoring

Mathieu Pernot

► **To cite this version:**

Mathieu Pernot. Nouvelles techniques de thérapie ultrasonore et de monitoring. Physique [physics]. Université Paris-Diderot - Paris VII, 2004. Français. NNT : . pastel-00000992

HAL Id: pastel-00000992

<https://pastel.hal.science/pastel-00000992>

Submitted on 10 Mar 2005

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

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

**UNIVERSITE PARIS 7 - DENIS DIDEROT
UFR SCIENCES**

Année 2004

N° attribué par la bibliothèque

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS 7
Spécialité **Acoustique Physique**

présentée le 12 Octobre 2004 par

Mathieu Pernot

Nouvelles techniques de thérapie ultrasonore et de monitoring

devant le jury composé de

M. Claude Boccara	
M. Dominique Cathignol	Rapporteur
M. Mathias Fink	Directeur de thèse
M. Pascal Laugier	
M. Chrit Moonen	Rapporteur
M. Mickaël Tanter	

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à Mathias Fink pour son accueil au Laboratoire Ondes et Acoustique et pour la confiance qu'il m'a accordée pendant ces trois années. Cette thèse a été encadrée par Mathias Fink, mais aussi par Mickaël Tanter et Jean-François Aubry qui m'ont permis d'effectuer ce travail dans de conditions idéales. Merci à tous les trois pour votre disponibilité, vos conseils et vos encouragements qui furent essentiels à la réalisation de cette thèse. Merci également pour la liberté d'action et d'autonomie dont j'ai pu bénéficier pendant ces trois années.

Je remercie M. Dominique Cathignol et M. Chrit Moonen d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse. Je remercie également MM. Claude Boccara, Pascal Laugier et Mickaël Tanter d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

Ce travail de thèse est avant tout le résultat de nombreuses collaborations. Je voudrais chaleureusement remercier tous les membres du Laboratoire Ondes et Acoustique et plus particulièrement l'équipe médicale, Mickaël Tanter, Jean-François Aubry, Jeremy Bercoff, Kendall Waters, Gabriel Montaldo, Delphine Palacio, Jean-luc Gennisson et François Vignon.

J'exprime ma plus vive reconnaissance à Anne-laure Boch et Michèle Kujas (Hôpital de la Pitié Salpêtrière) pour leur précieuse collaboration. Merci également à toute l'équipe du CERA (Institut Montsouris), en particulier Luc Behr et Virginie Macalet, pour leur accueil, leur disponibilité et leur aide. Je remercie Olivier Le Baron et Rémi Berriet (IMASONIC), pour le développement des sondes ultrasonores.

Merci enfin aux stagiaires que j'ai eu l'occasion d'encadrer, Julien Porquet, Sophia Elasri, Florent Andre et Charles Tuchendler.

Sommaire

1	Introduction	5
1.1	Thérapies par ultrasons focalisés	6
1.1.1	Potentiel médical des ultrasons focalisés	6
1.1.2	Historique	6
1.1.3	Génération des ultrasons focalisés	7
1.2	Effets biologiques des ultrasons focalisés	8
1.2.1	Chirurgie ultrasonore ou ablathermie	8
1.2.2	Hyperthermie douce	10
1.3	Objectifs de la thèse	11
1.3.1	Guidage et contrôle des thérapies	11
1.3.2	Correction des mouvements	11
1.3.3	Correction des aberrations	12
I	Nouvelles techniques d'imagerie pour la thérapie ultrasonore	15
2	Imagerie compound ultrasonore de température	17
2.1	Introduction	18
2.1.1	Les limites de l'imagerie échographique	18
2.1.2	Imagerie de température	19
2.2	Estimation 2D de température	20
2.2.1	Théorie	20
2.2.2	Algorithme d'estimation de température	22
2.3	Imagerie ultrasonore conventionnelle	22
2.3.1	Montage expérimental	22
2.3.2	Résultats	24
2.3.3	Effet de lentille thermo-acoustique	24
2.4	Imagerie compound	25
2.4.1	Séquences d'imagerie compound	25
2.4.2	Montage expérimental	28
2.4.3	Résultats expérimentaux	28

2.5	Discussion et conclusion	35
3	Contrôle des tissus nécrosés par imagerie d'élasticité	39
3.1	Introduction à la technique de « Supersonic Shear Imaging »	40
3.1.1	L'élasticité des tissus biologiques	40
3.1.2	Principe de la SSI	41
3.2	Expériences et résultats	42
3.2.1	Dispositif expérimental	42
3.2.2	Résultats expérimentaux	44
3.3	Prototype d'Imagerie/Thérapie ultrasonore	46
3.3.1	Système de thérapie	46
3.3.2	Assemblage du système	48
3.4	Discussion et conclusion	49
II	Correction des mouvements	51
4	Correction en temps-réel des mouvements des organes	53
4.1	Introduction	54
4.2	Suivi du mouvement des organes	55
4.2.1	Principe de l'estimation de déplacement en 3D	55
4.2.2	Simulations	57
4.2.3	Expériences et résultats	60
4.3	Thérapie HIFU avec correction de mouvement	63
4.3.1	Correction des mouvements en temps-réel par rétroaction	63
4.3.2	Expériences	65
4.3.3	Traitement d'une zone large	69
4.4	Discussion et conclusion	71
III	Thérapie ultrasonore du cerveau	75
5	Système de thérapie ultrasonore des tumeurs cérébrales	77
5.1	Introduction	78
5.1.1	Effet du crâne	78
5.1.2	Focalisation par retournement temporel	79
5.2	Prototype de puissance	82
5.2.1	Spécifications	82
5.2.2	Simulations	83
5.3	Expériences et résultats	87
5.3.1	Dispositif expérimental	87

5.3.2	Caractérisation du champ acoustique	87
5.3.3	Correction des aberrations	88
5.3.4	Induction de nécroses à travers un crâne humain	91
5.4	Discussion et conclusion	92
6	Expériences <i>in vivo</i>	95
6.1	Introduction	96
6.2	Protocole d'expérimentation	96
6.2.1	Groupe I	97
6.2.2	Groupe II	98
6.3	Dispositif expérimental	98
6.3.1	Modification du réseau	98
6.3.2	Système de couplage	99
6.4	Expériences et résultats	100
6.5	Conclusion	104
7	Prédiction de l'échauffement du crâne	107
7.1	Introduction	108
7.2	Modélisation acoustique du crâne	108
7.2.1	Réalisation des cartes CT	109
7.2.2	Propagation acoustique	109
7.2.3	Propriétés acoustiques	111
7.2.4	Focalisation non-invasive	112
7.3	Modélisation thermique du crâne	114
7.3.1	Bio-heat equation	114
7.3.2	Propriétés thermiques	114
7.3.3	Expériences	115
7.3.4	Validation du modèle	116
7.3.5	Simulation d'un traitement par ultrasons focalisés	118
7.4	Discussion	120
8	Conclusions et perspectives	123

Chapitre 1

Introduction

Sommaire

1.1	Thérapies par ultrasons focalisés	6
1.1.1	Potentiel médical des ultrasons focalisés	6
1.1.2	Historique	6
1.1.3	Génération des ultrasons focalisés	7
1.2	Effets biologiques des ultrasons focalisés	8
1.2.1	Chirurgie ultrasonore ou ablathermie	8
1.2.2	Hyperthermie douce	10
1.3	Objectifs de la thèse	11
1.3.1	Guidage et contrôle des thérapies	11
1.3.2	Correction des mouvements	11
1.3.3	Correction des aberrations	12

1.1 Thérapies par ultrasons focalisés

1.1.1 Potentiel médical des ultrasons focalisés

Le cancer est l'une des premières causes de mortalité dans le monde. La médecine dispose actuellement de trois techniques majeures pour combattre les différents types de cancers : la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie. La chirurgie est une technique d'intervention intrusive, nécessitant des durées d'hospitalisation importantes. De plus, suivant l'emplacement de la tumeur et l'état de santé du patient, l'intervention chirurgicale n'est pas toujours possible. D'autre part, la radiothérapie reste une technique très lourde à mettre en place, car les rayonnements ionisants sont extrêmement toxiques pour les tissus sains, en dépit des progrès de la radiothérapie dite « conformationnelle » dans l'optimisation des doses. Enfin, la chimiothérapie est souvent utilisée en complément aux deux autres techniques, mais son manque de spécificité limite fortement les concentrations appliquées.

Les thérapies par ultrasons focalisés offrent de nouvelles possibilités pour le traitement des cancers, à la fois en chirurgie non-intrusive, mais aussi pour l'activation sélective de médicaments anti-cancéreux. En focalisant les ultrasons dans les tissus biologiques, il est possible d'élever localement la température à distance, sans toucher aux tissus environnants. Les ultrasons focalisés présentent de très nombreux avantages : les ondes ultrasonores peuvent se propager dans le corps humain avec peu d'atténuation, ce qui en fait une technique complètement non-intrusive, permettant de traiter les tumeurs avec un appareil positionné à l'extérieur du corps humain. Deuxièmement, le point de focalisation des ultrasons focalisés peut-être déplacé de manière mécanique ou électronique, indépendamment du patient, permettant de traiter des tumeurs assez grosses. Enfin les dimensions de la zone focale sont de l'ordre du millimètre, ce qui en fait un instrument chirurgical de grande précision.

1.1.2 Historique

La chirurgie non-intrusive par ultrasons focalisés fut proposée dès 1944 par Lynn *et al.* [1] pour des applications de neurochirurgie, puis développée par l'équipe de William Fry [2] dans les années 50. Ces travaux précurseurs montrèrent qu'il était possible de générer par ultrasons focalisés des lésions à l'intérieur du cerveau, à condition d'avoir préalablement retiré l'os du crâne (craniotomie). En 1960, 50 patients atteints de la maladie de Parkinson furent ainsi traités sous anesthésie locale après avoir subi une craniotomie [3]. En dépit de résultats très prometteurs, ces recherches furent abandonnées, probablement en raison de la complexité de l'équipement et de la taille importante de la craniotomie nécessaire. La chirurgie ultrasonore a également été utilisée avec succès depuis le début des années 1980 par l'équipe de Lizzi dans le domaine de l'ophtalmologie pour le traitement des glaucomes [4] et des tumeurs intra-oculaires [5].

Depuis, les recherches sur les ultrasons focalisés ont connu une accélération sensible et ces dernières années de nouvelles applications ont vu le jour. Plusieurs systèmes médicaux sont actuellement commercialisés ou en cours de validation clinique dans divers pays pour proposer

une alternative non intrusive à la chirurgie d'organes très ciblés. Le système Ablatherm développé par l'unité 556 de l'INSERM et la société Edap-Technomed en est certainement l'exemple le plus abouti pour le traitement du cancer localisé de la prostate [6]. Par application d'une sonde endorectale face aux tissus de la prostate, il est possible de brûler une tumeur placée à moins de 1 cm de la sonde. Plus de 1000 patients ont déjà été traités par l'ablatherm avec un taux de succès de plus de 80%. D'autres systèmes sont actuellement à l'étude pour le traitement extracorporel de tumeurs situées plus profondément dans les tissus. Un appareil de thérapie extracorporelle conçu en Chine par la société Chongqing HAIFU, pour le traitement du cancer du sein, des tumeurs hépatiques et rénales [7] est actuellement en phase d'essai clinique. Enfin, un appareil de thérapie ultrasonore couplée à une IRM, développé en Israël par la société Insightec pour le traitement des tumeurs du sein et des fibroïdes utérines, est également en phase d'essai clinique dans plusieurs hopitaux américains.

1.1.3 Génération des ultrasons focalisés

Les ultrasons focalisés peuvent être générés par un transducteur composé d'un ou de plusieurs éléments de matériaux piézoélectriques. Ce transducteur a généralement une forme sphérique, le centre de cette sphère étant appelé le point focal géométrique car les ondes ultrasonores provenant de tous les points du transducteur se retrouvent à cet endroit en phase. L'interférence constructive de toutes ces ondes ultrasonores produit en ce point un effet de focalisation semblable à l'effet de lentille en optique.

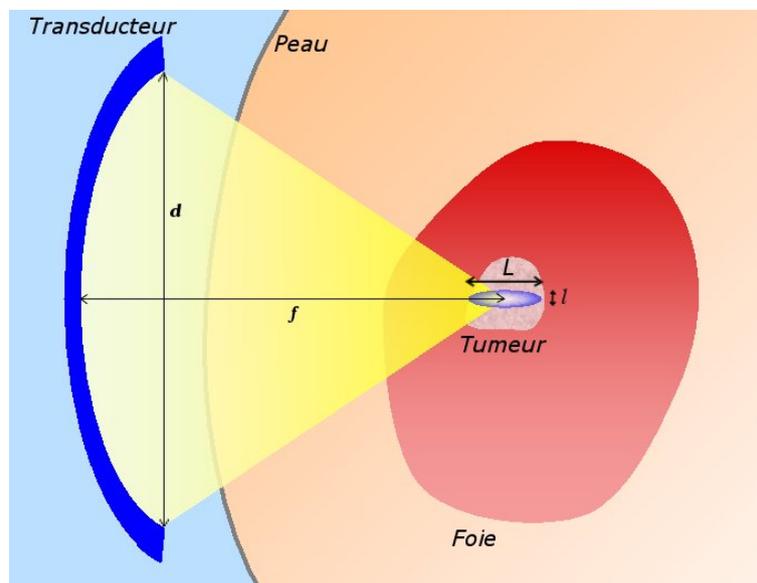


FIG.1.1 – Schéma d'un système de thérapie ultrasonore extracorporelle.

La forme de la zone focale, dans laquelle se concentre l'énergie acoustique, est décrite par la théorie de la diffraction des ondes. Les dimensions de cette tâche focale dépendent ainsi de la

forme du transducteur et de la fréquence utilisée. Pour un transducteur de forme sphérique, la zone focale a une forme allongée de « cigare » dont les dimensions sont données par :

$$l \sim \lambda \frac{f}{d} \quad (1.1)$$

$$L \sim 7\lambda \left(\frac{f}{d}\right)^2 \quad (1.2)$$

où l est la largeur [résolution latérale] et L la longueur [résolution axiale] à $-6dB$ de la zone focale. λ est la longueur d'onde de l'onde ultrasonore, f la distance focale, et d le diamètre du transducteur. Les équations 1.1 et 1.2 montrent en particulier que pour un même transducteur, la tâche focale devient de plus en plus fine à mesure que l'on augmente en fréquence. Mais l'atténuation dans les tissus augmentant également avec la fréquence, la gamme de fréquence utilisable en thérapie ultrasonore reste généralement comprise entre 0.5 MHz et 3 MHz.

Pour traiter l'ensemble de la tumeur il est alors nécessaire de déplacer le transducteur dans l'espace. Une autre solution consiste à utiliser un transducteur constitué de nombreux petits émetteurs indépendants, appelé « phased array ». L'amplitude et la phase de chaque émetteur peuvent être contrôlées individuellement pour que les ondes émises par chaque émetteur arrivent en phase au point désiré. Il n'est alors plus nécessaire de déplacer mécaniquement le transducteur, puisque le point focal peut-être déplacé « électroniquement » par rapport au réseau. Hormis leur coût plus élevé, l'inconvénient principal de ce genre de transducteur est d'induire des lobes de réseau dans le champ diffracté, dûs à la périodicité de la répartition des émetteurs. Il est cependant possible de limiter la formation des lobes de réseau, en utilisant des répartitions semi-aléatoires (voir le chapitre 5).

1.2 Effets biologiques des ultrasons focalisés

1.2.1 Chirurgie ultrasonore ou ablathermie

La chirurgie ultrasonore permet de détruire les tissus par application d'un faisceau ultrasonore de haute intensité focalisé en un point défini du tissu. On parle alors de thérapie par *Ultrasons Focalisés de Haute Intensité* (ou HIFU). L'ablation des tissus est obtenue par une nécrose de coagulation irréversible provoquée par une élévation de température très importante au point focal. Deux effets majeurs sont à l'origine de la destruction cellulaire : un effet purement thermique dû à l'absorption et un effet mécanique de cavitation [8].

1.2.1.1 Effet thermique

Lorsque l'onde ultrasonore traverse un milieu biologique, elle est en partie atténuée. Une part importante de cette atténuation est due au phénomène d'absorption qui provoque la conversion d'une partie de l'énergie ultrasonore en chaleur. L'absorption dépend de plusieurs paramètres tels que la fréquence de l'onde ultrasonore, la nature du tissu et la température [9]. Pour les

tissus biologiques, l'absorption augmente de manière linéaire avec la fréquence. La température d'un tissu au point focal d'un transducteur ultrasonore fonctionnant à la fréquence centrale de 1 MHz peut ainsi atteindre 60°C en quelques secondes.

L'élévation modérée de température dans les tissus biologiques est appelée hyperthermie. Suivant la température et la durée de l'hyperthermie, l'élévation de température peut entraîner des dommages irréversibles dans les tissus, allant jusqu'à provoquer la mort des cellules biologiques. Les mécanismes conduisant à la mort cellulaire par élévation de température sont assez mal connus, mais il est généralement admis que pour des températures restant en dessous de 43°C, les modifications du milieu biologique sont réversibles. Au delà de 43°C, les dommages deviennent irréversibles si l'élévation de température est maintenue suffisamment longtemps. La relation entre la température et la mort cellulaire est une fonction non-linéaire. En observant une relation exponentielle entre la température et le temps d'exposition, Sapareto et Dewey (1984) ont développé un modèle empirique permettant d'estimer les effets biologiques d'un échauffement au cours du temps [10]. Ce modèle les a conduit à introduire le concept de la *dose thermique*, définissant un temps équivalent d'exposition t_{eq,T_r} à une température arbitraire T_r , pour n'importe quelle évolution temporelle de la température $T(t)$:

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

$$avec : \begin{cases} R = 0.25 & \text{si } T < 43^\circ C \\ R = 0.5 & \text{si } T > 43^\circ C \end{cases}$$

Le seuil à partir duquel une nécrose de coagulation est générée, est couramment défini comme étant équivalent à une exposition de 240 minutes à la température de 43°C [11].

1.2.1.2 Cavitation

Le phénomène de cavitation dans un liquide soumis à une brutale chute de pression est bien connu. Cet effet est observé en particulier quand une bouteille de boisson gazeuse est débouchée pour la première fois et qu'un flot de petites bulles apparaît. Une onde de pression peut produire les mêmes effets lors de son passage dans les tissus biologiques. Le phénomène de cavitation peut être créé soit à des endroits où des microbulles sont déjà présentes, soit aux points de faiblesse des tissus appelés *points de nucléation*.

Une fois la bulle formée, elle oscille suivant les variations de pression provenant de l'onde ultrasonore. Son volume peut croître et décroître de façon périodique autour d'un volume d'équilibre, si l'amplitude du champ de pression n'est pas trop élevé (cavitation stable). Au-delà d'un certain seuil de pression, la bulle peut subir de violentes oscillations, une croissance jusqu'à un certain volume puis une réduction très rapide. Au moment du collapse, une onde de choc est émise et la pression peut atteindre 20 000 à 30 000 bars [12]. Cette seconde forme d'activité correspond à la cavitation transitoire. La limite de pression définissant le seuil entre cavitation

stable et instable, dépend de plusieurs paramètres : la température, la proportion de gaz dissous, la pression de vapeur saturante, la tension de surface du liquide.

Les effets de la cavitation stable sur l'élévation de température peuvent être très importants. Les microbulles oscillantes dans le champ de pression captent en effet une partie de l'énergie ultrasonore et la restituent sous forme d'ondes sphériques. Or, les bulles étant des oscillateurs non-linéaires, plus l'intensité du champ de pression est importante, plus l'onde émise par les bulles s'enrichit en harmoniques de la fréquence fondamentale. Ces ondes de fréquences élevées sont absorbées plus fortement que la fréquence fondamentale et participent de manière importante à l'échauffement au point focal.

Les effets de la cavitation transitoire sur les tissus biologiques peuvent être encore plus spectaculaires, le collapse d'une bulle provoquant sur les cellules environnantes des lésions induites par une augmentation de chaleur et de pression locales très importante. Le résultat de la cavitation est souvent observé comme l'apparition de petites lésions disparates [13]. La formation de radicaux libres actifs chimiquement a également été observée [14], ce qui tendrait à augmenter les dommages dans les tissus.

1.2.2 Hyperthermie douce

Historiquement, le premier mode d'hyperthermie étudié utilisait en fait des intensités beaucoup moins élevées, de manière à maintenir les tissus pendant plusieurs dizaines de minutes à 43°C, température de mort cellulaire. Cette méthodologie, connue sous le nom d'*hyperthermie douce*, repose sur des essais expérimentaux *in vitro* ayant montré une sensibilité accrue des cellules malignes à l'élévation de la température. Ce traitement est donc en partie sélectif et ne nécessite pas une très grande précision. Par contre, il est sensible à la perfusion et à la diffusion thermique. La perfusion est ici critique dans la mesure où les cellules malignes sont généralement les plus irriguées (néovascularisation). Il nécessite un contrôle de la température en cours du traitement afin d'assurer une destruction complète des cellules malades. Cependant, ce mode d'hyperthermie n'a pour l'instant pas vraiment donné les résultats escomptés.

Néanmoins, l'hyperthermie douce connaît actuellement un regain d'intérêt, non pour le traitement direct des tissus tumoraux, mais pour l'activation des médicaments thermo-sensibles. Les thérapies géniques, souvent évoquées comme traitement d'avenir contre les cancers, pourraient par exemple bénéficier très avantageusement de l'apport des ultrasons focalisés. Le développement des thérapies géniques se heurte actuellement en effet à une grosse difficulté : le contrôle à la fois spatial et temporel de l'expression des gènes [15]. L'hyperthermie par ultrasons focalisés a ainsi été récemment proposée pour permettre l'activation à distance de l'expression des gènes par le biais d'un promoteur thermo-sensible [16]. Madio *et al* (1998) ont ainsi démontré qu'il était possible d'induire un promoteur thermo-sensible (hsp70) *in vivo* en utilisant des ultrasons focalisés. Ce promoteur est activé à une température supérieure de quelques degrés par rapport à la température du corps humain, mais cette température d'activation restant inférieure à 43°C, aucune lésion irréversible n'est induite directement par les ultrasons.

1.3 Objectifs de la thèse

L'objectif à long terme de ce travail de thèse est d'élargir le champ d'application des ultrasons focalisés dans le domaine médical, pour en faire une technique d'intervention clinique largement acceptée. Pour cela, mon travail de thèse a consisté à développer de nouvelles techniques faisant appel à l'utilisation de réseaux de transducteurs piézoélectriques. Trois domaines furent abordés au cours de cette thèse : le traitement non invasif des tumeurs cérébrales par focalisation trans-crânienne, de nouvelles méthodes d'imagerie pour le guidage et le contrôle des thérapies HIFU, et une technique de correction de mouvement.

1.3.1 Guidage et contrôle des thérapies

La première partie de ce manuscrit est consacrée aux problèmes du guidage et du contrôle des ultrasons focalisés. Même dans des organes facilement accessibles comme le sein, les thérapies par ultrasons focalisés restent en réalité compliquées à mettre en oeuvre *in vivo* à cause du manque de méthodes de guidage et de contrôle. La distribution de température évolue en effet de manière très complexe, du fait de l'inhomogénéité des tissus biologiques, et plus particulièrement dans les zones où la perfusion est importante. Il est possible de s'affranchir plus ou moins des effets de diffusion thermique et de perfusion sanguine, en travaillant avec un faisceau ultrasonore de très haute intensité et des temps de traitement plus petits que les temps caractéristiques de diffusion. Mais même dans ce cas le traitement doit être contrôlé en temps-réel car les effets de cavitation deviennent très importants, et peuvent provoquer la défocalisation du faisceau ultrasonore et induire des lésions dans les tissus sains.

Les nouvelles applications thérapeutiques des ultrasons focalisés étant de plus en plus nombreuses, il est donc primordial de pouvoir contrôler en temps-réel l'avancée du traitement. Un des premiers objectifs de cette thèse est donc de proposer de nouvelles solutions d'imagerie ultrasonore pour le contrôle des thérapies ultrasonores. Deux nouvelles méthodes d'imagerie ultrasonore sont présentées : une technique permettant de suivre la température au cours du traitement, et une seconde permettant de contrôler localement l'élasticité du tissu. Les développements de ces deux techniques sont détaillés, et les avantages et les limites de chaque méthode sont exposés. Enfin un système original est présenté, couplant un appareil d'imagerie et de thérapie ultrasonore.

1.3.2 Correction des mouvements

Dans une seconde partie, le problème de la correction de mouvements pendant un traitement par ultrasons focalisés est abordé. En effet, les mouvements du corps humain, et en particulier les mouvements respiratoires, réduisent considérablement les performances des thérapies ultrasonores. Les ultrasons sont focalisés sur une zone de l'ordre du millimètre, puis au moyen d'un balayage mécanique ou électronique, le point focal est déplacé dans l'espace afin de traiter toute la tumeur. Le temps de traitement peut être ainsi très variable suivant le volume de la tumeur,

la durée totale pouvant aller de quelques minutes à quelques heures [17]. Or, il est très difficile d'empêcher les mouvements respiratoires du patient sur des durées aussi longues. Une partie de mon travail de thèse a donc été consacrée au développement d'une nouvelle méthode de suivi et de correction en temps-réel des mouvements du patient. Cette méthode est détaillée dans la seconde partie de ce manuscrit. Des expériences *in vitro* de correction temps-réel des déplacements sont présentées, et les implications de cette nouvelle technique sur l'optimisation du dépôt de l'énergie ultrasonore sont discutées.

1.3.3 Correction des aberrations

Enfin, la dernière partie de ce manuscrit est consacrée à la thérapie du cerveau et aux corrections d'aberrations en thérapie ultrasonore. La thérapie par ultrasons focalisés est en effet parfaitement adaptée au traitement des tumeurs situées dans les tissus mous, du fait de la très bonne pénétration de l'onde ultrasonore dans ces tissus. Cependant, un certain nombre d'organes sont beaucoup plus difficiles d'accès pour les ultrasons. C'est le cas du cerveau, entièrement protégé par l'os de la boîte crânienne, et dans une moindre mesure de certains organes abdominaux comme le foie, en partie recouverts par les os des côtes.

Les différences importantes de vitesse du son et de densité entre les tissus mous et les os, font du crâne un milieu fortement aberrateur et réfléchissant pour l'onde ultrasonore. Cet obstacle a jusqu'à présent empêché le développement d'un appareil dédié à la thérapie ultrasonore du cerveau, mais aussi fortement limité l'usage des ultrasons focalisés pour la thérapie des tumeurs du foie. Cependant, les recherches menées depuis 10 ans au Laboratoire Ondes et Acoustique sur la correction d'aberration, ont permis de montrer qu'il était possible de focaliser un faisceau ultrasonore dans le cerveau à travers la boîte crânienne par retournement temporel.

Un système de thérapie ultrasonore du cerveau a été développé pendant toute la durée de mon travail de thèse au Laboratoire Ondes et Acoustique. Ce travail fait suite aux travaux de thèse de Mickaël Tanter [18] et Jean-François Aubry [19]. Le système final est présenté dans la dernière partie, et des premières expériences *in vivo* sont réalisées.

Bibliographie

- [1] J.G. Lynn and T.J. Putnam. Histological and cerebral lesions produced by focused ultrasound. *Am J Path*, 20 :637–649, 1944.
- [2] W. J. Fry, W. H. Mosberg, J. W. Barnard, and F. J. Fry. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg*, 11(5) :471–478, 1954.
- [3] W. J. Fry and F. J. Fry. Fundamental neurological research and human neurosurgery using intense ultrasound. *Ire Trans Med Electron*, 7(3) :166–181, 1960.
- [4] F. L. Lizzi, D. J. Coleman, J. Driller, L. A. Franzen, and M. Leopold. Effects of pulsed ultrasound on ocular tissue. *Ultrasound Med Biol*, 7(3) :245–50, 1981.

- [5] F. L. Lizzi, D. J. Coleman, J. Driller, M. Ostromogilsky, S. Chang, and P. Greenall. Ultrasonic hyperthermia for ophthalmic therapy. *Ieee T Son Ultrason*, 31(5) :473–481, 1984.
- [6] A. Gelet, J. Y. Chapelon, R. Bouvier, R. Souchon, C. Pangaud, A. F. Abdelrahim, D. Cathignol, and J. M. Dubernard. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound : Early clinical experience. *Eur Urol*, 29(2) :174–183, 1996.
- [7] Z. B. Wang, J. Bai, F. Q. Li, Y. H. Du, S. Wen, K. Hu, G. H. Xu, P. Ma, N. G. Yin, W. Z. Chen, F. Wu, and R. Feng. Study of a "biological focal region" of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 29(5) :749–754, 2003.
- [8] D. Melodelima, J. Y. Chapelon, Y. Theillère, and D. Cathignol. Combination of thermal and cavitation effects to generate deep lesions with an endocavitary applicator using a plane transducer : ex vivo studies. *Ultrasound Med Biol*, 30(1) :103–111, 2004.
- [9] F.A. Duck. *Physical properties of tissue. A comprehensive reference book*. London Academic Press, 1990.
- [10] S. A. Sapareto and W. C. Dewey. Thermal dose determination in cancer-therapy. *Int J Radiat Oncol*, 10(6) :787–800, 1984.
- [11] D. R. Daum and K. Hynynen. Thermal dose optimization via temporal switching in ultrasound surgery. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 45(1) :208–215, 1998.
- [12] H. G. Flynn. Generation of transient cavities in liquids by microsecond pulses of ultrasound. *J Acoust Soc Am*, 72(6) :1926–1932, 1982.
- [13] J. Y. Chapelon, J. Margonari, Y. Theillere, F. Gorry, F. Vernier, E. Blanc, and A. Gelet. Effects of high-energy focused ultrasound on kidney tissue in the rat and the dog. *Eur Urol*, 22(2) :147–152, 1992.
- [14] P.P. Lele. *Ultrasound : its applications in medicine and biology*. New York : Elsevier Scientific Publishing Company, 1978.
- [15] E. Guilhon, P. Voisin, J. A. de Zwart, B. Quesson, R. Salomir, C. Maurange, V. Bouchaud, P. Smirnov, H. de Verneuil, A. Vekris, P. Canioni, and C. T. W. Moonen. Spatial and temporal control of transgene expression in vivo using a heat-sensitive promoter and mri-guided focused ultrasound. *J Gene Med*, 5(4) :333–342, 2003.
- [16] D. P. Madio, P. van Gelderen, A. W. Olson, J. A. de Zwart, T. W. Fawcett, N. J. Holbrook, M. Mandel, and C. T. W. Moonen. On the feasibility of mri-guided focused ultrasound for local induction of gene expression. *Jmri-J Magn Reson Im*, 8(1) :101–104, 1998.
- [17] X. B. Fan and K. Hynynen. Ultrasound surgery using multiple sonications - treatment time considerations. *Ultrasound Med Biol*, 22(4) :471–482, 1996.
- [18] Mickaël Tanter. *Application du retournement temporel à l'hyperthermie ultrasonore du cerveau*. PhD thesis, Université Paris 7, 1999.
- [19] J-F. Aubry. *Focalisation ultrasonore adaptative : application à l'imagerie et à la thérapie du cerveau*. PhD thesis, Université Paris 7, 2002.

Première partie

**Nouvelles techniques d'imagerie
pour la thérapie ultrasonore**

Chapitre 2

Imagerie compound ultrasonore de température

Sommaire

2.1	Introduction	18
2.1.1	Les limites de l'imagerie échographique	18
2.1.2	Imagerie de température	19
2.2	Estimation 2D de température	20
2.2.1	Théorie	20
2.2.2	Algorithme d'estimation de température	22
2.3	Imagerie ultrasonore conventionnelle	22
2.3.1	Montage expérimental	22
2.3.2	Résultats	24
2.3.3	Effet de lentille thermo-acoustique	24
2.4	Imagerie compound	25
2.4.1	Séquences d'imagerie compound	25
2.4.2	Montage expérimental	28
2.4.3	Résultats expérimentaux	28
2.5	Discussion et conclusion	35

Adapté de :

Mathieu Pernot, Mickaël Tanter, Jeremy Bercoff, Kendall R. Waters, Mathias Fink
« Temperature estimation using ultrasonic spatial compound imaging », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 51, 5, May 2004.

2.1 Introduction

2.1.1 Les limites de l'imagerie échographique

En imagerie échographique, la focalisation en émission/réception d'ondes ultrasonores à l'intérieur du corps humain, permet de réaliser des images de réflectivité des différents tissus biologiques rencontrés par l'onde ultrasonore de compression. Ce mode d'imagerie médical a remporté un succès incroyable auprès des médecins depuis son introduction dans les années 50. L'imagerie échographique s'est en effet imposée comme un outil d'imagerie très puissant permettant de réaliser des images avec des résolutions inférieures au millimètre, fonctionnant en temps-réel, avec un faible coût et une excellente mobilité.

L'imagerie échographique a donc été envisagée très tôt pour pouvoir suivre et contrôler les thérapies par ultrasons focalisés [1]. Il est en effet relativement simple d'insérer un transducteur d'imagerie ultrasonore dans un système de thérapie, les deux techniques étant parfaitement compatibles entre elles. Il est ainsi possible de réaliser une succession d'images échographiques pendant le traitement, tout en évitant les interférences entre les deux ondes ultrasonores. Cependant, ce mode d'imagerie donne actuellement des résultats plutôt mitigés, et suivant le régime employé, les ultrasons focalisés induisent des effets très différents sur les images échographiques.



FIG.2.1 – Images échographiques de cerveaux de brebis (après craniotomie). A gauche : image de référence. A droite : image acquise immédiatement après le traitement HIFU, on peut noter l'apparition d'une zone hyper-échogène. (Collaboration LOA, Pitié-salpêtrière)

En hyperthermie douce, les ultrasons focalisés sont appliqués à des intensités assez basses ce qui provoque une élévation modérée de température sans dénaturer les tissus. La réflectivité du tissu n'est donc pas modifiée par le traitement, et bien que des études aient montré une légère dépendance de l'absorption des tissus biologiques en fonction de la température, les images échographiques ne sont pas modifiées, du moins à première vue. En mode d'ablathermie, les résultats sont plus intéressants, car du fait des grandes amplitudes de pression, la cavitation devient importante et des petites bulles d'air apparaissent dans les tissus. Or, l'air étant fortement réfléchissant pour les ultrasons, les zones de cavitation sont des zones de haute réflectivité, plus brillantes et plus échogènes que l'ensemble du tissu. La Fig. 2.1 montre une échographie

du cerveau d'une brebis ayant subi une craniotomie. Une image de référence est réalisée avec notre équipement, avant puis immédiatement après un traitement HIFU d'une intensité de 3000 W.cm^{-2} au foyer. Bien que la résolution et la qualité des images ne soit pas excellente, la simple comparaison des deux images laisse clairement apparaître une zone hyperéchogène d'environ 2 mm de large et 10 mm de long. Cette zone brillante disparaît ensuite lentement, et devient difficile à détecter quelques minutes plus tard.

En réalité, il est souvent difficile de relier les effets de la cavitation à l'étendue des tissus nécrosés, et l'apparition d'une zone échogène n'implique pas à coup sûr la formation d'une nécrose à cet endroit. Si la cavitation reste un phénomène extrêmement important à contrôler lors d'un traitement par ultrasons focalisés, d'autres paramètres sont également très intéressants, comme la température et l'élasticité du milieu.

2.1.2 Imagerie de température

La température est en effet un des paramètres les plus intéressants à suivre pendant le traitement, car elle apporte des informations à la fois sur la localisation spatiale du faisceau et sur l'avancement du traitement par le biais de la dose thermique.

L'Imagerie de Température par Résonance Magnétique (MRIT) est une des techniques de thermométrie non-invasive les plus avancées du moment [2] [3]. En mesurant les variations de la fréquence de résonance du proton avec la température, une cartographie de l'élévation de la température dans le milieu peut être réalisée en 3D, quasiment en temps-réel et avec une résolution de l'ordre du mm. L'inconvénient de cette technique est essentiellement le coût élevé de la technologie IRM, et dans une moindre mesure les problèmes de compatibilité magnétiques entre les transducteurs ultrasonores et le système IRM.

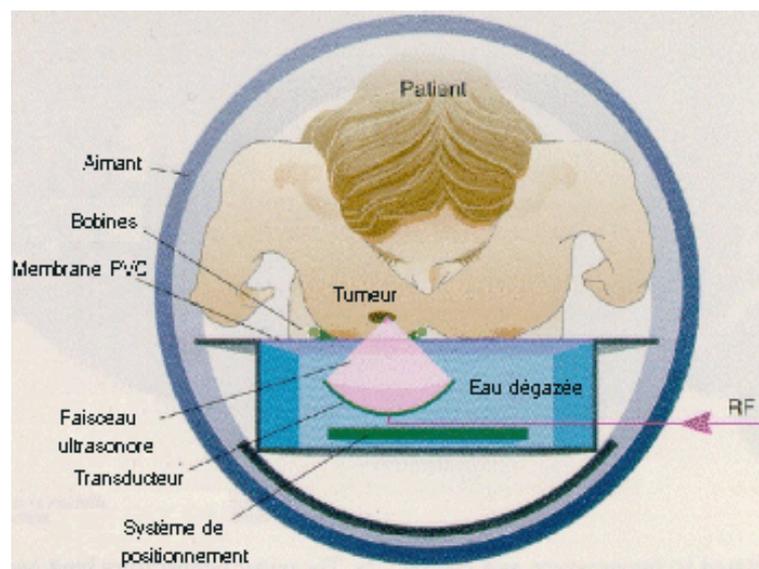


FIG.2.2 – Dispositif pour un traitement ultrasonore du cancer du sein avec contrôle par imagerie IRM.

Une technique de thermométrie ultrasonore, également très prometteuse, a été récemment proposée par Seip et Ebbini [4]. Cette technique utilise la détection de légers déplacements des diffuseurs qui apparaissent dans les images échographiques à l'endroit de l'échauffement. Ces déplacements sont imperceptibles à l'œil sur les images échographiques, mais sont mesurables par des techniques comme l'imagerie doppler. Les déplacements des diffuseurs sont dus principalement à la variation de vitesse du son avec la température, mais aussi à la dilatation thermique du tissu biologique. Simon *et al.* [5] ont montré qu'il était possible d'estimer en temps-réel une distribution 2D de température avec une très bonne résolution spatiale (<1 mm) et une bonne précision sur la température ($<0.5^\circ\text{C}$). Cependant, ils ont également montré qu'une limitation importante dans l'usage de cette technique est induite par de nombreux artefacts présents sur les images. Du fait de gradients de température élevés à proximité des zones chaudes, un effet de lentille thermo-acoustique dégrade fortement l'estimation de température en arrière de ces zones.

Une technique élégante d'imagerie ultrasonore, appelée *spatial compound imaging*, a été développée au cours des 20 dernières années [6], afin de réduire la texture créée par le bruit du « speckle » ultrasonore sur les images échographiques. Cette technique permet d'améliorer considérablement la qualité des images ultrasonores en supprimant de nombreux artefacts [7], et a même été implémentée avec succès sur des échographes commerciaux (Philips ATL HDI 5000). Récemment Tanter *et al.* [8] ont appliqué cette technique à l'estimation vectorielle des déplacements pour l'imagerie élastographique. Ils ont montré en particulier que la variance de l'estimation des déplacements peut être significativement réduite en insonifiant le milieu avec des ondes planes de différentes inclinaisons.

Dans ce chapitre, la technique de *spatial compound imaging* est appliquée au problème de l'estimation 2D de température afin de supprimer les artefacts. Le principe de l'estimation ultrasonore de température est présenté, puis le montage expérimental et les séquences d'imagerie sont détaillées. Des expériences sont réalisées sur des gels et des tissus *ex vivo*, et les limites de cette technique sont discutées.

2.2 Estimation 2D de température

2.2.1 Théorie

Lorsqu'un tissu biologique est soumis à une élévation de température, les signaux ultrasonores rétrodiffusés par le milieu (le speckle ultrasonore) sont légèrement modifiés. Deux effets physiques sont impliqués dans cette modification : la variation de vitesse du son et la dilatation thermique du tissu biologique. Ces deux effets font apparaître sur les images échographiques de légers déplacements des diffuseurs ultrasonores. Les déplacements dus à l'effet de variation de vitesse du son ne correspondent pas réellement à un mouvement physique, ce sont en fait des décalages temporels que le système d'imagerie « voit » comme des déplacements apparents. D'autre part, l'effet de la dilatation thermique du tissu entraîne des déplacements physique du milieu. En nous

plaçant tout d'abord le long d'une ligne de l'image échographique (A-scan) et en considérant que la propagation de l'onde ultrasonore n'est fonction que de la vitesse du son dans le milieu, le temps de propagation aller-retour de l'onde jusqu'à un diffuseur situé à la profondeur z est donné par :

$$t_c(z) = 2 \int_0^z \frac{d\xi}{c(\xi, T(\xi))} \quad (2.1)$$

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

$$t(z) = 2 \int_0^z \frac{1 + \alpha(\xi)\delta T(\xi)}{c(\xi, T(\xi))} d\xi \quad (2.2)$$

Au temps initial, la distribution de température est uniforme et égale à T_0 , et le temps de propagation vaut $t_0(z) = 2 \int_0^z \frac{d\xi}{c(\xi, T_0)}$. Quand la température du milieu change, un décalage temporel $\delta t(z)$ apparaît dans le signal ultrasonore :

$$\delta t(z) = t(z) - t_0(z) = 2 \int_0^z \left[\frac{1 + \alpha(\xi)\delta T(\xi)}{c(\xi, T(\xi))} - \frac{d\xi}{c(\xi, T_0)} \right] d\xi \quad (2.3)$$

En dérivant l'Eq. 2.3 par rapport à la variable z , on obtient :

$$\frac{\partial}{\partial z}(\delta t(z)) = 2 \left[\frac{1 + \alpha(z)\delta T(z)}{c(z, T(z))} - \frac{1}{c(z, T_0)} \right] \quad (2.4)$$

La variation de vitesse du son avec la température peut être considérée comme linéaire. Cette approximation est valable sur un domaine limité de température, typiquement jusqu'à 50°C [9]. La vitesse du son peut donc s'écrire :

$$c(z) = c_0(z)(1 + \beta(z)\delta T(z)) \quad (2.5)$$

où $\beta = \frac{1}{c_0(z)} \frac{\delta c(z, T)}{\delta T}$ et $c_0(z) = c(z, T_0)$. A partir des Eq. 2.4 et 2.5, et en considérant que $\beta(z)\delta T(z) \ll 1$, on obtient la variation de température $\delta T(z) = (T(z) - T_0)$:

$$\delta T(z) = \frac{c_0(z)}{2} \left(\frac{1}{\alpha(z) - \beta(z)} \right) \cdot \frac{\partial}{\partial z}(\delta t(z)) \quad (2.6)$$

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

$$\delta T(z) = \frac{c_0 k}{2} \frac{\partial}{\partial z}(\delta t(z)) \quad (2.7)$$

L'Eq. 2.7 relie linéairement la variation de température à la dérivée des décalages tempo-

rels suivant la profondeur de l'image échographique. Cette équation traduit ainsi le caractère cumulatif du déplacement des diffuseurs lors de la propagation de l'onde ultrasonore.

2.2.2 Algorithme d'estimation de température

Un algorithme classique d'inter-corrélation est utilisé pour estimer les décalages temporels entre deux signaux acquis à des temps différents. Les signaux sont découpés en petites fenêtres temporelles équivalentes à environ 8 fois la longueur d'onde du signal ultrasonore. Pour chaque fenêtre, le décalage temporel entre les deux signaux est recherché en maximisant le coefficient d'inter-corrélation. Enfin une interpolation parabolique est effectuée pour affiner ce décalage. Cette méthode permet de déterminer très précisément des décalages temporels de l'ordre de 10 ns entre les signaux [10].

Le modèle présenté dans la partie théorique 2.2.1 peut-être très facilement étendu à l'estimation de température en 2D. En considérant qu'une image échographique est constitué de lignes A-scan (en général 128 lignes), mises côte à côte, il est possible de traiter successivement chaque ligne de l'image échographique, pour obtenir une estimation de température en 2D. Les décalages temporels sont ainsi estimés puis dérivés le long de chaque ligne de l'image échographique. Enfin, en pratique il est nécessaire de filtrer spatialement les cartes de déplacements avant de les dériver. L'algorithme d'estimation des cartes successives de température pendant une expérience de chauffe par ultrasons focalisés est donc le suivant :

1. $i = 0$. Temps initial. Acquisition des données ultrasonores 2D de référence $r(z, x, 0)$.
2. Début de la chauffe.
3. $i = i + 1$. Acquisition de nouvelles données ultrasonores 2D $r(z, x, i)$.
4. Estimation des déplacements $\delta t(z, x, i)$ entre les deux jeux de données successifs $r(z, x, i)$ et $r(z, x, i - 1)$
5. Filtrage spatial des cartes de déplacement et dérivation suivant chaque ligne.
6. Multiplication par le facteur $kc_0/2$ pour obtenir la carte 2D de température.
7. Retour à l'étape 3.

2.3 Imagerie ultrasonore conventionnelle

2.3.1 Montage expérimental

Le transducteur de thérapie utilisé dans ces expériences est un réseau annulaire sphérique composé de 56 éléments réalisés en matériaux piézo-composites. Le transducteur a un diamètre de 100 mm, une distance focale de 70 mm, et fonctionne à la fréquence centrale de 1.5 MHz. Chaque élément est connecté à une électronique d'émission fournissant jusqu'à 16 W par voie et permettant d'ajuster l'amplitude et la phase de chaque transducteur. Les dimensions de la zone focale ont été mesurées à basse puissance ($< 5 \text{ W.cm}^{-2}$) dans une cuve remplie d'eau

dégazée, au moyen d'un hydrophone calibré (PVDF 0.4 mm, SEA, Soquel, CA) déplacé par un système de positionnement 3D (Micro-contrôle). Les dimensions de la zone focale à -6 dB sont $(1.2 \times 1.2 \times 7.5) \text{ mm}^3$.

Le transducteur d'imagerie est une barrette linéaire composée de 128 éléments et fonctionnant à la fréquence centrale de 5 MHz (L7-4, Philips ATL, Bothel, WA). La sonde d'imagerie est orientée perpendiculairement au faisceau de thérapie, de telle sorte qu'elle image un plan de coupe de la zone focale des ultrasons focalisés (voir Fig. 2.3). Les acquisitions sont réalisées dans un premier temps avec un échographe commercial (HDI 1000, Philips ATL, Bothel, WA). Ce système fournit des images RF, qui sont stockées pendant l'expérience puis transmises sur un ordinateur pour calculer la distribution de température.

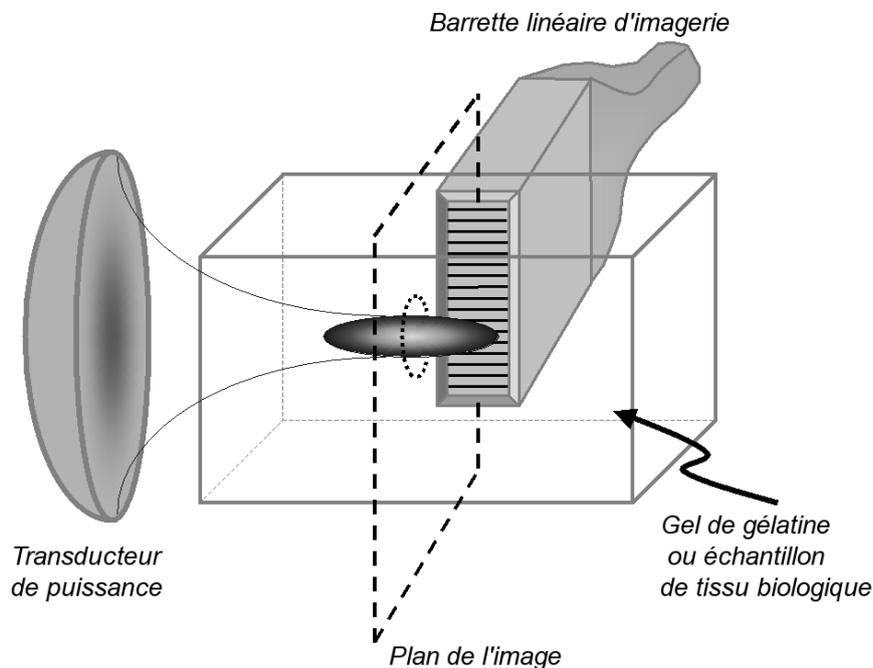


FIG.2.3 – Système de thérapie et d'imagerie ultrasonore.

Un gel composé d'une solution de gélatine à 8% et de poudre d'Agar à 2% est utilisé dans ces expériences. Les propriétés acoustiques et thermiques de ce gel sont très proches de celles des tissus biologiques. La vitesse du son vaut 1550 m.s^{-1} à 25°C . Pour déterminer le paramètre k de l'Eq. 2.7, le gel et le système d'imagerie sont placés dans une cuve d'eau thermostatée, et des données RF sont acquises pendant que la température de l'eau augmente lentement de 19°C à 40°C . Les décalages temporels sont estimés entre les acquisitions successives, et le paramètre k est déduit à partir de l'Eq. 2.7. Ce paramètre vaut $(-980 \pm 40)^\circ\text{C}$ pour notre gel. Enfin, un thermocouple de très petite taille est inséré dans le gel pour fournir une température de référence (dimension des fils : $75 \mu\text{m}$; jonction $< 0.22 \text{ mm}$; IT-23 Physitemp Instrument, NJ).

2.3.2 Résultats

Une estimation 2D de température est réalisée en utilisant le système décrit précédemment. Une image RF de référence est d'abord acquise. Les ultrasons focalisés de haute intensité sont ensuite appliqués pendant 5s avec une intensité au foyer de 130 W.cm^{-2} , et une nouvelle image est immédiatement acquise à la fin du traitement. La carte de température est calculée, et comme le montre la Fig. 2.4a l'élévation de température est correctement estimée dans une zone de forme circulaire au centre de l'image. Par contre en arrière de cette zone (sur le bas de l'image), des artefacts importants dégradent fortement l'estimation de température.

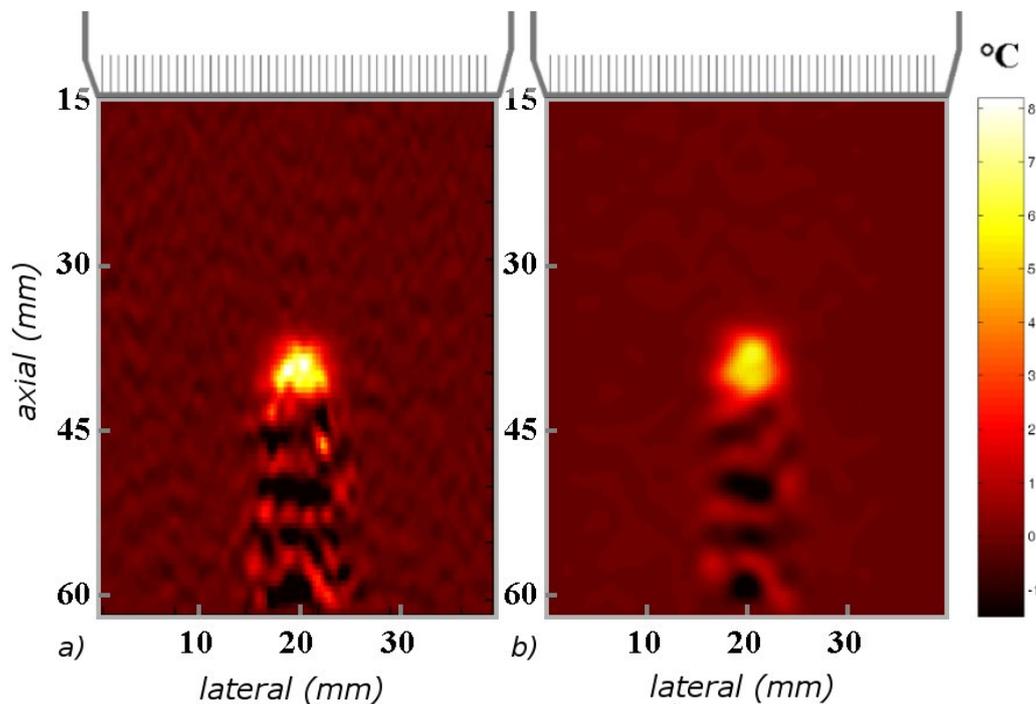


FIG.2.4 – Estimation de température réalisée avec un échographe commercial HDI 1000. Le transducteur d'imagerie est placé en haut de l'image. a) carte brute de température b) carte de température après filtrage spatial.

2.3.3 Effet de lentille thermo-acoustique

Ces artefacts atteignent ici des amplitudes élevées (jusqu'à $6-7^\circ\text{C}$), alors qu'en comparaison, l'élévation de température au foyer est estimée à 8.2°C . Cet effet est dû au phénomène de lentille thermo-acoustique mis en évidence par Simon *et al.* [5] et par Le Floch *et al.* [11]. Il s'agit d'un effet semblable aux mirages observés dans le domaine de l'optique, la région plus chaude agissant comme un aberrateur pour le système d'imagerie ultrasonore. Les rayons acoustiques sont déviés par les gradients de température latéraux et le speckle provenant des régions situées en arrière de la zone chaude, provient en réalité de région légèrement différentes, ce qui entraîne une décorrélation des signaux rétrodiffusés et des erreurs d'estimation.

Simon *et al.* ont proposé de filtrer spatialement la distribution 2D de température pour

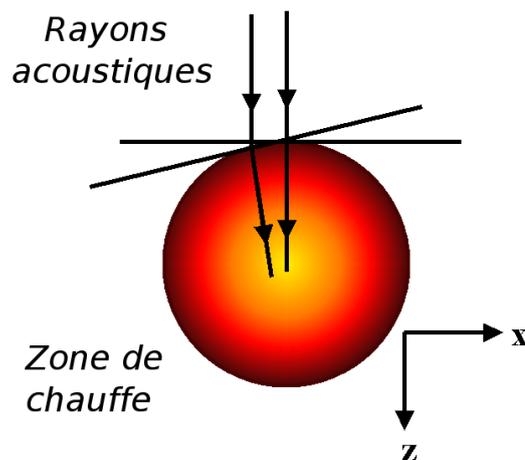


FIG.2.5 – Effet de lentille thermo-acoustique dans le plan de l’image échographique. Les rayons incidents provenant du transducteur d’imagerie sont déviés par la zone de chauffe.

supprimer les artefacts. La carte de température est donc dans un second temps filtrée en utilisant le filtre spatial passe-bas proposé dans [5] (filtre axial : bande passante à -6dB de 0.22 mm^{-1} , longueur du filtre 12.3 mm ; filtre latéral : bande passante à -6dB de 0.21 mm^{-1} , longueur du filtre 6.2 mm). La Fig. 2.4b montre que ce filtrage permet effectivement de réduire les artefacts dans une certaine mesure. Néanmoins un biais important est introduit dans la température estimée, l’élévation de température au foyer étant estimée à seulement 6.2°C , soit une erreur de 24%.

2.4 Imagerie compound

2.4.1 Séquences d’imagerie compound

Pour tenter de supprimer cet effet de lentille thermo-acoustique, nous proposons ici d’utiliser la technique de compound spatial pour multiplier les angles de vue réalisés par le système d’imagerie. Le milieu est insonifié successivement par des ondes planes de différentes inclinaisons. Chaque onde plane est émise par plusieurs sous-ouvertures de taille limitée de la barrette échographique afin de réduire la zone dont proviennent les échos ultrasonores (voir Fig. 2.6). 64 des 128 éléments de la barrette sont utilisés en réception pour la formation de voie, en utilisant une zone focale de réception de même inclinaison qu’à l’émission. On peut noter que dans ce système, la focalisation n’est réalisée qu’à la réception. Ce choix a été fait en raison de la mémoire limitée de notre électronique. Cependant, conceptuellement il est tout à fait envisageable de focaliser à la fois en émission et en réception, ce qui permettrait d’obtenir de meilleures estimations de température.

Pour chaque angle de tir, une image ultrasonore du milieu est ainsi reconstruite. L’estimation 2D de température peut alors être réalisée pour chacune de ces images, ce qui permet d’augmenter

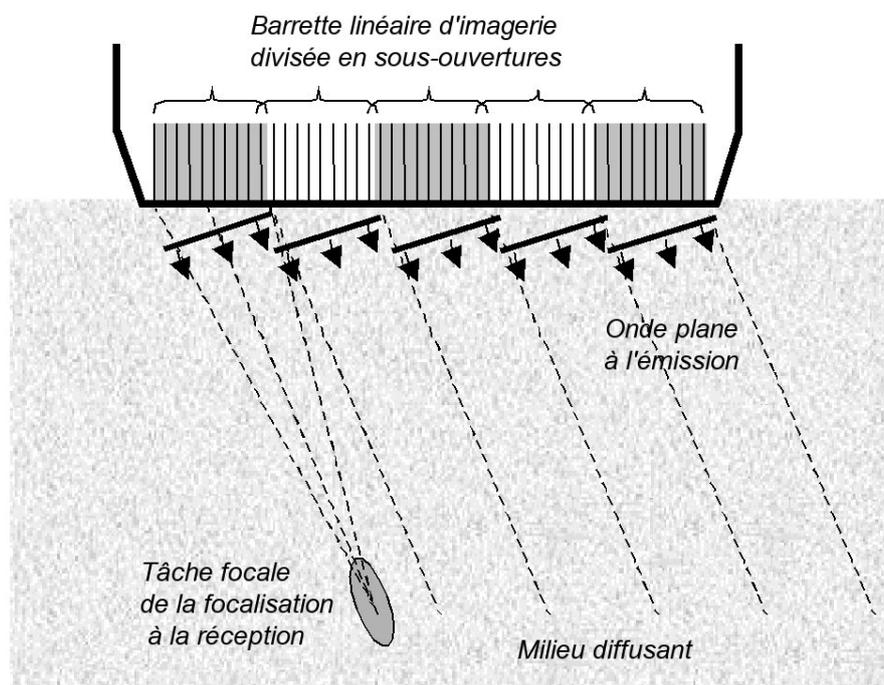


FIG.2.6 – Séquence d'imagerie compound. A l'émission, une onde plane est émise avec une certaine inclinaison par des sous-ouvertures de tailles limitées de la barrette. A la réception, les signaux rétrodiffusés sont focalisés électroniquement en utilisant une zone focale avec la même inclinaison.

significativement la quantité d'information recueillie sur la température du milieu imagé. Ainsi pour un angle de tir donné θ_n et une position (x, z) du milieu, la température $T_n(x, z)$ peut être estimée, ainsi que le coefficient d'inter-corrélation $c_n(x, z)$ entre les signaux échographiques successifs. Ce coefficient donne un bon indice de confiance de la qualité de l'estimation à la position (x, z) . Ce coefficient est pris en compte dans le calcul de la température en effectuant une moyenne pondérée sur les différents angles d'insonification :

$$\langle T(x, z) \rangle = \frac{1}{\sum_{n=1}^N c_n(x, z)} \sum_{n=1}^N c_n(x, z) T_n(x, z) \quad (2.8)$$

Les différentes étapes impliquées dans le processus d'imagerie et de chauffe sont résumées sur la Fig. 2.7.

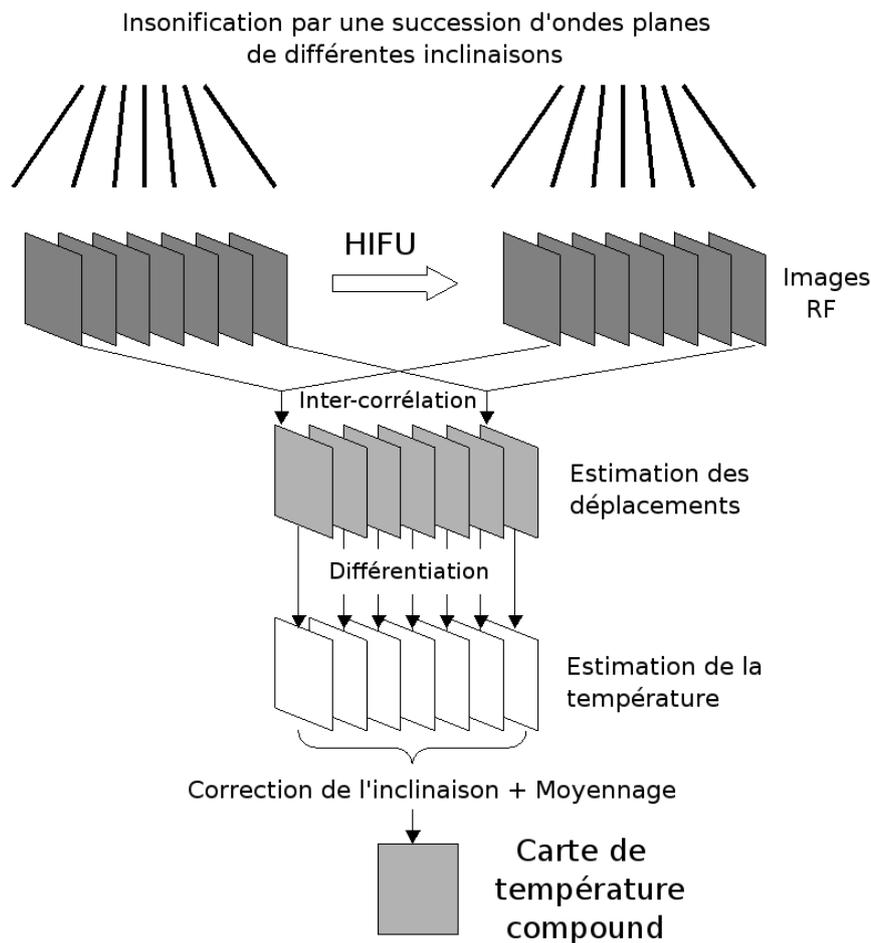


FIG.2.7 – Estimation de température par imagerie compound : le milieu est tout d'abord imagé en insonifiant le milieu par une succession d'ondes planes inclinées. Puis juste après l'application des HIFU, une nouvelle séquence d'imagerie est réalisée. Les deux jeux de données RF sont ensuite inter-corrélés pour estimer les déplacements. Après dérivation le long de la profondeur de l'image échographique, la température est calculée en réalisant la moyenne pondérée de toutes les cartes de températures.

2.4.2 Montage expérimental

Le système utilisé est semblable au montage décrit en 2.3.1 à l'exception de l'électronique d'imagerie. Pour programmer les séquences d'imagerie compound, l'appareil utilisé est une électronique multivoie entièrement programmable, développée au laboratoire [8]. Chaque voie électronique possède sa propre carte d'émission et de réception avec une mémoire de 2MB. La barrette échographique utilisée en 2.3.1 peut être à la fois connectée sur l'électronique multivoie et sur l'échographe HDI 1000, ce qui permet de comparer les deux méthodes. Un ordinateur permet de synchroniser l'électronique de thérapie et d'imagerie. Comme le montre la Fig. 2.8 des séquences d'imagerie sont acquises pendant une brève interruption du faisceau de thérapie ($\sim 20ms$), ce qui permet d'éviter les interférences entre les deux systèmes ultrasonores.

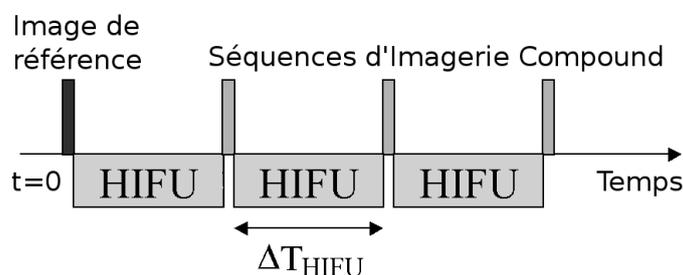


FIG.2.8 – Enchaînement des séquences de thérapie et d'acquisition temps-réel.

2.4.3 Résultats expérimentaux

2.4.3.1 Evaluation de la technique de Compound spatial

Des séquences d'imagerie compound composées de 15 ondes planes inclinées (les angles allant de -14° à 14° par incrément de 2°) et des sous-ouvertures de 30 éléments sont utilisées sur le gel de gélatine. Une séquence de référence est acquise puis stockée en mémoire, avant le début de l'expérience de chauffe. Les ultrasons focalisés sont ensuite appliqués pendant 5s avec une intensité acoustique de $130 W.cm^{-2}$ au foyer. Une nouvelle séquence d'imagerie est alors acquise immédiatement à la fin du traitement. Les données RF sont transmises sur l'ordinateur pour réaliser la formation de voie, puis les images sont inter-corrélées et les 15 cartes de températures sont calculées, chaque carte correspondant à un angle d'insonification différent. La Fig. 2.9 montre trois cartes de température correspondant aux angles -10° , 0° et $+10^\circ$. Les artefacts sont clairement alignés dans la direction de l'insonification en arrière de la zone chaude et, pour un endroit donné, la valeur de l'artefact est complètement décorrélée d'une carte à l'autre.

L'estimation 2D de température est alors reconstruite en utilisant l'Eq. 2.8. et est présentée sur la Fig. 2.10a. L'image représente une zone de 40 mm (latéral) par 45 mm (axial), et la zone de chauffe est située à environ 40 mm de profondeur par rapport à la barrette d'imagerie.

Bien que l'image obtenue par la technique de compound spatial soit un peu plus bruitée (ce

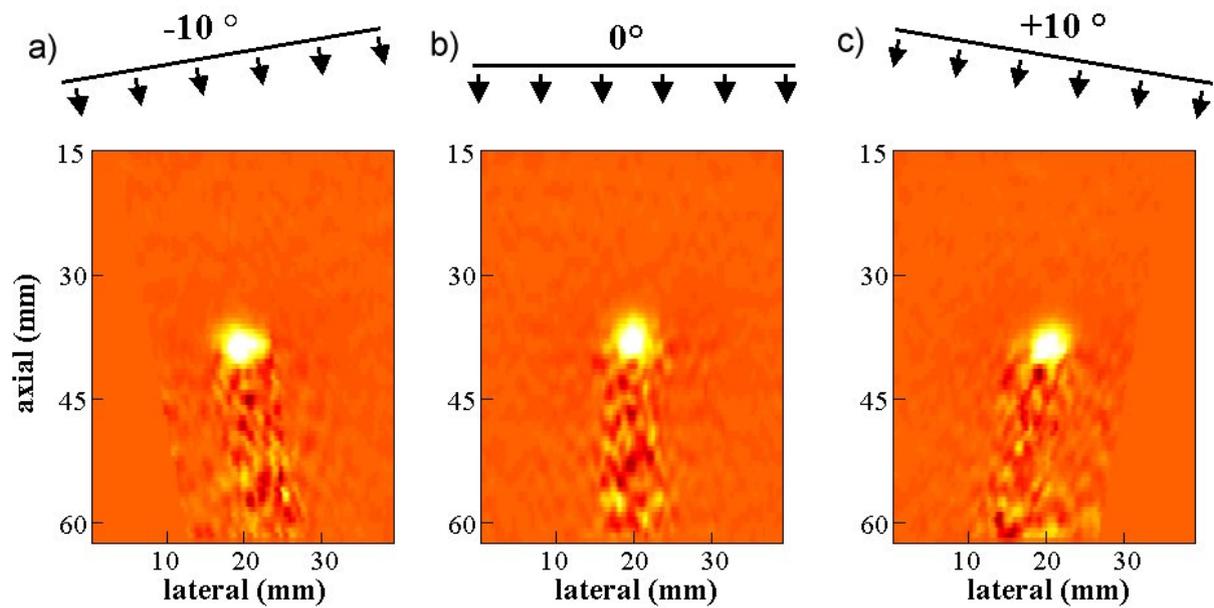


FIG.2.9 – Trois cartes de températures réalisées avec des insonifications par des ondes planes inclinées de a) -10° b) 0° et c) 10° . La barrette d'imagerie est situées en haut des cartes de températures et le faisceau de haute intensité coupe le plan des images.

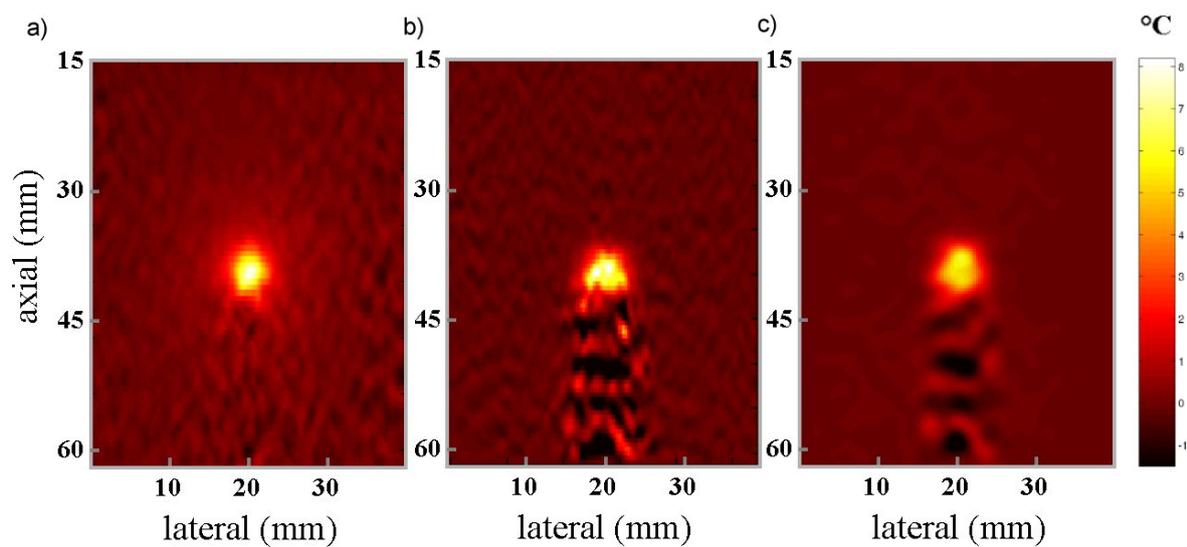


FIG.2.10 – Estimation de température réalisée par a) compound imaging, b) technique classique en utilisant un échographe HDI 1000 et c) technique classique et filtrage spatial.

qui est principalement dû au connecteur de mauvaise qualité entre l'électronique et la barrette), il est évident que cette technique permet de réduire fortement les artefacts dans l'estimation de température. De plus la zone chaude est bien reconstruite, symétrique, et la valeur de l'élévation de température est identique à celle obtenue par la technique classique. Cette valeur est confirmée par des mesures effectuées avec le thermocouple.

2.4.3.2 Comparaison avec la mesure intrusive de température

La température est mesurée avec le thermocouple implanté dans le gel. Le système est placé de telle sorte que la partie active du capteur soit dans le plan focal à environ 2 mm du foyer. Dans cette configuration le thermocouple est suffisamment éloigné du foyer pour éviter les artefacts de mesure dus à l'utilisation des thermocouples [12]. Une séquence de référence d'imagerie compound est tout d'abord acquise (5 ondes planes inclinées de -10° , 5° , 0° , 5° et 10° avec des sous-ouvertures de 30 éléments). Les ultrasons focalisés sont ensuite appliqués pendant 10s avec une intensité de $150 W.cm^{-2}$ au foyer, le faisceau étant coupé toutes les secondes pendant 20ms pour permettre l'acquisition de séquences d'imagerie compound. La mémoire disponible sur l'électronique permet d'acquérir environ 20 séquences d'imagerie. Une fois l'expérience terminée les données RF sont transmises sur l'ordinateur, et les cartes de températures sont calculées. La même expérience est ensuite répétée pour d'autres positions du thermocouple, éloignées de 3 mm et 4 mm du foyer. La Fig. 2.11 montre que la température estimée par la technique ultrasonore est en très bon accord avec la mesure effectuée par le thermocouple. L'erreur moyenne est de $0.14^\circ C$ pour une élévation de température de $12.3^\circ C$ au foyer.

2.4.3.3 Optimisation de la technique de compound spatial

Nous avons cherché à optimiser la technique d'estimation de température par imagerie compound en étudiant la réduction des artefacts en fonction de plusieurs paramètres : le nombre d'insonification, l'ouverture angulaire ainsi que la taille des sous-ouvertures. Le nombre optimal d'onde planes en émission résulte en effet d'un compromis entre la cadence d'imagerie et la réduction de la variance de l'estimation de température. Il faut cependant noter que ce nombre dépend fortement des caractéristiques géométriques du montage utilisé.

Une expérience complète d'imagerie de température est réalisée avec une séquence de 29 ondes planes inclinées avec des angles allant de -14° à $+14^\circ$ par pas de 1° . Cette séquence permet de générer 15 cartes de température différentes, en prenant en compte un nombre croissant de données RF. Pour des raisons de symétrie, les données correspondant à des ondes planes inclinées avec des angles opposés sont prises en compte en même temps. La variance de l'estimation de température est calculée dans une région $(15 \times 15) mm^2$ située juste derrière la zone focale des ultrasons focalisés, région dans laquelle l'élévation de température devrait être uniformément nulle. L'élévation de température au foyer est estimée à $6^\circ C$. Comme le montre la Fig. 2.12a la variance décroît rapidement avec le nombre d'insonifications. Avec une émission composée de

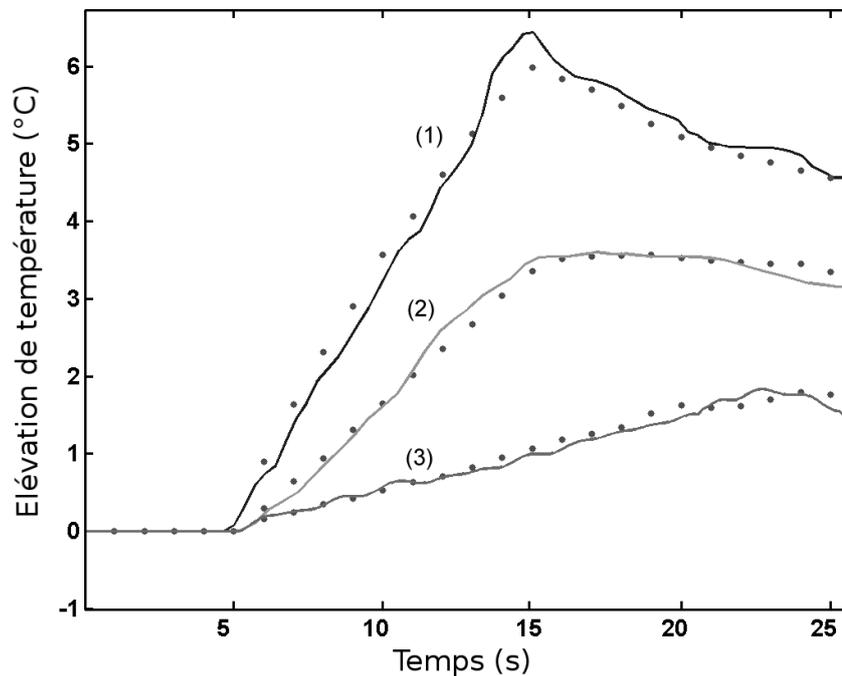


FIG.2.11 – Température mesurée par le thermocouple (ligne) et estimée par imagerie ultrasonore (points) à 1) 2mm, 2) 3mm et 3) 4 mm du foyer.

sept ondes planes, par exemple, la variance est réduite de plus d'un facteur 2. Il a été montré que l'imagerie par compound spatial peut réduire la variance du speckle d'un facteur égal à la racine carré du nombre d'insonification [6]. Dans le cas de l'imagerie de température la réduction de température est quasiment aussi importante. Elle n'atteint toutefois pas ce facteur car les artefacts restent légèrement corrélés d'une image à l'autre, du fait de l'étendue spatiale de la lentille thermo-acoustique.

Enfin, la variance de l'estimation est étudiée en fonction de la taille des sous-ouvertures utilisées en émission. La température est estimée pour différentes séquences d'imagerie, dans lesquelles les sous-ouvertures d'émission sont composées d'un nombre croissant d'éléments (de 16 à 128 éléments). Pour toutes les séquences, les sous-ouvertures utilisées en réception sont composées de 64 éléments. La Fig. 2.12b montre qu'une seule sous-ouverture composée de tous les éléments n'est pas la meilleure solution, car cela augmente l'influence du bruit de speckle provenant de zones de l'image non concernées par l'estimation de température. D'un autre côté, l'utilisation de trop petites ouvertures n'apporte pas de grosses améliorations, car l'énergie émise devient très petite et la sensibilité du système est réduite. L'utilisation de sous-ouvertures composées de 30 éléments permet d'optimiser à la fois la sensibilité et la variance de l'estimation.

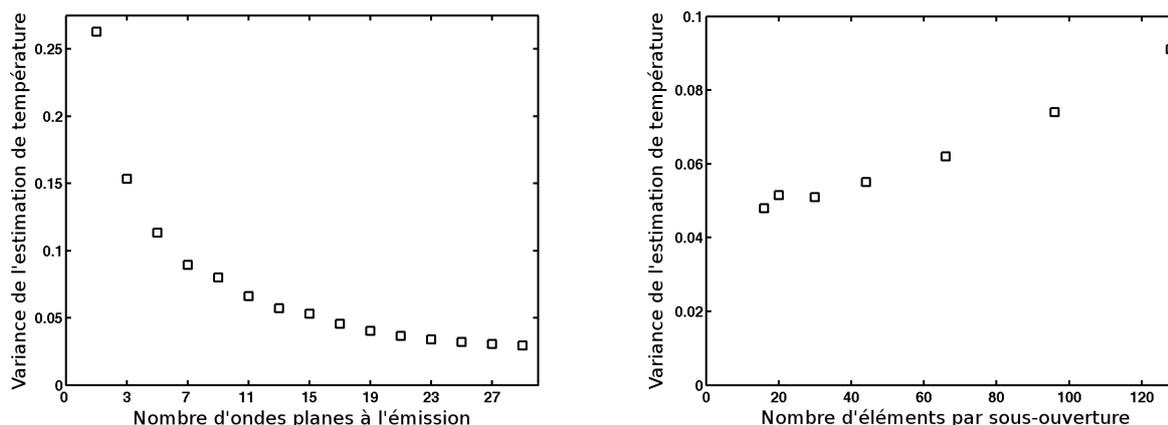


FIG.2.12 – Variance des artefacts dans l'estimation de température en fonction a) du nombre d'ondes planes (de 2 à 29 avec des angles compris entre -14° et $+14^\circ$) et b) de la taille des sous-ouvertures d'émission. La variance est calculée dans une région de $(15 \times 15) \text{ mm}^2$ située juste derrière la zone chaude.

2.4.3.4 Expériences dans des tissus *ex vivo*

La technique d'estimation de température par compound spatial est également validée dans des échantillons de foie de bœuf frais. L'objectif est de démontrer que cette technique fonctionne très bien dans les tissus biologiques et pourrait être utilisée pour guider et contrôler les thérapies HIFU. Le montage utilisé est semblable à celui décrit en 2.3.1, les expériences étant réalisées dans du foie de bœuf dégazé. La température initiale est de 33°C .

Au début de l'expérience, une séquence d'imagerie compound de référence est acquise en utilisant 11 insonifications d'onde planes (-10° à 10° par pas de 2°) et des sous-ouvertures de 30 éléments. Les ultrasons focalisés sont ensuite appliqués pendant 5s avec une intensité au foyer de 400 W.cm^{-2} . Des séquences d'imagerie sont acquises 1s, 3s et 5s après le début de la chauffe. Les cartes de température sont calculées en fixant le paramètre k de l'Eq. 2.7 à -1200°C [13], [14].

Les cartes de température 2D sont comparées pour les techniques d'imagerie classique [Fig. 2.13(a)-(c)], filtrage spatiale [Fig. 2.13(d)-(f)] et imagerie compound [Fig. 2.13(g)-(i)]. Les images d'élévations de température supérieures à 1°C sont superposées à l'image échographique en échelle de gris. La température au foyer est estimée à environ 12°C au bout de 5s de chauffe. Les artefacts importants en imagerie classique, sont réduit par le filtrage spatial, mais l'élévation de température au foyer est sous-estimée. L'imagerie compound permet quand à elle, de supprimer complètement les artefacts (ils sont tous inférieurs à 1°C) tout en conservant une bonne estimation de la température au foyer. La technique d'estimation de température par imagerie compound est donc tout aussi performante dans les tissus biologiques.

2.4.3.5 Effet des tissus nécrosés

Pour des élévations de températures plus importantes, le seuil de nécrose est atteint, ce qui a pour effet d'induire des décorrélations importantes dans les images RF acquises avant et après

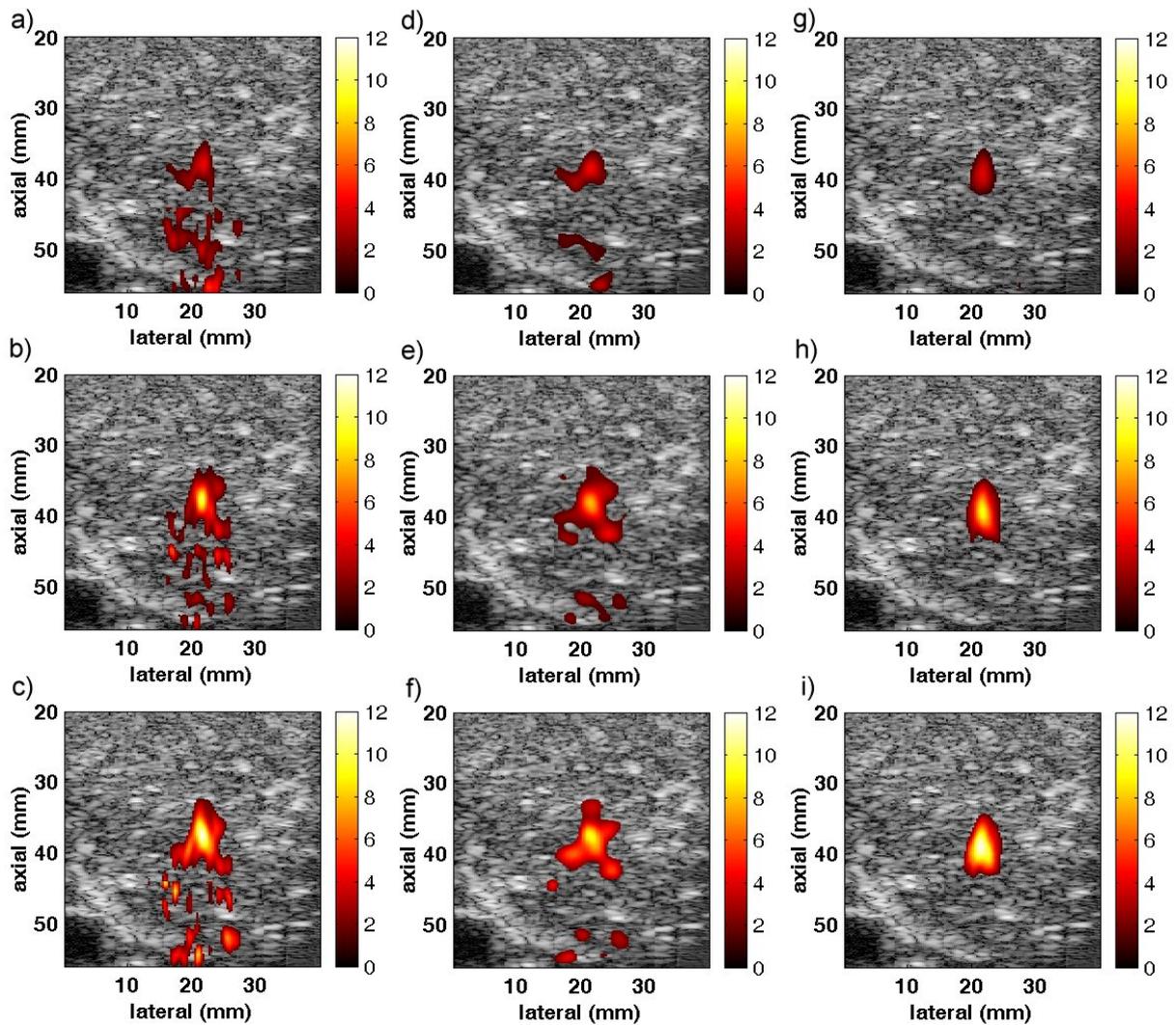


FIG.2.13 – Expériences *in-vitro* réalisées dans du foie de boeuf frais. Les élévations de température supérieures à 1°C sont superposées à l'image B-scan en échelle de gris. Les cartes de températures sont calculées 1s (a,d,g), 3 (b,e,h) et 5s (c,f,i) après le début de l'application des ultrasons focalisés. Les cartes de température estimées par imagerie classique, imagerie classique avec filtrage spatial et imagerie compound sont représentées de gauche à droite.

la chauffe. Nous avons étudié cet effet de décorrélation sur du foie de boeuf frais. Les ultrasons focalisés sont appliqués à des niveaux de puissance de plus en plus élevés, de 50 W.cm^{-2} à 800 W.cm^{-2} au foyer. Pour chaque expérience, une séquence identique d'imagerie compound est acquise avant et après 5s de chauffe (sous-ouvertures de 30 éléments, angles d'insonification de -10° à $+10^\circ$ par pas de 2°).

La Fig. 2.14a montre des coupes latérales de la distribution de température au niveau de la focale, ainsi que les coefficients de corrélation correspondants (Fig. 2.14b), pour des intensités variables. Au foyer, le coefficient de corrélation reste supérieur à 0.8 pour les expériences 50 W.cm^{-2} , 200 W.cm^{-2} et 450 W.cm^{-2} , ce qui permet de réaliser une bonne estimation de la température. Cependant à 800 W.cm^{-2} , la corrélation tombe en-dessous de 0.65 dans la zone focale, ce qui indique que la température est mal estimée dans cette zone. Dans cette région, les signaux rétrodiffusés ont subi des changements très importants et l'inter-corrélation avec les données enregistrées avant la chauffe est complètement dégradée.

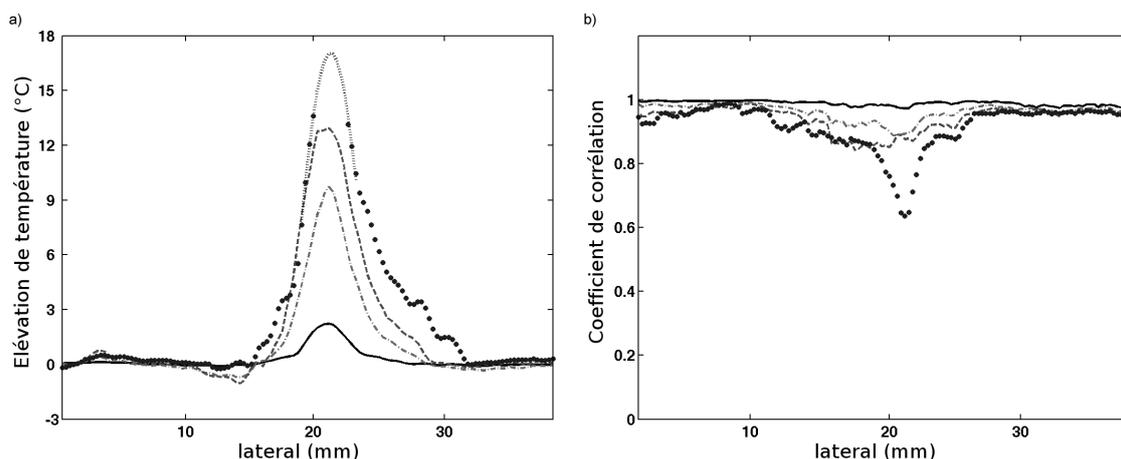


FIG.2.14 – Coupes latérales a) de la distribution de température au niveau de la zone focale, b) du coefficient d'inter-corrélation. L'intensité des ultrasons focalisés est (-) 50 W.cm^{-2} (-) 200 W.cm^{-2} (- -) 450 W.cm^{-2} et (●) 800 W.cm^{-2} . Seules les températures estimées avec un coefficient de corrélation supérieur à 0.8 sont représentées. Pour l'expérience à 800 W.cm^{-2} , une extrapolation gaussienne au foyer est représentée en pointillés.

Cependant, le coefficient de corrélation restant très haut dans la majeure partie de l'image, on peut tenter d'extrapoler la valeur de la température à partir de ces données. Une extrapolation est réalisée ici par un fit gaussien de la température au voisinage du foyer. Dans cette opération de fit, seules les valeurs ayant un coefficient de corrélation supérieur à 0.8 sont considérées. Une estimation au moindre-carré est réalisée à partir d'une fonction gaussienne.

$$T(x) = T_{max} e^{-\left(\frac{x-x_0}{w}\right)^2} \quad (2.9)$$

où T_{max} est la température au foyer, x_0 la position du maximum et w la variance de la gaussienne, qui dépend du coefficient de diffusion thermique du milieu. Un premier fit des distributions de températures des expériences de 50 W.cm^{-2} à 450 W.cm^{-2} permet ainsi de déterminer x_0 et une

estimation de la variance ($w = 3.75$). En fixant x_0 et faisant varier w et T_{max} , il est possible de calculer une erreur au sens des moindres carrés entre la gaussienne et la distribution obtenue pour l'expérience 800 W.cm^{-2} . La Fig. 2.15 montre le résidu de l'estimation au moindre carré en fonction de w et de T_{max} variant entre $+10^\circ\text{C}$ et $+30^\circ\text{C}$. Ce résidu atteint clairement un minimum global pour $T_{max} = 17.6^\circ\text{C}$. De plus cette extrapolation correspond à une prévision assez robuste, car la variance estimée ($w = 3.8$) est très proche de celle trouvée pour les autres expériences. Il semble donc possible d'estimer la température au foyer à l'aide de son estimation en périphérie.

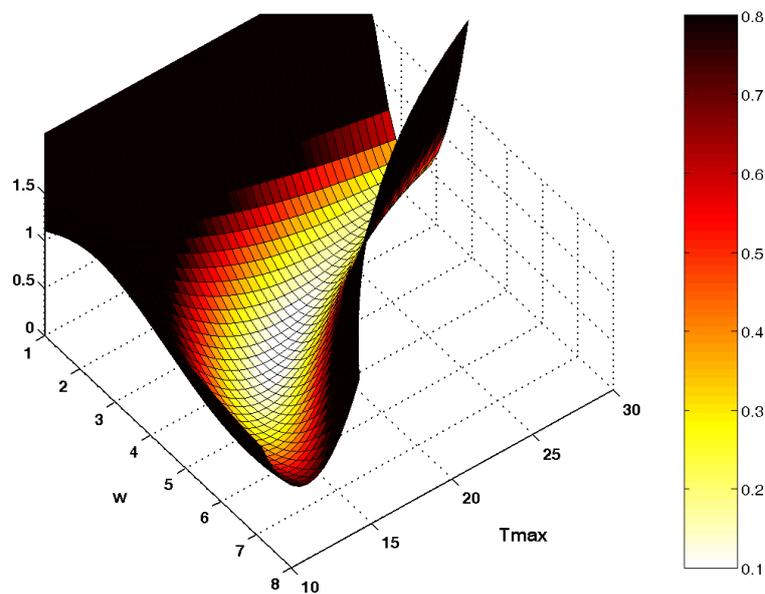


FIG.2.15 – Résidu des moindres carrés du fit gaussien. Un minimum global de 0.097 est déterminé pour $T_{max} = 17.6^\circ\text{C}$ et $w = 3.8$.

2.5 Discussion et conclusion

L'utilisation de l'imagerie compound permet de réduire considérablement les artefacts présents dans l'estimation de température. De plus, les séquences d'imagerie compound peuvent être implémentées en temps-réel, ce qui pourrait permettre de réaliser un système de guidage et de contrôle en temps-réel des thérapies par ultrasons focalisés. Néanmoins, avant de pouvoir passer à une utilisation clinique, plusieurs problèmes doivent être résolus.

La technique présentée ici pour l'estimation de la température suppose que le temps de vol de l'onde ultrasonore varie linéairement avec la température, ce qui n'a été vérifié que pour des petites élévations de température ($<10^\circ\text{C}$) [4]. Pour des élévations de température plus importantes mais en dessous du seuil de nécrose, la relation entre la variation de température et

les temps de propagation est non-linéaire [15]. Pour corriger cet effet, il est possible de substituer la relation linéaire dans l'Eq. 2.7 avec une relation non-linéaire plus réaliste. Enfin pour des températures plus élevées que 50°C , la limitation principale provient des changements irréversibles des propriétés acoustiques du fait de la nécrose du tissu. Dans ce cas, la technique de tracking du speckle ne fonctionne plus, car les données RF acquises avant la chauffe et après ne sont plus corrélées. Cet effet peut être largement réduit en augmentant les cadences d'imagerie et en corrélant des images acquises à des temps très proches. De plus, nous avons montré que dans ce cas une extrapolation de la température des régions voisines peut conduire à une estimation robuste de la température au foyer.

D'autre part, pour une utilisation clinique, les transducteurs d'imagerie et de thérapie doivent être coaxiaux. Dans les expériences détaillées ici, le montage utilisé n'a été choisi que pour démontrer la faisabilité de la technique. Le système développé au chapitre 3.3 devrait permettre de fournir un système plus flexible et plus adapté à une utilisation clinique. Cependant, plusieurs études ont montrées que dans cette configuration des gradients de température importants apparaissent dans la direction de l'élévation [5] [16]. Nous avons donc réalisé une expérience dans laquelle la barrette est positionnée parallèlement au faisceau HIFU. La Fig. 2.16 montre que les artefacts induits par l'effet de lentille dans la direction de l'élévation sont bien corrigés par l'imagerie compound. L'imagerie compound semble donc être également une bonne solution à ce problème de gradient de température dans la direction de l'élévation.

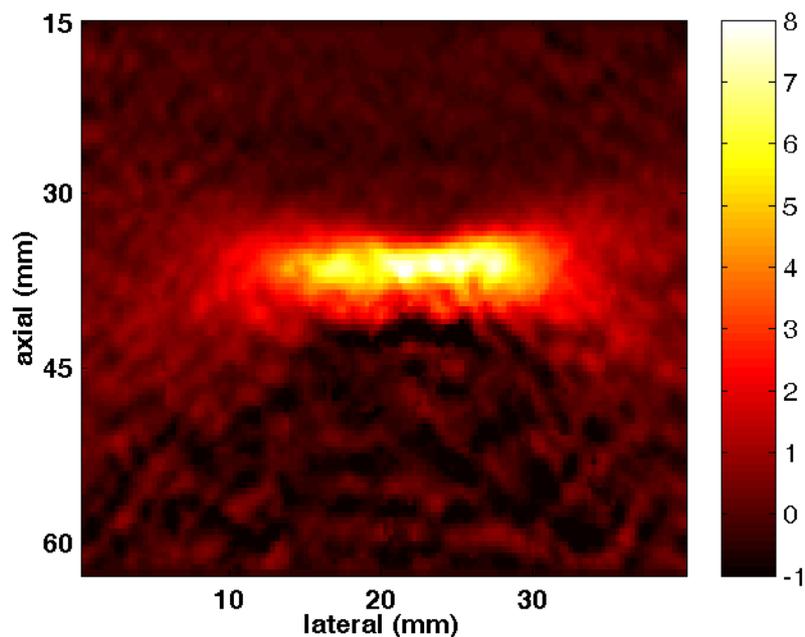


FIG.2.16 – Carte de température réalisée avec une configuration dans laquelle la barrette est disposée parallèlement à la direction du faisceau HIFU.

Enfin un autre problème important est induit par les mouvements du patient, et en parti-

culier par la respiration. Les mouvements conduisent en effet à des artefacts importants dans l'estimation de température. Un algorithme de correction des mouvements a été proposé par Simon et al. [17], et a été appliqué avec succès au cas de l'imagerie de température dans des gels. D'autre part, la technique de correction de mouvements pour la thérapie développée au chapitre 4, pourrait également être adaptée au problème de correction des artefacts de mouvements sur les images ultrasonores.

Bibliographie

- [1] S. Vaezy, X. G. Shi, R. W. Martin, E. Chi, P. I. Nelson, M. R. Bailey, and L. A. Crum. Real-time visualization of high-intensity focused ultrasound treatment using ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol*, 27(1) :33–42, 2001.
- [2] B. Quesson, J. A. de Zwart, and C. T. W. Moonen. Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy. *Jmri-J Magn Reson Im*, 12(4) :525–533, 2000.
- [3] N. Vykhodtseva, V. Sorrento, F. A. Jolesz, R. T. Bronson, and K. Hynynen. Mri detection of the thermal effects of focused ultrasound on the brain. *Ultrasound Med Biol*, 26(5) :871–880, 2000.
- [4] R. Seip and E. S. Ebbini. Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound. *Ieee T Bio-Med Eng*, 42(8) :828–839, 1995.
- [5] C. Simon, P. VanBaren, and E. S. Ebbini. Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 45(4) :1088–1099, 1998.
- [6] S. K. Jespersen, J. E. Wilhjelm, and H. Sillesen. Multi-angle compound imaging. *Ultrasonic Imaging*, 20(2) :81–102, 1998.
- [7] R. R. Entekin, B. A. Porter, H. H. Sillesen, A. D. Wong, P. L. Cooperberg, and C. H. Fix. Real-time spatial compound imaging : Application to breast, vascular, and musculoskeletal ultrasound. *Semin Ultrasound Ct*, 22(1) :50–64, 2001.
- [8] M. Tanter, J. Bercoff, L. Sandrin, and M. Fink. Ultrafast compound imaging for 2-d motion vector estimation : Application to transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 49(10) :1363–1374, 2002.
- [9] R. Nasoni and T. Bowen. Ultrasonic speed as a parameter for noninvasive thermometry. In *Non-invasive temperature measurement*, volume 1, pages 95–107. Gordon and Breach, New York, 1989.
- [10] Stéphane Catheline. *Interférométrie speckle ultrasonore : application à la mesure d'élasticité*. PhD thesis, Université Paris 7, 1998.
- [11] C. Le Floch, M. Tanter, and M. Fink. Self defocusing in hyperthermia : experiments and simulations. *Applied Physics Letter*, 74(20) :3062–3064, 1999.

-
- [12] K. Hynynen, C. J. Martin, D. J. Watmough, and J. R. Mallard. Errors in temperature-measurement by thermocouple probes during ultrasound induced hyperthermia. *Brit J Radiol*, 56(672) :969–970, 1983.
- [13] N. R. Miller, J. C. Bamber, and P. M. Meaney. Fundamental limitations of noninvasive temperature imaging by means of ultrasound echo strain estimation. *Ultrasound Med Biol*, 28(10) :1319–1333, 2002.
- [14] E. S. Ebbini, R. Seip, and P. VanBaren. Noninvasive temperature measurement for feedback control of thermal therapy using ultrasound phased arrays. In *Int. Congr. Hypertherm. Oncol. (ICHO)*, 1996.
- [15] R. MaassMoreno, C. A. Damianou, and N. T. Sanghvi. Noninvasive temperature estimation in tissue via ultrasound echo-shifts .2. in vitro study. *J Acoust Soc Am*, 100(4) :2522–2530, 1996.
- [16] N. R. Miller, J. C. Bamber, and G. R. ter Haar. Imaging of temperature-induced echo strain : Preliminary in vitro study to assess feasibility for guiding focused ultrasound surgery. *Ultrasound Med Biol*, 30(3) :345–356, 2004.
- [17] C. Simon, P. VanBaren, and E. S. Ebbini. Motion compensation algorithm for noninvasive two-dimensional temperature estimation using diagnostic pulse-echo ultrasound. In *SPIE*, volume 3249, pages 182–192, 1998.

Chapitre 3

Contrôle des tissus nécrosés par imagerie d'élasticité

Sommaire

3.1	Introduction à la technique de « Supersonic Shear Imaging »	40
3.1.1	L'élasticité des tissus biologiques	40
3.1.2	Principe de la SSI	41
3.2	Expériences et résultats	42
3.2.1	Dispositif expérimental	42
3.2.2	Résultats expérimentaux	44
3.3	Prototype d'Imagerie/Thérapie ultrasonore	46
3.3.1	Système de thérapie	46
3.3.2	Assemblage du système	48
3.4	Discussion et conclusion	49

Adapté de :

Jeremy Bercoff, Mathieu Pernot, Mickaël Tanter, Mathias Fink

« Monitoring thermally-induced lesion with supersonic shear imaging », *Ultrasonic imaging*, 26, 29-40, 2004.

3.1 Introduction à la technique de « Supersonic Shear Imaging »

3.1.1 L'élasticité des tissus biologiques

Nous avons vu au chapitre précédent que l'estimation de température par imagerie compound est une excellente méthode de contrôle du traitement jusqu'à l'apparition de la nécrose. Cependant, cette méthode devient beaucoup plus délicate à mettre en œuvre au delà du seuil de nécrose. Le speckle ultrasonore est fortement modifié dans la zone nécrosée, et la décorrélation des signaux empêche une estimation correcte de la température. Une extrapolation de la température peut être tentée pour obtenir une estimation du pic de température comme au chapitre précédent, mais cela ne permet pas réellement de discriminer les tissus sains des tissus nécrosés.

La mesure de l'élasticité des tissus biologiques a été récemment proposée par plusieurs équipes comme une méthode pour contrôler les thérapies par ultrasons focalisés. Les tissus nécrosés sont en effet généralement plus durs que les tissus sains et le changement d'élasticité du tissu peut être détecté grâce à la mesure du module de cisaillement. L'imagerie d'élasticité, appelée aussi élastographie, est un domaine de recherche extrêmement actif depuis plusieurs années, dans le domaine de l'aide au diagnostic des tumeurs. En 1999, la visualisation de lésions induites par HIFU a été étudiée *in vitro* par Ophir *et al.* [1] [2] en utilisant la technique de l'élastographie statique. Récemment cette même technique a également été utilisée *in vivo* chez l'homme sur des prostatites traitées par HIFU [3]. Mais pour des organes moins accessibles comme le cerveau ou le foie, les techniques d'élastographie statique sont très difficiles à mettre en œuvre, car elles supposent de pouvoir mettre sous contrainte l'organe de manière homogène, à partir de l'extérieur du corps. Une autre approche consiste à utiliser les techniques dynamiques, comme l'élastographie par résonance magnétique [4], l'élastométrie dynamique [5], l'élastographie transitoire [6] ou encore des techniques utilisant la pression de radiation acoustique [7].

Nous proposons d'utiliser ici la technique de « Supersonic Shear Imaging » (SSI) développée récemment au laboratoire [8] [9]. Cette technique permet de générer à distance grâce à la force de radiation acoustique d'un faisceau ultrasonore focalisé, une onde de cisaillement basse fréquence, puis d'imager sa propagation dans les tissus. La propagation de l'onde de cisaillement étant extrêmement sensible aux variations de l'élasticité du milieu, il est possible de déduire du film de la propagation de l'onde, une cartographie de l'élasticité du milieu. Cette technique présente des avantages très importants par rapport aux techniques classiques d'élastographie, comme d'être très peu sensible aux mouvements, de pouvoir atteindre et imager des régions situées en profondeur dans les tissus, enfin d'être réalisable en temps-réel pendant un traitement par ultrasons focalisés. La technique de la SSI est tout d'abord brièvement introduite, puis appliquée à la détection de lésions induites par HIFU. Nous tenterons alors de déterminer si l'élasticité du tissu est effectivement un bon paramètre à contrôler pour détecter la formation de la nécrose.

3.1.2 Principe de la SSI

La SSI est une technique d'élastographie qui a été récemment développée au laboratoire dans le cadre de la thèse de Jérémie Bercoff [8] [9]. Elle permet de réaliser en moins de 30 ms une cartographie quantitative du module de cisaillement dans les tissus biologiques à l'aide d'une barrette échographique conventionnelle. La SSI procède en plusieurs étapes : tout d'abord une onde de cisaillement est générée en profondeur dans les tissus, ensuite un film de la propagation de l'onde de cisaillement est réalisé, ce qui permet finalement d'en déduire par un algorithme d'inversion la carte d'élasticité.

Pour générer l'onde de cisaillement, une onde ultrasonore est focalisée dans le tissu pendant quelques centaines de μs par un transducteur d'imagerie. La pression de radiation générée par l'onde ultrasonore permet de pousser les tissus situés au niveau du point focal provoquant un déplacement local de plusieurs dizaines de μm , cisailant le tissu environnant. Lorsque le faisceau ultrasonore est coupé, le tissu revient dans sa position initiale, et une onde de cisaillement est émise, se propageant principalement dans les directions transverses. En faisant varier la loi de focalisation du faisceau ultrasonore, il est possible de générer successivement plusieurs sources d'ondes de cisaillement à différentes profondeurs du tissu. La vitesse de propagation des ondes de cisaillement dans les tissus biologiques étant très faibles (de l'ordre de quelques $m.s^{-1}$), il est possible de créer ainsi grâce aux ultrasons, une source qui se déplace plus vite que l'onde de cisaillement qu'elle génère. La source se déplaçant ainsi à une vitesse « supersonique », les ondes de cisaillement interfèrent le long d'un cône de Mach, créant ainsi une onde conique de cisaillement, qui semble plane dans le plan de l'imagerie (voir Fig. 3.1).

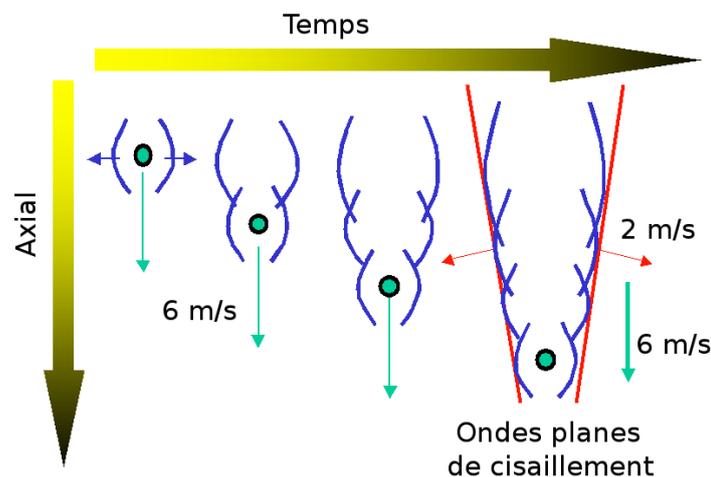


FIG.3.1 – Génération des ondes de cisaillement en mode supersonique.

La deuxième étape consiste à imager très rapidement la propagation de l'onde de cisaillement, avec la même barrette échographique. Pour cela, l'échographe ultrarapide développé au laboratoire permet d'imager la propagation de l'onde, à la cadence de plusieurs milliers d'images

par seconde. Une telle cadence, bien supérieure à la cadence des échographes commerciaux (50 images/s), est rendue possible en insonifiant le milieu par des ondes planes (voir 2.4.1) et en réalisant la formation de voie en réception après l'expérience.

Enfin, les données sont transmises sur l'ordinateur et la formation de voie est réalisée sur chacune des 128 lignes de l'image échographique. Les déplacements axiaux induits par la propagation de l'onde de cisaillement sont estimés par un algorithme d'inter-corrélation semblable à celui utilisé en 2.2.2. Un film de la propagation de l'onde de cisaillement est alors obtenu. A partir de ce film, la carte d'élasticité du milieu est calculée en résolvant localement un problème inverse. En supposant le milieu parfaitement élastique et localement homogène, le déplacement axial $u(\vec{r}, t)$ à la position \vec{r} et au temps t est relié au module de cisaillement μ par l'équation :

$$\rho \frac{\partial^2}{\partial t^2} u(\vec{r}, t) = \mu(\vec{r}) \Delta u(\vec{r}, t) \quad (3.1)$$

où ρ est la densité du milieu, considérée comme uniforme dans les tissus. L'algorithme d'inversion consiste à inverser localement l'Eq. 3.1 dans le domaine de fourier pour calculer le champ de module de cisaillement $\mu(x, z)$. Il est supposé ici, que la dérivée suivant la direction de l'élévation dans le laplacien est nulle (cette variation n'est pas mesurable avec notre système) :

$$\mu(x, z) = \frac{\rho}{\Delta\omega} \int_{\Delta\omega} \frac{F(\frac{\partial^2}{\partial t^2} u(x, z, t))}{F(\frac{\partial^2}{\partial x^2} u(x, z, t) + \frac{\partial^2}{\partial z^2} u(x, z, t))} d\omega \quad (3.2)$$

où $F()$ représente la transformée de fourier dans le domaine temporel, et $\Delta\omega$ la bande passante considérée.

La Fig. 3.2 résume les 3 étapes principales de la technique de la SSI. On peut noter que l'ensemble constitué par le transducteur d'imagerie et l'électronique ultra-rapide permet à la fois de générer les sources d'onde de cisaillement, puis d'imager immédiatement la propagation de l'onde de cisaillement, ce qui en fait un dispositif expérimental extrêmement simple à mettre en œuvre.

3.2 Expériences et résultats

3.2.1 Dispositif expérimental

Le dispositif expérimental est semblable à celui utilisé en 2.3.1, c'est à dire que les transducteurs de thérapie et d'imagerie sont orientés perpendiculairement. Les images réalisées seront donc des coupes transversales de la zone focale. Le transducteur d'imagerie est une barrette de 128 éléments fonctionnant à la fréquence centrale de 4 MHz et pilotée par l'électronique ultra-rapide. Le transducteur et l'électronique de thérapie sont les mêmes que ceux utilisés au chapitre 2. Les expériences sont réalisées dans du blanc de poulet frais préalablement dégazé.

Deux types d'expériences sont réalisées. Dans un premier temps la variation de l'élasticité avec la température est étudiée. Les ultrasons focalisés sont appliqués pendant des durées va-

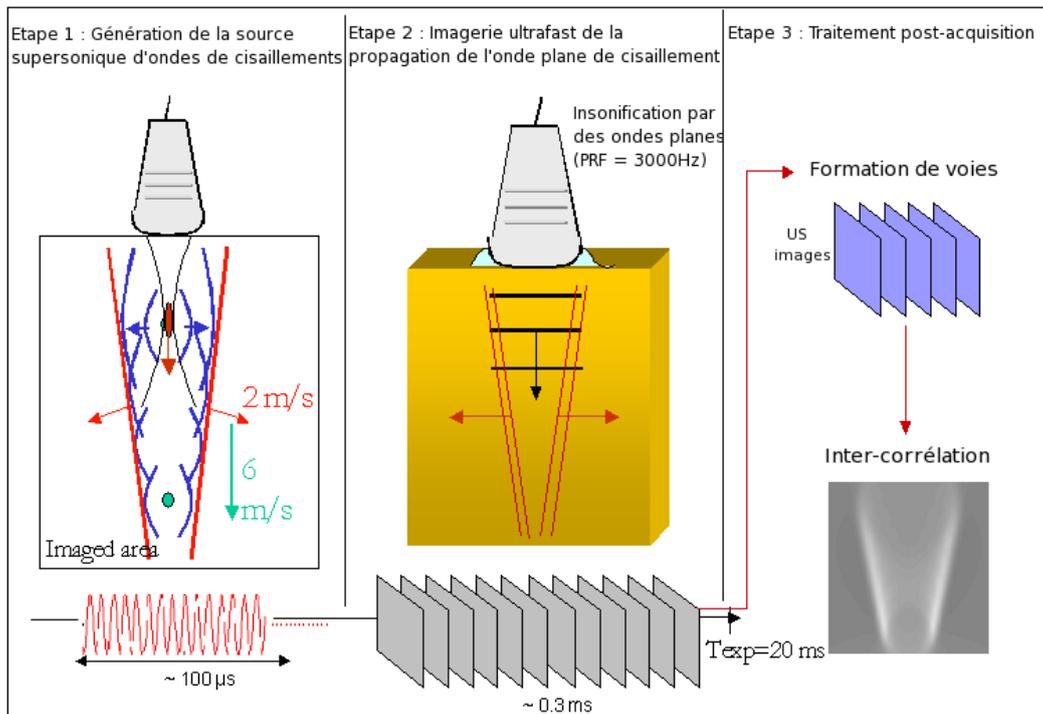


FIG.3.2 – Principe de la technique de « supersonic shear imaging ».

riables de 5s à 50s par pas de 5s. L'intensité acoustique au foyer est fixée à 250 W.cm^{-2} . Après chaque période de chauffe, la séquence d'images échographiques est acquise par l'échographe ultrarapide, et permet de réaliser le film de la propagation de l'onde de cisaillement, puis d'en déduire la carte d'élasticité. Une séquence d'imagerie compound de température (voir le chapitre 2) est également acquise pour pouvoir réaliser une carte de température du milieu. La Fig. 3.3 montre une séquence type d'acquisition.

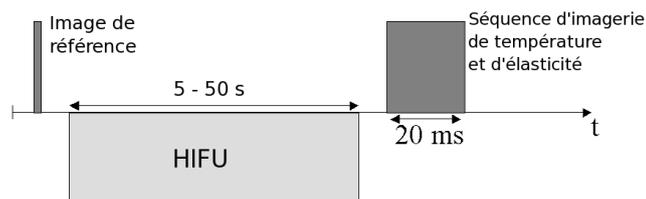


FIG.3.3 – Séquence de thérapie et d'imagerie d'élasticité et de température.

Dans une seconde série d'expériences, le transducteur HIFU est utilisé à plus haute intensité pour induire une nécrose de coagulation afin d'étudier la capacité de la SSI à détecter la lésion formée. L'intensité au foyer est fixée à 1000 W.cm^{-2} et la séquence d'ultrasons focalisés est constituée de 10 insonifications de 5s. Une carte d'élasticité est réalisée par SSI, juste à la fin de chaque séquence de chauffe.

3.2.2 Résultats expérimentaux

Les images de température et d'élasticité sont construites pour chacune des expériences de la première série. La Fig. 3.4a montre une carte de température en couleur, superposée à l'image échographique, pour un temps total d'application des ultrasons focalisés de 30s. L'élévation de température dans la zone focale du faisceau ultrasonore est bien visible, permettant à la fois une bonne localisation et une bonne estimation de la température dans la zone focale. La Fig. 3.4b représente la carte d'élasticité obtenue pour la même expérience. Elle montre que le module de cisaillement est homogène dans toute la zone imagée, en moyenne égal à 4kPa avec une variance de 4%. Comme aucune variation significative d'élasticité n'est décelée dans la zone chauffée, cette expérience semble montrer que le module de cisaillement n'est pas, ou très peu, sensible aux variations de température.

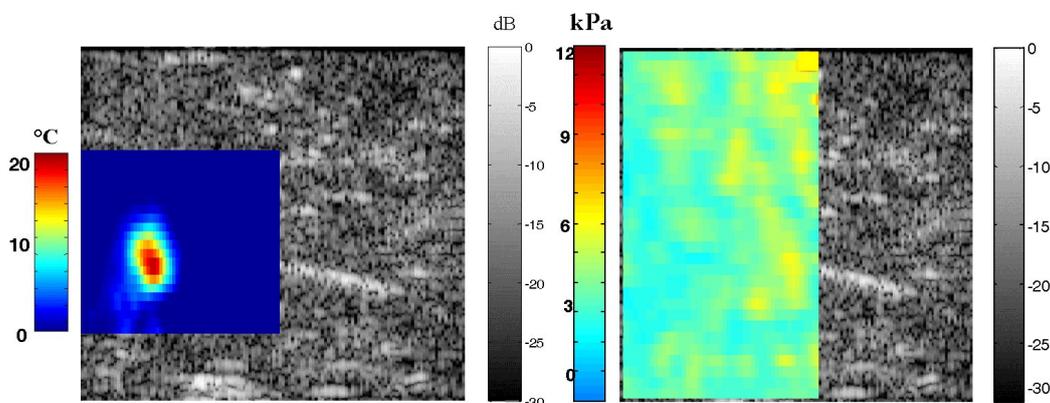


FIG.3.4 – a) Carte d'élévation de température et b) Carte d'élasticité superposées à l'image échographique, obtenue après une séquence de chauffe de 30s.

Pour le vérifier, le module d'élasticité moyen est mesuré au niveau de la tâche focale, pour les différents temps d'insonification. La température au foyer est également estimée pour chacune de ces séquences. La Fig. 3.5 représente l'évolution du module d'élasticité en fonction de la température estimée au foyer, et montre qu'il n'y a pas de variation significative de l'élasticité du tissu avec la température. Ces résultats sont en bon accord avec ceux obtenus par Konofagou *et al.* [10] en utilisant la technique d'imagerie de température par résonance magnétique.

Dans la seconde série d'expériences, les HIFU sont appliqués à plus haute intensité et une nécrose de coagulation est induite. La Fig. 3.6a montre le plan de coupe du tissu imagé par le transducteur d'imagerie. La région encadrée représente la zone de tissu imagé. La zone de nécrose est clairement visible sur le côté gauche, un disque blanc de 4.7 mm de diamètre. La Fig. 3.6b montre l'image échographique acquise immédiatement après la séquence HIFU, dans laquelle la zone de nécrose apparaît comme hyper-échogène, en raison de la présence de microbulles d'air induites par la cavitation. Cette zone brillante tend à disparaître après quelques minutes, rendant la nécrose indétectable sur les images échographiques. Enfin la Fig. 3.6c montre la carte d'élasticité obtenue par la technique de la SSI, superposée à l'image échographique.

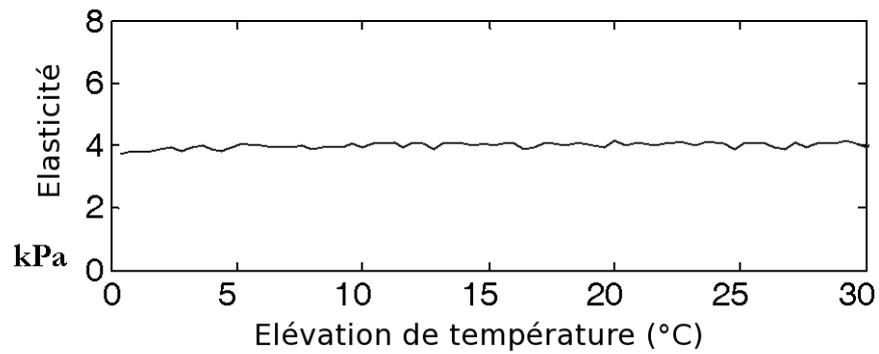


FIG.3.5 – Variation de l'élasticité dans la zone focale en fonction de la température estimée.

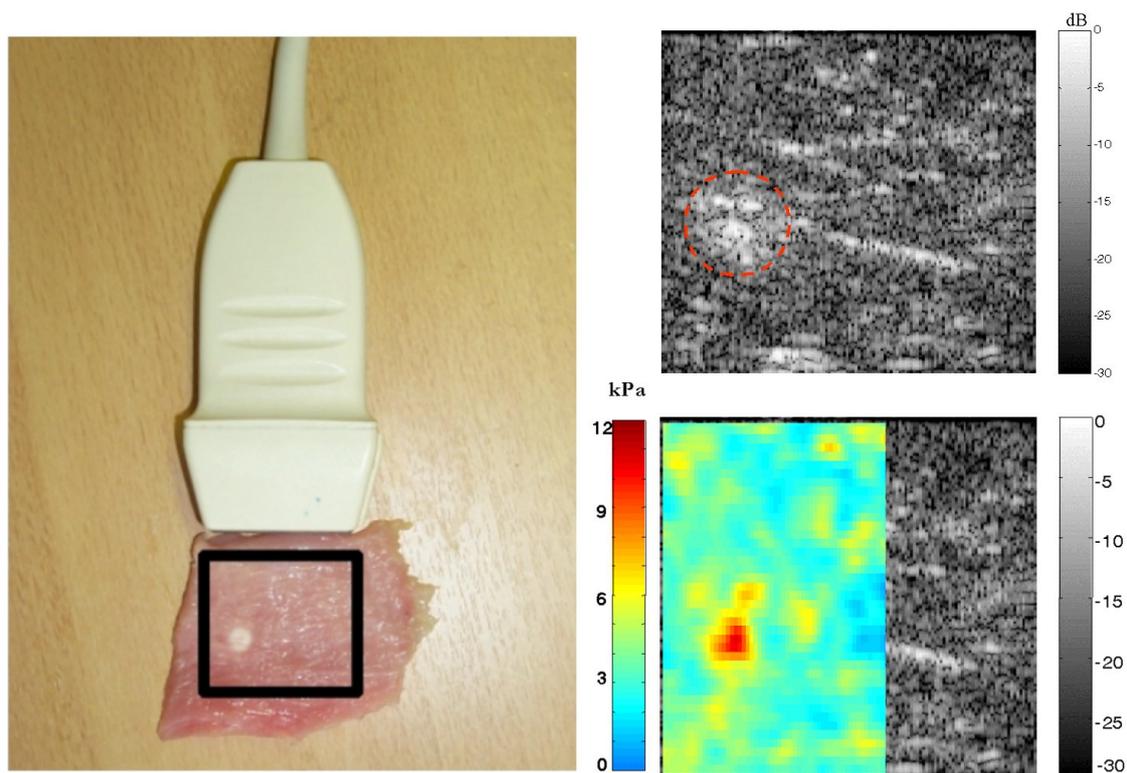


FIG.3.6 – Expérience de SSI sur un tissu nécrosé. A gauche : photographie du système, la nécrose apparaît sous la forme d'un disque blanc. A droite, en haut : image échographique, la zone de nécrose hyperéchogène est indiquée. En bas : une image d'élasticité réalisée par SSI, la nécrose est 3 fois plus dure que les tissus environnants.

La zone nécrosée y apparaît clairement plus dure que les tissus environnants. Le module de cisaillement y atteint 12 kPa, alors que le module des zones non-traitées est en moyenne égal à 4.1 kPa, avec une variance de 0.3 kPa. Les dimensions de la zone nécrosée peuvent être déterminées en traçant un contour arbitraire pour une valeur de module de cisaillement intermédiaire de 8 kPa. La nécrose est ainsi estimée à partir de la carte d'élasticité comme étant un disque d'environ 4.2mm de diamètre, ce qui est en bon accord avec la valeur de 4.7mm directement mesurée sur le tissu. Cette expérience montre ainsi que la SSI permet de détecter la lésion formée, de quantifier sa taille et son élasticité. Ce résultat a été confirmé sur de nombreux échantillons de tissus frais.

3.3 Prototype d'Imagerie/Thérapie ultrasonore

Le montage utilisé pour ces expériences n'est pas adapté à une utilisation pratique mais nous a permis de montrer la faisabilité de ces techniques d'imagerie. Cependant, pour pouvoir passer à une utilisation clinique, il convient de développer un système combinant plus astucieusement les transducteurs d'imagerie et de thérapie. Nous avons donc développé dans le cadre du projet UTIM du Réseau National des Technologies de la Santé (RNTS), un prototype de thérapie dans lequel est inséré une barrette linéaire d'imagerie.

3.3.1 Système de thérapie

Le transducteur de thérapie est constitué de 192 éléments de haute puissance permettant de générer jusqu'à 4 W.cm^{-2} . Chaque élément a une surface d'émission de 0.3 cm^2 , et fonctionne à la fréquence de 1 MHz. Les 192 éléments sont distribués sur un réseau périodique de type « rho-theta », possédant une ouverture rectangulaire au centre. Les symétries et les périodicités importantes de ce type de réseau font apparaître des lobes de réseaux dans le champ diffracté qui peuvent être assez gênants. Afin de les minimiser, les anneaux du réseau sont décalés les uns par rapport aux autres pour briser au maximum les symétries de la distribution des transducteurs (voir Fig. 3.7).

L'ouverture rectangulaire peut également avoir une influence non négligeable sur le champ diffracté du réseau à cause de la symétrie qu'elle introduit. Le champ diffracté est étudié en utilisant le logiciel de diffraction impulsionnelle SimulPA développé par Didier Cassereau [11]. La qualité de la focalisation du réseau et ses performances en focalisation dynamique sont ainsi quantifiées. La Fig. 3.8 montre le champ diffracté dans le plan focal, lorsque l'on focalise au point focal géométrique du réseau. Des lobes de diffraction apparaissent principalement dans la direction perpendiculaire à l'ouverture. Dans cette direction, la focalisation est donc beaucoup moins bonne. Néanmoins, l'intensité de ces lobes reste nettement en-dessous de -20dB, ce qui est tout à fait acceptable pour les traitements par ultrasons focalisés.

Lors de l'angulation du faisceau, les choses se compliquent un peu. En effet, du simple fait de la taille finie des émetteurs individuels, des lobes de réseau importants apparaissent dans le champ diffracté. La Fig. 3.9 montre l'exemple d'une angulation de 10 mm réalisée avec le réseau

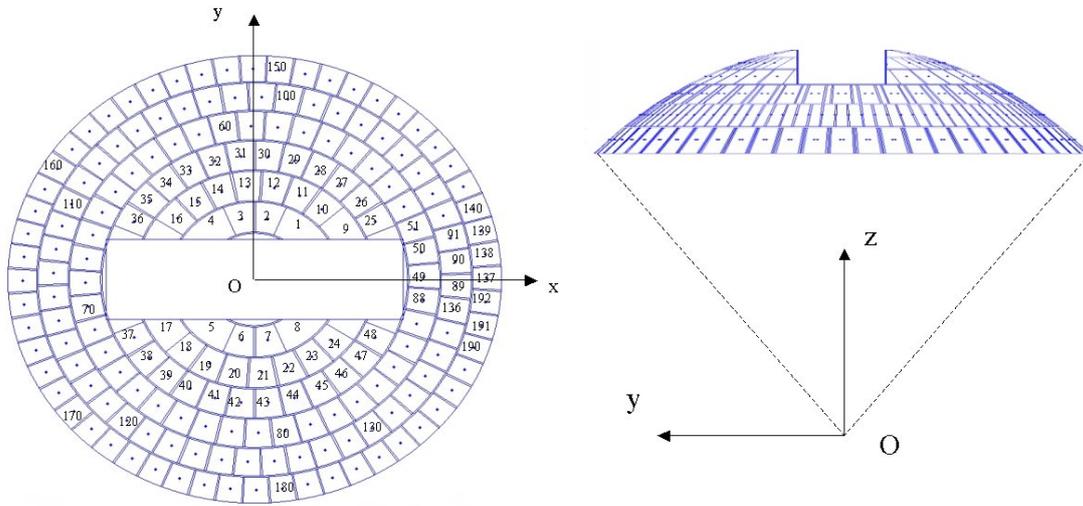


FIG.3.7 – Système de thérapie composé de 192 éléments et d'une ouverture rectangulaire au centre.

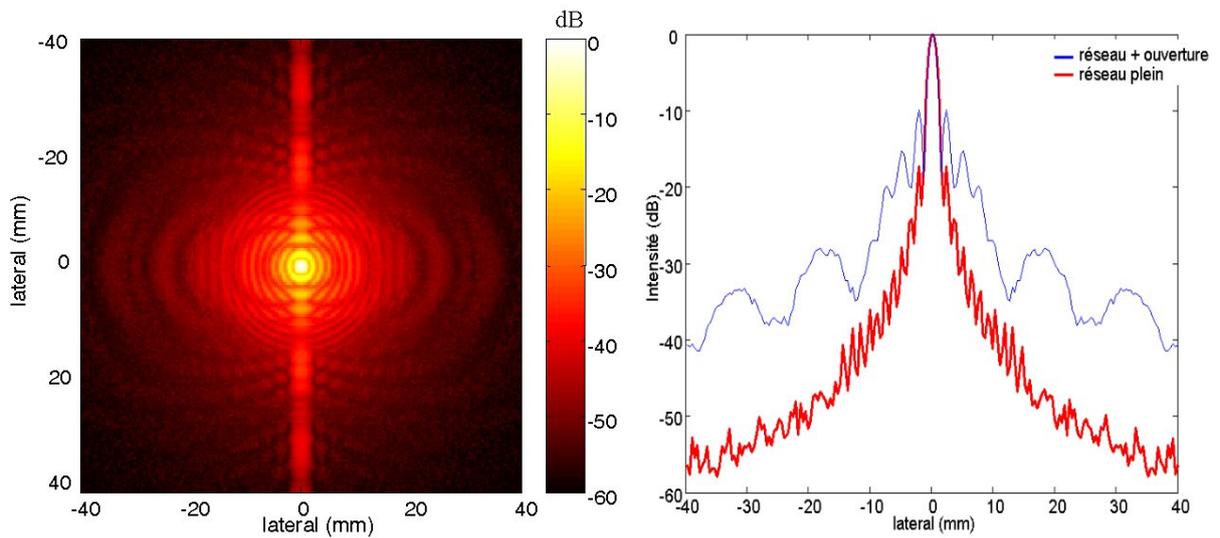


FIG.3.8 – Champ diffracté en focalisant au point focal géométrique. Des lobes de diffraction apparaissent dans la direction perpendiculaire à l'ouverture rectangulaire. A droite, en bleu une coupe latérale du champ diffracté par le réseau dans cette direction. En rouge, la même coupe du champ diffracté par un réseau plein.

plein (ligne rouge). Dans ce cas, un lobe à -13 dB apparaît symétriquement par rapport au point focal. Cet effet limite principalement la portée de l'angulation. Pour le réseau possédant une ouverture rectangulaire, les performances sont assez similaires. Au final, il est possible avec ce réseau d'anguler le faisceau jusqu'à une distance de 12 mm à partir du point focal, en gardant des lobes secondaires inférieurs à -10dB.

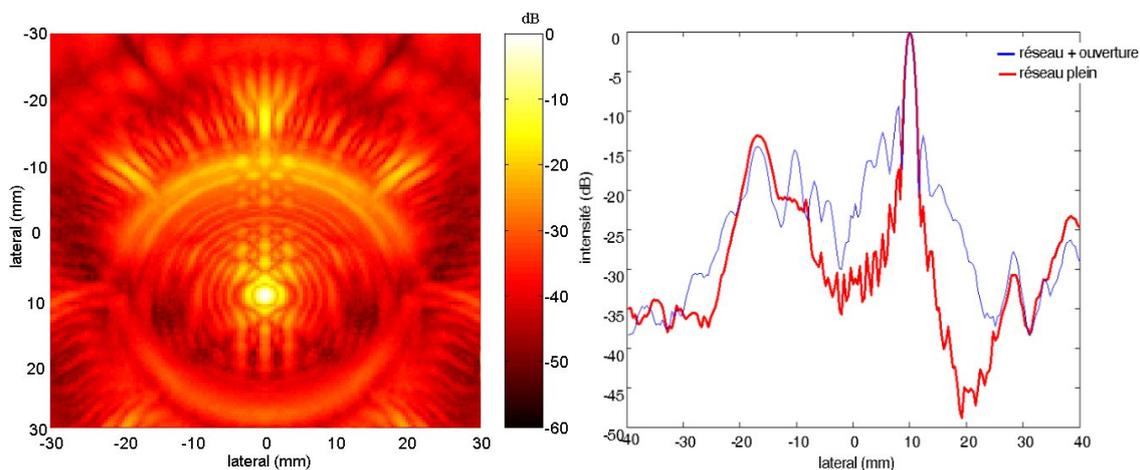


FIG.3.9 – Champ diffracté en focalisant 10 mm à coté du point focal géométrique. A gauche : vue générale dans le plan focal. A droite : en bleu une coupe latérale du champ diffracté par le réseau dans cette direction ; en rouge, une coupe du champ diffracté par un réseau plein.

3.3.2 Assemblage du système

Le transducteur de puissance (Imasonic, Besançon, France) et le transducteur d'imagerie (Vermon, Tours, France) sont assemblés au laboratoire. La barrette linéaire est insérée dans l'ouverture rectangulaire et maintenue en place par du gel de silicone. La Fig. 3.10 montre les transducteurs séparément puis assemblés.



FIG.3.10 – A gauche : barrette d'imagerie 128 éléments. Au milieu : le système 192 éléments de thérapie. A droite : assemblage des transducteurs d'imagerie et de thérapie.

3.4 Discussion et conclusion

Il a été montré au chapitre 2 que la technique d'imagerie compound de température permet de réaliser des cartes 2D de température pendant le traitement HIFU. Ces cartes permettent de contrôler l'avancée du traitement jusqu'à la formation de la lésion qui empêche alors une estimation correcte de la température au foyer. Les résultats présentés dans ce chapitre montrent que l'élasticité des tissus constitue également un paramètre extrêmement intéressant à contrôler pendant les traitements HIFU. En effet, contrairement à la technique d'imagerie de température, la technique de la SSI permet d'obtenir des données quantitatives sur la taille et l'élasticité de la lésion générée. Ces deux techniques, fortement complémentaires, utilisent le même système d'imagerie (électronique et transducteur d'imagerie), et peuvent donc être employées simultanément pendant un traitement HIFU. Le prototype développé ici pourra donc être utilisé à la fois pour contrôler la température au foyer au début du traitement, puis pour contrôler l'élasticité de la lésion. Enfin, ce prototype sera également utilisé dans des expériences *in vivo* en utilisant en temps-réel ces techniques d'imagerie.

Bibliographie

- [1] F. Kallel, R. J. Stafford, R. E. Price, R. Righetti, J. Ophir, and J. D. Hazle. The feasibility of elastographic visualization of hifu-induced thermal lesions in soft tissues. *Ultrasound Med Biol*, 25(4) :641–647, 1999.
- [2] R. Righetti, F. Kallel, R. J. Stafford, R. E. Price, T. A. Krouskop, J. D. Hazle, and J. Ophir. Elastographic characterization of hifu-induced lesions in canine livers. *Ultrasound Med Biol*, 25(7) :1099–1113, 1999.
- [3] R. Souchon, O. Rouviere, A. Gelet, V. Detti, S. Srinivasan, J. Ophir, and J. Y. Chapelon. Visualisation of hifu lesions using elastography of the human prostate in vivo : Preliminary results. *Ultrasound Med Biol*, 29(7) :1007–1015, 2003.
- [4] T. Wu, J. P. Felmlee, J. F. Greenleaf, S. J. Riederer, and R. L. Ehman. Assessment of thermal tissue ablation with mr elastography. *Magnet Reson Med*, 45(1) :80–87, 2001.
- [5] X. G. Shi, R. W. Martin, D. Rouseff, S. Vaezy, and L. A. Crum. Detection of high-intensity focused ultrasound liver lesions using dynamic elastometry. *Ultrasonic Imaging*, 21(2) :107–126, 1999.
- [6] J. Bercoff, S. Chaffai, M. Tanter, L. Sandrin, S. Catheline, M. Fink, J. L. Gennisson, and M. Meunier. In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound Med Biol*, 29(10) :1387–1396, 2003.
- [7] F. L. Lizzi, R. Muratore, C. X. Deng, J. A. Ketterling, S. K. Alam, S. Mikaelian, and A. Kalisz. Radiation-force technique to monitor lesions during ultrasonic therapy. *Ultrasound Med Biol*, 29(11) :1593–1605, 2003.

-
- [8] J. Bercoff, M. Tanter, and M. Fink. Sonic boom in soft materials : The elastic cerenkov effect. *Appl Phys Lett*, 84(12) :2202–2204, 2004.
- [9] J. Bercoff. *L’Imagerie échographique ultra-rapide et son application à l’étude des propriétés visco-élastiques des tissus biologiques*. PhD thesis, Université Paris 7, 2004.
- [10] E. Konofagou, J. Thierman, and K. Hynynen. The use of ultrasound-stimulated acoustic emission in the monitoring of modulus changes with temperature. *Ultrasonics*, 41(5) :337–345, 2003.
- [11] D. Cassereau and D. Guyomar. Computation of the impulse diffraction of any obstacle by impulse ray modeling - prediction of the signal distortions. *J Acoust Soc Am*, 84(4) :1504–1516, 1988.

Deuxième partie

Correction des mouvements

Chapitre 4

Correction en temps-réel des mouvements des organes

Sommaire

4.1	Introduction	54
4.2	Suivi du mouvement des organes	55
4.2.1	Principe de l'estimation de déplacement en 3D	55
4.2.2	Simulations	57
4.2.3	Expériences et résultats	60
4.3	Thérapie HIFU avec correction de mouvement	63
4.3.1	Correction des mouvements en temps-réel par rétroaction	63
4.3.2	Expériences	65
4.3.3	Traitement d'une zone large	69
4.4	Discussion et conclusion	71

Adapté de :

Mathieu Pernot, Mickaël Tanter, Mathias Fink

« 3D real-time motion correction in High Intensity Focused Ultrasound », *Ultrasound in Medicine and Biology* (in press).

4.1 Introduction

Les mouvements des patients, et en particulier les mouvements respiratoires, sont à l'origine de nombreux problèmes dans l'utilisation des systèmes d'imagerie et de thérapie. Dans les systèmes d'imagerie médicale, scanner ou IRM, les mouvements induisent des artefacts qui réduisent considérablement les performances du système d'imagerie, en particulier sa résolution. En radiothérapie les mouvements sont encore plus gênants, car c'est la précision du traitement qui est directement affectée. En cas de mouvements importants de l'organe, les rayonnements ionisants peuvent être involontairement dirigés sur les tissus sains voisins et du même coup les doses délivrées aux tissus tumoraux peuvent être insuffisantes, sans que l'opérateur puisse le savoir. De même, pour les thérapies par ultrasons focalisés, les mouvements du patient peuvent diminuer de manière importante la précision de la localisation de la zone focale pendant le traitement. Les mouvements des organes abdominaux peuvent en effet être très importants comparés aux dimensions de la tâche focale du faisceau de thérapie. Plusieurs études ont montré que le pancréas, le foie, les reins, ainsi que les autres organes abdominaux pouvaient se déplacer de plus de 20 mm pendant un cycle respiratoire, avec des vitesses maximales de 15 mm.s^{-1} [1] [2] [3]. Lors du traitements des métastases du foie par ultrasons focalisés, Ter Haar *et al.* [4] ont ainsi récemment rapporté des tentatives infructueuses de tir à cause des mouvements respiratoires.

Bien que la correction des mouvements ait été l'objet de nombreuses recherches pour les applications médicales, peu de techniques permettent de résoudre complètement le problème des mouvements respiratoires. La technique conventionnellement employée en radiothérapie, connue sous le nom de « respiratory gating » [5], est une technique de suivi et de contrôle de l'amplitude du mouvement respiratoire. Pour cela des capteurs externes permettent d'enregistrer un signal relié à la respiration, en utilisant, suivant les systèmes : un spiromètre pour mesurer le flux respiratoire, des capteurs laser infrarouges collés sur la peau du patient, ou implantés dans l'organe traité [6], ou encore des capteurs de forces. Pendant le traitement, ces signaux sont contrôlés au cours du temps afin d'interrompre le traitement si jamais le signal sort de certaines limites prédéfinies par l'opérateur. Un des intérêts évident de cette technique est d'augmenter la précision du traitement, en forçant le système à délivrer la dose thérapeutique à l'intérieur d'une certaine zone. D'autre part cette technique permet d'améliorer la prédiction de la dose réellement déposée, en prenant en compte le temps de traitement effectif dans la zone cible. Toutefois, malgré leur intérêt et une amélioration indéniable des traitements, ces systèmes de contrôle des mouvements souffrent de gros défauts : d'une part ces systèmes nécessitent la pose de capteurs sur le patient à des endroits souvent éloignés de la zone à traiter, d'autre part la plupart de ces systèmes ne permettent de suivre que l'amplitude du déplacement et non sa direction. Ces systèmes ne permettent donc pas de corriger les mouvements du patient, mais plutôt de prendre en compte leur effet sur le traitement.

Dans ce chapitre, une nouvelle méthode ultrasonore est développée pour mesurer en temps-réel les déplacements des tissus biologiques dans les trois dimensions de l'espace. Cette technique

utilise la détection des modifications du speckle ultrasonore rétrodiffusé, qui apparaissent lorsque le tissu est soumis à un déplacement. Les diffuseurs ultrasonores étant naturellement présents dans les tissus biologiques, ils agissent comme des marqueurs d’ultrasons, permettant de suivre le déplacement du tissu au plus près de la zone traitée. Ainsi, la méthode que nous proposons fonctionne sans implanter de marqueurs spécifiques sur le patient. Enfin, contrairement aux techniques actuelles, cette technique permet de contrôler le mouvement en temps-réel et de corriger en temps-réel le faisceau de thérapie par une boucle de rétroaction.

4.2 Suivi du mouvement des organes

4.2.1 Principe de l’estimation de déplacement en 3D

Les techniques de mesure de déplacements à partir des décalages temporels du speckle ultrasonore ont été étudiées en imagerie médicale ultrasonore depuis plus de 20 ans [7] [8], et appliquées avec succès à de nombreux problèmes d’estimation de déplacements 2D [9] [10]. Ici cette technique est étendue à l’estimation des déplacements des tissus en trois dimensions, et appliquée au problème des mouvements respiratoires.

Le déplacement du tissu est estimé en trois dimensions au moyen de plusieurs estimations de déplacements axiaux (1-D) réalisées au moins dans trois directions différentes. Ce principe, très général, peut être appliqué à des configurations géométriques très différentes. Cependant, par simplicité, nous considérerons ici seulement le cas du réseau ultrasonore utilisé dans nos expériences. Il s’agit d’un « phased array » pré-focalisé, de forme sphérique centré au point focal géométrique (voir Fig. 4.1).

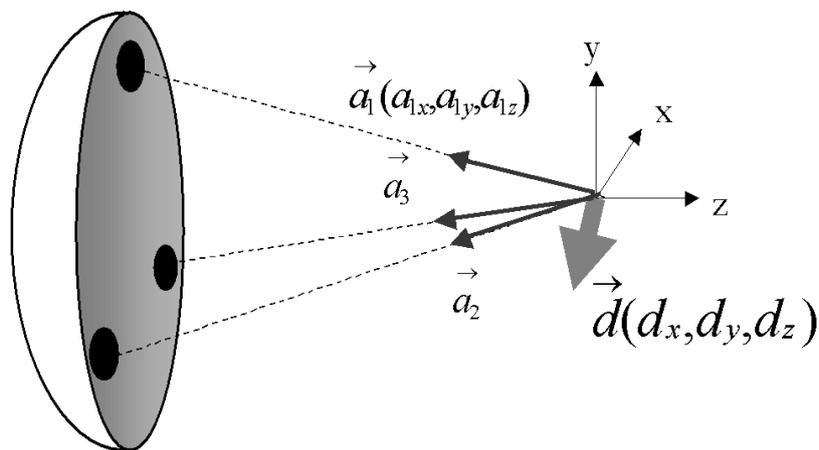


FIG.4.1 – Système de suivi du mouvement en 3D, utilisant 3 sous-ouvertures. (dx, dy, dz) sont les composantes du déplacement du tissu.

Ce réseau est composé de 200 petits émetteurs indépendants. En utilisant de manière synchronisée un petit groupe d’émetteurs voisins, il est possible de former plusieurs sous-ouvertures sur le réseau (voir Fig. 4.2). Chacune de ces sous-ouvertures peut-être utilisée en mode d’image-

rie, et peut focaliser une impulsion ultrasonore à un endroit prédéfini dans le tissu, en appliquant des retards différents sur chacun des émetteurs. Le vecteur unitaire $\vec{a}_i(a_{ix}, a_{iy}, a_{iz})$ indique la direction de propagation de l'onde provenant de chaque sous-ouverture.

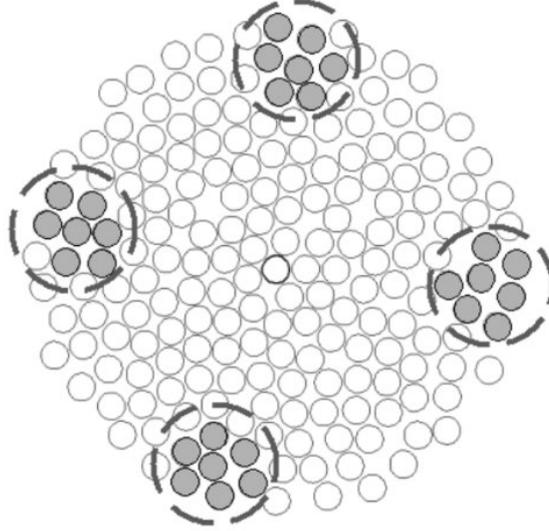


FIG.4.2 – Quatre sous-ouvertures dessinées sur le réseau semi-aléatoire.

A l'émission, un pulse ultrasonore est tout d'abord focalisé dans le tissu par une des sous-ouvertures, puis l'onde rétrodiffusée provenant de la distribution aléatoire des diffuseurs (i.e le speckle ultrasonore) est reçue par les éléments de la même sous-ouverture. En utilisant un algorithme classique de sommation (« sum and delay »), la focalisation est réalisée à la réception, et le signal RF calculé est enregistré en mémoire. A partir de deux signaux RF acquis à deux instants différents par la même sous-ouverture, un déplacement axial peut être calculé en implémentant une technique de détection des décalages temporels dans le speckle : un algorithme classique d'inter-corrélation est utilisé pour calculer le décalage temporel engendré par le déplacement du tissu (voir 2.2.2).

Ainsi, chacune des N sous-ouvertures fournit une estimation d'un déplacement axial, correspondant à la projection du vecteur déplacement $\vec{d}(d_x, d_y, d_z)$ le long de l'axe de propagation du pulse ultrasonore $\vec{a}_i(a_{ix}, a_{iy}, a_{iz})$. Pour la sous-ouverture i , le décalage temporel t_i détecté dans le speckle est donné par la relation :

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

où c est la vitesse du son dans le tissu biologique. Une fois les N décalages temporels estimés, le système linéaire d'équations donné par l'Eq. 4.1 est inversé pour résoudre les trois composantes d_x , d_y et d_z du vecteur déplacement. Cette inversion nécessite la connaissance des déplacements axiaux dans au moins trois directions différentes. Cependant, bien que ce soit le plus rapide en terme de temps d'insonification, l'utilisation de trois sous-ouverture n'est pas forcément opti-

male en terme de robustesse du système, car un nombre supérieur de sous-ouvertures permettrait d'assurer une meilleure stabilité de l'estimation. En particulier, cela permet d'éviter une configuration qui est particulièrement critique : lorsque le déplacement du tissu est normal à l'axe d'une des sous-ouvertures. Dans ce cas, le déplacement axial sur cette sous-ouverture est nul, et devient difficile à estimer, du fait de la décorrélation importante des signaux.

Afin d'éviter une telle situation, il convient de travailler avec au moins quatre sous-ouvertures, et de résoudre le système linéaire d'équation sur-déterminé 4.1 par la méthode des moindres carrés. Le système s'écrit sous forme matricielle :

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

où la matrice (a_{ij}) de dimension $N \times 3$ contient les composantes des vecteurs unitaires $\vec{a}_i(a_{ix}, a_{iy}, a_{iz})$ indiquant les directions des sous-ouvertures. Le vecteur t_i contient les N décalages temporels estimés, et d_j les composantes du vecteur déplacement inconnu. La pseudo-inversion de la matrice (a_{ij}) est calculée par une décomposition en valeurs singulières $((a_{ij}) = UWV^T$ où U est une matrice orthogonale, $W = \text{diag}(w_j)$ une matrice diagonale, et V une matrice orthogonale), et la solution au sens des moindres carrés est donnée par :

$$(d_j) = \frac{c}{2} V \left(\text{diag}\left(\frac{1}{w_j}\right) \right) U^T \begin{pmatrix} t_i \end{pmatrix} \quad (4.3)$$

Les différentes étapes de l'estimation du vecteur déplacement sont résumées sur la Fig. 4.3 pour N sous-ouvertures. On peut remarquer que pour une configuration donnée, la matrice (a_{ij}) et sa décomposition en valeur singulière ne sont calculées qu'une seule fois. En pratique, le calcul du déplacement ne comprend donc que les opérations d'inter-corrélation pour déterminer les valeurs des décalages temporels, puis une multiplication par une matrice préalablement calculée. L'estimation du déplacement tridimensionnelle est donc extrêmement rapide en termes d'opérations.

4.2.2 Simulations

4.2.2.1 Méthode

Pour évaluer la faisabilité de la technique de mesure des déplacements en 3D, des simulations sont tout d'abord réalisées. L'objectif de cette étude est de dégager l'influence de paramètres importants comme la dimension des sous-ouvertures, la direction du déplacement, ou encore son amplitude.

La dimension des sous-ouvertures est un paramètre important, car elle fixe la directivité, et donc les dimensions de la tâche focale. Or, plus la tâche focale est fine, plus la zone sondée

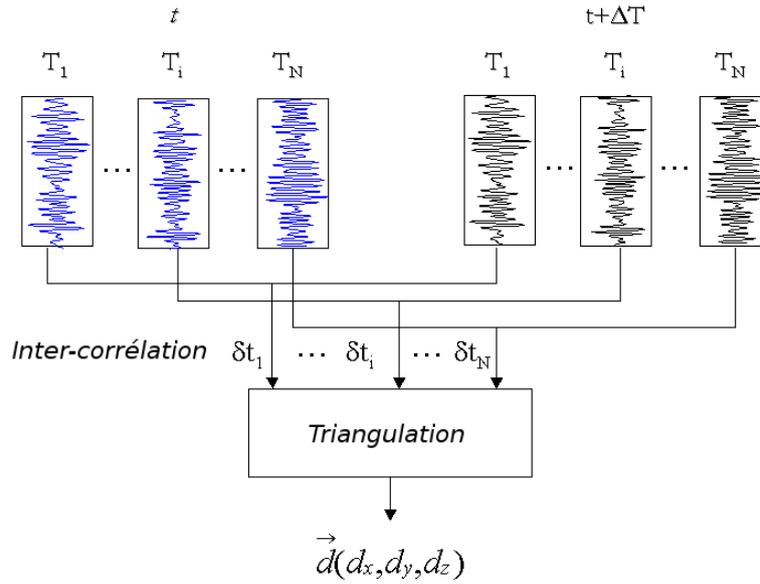


FIG.4.3 – Les étapes de l'estimation en 3D du vecteur déplacement. Au temps t , N signaux rétrodiffusés sont reçus et enregistrés en mémoire. Au temps $t + \Delta t$, N nouveaux signaux sont reçus, inter-corrélés avec les précédents pour calculer les déplacements axiaux. Ces N déplacements sont ensuite utilisés par l'algorithme de triangulation pour calculer les composantes du déplacement.

par la sous-ouverture est réduite, et donc meilleure est la résolution du système. Cependant, le processus d'estimation utilisant l'inter-corrélation de signaux successifs, il est primordial que ceux-ci restent corrélés deux-à-deux au cours du temps, c'est à dire que la majorité des diffuseurs présents dans la tâche focale lors d'une première acquisition, le soient encore à la deuxième. Ainsi, une tâche focale de trop petite dimension ne permettra pas de mesurer des déplacements importants entre deux tirs ultrasonores.

La direction du déplacement est également un paramètre important à prendre en compte, car tout le processus d'estimation est fondé sur la mesure des déplacements axiaux. Les déplacements normaux à l'axe de la sous-ouverture ne sont donc pas mesurables, mais ils induisent une décorrélation importante qui doit être prise en compte.

Des sous-ouvertures de différentes dimensions sont modélisées en utilisant le logiciel de diffraction impulsionnelle Simul-PA, développé par Didier Cassereau [11]. Pour simplifier le calcul, les sous-ouvertures sont définies comme des mono-éléments pré-focalisés à la distance de 120mm, fonctionnant à la fréquence centrale de 1MHz, et de taille variable de 10mm à 50 mm. Des diffuseurs d'échogénéicité non-uniforme sont distribués aléatoirement dans un volume 3D ($50 \times 50 \times 50 \text{ mm}^{-3}$) avec une densité moyenne de 1 mm^{-3} . La réponse impulsionnelle des diffuseurs est calculée pour simuler le signal rétrodiffusé par les transducteurs, en prenant en compte la directivité de chaque transducteur. Puis les diffuseurs sont uniformément translatés dans une autre position, et une nouvelle réponse impulsionnelle est calculée pour chaque position. L'angle entre la direction de translation et la direction de l'axe de la sous-ouverture varie de 0° à 180° , et l'amplitude du déplacement varie de 0.15mm à 3mm (respectivement $\lambda/10$ et 2λ).

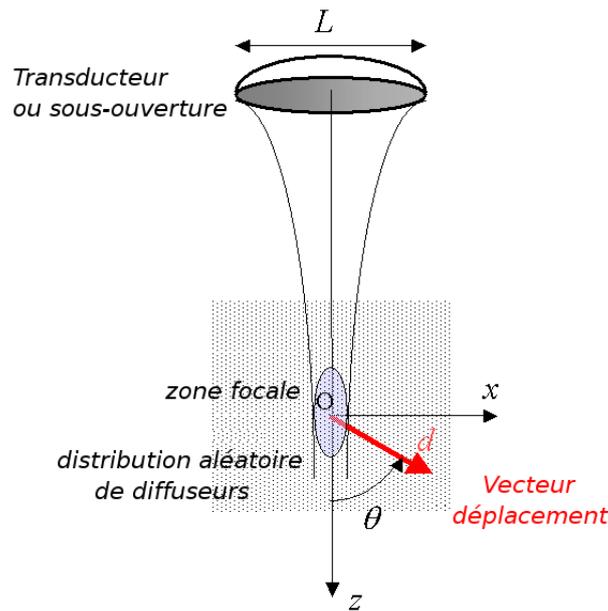


FIG.4.4 – Configuration de la modélisation pour une sous-ouverture. Le signal rétrodiffusé est calculé pour des déplacements (d, θ) de la distribution de diffuseurs.

4.2.2.2 Résultats

Les déplacements axiaux sont calculés pour toutes les positions de la distribution de diffuseurs. L'estimation du déplacement est réalisée par l'algorithme d'inter-corrélation entre le signal acquis à une position donnée et le signal acquis à la position de référence. Le coefficient de corrélation est également calculé, car il permet de donner un bon indice de confiance de la performance de l'estimation. La Fig. 4.5 montre le coefficient de corrélation en fonction de l'angle entre la direction du déplacement et l'axe du transducteur. Le maximum de corrélation est atteint lorsque le déplacement est colinéaire à l'axe du transducteur ($\theta = 0^\circ$ ou $\theta = 180^\circ$); dans cette configuration, le signal rétrodiffusé est simplement décalé temporellement sans modifications importantes de la forme du signal. Au contraire, lorsque le déplacement est perpendiculaire à l'axe du transducteur ($\theta = 90^\circ$), les diffuseurs ont tendance à sortir très vite de la tâche focale et les signaux rétrodiffusés sont fortement décorrélés. Cette décorrélation est beaucoup plus forte pour les transducteurs de grandes dimensions, car leur tâche focale est plus petite (voir Fig. 4.5c).

En pratique, au cours de l'estimation, les diffuseurs peuvent se déplacer dans n'importe quelle direction, et il est nécessaire de conserver une bonne corrélation quelque soit l'angle θ . Comme le montre la Fig. 4.5a, la sous-ouverture de 20 mm de diamètre est un bon compromis. En effet, pour des déplacements inférieurs à 2mm, le coefficient de corrélation reste supérieur à 0.9 quelque soit la direction de déplacement des diffuseurs. Cela est suffisant, par exemple, pour suivre des tissus se déplaçant à la vitesse de 20 mm.s^{-1} en réalisant l'estimation de déplacement à la cadence de 10Hz.

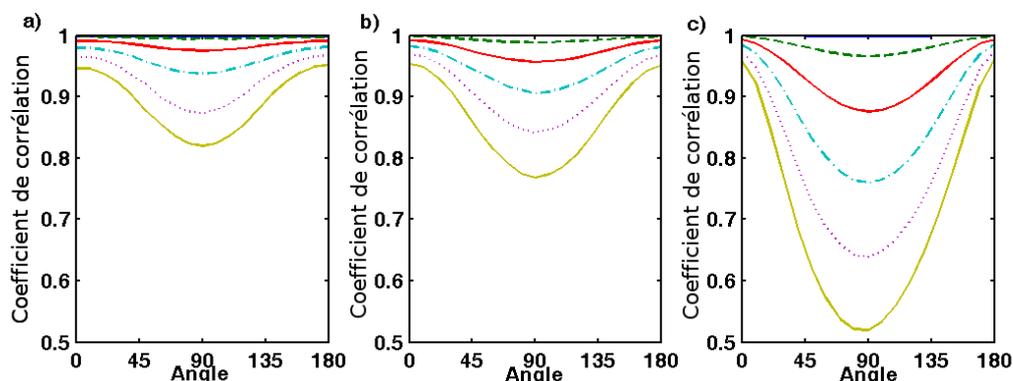


FIG.4.5 – Coefficient de corrélation en fonction de la direction du déplacement et de son amplitude (- - 0.5mm ; - . 1mm ; .. 2mm ; - 2.5mm). Le diamètre du transducteur ou de la sous-ouverture est a) 20mm b) 30mm et c) 50mm.

Enfin, une séquence complète d'estimation 3D du déplacement est modélisée. La mesure est réalisée à la cadence de 10 Hz, en utilisant la réponse impulsionnelle des diffuseurs de chacune des sous-ouvertures définies sur la Fig. 4.2. Des diffuseurs ponctuels répartis aléatoirement dans un volume englobant les tâches focales des sous-ouvertures sont déplacés le long d'une courbe 3D représentée sur la Fig. 4.6. Une fois les déplacements axiaux estimés, l'Eq. 4.2 est inversée et le vecteur déplacement est calculé. Pendant toute la durée du déplacement, l'estimation est très bonne. Comme le montre la Fig. 4.6, les deux trajectoires sont vraiment très proches. L'erreur finale sur la position est environ égale à 1.15 mm, ce qui est de l'ordre de la taille de la tâche focale du faisceau HIFU.

4.2.3 Expériences et résultats

4.2.3.1 Dispositif expérimental

Le réseau utilisé est composé de 200 éléments piézoélectriques fonctionnant à la fréquence de 1 MHz. Ce réseau est décrit de manière plus détaillée au chapitre 5. La grande souplesse de la technologie multi-élément permet de définir des sous-ouvertures de taille et de forme variable. Dans les expériences suivantes, quatre sous-ouvertures de forme circulaire d'environ 25 mm de diamètre sont définies comme celles dessinées sur la Fig. 4.2. Chaque sous-ouverture est composée d'un transducteur central entouré de 6 transducteurs voisins, les centres de chaque sous-ouverture étant le plus possible écartés l'un de l'autre, pour avoir la meilleure précision possible sur l'estimation 3D de déplacement.

Les expériences sont réalisées dans un gel de PVA (PolyVinylAlcohol) monté sur un système de positionnement 3D (MM4006, Newport, Irvine CA). Grâce aux moteurs pas-à-pas, le gel peut-être déplacé dans les trois directions de l'espace, avec des vitesses maximum de translation de 50 mm.s^{-1} . Les séquences d'estimation de mouvement sont réalisées pendant le déplacement du gel avec une fréquence de répétition de 20Hz. Le déplacement 3D du gel et les séquences d'imagerie sont contrôlés par un ordinateur.

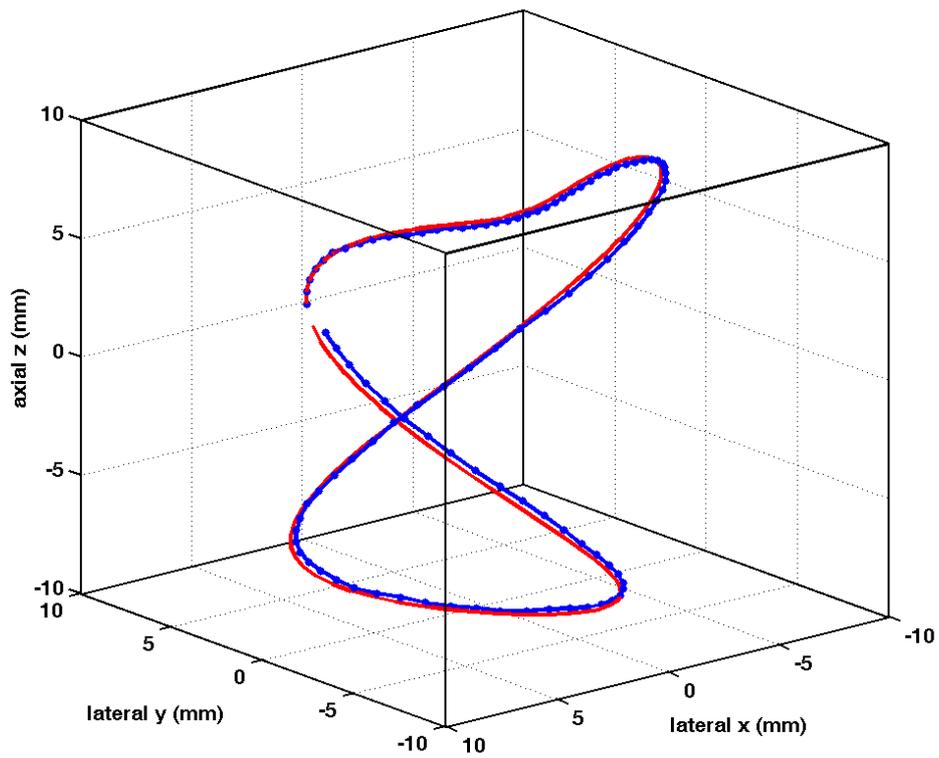


FIG.4.6 – Simulation de l'estimation de déplacement 3D : - déplacement des diffuseurs ; - estimation.

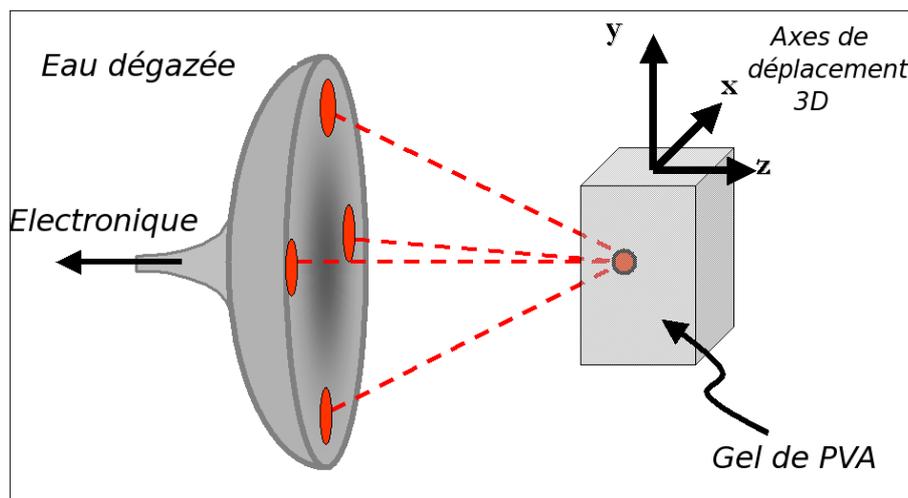


FIG.4.7 – Montage expérimental pour les expériences de suivi de déplacement du gel de PVA.

4.2.3.2 Résultats

Les déplacements estimés sont comparés aux positions indiquées par le contrôleur de mouvement, ce qui permet de calculer une erreur moyenne sur la position. L'erreur relative sur le déplacement est tracée sur la Fig. 4.8 en fonction de la vitesse de déplacement du gel (entre 1 mm.s^{-1} et 50 mm.s^{-1}). Le coefficient de corrélation calculé lors de l'estimation est également tracé sur la même figure. Pour des vitesses de déplacement inférieures à 38 mm.s^{-1} , l'erreur relative reste limitée à 4-5%, et la corrélation des signaux est très bonne puisque le coefficient de corrélation reste supérieur à 0.9. Ainsi pour des déplacements suffisamment lents, l'estimation est tout à fait performante et permet de réellement suivre avec une très bonne précision le mouvement du gel. Au contraire, pour des vitesses supérieures à 40 mm.s^{-1} (ce qui est largement supérieurs aux vitesses de déplacement des organes), l'estimation devient très mauvaise, l'erreur de positionnement augmente très rapidement et le coefficient de corrélation tombe en-dessous de 0.9. Bien entendu la vitesse maximale mesurable dépend fortement de la cadence d'imagerie utilisée. La cadence de 20 Hz choisie dans cette expérience correspond à une cadence typiquement envisageable *in vivo* et réalisable technologiquement, du point de vue du séquençage et du hardware.

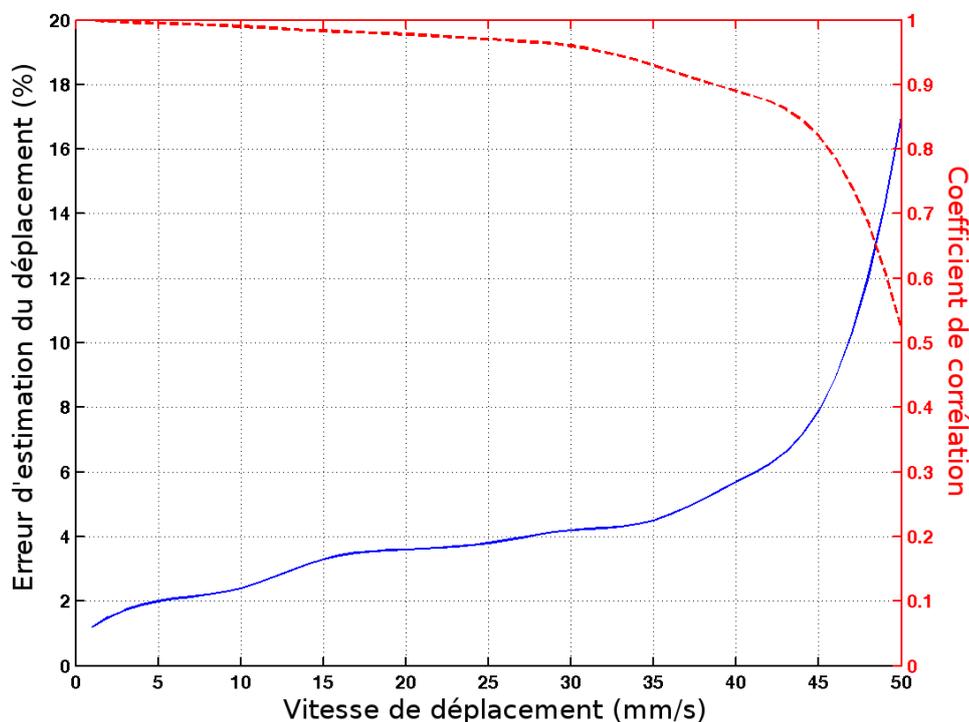


FIG.4.8 – Erreur d'estimation de la position du gel de PVA en fonction de la vitesse de déplacement.

4.3 Thérapie HIFU avec correction de mouvement

La technique de tracking est maintenant appliquée à la correction des mouvements en temps-réel pendant un traitement par ultrasons focalisés. La correction est réalisée par une boucle de *rétroaction en temps-réel* : tout d'abord le mouvement du tissu est estimé en 3D, puis le point focal du système HIFU est déplacé dans l'espace pour suivre exactement le déplacement du tissu et permettre de focaliser toujours au même endroit dans le tissu. Cette technique est implémentée sur notre système et des expériences sont réalisées sur des échantillons de tissus frais. Enfin, des conséquences importantes sur les durées et les intensités de traitements sont discutées.

4.3.1 Correction des mouvements en temps-réel par rétroaction

4.3.1.1 Asservissement du faisceau HIFU

Pour réaliser un système de correction des mouvements, une première difficulté consiste à concevoir un système de thérapie capable de se déplacer par rapport à l'organe à traiter. Le déplacement du point focal peut être obtenu de deux façons : mécaniquement, si le système de thérapie est monté sur des moteurs de déplacement 3D, ou électroniquement en appliquant des retards de phase sur chacun des émetteurs indépendants du réseau HIFU. L'avantage principal du balayage électronique est sa rapidité, le déplacement étant réalisé instantanément dès que les nouvelles phases sont calculées, alors qu'un balayage mécanique est limité par son accélération et sa vitesse. En contrepartie, le balayage électronique implique l'utilisation d'un réseau et d'une électronique beaucoup plus complexes, composées d'émetteurs indépendants. Dans ce cas des lobes de réseau apparaissent également dans le champ diffracté, limitant le balayage à une zone restreinte de l'organe, dont les dimensions dépendent des caractéristiques de diffraction du réseau, en particulier de la directivité des émetteurs, de la fréquence utilisée, et de l'ouverture du réseau. Le système de thérapie utilisé dans toutes nos expériences de tracking est le réseau composé de 200 émetteurs de 8 mm de diamètre fonctionnant à la fréquence centrale de 1 MHz. Les caractéristiques géométriques de ce réseau, en particulier son ouverture très large, font que le point de focalisation peut être déplacé autour du point focal géométrique dans toutes les directions sur une zone très large. En effet, le point focal peut être déplacé latéralement de 30 mm et axialement de 50 mm, tout en gardant une bonne qualité de focalisation et une intensité importante au foyer. Plus de détails sur les caractéristiques de ce réseau sont disponibles au chapitre 5.

4.3.1.2 Alternance des séquences en temps-réel

Le véritable challenge consiste à implémenter en temps-réel sur le même système, la technique de tracking et de focalisation dynamique du faisceau ultrasonore de thérapie. Pour cela, les multiples séquences d'émission-réception utilisées pendant l'expérience, sont d'abord programmées à l'avance sur l'électronique. La séquence d'imagerie utilisée pour le tracking est composée de

4 petites sous-séquences comprenant l'émission d'une impulsion sur une des 4 sous-ouvertures, puis l'enregistrement du signal rétro-diffusé sur la même sous-ouverture pendant un temps bref de quelques dizaines de microsecondes. La séquence de thérapie est composée d'un unique signal d'émission sinusoïdal d'une durée de 90 ms, et de retards d'émission ajustables pour chacun des transducteurs.

Une fois les séquences programmées sur l'électronique, un ordinateur de contrôle permet de synchroniser l'enchaînement des séquences au cours du temps. La Fig. 4.9 montre l'alternance des séquences utilisées pendant le traitement. Dans un premier temps une séquence d'imagerie est réalisée pour servir de référence et les signaux rétrodiffusés sont stockés en mémoire. Le traitement ultrasonore débute alors par une séquence de thérapie, immédiatement suivie d'une nouvelle séquence d'imagerie. Les nouveaux signaux ultrasonore rétrodiffusés sont enregistrés et rapatriés sur l'ordinateur, et utilisés pour calculer le déplacement des tissus pendant la courte séquence de thérapie. Connaissant le mouvement du tissu, les retards de chacun des émetteurs sont calculés pour déplacer le point focal de la même quantité. Enfin, ces retards sont transmis à l'électronique, et une nouvelle séquence de thérapie peut être réactivée.

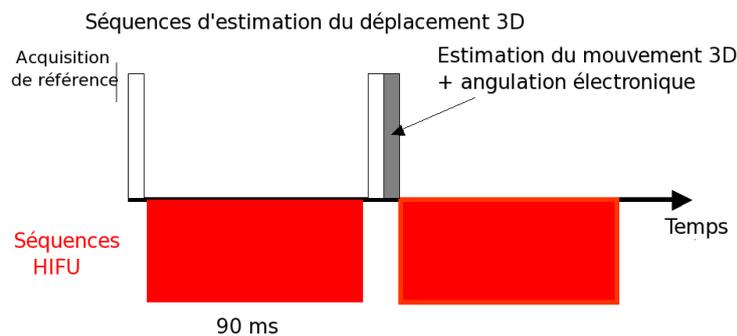


FIG.4.9 – Alternance des séquences de thérapie et des séquences d'imagerie permettant de calculer le déplacement et de corriger les effets des mouvements.

Une telle alternance des séquences peut sembler complexe à mettre en œuvre, mais est nécessaire pour plusieurs raisons : tout d'abord cela permet d'avoir des signaux rétrodiffusés propres et d'éviter l'énorme bruit ultrasonore généré par les HIFU. Dans notre cas particulier, ce bruit est d'ailleurs beaucoup plus important que le signal lui-même, la fréquence de l'onde ultrasonore utilisée pour la séquence d'imagerie étant la même que celle utilisée en thérapie, puisque les transducteurs de thérapie servent aussi d'émetteurs/récepteurs pour l'imagerie. D'autre part, cette alternance permet d'utiliser tous les éléments à la fois en mode de thérapie et d'imagerie, puisque les deux modes sont complètement séparés dans le temps. Enfin, il est important de noter que le temps de cycle effectif, c'est à dire le ratio du temps d'application des ultrasons focalisés par rapport au temps total, n'est que légèrement diminué par rapport à un traitement classique (il est ici de 90%). Les séquences d'imagerie sont en effet très brèves et l'enregistrement des signaux rétrodiffusés, le calcul du déplacement, et la modification des retards de phase ne

prend que 10 ms sur notre système. Ce temps pourrait encore être diminué significativement en utilisant une connection haut débit entre l'électronique et l'ordinateur. Enfin, il est tout à fait envisageable d'implémenter l'algorithme en hardware pour une utilisation encore plus rapide et efficace du système de tracking.

4.3.2 Expériences

4.3.2.1 Déplacement 1D

Les expériences HIFU avec correction de mouvement sont réalisées dans des morceaux de foie de bœuf frais et dégazé. Le morceau de foie est monté sur des moteurs de déplacement 3D et peut être déplacé par rapport à la sonde de thérapie. La zone de tissu utilisée pour le suivi du mouvement est située 10 mm en avant du point focal du faisceau HIFU, pour éviter les artefacts induits par l'élévation de température ou la formation de la nécrose dans l'estimation du déplacement (voir Fig. 4.10).

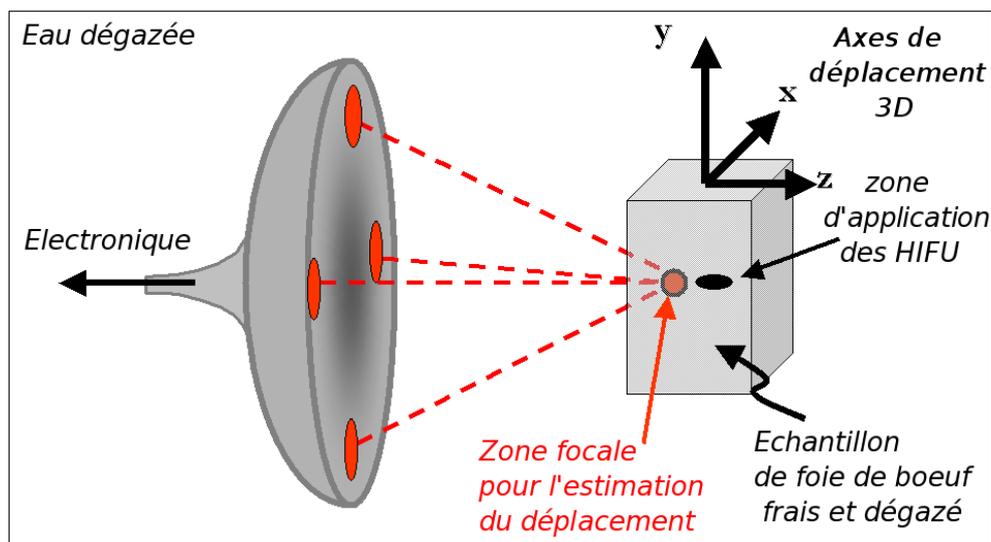


FIG.4.10 – Montage expérimental utilisé pour les expériences HIFU avec correction de mouvement.

Une première expérience très simple, permettant de tester l'enchaînement des différentes séquences, est réalisée en déplaçant l'échantillon de foie le long d'une ligne de 10 mm de longueur, à la vitesse constante de 10 mm.s^{-1} . Les ultrasons focalisés sont alors appliqués une première fois sans correction de mouvement avec une intensité au foyer de 3000 W.cm^{-2} . Pour atteindre la formation de la nécrose, il est nécessaire de répéter 3 fois cette opération, c'est à dire de déplacer le tissu tout d'abord vers la gauche, puis vers la droite et enfin de nouveau vers la gauche. La même expérience est alors renouvelée sur une autre zone de tissu mais en ajoutant la correction de mouvement en temps-réel.

La différence entre les deux nécroses est clairement visible sur la Fig. 4.11. La correction de mouvement permet de corriger complètement l'effet du déplacement du tissu dans cette

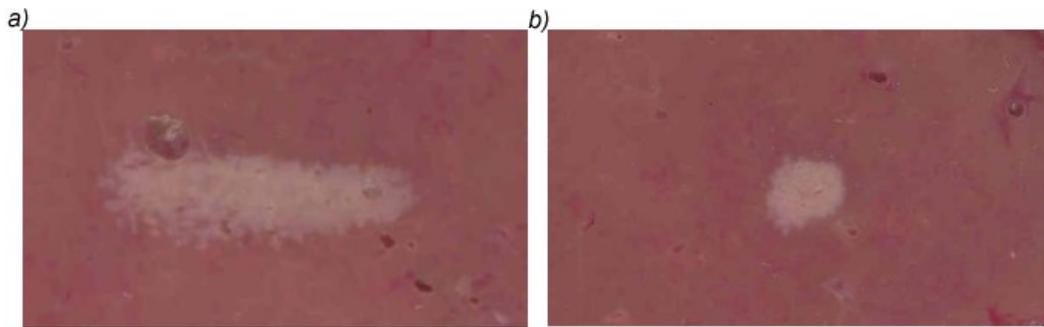


FIG.4.11 – Nécroses réalisées pendant un mouvement de l'échantillon de foie de la gauche vers la droite à la vitesse de 10 mm.s^{-1} a) expérience classique, zone nécrosée de $11 \text{ mm} \times 1.6 \text{ mm}$ b) expérience avec correction de mouvement en temps-réel : zone nécrosée de $1.8 \text{ mm} \times 1.6 \text{ mm}$.

expérience. La nécrose obtenue est en effet quasiment identique à celle que l'on aurait obtenu en l'absence de mouvement, bien localisée et de forme circulaire.

4.3.2.2 Déplacement 2D

Une deuxième expérience un peu plus compliquée est alors réalisée en déplaçant l'échantillon le long d'une trajectoire carrée de 10 mm de côté, à la vitesse constante de 8 mm.s^{-1} . Les ultrasons focalisés sont de nouveau appliqués une première fois sans correction de mouvement avec une intensité au foyer de 3000 W.cm^{-2} . Pour pouvoir atteindre la formation d'une nécrose il est nécessaire de répéter 3 fois cette trajectoire. Puis la même expérience est renouvelée une seule fois sur une autre zone de tissu en ajoutant la correction de mouvement en temps-réel.

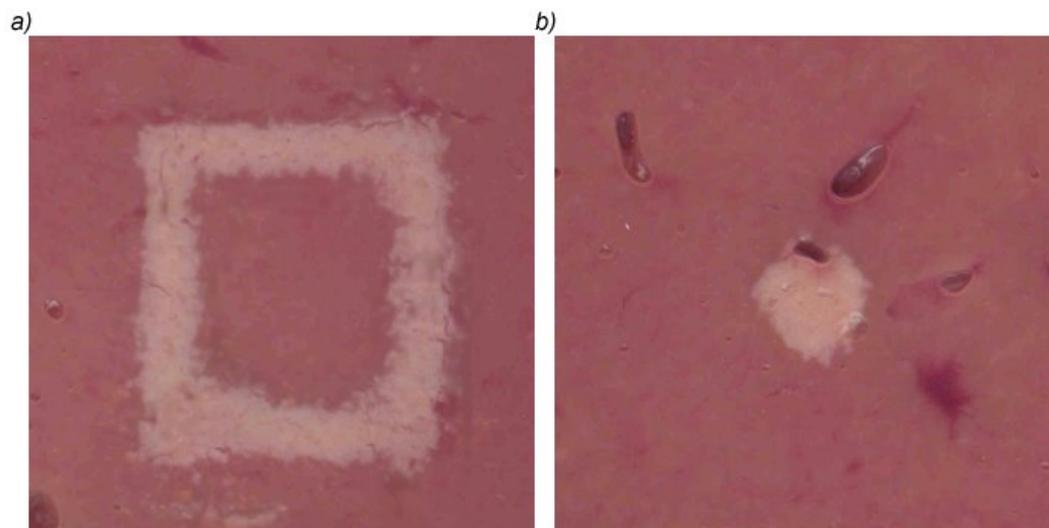


FIG.4.12 – Nécroses réalisées pendant un déplacement de l'échantillon de foie le long d'un carré de 10 mm de côté à la vitesse de 8 mm.s^{-1} a) expérience classique, zone nécrosée de forme carré b) expérience avec correction de mouvement en temps-réel : zone nécrosée de 3 mm de diamètre.

Encore une fois, il est clair sur la Fig. 4.12 que la technique de correction des mouvements permet de corriger la plus grande partie du déplacement. En effet, la nécrose obtenue est encore bien localisée et de forme circulaire. Cependant, le diamètre de la nécrose (3mm) est cette fois beaucoup plus important que la dimension latérale de la tâche focale utilisée. Ceci n'est pas dû à une mauvaise estimation du déplacement, mais à un dépôt d'énergie beaucoup plus efficace dans le cas de l'expérience avec correction de mouvement. En effet, puisque le faisceau reste parfaitement calé sur la même zone de tissu, l'énergie acoustique est déposée au même endroit pendant tout le traitement. Or, la dose thermique étant une fonction non linéaire et plutôt exponentielle de l'énergie déposée, la nécrose est atteinte beaucoup plus rapidement dans l'expérience de correction du mouvement, puis s'élargit très vite.

Pour illustrer cet effet, l'expérience précédente est refaite en abaissant l'intensité acoustique au point focal. Les ultrasons focalisés sont appliqués avec une intensité de 800 W.cm^{-2} au point focal et l'échantillon de foie est de nouveau déplacé le long du carré de 10 mm de côté. Comme le montre la Fig. 4.13 cette fois aucune nécrose n'est détectée lorsqu'il n'y a pas correction des mouvements. En effet, dans ce cas, le déplacement du tissu empêche d'atteindre des élévations de température importante et donc le seuil de formation de la nécrose. Par contre, dans l'expérience avec correction des mouvements, l'énergie acoustique est toujours déposée au même endroit, et une petite nécrose de 1.6 mm de diamètre (Fig. 4.13.b) est générée.

Une simulation de la température atteinte lors de cette expérience est réalisée. L'équation 3D de diffusion de la chaleur dans un milieu homogène (voir l'Eq. 4.4) est discrétisée en temps et en espace.

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(K \nabla T) + Q \quad (4.4)$$

où ρ est la densité du tissu, C est la capacité calorifique, T est la température, K est la conductivité thermique et Q est la puissance déposée par les ultrasons. La source d'énergie acoustique est modélisée ici en calculant le champ de pression généré dans l'espace par le réseau. Le calcul est réalisé par un code de différences finies, dans lequel le terme source est déplacé par rapport au milieu en suivant le carré de 10 mm de côté.

Les champs de température obtenus à la fin de l'expérience sont présentés sur la Fig. 4.14. Dans la simulation avec correction de mouvement, l'élévation de température est très importante dans la zone focale, car le faisceau reste toujours calé sur la même zone de tissu. La température y atteint presque 60°C , ce qui est suffisant pour induire une nécrose dans le tissu. En revanche dans la simulation réalisée sans correction de mouvement, l'élévation de température reste faible. Le long de la trajectoire carrée, la température ne dépasse jamais les 43°C , température largement insuffisante pour espérer nécroser les tissus, ce qui explique que l'on ait pas obtenu de nécrose expérimentalement. Cette expérience montre que la correction de mouvement permet ici d'abaisser sensiblement l'intensité du faisceau utilisé ainsi que le temps de traitement.

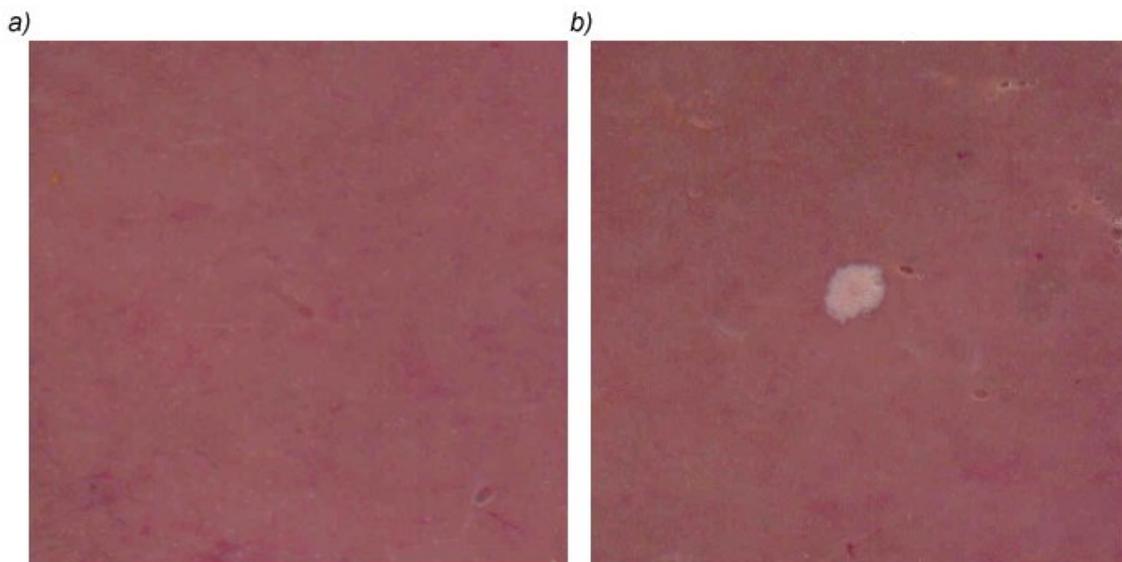


FIG.4.13 – Nécroses réalisées pendant un mouvement de l'échantillon de foie le long d'un carré de 10 mm de côté à la vitesse de 8 mm.s^{-1} a) expérience classique, pas de nécrose b) expérience avec correction de mouvement en temps-réel : zone nécrosée de 1.6 mm de diamètre.

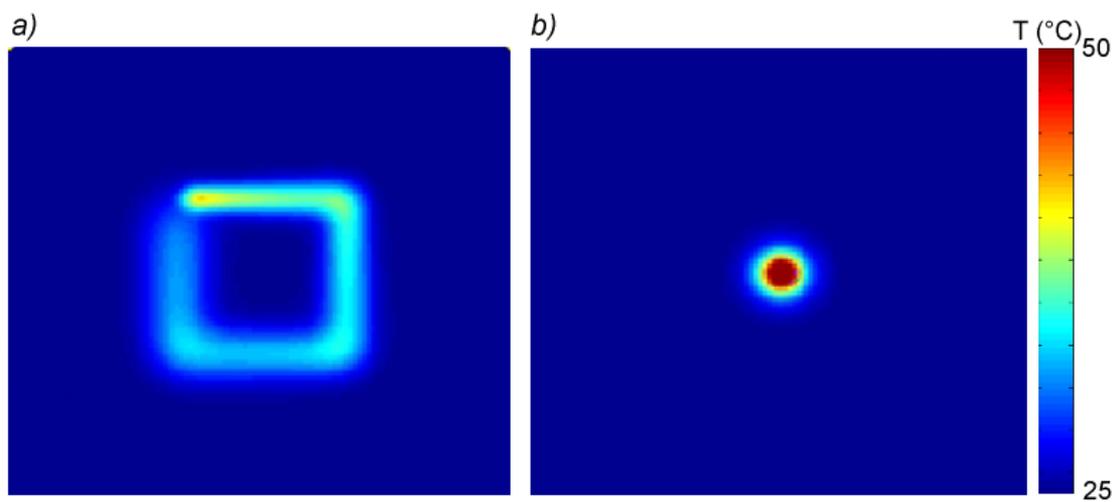


FIG.4.14 – Simulation de l'échauffement de l'échantillon de foie pendant le traitement HIFU. a) Le tissu se déplace suivant le carré de 10 mm de côté, b) avec correction de mouvement. Paramètres de la simulation $\alpha_{foie}=0.9 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$, $K_{foie}=0.55 \text{ W.m}^{-1}.\text{C}^{-1}$, $C_{foie}=3370 \text{ J.kg}^{-1}.\text{C}^{-1}$, $d_{foie}=1100 \text{ kg.m}^{-3}$, $c_{foie}=1500 \text{ m.s}^{-1}$.

4.3.3 Traitement d'une zone large

En obligeant ainsi le faisceau à rester parfaitement calé sur un point unique du tissu, il est clair que l'énergie est déposée de manière très efficace et que l'on obtient la nécrose plus rapidement. Ce résultat peut très simplement s'étendre au problème de la formation d'une lésion plus large. Deux options sont possibles pour générer une telle lésion :

- le traitement point par point de la zone à traiter : dans ce cas le traitement est obtenu par l'addition du traitement chaque de chaque point individuel. La réduction du temps du traitement réalisée grâce à la correction de mouvement est donc simplement égale au gain obtenu pour un seul point multiplié par le nombre de points, en tenant compte en plus des éventuels temps de pause pour permettre le refroidissement du système.
- le traitement de l'ensemble de la zone par un balayage continu du faisceau ultrasonore. Dans ce cas la distribution de la température dans le tissu permet d'atteindre la nécrose sur toute la zone en même temps. Le phénomène de diffusion étant dynamique, il est beaucoup plus difficile de quantifier l'apport de la correction de mouvement sur la réduction du temps de traitement.

Le deuxième cas est illustré ici en utilisant un balayage particulier, un balayage en spirale [12]. En déplaçant le point focal le long d'une spirale, il est possible de générer une distribution de température homogène sur une large zone de tissu. A condition de choisir une vitesse de rotation suffisamment grande par rapport à la vitesse de diffusion de la chaleur dans le tissu, la température reste homogène à l'intérieur de la spirale, et donc la chaleur ne diffuse que vers l'extérieur. Ainsi, pendant le temps τ nécessaire pour compléter un tour de la spirale, la chaleur diffuse sur une distance caractéristique $L_{diff} = \sqrt{2D\tau}$. En prenant le pas de la spirale beaucoup plus petit que L_{diff} , la distribution de température est homogène.

La simulation d'un traitement HIFU avec balayage du faisceau en spirale est réalisée. Les distributions de température sont montrées sur la Fig. 4.15. A la fin du traitement avec correction de mouvement, une température de 52°C est atteinte de manière homogène dans un disque de 10mm de rayon. Le calcul de la dose thermique indique que le seuil de nécrose est atteint dans toute la zone. En revanche, dans la simulation représentée sur les images de gauche, un mouvement d'ensemble du tissu a été ajouté au balayage du faisceau. Un déplacement sinusoïdal de haut en bas est simulé avec une amplitude de 10 mm et une vitesse maximale de 10 $mm.s^{-1}$. Comme le montrent les trois cartes de température, la mise à profit de l'effet de diffusion thermique utilisé par le balayage en spirale est partiellement détruit. A la fin du balayage, la température n'est plus homogène dans la région centrale, et surtout la température atteinte au centre de la tâche est beaucoup plus basse que lorsqu'il y a correction de mouvement (de l'ordre de 45°C). En conséquence, le seuil de nécrose n'est pas atteint à la fin du traitement, et il est nécessaire de recommencer trois fois de suite le balayage, pour pouvoir générer la nécrose voulue. Le gain de temps de traitement grâce à la correction de mouvement est donc estimé dans ce cas à environ un facteur trois.

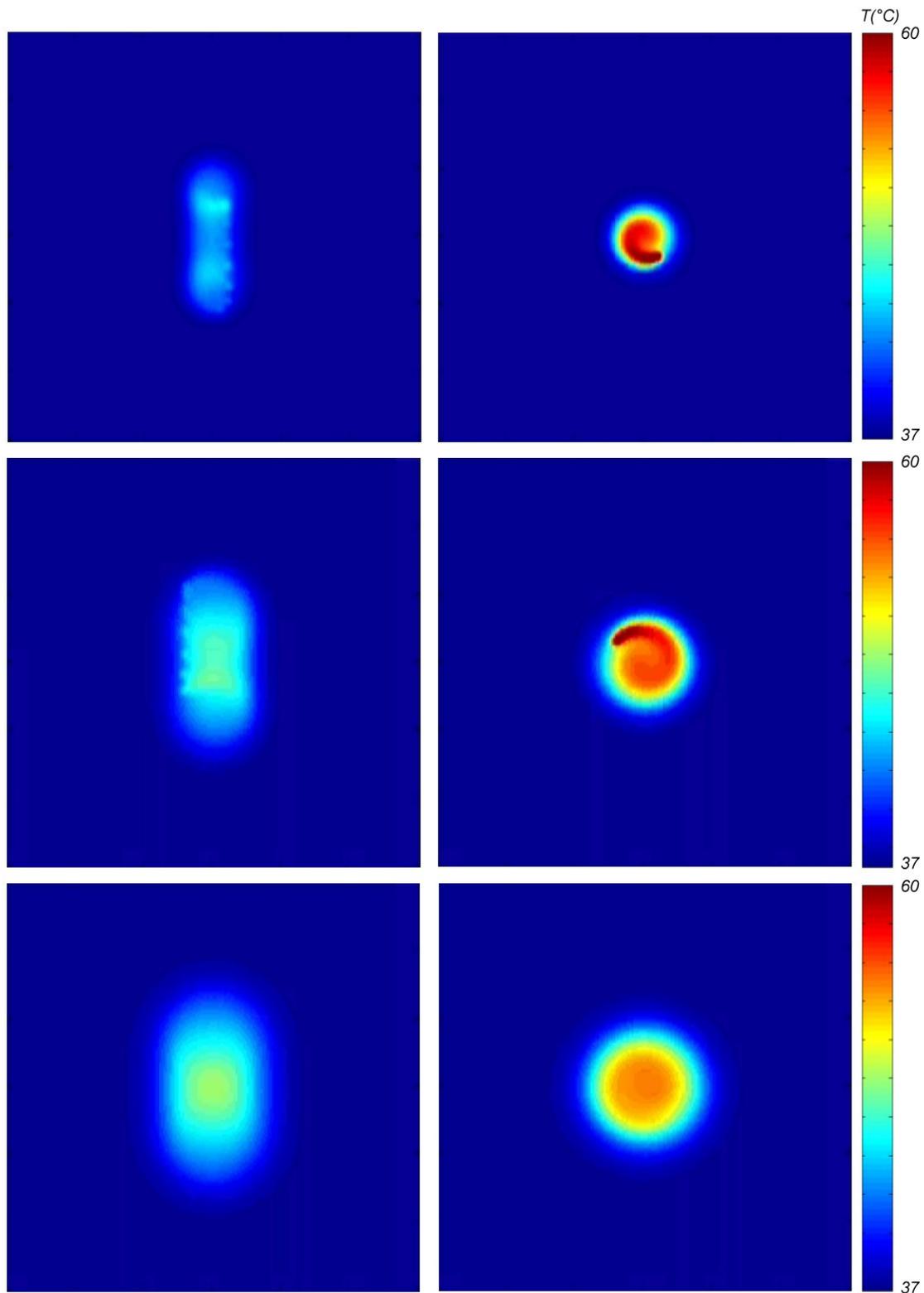


FIG.4.15 – Simulation de l'échauffement de l'échantillon de foie pendant un traitement avec balayage en spirale. A droite de haut en bas : température atteinte à 25 %, 60 % et 100 % du traitement total. A gauche : même expérience avec ajout d'un déplacement du tissu sinusoïdal de haut en bas avec une vitesse maximale de 10 mm.s^{-1} . Paramètres de la simulation $\alpha_{foie}=0.9 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$, $K_{foie}=0.55 \text{ W.m}^{-1}.\text{C}^{-1}$, $C_{foie}=3370 \text{ J.kg}^{-1}.\text{C}^{-1}$, $d_{foie}=1100 \text{ kg.m}^{-3}$, $c_{foie}=1500 \text{ m.s}^{-1}$.

4.4 Discussion et conclusion

L'objectif de cette étude était de montrer la faisabilité d'un système ultrasonore de suivi et de correction du mouvement. Il a été ainsi montré expérimentalement qu'un système multi-voie permet de suivre avec une très bonne précision le mouvement d'un gel en 3D et en temps-réel. En particulier, les vitesses et les amplitudes de déplacements atteintes sont nettement supérieures à celle des mouvements des organes abdominaux dûs à la respiration.

Cette méthode repose sur l'hypothèse que les diffuseurs sont animés d'un mouvement de translation uniforme. Cette approximation est en fait assez réaliste car dans le système utilisé la zone sondée est assez large (environ 7 mm) et englobe un nombre important de diffuseurs. Cependant, si nous voulions pour certaines configurations augmenter le degré de raffinement du modèle, il est possible de prendre en compte en plus les rotations locales des diffuseurs, résultant d'une torsion locale du milieu. En effet, le champ de déplacement peut être estimé en 3 points de contrôle entourant le point focal du réseau, au lieu d'utiliser un seul point (voir Fig. 4.16).

L'estimation des vecteurs déplacements aux 3 points F_1, F_2 et F_3 permet de déduire la matrice de changement de repère du milieu entre deux acquisition successives. Tout d'abord, le vecteur déplacement $\vec{d}_i(d_{ix}, d_{iy}, d_{iz})$ est estimé au point F_i . Puis la matrice $D = dij$ est définie comme la matrice de passage entre les deux systèmes de coordonnées, et permet de calculer le déplacement du point central en rouge. En utilisant cette technique le nombre de pulse d'émission est multiplié par trois, ce qui ralentit d'autant la cadence maximale d'estimation. Cependant, la fréquence de l'estimation pouvant aller jusqu'à 200Hz avec notre système, cette cadence reste tout à fait suffisante pour estimer les déplacements des tissus, même divisée par trois.

Enfin, la faisabilité d'un système de correction de mouvement temps-réel permettant de s'affranchir des mouvement de respiration lors d'un traitement par ultrasons focalisés a été montrée expérimentalement. Dans les expériences réalisées dans des échantillons de tissus frais, le faisceau ultrasonore est ainsi resté parfaitement calé sur sa cible initiale permettant de générer des petites nécroses avec une bonne précision, malgré le déplacement du tissu biologique.

La correction des mouvements pourrait ainsi permettre au chirurgien de s'assurer que la totalité du volume cible a été traitée. D'autre part, il s'agit du seul moyen en présence de mouvement d'éviter de traiter les tissus voisins de la zone cible. Enfin, les expériences préliminaires présentées dans ce chapitre ont montré également l'importance de la correction de mouvement pour réduire les temps de traitement. Il a été en effet montré que le seuil de nécrose est atteint plus rapidement lorsque le faisceau reste bien calé sur sa cible, à la fois dans un traitement point par point, mais aussi dans le traitement continu de zones plus larges. On peut voir dans le mélange du mouvement de l'organe et du phénomène de diffusion thermique, un effet d'aberration pour le dépôt d'énergie acoustique. La technique de correction de mouvement est donc une façon de corriger les aberrations et d'optimiser le dépôt de chaleur.

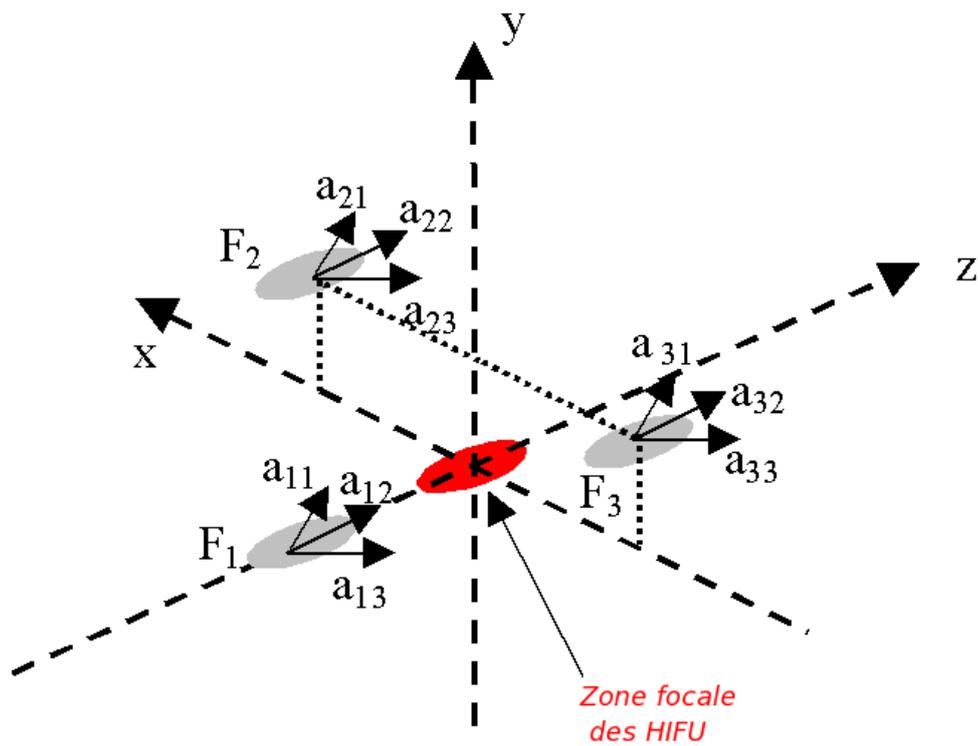


FIG.4.16 – Estimation du déplacement utilisant 3 points de contrôle en cas de mouvement complexes de (translation+rotation).

Bibliographie

- [1] P. J. Bryan, S. Custar, J. R. Haaga, and V. Balsara. Respiratory movement of the pancreas - an ultrasonic study. *J Ultras Med*, 3(7) :317–320, 1984.
- [2] C. S. Ross, D. H. Hussey, E. C. Pennington, W. Stanford, and J. F. Doornbos. Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized-tomography. *Int J Radiat Oncol*, 18(3) :671–677, 1990.
- [3] S. C. Davies, A. L. Hill, R. B. Holmes, M. Halliwell, and P. C. Jackson. Ultrasound quantitation of respiratory organ motion in the upper abdomen. *Brit J Radiol*, 67(803) :1096–1102, 1994.
- [4] M. Allen, I. Rivens, A. Visioli, and G. Ter Haar. Focused ultrasound surgery (fus) : a non-invasive technique for the thermal ablation of liver metastases. In *International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, Seattle, USA, 2002.
- [5] H. D. Kubo and B. C. Hill. Respiration gated radiotherapy treatment : A technical study. *Phys Med Biol*, 41(1) :83–91, 1996.
- [6] H. Shirato, S. Shimizu, T. Kunieda, K. Kitamura, M. van Herk, K. Kagei, T. Nishioka, S. Hashimoto, K. Fujita, H. Aoyama, K. Tsuchiya, K. Kudo, and K. Miyasaka. Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*, 48(4) :1187–1195, 2000.
- [7] I. A. Hein and W. D. O'Brien. Current time-domain methods for assessing tissue motion by analysis from reflected ultrasound echoes - a review. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 40(2) :84–102, 1993.
- [8] O. Bonnefous and P. Pesque. Time-domain formulation of pulse-doppler ultrasound and blood velocity estimation by cross-correlation. *Ultrasonic Imaging*, 8 :73–85, 1986.
- [9] L. Capineri, M. Scabia, and L. Masotti. A doppler system for dynamic vector velocity maps. *Ultrasound Med Biol*, 28(2) :237–248, 2002.
- [10] M. Tanter, J. Bercoff, L. Sandrin, and M. Fink. Ultrafast compound imaging for 2-d motion vector estimation : Application to transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 49(10) :1363–1374, 2002.
- [11] D. Cassereau and D. Guyomar. Computation of the impulse diffraction of any obstacle by impulse ray modeling - prediction of the signal distortions. *J Acoust Soc Am*, 84(4) :1504–1516, 1988.
- [12] R. Salomir, J. Palussiere, F. C. Vimeux, J. A. de Zwart, B. Quesson, M. Gauchet, P. Lelong, J. Pergrale, N. Grenier, and C. T. W. Moonen. Local hyperthermia with mr-guided focused ultrasound : Spiral trajectory of the focal point optimized for temperature uniformity in the target region. *Jmri-J Magn Reson Im*, 12(4) :571–583, 2000.

Troisième partie

Thérapie ultrasonore du cerveau

Chapitre 5

Systeme de therapie ultrasonore des tumeurs cerebrales

Sommaire

5.1	Introduction	78
5.1.1	Effet du crane	78
5.1.2	Focalisation par retournement temporel	79
5.2	Prototype de puissance	82
5.2.1	Specifications	82
5.2.2	Simulations	83
5.3	Experiences et resultats	87
5.3.1	Dispositif experimental	87
5.3.2	Caracterisation du champ acoustique	87
5.3.3	Correction des aberrations	88
5.3.4	Induction de necroses a travers un crane humain	91
5.4	Discussion et conclusion	92

Adapte de :

Mathieu Pernot, Jean-francois Aubry, Mickael Tanter, Jean-louis Thomas and Mathias Fink
« High power transcranial beam-steering for ultrasonic brain therapy », *Physics in Medicine and Biology* 2003, 48, pp. 2577-2589.

5.1 Introduction

5.1.1 Effet du crâne

Les premières expériences de thérapie ultrasonore du cerveau furent réalisées par l'équipe de William Fry [1] dans les années 50. Cependant, il est vite apparu qu'il était difficile de focaliser à travers l'os de la boîte crânienne, et ils durent recourir à la trépanation d'une partie importante de la boîte crânienne pour pouvoir générer des lésions dans le cerveau. Quelques temps après, les aberrations induites par les hétérogénéités de vitesse du son dans le crâne furent mises en évidence expérimentalement par White *et al.* [2] en 1967. Ils montrèrent que le contraste de vitesse du son pouvait atteindre 100% (1500 m.s^{-1} dans les tissus mous et 3000 m.s^{-1} dans l'os dur) et que la dégradation de la qualité de focalisation était fortement amplifiée par une importante atténuation dans l'os.

Le crâne est en effet constitué de trois couches d'os distinctes : deux parois d'os très denses, les tables externe et interne entourent une zone d'os plus poreuse appelée diploë et visible sur la Fig. 5.1. La diploë, dans laquelle la vitesse du son est plus faible, est également fortement atténuante pour les ultrasons. La variation d'épaisseur relative des trois couches entraîne des effets d'aberration de phase et d'amplitude lors de la propagation de l'onde ultrasonore.

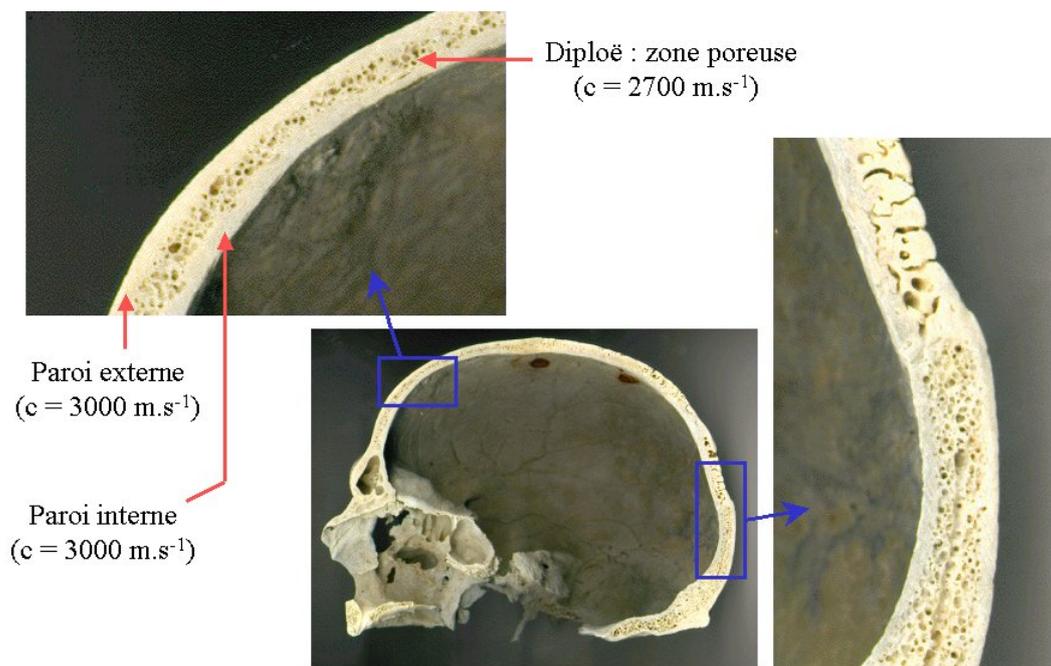


FIG.5.1 – Structure du crâne.

En 1975, dans le domaine de l'imagerie ultrasonore, Phillips *et al.* [3] introduisirent l'idée de compensation de phase afin d'améliorer la qualité des images échocéphalographiques. Parallèlement, les recherches sur les effets des ultrasons thérapeutiques sur le cerveau se poursuivirent en utilisant la trépanation, et en 1986 Fry [4] mit au point un système à ultrasons focalisés

pour l'ablation de tumeurs situées en profondeur dans le cerveau. En 1994, Hynynen *et al.* [5] étudièrent sur 160 lapins trépanés les temps d'exposition nécessaires lors d'un traitement du cerveau par ultrasons focalisés. Il conclurent que la destruction des tumeurs en profondeur était réalisable sans causer d'effets mécaniques indésirables, si les paramètres d'exposition étaient toutefois convenablement choisis.

5.1.2 Focalisation par retournement temporel

En 1996, Thomas et Fink [6] montrèrent que la focalisation à travers le crâne pouvait être fortement améliorée en corrigeant les aberrations de phase et d'amplitude. Ils utilisèrent une technique de focalisation par retournement temporel. Cette technique est basée sur l'invariance par renversement du temps de l'équation d'onde linéaire dans un milieu hétérogène non dissipatif :

$$\rho_0(\vec{r})\nabla\cdot\left(\frac{1}{\rho_0(\vec{r})}\nabla p(\vec{r},t)\right)=\frac{1}{c_0(\vec{r})^2}\frac{\partial^2 p(\vec{r},t)}{\partial t^2} \quad (5.1)$$

Cette équation ne contient que des dérivées temporelles d'ordre 2, elle est donc invariante par changement de variable t en $-t$. Ainsi, si $p(\vec{r},t)$ est solution de l'équation de propagation, $p(\vec{r},-t)$ est également solution, et représente l'évolution de la première solution dans sa chronologie inverse.

Pour appliquer cette technique à la focalisation à travers le crâne, il est tout d'abord nécessaire d'introduire une petite source acoustique à l'endroit du cerveau visé. Cette source émet une impulsion ultrasonore qui se propage dans le cerveau puis à travers le crâne. Après avoir subi les aberrations de phase et d'amplitude, l'onde est finalement reçue par les émetteurs/récepteurs du réseau ultrasonore. Les signaux enregistrés sont alors retournés temporellement, amplifiés et réémis par le réseau. L'onde se repropage ainsi en sens inverse, retraverse l'os du crâne, et focalise à l'endroit initial.

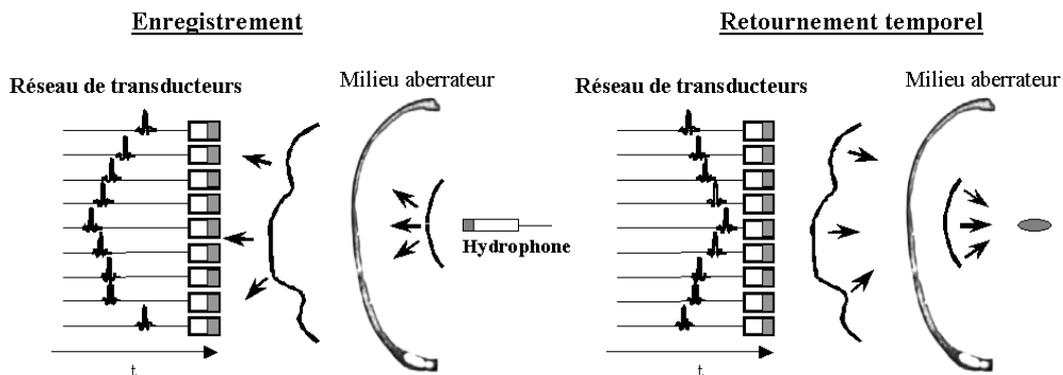


FIG.5.2 – Principe de la focalisation par retournement temporel. Une petite source est introduite dans le cerveau à l'endroit visé. A gauche : phase d'enregistrement. A droite : correction des aberrations et focalisation.

En réalité, cette technique qui permet de corriger parfaitement les aberrations dans très

nombreux milieux hétérogènes, ne permet pas de corriger complètement les aberrations du crâne. Ceci est dû au fait que l'os est très absorbant pour les ondes ultrasonores, et que dans les milieux hétérogènes dissipatifs l'équation d'onde prend une nouvelle forme :

$$\left(1 + \tau(\vec{r}) \frac{\partial}{\partial t}\right) \left[\rho_0(\vec{r}) \nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho_0(\vec{r})} \nabla p(\vec{r}, t) \right) \right] = \frac{1}{c_0(\vec{r})^2} \frac{\partial^2 p(\vec{r}, t)}{\partial t^2} \quad (5.2)$$

où $\tau(\vec{r})$ est le temps de relaxation caractéristique de l'absorption du milieu. Une dérivée temporelle d'ordre 1 apparaît cette fois-ci dans l'équation de propagation. Elle n'est donc plus invariante par renversement du temps, et l'absorption devient ainsi une source de dégradation de la focalisation par retournement temporel.

Tanter *et al.* [7] ont cependant montré qu'il est possible de corriger la plus grande partie des effets d'absorption, en faisant quelques hypothèses simples. Le crâne peut être modélisé en première approximation comme un écran fin déphaseur et absorbant. Dans le cas où cet écran est collé directement contre les émetteurs du réseau, la solution rigoureuse consiste simplement à corriger la phase et l'amplitude des signaux reçus, permettant ainsi de compenser la dissipation et le déphasage subits pendant la propagation à travers l'écran absorbant.

Plus précisément, dans ces conditions le signal $s_i(t)$ reçu par chaque transducteur i après propagation dans le crâne, correspond au signal $s_i^h(t)$ qui serait reçu en milieu homogène, mais décalé d'un temps τ_i et multiplié par un facteur a_i traduisant l'atténuation dans le crâne :

$$s_i(t) = [a_i \delta(t - \tau_i)] \otimes s_i^h(t) \quad (5.3)$$

$$s_i(t) = a_i s_i^h(t - \tau_i) \quad (5.4)$$

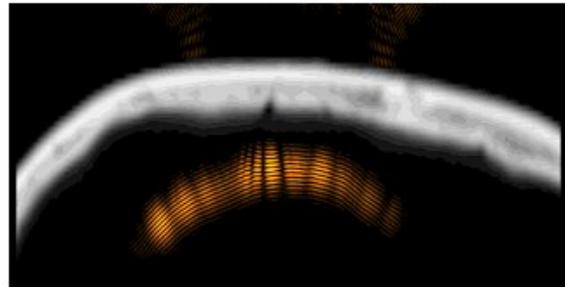
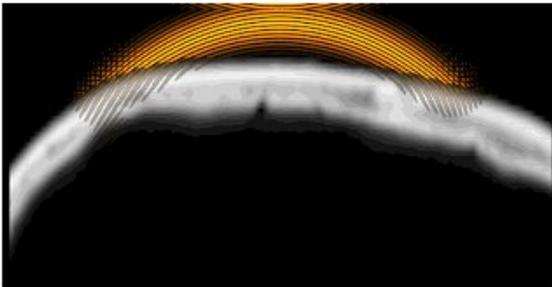
La focalisation par retournement temporel consiste à renverser temporellement le signal et donc à réémettre $s_i(T - t)$. Cependant, ce signal va repasser une deuxième fois à travers le crâne et subir une nouvelle fois le facteur d'atténuation a_i . Au final, le signal reçu au foyer sera donc pondéré par un facteur a_i^2 . La dégradation de la qualité de focalisation s'explique alors par la taille de l'ouverture effective du réseau d'émission vue après retraversée du crâne, qui est beaucoup plus petite que la taille réelle du réseau. La correction d'amplitude proposée consiste alors à appliquer un gain sur les signaux réémis $s_i^c(t)$:

$$s_i^c(t) = \frac{1}{a_i^2} * s_i(T - t) = \frac{1}{a_i} * s_i^h(T - t + \tau_i) \quad (5.5)$$

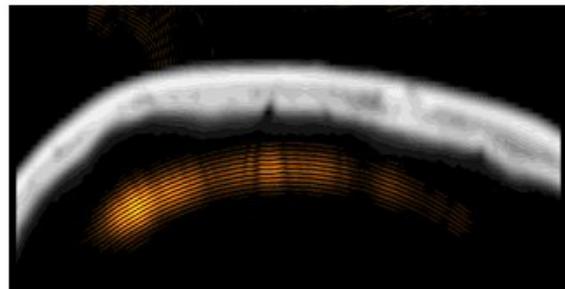
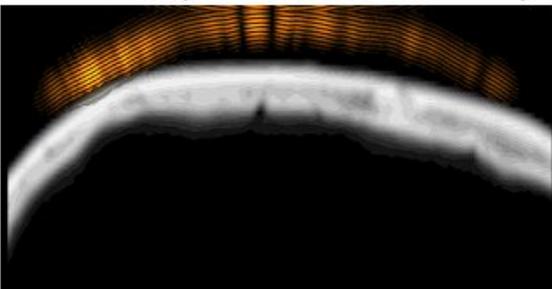
Comme le montre la Fig. 5.3, une telle compensation d'amplitude permet de resynthétiser un front d'onde homogène parfaitement corrigé en amplitude et en phase après la deuxième traversée du crâne.

Il faut noter toutefois que seule la qualité de la focalisation a été prise en compte jusqu'ici, et non l'intensité au point focal. En réalité, la puissance acoustique générée au foyer est le paramètre le plus important à considérer en thérapie par ultrasons focalisés, et contrairement

Focalisation classique



Focalisation par Retournement Temporel



Focalisation par Retournement Temporel + Compensation d'Amplitude

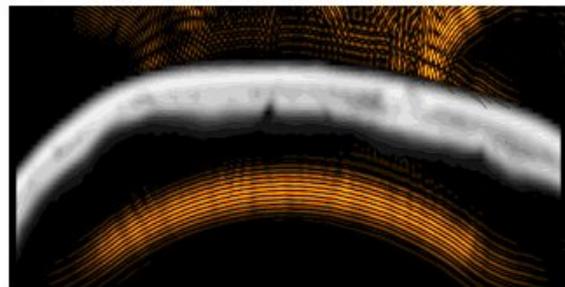
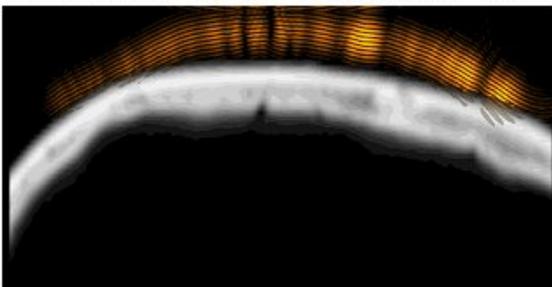


FIG.5.3 – (1) Loi de focalisation classique : après traversée du crâne, le front d'onde est complètement distordu en phase et en amplitude. (2) Focalisation par retournement temporel : après traversée du crâne, les aberrations de phase sont bien corrigées, mais de grosses aberrations d'amplitude sont induites. L'ouverture effective du réseau est fortement réduite, ce qui dégrade la qualité de focalisation. (3) Focalisation par retournement temporel et compensation d'amplitude : la phase et l'amplitude du front d'onde sont parfaitement corrigées. L'ouverture effective du réseau est maximale.

à l'imagerie ultrasonore (qui requiert des lobes secondaires inférieurs à -35 dB), la thérapie ultrasonore nécessite tout au plus que le champ de pression soit 10 dB en dessous de la pression au point focal [8]. Or, cet objectif est atteint pour les deux méthodes de focalisation.

En retournement temporel, les signaux non atténués sont réémis plus fortement, ce qui tend à réduire le nombre de transducteurs actifs. Au contraire, en retournement temporel avec compensation d'amplitude, les signaux les plus faibles sont réémis très fortement. Or, ces signaux étant de nouveaux atténués par le crâne pendant le trajet retour, leur contribution sur l'intensité au foyer est finalement assez faible. En réalité, pour générer l'intensité au foyer la plus grande possible, il suffit de corriger uniquement la phase des signaux, et d'utiliser chaque transducteur au maximum de sa puissance. Cela revient donc à faire une *focalisation par retournement temporel avec une compensation d'amplitude partielle*. Dans ce cas, la focalisation n'est pas parfaite au sens du niveau relatif des lobes secondaires, mais l'intensité au foyer est l'intensité maximale délivrable par notre système.

5.2 Prototype de puissance

5.2.1 Spécifications

Le développement d'un appareil ultrasonore dédié à la thérapie du cerveau présente plusieurs difficultés, car il doit permettre à la fois de focaliser avec beaucoup de puissance à l'intérieur du cerveau et de corriger les aberrations du crâne. Les travaux de thèse antérieurs effectués au laboratoire par Mickaël Tanter [9] et Jean-françois Aubry [10] ont conduit au choix d'une technologie originale de transducteurs mono-éléments de petite taille. En étroite collaboration avec Imasonic (Besançon, France), ces travaux ont permis le développement d'une nouvelle génération de transducteurs mono-éléments de très haute puissance et de petit diamètre. Cette technologie présente l'avantage de pouvoir complètement contrôler la forme et la taille de la surface active du réseau.

1. *Fréquence* : une fréquence centrale de fonctionnement de 1 MHz a été choisie en considérant de nombreux facteurs : l'ouverture du réseau, la taille de la tâche focale, le coefficient d'absorption, le seuil de cavitation, et enfin l'impédance électrique des transducteurs qui dépend du rapport entre la taille des émetteurs et la longueur d'onde. D'une part, en travaillant à une fréquence moins élevée, le coefficient d'absorption du cerveau serait moins fort et le seuil de nécrose deviendrait difficile à atteindre. Le seuil de cavitation serait également abaissé ce qui rendrait la focalisation difficile à très haute intensité. D'autre part, en travaillant à plus haute fréquence, il serait possible d'obtenir une tâche focale plus fine, mais les pertes par diffusion et absorption du crâne deviennent très fortes au delà de 1.3 MHz [11], et la puissance acoustique au foyer serait insuffisante. De plus, à plus haute fréquence il serait également plus difficile de conserver de bonnes performances d'angulation du faisceau ultrasonore. Enfin, contrairement aux transducteurs utilisés couramment en

thérapie HIFU, les mono-éléments développés ici ont une bande passante assez importante, les fréquences de coupures à -6 dB étant 0.63 MHz et 1.17 MHz. Les éléments peuvent donc être utilisés à la fois en mode d'émission monochromatique pour la thérapie mais aussi en mode impulsionnel pour faire de l'imagerie ultrasonore.

2. *Dimensions* : pour pouvoir corriger efficacement les aberrations induites par le crâne, la taille des émetteurs doit être inférieure à la distance de corrélation du crâne, qui vaut environ 10 mm à la fréquence de 1 MHz. Les éléments choisis ici ont un diamètre de 8 mm et une surface active de 0.5 cm^2 . La taille totale du réseau est également un paramètre important, car le réseau doit être suffisamment large pour distribuer l'énergie sur toute la surface du crâne et éviter un échauffement trop important. Un diamètre total de $D = 180 \text{ mm}$ pour une distance focale de $F = 120 \text{ mm}$ permet de couvrir toute la surface du crâne et de minimiser le rapport F/D .
3. *Nombre d'émetteurs* : enfin, le nombre de transducteurs doit être suffisant pour obtenir au foyer une intensité acoustique permettant de brûler les tissus. L'intensité acoustique nécessaire en mode d'ablation ultrasonore est typiquement de l'ordre de 1000 W.cm^{-2} à 1 MHz, ce qui correspond à une pression acoustique de 54 bars au foyer après propagation à travers le crâne. En considérant l'absorption moyenne du cerveau ($0.7 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$), la réflexion et l'atténuation induite par le crâne (une perte moyenne de 11 dB à 1 MHz), la pression acoustique doit atteindre en l'absence de crâne 350 bars au foyer. Chaque émetteur, testé et adapté électriquement à 50Ω , permet de générer dans l'eau une onde monochromatique de 1.8 bars d'amplitude à la distance de 120 mm pendant 5s. En conséquence, le nombre minimum de transducteurs nécessaire s'élève à environ 200.

5.2.2 Simulations

Les performances de plusieurs distributions de transducteurs sont étudiées : réseaux hexagonal, annulaire et semi-aléatoire (voir Fig. 5.4). Ces distributions sont choisies pour leur différents degrés de symétrie. Le premier réseau est complètement régulier, à symétrie hexagonale. La seconde distribution est un réseau axi-symétrique dont les éléments sont régulièrement placés sur des anneaux légèrement décalés les uns par rapport aux autres. Enfin, le dernier réseau est une distribution complètement aléatoire légèrement modifiée de telle sorte que les centres des éléments voisins soient distants au minimum de 10 mm. Les trois distributions ont le même taux de remplissage de 52% et permettent de générer la même puissance acoustique au foyer. On peut noter que selon les travaux de Gavrilov et Hand (2000) [12], l'apport de la distribution semi-aléatoire doit être important pour un taux de remplissage se situant entre 40% et 70%.

Le champ acoustique émis par chaque réseau est calculé en 3D au moyen du programme simulPA développé par didier Cassereau [13] (code de calcul de diffraction impulsionnelle en milieu homogène). Pour évaluer les performances des différents réseaux, les champs ultrasonores sont tout d'abord calculés en focalisant au point focal géométrique. La distribution de l'intensité

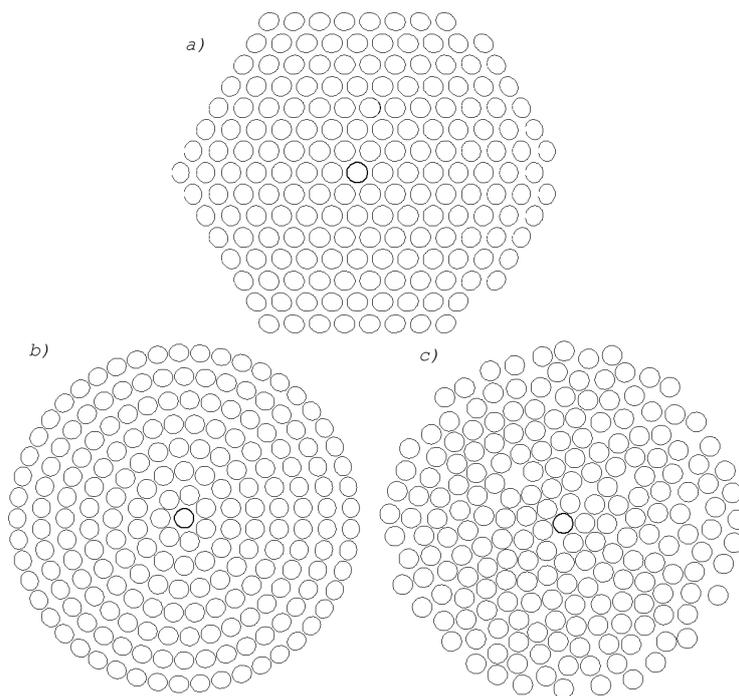


FIG.5.4 – Distribution (a) hexagonale, (b) annulaire, (c) semi-aléatoire.

dans le plan focal est représentée sur la Fig. 5.5 pour le réseau hexagonal et semi-aléatoire. Les lobes de réseaux associés aux distributions les moins symétriques (réseau semi-aléatoire et annulaire décalé) sont 10 à 12 dB inférieurs aux lobes de réseaux de la distribution hexagonale. En réalité les réseaux semi-aléatoire et annulaire décalés ont à peu près les mêmes performances dans le plan focal, avec des lobes secondaires respectifs de -21.4 dB et -22.3 dB. La différence entre les deux réseaux est par contre beaucoup plus marquée dans le champ proche. La Fig. 5.6 montre que l'amplitude de pression générée sur l'axe par le réseau semi-aléatoire est inférieure de 10 dB à la pression générée par le réseau annulaire. Ce résultat est important car la réduction des lobes secondaires dans le champ proche peut permettre de limiter l'échauffement sur le crâne.

Le champ acoustique est ensuite étudié lorsque le point focal est déplacé électroniquement hors du point de focalisation géométrique (i.e angulation du faisceau ultrasonore), pour des distances comprises entre 0 et 20 mm. Dans chaque cas, le champ acoustique est calculé en 3D, et la distribution de pression est considérée comme acceptable si les lobes secondaires restent inférieurs de 10 dB par rapport à la pression au foyer (i.e un facteur 10 sur les intensités), ce qui est considéré comme un seuil suffisant pour ne pas léser les tissus voisins [8]. Le réseau hexagonal présente de très mauvaises performances d'angulation, car le point focal ne peut être déplacé que de 3 mm hors de l'axe de la sonde. Pour les deux autres distributions, le point focal peut être déplacé jusqu'à 15 mm hors de l'axe, comme le montre la Fig.5.7. De plus pour une angulation de 15 mm, le pic d'intensité reste supérieur à la 50% de sa valeur maximale réalisée au foyer géométrique.

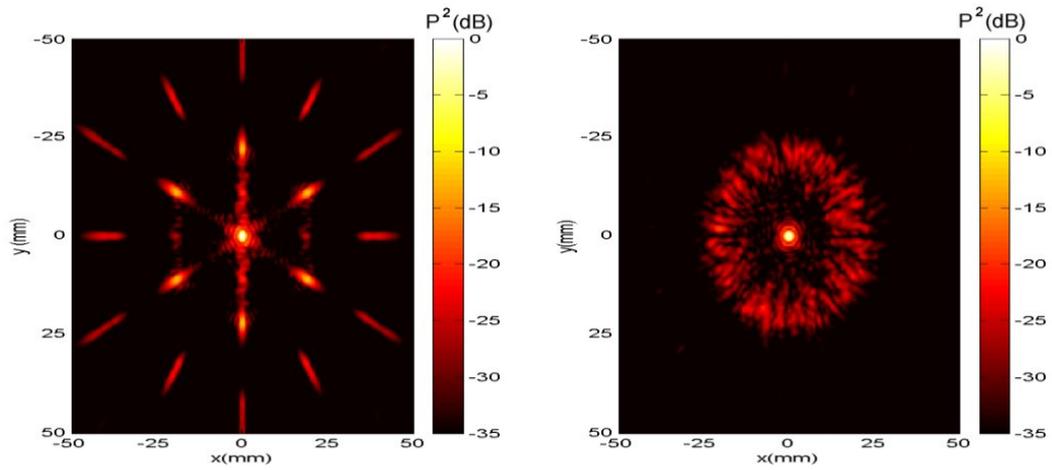


FIG.5.5 – Intensité acoustique simulée dans le plan focal pour le réseau hexagonal (à gauche) et le réseau semi-aléatoire (à droite).

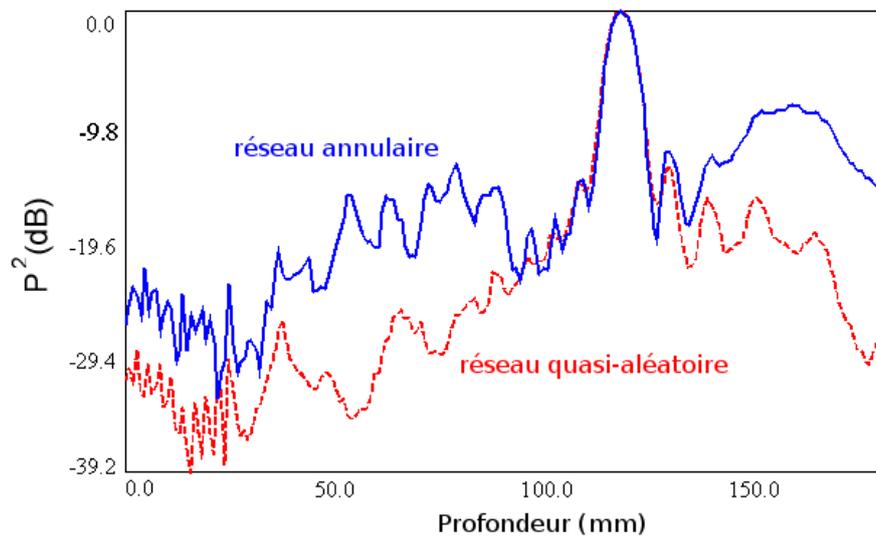


FIG.5.6 – Champ de pression sur l'axe en dB généré par le réseau annulaire (-) et le réseau semi-aléatoire (..).

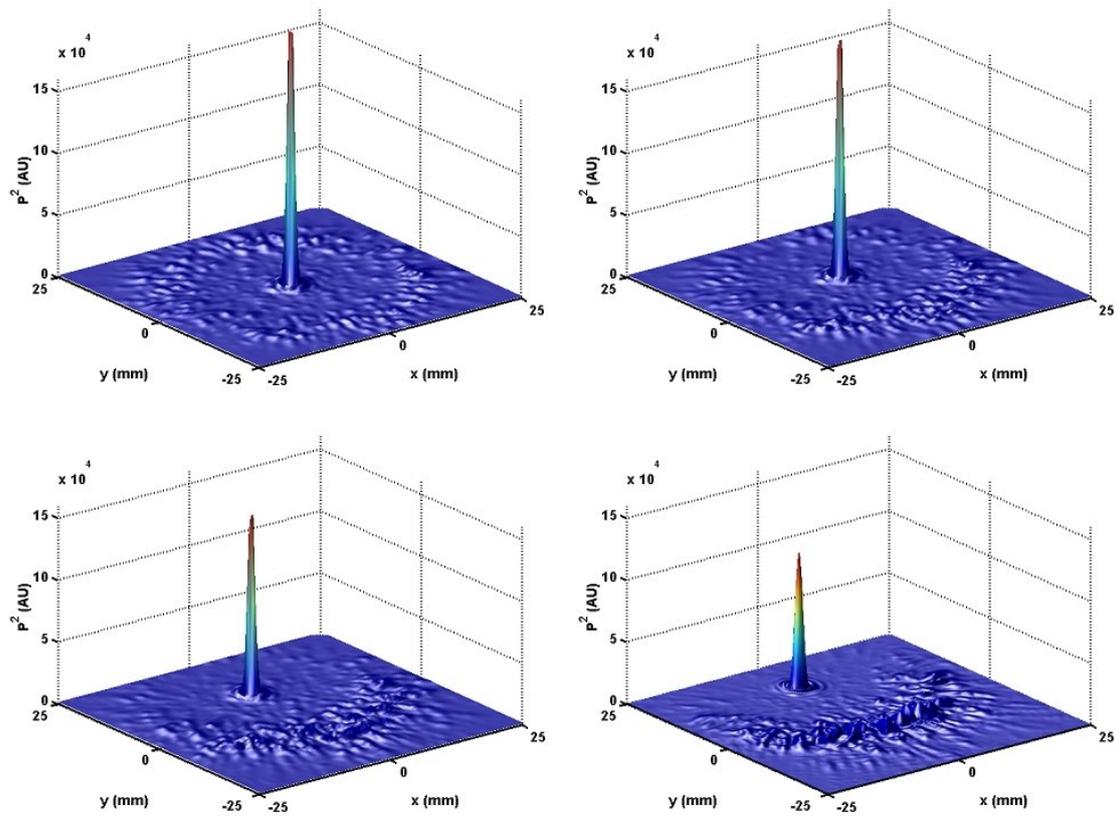


FIG.5.7 – Champ de pression généré dans le plan focal par le réseau semi-aléatoire. Le point focal est déplacé électroniquement de (a) 0 mm (b) 5 mm (c) 10 mm et (d) 15 mm par rapport au point focal géométrique.

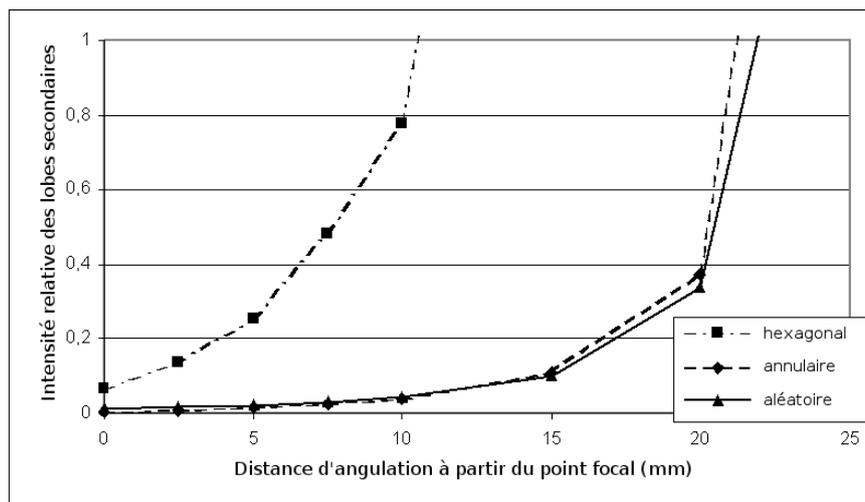


FIG.5.8 – Intensité relative des lobes secondaires lorsque le foyer est déplacé électroniquement hors de l'axe de la sonde. Les valeurs sont normalisées par rapport à l'intensité du lobe principal. (-) distribution semi-aléatoire, (-) annulaire et (-) hexagonale.

En conclusion, la distribution semi-aléatoire présente clairement les meilleures performances en terme de lobes secondaires dans le plan focal et dans le champ proche, mais aussi en terme d'angulation, puisque le volume traité par une simple angulation électronique pourrait potentiellement atteindre $30 \times 30 \times 40 \text{ mm}^3$.

5.3 Expériences et résultats

5.3.1 Dispositif expérimental

Une fois les positions des 200 éléments déterminées semi-aléatoirement, un moule comportant 200 picots en métal est construit. Un mélange d'Ureol 6414B et d'Ureol 5075A (Vantico Ltd), est coulé sur ce moule, permettant d'obtenir après solidification, une surface sphérique en matière plastique, centrée à la distance de 120 mm et percée de 200 trous. Ce matériau a été choisi pour ses propriétés thermiques, mécaniques et acoustiques. Les 200 transducteurs sont ensuite insérés dans leurs emplacements et étanchéifiés avec un peu de graisse à vide. Chaque transducteur est connecté à son adaptation d'impédance permettant de ramener l'impédance de sortie à 50Ω . Une électronique possédant 200 voies d'émission et 80 voies de réception indépendantes permet de générer un signal électrique de 16 W par voie ($\pm 40 \text{ V}$, 50Ω). Enfin un ordinateur permet de contrôler l'ensemble des séquences d'émission-réception.



FIG.5.9 – Prototype dédié à la thérapie ultrasonore du cerveau. A gauche l'électronique multivoie et le boîtier contenant les adaptations d'impédances. A droite la distribution semi-aléatoire.

5.3.2 Caractérisation du champ acoustique

Le champ acoustique est mesuré à basse intensité ($< 5 \text{ W.cm}^{-2}$) dans une cuve remplie d'eau dégazée. Un hydrophone calibré de surface active 0.4 mm est placé au foyer géométrique

du réseau. Un signal composé de 30 cycles de sinusoides à 1 MHz est émis sur chaque voie électronique. Le champ acoustique est scanné dans un volume de $50 \times 50 \times 50 \text{ mm}^3$ avec un pas de 0.5 mm. Pour chaque position, la pression est mesurée et le signal est enregistré sur l'ordinateur. Les coupes axiales et latérales du champ représentées sur la Fig. 5.10 sont en très bon accord avec les simulations. Les dimensions de la tâche focale à -6 dB sont $1.5 \times 1.5 \times 10.5 \text{ mm}^{-3}$, et les lobes secondaires sont inférieurs à -20 dB.

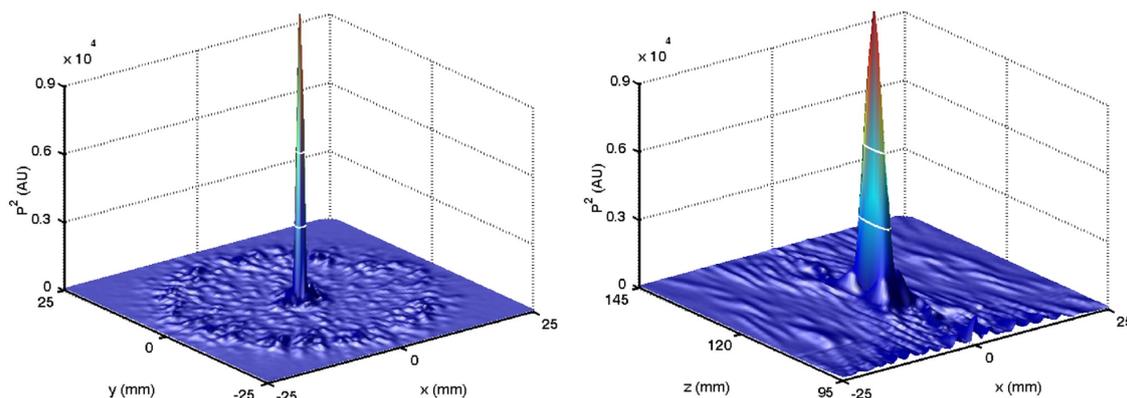


FIG.5.10 – Scan expérimentaux du champ de pression (a) dans le plan focal (b) dans le plan axial. Les lignes blanches définissent les contours à -3 dB et -6 dB.

5.3.3 Correction des aberrations

Un demi-crâne humain est ensuite placé entre le réseau et l'hydrophone (Fig. 5.12). Un signal de quelques arches de sinusoides est émis par chacun des émetteurs séparément. Les 200 signaux provenant des 200 émetteurs sont enregistrés par l'hydrophone, et la Fig. 5.13 montre le front d'onde obtenu après traversée du crâne et l'effet des aberrations.

Une autre façon de visualiser ces aberrations est de représenter l'amplitude et la phase en fonction de la position 2D des émetteurs. Sur la Fig. 5.11 on voit que certaines parties du crâne induisent d'importantes aberrations de phase (la vitesse du son peut y atteindre jusqu'à 3500 m.s^{-1} par endroits), tandis que d'autres zones sont fortement atténuantes (jusqu'à 8 dB.mm^{-1}). Cependant il n'y a pas vraiment de corrélation évidente entre les zones de forte ou faible atténuation et les zones de petit ou grand déphasage.

Afin de corriger ces aberrations, une procédure de retournement temporel est réalisée. Les signaux enregistrés par l'hydrophone, provenant de chacun des émetteurs, sont retournés temporellement, et leur amplitude est réajustée au même niveau. Les signaux corrigés sont réémis par le réseau ultrasonore et le champ acoustique est scanné en 3D. La Fig. 5.14 montre la très bonne qualité de focalisation que l'on obtient par retournement temporel : le point focal est placé exactement à la position désirée, et la tâche focale est très fine en comparaison avec la distribution obtenue sans correction d'aberration. De plus, un point très important est l'amplitude de pression obtenue par retournement temporel (68 bars) qui est à priori suffisante pour

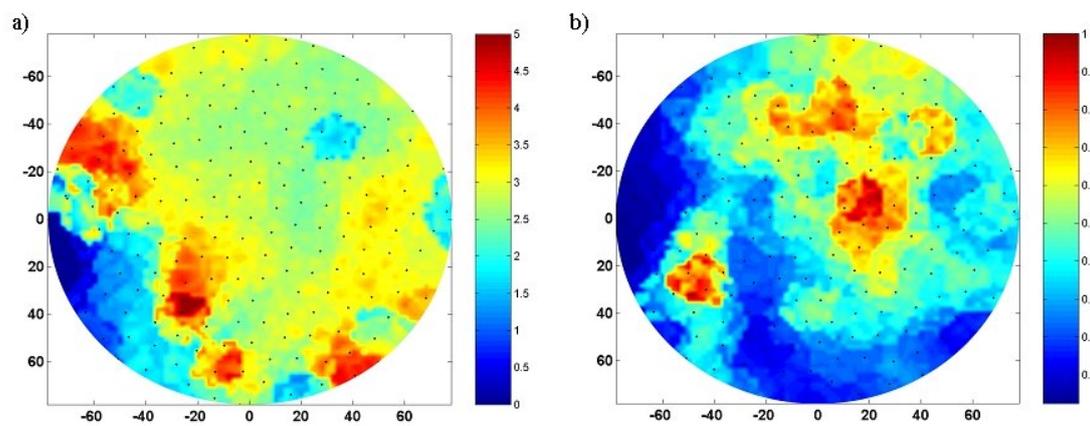


FIG.5.11 – Carte 2D des aberrations (a) de phase $[0,2\pi]$ (b) et d'amplitude $[0,1]$ lors de la propagation à travers le crâne. Les points noirs représentent la position des émetteurs.

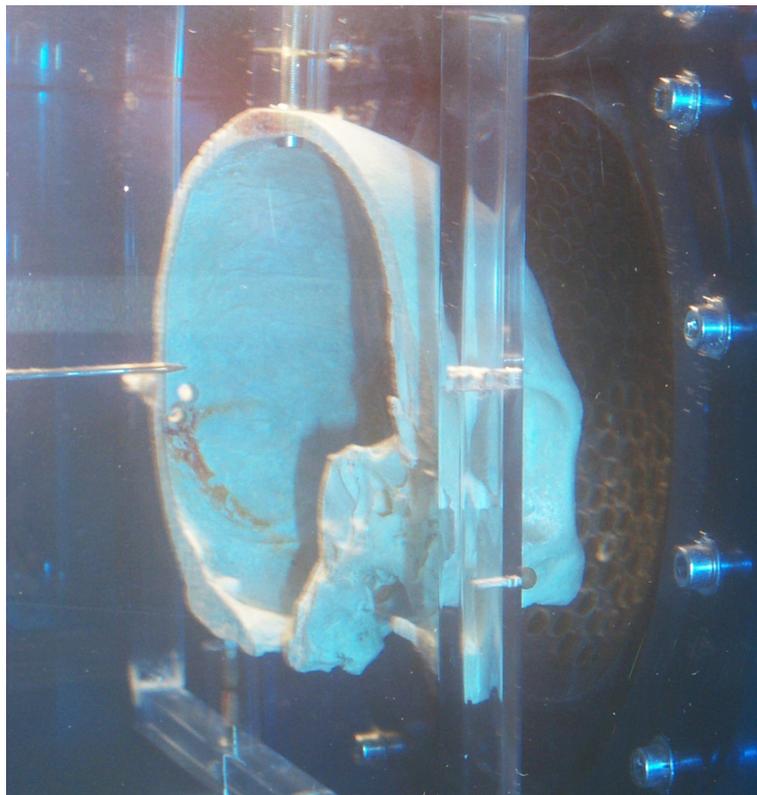


FIG.5.12 – Dispositif expérimental pour la correction des aberrations du crâne. Un demi-crâne humain est placé entre le réseau et l'hydrophone. La distance crâne-réseau est environ de 4 cm.

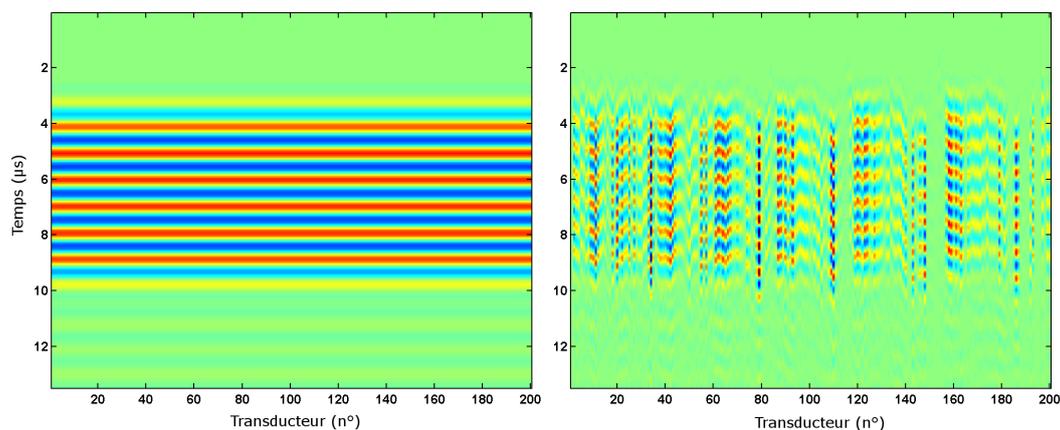


FIG.5.13 – Enregistrement des signaux pour chacun des transducteurs. A gauche : sans crâne, le front d’onde est homogène en phase et en amplitude. A droite : après traversée du crâne humain, le front d’onde est fortement distordu.

induire une nécrose au foyer, et qui est 4.5 fois supérieure à l’amplitude mesurée sans correction d’aberration (15 bars). En terme d’énergie, la correction d’aberration permet de déposer dans ce cas une énergie plus de 20 fois supérieure. Les corrections d’aberrations effectuées ici sont donc importantes et primordiales pour la qualité de focalisation, mais aussi pour le dépôt d’énergie. On voit en effet qu’il serait impossible de générer avec notre système des lésions à travers la boîte crânienne sans corriger les aberrations. Cette expérience a été répétée pour de très nombreuses positions du crâne par rapport au réseau ultrasonore. Dans tous les cas, la focalisation adaptative permet de générer une tâche focale de très bonne qualité, de dimensions $1.5 \times 1.5 \times 10.5 \text{ mm}^3$. L’amplitude de pression au foyer varie suivant les positions entre 52 et 75 bars.

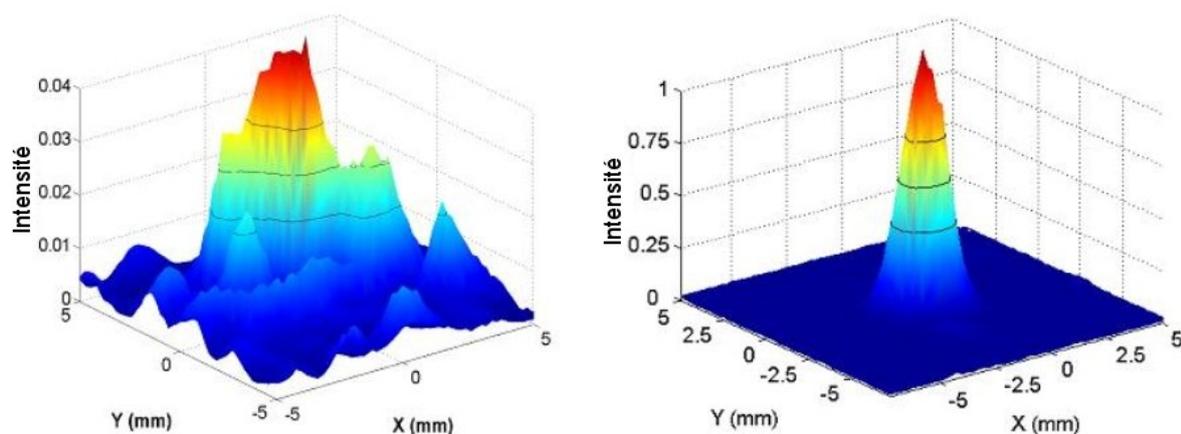


FIG.5.14 – Scan du champ de pression dans le plan focal. Focalisation à travers le crâne (a) sans correction d’aberration (b) avec correction par retournement temporel et correction d’amplitude.

5.3.4 Induction de nécroses à travers un crâne humain

L'intensité acoustique obtenue après correction des aberrations permet donc pour la première fois d'envisager d'induire des nécroses à travers l'os du crâne. Un échantillon de foie de bœuf frais préalablement dégazé est placé à l'intérieur du demi-crâne humain. L'hydrophone est implanté dans l'échantillon de tissu biologique au point focal géométrique du réseau, et une procédure de retournement temporel avec compensation partielle d'amplitude est réalisée. Une fois les signaux corrigés, l'hydrophone est retiré du tissu biologique. Une onde ultrasonore monochromatique est alors émise avec une phase individuellement corrigée pour chacun des 200 émetteurs. L'amplitude des signaux est ajustée à la tension maximale délivrable par l'électronique multivoie (± 40 V, 50Ω). Les ultrasons focalisés sont alors appliqués pendant 5s. Comme le montre la Fig. 5.15, une lésion très fine d'environ 2 mm de diamètre et 8 mm de longueur est générée à l'endroit visé. Puis le faisceau ultrasonore est angulé électroniquement et la même procédure est appliquée sur 8 points distincts : les sommets et les milieux des côtés d'un carré de 10 mm de côté, centré au point focal géométrique. Les neuf lésions obtenues sont clairement visibles sur la Fig. 5.15 grâce au changement de couleur du foie après le traitement.

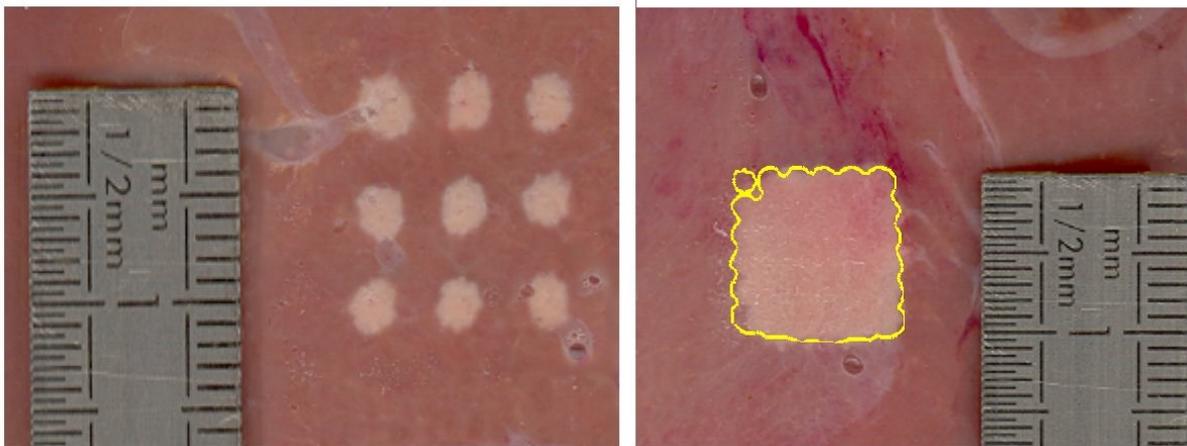


FIG.5.15 – Nécroses induites dans du foie de bœuf frais à travers un crâne humain. La cible initiale (au centre du carré) se trouve au foyer géométrique du réseau. La correction des aberrations est effectuée en implantant un hydrophone à cet endroit. Les autres impacts sont réalisés en angulant électroniquement le faisceau ultrasonore. (a) Le diamètre des lésions est environ de 2mm. La distance entre les lésions est de 5 mm. (b) La lésion en forme de carré est obtenue par 25 lésions générées par pas de 2 mm. La dose thermique est calculée pour cette expérience, et le contour équivalent à 243 min à la température de 43°C est tracé en jaune. On observe un bon accord entre la forme de la lésion et le contour prédit.

Une nécrose de large dimension est aussi générée en focalisant sur 25 points distincts séparés de 2 mm et distribués dans un carré de 10 mm de côté. Comme le montre la Fig. 5.15b la nécrose a la forme d'un carré de 11 mm de côté. L'élévation de température est modélisée numériquement en utilisant une simulation 3D aux différences finies reposant sur une discrétisation de l'équation de diffusion thermique. A partir de l'évolution de la distribution de température en fonction du temps, la dose thermique est calculée. Le seuil de nécrose est défini comme étant le temps qui

serait équivalent à une exposition de 243 min à la température de 43°C, et permet de prédire le contour de la nécrose. Ce résultat est en très bon accord avec l'expérience (voir le contour jaune Fig. 5.15b).

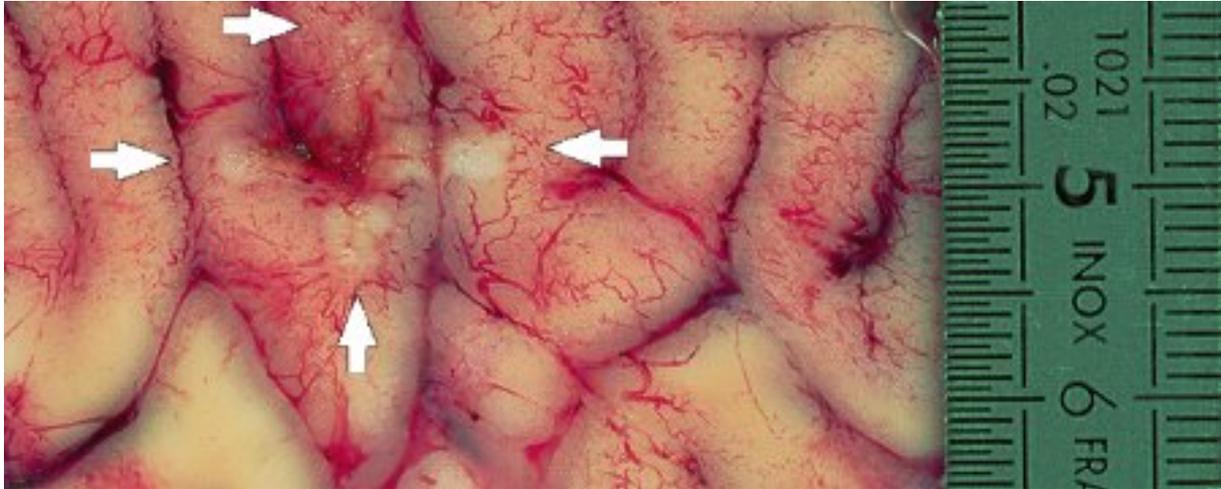


FIG.5.16 – Lésion induite dans un cerveau de brebis frais à travers un demi-crâne humain. La correction des aberrations est réalisée pour la position centrale et le faisceau ultrasonore est ensuite angulé horizontalement et verticalement. Les flèches blanches pointent les extrémités de la croix.

Enfin un cerveau frais de brebis est placé à l'intérieur du demi-crâne humain. L'hydrophone est implanté contre la surface du cerveau, et une opération de retournement temporel est réalisée. Une fois l'hydrophone retiré, les ultrasons focalisés sont appliqués le long d'une croix centrée au foyer géométrique du réseau. Sur la Fig. 5.16, la nécrose est visible, mais beaucoup moins que dans le cas du foie, car le changement d'indice optique n'est pas très important pour les tissus cérébraux.

5.4 Discussion et conclusion

Dans ce chapitre, un réseau ultrasonore spécialement dédié à la thérapie du cerveau a été développé. Ses performances, à la fois en termes de puissance, de correction d'aberration, et d'angulation, ont été soigneusement optimisées, et en font, à ce jour, un prototype unique au monde. Les expériences réalisées dans une cuve d'eau, ont montré que la correction d'aberration par retournement temporel et compensation d'amplitude permet d'obtenir un gain d'intensité de plus d'un facteur 20 au foyer, après la traversée de l'os d'un crâne humain. En fonction des zones de crâne traversées, la pression au foyer varie entre 52 à 75 bars, ce qui correspond à des intensités acoustiques de 900 à 1900 $W.cm^{-2}$, ce qui est l'ordre de grandeur couramment utilisé en régime d'ablation ultrasonore. Les expériences HIFU réalisées dans des échantillons de tissus biologiques ont permis de démontrer la possibilité d'induire des nécroses à travers un crâne humain. Des lésions de 2 mm à 10 mm ont ainsi été générées en utilisant l'angulation électronique du faisceau ultrasonore. Les performances du réseau nous permettent ainsi d'envisager de traiter

un volume de $30 \times 30 \times 40 \text{ mm}^3$ autour du point focal géométrique.

Bibliographie

- [1] W. J. Fry, W. H. Mosberg, J. W. Barnard, and F. J. Fry. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg*, 11(5) :471–478, 1954.
- [2] D. N. White, J. M. Clark, D. A. W. White, J. K. Campbell, Bahuleya.K, A. S. Kraus, and R. A. Brinker. Deformation of ultrasonic field in passage across living and cadaver head. *Med Biol Eng*, 7(6) :607–619, 1969.
- [3] D.J. Phillips, S. Smith, O. Von Ramm, and F. Thurstone. Sampled aperture techniques applied to b-mode echoencephalography. In N Booth, editor, *Acoustical holography*, pages 106–119. New York, 1975.
- [4] F. J. Fry, N. T. Sanghvi, R. F. Morris, S. Smithson, K. Dines, L. Atkinson, and J. Hastings. A focused ultrasound system for tissue volume ablation in deep seated brain sites. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 34(3) :391–392, 1987.
- [5] N. I. Vykhodtseva, K. Hynynen, and C. Damianou. Pulse duration and peak intensity during focused ultrasound surgery - theoretical and experimental effects in rabbit brain in-vivo. *Ultrasound Med Biol*, 20(9) :987–1000, 1994.
- [6] J. L. Thomas and M. A. Fink. Ultrasonic beam focusing through tissue inhomogeneities with a time reversal mirror : Application to transskull therapy. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 43(6) :1122–1129, 1996.
- [7] M. Tanter, J. L. Thomas, and M. Fink. Focusing and steering through absorbing and aberrating layers : Application to ultrasonic propagation through the skull. *J Acoust Soc Am*, 103(5) :2403–2410, 1998.
- [8] E. S. Ebbini and C. A. Cain. A spherical-section ultrasound phased-array applicator for deep localized hyperthermia. *Ieee T Bio-Med Eng*, 38(7) :634–643, 1991.
- [9] Mickaël Tanter. *Application du retournement temporel à l'hyperthermie ultrasonore du cerveau*. PhD thesis, Université Paris 7, 1999.
- [10] J-F. Aubry. *Focalisation ultrasonore adaptative : application à l'imagerie et à la thérapie du cerveau*. PhD thesis, Université Paris 7, 2002.
- [11] F. J. Fry and J. E. Barger. Acoustical properties of human skull. *J Acoust Soc Am*, 63(5) :1576–1590, 1978.
- [12] L. R. Gavrilov and J. W. Hand. A theoretical assessment of the relative performance of spherical phased arrays for ultrasound surgery. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 47(1) :125–139, 2000.
- [13] D. Cassereau and D. Guyomar. Computation of the impulse diffraction of any obstacle by impulse ray modeling - prediction of the signal distortions. *J Acoust Soc Am*, 84(4) :1504–1516, 1988.

Chapitre 6

Expériences *in vivo*

Sommaire

6.1	Introduction	96
6.2	Protocole d'expérimentation	96
6.2.1	Groupe I	97
6.2.2	Groupe II	98
6.3	Dispositif expérimental	98
6.3.1	Modification du réseau	98
6.3.2	Système de couplage	99
6.4	Expériences et résultats	100
6.5	Conclusion	104

6.1 Introduction

L'objectif de ces expériences est de démontrer la possibilité d'induire par ultrasons focalisés des lésions cérébrales *in vivo* à travers le crâne. Des études précédentes *in vivo* ont été réalisées par plusieurs équipes dont celle des frères Fry dans le cortex cérébral de chats [1], et d'hommes [2] et plus récemment par l'équipe de Kullervo Hynynen à Harvard dans des cerveaux de lapins [3] [4] et de singes [5]. Cependant, ces études ont toujours été réalisées avec une trépanation complète de la boîte crânienne, et les expériences présentées dans ce chapitre constituent donc une « première mondiale ».

Il s'agit d'étudier ici, tout d'abord les effets biologiques des ultrasons focalisés dans le cerveau, mais aussi les effets d'atténuation et d'absorption des ultrasons à l'intérieur du crâne. Jusqu'à présent aucune expérience n'a en effet permis de démontrer expérimentalement qu'il est possible de générer des lésions dans le cerveau, sans pour autant brûler le crâne, et surtout le cerveau et la peau directement en contact avec l'os du crâne.

Cette série d'expériences est conduite sur des moutons, dont l'épaisseur de la boîte crânienne est comparable à celle de l'homme. Toute l'expérimentation a été réalisée au Centre d'Expérimentation et de Recherche Animale (CERA) de l'Institut Mutualiste Montsouris (Paris XIV) et a bénéficié d'un financement de la Fondation de l'Avenir pour la recherche médicale appliquée. Les expériences ont nécessité la collaboration de personnes issues de diverses spécialités : Anne-Laure Boch (neurochirurgie, Pitié-Salpêtrière), Michèle Kujas (anatomopathologie, Pitié-Salpêtrière), l'équipe du CERA (en particulier Luc Behr, chirurgie vétérinaire et Virginie Macalet, anesthésiste), et bien sûr, l'équipe du Laboratoire Ondes et Acoustique (Physique).

6.2 Protocole d'expérimentation

Le protocole d'expérimentation prévoit 22 brebis séparées en deux groupes. Le choix de l'animal a été déterminé essentiellement par la taille du cerveau. L'appareil de thérapie ayant été développé initialement pour le traitement des tumeurs cérébrales chez l'homme, il est nécessaire de travailler sur des cerveaux de tailles importantes. De plus l'épaisseur du crâne doit être comparable à celle du crâne humain. Le choix s'est donc porté sur des brebis adultes (race Ile de France).

Le cerveau de brebis est schématisé sur la Fig. 6.1, et on voit qu'il reste tout de même de petite taille (environ 6-7 cm dans sa plus grande dimension), comparé au cerveau de l'homme. De plus, la totalité du cerveau n'est pas accessible par les ultrasons. La zone située en avant du cerveau est en fait recouverte par les sinus frontaux, qui sont remplis d'air et dans lesquels les ultrasons ne peuvent pas se propager. La zone située en arrière de la tête, et sur les cotés, est composée d'un os très dur et très épais, très atténuant pour les ultrasons. Au final, les ultrasons peuvent accéder au cerveau par une fenêtre de forme circulaire de 4 cm de diamètre, et d'épaisseur comparable à l'épaisseur des crânes humains.

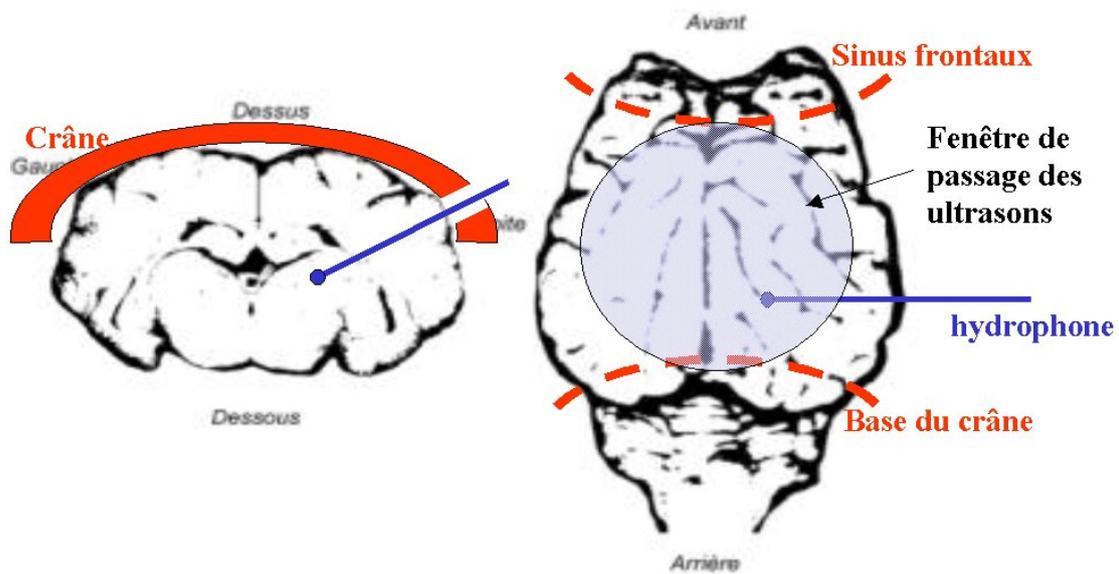


FIG.6.1 – Schéma d'un cerveau de brebis. A gauche : une coupe coronale montre le crâne (en rouge), la trépanation d'une petite zone d'os, et l'hydrophone inséré dans le cortex cérébral. A droite : une coupe axiale montre la fenêtre accessible aux ultrasons comprise, entre les sinus frontaux (en avant) et la base du crâne (en arrière).

Pour chaque animal, l'objectif est d'induire à un endroit déterminé une lésion cylindrique de 1-5 mm de diamètre et 7-10 mm de longueur. Pour cela un récepteur ultrasonore (hydrophone, SEA, CA) est implanté dans le cerveau, soit par craniotomie complète, soit par une trépanation de 4 mm de diamètre. L'hydrophone est placé à l'endroit visé par l'intermédiaire d'un troquart introduit dans le cortex cérébral, jusqu'à une profondeur d'environ 2 cm. Une procédure de retournement temporel est alors réalisée : les signaux émis par chacun des émetteurs ultrasonore sont enregistrés par l'hydrophone, retournés temporellement et l'amplitude des signaux est ajustée à la tension maximale délivrable par l'électronique multivoie. L'hydrophone et le troquart sont alors retirés, et les ultrasons focalisés sont appliqués pour induire une lésion.

6.2.1 Groupe I

La première série portant sur 10 animaux, vise à vérifier la qualité des nécroses tissulaires induites, par examen anatomo-pathologique après *sacrifice en fin d'intervention*. Les expériences sont réalisées sur deux groupes de 5 animaux :

- **Groupe I-A** : 5 animaux subissent une craniotomie pariétale, évitant les sinus frontaux de façon à découvrir la surface maximale du cerveau. Dans ce cas, les aberrations du crâne ne sont plus un problème et il est très facile de focaliser les ultrasons dans le cerveau. Ces animaux serviront donc de témoins.
- **Groupe I-B** : 5 animaux subissent une biopsie de 4 mm de diamètre permettant d'introduire l'hydrophone, sans enlever le crâne. La focalisation est alors réalisée de manière

adaptative par retournement temporel. Les résultats obtenus seront comparés à ceux des animaux témoins.

Après sacrifice, les cerveaux sont prélevés et fixés dans du formol (10 %) pendant 3 semaines minimum, puis examinés par examen histologique.

6.2.2 Groupe II

La deuxième série concerne 12 animaux qui subissent une biopsie de 4 mm de diamètre et un traitement par retournement temporel. Les nécroses sont induites dans des zones muettes du cerveau, et les animaux sont *réveillés en fin d'intervention*. Cela a pour but de permettre de vérifier l'absence d'effets secondaires et l'évolution de la lésion, notamment en périphérie de la zone induite (réaction inflammatoire, gliose, œdèmes...). Pendant 3 semaines, 4 animaux sont sacrifiés toutes les semaines, afin de vérifier les lésions induites. En plus de l'examen anatomopathologique identique à celui réalisé sur les 10 animaux de la première série, les cerveaux sont passés à un examen IRM, afin de vérifier la pertinence d'un suivi non-intrusif du traitement.

Les animaux se décomposent donc en 3 groupes :

- **Groupe II-A** : 4 animaux - survie 1 semaine.
- **Groupe II-B** : 4 animaux - survie 2 semaines.
- **Groupe II-C** : 4 animaux - survie 3 semaines.

6.3 Dispositif expérimental

6.3.1 Modification du réseau

Des modifications importantes ont été apportées au réseau développé au chapitre 5 pour pouvoir réaliser les expériences sur les moutons :

1. *Augmentation du nombre de transducteurs* : le cerveau de brebis étant très petit par rapport au cerveau humain, il nous faut donc adapter le système à ces dimensions réduites. De plus l'ouverture disponible pour le passage du faisceau ultrasonore est assez réduite car à l'avant de la tête se trouvent les sinus frontaux, et à l'arrière de la tête se trouve une zone d'os très épaisse et atténuante. Pour être certains de disposer d'une puissance suffisante au foyer, et d'un nombre suffisant de transducteurs actifs, nous avons décidé de porter le nombre de transducteurs à 280 éléments.
2. *Système de positionnement* : le positionnement de l'appareil par rapport à la tête de l'animal représente également une grosse difficulté, car nous ne disposons pas de système stéréotaxique. Cependant, l'hydrophone inséré dans le cerveau permet de se repérer dans l'espace, car à partir des signaux reçus par l'hydrophone, un algorithme de guidage permet de positionner le système de telle sorte que le point focal soit amené exactement à l'emplacement de l'hydrophone, avec une précision de l'ordre du mm. Un système de déplacement

micrométrique sur trois axes a été ajouté sur le réseau, de manière à pouvoir le déplacer manuellement par rapport à l'animal.

3. *Système d'imagerie* : une barrette d'imagerie a été insérée au centre du réseau, comme le montre la Fig. 6.2. L'intérêt est double : les images échographiques permettent tout d'abord de se positionner grossièrement par rapport à la tête de l'animal, ce qui est très utile car l'algorithme de guidage précédent ne fonctionne que si l'hydrophone se trouve à moins de 3 cm du point focal. Deuxièmement, les images échographiques peuvent servir de contrôle du traitement ultrasonore sur les animaux avec craniotomie complète (voir le chapitre 2).

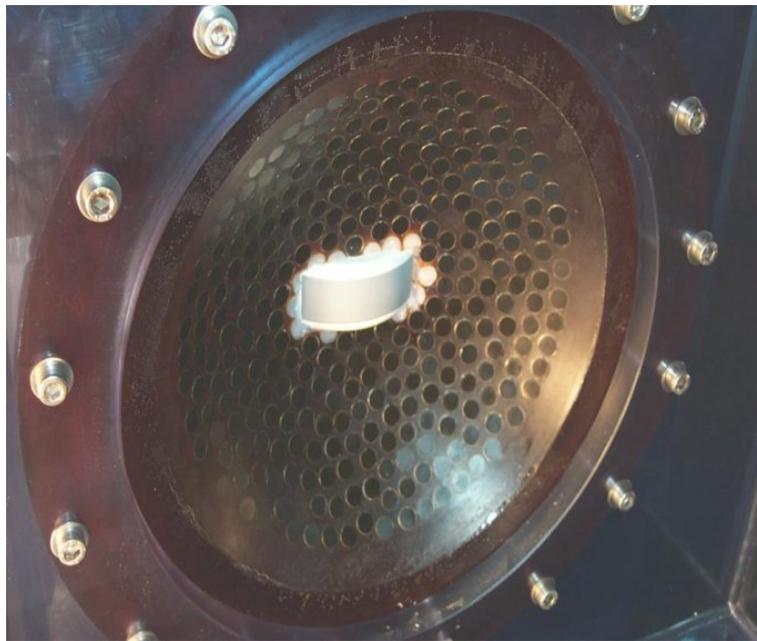


FIG.6.2 – Réseau de thérapie composé de 280 transducteurs de puissance entourant une barrette d'imagerie échographique.

6.3.2 Système de couplage

Un des problèmes les plus importants à résoudre est le problème du milieu de couplage ultrasonore, le milieu de propagation entre les transducteurs et la tête de l'animal. Dans nos expériences au laboratoire, le système ultrasonore et le crâne sont directement immergés dans une cuve d'eau, donc le couplage est simplement assuré par l'eau. Cependant, on ne peut envisager d'immerger complètement la tête des brebis dans une cuve d'eau. Dans les expériences précédentes réalisées par Fry, une partie de la tête est immergée dans une cuve remplie d'eau, les voies respiratoires restant à l'air libre. Ce système pourrait être utilisé sur un homme, mais sur les brebis il se révèle très peu pratique. Il est en effet très difficile de positionner la brebis sur le dos, la tête en arrière, et le sommet du crâne immergé dans l'eau (sans immerger les sinus

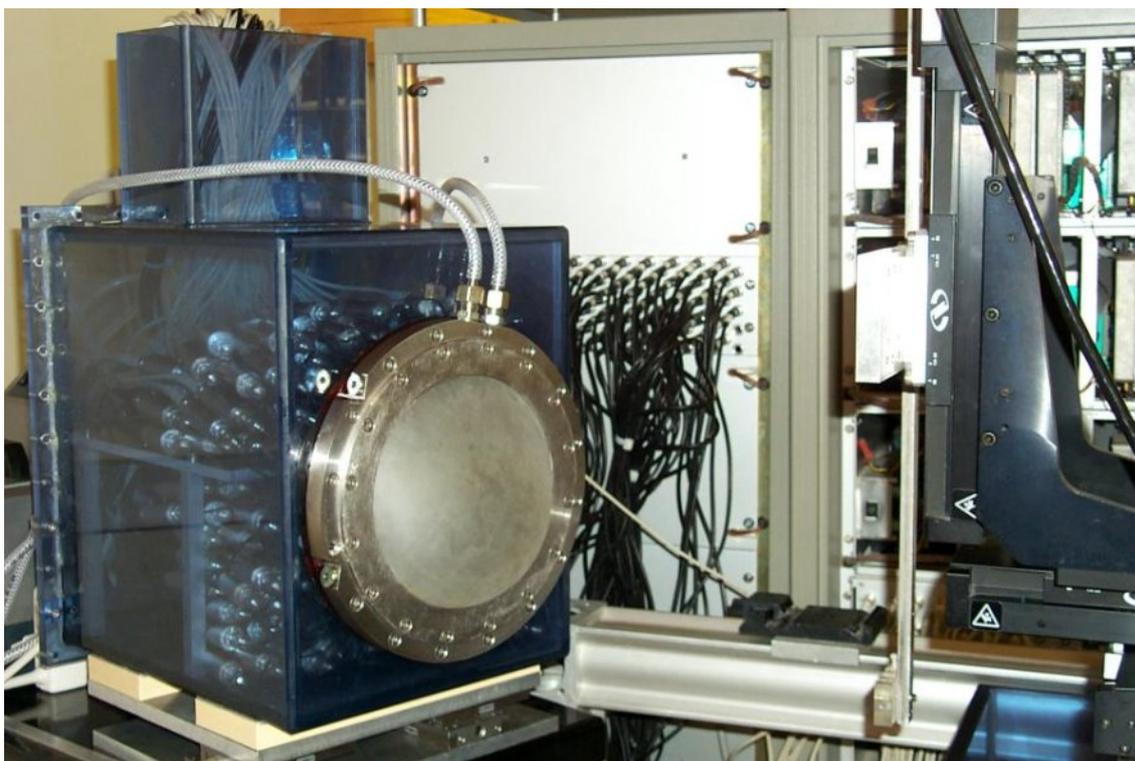


FIG.6.3 – Système de couplage : une membrane déformable en latex est fixé sur la face avant du réseau. Un système de refroidissement permet de maintenir le crâne de l'animal à une température basse.

et les yeux). Ce problème nous a conduit à développer une solution originale.

Un système constitué d'une armature de fixation métallique et d'une membrane en latex est monté sur l'avant de l'appareil (voir Fig. 6.3). La membrane possède une impédance acoustique très proche de celle de l'eau et son épaisseur est très fine (0.1 mm), elle permet donc de transmettre l'onde ultrasonore avec très peu de réflexion et d'atténuation. Ce système, rempli d'eau et parfaitement étanche, permet d'obtenir un milieu de couplage adaptable à la forme de la tête de l'animal par déformation de la membrane en latex. Un système de pompe permet à la fois d'ajuster la pression du système, et donc le gonflement de la membrane, et aussi d'assurer un écoulement dans un système de refroidissement pour refroidir la tête de l'animal.

6.4 Expériences et résultats

Toutes les expériences sont effectuées sous anesthésie générale, les animaux sont tranquilisés avec de l'Hypnovel[©] (midazolam, 0.5 mg/kg) puis profondément anesthésiés au Pentotal[©] (thiopental, 10 mg/kg). La tête de l'animal est nettoyée, et la laine est retirée avec de la crème dépilatoire. Pour les brebis du groupe I-A, la peau, puis le crâne est retiré et le trocart inséré dans le cortex cérébral. Pour toutes les autres brebis, une incision latérale est réalisée au dessus de l'oreille, puis une ouverture d'environ 1 cm² est réalisée dans l'os du crâne. Le trocart est



FIG.6.4 – Insertion du trocart dans le cerveau. La brebis est anesthésiée et une incision est réalisée au-dessus de l'oreille.

inséré dans le cerveau comme sur la Fig. 6.4. L'animal est ensuite positionné sur le ventre et placé contre le système de thérapie (voir Fig. 6.5).

L'hydrophone aiguille est ensuite introduite dans le conduit du trocart, et implantée dans le cerveau à l'endroit voulu. Un signal composé de 10 périodes de sinusoïde est émis successivement par chacun des transducteurs et après propagation à travers le crâne est enregistré par l'hydrophone. Le front d'onde (voir Fig. 6.6) présente de fortes aberrations à la fois en phase et en amplitude. La plupart des transducteurs émettent un signal qui est très atténué lors de la propagation dans le crâne. C'est particulièrement vrai pour les 100 premiers transducteurs qui sont complètement masqués par les sinus frontaux. On peut donc noter que peu de transducteurs seront actifs pour la focalisation. Les signaux sont alors retournés temporellement et compensés en amplitude. Un seuil d'amplitude minimal est choisi afin de ne pas ré-émettre les signaux trop fortement atténués, qui risquent d'induire des brûlures. Les signaux corrigés sont présentés sur la Fig. 6.6.

Une fois corrigés, les signaux sont ré-émis sur tous les transducteurs à faible puissance. La pression au point focal est alors mesurée par l'hydrophone. La Fig 6.7 montre le signal obtenu au foyer en corrigeant les aberrations de phase, comparé à la pression acoustique obtenue au foyer sans correction de phase. La correction des aberrations permet donc d'obtenir une amplitude de pression 4 fois plus élevée au foyer, et une intensité acoustique de 1200 W.cm^{-2} contre 80 W.cm^{-2} sans correction. Les ultrasons focalisés sont alors appliqués à la puissance maximale pendant 10s.

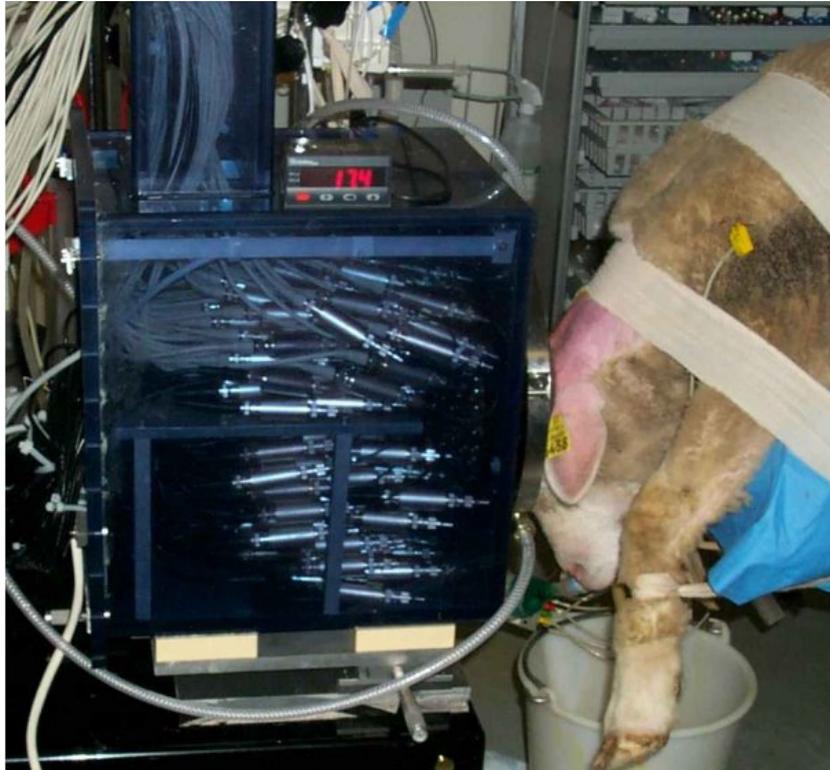


FIG.6.5 – Positionnement de la brebis face à l'appareil de thérapie.

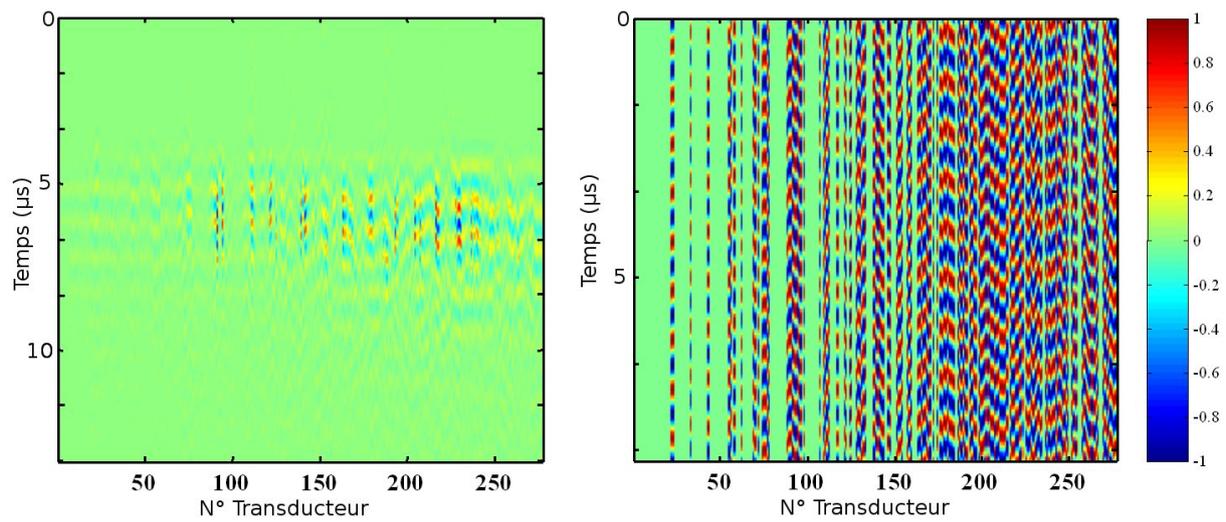


FIG.6.6 – A droite : signaux reçus par l'hydrophone implanté dans le cerveau. A gauche : signaux corrigés en phase et en amplitude.

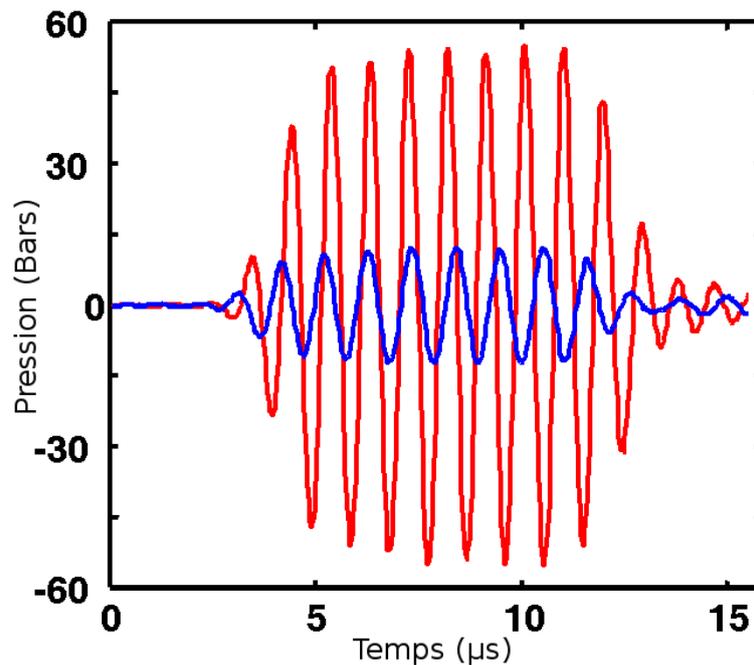


FIG.6.7 – Signaux reçus par l'hydrophone implanté dans le cerveau, après correction des aberrations (en rouge) et sans correction (en bleu).

La séquence est répétée 10 fois au même endroit, avec 15 s de pause entre les insonifications pour permettre à la chaleur d'être évacuée par le système de refroidissement thermostaté à 15°C.

Après le traitement, les animaux du groupe I sont immédiatement sacrifiés et le cerveau prélevé, tandis que les animaux du groupe II sont réveillés. Deux animaux du groupes II présentèrent des problèmes au réveil, et durent être sacrifiés le jour suivant le traitement. Des brûlures de la peau du crâne sont également observées sur deux autres animaux, et un analgésique leur est administré pour les soulager, ainsi que de la biafine. La membrane en latex (neuve pour ces 2 animaux) pourrait être à l'origine de ces brûlures, ainsi que les temps de pause entre les tirs, qui avaient été fortement diminués pour ces deux animaux. Ayant observé ces brûlures, nous avons alors décidé d'augmenter les temps de pause entre les tirs, pour que la chaleur puisse être évacuée efficacement. Aucune nouvelle brûlure n'est alors décelée pour les animaux suivants. Enfin, Les animaux sont ramenés à la ferme, et sacrifiés 1, 2 ou 3 semaines après le traitement en suivant le protocole.

Une fois le cerveau prélevé, il est fixé dans une solution de formol. Trois semaines sont nécessaires au minimum pour obtenir une bonne fixation de tout le volume. Deux types d'examen sont alors effectués sur les cerveaux fixés : un passage à l'IRM et un examen anatomo-pathologique. Les résultats de toutes les expériences ne sont pas connus au moment de la rédaction de ce manuscrit, nous avons décidé d'examiner en priorité 2 cerveaux sur lesquels nous pensons trouver des lésions.

- un examen IRM est réalisé pour un cerveau du groupe II sur un appareil clinique 1.5T



FIG.6.8 – Image IRM T2 après traitement (coupe axiale). La lésion est indiquée par un flèche.

(Genesis.Sigma model, GE Medical system, Milwaukee, WI). Des images d'écho de spin T2 sont acquises (TR=5440ms, TE=107ms, FOV = 12cm, épaisseur des coupes 2 mm). La Fig. 6.8 montre une coupe axiale du cerveau de brebis. Une lésion d'environ 5 mm de diamètre est clairement visible. De plus, il est possible de suivre le trajet de l'hydrophone depuis la surface extérieure du cerveau jusqu'à la lésion.

- un examen histologique est réalisé sur un cerveau du groupe I. Une lésion est également observée, et l'analyse histologique permet de préciser la nature de la lésion ; il s'agit bien d'une nécrose de coagulation induite par une élévation de température (voir Fig. 6.9).

6.5 Conclusion

Pour la première fois, des lésions ont été induites *in vivo* dans le cerveau sans recourir à une trépanation complète de la boîte crânienne. Un volet osseux de l'ordre de 1 cm^2 est retiré pour permettre le passage d'un petit capteur ultrasonore. A partir de ce procédé peu intrusif, une procédure de retournement temporel est réalisée pour focaliser à l'intérieur du cerveau. 22 brebis ont été traitées par ultrasons focalisés et seuls deux cas de brûlures ont été observés,

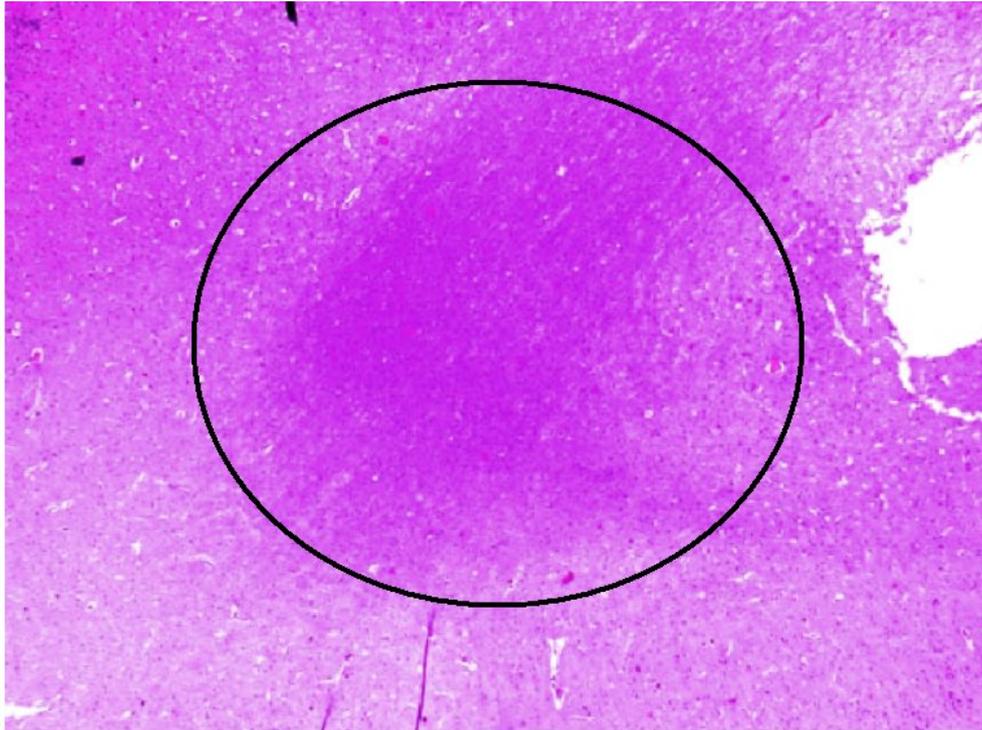


FIG.6.9 – Coupe histologique du cerveau de brebis. La lésion entourée est une nécrose de coagulation.

probablement liées à la qualité de la membrane. Sur les 12 brebis traitées et réveillées, 10 animaux étaient en bonne santé après leur réveil. Enfin, les résultats finaux obtenus sur un seul animal sont extrêmement prometteurs et montrent la présence d'une lésion de 5 mm de diamètre sur les images IRM, lésion confirmée par l'analyse histologique.

Bibliographie

- [1] J. W. Barnard, W. J. Fry, F. J. Fry, and J. F. Brennan. Small localized ultrasonic lesions in the white and gray matter of the cat brain. *Arch Neuro Psychiatr*, 75(JAN) :15–25, 1956.
- [2] W. J. Fry and F. J. Fry. Fundamental neurological research and human neurosurgery using intense ultrasound. *Ire Trans Med Electron*, 7(3) :166–181, 1960.
- [3] N. I. Vykhodtseva, K. Hynynen, and C. Damianou. Pulse duration and peak intensity during focused ultrasound surgery - theoretical and experimental effects in rabbit brain in-vivo. *Ultrasound Med Biol*, 20(9) :987–1000, 1994.
- [4] K. Hynynen, N. McDannold, H. Martin, F. A. Jolesz, and N. Vykhodtseva. The threshold for brain damage in rabbits induced by bursts of ultrasound in the presence of an ultrasound contrast agent (optison (r)). *Ultrasound Med Biol*, 29(3) :473–481, 2003.
- [5] N. McDannold, M. Moss, R. Killiany, D. L. Rosene, R. L. King, F. A. Jolesz, and K. Hynynen. Mri-guided focused ultrasound surgery in the brain : Tests in a primate model. *Magnet Reson Med*, 49(6) :1188–1191, 2003.



Chapitre 7

Prédiction de l'échauffement du crâne

Sommaire

7.1	Introduction	108
7.2	Modélisation acoustique du crâne	108
7.2.1	Réalisation des cartes CT	109
7.2.2	Propagation acoustique	109
7.2.3	Propriétés acoustiques	111
7.2.4	Focalisation non-invasive	112
7.3	Modélisation thermique du crâne	114
7.3.1	Bio-heat equation	114
7.3.2	Propriétés thermiques	114
7.3.3	Expériences	115
7.3.4	Validation du modèle	116
7.3.5	Simulation d'un traitement par ultrasons focalisés	118
7.4	Discussion	120

7.1 Introduction

Les expériences *in vivo* décrites au chapitre précédent nous ont permis de démontrer qu'il est possible d'induire des nécroses par ultrasons focalisés à travers l'os de la boîte crânienne. Toutefois, au vue des résultats des expériences sur les brebis, deux problèmes importants restent à résoudre avant de pouvoir passer au traitement des tumeurs cérébrales chez l'homme.

La trépanation d'une zone de quelques mm^2 de la boîte crânienne reste nécessaire pour insérer l'hydrophone. Bien qu'aucune séquelle n'ait été décelée sur la plupart des brebis, cet acte chirurgical s'est révélé très délicat. En particulier, 2 brebis sur les 22 ont dû être sacrifiées à cause de lésions provoquées par l'insertion de l'hydrophone dans le cervelet. Une question très importante pour passer à l'homme, est donc de savoir s'il est possible d'envisager un traitement complètement non-intrusif. Il faut cependant noter ici qu'une telle opération sur l'homme se déroulerait sous contrôle stéréotaxique, ce qui limiterait les risques liés à l'insertion de l'hydrophone.

Le deuxième problème rencontré est lié à l'échauffement du crâne. La forte absorption du crâne est en effet un obstacle majeur à la thérapie du cerveau et bien que la plupart des brebis aient été traitées sans problèmes grâce au système de refroidissement, quelques brûlures superficielles et deux brûlures plus importantes ont été observées. Il est donc important de pouvoir prévoir la température atteinte au niveau du crâne, et d'adapter les puissances et les temps de traitement, pour s'assurer qu'on ne va pas brûler le crâne du patient.

La première question a été en partie résolue par le travail de thèse de Mickaël Tanter [1] puis de Jean-françois Aubry [2] ainsi que les travaux de l'équipe de Kullervo Hynynen [3] [4] [5]. Ils ont montré qu'à partir d'un scanner rayon X du crâne, réalisé à partir d'un appareil commercial de CT scan (Computerized Tomography), il est possible de modéliser les propriétés acoustiques du crâne et d'en déduire les aberrations du crâne. Dans ce chapitre, cette modélisation est appliquée au problème de la thérapie du cerveau, en utilisant le réseau développé au Chapitre 5. Une modélisation des propriétés thermiques du crâne est ensuite réalisée suivant le même principe, et la distribution de température atteinte dans le crâne est simulée pour un traitement par ultrasons focalisés.

7.2 Modélisation acoustique du crâne

Plusieurs types de modélisations du crâne sont possibles à partir des cartes 3D IRM ou scanner. Les différents modèles peuvent être classés par degré de complexité :

- Modèle de milieu homogène : ce modèle, très simple, consiste à voir le crâne comme un milieu homogène et dont les contours sont fournis par les images scanner. L'onde se propage alors à travers un milieu composé de trois couches (eau-crâne-cerveau), et les aberrations sont simplement dues aux différences d'épaisseur du crâne d'une zone à l'autre. Cependant, nous avons montré que cette modélisation n'est pas satisfaisante [6] car d'une part elle ne

permet pas de reproduire correctement les aberrations de phases observées expérimentalement, et d'autre part elle ne permet pas de modéliser les aberrations d'amplitude, qui jouent pourtant un rôle important dans la défocalisation comme l'avait montré White et al [7].

- Modèle de couches successives : une modélisation un peu plus sophistiquée consiste à déterminer grossièrement à partir des images IRM ou scanner CT, les trois zones principales du crâne (la table externe, la diploë et la table interne) et à leur attribuer des propriétés homogènes différentes. Ce modèle est déjà beaucoup plus satisfaisant, car il permet de prendre en compte les zones de forte absorption.
- Modèle local : cette modélisation consiste à attribuer des propriétés acoustiques différentes en chaque point du crâne. Cette modélisation, très fine, est utilisée au laboratoire Ondes et Acoustique et nous avons montré qu'elle permettait d'obtenir un très bon accord avec les expériences à la fois en terme d'aberration de phase et d'amplitude [8] [6].

7.2.1 Réalisation des cartes CT

Les images CT sont réalisées à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière sur un scanner haute résolution (Siemens, CT VA1). Le crâne est positionné en regard de la surface active du réseau ultrasonore et l'ensemble est placé dans le scanner. 250 coupes de 0.7 mm d'épaisseur sont réalisées tous les 0.5 mm, de telle sorte que les coupes se chevauchent. La résolution à l'intérieur des coupes est de 0.42 mm, ce qui correspond à un peu moins d'un tiers de la longueur d'onde utilisée. A partir de ces images scanner, il est possible de séparer le réseau ultrasonore et le crâne par une technique de segmentation. Il est important de pouvoir bien distinguer les zones de crâne et celles correspondant au réseau de thérapie, pour pouvoir par la suite repositionner les émetteurs comme sur la Fig. 7.1. Une reconstruction 3D du crâne est représentée sur la Fig. 7.2.

7.2.2 Propagation acoustique

La propagation de l'onde ultrasonore est simulée en utilisant le code de propagation acoustique aux différences finies développé au laboratoire par Mickaël Tanter (ACEL). Le code repose sur une discrétisation en 3D de l'équation d'onde linéaire en milieu hétérogène et absorbant :

$$\left(1 + \tau(\vec{r}) \frac{\partial}{\partial t}\right) \left[\rho_0(\vec{r}) \nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho_0(\vec{r})} \nabla p(\vec{r}, t) \right) \right] - \frac{1}{c_0(\vec{r})^2} \frac{\partial^2 p(\vec{r}, t)}{\partial t^2} = S_0(r, t) \quad (7.1)$$

Cette équation modélise la propagation d'une onde acoustique à travers un fluide comportant des hétérogénéités de vitesse du son, de densité et d'absorption. Les micro-structures et les inclusions de la diploë inférieures à la longueur d'onde ultrasonore sont moyennées et prises en compte en introduisant un milieu effectif. Enfin, les ondes de cisaillements dues aux conversions de mode aux interfaces fluide - solide ne sont pas prises en compte, ce qui constitue une bonne première approximation car les angles d'incidences du faisceau sont proches de la normale du

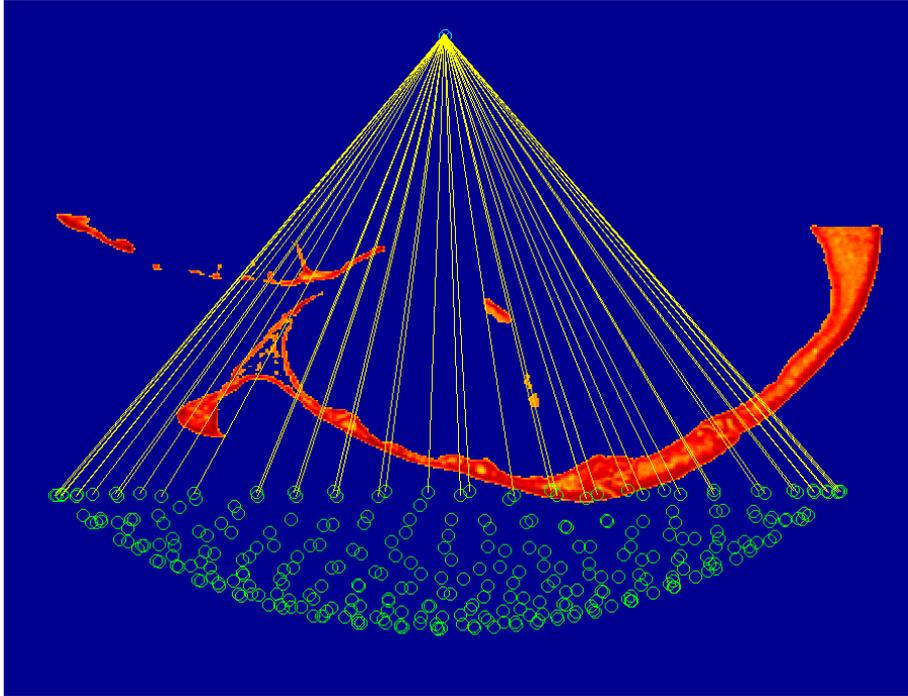


FIG.7.1 – Repositionnement des émetteurs et du point focal par rapport aux coupes scanner.

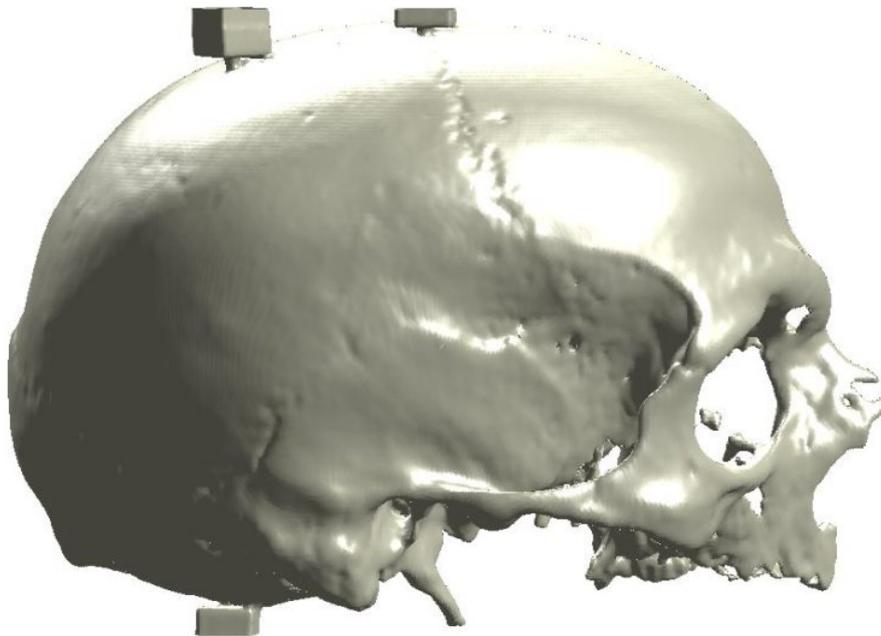


FIG.7.2 – Reconstruction 3D du crâne.

crâne.

7.2.3 Propriétés acoustiques

La modélisation des propriétés acoustiques du crâne est réalisée à partir des coupes fournies par le scanner CT. Les images sont exprimées en unités Hounsfield définies par :

$$H = 1000 \frac{\mu_x - \mu_{eau}}{\mu_{os} - \mu_{eau}} \quad (7.2)$$

où μ_x , μ_{os} , μ_{eau} sont respectivement les coefficients d'atténuation photoélectrique du tissu exploré, de l'os dur, et de l'eau. Dans nos expériences, le crâne est placé dans de l'eau dégazée, et est donc uniquement constitué d'eau et d'os de densité variable. Le coefficient d'atténuation des rayons X d'une zone du crâne, ne dépend ainsi que de la porosité Φ et des valeurs de l'atténuation de l'eau et de l'os dur, ce que nous avons modélisé par :

$$\mu_x = \Phi \mu_{eau} + (1 - \Phi) \mu_{os} \quad (7.3)$$

La porosité du crâne se déduit donc facilement des unités Hounsfield, et la Fig. 7.3 montre un exemple de carte de porosité obtenue.

$$\Phi = 1 - \frac{H}{1000} \quad (7.4)$$

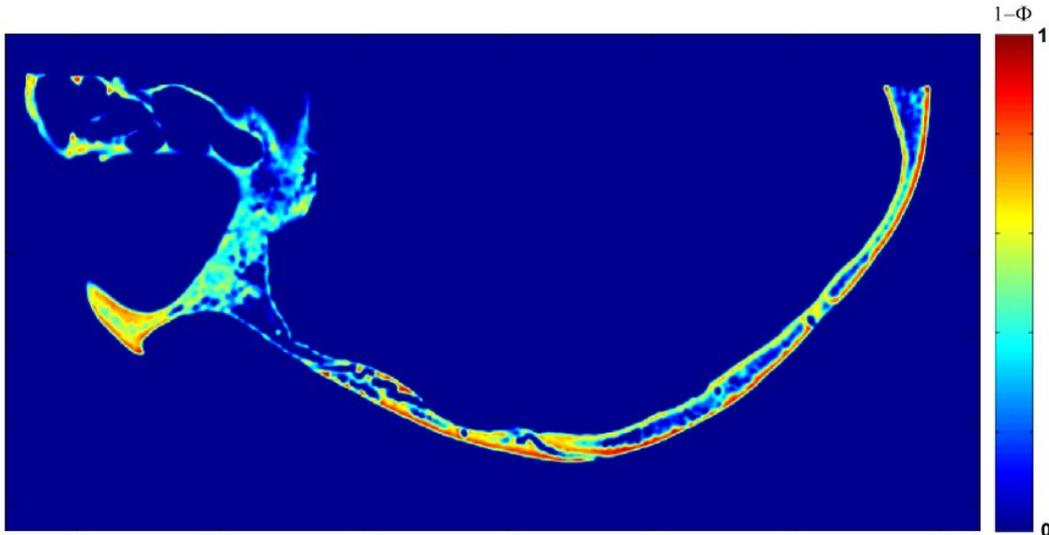


FIG.7.3 – Une carte de porosité en échelle inversée.

A partir de la porosité il est possible de déduire localement les propriétés acoustiques du crâne.

1. *Densité* : la densité de l'os se déduit aisément à partir de la porosité :

$$d = \Phi d_{eau} + (1 - \Phi) d_{os} \quad (7.5)$$

ou $d_{eau} = 1000 \text{ kg.m}^{-3}$ est la densité de l'eau, d_{os} la densité de l'os dur, fixée à 2100 kg.m^{-3} d'après les travaux de Fry *et al.* [9].

2. *Vitesse du son* : la relation entre la vitesse du son et la porosité est moins immédiate. Carter et Hayes [10] ont montré expérimentalement que le module élastique de l'os était proportionnel à la densité apparente au cube, ce qui suggère une relation linéaire entre la vitesse du son et la densité (ou la porosité).

$$c = c_{eau} + (c_{os} - c_{eau})(1 - \Phi) \quad (7.6)$$

ou $c_{eau} = 1.5 \text{ mm.}\mu\text{s}^{-1}$ est la vitesse du son de l'eau, c_{os} la vitesse du son de l'os dur fixée à $2900 \text{ mm.}\mu\text{s}^{-1}$ d'après [9].

3. *Absorption* : l'onde ultrasonore est principalement atténuée dans la diploë, ce qui suggère une atténuation croissante avec la porosité. Une loi de puissance semble bien adaptée :

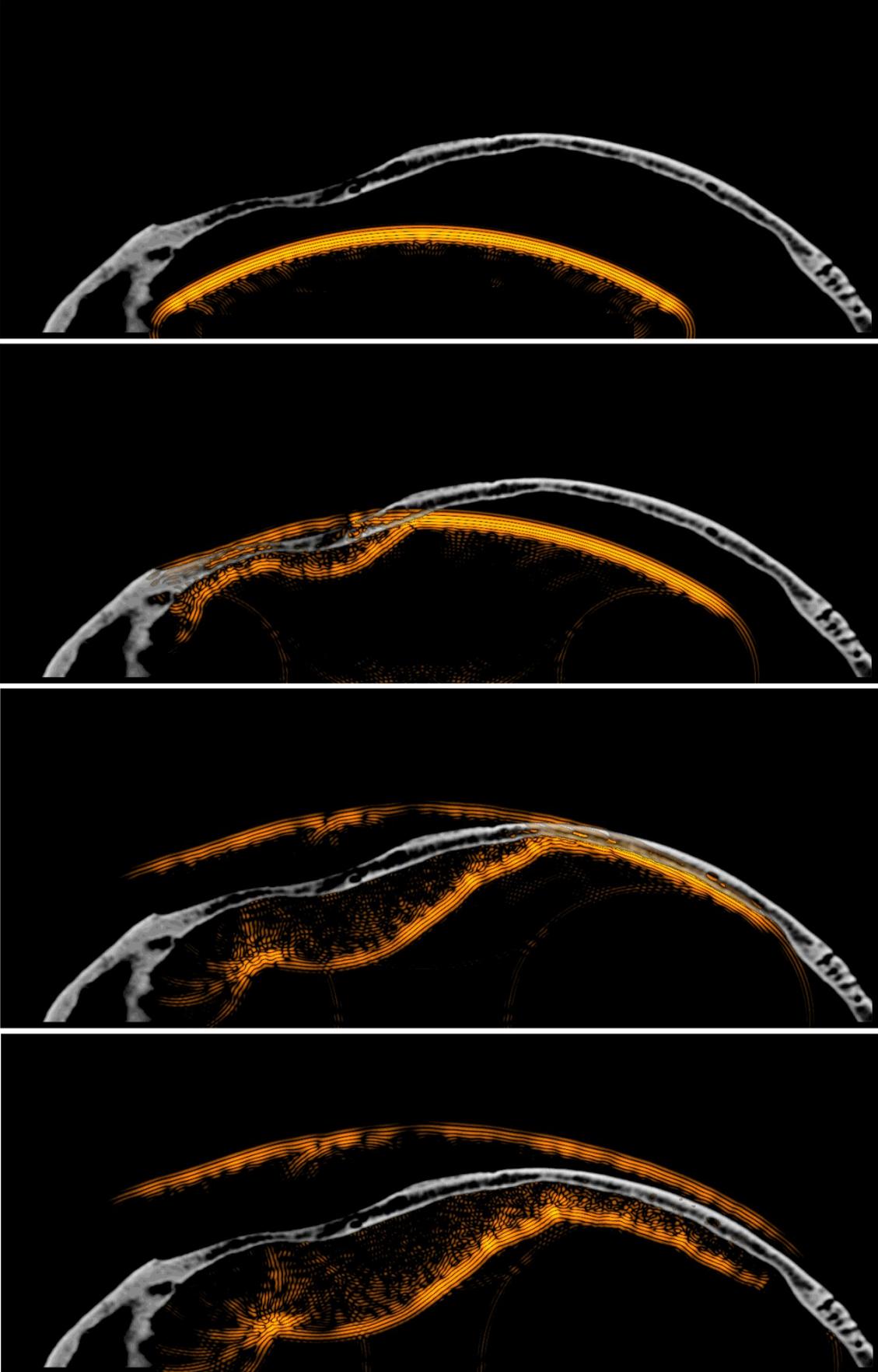
$$\alpha = \alpha_{min} + (\alpha_{max} - \alpha_{min})\Phi^\beta \quad (7.7)$$

Le paramètre β est évalué en mesurant expérimentalement l'absorption lors de la propagation d'une onde plane à travers le crâne. β varie entre 0.3 et 0.7. Une valeur moyenne $\beta = 0.5$ est fixée. Les paramètres d'absorption sont fixés à $\alpha_{min} = 0.2 \text{ dB.mm}^{-1}$ et $\alpha_{max} = 5 \text{ dB.mm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ [6].

7.2.4 Focalisation non-invasive

La focalisation non-invasive consiste tout d'abord à déterminer en 3D la zone du cerveau à traiter. Une petite source acoustique est alors virtuellement insérée à cet endroit dans le code de simulation. La propagation de l'onde acoustique provenant de cette source est simulée à travers le crâne. La Fig. 7.2.4 montre tout d'abord l'onde sphérique rayonnée par la source située dans le cerveau. Lors de la traversée de l'os du crâne, l'onde est déphasée et atténuée, et une onde est réfléchiée par la paroi intérieure du crâne. Enfin, la dernière image montre le front d'onde obtenu après traversée du crâne. On observe bien sur le front d'onde les aberrations de phase et d'amplitude induites par le crâne (l'échelle d'amplitude est logarithmique).

En plaçant les récepteurs aux bons endroits on enregistre ainsi les signaux qui seraient reçus par le réseau. Il suffit alors de reprendre ces signaux, de les retourner temporellement, et de les ré-émettre expérimentalement pour que l'onde émise focalise parfaitement à l'intérieur du cerveau. Notons toutefois qu'il est nécessaire de positionner le réseau exactement de la même façon que dans la simulation.



7.3 Modélisation thermique du crâne

7.3.1 Bio-heat equation

L'évolution de la distribution de température est calculée par un code de diffusion thermique aux différences finies. Le code repose sur une discrétisation en 3D d'une équation de diffusion connue sous le nom de Bio-heat equation [11] :

$$\rho C_t \frac{\partial T(\vec{r}, t)}{\partial t} = \nabla (k \nabla T(\vec{r}, t)) + Q_0 + Q \quad (7.8)$$

où ρ est la densité, C_t la capacité calorifique et k la conductivité thermique du milieu. Q_0 est un terme de perfusion sanguine, et Q le terme source de chaleur apportée par l'énergie acoustique. Ce terme dépend de la pression acoustique p , du coefficient d'absorption α , de la densité ρ et de la vitesse du son c :

$$Q = \frac{\alpha |p|^2}{\rho c} \quad (7.9)$$

7.3.2 Propriétés thermiques

La modélisation des propriétés thermiques est réalisée sur le même principe que la modélisation acoustique. En considérant que le crâne n'est constitué que d'eau et d'os de densité variable, la plupart des propriétés thermiques peuvent se déduire à partir de la porosité par des relations linéaires simples.

1. Capacité calorifique et conductivité thermique :

La capacité calorifique et la conductivité thermique de l'os sont données localement par :

$$C_t = C_{eau} + (C_{os} - C_{eau})(1 - \Phi) \quad (7.10)$$

$$k = k_{eau} + (k_{os} - k_{eau})(1 - \Phi) \quad (7.11)$$

Les valeurs utilisées pour l'eau et l'os dur sont données dans le tableau ci-dessous [12] [13] :

	Capacité calorifique ($J.g^{-1}.K^{-1}$)	Conductivité thermique ($W.mK^{-1}$)
Eau	4.18	0.54
Cerveau	3.7	0.52
Os dur	1.84	1.30

2. Coefficient d'absorption :

L'absorption de l'énergie acoustique est le phénomène physique le plus délicat à modéliser. Le coefficient d'absorption est souvent confondu avec le coefficient d'atténuation du milieu. Or, lorsque l'onde est atténuée, deux effets sont impliqués : la diffusion de l'onde ultrasonore dans un milieu complexe composé de diffuseurs ou de micro-structures (phénomène réversible), et l'absorption, c'est à dire la conversion d'une partie de l'énergie acoustique

en chaleur (phénomène irréversible). Le comportement des différentes zones du crâne vis à vis de ces deux effets est différent.

L'atténuation globale des ultrasons est plus importante dans la diploë. Cependant, du fait de sa structure complexe, une partie importante de cette atténuation est due au phénomène de diffusion. Fry et al. [9] et White et al. [14] ont ainsi montré en mesurant les coefficients de rétrodiffusion de l'onde ultrasonore dans des échantillon d'os de densités variables, que les pertes par diffusion représentaient le terme prédominant de l'atténuation dans la diploë. Ils ont montré que ces pertes par diffusion sont d'autant plus importantes que la longueur d'onde est petite par rapport à la taille des microstructures, et donc que l'atténuation de la diploë augmente très vite avec la fréquence. A l'opposé, l'os compact possède une atténuation globale moins forte, mais l'absorption y est proportionnellement plus importante. Son coefficient d'absorption est de l'ordre de $5 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ et augmente linéairement avec la fréquence [14].

Dans cette étude, nous considérons d'une part que l'atténuation totale a principalement lieu dans la diploë. Ceci est due au fait que l'os est modélisé à partir d'images ayant une résolution spatiale limitée (environ une demi-longueur d'onde). Les microstructures inférieures à cette résolution ne sont donc pas modélisées, mais leur effet sur la propagation de l'onde ultrasonore et sa diffusion est pris en compte dans le terme global d'atténuation. Nous considérons d'autre part que le phénomène d'absorption a principalement lieu dans l'os compact, et que l'absorption constitue une partie négligeable de l'atténuation dans la diploë. Cette hypothèse est cohérente avec les travaux de Kaufman *et al.* [15].

Ainsi le coefficient d'absorption est ici défini indépendamment du coefficient d'atténuation utilisé dans la modélisation acoustique du crâne. Le coefficient d'absorption est modélisé en utilisant une relation linéaire en fonction de la porosité :

$$abs = abs_{min} + (abs_{max} - abs_{min})(1 - \Phi) \quad (7.12)$$

Les paramètres abs_{min} et abs_{max} seront ajustés par rapport aux résultats expérimentaux.

7.3.3 Expériences

Les expériences sont réalisées en utilisant le réseau ultrasonore décrit au chapitre 5. Le demi-crâne humain est positionné par rapport au réseau exactement de la même façon que dans les scans CT et l'ensemble est immergé dans de l'eau dégazée. Des thermocouples sont fixés en divers endroits du crâne (Fig 7.4) : 3 capteurs sont positionnés sur la surface extérieure, 2 capteurs sont insérés dans des trous de 1 mm de diamètre conduisant à l'intérieur de la diploë, et 3 capteurs sont fixés sur la surface intérieure du crâne. Les 8 thermocouples sont connectés à une carte d'acquisition multivoie contrôlée par un PC.

Un hydrophone placé de l'autre côté du crâne, permet de réaliser la procédure de retournement temporel. Les signaux provenant des 200 émetteurs sont enregistrés, retournés tempo-

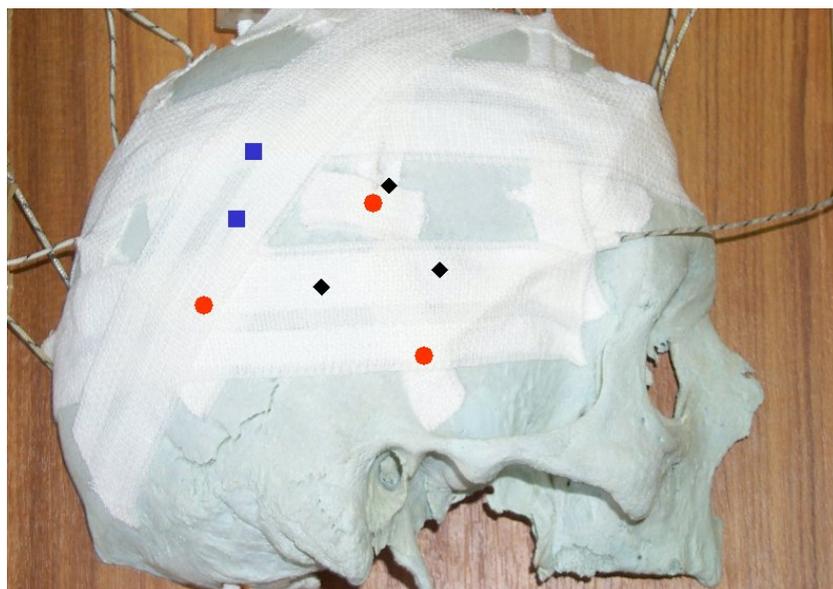


FIG.7.4 – Position des 8 capteurs : sur la surface extérieure (points rouges), sur la surface intérieure (losange noirs) et dans la diploë (carré bleus).

rellement et partiellement corrigés en amplitude. En ré-émettant ces signaux, une intensité de 1200 W.cm^{-2} est trouvée au foyer. Les ultrasons focalisés sont alors appliqués pendant 5s, et la température est enregistrée toutes les 0.2s. 3 courbes de température sont présentées sur la Fig. 7.5. Des élévations importantes sont relevées pour les thermocouples fixés sur la surface extérieure ($+19^\circ\text{C}$), tandis que des élévations de $2\text{-}3^\circ\text{C}$ sont relevées pour la surface intérieure.

7.3.4 Validation du modèle

La simulation du traitement non-intrusif se fait en trois temps :

1. *Retournement temporel - Enregistrement*

Une onde ultrasonore de fréquence 1 MHz est émise par une source virtuelle insérée à l'endroit du point focal. La propagation de l'onde à travers le crâne est calculée en 60 heures de simulation (Pentium IV biprocesseur 2GHz). Ce temps de calcul pourrait être fortement diminué en parallélisant le code de propagation. De plus, cette durée est tout à fait comparable aux temps de calcul nécessaires à l'optimisation des doses en radiothérapie, dans les protocoles actuels de traitement des tumeurs cérébrales. Enfin, après le calcul de la propagation de l'onde, les signaux reçus par les transducteurs du réseau sont calculés, retournés temporellement et compensés en amplitude.

2. *Retournement temporel - Émission*

Une deuxième simulation acoustique permet alors de simuler la focalisation de l'onde corrigée en phase et en amplitude. Chaque transducteur émet le signal précédemment corrigé, convolué avec un signal monochromatique, avec une intensité de sortie de 16 W.cm^{-2} .

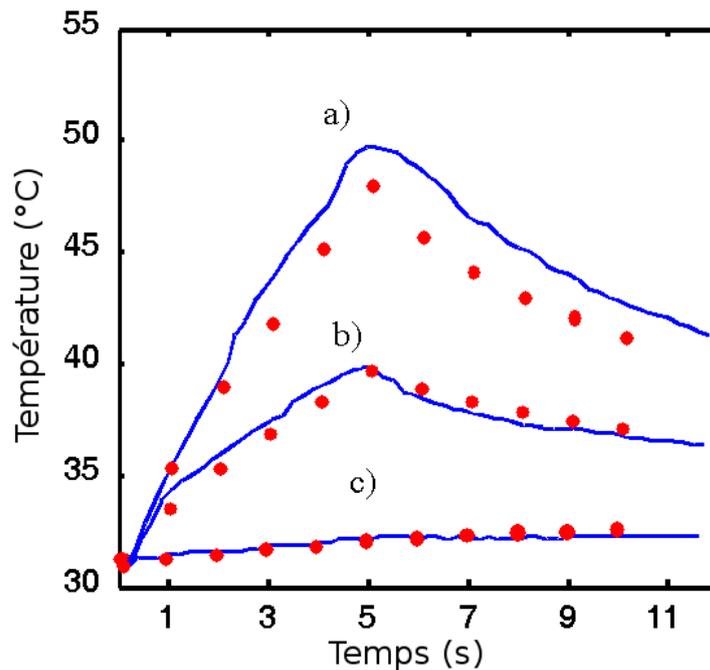


FIG.7.5 – Température mesurée par les thermocouples (en traits pleins) et simulée (points rouges) à 3 endroits du crâne (a) sur la surface extérieure, (b) dans la diploë et (c) sur la surface intérieure.

L'amplitude de pression est calculée en chaque point du crâne lors de la propagation de l'onde ultrasonore.

3. *Diffusion thermique* : La dernière étape consiste à simuler le dépôt d'énergie acoustique et la diffusion thermique dans le crâne. Pour cela le terme source de l'Eq. 7.8 est obtenu en chaque point du crâne à partir de l'amplitude de pression et de la loi d'absorption. Puis la distribution de température est calculée par le code de diffusion thermique en quelques heures de calcul.

Pour fixer les paramètres d'absorption abs_{min} et abs_{max} de l'Eq. 7.12, le calcul de diffusion thermique est réalisé plusieurs fois en faisant varier ces deux paramètres. Pour chaque valeur de ces paramètres, la variation de température est calculée aux endroits où sont situés les thermocouples, ainsi que l'erreur moyenne par rapport aux résultats expérimentaux. Le choix des valeurs $\alpha_{min} = 2 \text{ dB.cm}^{-1}$ et $\alpha_{max} = 8 \text{ dB.cm}^{-1}$, permet de bien reproduire le comportement thermique du crâne, comme le montre la Fig. 7.5 : un échauffement important a lieu sur la surface extérieure, et une élévation de quelques degrés est observée sur la surface intérieure. Une erreur moyenne de 1.5°C est trouvée sur l'ensemble des 8 thermocouples entre les simulations et la température mesurée.

A partir de ces valeurs d'absorption, la distribution de température est calculée pour l'ensemble du crâne. La température obtenue sur toute la surface du crâne après une insonification de 5s est représentée sur la Fig. 7.6. L'élévation de température est très hétérogène, atteignant 17°C en quelques endroits. La plupart des zones d'échauffement se trouvent en regard des trans-

ducteurs du réseau, mais les maxima de température atteints sont très différents d'un endroit à l'autre.

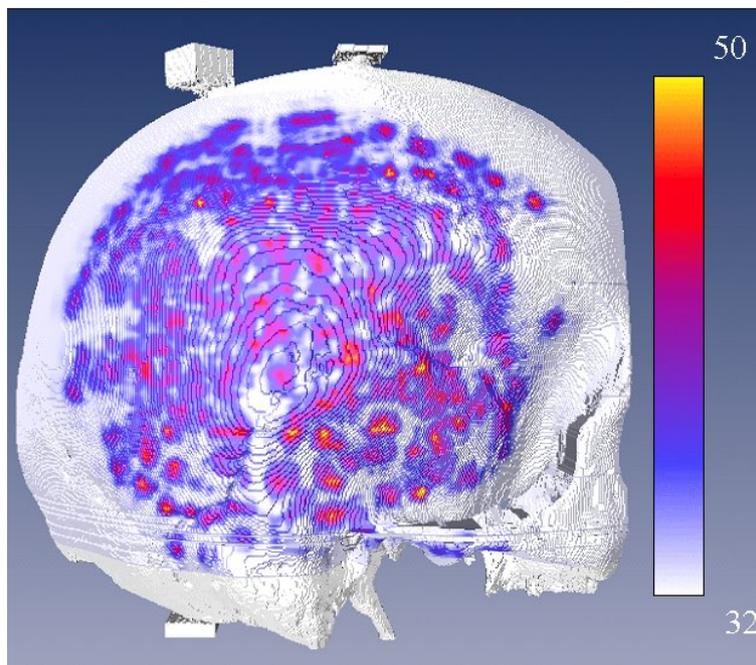


FIG.7.6 – Température atteinte 1mm sous la surface extérieure du crâne après 5s d'insonification.

La Fig. 7.7 montre l'élévation de température dans une coupe du crâne. On peut remarquer que l'échauffement a principalement lieu sur la surface extérieure, et que la surface intérieure présente des élévations de température beaucoup plus petites. Ce point est important, car le cerveau semble ainsi relativement bien protégé.

7.3.5 Simulation d'un traitement par ultrasons focalisés

L'objectif de cette dernière simulation est de reproduire les conditions d'un traitement *in vivo*. La température initiale du crâne est fixée à 37°C , et un terme de perfusion sanguine de 0.02 ml/min/ml est ajouté dans l'Eq. 7.8. De plus, un système de refroidissement de la surface extérieure est ajouté, en maintenant l'eau située en contact avec le crâne à la température de 10°C . Les ultrasons focalisés sont ensuite appliqués pendant 5s avec une intensité de 900 W.cm^{-2} au foyer. Les distributions de température sont présentées sur la Fig. 7.8 ainsi que la température atteinte au foyer. A la fin du traitement la température atteint 65°C au niveau du point focal, tandis que l'échauffement sur le crâne vaut en moyenne $+2.6^{\circ}\text{C}$ avec une déviation standard de 5.3°C .

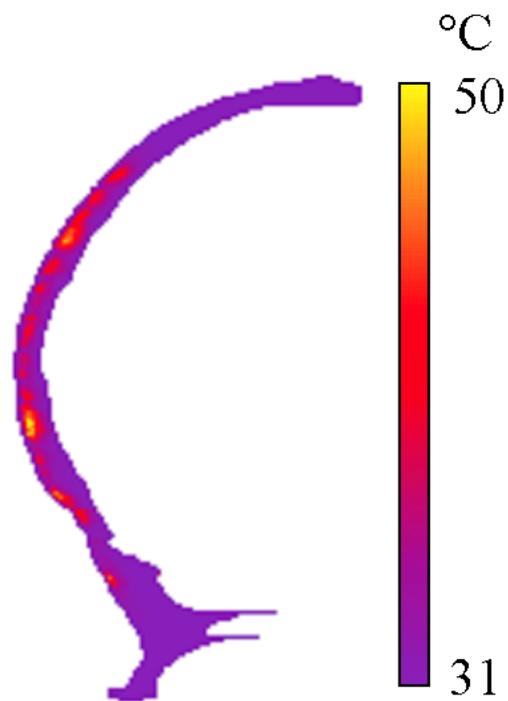


FIG.7.7 – Distribution de température atteinte dans une coupe du crâne.

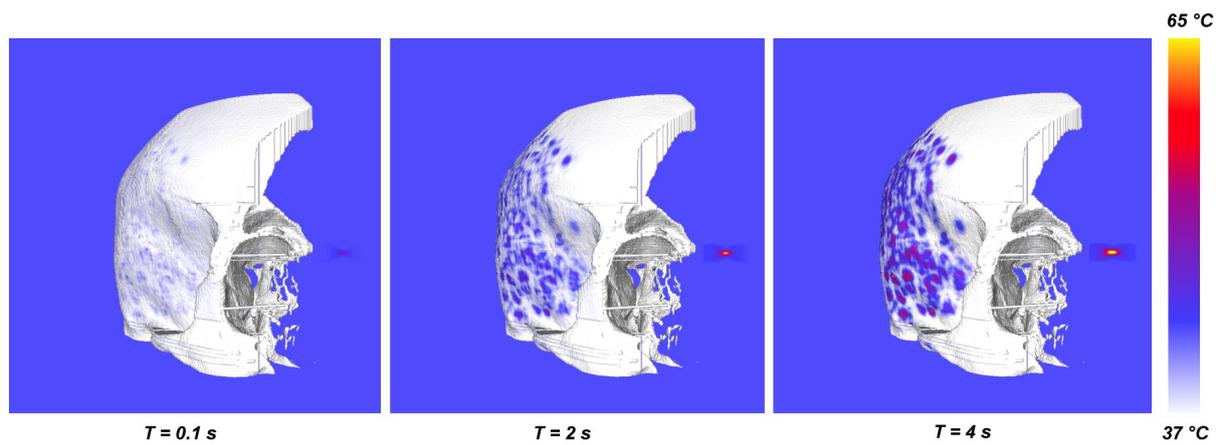


FIG.7.8 – Distribution de température simulée sur la surface extérieure du crâne pendant un traitement HIFU à 0.1s, 2s et 4s après le début du traitement. La température au point focal est également représentée.

7.4 Discussion

A partir d'un scan rayons X de l'os du crâne, la modélisation des propriétés acoustiques du crâne nous a permis de mettre au point un protocole de focalisation non-invasive. Cette technique de focalisation va être testée *in-vivo* sur des chimpanzés dans le courant de l'année 2005. Une cartographie complète de leur crâne sera réalisée avec un scanner CT, puis la propagation d'une onde ultrasonore sera simulée à partir d'un point choisi dans le cerveau. Le calcul sera réalisé juste après le scan, puis ayant déterminé les signaux à émettre, l'animal pourra être traité avec l'appareil de thérapie ultrasonore.

De plus, il a été montré que ces scans pourraient également permettre de modéliser les propriétés thermiques de l'os, et de prévoir l'échauffement du crâne. Cette procédure pourrait permettre à terme d'adapter les durées et les intensités du traitement. Cependant, l'absorption de l'onde ultrasonore dans les os est un mécanisme complexe et encore mal connu. Il est donc nécessaire de poursuivre une étude plus précise de l'absorption des différentes zones de crâne, pour arriver à modéliser correctement ce paramètre. Toutefois, à partir de l'hypothèse simple que l'absorption a principalement lieu dans l'os compact, il a été possible de reproduire avec une bonne précision les données expérimentales. Il apparaît ainsi que le crâne s'échauffe principalement sur sa surface extérieure, et que l'élévation de température peut être très importante sur certains endroits localisés. L'utilisation d'un système de refroidissement performant permet de surmonter ce problème potentiel.

Sur les simulations et les expériences, il apparaît de plus que la surface intérieure reste relativement protégée de l'échauffement, car les élévations de température n'excèdent pas 4°C. Ces résultats sont tout à fait cohérents avec les expériences *in vivo* conduites sur les brebis. Des brûlures sont en effet apparues sur des endroits très localisés de la surface extérieure du crâne et sur la peau, mais par contre aucune brûlure n'a été décelée à la surface externe du cerveau. Enfin, la prédiction de l'échauffement pourrait également permettre d'optimiser la stratégie de focalisation. En observant l'élévation de température dans le crâne, il est en effet possible de déterminer les transducteurs qui participent à un échauffement trop fort, et de les éteindre.

Bibliographie

- [1] Mickaël Tanter. *Application du retournement temporel à l'hyperthermie ultrasonore du cerveau*. PhD thesis, Université Paris 7, 1999.
- [2] J-F. Aubry. *Focalisation ultrasonore adaptative : application à l'imagerie et à la thérapie du cerveau*. PhD thesis, Université Paris 7, 2002.
- [3] G. T. Clement and K. Hynynen. Correlation of ultrasound phase with physical skull properties. *Ultrasound Med Biol*, 28(5) :617–624, 2002.
- [4] G. T. Clement and K. Hynynen. A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull. *Phys Med Biol*, 47(8) :1219–1236, 2002.

-
- [5] C. W. Connor, G. T. Clement, and K. Hynynen. A unified model for the speed of sound in cranial bone based on genetic algorithm optimization. *Phys Med Biol*, 47(22) :3925–3944, 2002.
- [6] J. F. Aubry, M. Tanter, M. Pernot, J. L. Thomas, and M. Fink. Experimental demonstration of noninvasive transskull adaptive focusing based on prior computed tomography scans. *J Acoust Soc Am*, 113(1) :84–93, 2003.
- [7] D. N. White, J. M. Clark, D. A. W. White, J. K. Campbell, Bahuleya.K, A. S. Kraus, and R. A. Brinker. Deformation of ultrasonic field in passage across living and cadaver head. *Med Biol Eng*, 7(6) :607–619, 1969.
- [8] M. Pernot, J-F. Aubry, M. Tanter, J-L. Thomas, and M. Fink. Experimental validation of finite differences simulations of the ultrasonic wave propagation through the skull. In *IEEE Ultrasonic Symp.*, Atlanta, 2001.
- [9] F. J. Fry and J. E. Barger. Acoustical properties of human skull. *J Acoust Soc Am*, 63(5) :1576–1590, 1978.
- [10] D. R. Carter and W. C. Hayes. Compressive behavior of bone as a 2-phase porous structure. *J Bone Joint Surg Am*, 59(7) :954–962, 1977.
- [11] R.B. Roemer. Penne's bhte : Its theoretical basis and practical predictive capabilities. In *6th Int. Congr. Hyperthermic Oncology (ICHO)*, Tuscon, 1992.
- [12] J. C. Chato. A survey of thermal conductivity and diffusivity data on biological materials. *Mech Eng*, 89(1) :59–65, 1967.
- [13] J. W. Valvano, J. T. Allen, and H. F. Bowman. The simultaneous measurement of thermal-conductivity, thermal-diffusivity, and perfusion in small volumes of tissue. *J Biomech Eng-T Asme*, 106(3) :192–197, 1984.
- [14] D. N. White, G.R. Curry, and R.J. Stevenson. The acoustic characteristics of the skull. *Ultrasound Med Biol*, 4(3) :225–252, 1978.
- [15] J. J. Kaufman, G. Luo, J. H. Kinney, and R. S. Siffert. Three-dimensional ultrasound simulation in human calcaneal trabecular bone. *J Bone Miner Res*, 15 :S528–S528, 2000.

Chapitre 8

Conclusions et perspectives

De nombreux aspects des thérapies par ultrasons focalisés ont été abordés tout au long de cette thèse. Alors que les ultrasons focalisés sont déjà couramment utilisés pour le traitement du cancer de la prostate, et en passe de l'être pour le cancer du sein et des fibroïdes utérines, il apparaît à l'issue de cette thèse que ces traitements pourraient bénéficier des techniques de contrôle développées dans ce manuscrit. De plus, d'autres organes, jusqu'à présent peu ou pas accessibles, pourraient bénéficier du même traitement, comme les organes abdominaux (foie, reins, pancreas) et le cerveau.

Dans la première partie de ce manuscrit, le problème du contrôle du traitement a été abordé à travers deux techniques ultrasonores : l'imagerie de température et l'imagerie d'élasticité. Bien que leur approche diffère, ces deux techniques apportent des informations complémentaires sur le traitement et sont utilisables avec un même appareil. L'imagerie de température, améliorée par la technique d'imagerie compound, permettrait de contrôler très efficacement et avec une excellente résolution la localisation du faisceau ultrasonore en début de traitement. Grâce au calcul de la dose thermique, il est également possible de suivre l'évolution du traitement. Toutefois, ce suivi se révèle très limité dans le temps, car dès l'apparition de la nécrose l'estimation devient très mauvaise. Pour caractériser la nécrose, l'imagerie d'élasticité est une technique plus prometteuse. Nous avons montré que la technique de Supersonic Shear Imaging est une solution très intéressante pour caractériser la lésion une fois la nécrose formée. Cette technique permet ainsi de détecter des nécroses de petite taille (< 5 mm), et est très peu sensible aux mouvements du corps humain en raison du caractère ultrarapide de l'acquisition.

Un second aspect du contrôle du traitement a été abordé dans ce manuscrit à travers la correction des mouvements. Une méthode originale de mesure des déplacements 3D des organes a été mise au point et implémentée en temps-réel. Cette technique permet de suivre les mouvements des organes, en particulier ceux induits par la respiration, au plus près de la zone d'intérêt, sans utiliser de marqueurs spécifiques. C'est une méthode qui pourrait être utilisée avantageusement dans de nombreuses applications médicales (thérapie et imagerie). Dans le cadre de cette thèse, nous l'avons appliquée à la correction des mouvements pour les traitements par ultrasons

focalisés. Nous avons montré sur des échantillons de tissus biologiques que la correction des mouvements permet de réaliser un traitement parfaitement ciblé et de retrouver ainsi la précision millimétrique des ultrasons focalisés. A notre connaissance, cette méthode propose pour la première fois d'utiliser la mesure du mouvement tridimensionnel pour réaliser une rétroaction en temps-réel du faisceau HIFU.

Ces techniques de monitoring ont jusqu'à présent été testées sur des gels ou au mieux des échantillons de tissus biologiques *ex vivo*. Le prototype d'Imagerie/Thérapie développé dans le cadre de ce travail de thèse va maintenant permettre d'aller plus loin, de combiner ces trois techniques, et de les appliquer au traitement *in vivo* de certains organes comme le foie ou le sein.

La dernière partie de ce manuscrit a été consacrée à la thérapie ultrasonore du cerveau. Un prototype de thérapie ultrasonore a été mis au point pour le traitement des tumeurs cérébrales. Ce système, unique au monde, permet de corriger les aberrations du crâne et de générer des faisceaux acoustiques très intenses. Après avoir été testé au laboratoire avec succès, ce système a été transporté au Centre de Recherche et d'Expérimentation Animale de l'Institut Montsouris. Les premiers tests *in vivo* de thérapie ultrasonore transcraniale ont été réalisés sur des brebis, en introduisant un petit hydrophone dans le cortex cérébral. Les résultats sont extrêmement prometteurs, et montrent pour la première fois qu'il est possible d'induire des lésions dans le cerveau à travers l'os du crâne, sans induire de brûlures, 50 ans après les premiers travaux sur la thérapie ultrasonore du cerveau.

Enfin, un procédé de focalisation non invasive a été mis au point à partir d'une cartographie rayon X du crâne. La modélisation des propriétés acoustiques, puis thermiques, ont permis de prédire les aberrations provoquées lors du passage de l'onde acoustique, ainsi que l'échauffement du crâne lors du traitement par ultrasons focalisés. Cela permet d'envisager un protocole de traitement non invasif en exploitant un double intérêt du scanner X. Le patient passe tout d'abord un examen scanner pour déterminer la localisation et l'étendue de la tumeur. Lors de cet examen une cartographie de l'os du crâne est réalisée et les propriétés acoustiques de son crâne sont modélisées. Enfin, une simulation acoustique permet de calculer les signaux à émettre pour traiter un endroit donné du cerveau. Ce protocole non-invasif sera testé sur des singes dans le courant de l'année 2005. Il s'agit d'une étape décisive pour le passage au traitement des tumeurs cérébrales chez l'homme.

Publications

Articles

M. Pernot, M. Tanter, and M. Fink. 3d real-time motion correction in high intensity focused ultrasound therapy. *Ultrasound Med Biol*, in press, 2004.

M. Pernot, M. Tanter, J. Bercoff, K. R. Waters, and M. Fink. Temperature estimation using ultrasonic spatial compound imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 51(5) :606–615, 2004.

J. Bercoff, M. Pernot, M. Tanter, and M. Fink. Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging. *Ultrasonic Imaging*, 26 :71–84, 2004.

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

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

Conférences

M. Pernot, M. Tanter, J-F. Aubry, and M. Fink. Predicting the skull overheating during non invasive brain hifu therapy. In *4th Intl. Symp. on Therapeutic Ultrasound*, Kyoto, Japan, 2004.

M. Pernot, M. Tanter, J-F. Aubry, and M. Fink. Prediction of the skull overheating during high intensity focused ultrasound transcranial brain therapy. In *IEEE Ultrasonic Symposium*, Montreal, Canada, 2004.

M. Pernot, M. Tanter, J-F. Aubry, and M. Fink. Ultrasonic transcranial brain therapy : first in-vivo clinical investigation on 22 sheep using adaptive focusing. In *IEEE Ultrasonic Symposium*, Montreal, Canada, 2004.

M. Pernot, J-F. Aubry, M. Tanter, M. Fink, A-L. Boch, and M. Kujas. Ultrasonic brain therapy : First transkull in-vivo experiments on sheep using adaptive focusing. In *Meeting of the Acoustical Society of America*, New York, USA, 2004.

M. Pernot, M. Tanter, and M. Fink. Real-time motion correction combined with electronic beam-steering strategies optimized for large tumors : first in-vitro hifu experiments in large moving targets. In *Meeting of the Acoustical Society of America*, New York, 2004.

M. Pernot, J-F. Aubry, M. Tanter, and M. Fink. Ultrasonically induced necrosis through the rib cage based on adaptive focusing : Ex-vivo experiments. In *IEEE Ultrasonic symposium*, Hawaii, USA, 2003.

M. Pernot, J. Bercoff, J. L. Gennisson, M. Tanter, and M. Fink. Monitoring thermally-induced lesions supersonic shear imaging. In *28th Intl. Symp. in Ultrasonic Imaging and Tissue Characterization*, 2003.

M. Pernot, M. Tanter, and M. Fink. Feasibility of 3d real-time motion correction for hifu applications. In *IEEE Ultrasonic symposium*, Hawaii, USA, 2003.

M. Tanter, J-F. Aubry, M. Pernot, J-L. Thomas, F. Vignon, and M. Fink. New developments in ultrasonic adaptive focusing through the human skull : application to non invasive brain therapy and imaging. In *27th Intl. Symp. on Acoustical Imaging*, Saarbrucken, Germany, 2003.

M. Pernot, J. Porquet, C. Saint-Olive, F. Vignon, D. Cassereau, J-F. Aubry, M. Tanter, and M. Fink. 3d finite differences simulation of coupled acoustic wave and bio-heat equations : Skull heating prediction for non invasive brain hifu therapy. In *Ultrasonic World Congress*, pages 1515–1518, Paris, France, 2003.

M. Pernot, M. Tanter, and M. Fink. High intensity focused ultrasound therapy combined with 3d real time tracking motion system. In *Ultrasonic World Congress*, pages 1507–1510, Paris, France, 2003.

M. Pernot, M. Tanter, and M. Fink. 3d real-time motion correction for focused ultrasound surgery. In *3rd Intl. Symp. on Therapeutic Ultrasound*, pages 411–416, Lyon, France, 2003.

- M. Pernot, R. Berriet, J-F. Aubry, O. Le Baron, M. Tanter, G. Fleury, L. Gallet, and M. Fink. High power density prototype for high precision transcranial therapy. In *3rd Intl. Symp. on Therapeutic Ultrasound*, pages 405–410, Lyon, France, 2003.
- M. Pernot, J. Bercoff, M. Tanter, and M. Fink. Monitoring thermally-induced lesions with supersonic imaging. In *3rd Intl. Symp. on Therapeutic Ultrasound*, pages 192–198, Lyon, France, 2003.
- J. Bercoff, M. Pernot, M. Tanter, and M. Fink. Monitoring thermally induced lesions with supersonic shear imaging. In *Ultrasonic World Congress*, pages 407–410, Paris, France, 2003.
- M. Pernot, J-F. Aubry, M. Tanter, C. Dorme, and M. Fink. 200 elements fully programmable sparse array for brain therapy : simulations and first ex-vivo experiments. In *2nd Intl. Symp. on Therapeutic Ultrasound*, Seattle, USA, 2002.
- M. Pernot, K. R. Waters, J. Bercoff, M. Tanter, and M. Fink. Improvement of ultrasound-based temperature estimation by compound imaging. In *2nd Intl. Symp. on Therapeutic Ultrasound*, Seattle, USA, 2002.
- M. Pernot, K. R. Waters, J. Bercoff, M. Tanter, and M. Fink. Reduction of the thermo-acoustic lens effect during ultrasound-based temperature estimation. In *IEEE Ultrasonic symposium*, Munich, Germany, 2002.
- M. Pernot, J-F. Aubry, M. Tanter, J-L. Thomas, and M. Fink. Experimental validation of finite differences simulations of the ultrasonic wave propagation through the skull. In *IEEE Ultrasonic Symposium*, Atlanta, USA, 2001.

Résumé :

Les thérapies par ultrasons focalisés rencontrent actuellement un intérêt croissant pour le traitement des cancers localisés. Les systèmes de thérapie ultrasonore permettent de générer de manière non-intrusive une zone d'échauffement très intense dans les tissus biologiques, tout en préservant les tissus environnants. Cependant, d'importantes difficultés subsistent pour le traitement des tumeurs situées en profondeur dans certains organes. Les techniques développées dans ce manuscrit tentent d'apporter de nouvelles réponses à ces problèmes en utilisant des réseaux de transducteurs piézo-électriques. Des techniques de détection du déplacement du speckle ultrasonore sont appliquées à la mesure de la variation de la température et du module de cisaillement des tissus pendant un traitement par ultrasons focalisés. Une méthode d'estimation des mouvements des tissus, également basée sur l'analyse des déplacements des signaux ultrasonores rétro-diffusés, est ensuite présentée. Un algorithme de rétroaction est développé et testé in-vitro pour déplacer électroniquement le faisceau de thérapie en temps-réel et assurer une parfaite correction du mouvement de l'organe. La dernière partie est consacrée à la thérapie ultrasonore des tumeurs cérébrales. Un système ultrasonore de haute puissance est mis au point pour corriger par retournement temporel les aberrations du crâne. Ce système est ensuite expérimenté in-vivo sur 22 brebis pour générer des lésions cérébrales à travers l'os du crâne. Enfin, un protocole de focalisation non-invasive est mis au point, permettant de prédire à la fois les aberrations et l'échauffement de l'os.

Summary :

High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) is a promising technique for the treatment of localized cancers. The ability to focus ultrasound precisely on a predetermined volume allows the possibility of selective tissue destruction at this position without damage to surrounding tissues. However, many difficulties remain in the treatment of deep-seated tumors. In this thesis, new therapeutic and monitoring techniques are proposed to address these problems, by using phased arrays of ultrasound transducers. Two monitoring techniques based on the detection of the displacements of the ultrasonic speckle are developed, and allowed us to image the changes in the temperature and the shear modulus during HIFU therapy. In-vitro ultrasound-guided experiments are performed. Secondly, the problem of organs motion during the treatment is addressed. A method for real-time tracking the 3D motion of tissues is combined with a 2D High Intensity Focused Ultrasound multi-channel system in order to correct the respiratory motion during HIFU therapies. In the last section of this thesis, a high power ultrasonic system is developed for transcranial HIFU brain therapy. The skulls aberrations are corrected using a time reversal mirror thanks to an implanted hydrophone. In-vivo experiments are conducted on 22 sheep with minimally invasive surgery. Finally, a non-invasive protocol based on CT scans of the entire skull is developed and allows the prediction of the skulls aberrations and the skull overheating.

