



HAL
open science

Matrice de transducteurs multi-lentilles pour la microscopie de localisation ultrasonore 3D à large champ : application à l'imagerie transcrânienne

Hugues Favre

► **To cite this version:**

Hugues Favre. Matrice de transducteurs multi-lentilles pour la microscopie de localisation ultrasonore 3D à large champ : application à l'imagerie transcrânienne. Imagerie médicale. Université Paris sciences et lettres, 2022. Français. NNT : 2022UPSL085 . tel-04311666

HAL Id: tel-04311666

<https://pastel.hal.science/tel-04311666>

Submitted on 28 Nov 2023

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.



THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PSL

Préparée à l'École supérieure de Physique et de Chimie
Industrielles de la ville de Paris (ESPCI Paris)

**Matrice de transducteurs multi-lentilles pour la
microscopie de localisation ultrasonore 3D à large
champ: application à l'imagerie transcrânienne**

Soutenue par

Hugues FAVRE

Le 29 novembre 2022

Ecole doctorale n° 391

**Sciences mécanique,
acoustique, électronique et
robotique (SMAER)**

Spécialité

Acoustique

Composition du jury :

David, MELODELIMA Directeur de recherche, Université de Lyon	<i>Rapporteur</i>
Marie, MULLER Associate professor, NC State University	<i>Rapporteuse</i>
Alexandre, AUBRY Chargé de recherche, ESPCI	<i>Examineur</i>
Emanuel, BOSSY Directeur de recherche, Université Grenoble Alpes	<i>Président du jury</i>
Mickaël, TANTER Directeur de recherche, ESPCI	<i>Co-encadrant de thèse</i>
Clément, PAPADACCI Chargé de recherche, ESPCI	<i>Co-encadrant de thèse</i>
Mathieu, PERNOT Directeur de recherche, ESPCI	<i>Directeur de thèse</i>

*Todo pasa y todo queda,
pero lo nuestro es pasar,
pasar haciendo caminos,
caminos sobre la mar.*

*Tout passe et tout reste,
mais il nous revient de passer,
passer en traçant de chemins,
des chemins sur la mer.*

Antonio Machado, Proverbios y cantares (XLIV), Campos de Castilla

Remerciements

Mes premiers remerciements s'adressent aux membres du jury. Merci Dr David Mélodelima et Dr Marie Muller d'avoir accepté de rapporter mes travaux de thèse. Merci Dr. Alexandre Aubry Pr. Emmanuel Bossy, Dr. Juliette Pierre et d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci à tous de me faire l'honneur de juger de mon travail.

Je souhaiterais également remercier mes encadrants de thèse Mathieu Pernot, Mickaël Tanter et Clément Papadacci. Merci Mickaël pour ta vision sur le projet, pour ton optimisme et ton enthousiasme communicatif. Merci Mathieu pour ton écoute et le partage de ta grande expertise. Merci Clément pour ta disponibilité, ton pragmatisme et tes conseils toujours avisés. Merci également à tous les trois pour l'autonomie et la grande liberté dont j'ai pu bénéficier ces trois années de thèse.

Je voudrais chaleureusement remercier toutes les personnes avec lesquelles j'ai pu travailler, de près ou de loin, en particulier Nabil Haidour, Céline Demonsant, Alexandre Dizeux, Phillippe Annik et Hicham Serroune. J'exprime aussi ma reconnaissance à tous les membres du laboratoire Physique pour la médecine, sans qui ses trois dernière années n'auraient pas été les mêmes.

Je souhaiterais également remercier particulièrement mes professeurs qui ont marqué ma scolarité, qui m'ont transmis leur rigueur et leur passion des sciences.

Je remercie tous mes amis, qu'il s'agisse de mes amis d'enfance, du ski, de prépa, de l'ESPCI. Merci d'être toujours là malgré les années qui passent.

Enfin, je dédie cette thèse à ma famille, mes grands-parents, mes parents, mes frères Paul-Emile, Aymar, ma sœur Constance et bien sûr mon Irène, pour leur amour et leur soutien sans faille.

Résumé

Le réseau vasculaire humain est un système complexe multi-échelles, allant de plusieurs millimètres pour les plus grosses artères à quelques micromètres pour les plus petits vaisseaux. Ce réseau fournit les nutriments et le dioxygène aux organes. Il est donc fortement lié aux fonctions des organes et à leur état de santé. Dans le cas du cerveau, les pathologies neuro-vasculaires sont généralement diagnostiquées à des stades ultérieurs à des événements cérébraux et à l'apparition de symptômes aigus. Ces limitations cliniques sont principalement imputées aux systèmes d'imagerie de la vascularisation cérébrale, majoritairement réalisée par tomodensitométrie et par imagerie par résonance magnétique. Ces techniques d'imagerie sont difficiles d'accès à cause de leurs coûts importants et elles sont limitées à une résolution millimétrique qui ne permet pas d'accéder à la microcirculation.

Pour permettre un diagnostic précoce, la capacité à imager en 3D sur de larges champs de vue, la morphologie et la dynamique du réseau vasculaire à une résolution spatiale micrométrique est essentielle. L'imagerie par ultrason permettrait de répondre à un besoin clinique important pour l'imagerie du réseau vasculaire cérébrale. Son accessibilité et sa capacité à imager le flux sanguin (grâce à sa très bonne résolution temporelle) en font un excellent candidat. Néanmoins, à ce jour, aucun système d'imagerie ultrasonore ne permet de faire une imagerie transcrânienne de l'ensemble du cerveau. Plusieurs barrières technologiques restent à lever dont la sensibilité des transducteurs ultrasonores, la capacité à imager des volumes suffisamment larges et la complexité des systèmes d'imagerie ultrarapide 3D.

L'objectif de cette thèse est de concevoir un nouveau concept de sonde échographique de haute sensibilité pour l'imagerie super-résolue transcrânienne 3D à large champ de vue. Cette thèse s'appuie sur l'utilisation des techniques de microscopie par localisation ultrasonore (ULM) basée sur l'injection de microbulles dans le réseau vasculaire pour reconstruire des images super-résolues. Nous avons proposé un nouveau concept de sonde multi-lentilles à larges éléments. L'utilisation de larges éléments multi-lentilles nous permet de bénéficier d'une large surface de sonde ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) à nombre réduit d'éléments (256), et de pouvoir imager de larges volumes 3D ($10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$). Les larges éléments permettent également l'augmentation de la sensibilité grâce aux larges surfaces actives des éléments individuels. L'utilisation de multi-lentilles divergentes permet de diminuer la forte directivité des larges éléments pour maintenir une bonne capacité de focalisation, nécessaire à la reconstruction d'image.

Par simulation, nous avons étudié et déterminé les différents paramètres d'une sonde multi-lentilles à larges éléments pilotée à basse fréquence (1MHz). Un cadre de simulation a été proposé pour simuler un fantôme dynamique pour l'imagerie ULM 3D. Nous avons démontré les capacités et les performances d'imagerie ULM 3D de notre nouveau concept de sonde dans un milieu fortement atténuant. Un prototype de sonde multi-lentilles à larges éléments a été construit et tester pour valider les résultats de simulation. Des expériences in vitro et ex vivo ont été entreprises. Un tube sub-longueur d'onde a été imagé à travers d'un crâne humain avec succès.

Les résultats de cette thèse ont montré le fort potentiel du concept de sonde multi-lentilles à larges éléments pour cartographier la microcirculation d'organe entier tel que le cerveau, à des résolutions micrométriques. Cette nouvelle approche pourrait ouvrir de nouvelles perspectives cliniques pour le dépistage et le diagnostic précoces, ou pour le suivi des pathologies vasculaires grâce à son cout réduit et son caractère non-ionisant, à son large champ de vue et à sa bonne résolution spatiale.

Abstract

The human vascular network is a complex multi-scale system, ranging from several millimeters for the largest arteries to a few micrometers for the smallest vessels. This network provides nutrients and oxygen to the organs. It is therefore strongly linked to the functions of the organs and their health condition. In the case of the brain, neurovascular pathologies are usually diagnosed at later stages after the onset of acute symptoms. These clinical limitations are mainly attributed to the imaging systems of the cerebral vasculature, mostly performed by CT and MRI. These imaging techniques are poorly accessible (because of their high cost and heavy infrastructure), limited to a millimeter resolution and poorly sensitive to hemodynamics.

To be able to propose a new screening and diagnostic for early stages, the ability to image in 3D over large fields of view, the morphology and dynamics of the vascular network at a spatial resolution of approximately $100\mu\text{m}$ is essential. Ultrasound imaging could address an important clinical need for imaging the cerebral vascular network. Its accessibility and ability to image blood flow (thanks to its very good temporal resolution) make it an excellent candidate. However, to date, no ultrasound imaging system allows transcranial imaging of the entire brain. Several technological barriers remain, including the sensitivity of ultrasound transducers, the ability to image sufficiently large volumes and the complexity of 3D ultrafast imaging systems.

The objective of this thesis is to design a new concept of high sensitivity ultrasound probe for 3D super-resolved wide field of view imaging. This thesis is based on the use of ultrasound localization microscopy (ULM) techniques and the injection of microbubbles into the vascular network to reconstruct super-resolved images. We proposed a new concept of multi-lenses probe with large elements. The large elements allow the increase of the sensitivity thanks to the large active surfaces of the individual elements. The use of divergent multi-lenses allows to decrease the strong directivity of the large elements to maintain a good focusing ability, necessary for image reconstruction. Besides, the use of large multi-lenses elements allows to benefit from a large probe area ($10\times 10\text{cm}^2$) with a reduced number of elements (256), capable of imaging large 3D volumes ($10\times 10\times 10\text{cm}^3$).

The different parameters of a large element multi-lens probe were studied and determined. A simulation framework was introduced to simulate a dynamic phantom for 3D ULM imaging. We have demonstrated by simulation the capabilities and performances of our large elements multi-lenses probe for 3D ULM imaging in a highly attenuating environment. A prototype probe was made and tested to validate the simulation results. In vitro and ex vivo experiments were carried out. A sub-wavelength tube was successfully imaged through a human skull.

The results of this thesis showed the strong potential of the large element multi-lens probe concept to map the whole organ microcirculation, such as the brain, at micrometer scale. This new approach is non-ionizing, relatively cheap, and able to image large field of view at excellent spatial resolutions. Therefore, this new concept of probes could open new clinical perspectives for early detection, diagnosis, and for monitoring vascular pathologies.

Table des matières

Chapitre 1 : Introduction générale

1	Besoin clinique et présentation des différentes modalités d'imagerie.....	4
1.1	Système sanguin et microvascularisation.....	4
1.2	Pathologies liées au réseau vasculaire cérébral.....	5
1.3	Modalités d'imagerie vasculaire cérébrale clinique	7
1.4	Enjeu de l'imagerie vasculaire cérébrale et besoins cliniques.....	12
2	Introduction à l'imagerie ultrasonore	13
2.1	Qu'est-ce que l'imagerie ultrasonore.....	13
2.2	Imagerie conventionnelle.....	21
2.3	Limitations de l'imagerie par ultrason pour une application transcrânienne.....	24
3	Microscopie de localisation ultrasonore	26
3.1	Agent de contraste.....	26
3.2	Au-delà de la limite de diffraction : Localisation et tracking ULM.....	28
3.3	Limites et paramètres importants en ULM	30
3.4	Preuve de concept clinique pour l'imagerie ULM transcrânienne	31
4	Vers l'imagerie ULM 3D.....	34
4.1	Besoins et challenge du 3D	34
4.2	Solutions proposées et limitations.....	35
4.3	Une nouvelle idée : les larges éléments avec lentilles acoustiques divergentes.....	37
5	Objectifs de la thèse.....	42
5.1	Proposer une nouvelle solution pour la microscopie de localisation transcrâniale ultrasonore 3D large champ.....	42
5.2	Développer un outil de simulation pour l'ULM 3D	42
5.3	Valider expérimentalement le concept de sonde à large éléments multi-lentilles.....	42
6	Références du chapitre	43

Chapitre 2 : Etude numérique : vers un nouveau concept de sonde pour l'ULM 3D large champ de haute sensibilité

1	Introduction du chapitre.....	51
2	Caractérisation d'un élément individuel	53
2.1	Critère pour l'imagerie transcrânienne & approche de la simulation	53
2.2	Modèle de simulation	54
2.3	Caractérisation du champ de pression.....	55
3	Étude multi-éléments.....	59
3.1	Objectifs	59
3.2	Modèle de simulation	60

3.3	Critère pour l'imagerie transcrânienne 3D à large champ	62
3.4	Etude de focalisation	63
4	Comparaison des capacités d'imagerie	66
4.1	Méthodes d'imagerie ultrarapide.....	66
4.2	Etude de la point spread function	69
4.3	Imagerie transcrânienne d'un fantôme de bulle statique	70
5	Discussion	72
5.1	Un nouveau concept de sonde multi-lentilles à larges éléments	72
5.2	Simulations et modélisations.....	73
5.3	Réduction du nombre d'éléments	74
5.4	Imagerie ultrarapide.....	75
5.5	Perspectives	75
6	Conclusion du chapitre	76
7	Références du chapitre	77

Chapitre 3 : Développement de fantômes numériques dynamiques pour l'ULM 3D et évaluation des performances de la sonde multi-lentilles

1	Introduction	81
1.1	Objectifs	81
1.2	Intérêt des simulations numériques	81
1.3	Versatilité numérique : test complet du système d'imagerie	82
1.4	Pipeline numérique.....	82
2	Modélisation de fantômes de flux.....	83
2.1	Présentation du logiciel Houdini	84
2.2	Génération d'un fantôme de flux de particules à partir d'un réseau vasculaire réel ...	85
2.3	Génération d'un fantôme de flux de particules réaliste d'un réseau vasculaire synthétique.....	87
2.4	Exportation des données	89
3	Simulations de l'acquisition des images au cours du temps	89
3.1	Modélisation de sondes échographiques et séquences d'émissions	89
3.2	Une Imagerie numérique frame par frame.....	90
3.3	Doppler de puissance de bulles et comparaison des matrices.....	91
4	Validation du système d'imagerie avec intégration du traitement de post-processing de super-résolution.....	92
4.1	Localisation de bulles	92
4.2	Comparaison d'imagerie ULM de différentes sondes	93
4.3	Quantification des performances ULM du système d'imagerie	95
5	Discussion	98
5.1	Simulation de flux de bulles sur Houdini : 1 ^{er} bloc du pipeline de simulation	98

5.2	Simulation des images B-modes : 2 ^{ème} bloc du pipeline de simulation	99
5.3	Post traitement ULM : 3 ^{ème} bloc du pipeline de simulation	101
5.4	Perspectives	102
6	Conclusion du chapitre	102
7	Références du chapitre	104

Chapitre 4 : Validation expérimentale de l'approche haute sensibilité multi-lentilles pour l'ULM 3D large champ

1	Introduction du chapitre.....	110
2	Fabrication du prototype de sonde multi-lentilles à larges éléments.....	110
2.1	Construction d'une matrice 2D.....	110
2.2	Couches additionnelles amovibles devant la matrice : Diaphragmes	113
2.3	Couches additionnelles amovibles devant la matrice : lentilles acoustiques.....	113
3	Caractérisation du champ de pression des mono-éléments	117
3.1	Propriétés acoustiques	117
3.2	Champ de pression des mono-éléments.....	118
4	Comparaison des matrices	121
4.1	Focalisation.....	121
4.2	Imagerie	122
5	Sonde multi-lentilles à larges éléments : ULM en espace.....	125
5.1	Fantôme de tube et méthode d'imagerie.....	125
5.2	Algorithme de localisation et tracking	126
5.3	Résultats d'imagerie	127
6	Imagerie transcrânienne.....	128
6.1	Aberrations d'imagerie induites par le crâne.....	128
6.2	PSF transcrânienne	130
6.3	ULM transcrânien.....	131
7	Imagerie ex-vivo : cœur de cochon	133
7.1	Méthode expérimentale.....	133
7.2	ULM ex vivo	134
8	Discussion	135
8.1	Choix de la lentille acoustique	136
8.2	Comparaison des matrices à petits éléments, et larges éléments avec et sans lentille 137	
8.3	La reconstruction d'images pour la sonde multi-lentilles à larges éléments.....	139
8.4	Sonde multi-lentilles et imagerie par microscopie de localisation ultrasonore	140
8.5	Perspectives	142
9	Conclusion du chapitre	143

10	Annexe : Beamforming & Evaluation de la loi de délai associée à la matrice multi-lentilles à larges éléments	144
10.1	Étude des réponses impulsionnelles.....	144
10.2	Etude de la qualité du beamforming à travers la PSF	145
11	Références du chapitre	148
	Conclusion générale.....	152
	Communications scientifiques.....	154

Chapitre 1 :

Introduction générale

Table des matières

1	Besoin clinique et présentation des différentes modalités d'imagerie.....	4
1.1	Système sanguin et microvascularisation.....	4
1.2	Pathologies liées au réseau vasculaire cérébral.....	5
1.2.1	Maladies neuro-vasculaires.....	5
1.2.2	Tumeurs cérébrales.....	7
1.3	Modalités d'imagerie vasculaire cérébrale clinique.....	7
1.3.1	Imagerie par résonance magnétique.....	7
1.3.2	Imagerie par rayon X.....	9
1.3.3	Imagerie par ultrason.....	11
1.4	Enjeu de l'imagerie vasculaire cérébrale et besoins cliniques.....	12
2	Introduction à l'imagerie ultrasonore.....	13
2.1	Qu'est-ce que l'imagerie ultrasonore.....	13
2.1.1	Principe physique.....	14
2.1.2	Transducteurs ultrasonores.....	16
2.1.3	Formation d'une image et limites de la diffraction.....	19
2.2	Imagerie conventionnelle.....	21
2.2.1	Sonde linéaire.....	21
2.2.2	Imagerie B-mode.....	22
2.2.3	Résolution temporelle et Imagerie Doppler.....	23
2.3	Limitations de l'imagerie par ultrason pour une application transcrânienne.....	24
2.3.1	Barrière du crâne.....	24
2.3.2	Stratégies cliniques.....	25
3	Microscopie de localisation ultrasonore.....	26
3.1	Agent de contraste.....	26
3.2	Au-delà de la limite de diffraction : Localisation et tracking ULM.....	28
3.2.1	Technique de localisation.....	28
3.2.2	Technique de suivi de bulle et détermination des vitesses.....	29
3.3	Limites et paramètres importants en ULM.....	30
3.3.1	Temps d'acquisition.....	30
3.3.2	Résolution spatiale.....	30
3.3.3	Imagerie ultrarapide.....	31
3.4	Preuve de concept clinique pour l'imagerie ULM transcrânienne.....	31
3.4.1	Etude clinique.....	31
3.4.2	Limitation de l'Imagerie 2D : diagnostic & dépistage.....	33
4	Vers l'imagerie ULM 3D.....	34

4.1	Besoins et challenge du 3D	34
4.2	Solutions proposées et limitations.....	35
4.2.1	Sondes linéaires multiples	35
4.2.2	Matrices 2D denses	35
4.2.3	Matrices 2D « Sparse ».....	36
4.2.4	Matrices avec adressage lignes colonnes (RCA)	36
4.2.5	Sonde Hémisphérique.....	36
4.3	Une nouvelle idée : les larges éléments avec lentilles acoustiques divergentes.....	37
4.3.1	Une solution venant de l'imagerie opto-acoustique : état de l'art.....	37
4.3.2	Lentille divergente : un autre registre d'utilisation pour augmenter le champ de vue des sondes RCA.....	39
4.3.3	Principe physique	40
4.3.4	Une utilisation des lentilles divergentes pour l'ULM 3D transcrânien ?.....	41
5	Objectifs de la thèse.....	42
5.1	Proposer une nouvelle solution pour la microscopie de localisation transcrâniale ultrasonore 3D large champ	42
5.2	Développer un outil de simulation pour l'ULM 3D	42
5.3	Valider expérimentalement le concept de sonde à large éléments multi-lentilles.....	42
6	Références du chapitre	43

1 Besoin clinique et présentation des différentes modalités d'imagerie

1.1 Système sanguin et microvascularisation

Le système sanguin appelé aussi système cardio-vasculaire est un réseau de circulation qui assure le transport du sang dans le corps humain par l'intermédiaire du cœur. Bien que perméable à certaines molécules comme l'oxygène, le dioxyde de carbone ou le glucose par exemple, le système sanguin est constitué de vaisseaux sanguins en circuit fermé.

Les vaisseaux sanguins quittant le cœur vers les autres organes (excepté les poumons) sont appelés des artères et les vaisseaux sanguins assurant le retour vers le cœur sont appelés des veines. Le réseau vasculaire est très complexe, au sein d'un organe ; les artères (de diamètre 0.1 à 10mm) se divisent en artériole (de diamètre 10 à 300 μ m) puis en un réseau très dense de capillaires (de diamètre < 10 μ m) puis ils fusionnent pour former les veinules (de diamètre 10 à 100 μ m) puis les veines (de diamètre 0.1 à 10mm), Figure 1. La distribution des vitesses du flux sanguin varie entre 50cm/s environ dans les artères et veines à moins de 1mm/s dans les capillaires.

La fonction première du système sanguin est d'irriguer les différentes cellules du corps humain afin d'apporter l'oxygène et les nutriments dont ils ont besoin et d'évacuer certains déchets comme le dioxyde de carbone. La circulation sanguine dans les organes est essentielle à leur bon fonctionnement, toute anomalie peut être source de pathologie. Par ailleurs, la formation anormale de vaisseaux sanguins (angiogenèse) peut être un indicateur d'une croissance de tumeur.

L'imagerie du réseau vasculaire joue un rôle majeur dans le dépistage et le diagnostic de nombreuses pathologies, notamment pour certaines pathologies cérébrales qui sont l'objet de nos travaux.

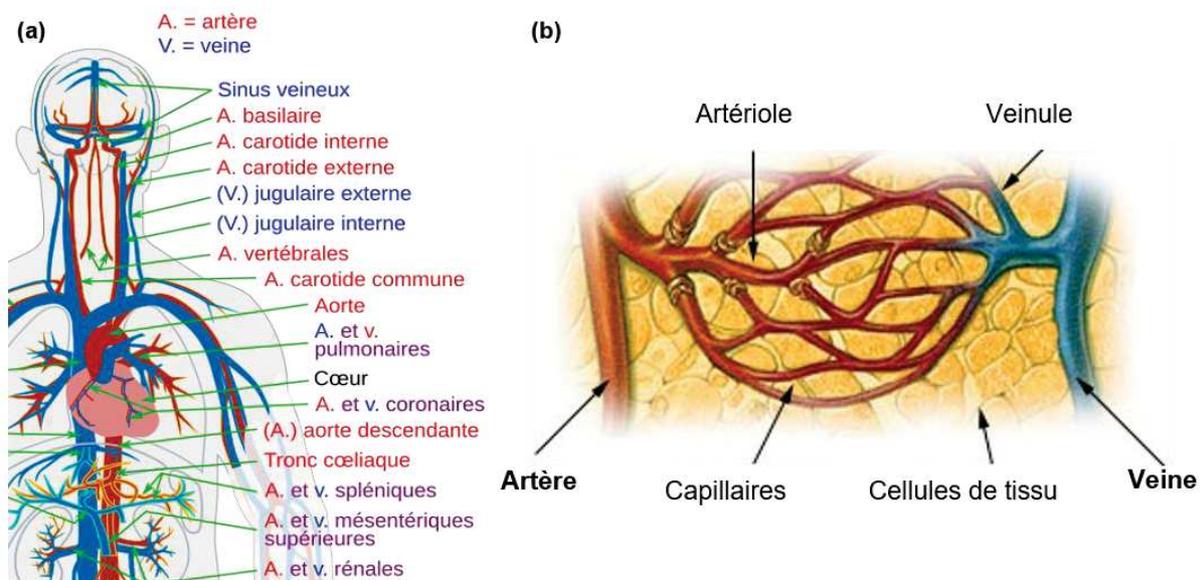


Figure 1 : Système sanguin et microcirculation. a) Schéma d'une partie du système sanguin avec les principales artères et veines. b) Illustration de la microcirculation dans les tissus. [Wikimédia Commons].

1.2 Pathologies liées au réseau vasculaire cérébral

1.2.1 Maladies neuro-vasculaires

1.2.1.1 Pathologies

Le cerveau est un organe particulièrement sensible à des anomalies de circulation sanguine, car bien qu'il consomme 20% de la consommation énergétique du corps, il ne possède que très peu de réserve. Un défaut d'apport d'oxygène (hypoxie) au cerveau a donc souvent des conséquences graves allant jusqu'à la mort de nombreuses cellules nerveuses. C'est notamment ce qui arrive pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC), appelés aussi attaques cérébrales. En 2019, on compte une incidence de 12 millions d'AVC, touchant 6.5 millions d'individus dans le monde en 2019, ce qui fait de l'AVC la deuxième cause mondiale de décès et la troisième cause de handicap [1].

Les AVC sont classés en deux classes : **ischémiques** ou **hémorragiques**, Figure 2. Les AVC ischémiques (62% des incidences mondiales [1]) sont provoqués par une oblitération d'une artère cérébrale. La cause peut être une sténose (rétrécissement de l'artère) par athérosclérose : accumulation de graisse et calcium dans la paroi du vaisseau, ou une thrombose : formation progressive d'un caillot de sang.

Les AVC hémorragiques (38% des incidences mondiales [1]) sont provoqués par une rupture de la paroi d'une artère avec une entrée de sang dans le tissu cérébral. Les causes d'AVC hémorragiques sont liées d'une part à une pression artérielle anormalement élevée et d'autre part à une fragilisation d'une paroi de vaisseau ou d'une malformation. Ces malformations peuvent être une **malformation artério-veineuse** (réseau capillaire remplacé par un réseau sanguin erratique) présent dès la naissance, ou d'un **anévrisme** (« dilatation localisée d'une artère, sous forme d'une poche reliée au reste de l'artère par une zone plus étroite » [Vidal]).

Le traitement des maladies neuro-vasculaires nécessite une prise en charge le plus tôt possible. Les AVC ischémiques sont souvent traités après l'attaque cérébrale et l'apparition des premiers symptômes (dit en phase aiguë), dans ce cas des traitements d'urgence sont apportés aux patients.

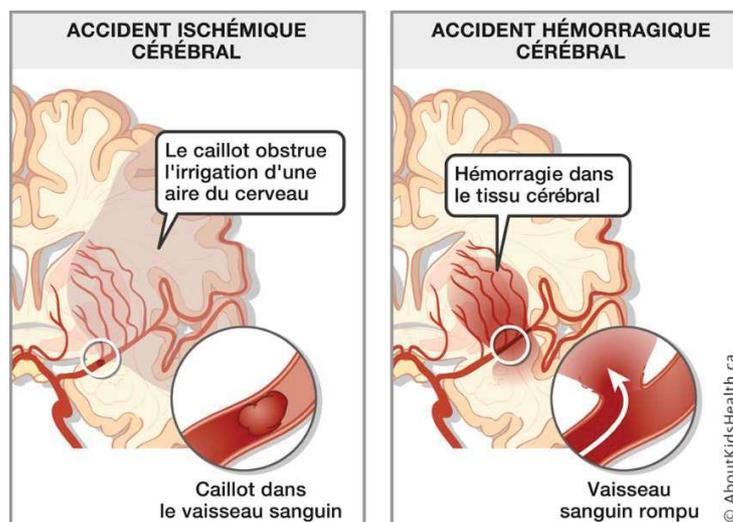


Figure 2: Illustration des deux types d'attaque cérébrale : ischémique, résultant d'une occlusion d'un vaisseau sanguin, et hémorragique résultant d'une rupture d'un vaisseau sanguin avec épanchement de sang [image du site : aboutkidshealth.ca]

Les AVC hémorragiques sont plus complexes à traiter après une attaque. Néanmoins, des traitements préventifs efficaces existent.

1.2.1.2 Traitements d'AVC ischémiques

La thrombolyse pharmacologique est un traitement qui consiste à dissoudre les caillots formés par injection d'un agent pharmacologique. La fenêtre thérapeutique de ce traitement est de 4h30 après les premiers symptômes. Au-delà, le traitement peut provoquer des saignements et une aggravation de l'AVC.

La thrombectomie mécanique consiste à venir enlever mécaniquement le caillot d'un thrombus par voie endovasculaire pour déboucher l'artère occluse. Ce traitement est indiqué pour des cas où les artères bouchées sont facilement accessibles par endoscopie : typiquement les premières artères du cerveau accessibles par les carotides.

Enfin, des traitements préventifs peuvent être apportés comme la prise anti-agrégats de plaquettes dans le cas d'un diagnostic de sténose. Couplés à ces traitements préventifs, une prise en charge intensive des facteurs de risque (entre autres : tabagisme, manque d'activité physique, comportement alimentaire) est nécessaire.

1.2.1.1 Traitements d'AVC hémorragiques

Le traitement d'AVC hémorragiques est limité. Il consiste à réguler l'hypertension et d'éventuels troubles de coagulation pour limiter le risque de nouveau saignement. Dans certains cas, une intervention chirurgicale est nécessaire afin d'évacuer la présence d'un hématome.

Les traitements préventifs d'AVC hémorragiques sont plus nombreux dans le cas d'un dépistage d'anévrisme ou de malformation artério-veineuse cérébrale.

Les anévrismes peuvent être traités par intervention chirurgicale en posant un *clip* à la base de l'anévrisme ou par voie endovasculaire en posant un *stent* pour dévier le flux sanguin hors de l'anévrisme et/ou poser un fil de platine (*coil*) à l'intérieur de l'anévrisme pour le boucher (Figure 3).

Concernant les malformations artério-veineuse (MAV), elles peuvent être traitées par ablation chirurgicale, par embolisation par voie endovasculaire ou par radiochirurgie stéréotaxique (si la MAV est de petite taille) qui consiste à irradier la MAV, afin que celle-ci se bouche et disparaisse progressivement 2 à 3 ans plus tard.

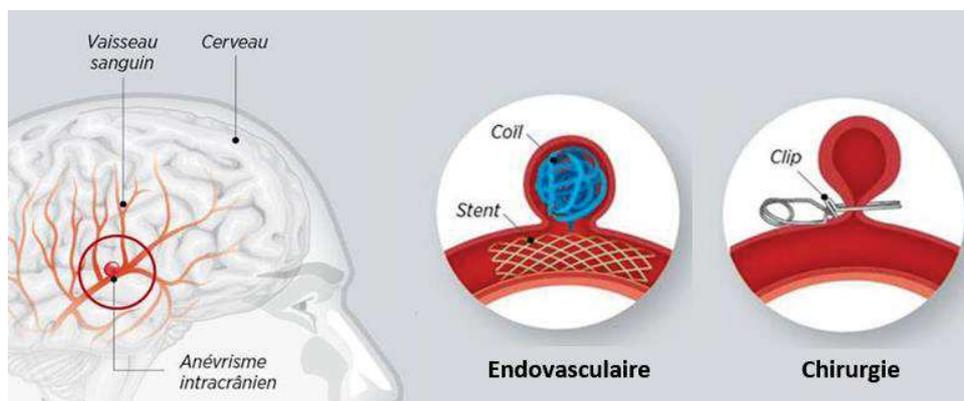


Figure 3: Illustration des deux types de traitement d'anévrisme [Science&Avenir, Henry Ortega]

1.2.2 Tumeurs cérébrales

1.2.2.1 Pathologies

Une tumeur cérébrale est une croissance cellulaire anormale formant un amas dans le cerveau. Elles peuvent être de forme malignes (cancéreuse) ou bénignes (non-cancéreuse) et se développer à tout âge. Les tumeurs les plus fréquentes sont les **méningiomes** (tumeurs qui se développent à partir des méninges, majoritairement bénignes) et les **gliomes** (tumeurs qui se développent à partir de cellules gliales, majoritairement malignes).

Les tumeurs cérébrales peuvent causer des saignements, une destruction du tissu cérébral et une altération du fonctionnement des tissus voisins en créant une pression directe, ou indirecte par augmentation de la pression intracrânienne.

Aux Etats-Unis, plus de 88 000 cas par an sont diagnostiqués, avec un taux de survie sur 5 ans de 36% pour les tumeurs malignes et 92% pour les tumeurs bénignes [2].

1.2.2.2 Traitements

De manière générale, un diagnostic précoce permet une meilleure prise en charge de la pathologie. Les tumeurs cérébrales peuvent être traitées par exérèse chirurgicale, ou par destruction par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

1.3 Modalités d'imagerie vasculaire cérébrale clinique

L'imagerie vasculaire cérébrale joue un rôle prépondérant dans le dépistage et le diagnostic des pathologies neuro-vasculaires. Bien que marginalement utiliser pour le dépistage et diagnostic des tumeurs cérébrales, l'imagerie vasculaire cérébrale apporte un complément d'information préopératoire important pour l'exérèse chirurgicale des tumeurs cérébrales. Nous allons décrire dans cette partie les principales modalités d'imagerie vasculaire cérébrale utilisée en clinique.

1.3.1 Imagerie par résonance magnétique

1.3.1.1 Principe physique et technique d'imagerie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), est une technique d'imagerie qui mesure les propriétés magnétiques des tissus.

Elle mesure en particulier les variations des moments magnétiques des spins de protons sous l'effet d'un champ magnétique permanent \mathbf{B}_0 . Ce champ magnétique provoque une discrétisation des niveaux d'énergie (*effet Zeeman*) qui induit une polarisation des spins dont le moment magnétique s'aligne avec le champ \mathbf{B}_0 , avec une précession de fréquence bien particulière (*fréquence de Larmor*) proportionnelle à l'amplitude du champ \mathbf{B}_0 . En appliquant un gradient d'amplitude dans le champ magnétique \mathbf{B}_0 , on peut alors encoder une information spatiale dans la fréquence de précession des spins. Par la suite, un champ magnétique transitoire \mathbf{B}_1 , oscillant est appliqué perpendiculairement au champ \mathbf{B}_0 , afin de perturber l'équilibre des spins. La relaxation des moments magnétiques (retour à l'équilibre) des spins est alors mesurée. Cette relaxation varie en fonction de l'environnement des spins.

En étudiant les fréquences de Larmor des moments magnétiques et leurs temps de relaxation, on peut alors accéder à une image 3D du corps humain, spécifique à la nature des tissus biologiques

imagés. Différentes émissions de B_1 ainsi que des variations dans les gradients de B_0 peuvent être combinées en « séquence d'imagerie », pour créer différents modes d'imagerie [3].

La résolution spatiale de l'IRM est principalement gouvernée par l'amplitude du champ permanent B_0 . Pour une installation standard de 3 Teslas, la résolution est d'environ 1mm.

Les avantages de l'IRM sont : son caractère non-invasif et non ionisant, la grande spécificité de l'imagerie et ses nombreux usages, et enfin sa capacité à imager de larges champs du corps humain en 3D.

1.3.1.2 Angio-IRM cérébrale

Les trois modes principaux d'imagerie IRM pour visualiser le réseau vasculaire cérébral sont le mode d'imagerie par temps de vol (TOF-IRM), le contraste de phase IRM (PC-IRM) et l'IRM avec agent de contraste. Alors que les deux premiers modes reposent sur des séquences d'imagerie différentes, l'IRM avec agent de contraste consiste à imager un agent de contraste (généralement du gadolinium) que l'on injecte dans le système sanguin.

La qualité de l'image en IRM avec agent de contraste est supérieure aux images acquises en TOF-IRM et PC-IRM. Des informations sur l'hémodynamique peuvent être obtenues, néanmoins les séquences d'acquisition sont plus longues que celles classiquement utilisées (de l'ordre de 10 min), et la technique est peu sensible aux petits vaisseaux et leurs faibles vitesses [4].

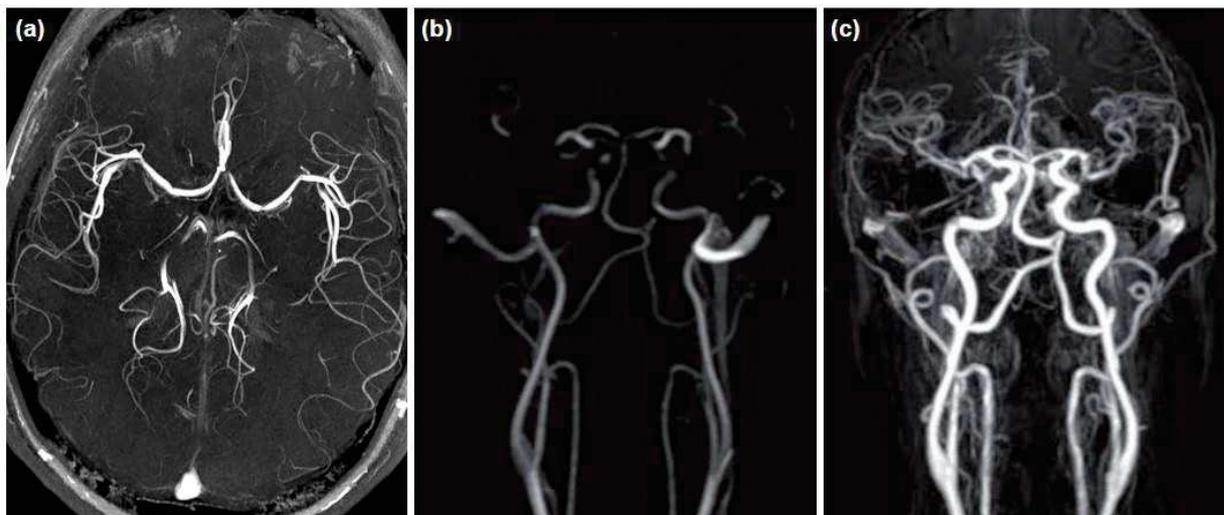


Figure 4: Différentes images d'angio-IRM. a) Image du réseau vasculaire cérébral en IRM par temps de vol (TOF-IRM), dans le plan axial [Wikimedia common]. b) Image du réseau vasculaire en IRM de contraste de phase b), et en IRM avec agent de contraste c), dans le plan frontal. [Suetens P 2017 Fundamentals of Medical Imaging (Cambridge University Press)]

1.3.1.3 Limitations

Le champ permanent B_0 , est assuré par un aimant supraconducteur refroidi à l'hélium liquide à près de -269°C . Des technologies sophistiquées sont utilisées pour son fonctionnement en sécurité. Le coût de la machine est très élevé ainsi que son utilisation, notamment à cause du refroidissement cryogénique de l'aimant permanent.

Un blindage électromagnétique est nécessaire autour de la machine de l'IRM pour l'isoler de toutes perturbations électromagnétiques extérieures. La salle de l'IRM est alors recouverte d'un maillage conducteur pour former une cage de Faraday.

Ces deux exemples illustrent le fait que l'IRM nécessite un matériel lourd, encombrant, non-transportable et très coûteux. Le coût d'acquisition d'un appareil d'IRM s'élève à plusieurs millions d'euro. L'usage d'agent de contraste dans certains modes d'imagerie d'angio-IRM sont toxiques et peuvent entraîner des complications. Par ailleurs l'IRM est incompatible avec des patients portant des implants métalliques (pacemaker, clip intracrânien d'anévrisme...).

La résolution de l'imagerie est d'environ 1mm ce qui rend difficile l'imagerie des petits vaisseaux du cerveau.

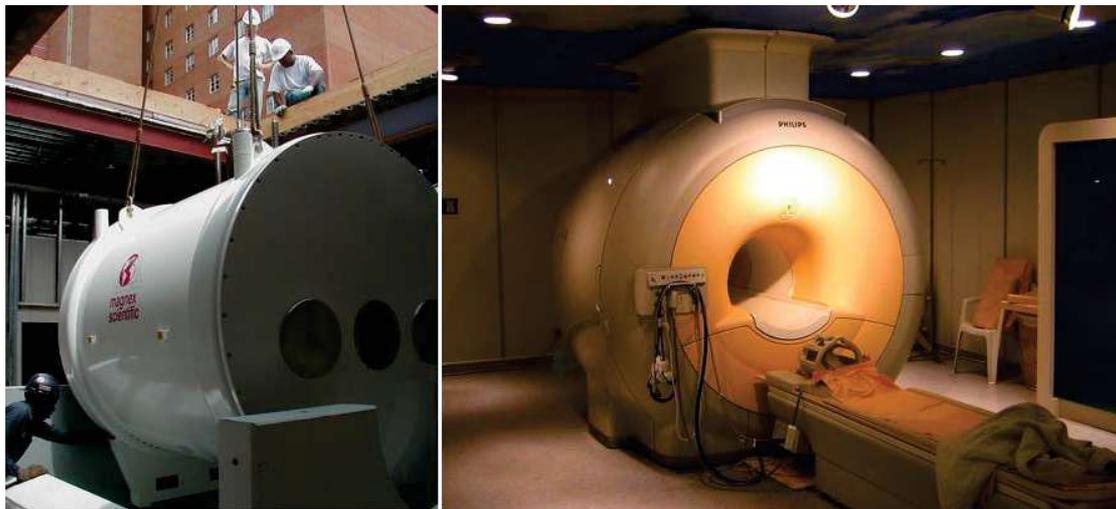


Figure 5 : Deux photos de scanner IRM. A droite une installation d'une unité d'IRM, à gauche une machine IRM 3 teslas que l'on trouve classiquement en clinique. [Wikimédia Commons]

1.3.2 Imagerie par rayon X

1.3.2.1 Principe physique et technique d'imagerie

L'imagerie par rayon X consiste à mesurer l'absorption d'ondes électromagnétiques de haute fréquence appelées rayons X à travers le corps humain. Selon la nature du tissu rencontré, le rayon X sera plus ou moins absorbé. En radiographie standard, on obtient alors une projection 2D de l'absorption des tissus. Cette modalité d'imagerie est particulièrement utilisée pour imager les os (détection de fracture) dont l'absorption des rayons X est très contrastée par rapport aux autres tissus du corps humain.

La tomodynamétrie aussi appelée scanographie ou CT-scan est une technique d'imagerie par rayon X qui consiste à acquérir plusieurs images tout autour du patient. Les différentes images prises avec des angles différents sont alors traitées numériquement avec des outils mathématiques (notamment via la fameuse transformée inverse de Radon) pour reconstruire une image 2D en coupe. Une image 3D peut alors être reconstruite par l'acquisition de coupes successives sur l'axe du patient. L'imagerie par CT-scan est plus contrastée que la radiographie standard et permet un très grand nombre d'applications, comparable à l'imagerie par IRM. Tout comme l'IRM, sa résolution est d'environ 1mm. [3]

1.3.2.2 Angiographie et tomodensitométrie (CT-scan) cérébrale

Pour imager les réseaux vasculaires cérébraux par imagerie par rayon X, des agents de contraste sont injectés dans le système sanguin. Ces agents de contraste ont des propriétés qui permettent une très forte absorption des rayons X. Ils sont principalement composés d'iode.

On peut alors facilement observer le réseau vasculaire : soit en soustrayant deux radiographies avant et après l'injection d'agent de contraste (angiographie ou *digital subtraction angiography* (DSA) en anglais) soit par tomodensitométrie (angio-CT). Tout comme l'imagerie en CT-scan, des images 3D peuvent être reconstruites à partir d'images 2D acquises pour différents angles autour du patient (les techniques de reconstruction sont néanmoins différentes). Les deux techniques d'imagerie produisent des images comparables.

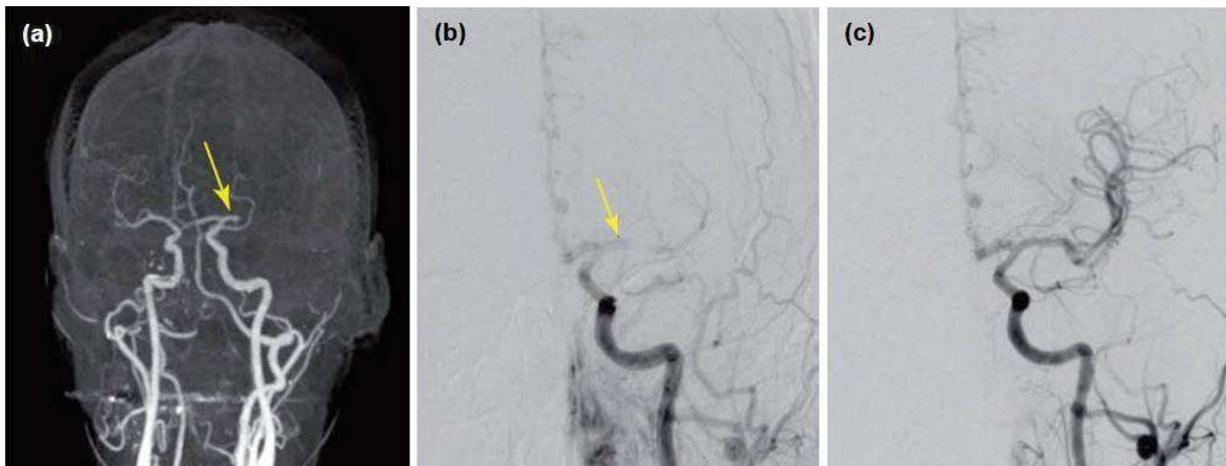


Figure 6: Imagerie vasculaire cérébrale par rayon X. a) Angio-CT dans le plan frontal d'un patient souffrant d'un AVC ischémique indiqué par la flèche jaune. b) Angiographie (DSA) du même patient, dans le plan frontal. c) Angiographie (DSA) du même patient après thrombectomie. [Suetens P 2017 *Fundamentals of Medical Imaging* (Cambridge University Press)]

1.3.2.3 Limitations

L'angiographie et l'angio-CT sont des imageries qui exposent les patients à de hautes doses de radiation qui, sur le long terme, peuvent causer des complications. Les examens d'imagerie par rayon X doivent être justifiés et leurs utilisations réduites au minimum. Une attention particulière est apportée pour les enfants, qui sont plus à risque. Pour limiter les irradiations, l'angiographie et l'angio-CT sont rarement utilisés pour le suivi d'une thérapie.

Les équipements radiologiques sont moins coûteux et moins encombrants que les appareils d'IRM, néanmoins, ils restent peu portatifs et relativement chers (plusieurs centaines de milliers d'euros).

Egalement, la résolution de l'imagerie est d'environ 1mm ce qui rend difficile l'imagerie des petits vaisseaux du cerveau.

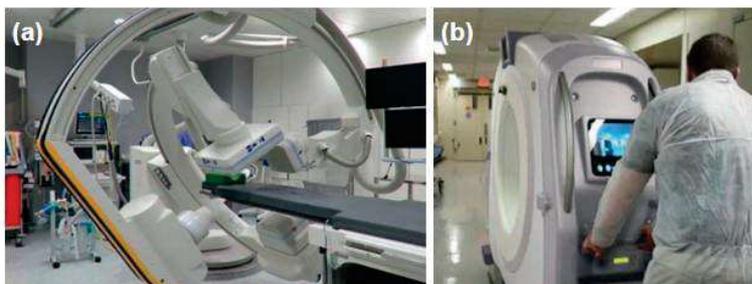


Figure 7 : a) Équipements biplan rotationnel pour l'angiographie 3D. c) CT-Scanner portable sur batterie. [Suetens P 2017 *Fundamentals of Medical Imaging* (Cambridge University Press)]

1.3.3 Imagerie par ultrason

1.3.3.1 Principe physique et technique d'imagerie

L'imagerie par ultrason repose sur l'étude de la propagation et la réflexion d'ondes acoustiques de compression dans les tissus du corps humain. Lorsqu'une onde acoustique se propage dans un milieu, elle est sensible aux inhomogénéités et va être plus ou moins réfléchi aux interfaces des différents tissus rencontrés. Contrairement à la tomodensitométrie ou à l'IRM, l'imagerie par ultrason n'est pas spécifique aux tissus, mais plutôt à leurs interfaces et inhomogénéités. Des éléments émetteurs/récepteurs constituant une sonde échographique sont utilisés pour émettre les ondes acoustiques et recevoir les échos du milieu imagé. Les temps de vol du signal reçu entre son émission et sa réception permettent de reconstruire une image. L'imagerie conventionnelle par ultrason permet d'imager une « tranche » du corps humain. Une image 2D en coupe est alors obtenue. La résolution spatiale de l'imagerie est de l'ordre du millimètre.

Par ailleurs, l'imagerie par ultrason a une excellente résolution temporelle (de l'ordre de 10ms), et permet l'imagerie des flux. En effet, les fluctuations des réflexions des ondes dans les vaisseaux sanguins (liées aux déplacements des globules rouges) permettent d'extraire un signal, appelé signal Doppler. Ce signal Doppler permet alors d'imager la morphologie des vaisseaux sanguins ainsi que leur hémodynamique. On appelle ce type d'imagerie : l'imagerie Doppler.

Nous reviendrons plus en détails dans la description de l'imagerie ultrasonore d'imagerie dans la partie 2.

1.3.3.2 Doppler transcrânienne

L'imagerie Doppler est parfois utilisée pour imager les principales artères cérébrales. Néanmoins, par rapport à une imagerie Doppler conventionnelle la qualité de l'image est très dégradée. Cette dégradation de qualité d'imagerie est due à la boîte crânienne qui atténue l'énergie des ondes acoustiques à son passage et induit des aberrations. Le signal à bruit est ainsi très diminué et seules les plus grosses artères cérébrales peuvent être imagées.

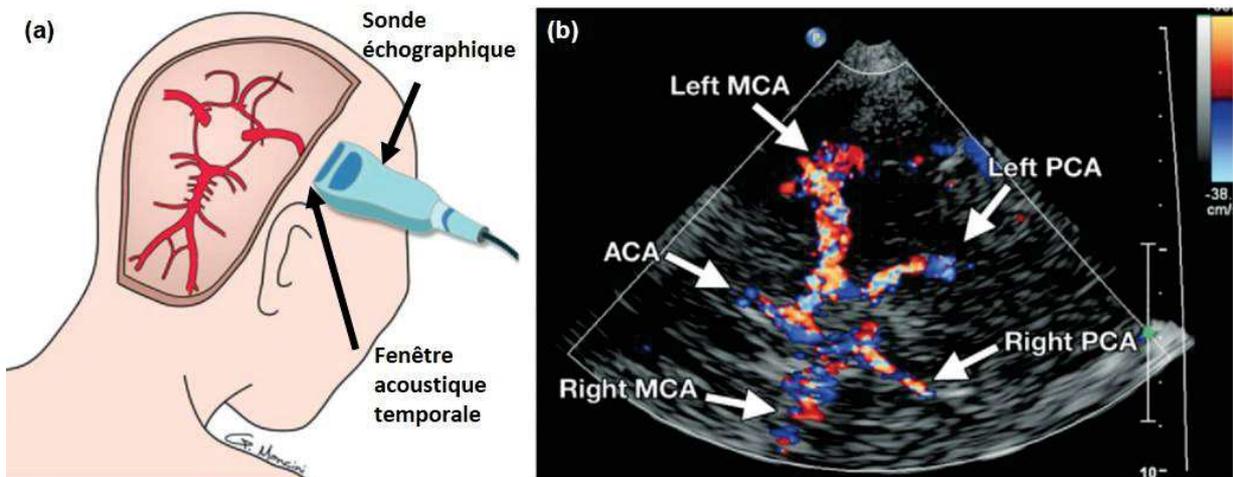


Figure 8 : Imagerie Doppler transcrânienne. a) Schéma de positionnement de la sonde échographique sur la fenêtre temporelle ainsi que la coupe d'imagerie correspondante. b) Image doppler transtemporale montrant l'hémodynamique des flux sanguins dans des artères cérébrales. [Kirsh et al. 2013].

1.3.3.3 Limitations

À cause de l'atténuation du crâne, l'imagerie Doppler transcrânienne ne peut être effectuée qu'aux niveaux des fenêtres acoustiques du crâne, où ce dernier présente une épaisseur plus fine et donc moins « atténuante ». Ces fenêtres acoustiques de quelques centimètres carrés (situées au niveau de la tempe ou de la région pariétale par exemple) contraignent fortement les champs de vue. Par ailleurs, la variabilité de l'atténuation des fenêtres acoustiques (épaisseur, densité de l'os...) peut varier d'un patient à l'autre. Ainsi, pour certains patients, le Doppler transcrânien ne sera pas possible par manque de sensibilité [5].

L'imagerie 2D nécessite une phase exploratoire et une expertise importante de l'utilisateur pour se repérer dans l'espace, dépister et diagnostiquer une éventuelle pathologie (opérateur-dépendance).

A cause de sa faible résolution spatiale et de sa faible sensibilité, l'imagerie Doppler transcrânienne est généralement couplée à d'autres imageries comme le CT-scan ou l'IRM pour apporter un complément d'information dans la détermination d'un diagnostic.

1.4 Enjeu de l'imagerie vasculaire cérébrale et besoins cliniques

Nous avons vu dans les parties précédentes, les différentes imageries cliniques permettant d'imager le réseau vasculaire cérébral. Aucune de ces imageries n'est en mesure d'imager les petits vaisseaux cérébraux, seules les plus grosses artères de diamètre supérieur au millimètre peuvent être imagées, avec relativement peu de sensibilité sur l'hémodynamique.

Les modalités d'imagerie les plus utilisées pour diagnostiquer de nos jours, les AVC sont le CT-scan et l'IRM. Dans la majorité des cas, les diagnostics ont pour but de discriminer les AVC ischémiques des AVC hémorragiques pour adapter le traitement. Très peu de dépistage pour la prévention des AVC est fait ; par exemple pour détecter des sténoses, des anévrismes à risques ou encore des malformations artério-veineuse. L'imagerie IRM ou CT sont réalisées généralement suite à des évènements cérébraux.

Ce dernier constat est principalement lié à la résolution spatiale millimétrique et au manque d'information hémodynamique des imageries IRM et CT-scan. Elles ne permettent donc pas de faire de l'imagerie de dépistage préventif. La deuxième cause de cette limitation clinique est la faible accessibilité des systèmes d'imageries (excepté l'imagerie par ultrason). La faible disponibilité de ces équipements est principalement imputée aux coûts d'acquisitions qu'ils représentent pour les centres médicaux et à la durée relativement longue des examens (environ 30 min pour un Angio-RM et 20 min pour un angio-CT). Dans le cas de l'imagerie par rayon X les examens sont réduits au strict nécessaire à cause de la nocivité des radiations. Un angio-CT ou une radiographie n'est également pas indiquée pour le suivi d'un traitement, où l'on préférera le Doppler transcrânien ou l'angio-RM. De même, les agents de contrastes en IRM qui permettent les meilleures qualités d'image sont prescrits avec parcimonie à cause de leurs potentiels nocifs.

Concernant les tumeurs cérébrales, leurs dépistages et diagnostics se font principalement avec des modalités d'imagerie qui sont spécifiques aux tissus (IRM/CT-scan), et ne se basent pas ou peu sur l'imagerie du réseau vasculaire. Pourtant, de nombreuses études montrent que dans un grand nombre de tumeurs malignes ou bénignes, l'angiogenèse induite joue un rôle important sur le développement de celles-ci [6]. Les réseaux vasculaires créés par la formation des tumeurs sont

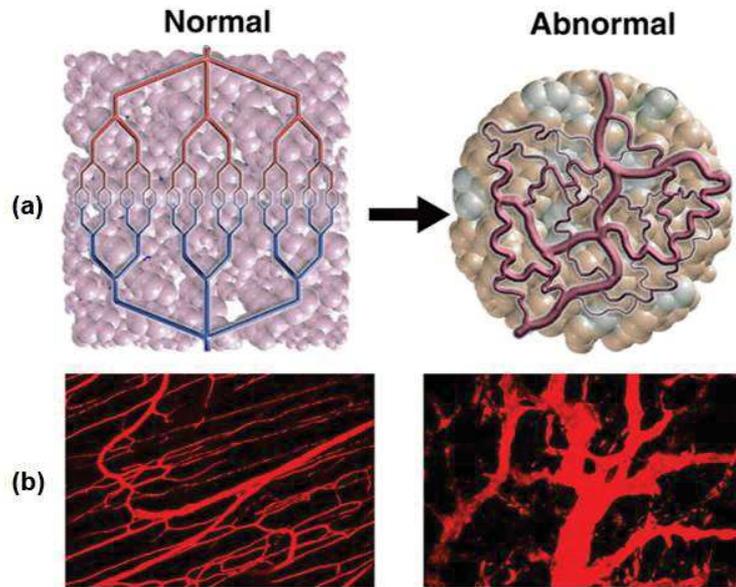


Figure 9 : Morphologie du réseau vasculaire dans un tissu sain à gauche et dans une tumeur à droite. a) Schéma de la morphologie du réseau vasculaire. b) imagerie optique bi-photon d'un tissu musculaire sain à gauche et d'une tumeur à droite. [Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 307: 58 – 62, 2005]

caractéristiques d'une morphologie anormale tortueuse et erratique [7] et pourraient être un marqueur pour leur dépistage, Figure 9. De même, l'imagerie du réseau vasculaire cérébral pourrait être utile dans le suivi des traitements chimiothérapique et radiothérapique [8].

En résumé, l'imagerie des petits vaisseaux (résolution de l'ordre de $100\mu\text{m}$), l'accessibilité et la non-nocivité d'une nouvelle modalité d'imagerie permettraient un dépistage précoce des pathologies cérébrales liées au réseau vasculaire cérébral. Également, la quantification des paramètres hémodynamiques permettrait l'établissement de nouveaux bio-marqueurs pour des diagnostics plus précis. Enfin, l'imagerie morphologique et dynamique des flux sanguins cérébraux à une résolution micrométrique permettrait de mieux comprendre l'hémodynamique cérébrale et la façon dont les anomalies vasculaires dans le cerveau sont liées, plus largement, aux pathologies neurologiques.

La modalité d'imagerie la plus indiquée à remplir ces fonctions semblerait être l'imagerie par ultrason, notamment grâce à son excellente résolution temporelle permettant d'imager la dynamique des flux sanguins et sa bonne accessibilité clinique. Nous nous intéresserons plus en détails à cette modalité d'imagerie dans la prochaine partie. L'enjeu sera de comprendre les différentes limitations physiques et techniques pour une application transcrânienne et de voir les possibilités pour les surmonter.

2 Introduction à l'imagerie ultrasonore

2.1 Qu'est-ce que l'imagerie ultrasonore

Nous allons revenir sur le principe de l'imagerie par ultrason de manière plus détaillée dans cette partie, pour comprendre les limitations fondamentales de l'imagerie. Nous reviendrons sur le principe physique puis nous nous pencherons sur les différents types d'éléments émetteur/récepteur

qui permettent d'émettre et de recevoir des ondes ultrasonores, pour enfin s'intéresser à la formation d'images échographiques à partir des signaux enregistrés.

2.1.1 Principe physique

L'échographie exploite la propagation d'ondes de compression dans le corps humain. Comme pour les ondes sonores que nous pouvons entendre, l'onde ultrasonore est une onde acoustique qui se propage dans un milieu physique (ensemble de molécule). Elle se caractérise par une succession de compression dilatation du milieu, qui se propage. L'onde est caractérisée par sa fréquence f_c dans le domaine temporel (pour un point fixe dans l'espace, c'est l'inverse du temps entre deux maxima successifs de surpression, dont l'unité est le hertz (Hz)), ou par sa longueur d'onde λ dans le domaine spatiale (distance entre deux maxima successifs de surpression quantifiée en mètre) Figure 10. Les ultrasons se définissent littéralement comme des sons « au-delà de » la fréquence audible par l'Homme. La fréquence d'un ultrason est donc supérieure à environ 20kHz. En imagerie médicale, les fréquences sont comprises entre le mégahertz (MHz) et la dizaine de MHz, ce qui représente une longueur d'onde (λ) d'environ 1mm à 100 μ m.

Dans les tissus mous du corps humain, la vitesse de propagation de l'onde est d'environ 1540m/s et ne dépend pas (en première approximation) de sa fréquence (milieu non-dispersif).

Le milieu dans lequel se propage une onde de compression peut se caractériser par une grandeur physique Z que l'on appelle l'impédance acoustique, exprimée en Rayleigh (Rayl). En acoustique linéaire (cas usuel en imagerie par ultrason), l'impédance acoustique s'exprime comme le produit entre la vitesse de l'onde c dans le milieu et sa masse volumique ρ [eq.1]. Quelques valeurs d'impédance acoustique correspondant à différents milieux communs en imagerie par ultrason [9] sont regroupées dans le tableau 1.

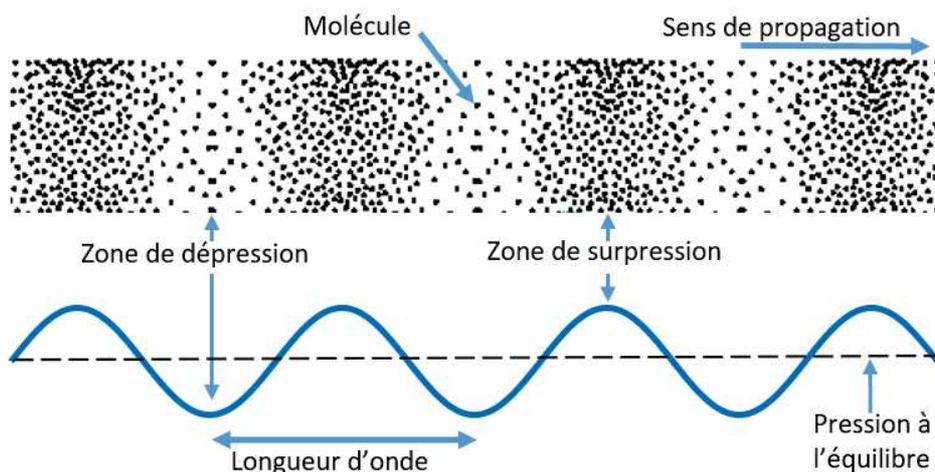


Figure 10 : Schéma d'illustration des ondes de compression. Représentation spatiale, à un instant donné, d'une onde de compression dans un milieu de molécules. Une courbe d'amplitude de pression le long de la direction de propagation de l'onde est représentée en bleu.

$$Z = \rho \cdot c \quad [1]$$

TABLEAU 1

MILIEU	Impédance acoustique (MRayls)
Air	$4 \cdot 10^{-4}$
Eau	1.48
Gras	1.38
Foie	1.65
Cerveau	1.58
Sang	1.61
Tissus mou (moyenne)	1.63
Os	7.8

Tableau 1: Impédances acoustiques dans différents milieux

Lors d'un changement de milieu, l'onde acoustique est partiellement réfléchiée. Si l'on considère une surface plane perpendiculaire à la propagation d'une onde plane, séparant deux milieux d'impédance $Z1$ et $Z2$, le coefficient de réflexion R en énergie, défini comme le rapport des densités d'énergie acoustique de l'onde réfléchiée sur l'onde incidente, peut s'exprimer selon l'expression eq.2. De même, on peut exprimer le coefficient d'énergie T en transmission selon l'eq.3. On remarque que le coefficient de réflexion dépend exclusivement de la différence d'impédance acoustique. Ainsi, dans le cas de tissus mous, où l'impédance acoustique diffère peu (différence relative <10%) l'énergie de l'onde réfléchiée représente moins d'1% de l'énergie incidente. En revanche, entre une interface de tissus mous et d'os, où les différences d'impédance acoustique sont importantes, 50% de l'énergie sera réfléchiée et 50% transmise (ou encore 25% d'énergie en transmission directe pour la double interface tissus mous/os/tissus mous dans le cas d'une application transcrânienne par exemple).

$$R = \left(\frac{Z1 - Z2}{Z1 + Z2} \right)^2 \quad [2]$$

$$T = \frac{4 \cdot Z1 \cdot Z2}{(Z1 + Z2)^2} \quad [3]$$

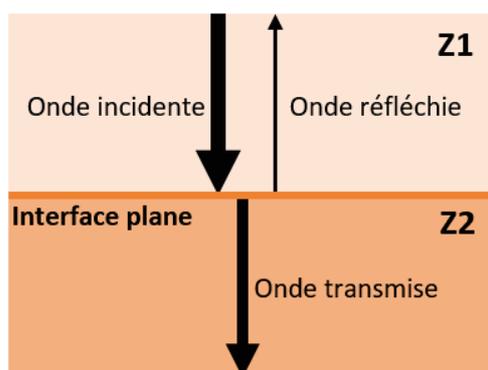


Figure 11 : Schéma de transmission/réflexion d'une onde incidente à l'interface entre deux milieux d'impédances acoustiques différentes $Z1$ et $Z2$.

En réalité, un autre phénomène de « diffusion » de l'onde incidente intervient dans la génération d'un écho. Ce phénomène intervient quand la surface n'est pas parfaitement lisse, et présente des irrégularités dont la taille caractéristique de ces irrégularités est de l'ordre de grandeur de la longueur d'onde. L'intensité de l'onde « réfléchi par diffusion » est bien moins importante que l'intensité réfléchi par réflexion pure. Le même phénomène intervient quand des hétérogénéités (de taille caractéristique $< \lambda$) sont présentes au sein même d'un milieu : des ondes seront rétrodiffusées.

Dans le cas d'une imagerie des tissus mous, la faible réflexion des ondes sur les différents organes/tissus rencontrés justifie le postulat de « diffusion simple » : on ne considère que les ondes réfléchies une seule fois, Figure 12. En effet, si l'onde se réfléchit plus d'une fois, son intensité sera trop faible pour être détectée. La diffusion simple est centrale dans la reconstruction d'image échographique, qui se base sur les temps de vol des ondes, entre leurs temps d'émission et de réception.

Avant d'expliquer la reconstruction d'image, voyons comment on peut émettre une onde ultrasonore et la détecter.

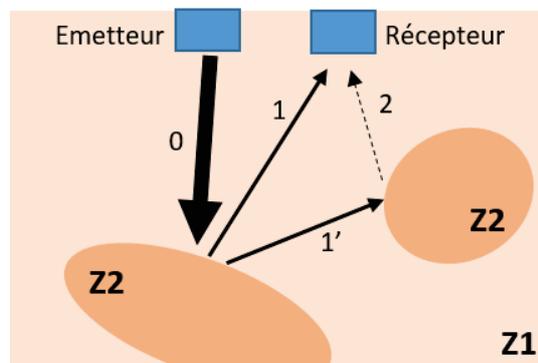


Figure 12 : Schéma d'illustration du postulat de diffusion simple pour la reconstruction d'image en imagerie par ultrason conventionnelle. Deux objets d'impédance acoustique Z_2 se trouvent dans un milieu d'impédance Z_1 . Une onde est émise (0), elle se réfléchit en direction d'un récepteur (1) ou d'un deuxième objet (1'), qui donne lieu à une deuxième réflexion en direction du récepteur (2). La diffusion simple ne considère que le chemin (0)+(1).

2.1.2 Transducteurs ultrasonores

Pour pouvoir créer une image par ultrason, il faut dans un premier temps générer une onde de compression, puis « écouter » les échos retournés par le milieu sous l'effet de sa propagation. En imagerie conventionnelle, l'émission et la réception d'ondes ultrasonores sont effectuées par le même élément. Plusieurs de ces éléments sont utilisés pour former une sonde échographique.

Ces éléments émetteurs/récepteurs sont classés en deux grandes familles : les éléments piézoélectriques et les microsystèmes électromécaniques (MEMS).

2.1.2.1 Éléments piézoélectriques

Les éléments piézoélectriques sont les plus utilisés dans la composition des sondes échographiques de nos jours. Un matériau piézoélectrique possède une propriété électromécanique bien particulière : il se polarise électriquement sous l'effet d'une contrainte mécanique et réciproquement ; il se déforme lorsqu'on lui applique un champ électrique. Les matériaux piézoélectriques ont une structure cristalline particulière, que l'on peut aligner selon une direction à

haute température et sous l'effet d'un champ électrique important, pour orienter son mode de déformation. Pour créer un transducteur piézoélectrique, deux électrodes sont placées de part et d'autre d'une couche épaisse de matériaux piézoélectrique (dont le mode de déformation est orienté selon la direction de l'épaisseur), Figure 13.

Dans le cas d'un transducteur piézoélectrique en réception : l'onde de compression reçue va exercer une contrainte mécanique sur le transducteur, l'effet piézoélectrique va alors générer une différence de potentiel v aux bornes des électrodes. En mesurant le signal électrique v au cours du temps (appelé aussi signal radiofréquence : RF), on peut alors détecter l'arrivée d'une onde de compression.

Dans le cas d'un transducteur piézoélectrique en émission : on applique une différence de potentiel v brève aux bornes des électrodes qui va induire (par effet piézoélectrique) une déformation du matériau piézoélectrique dans la direction de l'épaisseur et générer une onde de compression dans le milieu. Pour émettre une onde de compression de fréquence f_c , un signal électrique alternatif v de fréquence f_c est imposé. Généralement, on excite le matériau piézoélectrique à sa fréquence de résonance (définie par l'épaisseur de la couche de matériau piézoélectrique et la vitesse du son dans celui-ci).

Les deux principaux matériaux piézo-électriques utilisés en imagerie ultrasonore sont les céramiques composites PZT (Titano-Zirconate de Plomb) et les polymères PVDF (Polyfluorure de vinylidène).

Les céramiques PZT sont largement utilisés dans les compositions des transducteurs piézoélectriques grâce à leurs fortes propriétés piézoélectriques (forte polarisation par unité de contrainte mécanique et inversement forte déformation mécanique par unité de champ électrique appliqué aux matériaux). Ils peuvent alors détecter de faibles signaux et peuvent générer de fortes pressions. En revanche, ces céramiques composites présentent une forte impédance acoustique ($Z_{PZT} \approx 20\text{MRayls}$). Ainsi, une rupture d'impédance entre la céramique et le milieu imagé ($Z_{\text{tissus mou}} \approx 1.6\text{MRayls}$) demeure, et génère des réflexions et des pertes énergétiques en transmission, à l'interface. Pour pallier ce problème, une adaptation d'impédance est nécessaire. On place alors devant l'élément piézoélectrique une ou plusieurs lames quart d'onde comme adaptation d'impédance. Néanmoins, l'adaptation d'impédance n'est pas idéale et permet une transmission restreinte de bande de fréquence (caractéristique importante pour la qualité d'imagerie cf. partie 2.1.3).

Les polymères PVDF présentent quant à eux une impédance acoustique proche des milieux à imager, en imagerie par ultrason ($Z_{PVDF} \approx 4\text{MRayl}$). La faible rupture d'impédance permet notamment d'émettre et de recevoir une large bande de fréquence. Malheureusement, ils ont des propriétés piézoélectriques moins intéressantes que les céramiques composites PZT, et ne permettent pas de générer de forte puissance acoustique en émission [10]. Le PVDF est davantage utilisé comme simple récepteur, on le retrouve souvent dans la composition des hydrophones de mesure.

La découverte des céramiques monocristal [11] et l'utilisation du PVDF en multicouches [12] sont des pistes intéressantes qui pourraient voir l'émergence de nouveaux transducteurs piézoélectriques de sensibilité accrue.

2.1.2.2 MEMS

Les transducteurs MEMS sont relativement récents par rapport aux transducteurs piézoélectriques. On sous-divise la famille des MEMS en deux groupes : les éléments PMUT

(*Piezoelectric micromachined ultrasound transducers*) et CMUT (*capacitive micromachined ultrasound transducers*). Les deux technologies reposent sur un mode de flexion d'une cavité, Figure 13. Cette caractéristique permet une bien meilleure adaptation d'impédance avec le milieu à imager (tissus mous), et aucune couche d'adaptation n'est requise contrairement aux transducteurs PZT composites. Ainsi, la bande de fréquence capable d'être émise et reçue est plus importante qu'avec les transducteurs PZT composite. Bien que les performances acoustiques (énergie transmise, sensibilité) soient équivalentes pour les CMUT et les transducteurs PZT, les PMUT ne permettent pas l'émission de forte puissance acoustique. Par ailleurs, la présence d'un voltage permanent élevé (*DC bias*) de part et d'autre de la cavité peut être un inconvénient pour la technologie CMUT en termes de sécurité [13].

La fabrication des MUT se fait dans des salles blanches (faible niveau de particule), sur des chaînes de production de micro-fabrication très automatisées.

Le coût fixe de fabrication (achat/accès à la chaîne de micro fabrication, programmation de la chaîne de production) est très élevé, mais les coûts opérationnels sont faibles (matière première, coup de main d'œuvre, et autres coûts variables), contrairement aux transducteurs piézoélectriques pour lesquels le coût fixe est faible et les coûts opérationnels sont élevés. Ainsi, d'un point de vue financier, par rapport aux transducteurs piézoélectriques, la production des transducteurs MEMS n'est intéressante que pour la production d'un grand nombre de transducteurs (coût unitaire faible).

La micro fabrication des MUT permet la miniaturisation des transducteurs et l'intégration de circuits électroniques proches des transducteurs (circuits intégrés ASIC/FPGA (*Application specific integrated circuit / Field-programmable gate array*)). Ces caractéristiques sont notamment intéressantes pour l'imagerie intra-corporelle (où la miniaturisation des sondes est indispensable ; par exemple pour l'imagerie intravasculaire [14]), ou encore pour la réduction du nombre de voie en imagerie 3D (problème que nous développerons partie 4.1) via la technologie de micro-beamforming [15].

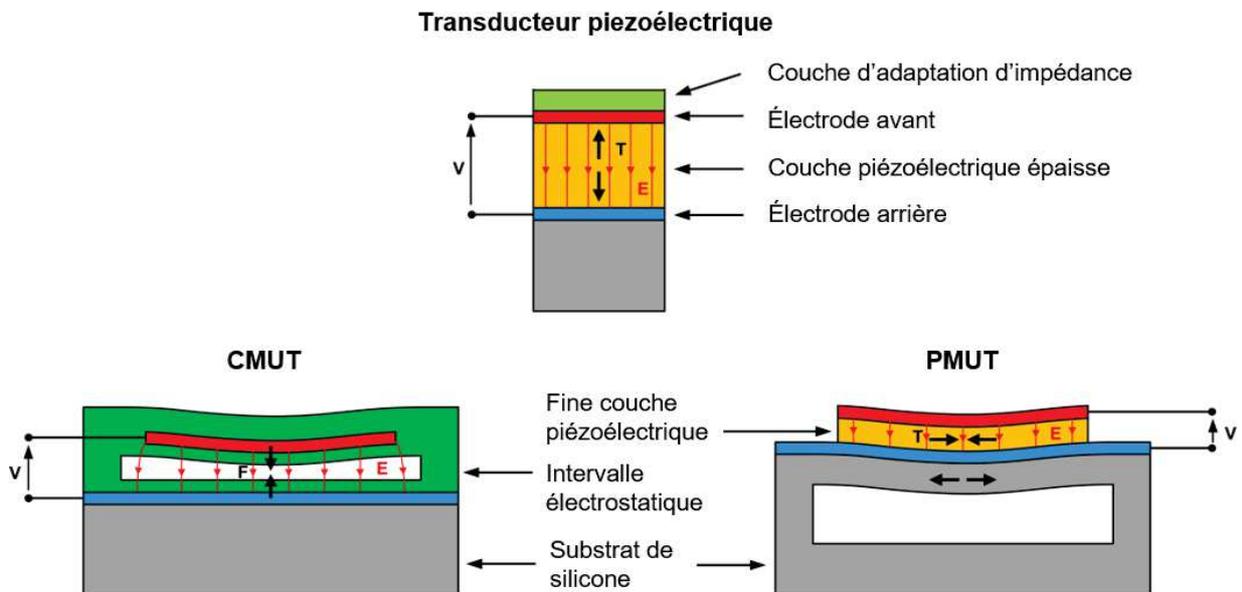


Figure 13 : Différentes technologies de transducteurs ultrasonores utilisées en imagerie médicale. [Adapté de « A European MEMS Ultrasound Benchmark », ECSEL JU, 2021]

2.1.3 Formation d'une image et limites de la diffraction

Voyons maintenant comment former une image à partir de signaux rétrodiffusés mesurés. Pour comprendre les différents paramètres intervenant dans la reconstruction d'image, nous allons nous baser sur des expériences de pensée, illustrées Figure 14 et Figure 15. Ces expériences de pensée sont une manière différente d'aborder le problème de reconstruction d'image classiquement présenté dans les livres via la focalisation en émission, néanmoins les concepts vus dans cette partie sont équivalents.

Pour simplifier le raisonnement, nous allons nous concentrer sur la formation d'une image 2D d'un diffuseur simple avec 2 puis 3 transducteurs en réception et 1 transducteur en émission. Les concepts vus dans cette partie sont transposables à l'imagerie 3D.

Dans un premier temps, considérons 2 transducteurs n°1 et n°2, Figure 14a). Au temps $t=0$ une onde (de courte durée : Δt , et de fréquence centrale f_c) est émise via le transducteur n°1. L'onde se propage dans le milieu et est partiellement rétrodiffusé par un diffuseur ponctuel unique. L'onde rétrodiffusée est ensuite mesurée par les deux transducteurs, n°1 & n°2. Le transducteur n°1 & 2 mesurent respectivement un temps de vol entre l'émission et la réception t_1 et t_2 .

Ces temps de vol peuvent être convertis en distance en faisant le postulat de vitesse c uniforme dans le milieu imagé, Figure 14b). La distance parcourée par l'onde ultrasonore entre l'émission et sa réception au transducteur (trd.) n°1 est donc $d_1 = c * t_1$. De même, la distance parcourée par l'onde ultrasonore entre l'émission et sa réception au transducteur n°2 est donc $d_2 = c * t_2$. Grâce à ces distances, on peut tracer les positions possibles du diffuseur.

Le chemin allé a_{11} et le retour r_{11} de l'onde entre l'émission au trd.n°1 et sa réception au trd.n°1 sont égales et $a_{11} = r_{11} = d_1/2$. Les positions probables de la localisation du diffuseur se trouvent alors sur le cercle, centré sur le centre du trd.n°1 et de rayon $d_1/2$.

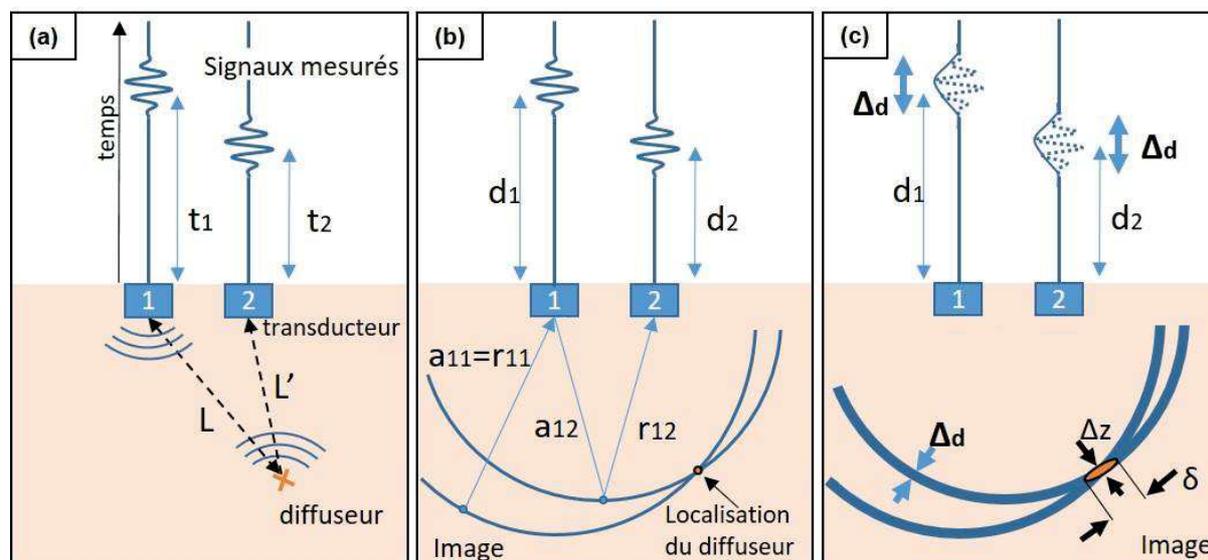


Figure 14 : Schéma d'illustration de la formation d'image ultrasonore 2D, à partir des signaux RF mesurés. a) Schéma de l'émission d'une onde de compression via le transducteur n°1, de la réflexion sur un diffuseur ponctuel et de la réception des signaux radiofréquence (RF) rétrodiffusés via les transducteurs n°1 et 2. b) interprétation des RF en distance et reconstruction d'image par tracé de rayons. c) Influence fréquentielle du signal mesuré.

Le chemin allé \mathbf{a}_{12} et le retour \mathbf{r}_{12} de l'onde entre l'émission au trd.n°1 et sa réception au trd.n°2 peuvent quant à eux être différents mais leur somme doit être égale à la distance $\mathbf{d}_2 = \mathbf{a}_{12} + \mathbf{r}_{12}$. Les positions probables de la localisation du diffuseur se trouvent alors sur une ellipse (méthode du jardinier) dont les foyers sont le trd.n°1 et le trd.n°2 et dont le grand axe est égal à \mathbf{d}_2 .

L'intersection des deux tracés de positions probables nous permet alors de retrouver la localisation du diffuseur. Ainsi, seulement deux transducteurs et une émission sont nécessaires pour la localisation d'un diffuseur unique.

En réalité, on ne détecte pas un temps de vol précis, mais plutôt un intervalle de temps de vol correspondant à l'enveloppe du signal reçu. Cet intervalle correspond à une distance $\Delta_d = \Delta_t * c$. Les tracés de positions probables acquièrent ainsi une épaisseur, Figure 14c). La localisation du diffuseur est alors étalée dans l'espace, que l'on appelle tache focale. Nous définissons l'étalement caractéristique de la tache focale dans la direction axiale Δ_z , et l'étalement caractéristique de la tache focale dans la direction latérale δ . Δ_z dépend exclusivement de l'étalement temporel du signal mesuré (ou de la bande passante $\Delta_f = 1/\Delta_t$ dans le domaine fréquentiel). Les paramètres gouvernant δ sont plus subtiles. Dans l'exemple du schéma de la Figure 14c), δ dépend indirectement de l'étalement temporel, à travers la fréquence f_c du signal mesuré.

L'étalement de la tache focale est important dans la qualité d'imagerie. C'est elle qui régit notamment la résolution de notre imagerie. La résolution d'imagerie peut être définie comme la distance minimale entre deux diffuseurs permettant de les distinguer. Plus la tache focale est étalée et plus on aura du mal à distinguer deux diffuseurs proches et donc plus la résolution d'imagerie sera faible.

Voyons maintenant les autres paramètres qui influencent la qualité de la reconstruction d'image avec les schémas de la Figure 15. Nous reprenons l'exemple développé Figure 14c) en Figure 15a). Nous ajoutons maintenant à notre expérience de pensée un troisième transducteur : trd.n°3. Cet ajout a pour effet d'augmenter l'ouverture spatiale de notre ensemble de transducteurs $D' > D$. On observe alors que l'intersection des tracés est plus franche, et il en résulte une diminution de l'étalement δ de la tache focale. On peut également noter qu'avec l'ajout du troisième transducteur l'amplitude de l'intersection des tracés des positions probables du diffuseur est renforcée. On peut y voir une augmentation du rapport signal à bruit (SNR).

La Figure 15c) illustre à présent l'imagerie d'un diffuseur à une profondeur plus élevée $F' > F$. On peut voir que l'intersection des tracés est moins franche, et que l'étalement δ de la tache focale augmente par rapport au cas Figure 15b).

À travers ces expériences de pensée, nous avons illustré les limitations d'imagerie ultrasonore à travers l'étalement de la tache focale dont les dimensions sont régies par les équations [eq.4] & [eq.5].

$$\Delta_z \approx c / \Delta_f \quad [4]$$

$$\delta \approx \frac{\lambda * F}{D} \quad [5]$$

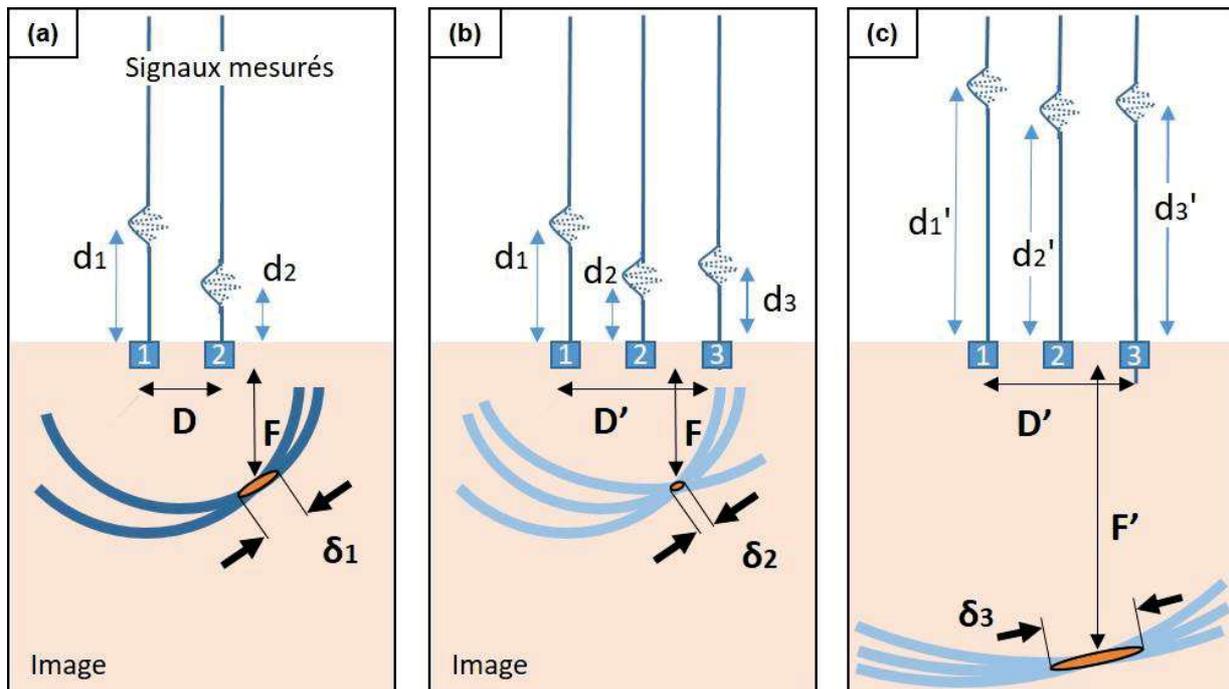


Figure 15 : Cette figure fait suite à la figure 14. Schéma d'illustration de la formation d'image 2D et de l'influence du nombre de transducteurs, de l'ouverture spatiale D et la profondeur F sur la tache focale. a) Image d'un diffuseur situé à une profondeur F , avec 2 transducteurs en réception. b) Image d'un diffuseur situé à une profondeur F , avec 3 transducteurs en réception. c) Image d'un diffuseur situé à une profondeur $F' > F$, avec 3 transducteurs en réception.

Le lecteur avisé pourra faire le parallèle de ces expériences de reconstruction d'image avec la focalisation des signaux en réception. Si les signaux reçus sont réémis par les transducteurs en retournant le temps, les images reconstruites Figure 14 et Figure 15 correspondent à un champ de pression au temps de focalisation (temps pour lequel on focalise sur le diffuseur « cible »). Les lois énoncées ci-dessus sont propres aux limites de diffraction du système d'imagerie.

On peut souligner le postulat de la vitesse du son uniforme dans les milieux imagés pour reconstruire l'image. Si le milieu présente des inhomogénéités de vitesses, la reconstruction d'image ne sera pas optimale et on dira que l'image est aberrée.

Plusieurs algorithmes de reconstruction d'image (ou *beamforming* en anglais) se basent sur des considérations de temps de vol (comme présenté dans cette partie). Le *beamforming* de *delay and sum* est le plus utilisé. Il tire parti de la cohérence temporelle des signaux. D'autres algorithmes de *beamforming* se basent sur la corrélation des signaux : *Multiply and sum* [16], ou encore sur des considérations de cohérence spatiale : *short-lag spatial coherent beamforming* [17].

2.2 Imagerie conventionnelle

2.2.1 Sonde linéaire

De nos jours, l'immense majorité des sondes échographiques sont des sondes linéaires que l'on appelle aussi barrette échographique : les transducteurs sont alignés selon une direction. La direction d'alignement des transducteurs ultrasonores définit le plan latéral d'imagerie. La direction

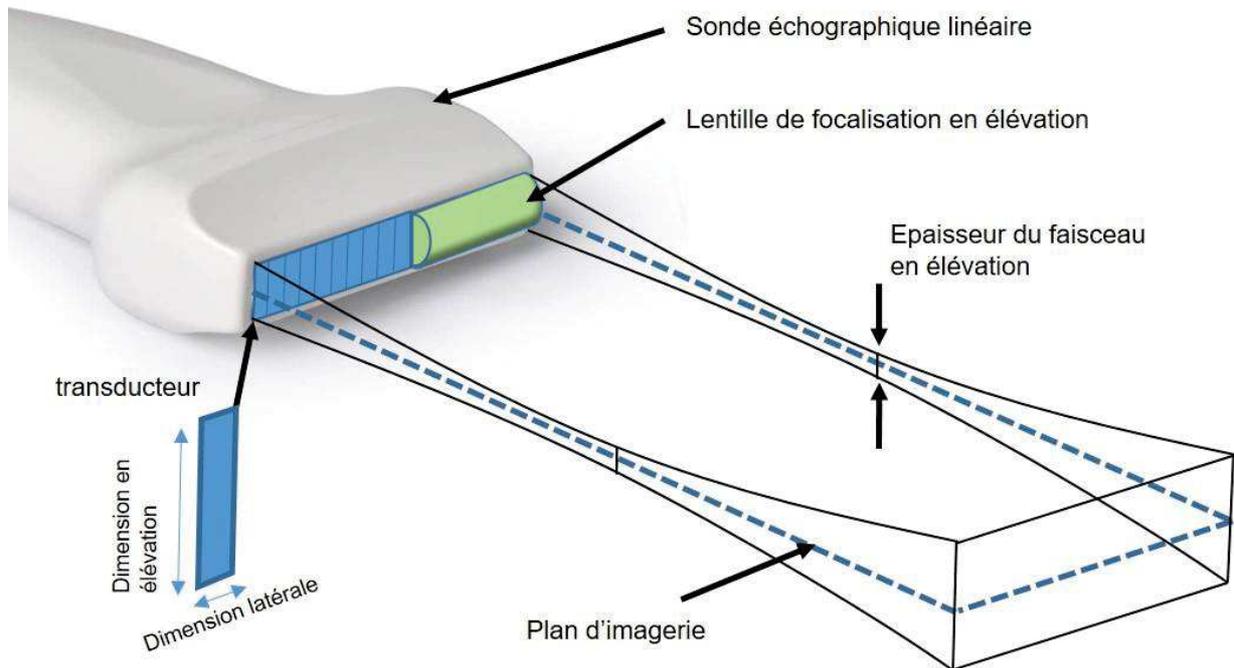


Figure 16 : Schéma d'une sonde échographique linéaire et de son volume d'imagerie.

perpendiculaire dans le plan des transducteurs est appelée direction d'élévation. Les transducteurs ont une dimension plus importante dans la direction d'élévation ($\sim 10x$ plus grande) que dans la dimension latérale. La dimension des transducteurs dans la direction latérale doit être proche de la demi-longueur d'onde ($\lambda/2$) pour un échantillonnage spatial optimal et une qualité d'image accrue. La dimension des transducteurs dans la direction d'élévation est plus libre, une grande dimension permettra d'augmenter la surface active du transducteur et ainsi transmettre plus d'énergie acoustique, néanmoins le volume d'imagerie en élévation sera plus important. Pour concentrer l'énergie acoustique dans un « plan de faible épaisseur », une lentille de focalisation en élévation est ajoutée, Figure 16.

Bien que la sonde échographique linéaire « produise » une image en 2 dimensions (latérale et axiale), elle image en réalité un volume en 3D de faible épaisseur en élévation, cf. Figure 16, et les images des diffuseurs dans ce volume sont projetées orthogonalement sur le plan d'imagerie lors de la reconstruction d'image.

2.2.2 Imagerie B-mode

L'imagerie B-mode est la modalité standard en imagerie par ultrason. Le « B » signifie brillance (*brightness* en anglais). Comme évoquée précédemment, l'imagerie B-mode sera sensible à l'interface des organes et à leurs inhomogénéités (relatives à l'impédance acoustique cf. 2.1.1), qui apparaîtront en surbrillance. Elle permet d'imager différents organes du corps humain comme le cœur, le foie ou les muscles par exemple. Deux images B-mode sont présentées Figure 17. Sur l'image Figure 17a) on peut notamment voir très clairement le contour de la tête du fœtus, car une forte rupture d'impédance

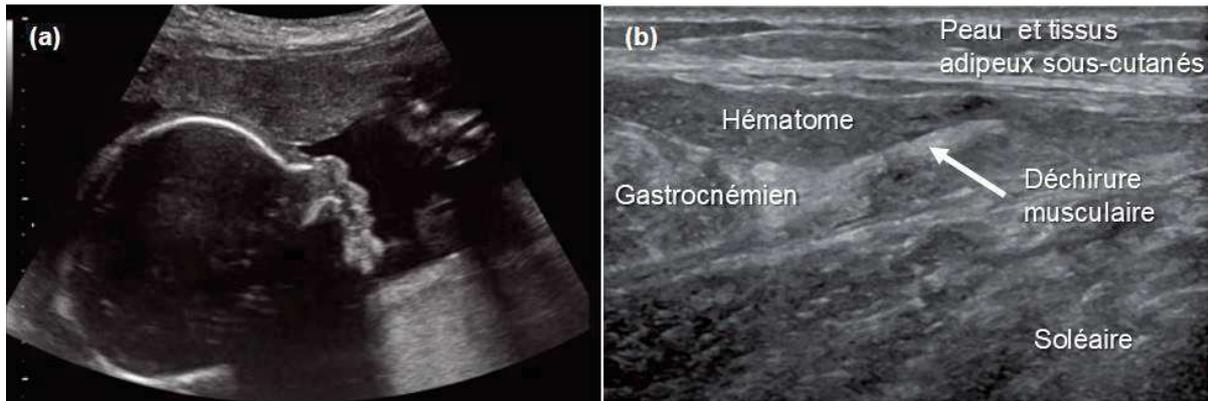


Figure 17 : Images échographiques B-mode. a) Image B-mode de la tête d'un fœtus. b) Image d'un mollet avec un diagnostic de déchirure musculaire. [Suetens P 2017 *Fundamentals of Medical Imaging* (Cambridge University Press)]

existe entre le liquide amniotique et la peau de la tête ou les os du crâne. De même, sur l'image Figure 17b) on peut distinguer les différentes couches de peau ainsi que l'hématome. Ici, la différence d'inhomogénéité au sein des tissus adipeux et de l'hématome ne sont pas les mêmes, la surbrillance est donc différente et un contraste apparaît au-delà de l'interface.

L'imagerie B-mode permet une image anatomique et morphologique mais ne permet pas la quantification des flux.

2.2.3 Résolution temporelle et Imagerie Doppler

L'imagerie Doppler bénéficie de l'excellente résolution temporelle de l'imagerie par ultrason. En effet, pour reconstruire une image, seulement quelques émission/réception sont nécessaires. La limite physique n'est autre que l'aller-retour de l'onde ultrasonore. Ainsi, pour imager à une profondeur maximale de 7 cm, la résolution temporelle maximale est d'environ 0,1 ms. En fréquentiel, on appelle aussi cette résolution temporelle maximale la PRF (*pulse repetition frequency*), qui dans notre exemple vaut 10kHz.

En imagerie conventionnelle, plusieurs séquences d'émission/réception focalisées sont nécessaires pour former une image et la cadence d'imagerie (*frame rate*) n'est donc pas égale à la PRF, mais autour de 50 à 200Hz.

Grâce à la grande résolution temporelle de l'imagerie, des fluctuations temporelles dans l'amplitude du signal échographiques, entre deux images, peuvent être exploitées. Ces fluctuations permettent de calculer la vitesse axiale de particules comme les hématies. Cette modalité d'imagerie s'appelle l'imagerie Doppler (à ne pas confondre avec l'effet Doppler qui n'intervient pas dans la détermination des vitesses). On peut alors imager les flux sanguins : le Doppler de couleur (*color doppler*) permet de quantifier les vitesses et le Doppler de puissance (*power doppler*) l'intensité des flux moyennée sur un temps donné, Figure 18.

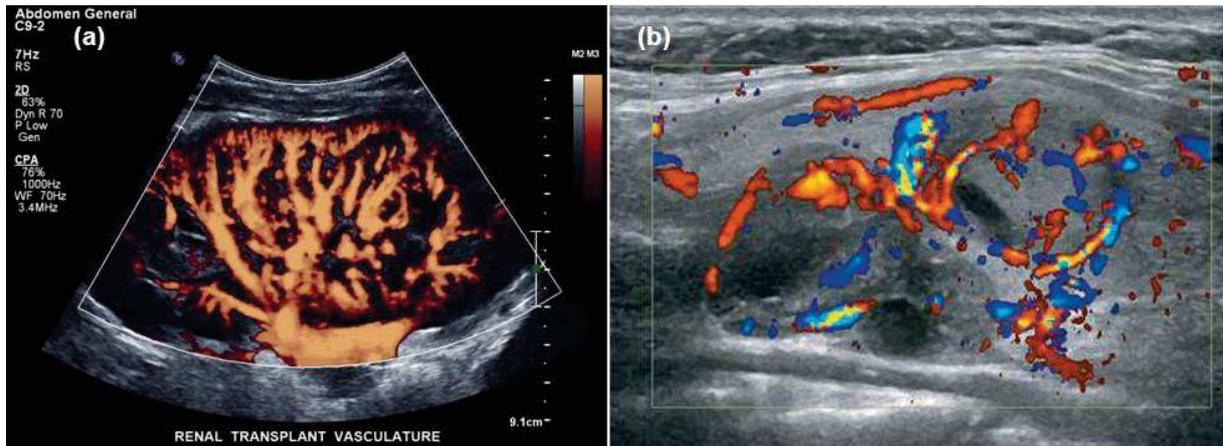


Figure 18 : Imagerie échographique en mode Doppler. a) Doppler de puissance du rein. b) Doppler couleur de la thyroïde. [a] Szabo T., 2014 *Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out (Second Edition, Elsevier)*, b) Suetens P 2017 *Fundamentals of Medical Imaging (Cambridge University Press)*

L'imagerie Doppler permet ainsi une imagerie morphologique du réseau vasculaire (très contrastée par rapport à une imagerie Bmode) et permet d'imager l'hémodynamique et quantifier les flux des vaisseaux sanguins. En imagerie transcrânienne par ultrason, l'imagerie Doppler est principalement utilisée.

2.3 Limitation de l'imagerie par ultrason pour une application transcrânienne

2.3.1 Barrière du crâne

2.3.1.1 Atténuation

Comme nous l'avons vu partie 1.3.3.2, l'imagerie transcrânienne est un véritable challenge pour l'imagerie par ultrasons, à cause de la « barrière de crâne ». Comme nous l'avons vu précédemment partie 2.1.1, la rupture d'impédance forte entre les tissus mous et l'os induit une réflexion importante. Cette réflexion réduit l'énergie acoustique transmise. De plus, la structure de l'os est très atténuante. Ces atténuations de l'onde ultrasonore sont dues aux réflexions multiples au sein de la structure et à une absorption de l'onde dans l'os par dissipation de chaleur. Cette atténuation au passage de l'os varie très fortement avec la fréquence de l'onde ultrasonore. Pour des fréquences proches de 1 MHz le coefficient d'atténuation (dB/cm) varie environ à la puissance 2 [18]. Ainsi les basses fréquences sont à privilégier pour limiter l'atténuation. Par exemple, la traversée d'1cm d'os de crâne entraînera une atténuation de 10dB à 1MHz, contre 40dB à 2MHz, cf. Figure 19.

2.3.1.2 Aberration

Les aberrations sont un autre écueil en imagerie transcrânienne. Nous avons souligné l'importance du postulat d'uniformité de la vitesse du son lors de la reconstruction d'image, partie 2.1.3. Or, en présence de l'os ce postulat ne peut plus tenir. La position de l'image des diffuseurs sera faussée car d'une part : le point diffuseur sera reconstruit plus proche de la sonde que sa position réelle. Par exemple, pour une propagation dans une épaisseur de 5mm d'os de crâne ($c=3000\text{m/s}$), la différence de temps de vol dans un tissu mou par rapport à l'os est de $1.6\mu\text{s}$, ce qui correspond à une erreur de 2.4mm sur l'image si on considère la vitesse homogène du tissu mou ($c=1540\text{m/s}$).

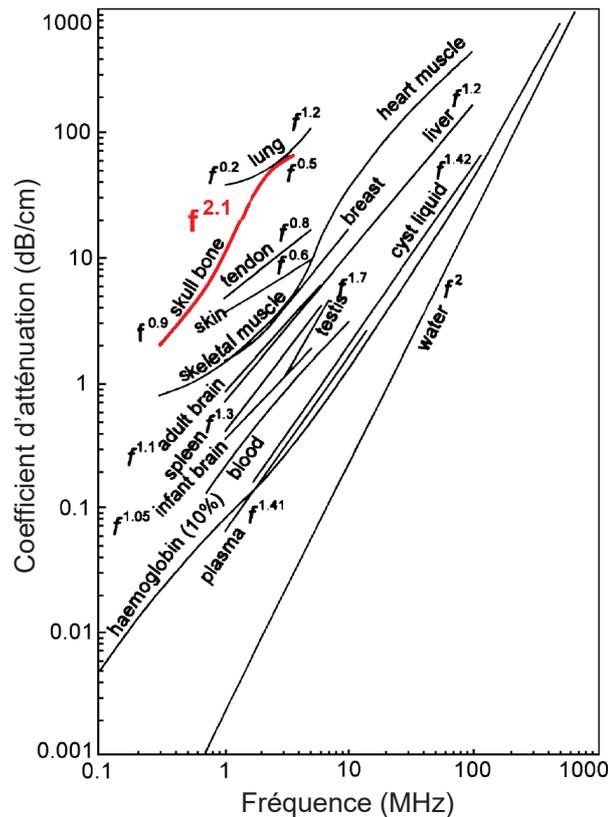


Figure 19 : Coefficient d'atténuation d'une onde ultrasonore, pour différent tissu du corps humain en fonction de sa fréquence. La courbe rouge souligne la variation de l'atténuation dans l'os du crâne. [Bamber J C 2005 Attenuation and Absorption Physical Principles of Medical Ultrasonics (John Wiley & Sons, Ltd)]

D'autre part, la différence d'épaisseur du crâne devant chaque transducteur va induire des différences de phase inter-éléments, la qualité de focalisation sera alors dégradée lors de la reconstruction d'image : la tache focale du diffuseur sera d'autant plus étalée que les déphasages par rapport à la longueur d'onde seront importants. L'étalement de la tache focale induit une diminution de son amplitude et donc du rapport signal à bruit : c'est-à-dire une perte de sensibilité de l'imagerie.

2.3.2 Stratégies cliniques

On pourrait se dire naïvement qu'augmenter l'énergie d'émission permettrait de palier le problème d'atténuation du crâne. Néanmoins des normes de sécurité [19], limite l'énergie d'émission pour limiter l'échauffement de la sonde, des tissus imagés, ainsi que tout risque de cavitation que pourrait provoquer l'onde acoustique.

Le placement de la sonde joue un rôle important en imagerie transcrânienne. Comme nous l'avons vu partie 2.3.1.1, l'atténuation est proportionnelle à l'épaisseur de crâne, ainsi, on évitera de se placer sur une zone où le crâne est épais comme la zone frontale par exemple. Des zones de faible épaisseur du crâne existent, elles sont appelées les « fenêtres acoustiques », Figure 20.

Nous avons vu dans la partie précédente l'intérêt d'utiliser les basses fréquences, qui limitent à la fois à la fois l'atténuation et les aberrations au passage du crâne. En contrepartie l'abaissement de

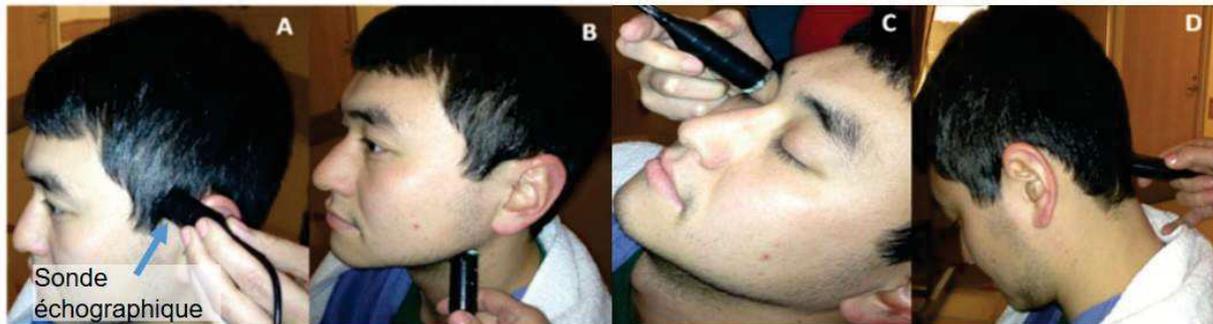


Figure 20 : Quatre fenêtres acoustiques couramment utilisées pour des examens de Doppler transcrânien: a) fenêtre transtemporale, b) fenêtre submandibulaire, c) fenêtre transorbitale, d) fenêtre suboccipitale. [Adapté de Purkayastha S et al 2013 *Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application, Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers]

la fréquence aura pour effet une diminution de la résolution (cf. partie 2.1.3 sur l'étalement latéral de la tache focale).

Une autre stratégie clinique consiste à injecter des agents de contraste en intraveineuse pour augmenter la sensibilité du signal. Néanmoins, la limite de diffraction ne permet pas l'imagerie des petits vaisseaux sanguins avec une résolution suffisante.

En revanche, ces agents de contraste, constitués de microbulles, peuvent également servir à augmenter la résolution de l'imagerie grâce aux récentes techniques de microscopie de localisation (ULM). Cette technique pourrait ainsi résoudre les problèmes de sensibilité et de résolution de l'imagerie ultrasonore transcrânienne. Ces techniques seront développées dans la prochaine partie.

3 Microscopie de localisation ultrasonore

3.1 Agent de contraste

Avant de détailler la méthode de microscopie de localisation par ultrason, intéressons-nous aux agents de contraste. Ces derniers sont constitués de microbulles en suspension dans une solution saline. Des solutions de microbulles sont approuvées pour une utilisation clinique et utilisées de

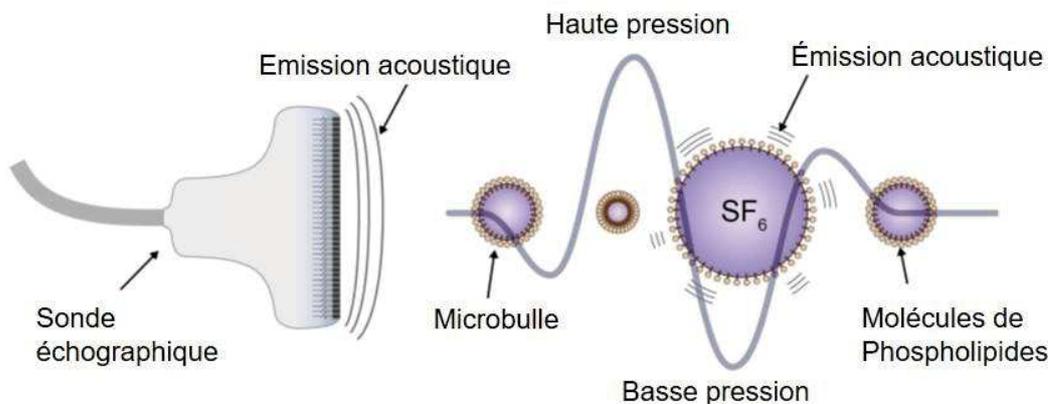


Figure 21 : Schéma d'une microbulle utilisée comme agent de contraste en imagerie par ultrason. La microbulle se comprime et se dilate au passage d'une onde de compression ultrasonore, induisant l'émission d'une nouvelle onde. [Thèse d'Arthur Chavignon, HAL Id: tel-03517012]

manière routinière en clinique [20,21]. Ces dernières sont inoffensives et sont éliminées par les poumons et les reins au bout d'une dizaine de minutes [22]. Les microbulles sont constituées d'un gaz encapsulé dans une couche lipidique : pour la solution commerciale *Sonovue* (Bracco, Italie) l'hexafluorure de soufre est encapsulé par une couche de phospholipide. Les solutions utilisées en clinique sont généralement polydisperses : pour la solution *Sonovue* le diamètre des microbulles varie entre 1 et 10 μm [23].

Au passage d'une onde de compression ultrasonore, émise au préalable par une sonde échographique, la bulle va se comprimer et se dilater sous l'effet de la pression. Elle entre en résonance (phénomène non-linéaire) et va émettre à son tour une onde de compression de même fréquence, ainsi que ses harmoniques, dans toutes les directions de l'espace [24], Figure 21. Le signal retourné est de forte intensité comparé aux échos rétrodiffusés par les globules rouges.

Les agents de contraste peuvent simplement être utilisés de pair avec les modalités d'imagerie ultrasonores classiques (B-mode/Doppler), on appelle cette technique CEUS (*contrast-enhanced ultrasound*) [21], Figure 22a). Une autre technique consiste à localiser ces bulles dans l'image pour augmenter la résolution de l'imagerie, on appelle cette technique la microscopie de localisation par ultrason (ULM) ou encore super-résolution ultrasonore (SR-US) [25], Figure 22b).

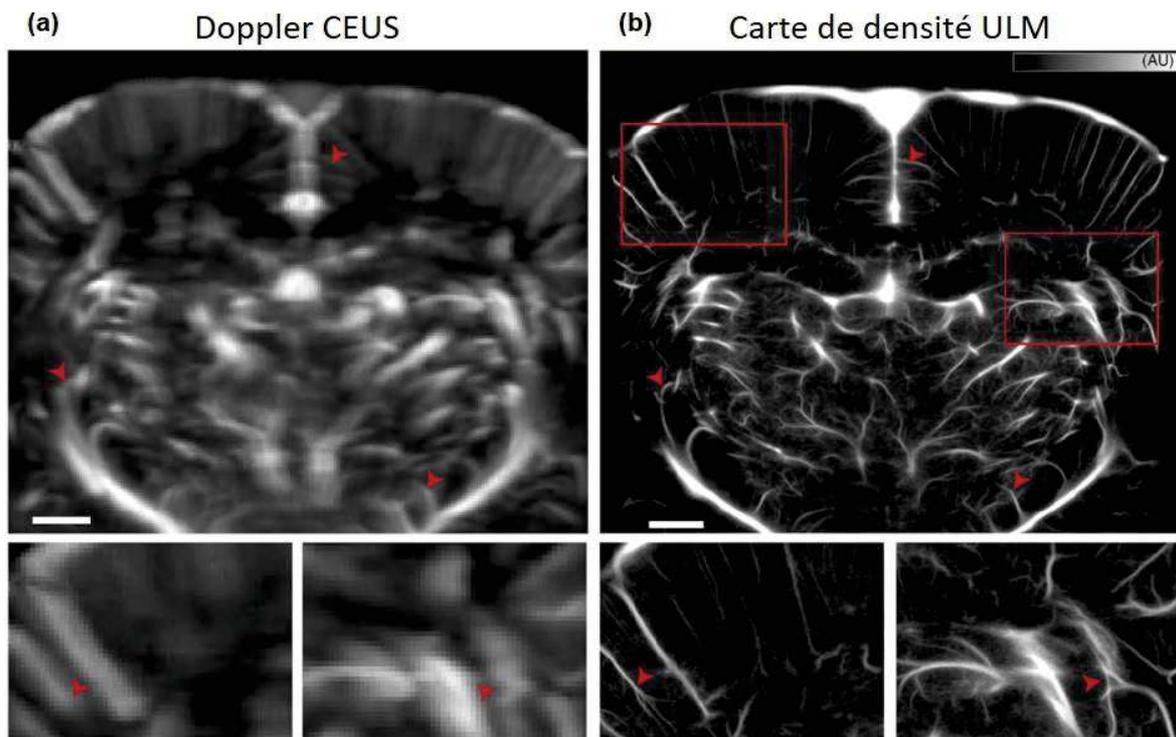


Figure 22 : Comparaison des techniques d'imagerie ultrasonore avec agent de contraste. a) CEUS Doppler in vivo du cerveau de rat. b) ULM in vivo du cerveau de rat. Les carrés rouges indiquent où sont prises les régions agrandies sous chaque image. Les flèches rouges indiquent les vaisseaux correspondants dans les différentes images. [Heiles B et al. 2021, Performance benchmarking of microbubble-localization algorithms for ultrasound localization microscopy, *Nature Biomedical Engineering*]

3.2 Au-delà de la limite de diffraction : Localisation et tracking ULM

3.2.1 Technique de localisation

Cette technique de super résolution en imagerie ultrasonore est un concept qui s'inspire des techniques optiques PALM (photoactivation localization microscopy) [26], fPALM (fluorescence-PALM) [27] et STORM (stochastic optical reconstruction microscopy) [28]. Le principe est de localiser sur une image le centre d'une tache focale (aussi appelée point spread function : PSF) correspondant par exemple à une molécule fluorescente (optique) ou à une microbulle (ultrason). On peut alors retrouver l'origine de la source avec une précision sub-longueur d'onde. Pour que cette technique fonctionne, il faut que l'entité émettrice ou réfléchissante du signal (la source) soit isolée dans l'espace. En effet, si deux « sources de signal » sont trop proches, leurs tâches focales (ou signaux temporels) se recouvriront et on ne pourra distinguer leurs centres respectifs. Cette condition sparse* des sources est fondamentale pour les techniques de super-résolution. (*sparse en anglais qui pourrait être traduit maladroitement par clairsemé en français)

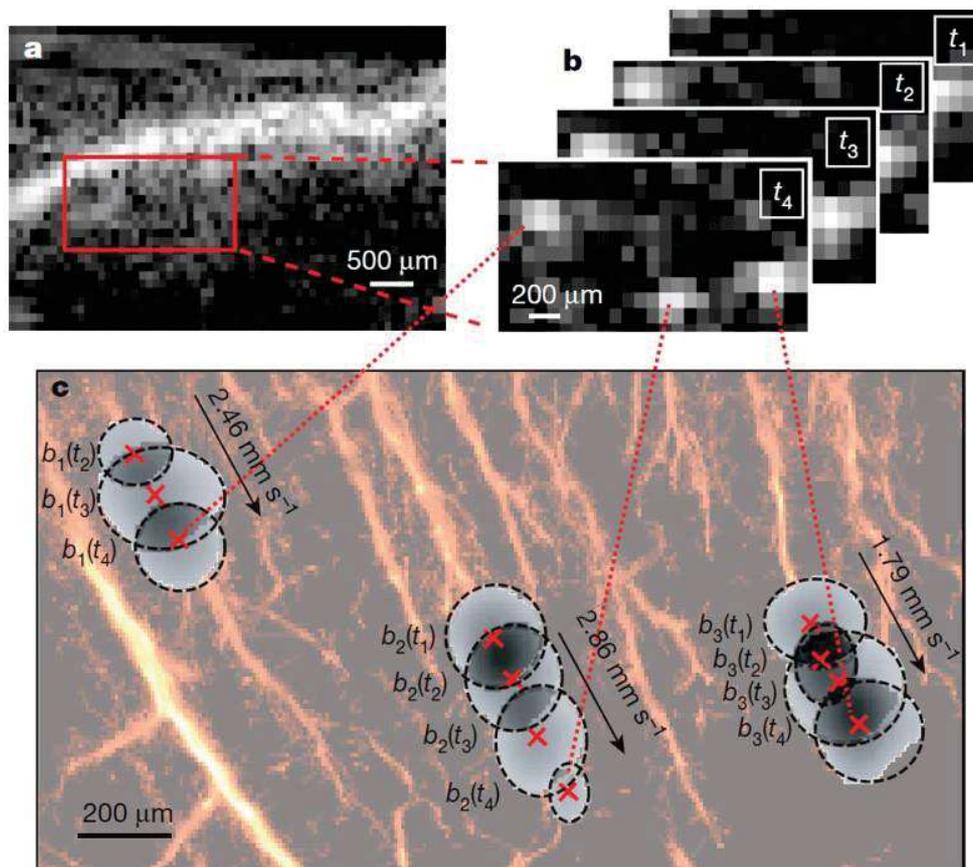


Figure 23 : Principe de la localisation de microscopie ultrasonore (ULM). a) Image B-mode moyennée sur 200 frames in vivo, d'une partie du cortex cérébral d'un rat. b) Quatre frames successives, séparées de 44ms (t_4-t_1) ou l'on peut voir trois images de bulles en surbrillance. c) Les trois bulles indépendantes provenant des images b) sont suivies au cours du temps. Pour chacune des bulles, les centroïdes de leurs tâches focales (croix rouges) sont calculées par déconvolution de leur PSF. En superposition, est affichée l'accumulation des différentes positions de bulle localisées sur des milliers de frames. [Ericco et al. 2015, Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging, Nature]

En ultrason, on peut alors localiser les microbulles circulant dans les vaisseaux sanguins. L'accumulation des différentes positions détectées au cours du temps permet alors d'imager indirectement les vaisseaux sanguins avec une résolution sub-longueur d'onde, Figure 23.

La localisation du centre des bulles est déterminée par déconvolution de la PSF ou par un fit gaussien dont la taille caractéristique est celle de la PSF. On détermine alors le centroïde de la PSF qui par hypothèse correspond au centre d'une bulle, Figure 23b) et c). Ces positions sont accumulées sur le temps pour donner des cartes de densité de bulle, Figure 23c).

3.2.2 Technique de suivi de bulle et détermination des vitesses

Si la cadence d'imagerie le permet, on peut également suivre les bulles localisées au cours du temps, on appelle cette technique : suivi de trajectoire ou plus communément tracking [25]. On peut alors déterminer la trajectoire des bulles et leurs vitesses au sein du vaisseau sanguin. La correspondance des bulles inter-frames peut être réalisée avec des algorithmes reposant sur la méthode dite hongroise [29,30], ou encore sur des algorithmes basés sur des filtres de Kalman [31,32], par exemple.

Les méthodes de tracking permettent également de filtrer d'éventuel faux positifs provenant de la localisation, en éliminant les positions de bulles « trackées » sur peu de frames par exemple [33].

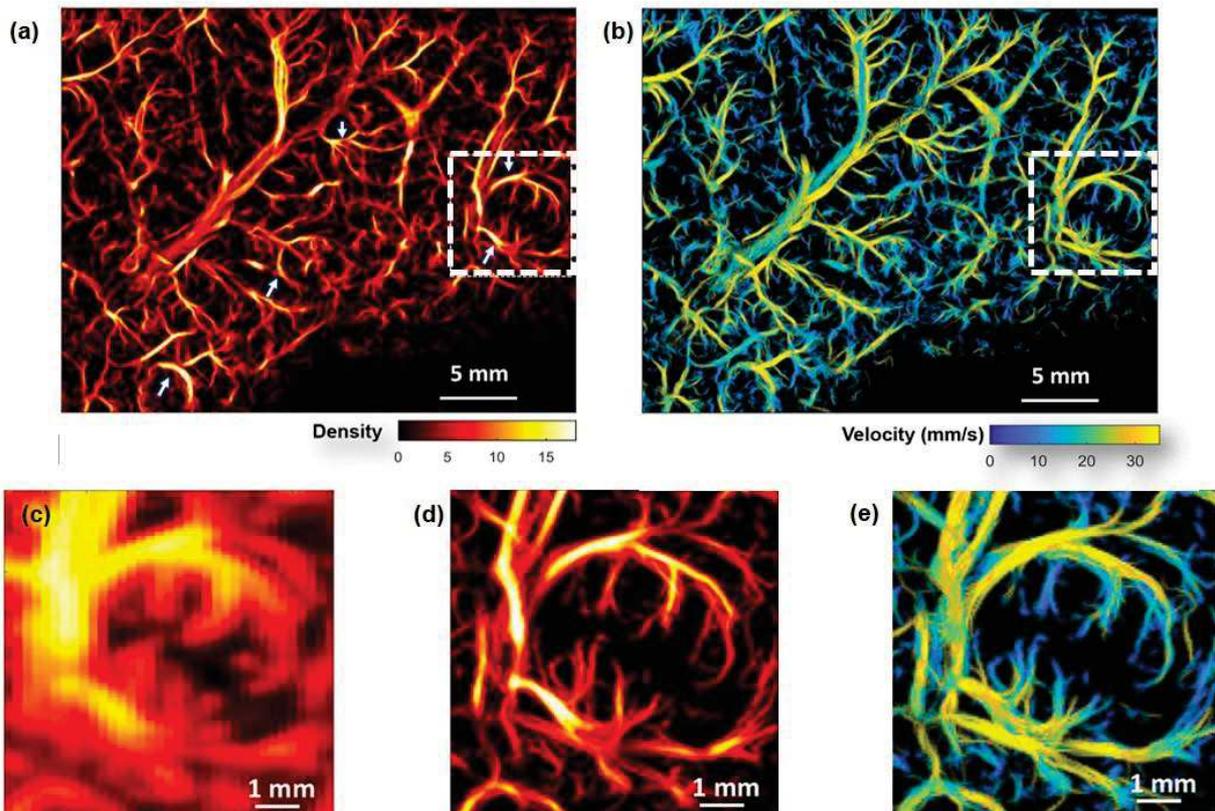


Figure 24 : Images ULM d'un foie humain. a) Carte de densité et b) carte des vitesses ULM. Agrandissement de la zone encadrée en pointillé sur a) et b) correspondant à l'imagerie Doppler CEUS c), à la carte de densité d) et à la carte des vitesses e). On peut notamment apprécier la diminution de la vitesse des gros vaisseaux aux petits. [Adapté de Huang et al. 2021, Super-Resolution Ultrasound Localization Microscopy Based on a High Frame-rate Clinical Ultrasound Scanner: An In-human Feasibility Study, Phys. Med. Biol.]

Les vitesses mesurées sont alors moyennées dans l'espace, donnant des cartes de vitesse ULM, Figure 24b) et e).

3.3 Limites et paramètres importants en ULM

3.3.1 Temps d'acquisition

Le temps d'accumulation est un paramètre important en imagerie ULM. Plus ce temps est long et plus les bulles auront le temps de parcourir les réseaux vasculaires et donc plus on aura d'information sur celui-ci. Hingot et. al ont montré le compromis entre temps d'acquisition et la capacité à imager les petits vaisseaux [34]. Pour une concentration de bulle donnée C équitablement distribuée dans le système sanguin, il est possible de relier le nombre de bulle N traversant la section d'un vaisseau sanguin de débit Q avec le temps d'acquisition T : [eq6].

$$N_{bulle} = Q * C_{bulles} * T_{acq} \quad [6]$$

Or, le débit dépend du diamètre du vaisseau sanguin, il sera d'autant plus faible que le diamètre du vaisseau est petit (cf. Figure 24e). La qualité d'imagerie d'un vaisseau va dépendre du nombre de bulles localisées dans celui-ci : à qualité équivalent il faudra donc attendre plus longtemps pour imager les petits vaisseaux.

On peut également remarquer sur l'équation [eq 6], qu'à nombre équivalent de bulles, le temps d'acquisition est inversement proportionnel à la concentration de bulle. Par exemple, si toutes les bulles sont détectées, la même qualité d'image pourra être obtenue en deux fois moins de temps avec une concentration de bulle deux fois plus élevée. Ce raisonnement est valable si toutes les bulles peuvent être détectées. Or plus la concentration de bulles augmente et plus le caractère *sparse* de l'image B-mode diminue et donc plus la localisation et le tracking seront incertains.

Différents groupes de recherche tente d'augmenter la concentration de bulles pour diminuer le temps d'acquisition en proposant différentes techniques, par exemple avec des filtrages directionnels (post-processing) [35], ou des méthodes d'extinction de signal de bulles (séquence d'émission particulière) [36].

3.3.2 Résolution spatiale

La limite de précision théorique de la localisation de l'ULM a été établie par Desailly et al. [37]. La précision de la localisation est définie comme l'écart-type σ de la localisation réelle de la microbulle par rapport à la position trouvée par la technique d'ULM. Les précisions axiale σ_{axial} et latérale $\sigma_{latéral}$, dépendent de la vitesse du son c , de la profondeur d'imagerie F , du nombre de transducteurs composant la sonde N , de l'ouverture spatiale de la sonde D , de l'écart-type temporel de l'estimation des temps d'arrivée sur les RF σ_t , selon les équations [eq7-8] (en première approximation pour $F/D \gg 1$). En pratique σ_t est difficilement quantifiable, néanmoins, on peut établir une borne inférieure pour comprendre sa variation en fonction de la fréquence de l'onde f , de sa bande passante Δf et du rapport signal à bruit SNR , selon l'équation [eq9].

$$\sigma_{axial} \approx \frac{c}{2\sqrt{N}} * \sigma_t \quad [7]$$

$$\sigma_{latéral} \approx 2\sqrt{3} \frac{c * F}{\sqrt{N * D}} * \sigma_t \quad [8]$$

$$\sigma_t \gtrsim \frac{1}{f^{2/3}} * \frac{1}{\Delta f^{2/3}} * \frac{1}{SNR} \quad [9]$$

On retiendra de ces équations que pour une sonde donnée, la précision maximale atteignable est limitée par la fréquence, la bande passante et le SNR du système d'imagerie. En pratique, cette précision n'est pas totalement limitante dans la qualité d'imagerie et sa résolution finale; le nombre de bulles accumulées et le type d'algorithme ULM utilisé sont aussi déterminants [38].

De manière générale, l'ULM permet d'atteindre des résolutions de l'ordre de $\lambda/10$. Par exemple, avec une sonde à 2MHz (pour $F/D \gg 1$) Demené et al. ont démontré dans une application clinique une résolution de 25 μ m (soit $\lambda/30$) [39]. De même, chez le petit animal, avec une sonde à 15MHz (pour $F/D \approx 1$), Errico et al. ont montré une résolution entre 8 et 12 μ m (soit $\lambda/8$) [40].

3.3.3 Imagerie ultrarapide

L'imagerie ultrarapide est indispensable pour la détermination des vitesses pour les algorithmes de tracking d'ULM. L'imagerie ultrarapide (>1000 images/s) a été développée dans les années 2000 et consiste à n'émettre qu'un nombre restreint d'émission en onde planes ou en ondes divergentes pour reconstruire une image [41,42]. Alors que l'imagerie conventionnelle (basée sur un grand nombre d'émissions focalisées) permet une cadence d'imagerie de 50-200Hz, l'imagerie ultrafast permet d'atteindre des cadences d'imagerie de l'ordre de 1000 à 10 000Hz.

Grâce à ces cadences d'imagerie, on est capable de suivre les bulles de grandes vitesses : le temps court entre deux frames successives, limite les déplacements de bulle et facilite l'établissement de leur correspondance inter-frame. Le nombre répété des différentes mesures de vitesse permettra également de les moyennner et de limiter les erreurs de mesure. De même, les trajectoires de bulle seront mieux échantillonnées.

La haute cadence d'imagerie permet également l'utilisation d'un filtre spatio-temporel de décomposition en valeur singulière (SVD) très efficace [43]. Ce filtrage SVD est très important pour filtrer le «signal statique» provenant des tissus. Grâce à ce dernier, on isole le signal de bulle et le rapport signal à bruit est rehaussé.

Ainsi, plus la cadence d'imagerie est élevée, meilleure sera la qualité de l'imagerie ULM.

3.4 Preuve de concept clinique pour l'imagerie ULM transcrânienne

3.4.1 Etude clinique

Soulioti et al., et O'Reilly ont déjà montré *in vitro* les capacités de l'ULM à imager à travers des crânes humains avec des résolutions très intéressantes [44,45]. Très récemment Demené, Robin et al. ont publié une preuve de concept clinique d'imagerie ULM transcrânienne. Les microbulles et les techniques d'ULM ont permis d'augmenter la sensibilité et la résolution du système d'imagerie ultrasonore afin de réaliser des angiogrammes cérébraux jusqu'alors réservé aux modalités CT-scan et IRM, cf. partie 1.3. Une sonde linéaire pilotée à 2MHz a été utilisée pour imager un champ de vu conique à travers la fenêtre acoustique temporale, Figure 25 a,b). Les aberrations liées au passage du

crâne ont été corrigées à partir de la détection du front d'onde dans les signaux RF provenant de la rétrodiffusion de bulles singulières. Les images obtenues permettent d'imager la morphologie et l'hémodynamique de vaisseaux sanguins cérébraux dans un plan 2D, avec une résolution pouvant aller jusqu'à 25 μ m.

Une carte de densité de bulles ULM acquise sur 24s au cours de leur étude clinique est visible, Figure 25c). L'accroissement de sensibilité (nouveau vaisseau visible) et de résolution est indéniable en comparaison avec une acquisition de Doppler transcrânien conventionnel Figure 25d). Des petits vaisseaux sanguins (indiqués par les flèches bleues) d'une centaine de micromètres de diamètre sont visibles Figure 25e).

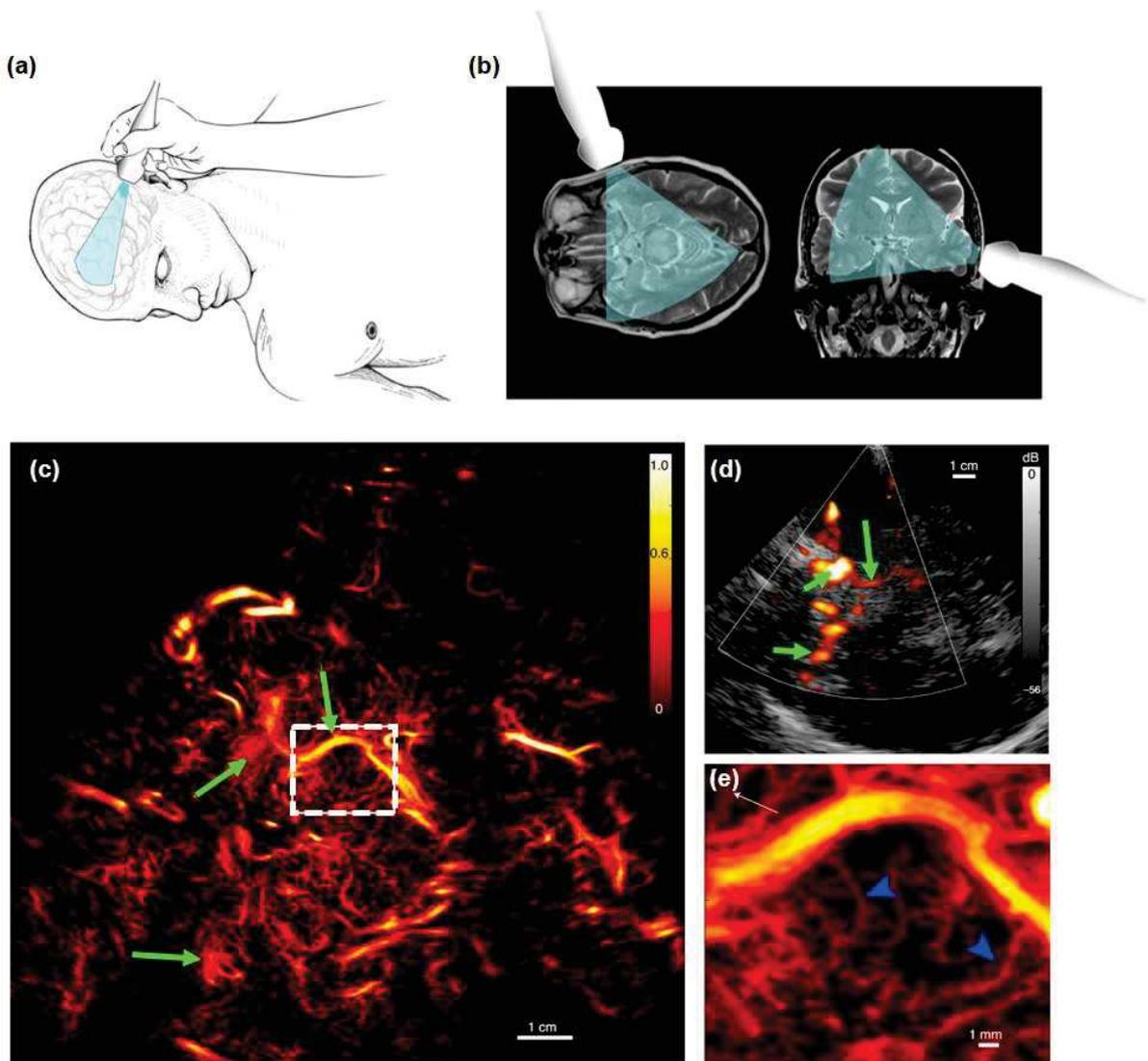


Figure 25 : ULM transcrânien révélant les vaisseaux sanguins cérébraux de patients adultes. a) Positionnement de la sonde linéaire (phased array XP 5-1, Supersonic Imagine) sur la fenêtre acoustique temporelle. b) Champ de vue approximatif de l'imagerie dans le plan transverse (gauche) et coronal (droite) du cerveau. c) Image ULM de densité de bulle après tracking sur 45s d'acquisition. d) Image Doppler conventionnel, dans le même plan d'imagerie que c). e) Agrandissement de la carte de densité c) correspondant au carré blanc de l'image. [Adapté de Demené C. et al, 2021, Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients, Nat Biomed Eng]

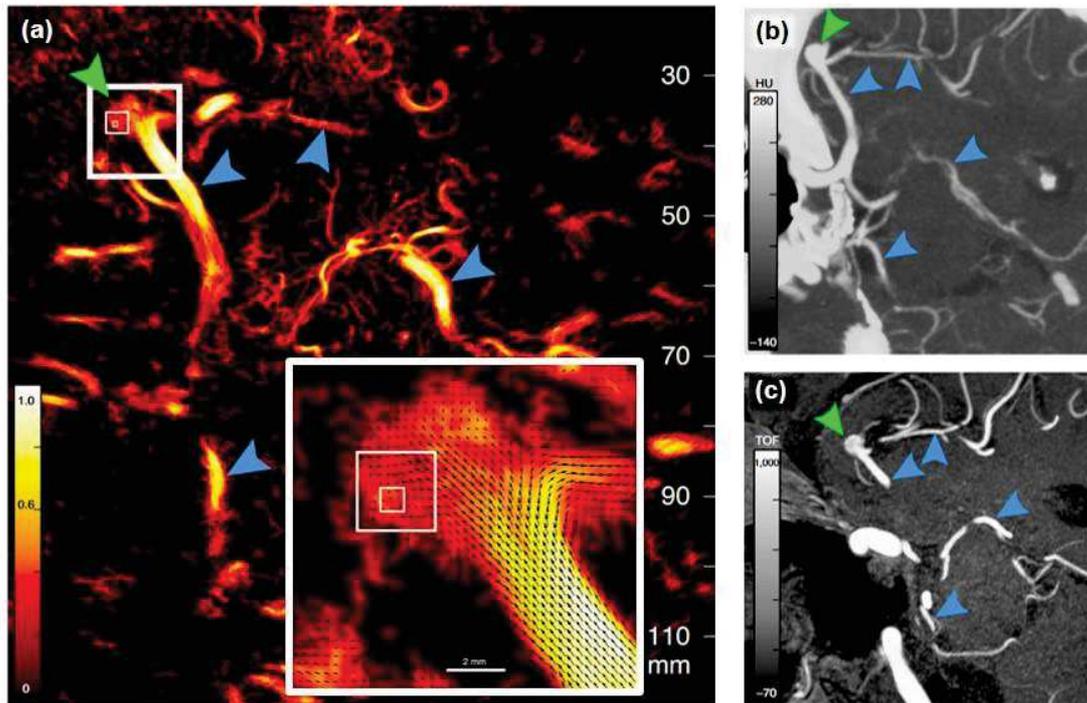


Figure 26 : Pertinence clinique de l'ULM transcrânien dans le diagnostic d'anévrisme. a) ULM (24s d'acquisition) d'une section de cerveau d'un patient diagnostiqué avec un anévrisme (pointée par la flèche verte), et l'agrandissement sur ce dernier avec la superposition du champ de vitesse. On peut notamment voir dans l'agrandissement un vortex du champ de vitesse au niveau de l'anévrisme. b) Image CT et image IRM TOF c) du plan d'imagerie correspondant à a). Les flèches bleues repèrent les mêmes vaisseaux sur les différentes modalités d'imagerie. [Adapté de Demené C. et al, 2021, Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients, Nat Biomed Eng]

En plus de prouver les capacités d'imagerie ULM transcrânienne, Demené et al. ont montré les possibilités cliniques de l'utilisation de l'ULM transcrânienne. Ils ont notamment comparé les différentes modalités d'imagerie CT-scan, IRM et ULM transcrânien. L'ULM permet d'atteindre des résolutions bien supérieures au CT-scan et à l'IRM : des petits vaisseaux invisibles avec ces dernières modalités sont révélés sur la carte de densité ULM, Figure 26.

L'ULM permet également d'accéder aux champs de vitesses dans les vaisseaux sanguins. Ces informations de vitesse sont nouvelles en imagerie cérébrale (cf. partie 1.3), et pourraient donner lieu à l'établissement de nouveaux bio-marqueurs de diagnostic. Une image d'un anévrisme montre la présence du vortex dans le champ de vitesses du flux sanguin, Figure 26a).

3.4.2 Limitations de l'imagerie 2D : diagnostic & dépistage

Cette preuve de concept est remarquable, et offre un nouvel outil de diagnostic pour les cliniciens. Néanmoins, certaines limitations demeurent pour que l'ULM transcrânien soit pleinement accepté dans une pratique clinique.

Dans un premier temps, l'imagerie 2D est une projection d'une fine tranche 3D dans un plan 2D (cf. partie 2.2.1). Cette projection induit des incertitudes sur la position des bulles et dégrade la qualité

de l'image (notamment pour les petits vaisseaux). L'évaluation des vitesses est également projetée dans le plan, les quantifications et leurs interprétations peuvent donc être délicates et induire des erreurs dans certains cas.

L'acquisition d'une image ULM requiert environ 1min d'acquisition, ainsi le placement de la sonde pour trouver la localisation d'une pathologie à partir d'une imagerie CT ou IRM est longue, fastidieuse (même si on peut se servir du Doppler conventionnel), et requiert un savoir-faire. L'opérateur-dépendance est donc importante. Par ailleurs, en se basant sur les modalités 3D de l'IRM/CT-scan pour détecter des anomalies, l'ULM ne fera que compléter un diagnostic déjà préétabli et limité par la résolution de l'IRM/CT-scan.

Pour pouvoir détecter une anomalie ex nihilo avec l'ULM 2D, il faudrait alors acquérir plusieurs centaines de plans pour balayer un large volume. Ce procédé demanderait donc plusieurs heures d'acquisition. Ceci poserait des problèmes d'injection de bulles dont les quantités sont limitées, une complexité clinique et une accessibilité limitée.

La sensibilité de l'imagerie ULM transcrânienne est encore limitée malgré la forte échogénicité des microbulles. Il reste obligatoire d'imager à travers les fenêtres acoustiques. Ces fenêtres acoustiques de quelques cm² limitent les champs de vue de l'imagerie ultrasonore et imposent l'utilisation de sondes de petites ouvertures, limitant également la sensibilité et la résolution dans la profondeur de l'image. Par ailleurs, l'opacité des fenêtres acoustiques aux ultrasons dépend d'un patient à l'autre, si bien que pour certains patients la sensibilité de l'imagerie ULM n'est pas suffisante.

On comprend alors que l'implémentation de l'imagerie 3D est obligatoire pour que l'ULM transcrânien soit pleinement acceptée dans une pratique clinique. Par ailleurs, un besoin accru de sensibilité est nécessaire. Ces deux conditions permettraient alors à l'ULM transcrânien d'être utilisé comme un outil de dépistage et de diagnostic d'anomalies du réseau vasculaire cérébral au même titre que les modalités d'imagerie CT-scan/IRM, mais avec une information supplémentaire sur l'hémodynamique et avec une résolution micrométrique.

Dans la partie suivante, nous nous intéresserons aux problématiques de l'imagerie 3D et nous étudierons les différentes solutions existantes pour faire de l'ULM 3D. Nous verrons si ces solutions peuvent être appliquées à l'imagerie transcrânienne clinique de dépistage et de diagnostic.

4 Vers l'imagerie ULM 3D

4.1 Besoins et challenge du 3D

L'imagerie 3D ultrarapide s'est développée dans les années 2010 grâce aux avancées technologiques des scanners ultrarapides programmables [46–49]. Des avancées remarquables ont été rendues possible grâce à l'utilisation de près d'un millier de voies en émission/réception [48,50,51].

Alors qu'en imagerie 2D le nombre de transducteurs augmente proportionnellement avec l'ouverture spatiale des sondes, leur nombre varie à la puissance 2 dans le cas des sondes matricielles 2D (pour une ouverture équivalente dans les 2 directions du plan latérale de la sonde). Le nombre de voies entre le scanner et la sonde matricielle explose très vite avec l'augmentation de la surface de la matrice 2D. En plus du développement technique que cela requiert (miniaturisation des connexions et des composants électroniques), une gestion d'un flux très important de données est nécessaire. Ce

flux de données limite le temps d'acquisition ; soit à cause d'un espace de stockage limité, soit à cause d'un débit limité (notamment au niveau du débit de calcul au cours de la reconstruction d'image : étape préliminaire au stockage).

La réduction du nombre de voies constitue un axe de recherche important dans la communauté scientifique, différentes technologies ont été explorées comme la technologie RCA [52–55], les solutions sparse [56,57], les circuits intégrés et le *micro-beamforming* [15], ou encore les sondes multiplexées [58], pour réduire le nombre de voies.

Par ailleurs, plus un système d'imagerie comporte un nombre important de voies, et plus ce dernier est volumineux, réduisant le caractère portatif de l'imagerie ultrasonore.

La sensibilité est un challenge important en imagerie 3D (et d'autant plus en imagerie transcrânienne). Car, contrairement à l'imagerie 2D, les surfaces actives des éléments impliqués en imagerie 3D sont plus petites. De plus, les matrices 2D ne bénéficient pas de la focalisation de l'énergie en élévation, comme les sondes linéaires en imagerie 2D. La plus faible sensibilité des solutions 3D par rapport aux solutions 2D, réduisent généralement la profondeur d'imagerie.

Nous allons dans la prochaine partie balayer l'état de l'art des différentes solutions d'imagerie 3D ULM, afin de voir si une de ces solutions conviendrait pour une application transcrânienne clinique. Nous nous baserons sur deux critères : la sensibilité et le volume d'imagerie accessible.

4.2 Solutions proposées et limitations

4.2.1 Sondes linéaires multiples

Une première solution proposée par Christensen-Jeffries et al. consiste à utiliser 2 sondes linéaires perpendiculairement, (Figure 27a). Il est alors possible de reconstruire une image ULM 3D dans l'intersection des deux champs de vue des sondes linéaires [59].

Ce système est très limité pour une application transcrânienne : le positionnement des sondes à travers les fenêtres acoustiques (obligatoire, cf. 3.4.2), semble compliqué et le volume d'imagerie serait beaucoup trop restreint pour être utilisé dans une application de dépiégeage.

4.2.2 Matrices 2D denses

Les matrices denses 2D (multiplexée ou non), sont des solutions conventionnelles pour faire de l'imagerie 3D. De remarquables résultats d'ULM 3D ont été démontrés *in vitro* [60], puis sur le petit animal [61,33,33].

L'utilisation de petits éléments de l'ordre de $\lambda \times \lambda$ et la limitation du nombre de transducteurs (pouvant néanmoins atteindre les 1024 éléments) imposent aux matrices denses des petites ouvertures spatiales. Par ailleurs, ces matrices 2D sont connues pour être moins sensibles que les sondes linéaires, car ces dernières bénéficient d'une plus grande surface active par élément (dimension en élévation $\gg \lambda$) et d'une focalisation de l'énergie acoustique dans le plan d'imagerie, contrairement au matrice 2D (petit élément divergent).

Pour une application transcrânienne, la sensibilité des matrices 2D denses semble faire défaut. Par ailleurs, le champ de vue serait au mieux conique (avec l'utilisation d'ondes divergentes, la dissipation d'énergie à l'émission est plus importante), au pire dans l'axe de la sonde parallélépipédique (utilisation d'onde planes), et contraint par le positionnement des fenêtres acoustiques.

En plus de la sensibilité et du champ de vue limité, la petite ouverture de la sonde réduit la résolution de l'imagerie.

4.2.3 Matrices 2D « Sparse »

Une autre solution pour augmenter le champ de vue et la résolution par rapport aux matrices denses est d'utiliser des matrices 2D *sparse*. La technique consiste à sous-échantillonner l'ouverture, en distribuant de manière éparsée un nombre limité de petits transducteurs sur la surface de la sonde [56]. Un exemple de distribution d'éléments est illustré Figure 27b). Cette technique permet d'obtenir une imagerie 3D large champ avec des performances très intéressantes [49,57,62].

Néanmoins, l'utilisation de petits éléments limite la sensibilité de l'imagerie. Et pour se distinguer des matrices denses, les solutions *sparse* ne permettraient pas l'utilisation des fenêtres acoustiques (surface des fenêtres < surface matrice *sparse*), réduisant d'autant plus la sensibilité. La solution *sparse* ne disposerait donc pas d'assez de sensibilité pour pouvoir faire de l'ULM 3D sur un large champ de vue.

4.2.4 Matrices avec adressage lignes colonnes (RCA)

Une autre manière d'augmenter la surface de la sonde tout en limitant le nombre de voies est d'utiliser la technologie RCA (*row-column addressed*). Une illustration de cette technologie est présentée Figure 27d). Jensen et al. ont montré l'application des matrices RCA à l'imagerie ULM 3D [63].

Les matrices RCA ont une architecture électronique « en sandwich » particulière, ce qui induit une sensibilité diminuée par rapport aux matrices 2D dense [55].

Par ailleurs, la longueur de cohérence du crâne (qui diminue avec l'augmentation de la fréquence) est de l'ordre de 1cm à 1MHz [64,65]. La sommation brute des signaux rétrodiffusés le long d'une « barrette RCA » sur une distance supérieure à cette longueur de cohérence sera dite incohérente. Au-delà de cette longueur, les signaux seront aberrés, l'image sera alors floutée et compliquée à corriger. Cette caractéristique limite donc l'ouverture des matrices RCA à la longueur de cohérence du crâne.

Les solutions RCA présentent une sensibilité limitée et ne permettent pas d'être utilisées sur une grande ouverture en application transcrânienne. Cette solution n'est donc pas adaptée à notre but clinique.

4.2.5 Sonde Hémisphérique

L'idée de l'utilisation d'une sonde hémisphérique découle du constat que les petits éléments ne permettent pas d'émettre ou de recevoir suffisamment d'énergie pour pouvoir franchir la barrière du crâne. Inspiré des applications de thérapie transcrânienne [66], O'Reilly et al. ont introduit l'utilisation de larges éléments ($>\lambda$) pour augmenter la sensibilité de leur imagerie d'ULM 3D [44]. L'inconvénient des larges éléments est qu'ils sont très directifs : le champ de vue d'un élément unique est collimaté autour de son axe axial. La qualité de focalisation est donc réduite si la sonde est plane. La solution pour pallier ce problème est de reconstruire une focalisation géométriquement, en plaçant les larges éléments sur une demi-sphère, Figure 27b). La focalisation est alors optimale au centre de la sphère : que l'on appelle aussi centre de focalisation géométrique.

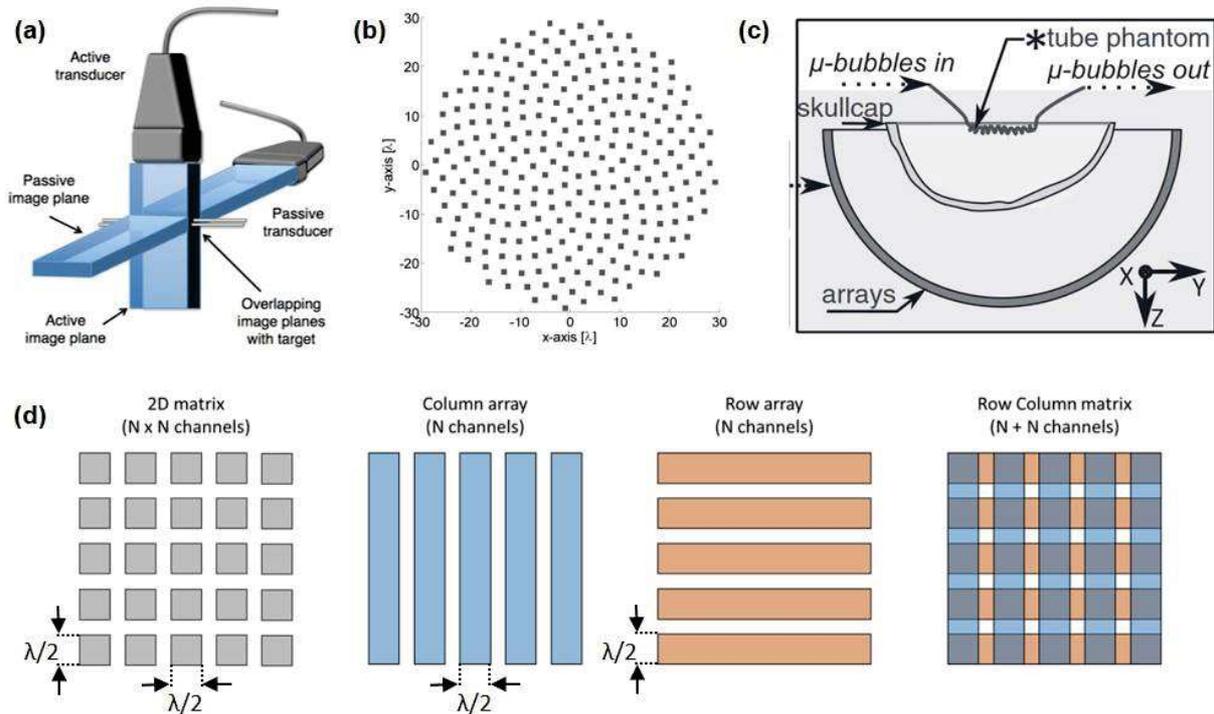


Figure 27 : Différentes solutions de sondes ultrasonores pour l'imagerie ULM 3D. a) Schéma de solution multi-sondes linéaires proposée par Christensen-Jeffries et al 2017, IEEE Trans. Ultrason [figure tirée de leur publication]. b) Disposition de petits éléments pour une solution de matrice 2D sparse [Ramalli et al. 2015 Density-tapered spiral arrays for ultrasound 3-D imaging, IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.]. c) Schéma expérimental de la sonde hémisphérique proposée par O'Reilly et al. 2013, Medical Physics [figure tirée de leur publication]. d) Illustration du principe des matrices RCA et du réduction de nombre de voies, à ouverture constante, par rapport à une matrice 2D dense (à gauche) [adaptée de Flesch et al. 2017 4D in vivo ultrafast ultrasound imaging using a row-column addressed matrix and coherentlycompounded orthogonal plane waves, Phys. Med. Biol.].

Le principal inconvénient de cette technique est que le volume d'imagerie reste limité autour du centre de focalisation géométrique. Malgré l'excellente sensibilité de cette technique, la limitation du volume d'imagerie rend cette solution inadaptée pour une utilisation clinique.

4.3 Une nouvelle idée : les larges éléments avec lentilles acoustiques divergentes

4.3.1 Une solution venant de l'imagerie opto-acoustique : état de l'art

L'imagerie photoacoustique ou opto-acoustique est une modalité d'imagerie médicale qui utilise l'excitation optique et la détection acoustique pour générer des images de structures tissulaires basées sur l'absorption optique dans les tissus imagés [67]. Les ondes ultrasonores générées sont de faibles intensités et la sensibilité de détection est un enjeu important en imagerie photoacoustique.

Le concept d'utilisation de lentilles divergentes a été introduit par Li C. et al. en 2008, le nommant « negative lens concept », en opposition aux lentilles convergentes (*positive lens*) classiquement utilisées pour focaliser le champ de pression en photoacoustique de microscopie (PAM).

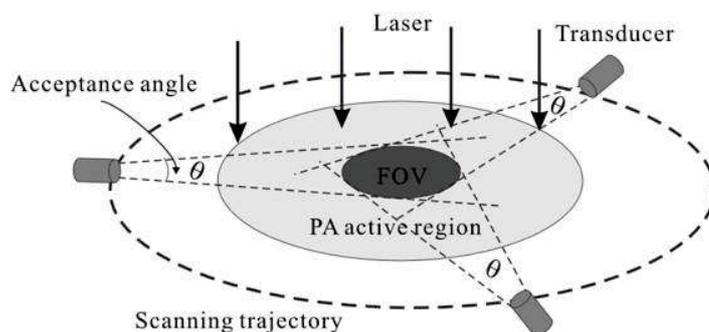


Figure 29 : Champ de vision (FOV) de l'imagerie photoacoustique par tomographie, contraint par la directivité θ des larges transducteurs. [Li C. et al. 2008, Negative lens concept for photoacoustic tomography, Physical Review E]

Tout comme O'Reilly et al., l'idée d'utiliser des larges éléments pour augmenter la sensibilité de l'imagerie (cf. partie précédente 4.2.5) a aussi été employée dans le domaine de la photoacoustique par tomographie (PAT). La reconstruction d'image est différente en PAT qu'en imagerie par ultrason, mais le principe est le même : l'image est reconstruite à l'intersection des champs de vue des transducteurs. Ainsi, la grande directivité des larges éléments réduit le champ de vue (même problème que la sonde hémisphérique partie 4.2.5), cf. Figure 29.

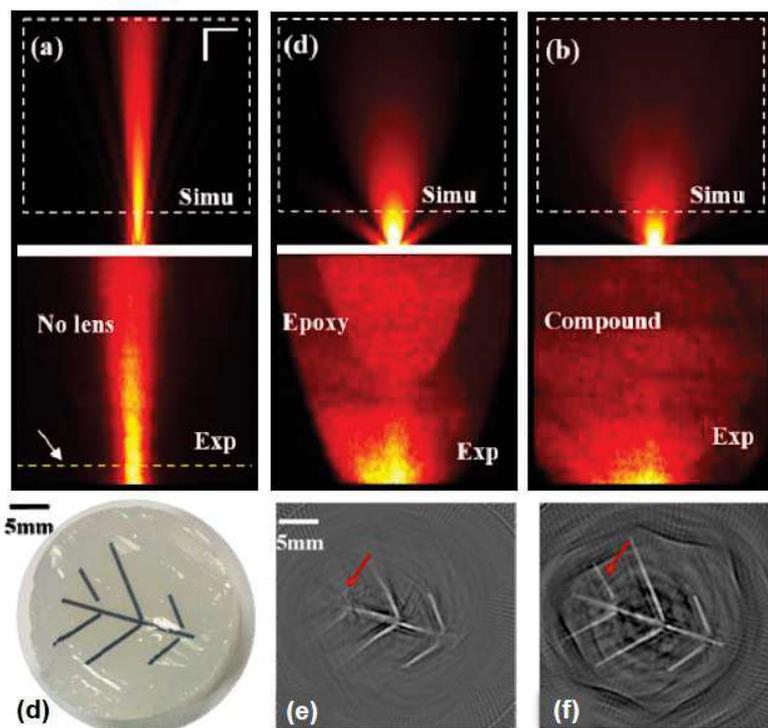


Figure 28 : Utilisation de différents designs de lentilles divergentes devant un large transducteur acoustique pour l'imagerie photoacoustique par tomographie. Champs de pressions simulés (haut) et mesurés expérimentalement (bas) d'un large élément sans lentille a), avec lentille convexe en époxy b), et avec lentille compound epoxy/PDMS c). d) Photo du fantôme imagé, l'image correspondante sans lentille e), et avec lentille compound f). [Adaptée de Yang S. et al. 2017, Design and evaluation of a compound acoustic lens for photoacoustic computed tomography, Biomedical Optics Express]

Pour pallier le problème de directivité des éléments qui limite le champ de vue, plusieurs groupes ont proposé d'apposer des lentilles acoustiques divergentes sur les larges transducteurs ultrasonores [68–71].

Yang et al. ont notamment réalisé une vaste étude sur différents designs de lentille pour l'imagerie PAT. Les principaux résultats sont présentés Figure 28. Ils introduisent notamment une lentille dite compound, et la comparent à une lentille convexe en époxy permettant d'augmenter l'angle d'ouverture à -6dB (diminuer la directivité) d'un large transducteur de 6mm de diamètre (9λ), de 14° sans lentille, 36° avec lentille en époxy et 55° avec lentille compound. Nous détaillerons les différents designs de lentilles divergentes dans la prochaine partie 4.3.3.

Ces concepts n'ont jamais été utilisés en imagerie ultrasonore en émission/réception. Néanmoins, nous verrons dans la prochaine partie d'intéressants résultats sur l'utilisation d'une lentille divergente unique pour augmenter le champ de vue des sondes échographique RCA.

4.3.2 Lentille divergente : un autre registre d'utilisation pour augmenter le champ de vue des sondes RCA

Les matrices RCA, introduites précédemment partie 4.2.4, présentent des limitations de champ de vue. En effet, la dimension des éléments impose un champ de vue rectiligne en face de la sonde. Une première solution introduite par Joyce et al. a été de rendre la surface de la sonde convexe pour augmenter le champ de vue [52]. La fabrication des sondes RCA convexes est néanmoins compliquée. Joyce et Lockwood ont alors proposé d'utiliser une lentille acoustique concave divergente, faite de RTV11 (vitesse du son $<1540\text{m/s}$) [72], pour augmenter le champ de vue, Figure 30. La concavité de la lentille n'est en réalité pas pratique pour l'imagerie, car elle peut introduire des réflexions parasites avec emprisonnement de bulles d'air dans sa concavité. Engholm et Bouzari ont alors proposé l'utilisation de lentille convexe ou compound pour rendre la surface de la sonde convexe ou plane [73,74].

Dans un autre registre d'utilisation, l'utilisation d'une lentille divergente pour augmenter le champ de vue des sondes RCA a aussi été investiguée pour l'imagerie par ultrason. Néanmoins, leur

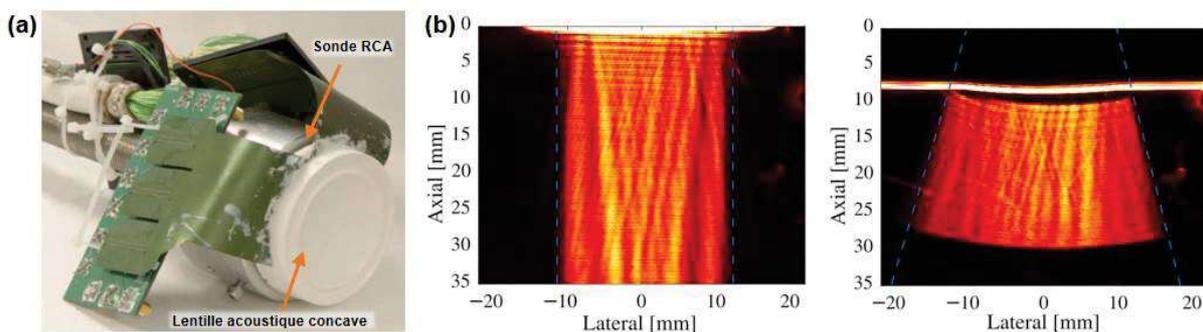


Figure 30 : Utilisation d'une lentille acoustique divergente pour augmenter le champ de vue d'une matrice RCA plane. a) Photo de la sonde RCA de Joyce et al., avec une lentille divergente concave [adaptée de leur publication]. Mesure du champ de pression acoustique transmis avec une sonde RCA plane sans lentille (gauche) et avec lentille divergente (droite). [Bouzari, H et al. 2018 Curvilinear 3-D Imaging Using Row–Column-Addressed 2-D Arrays With a Diverging Lens: Phantom Study, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control]

utilisation est adressée à l'ensemble de la sonde, et non aux éléments individuels comme vu précédemment.

Dans la prochaine partie, nous allons expliquer le principe physique des lentilles acoustiques et présenter les différents designs convexe/concave/compound possibles pour faire diverger le champ acoustique d'un transducteur.

4.3.3 Principe physique

A l'interface de deux milieux 1 vers 2, de vitesse du son c_1 et c_2 , un phénomène de réfraction est observé. De la même manière qu'en optique, les directions de propagation de l'onde plane incidente et réfractée à l'interface, suivent les lois de Snell-Descartes [eq. 10].

On définit l'angle α_1 entre la direction de propagation de l'onde incidente et la normale à l'interface. De même, on définit l'angle α_2 entre la direction de propagation de l'onde réfractée et la normale à l'interface, Figure 31.

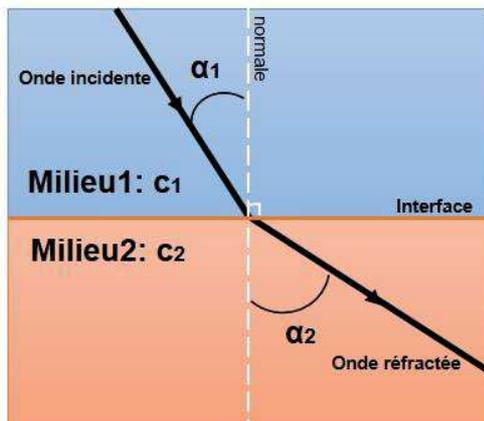
Dans le cas où $c_1 > c_2$, l'onde réfractée s'écarte de la normale par rapport à l'onde incidente : $\alpha_2 > \alpha_1$. C'est le cas dans le schéma Figure 31.

Dans le cas où $c_1 < c_2$, l'onde réfractée se rapproche de la normale par rapport à l'onde incidente : $\alpha_2 < \alpha_1$.

Le phénomène de réfraction peut alors être utilisé pour créer une lentille qui fera diverger l'onde acoustique émise d'un transducteur. Plusieurs designs, de concavités différentes sont possibles selon les matériaux utilisés dans la composition de la lentille, Figure 32.

Nous avons représenté le rayon acoustique émis par un transducteur (en rouge). Le mode de déformation du transducteur va induire une onde plane perpendiculairement à sa surface. Localement, le front d'onde va alors suivre le tracé de rayon schématisé Figure 32. Il en résulte une divergence de la direction de propagation de l'onde par rapport à la direction d'émission.

Le sens de propagation réversible : dans les deux sens le « chemin acoustique » est le même. Ainsi, « le chemin en réception » est le même sur la Figure 32, pour une onde plane dont la direction de propagation est alignée avec le tracé rouge.



$$\frac{\sin(\alpha_1)}{c_1} = \frac{\sin(\alpha_2)}{c_2} \quad [10]$$

Figure 31 : Schéma d'illustration de la loi de Snell-Descartes

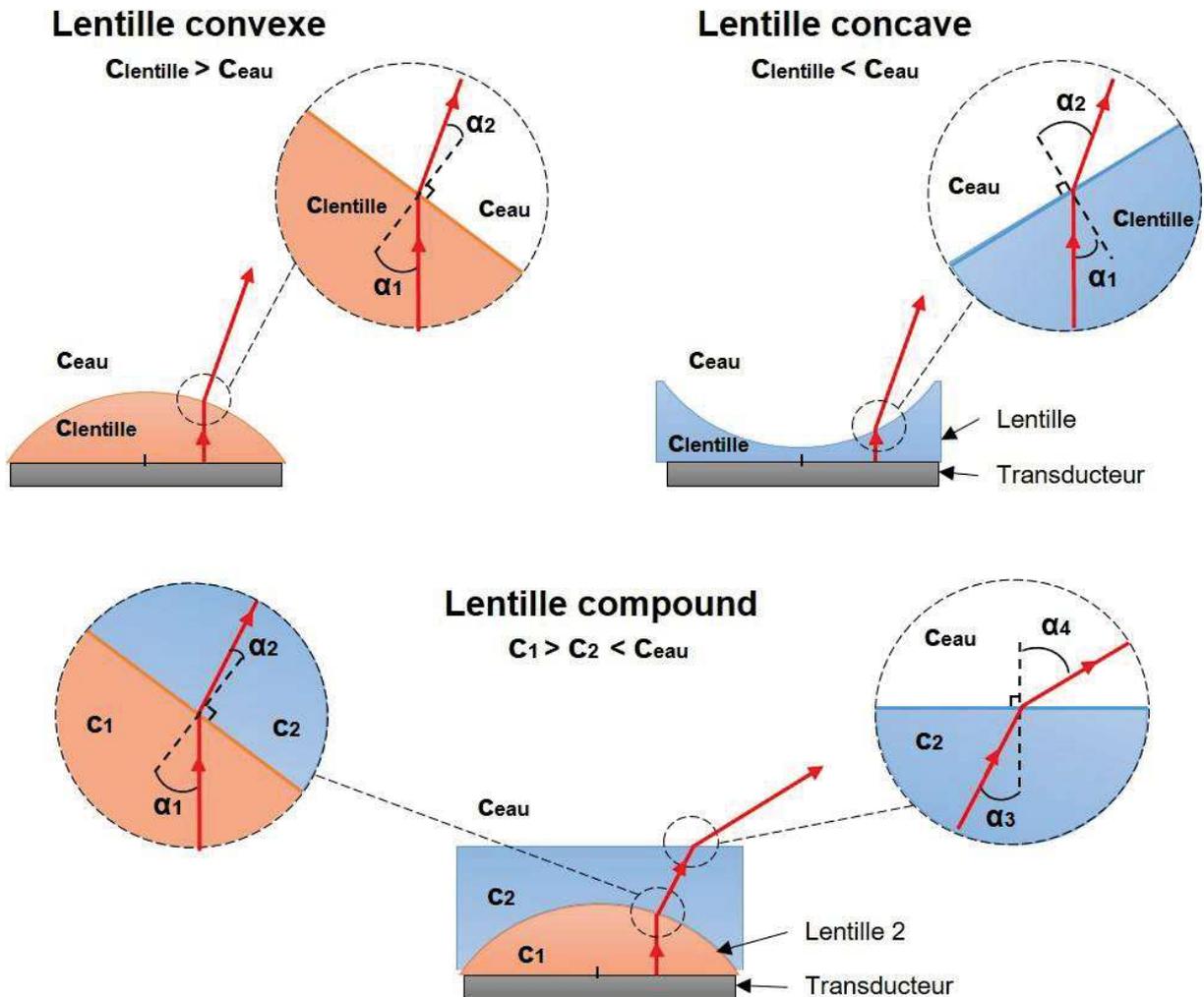


Figure 32 : Différents designs de lentilles acoustiques divergentes. Un rayon acoustique représenté en rouge est émis d'un transducteur, et est réfracté à l'interface des milieux rencontré.

4.3.4 Une utilisation des lentilles divergentes pour l'ULM 3D transcrânien ?

L'utilisation de larges éléments munis de multi-lentilles divergentes est une piste intéressante pour pouvoir faire de l'imagerie ULM 3D transcrânienne. Les larges éléments permettraient d'obtenir une bonne sensibilité pour pouvoir surmonter l'atténuation du crâne, et les lentilles divergentes nous autoriseraient à ne pas utiliser de focalisation géométrique (cf. 4.2.5) pour reconstruire une image. Il serait alors possible d'imager de larges volumes avec un nombre restreint d'éléments...

Les travaux de cette thèse tenteront d'éclaircir les hypothèses établies dans cette partie.

5 Objectifs de la thèse

L'objectif principal de cette thèse consiste à développer un nouveau concept de sonde à larges éléments pour l'ULM 3D transcrânien afin que ce dernier réponde aux besoins cliniques. L'acceptation clinique de ce nouveau concept se base sur la résolution d'imagerie, la sensibilité et le large volume 3D d'imagerie.

Notre objectif sera de pouvoir imager le système vasculaire cérébral en entier à des résolutions d'environ $100\mu\text{m}$ pour pouvoir imager les plus petits vaisseaux.

Le manuscrit se construit autour de cet objectif, et s'organise en trois parties :

5.1 Proposer une nouvelle solution pour la microscopie de localisation transcrâniale ultrasonore 3D large champ

Le premier objectif de cette thèse sera d'établir les paramètres acoustiques d'une nouvelle sonde pour imager en transcrânien un large volume 3D. Nous reviendrons en partie sur les limitations physiques vues dans ce premier chapitre pour définir la fréquence de travail. Nous choisirons également une taille de transducteur et étudierons, via des simulations numériques, les champs acoustiques individuels et collectifs des éléments de la sonde larges éléments multi-lentilles. Nous comparerons les résultats avec des sondes équivalentes, mais composées de petits et larges éléments sans lentille.

Enfin, nous simulerons l'imagerie de diffuseurs isolés dans un contexte d'atténuation transcrânienne, pour étudier la capacité d'imagerie des différentes sondes petits et larges éléments sans ou avec multi-lentilles divergentes

5.2 Développer un outil de simulation pour l'ULM 3D

Suite aux résultats de la première partie, nous simulerons une imagerie d'ULM 3D transcrânienne. Plus largement, nous proposerons un pipeline de simulation d'ULM permettant le test de nouvelles idées en ULM. Nous utiliserons ce pipeline pour le test de notre nouvelle sonde. Nous comparerons les images ULM des 3 sondes précédemment étudiées, d'un fantôme de flux provenant d'une architecture de réseau vasculaire réel. Enfin, nous quantifierons les capacités d'imagerie de la sonde multi-lentilles à larges éléments sur un fantôme synthétique de flux de bulles.

5.3 Valider expérimentalement le concept de sonde à large éléments multi-lentilles

En dernière partie, nous tenterons de valider les résultats vus en simulation. Pour ceci, nous verrons la construction d'un prototype de sonde. Ce prototype permettra l'étude des champs acoustiques individuels et collectifs des petits éléments et larges éléments sans et avec lentilles divergentes. Nous étudierons les propriétés acoustiques d'une lentille divergente convexe et compound.

L'imagerie du prototype multi-lentilles à larges éléments sera étudiée, en champ libre dans une cuve d'eau et en transcrânien à travers un crâne humain. Enfin, des expériences d'ULM 3D *in vitro* seront menées pour prouver les capacités d'imagerie transcrânienne de notre nouveau concept.

6 Références du chapitre

- [1] Feigin V L, Stark B A, Johnson C O, Roth G A, Bisignano C, Abady G G, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abedi V, Abualhasan A, Abu-Rmeileh N M, Abushouk A I, Adebayo O M, Agarwal G, Agasthi P, Ahinkorah B O, Ahmad S, Ahmadi S, Ahmed Salih Y, Aji B, Akbarpour S, Akinyemi R O, Al Hamad H, Alahdab F, Alif S M, Alipour V, Aljunid S M, Almustanyir S, Al-Raddadi R M, Al-Shahi Salman R, Alvis-Guzman N, Ancuceanu R, Anderlini D, Anderson J A, Ansar A, Antonazzo I C, Arabloo J, Ärnlöv J, Artanti K D, Aryan Z, Asgari S, Ashraf T, Athar M, Atreya A, Ausloos M, Baig A A, Baltatu O C, Banach M, Barboza M A, Barker-Collo S L, Bärnighausen T W, Barone M T U, Basu S, Bazmandegan G, Beghi E, Beheshti M, Béjot Y, Bell A W, Bennett D A, Bensenor I M, Bezabhe W M, Bezabih Y M, Bhagavathula A S, Bhardwaj P, Bhattacharyya K, Bijani A, Bikbov B, Birhanu M M, Bloor A, Bonny A, Brauer M, Brenner H, Bryazka D, Butt Z A, Caetano dos Santos F L, Campos-Nonato I R, Cantu-Brito C, Carrero J J, Castañeda-Orjuela C A, Catapano A L, Chakraborty P A, Charan J, Choudhary S G, Chowdhury E K, Chu D-T, Chung S-C, Colozza D, Costa V M, Costanzo S, Criqui M H, Dadras O, Dagnew B, Dai X, Dalal K, Damasceno A A M, D'Amico E, Dandona L, et al 2021 Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 *The Lancet Neurology* **20** 795–820
- [2] Ostrom Q T, Cioffi G, Waite K, Kruchko C and Barnholtz-Sloan J S 2021 CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018 *Neuro-Oncology* **23** iii1–105
- [3] Suetens P 2017 *Fundamentals of Medical Imaging* (Cambridge University Press)
- [4] Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M and Wieben O 2012 4D flow MRI *J. Magn. Reson. Imaging* **36** 1015–36
- [5] Purkayastha S and Sorond F 2013 Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application *Semin Neurol* **32** 411–20
- [6] Jain R K 2005 Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy *Science* **307** 58–62
- [7] Goel S, Duda D G, Xu L, Munn L L, Boucher Y, Fukumura D and Jain R K 2011 Normalization of the Vasculature for Treatment of Cancer and Other Diseases *Physiological Reviews* **91** 1071–121
- [8] Stolz B J, Kaeppler J, Markelc B, Braun F, Lipsmeier F, Muschel R J, Byrne H M and Harrington H A 2022 Multiscale topology characterizes dynamic tumor vascular networks *Sci. Adv.* **8** eabm2456
- [9] Tole N M and Ostensen H 2005 *Basic physics of ultrasonographic imaging* (Geneva: World Health Organization)
- [10] Foster F S, Harasiewicz K A and Sherar M D 2000 A history of medical and biological imaging with polyvinylidene fluoride (PVDF) transducers *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **47** 1363–71
- [11] Zhou Q, Lam K H, Zheng H, Qiu W and Shung K K 2014 Piezoelectric single crystal ultrasonic transducers for biomedical applications *Progress in Materials Science* **66** 87–111
- [12] Zhang Q, Lewin P A and Bloomfield P E 1997 F Transducers-A Performance comparison of Single-Layer and multilayer Structures **44** 9
- [13] Mihajlovic N 2021 A European MEMS Ultrasound Benchmark
- [14] Yeh D T, Oralkan O, Wygant I O, O'Donnell M and Khuri-Yakub B T 2006 3-D ultrasound imaging using a forward-looking CMUT ring array for intravascular/intracardiac applications *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **53** 1202–11
- [15] Matrone G, Savoia A S, Terenzi M, Caliano G, Quaglia F and Magenes G 2014 A Volumetric CMUT-Based Ultrasound Imaging System Simulator With Integrated Reception and μ -Beamforming Electronics Models *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **54** c1–2

- [16] Matrone G, Savoia A S, Caliano G and Magenes G 2015 The Delay Multiply and Sum Beamforming Algorithm in Ultrasound B-Mode Medical Imaging *IEEE Trans. Med. Imaging* **34** 940–9
- [17] Lediju M A, Trahey G E, Byram B C and Dahl J J 2011 Short-Lag Spatial Coherence of Backscattered Echoes: Imaging Characteristics *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **58** 1377–88
- [18] Bamber J C 2005 Attenuation and Absorption *Physical Principles of Medical Ultrasonics* ed C R Hill, J C Bamber and G R ter Haar (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd) pp 93–166
- [19] Food and Drug Administration 2008 Guidance for industry and FDA staff information for manufacturers seeking marketing clearance of diagnostic ultrasound systems and transducers
- [20] Morel D R, Schwieger I, Hohn L, Terretaz J, Llull J B, Cornioley Y A and Schneider M 2000 Human Pharmacokinetics and Safety Evaluation of SonoVue™, a New Contrast Agent for Ultrasound Imaging *Investigative Radiology* **35** 80
- [21] Sidhu P, Cantisani V, Dietrich C, Gilja O, Saftoiu A, Bartels E, Bertolotto M, Calliada F, Clevert D-A, Cosgrove D, Deganello A, D’Onofrio M, Drudi F, Freeman S, Harvey C, Jenssen C, Jung E-M, Klauser A, Lassau N, Meloni M, Leen E, Nicolau C, Nolsoe C, Piscaglia F, Prada F, Prosch H, Radzina M, Savelli L, Weskott H-P and Wijkstra H 2018 The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version) *Ultraschall in Med* **39** e2–44
- [22] Schneider M 1999 Characteristics of SonoVue™ *Echocardiography* **16** 743–6
- [23] Gorce J-M, Arditi M and Schneider M 2000 Influence of bubble size distribution on the echogenicity of ultrasound contrast agents: A study of SonoVue™ 661–71
- [24] de Jong N, Emmer M, van Wamel A and Versluis M 2009 Ultrasonic characterization of ultrasound contrast agents *Med Biol Eng Comput* **47** 861–73
- [25] Couture O, Hingot V, Heiles B, Muleki-Seya P and Tanter M 2018 Ultrasound Localization Microscopy and Super-Resolution: A State of the Art *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **65** 1304–20
- [26] Betzig E, Patterson G H, Sougrat R, Lindwasser O W, Olenych S, Bonifacino J S, Davidson M W, Lippincott-Schwartz J and Hess H F 2006 Imaging Intracellular Fluorescent Proteins at Nanometer Resolution *Science* **313** 1642–5
- [27] Hess S T, Girirajan T P K and Mason M D 2006 Ultra-High Resolution Imaging by Fluorescence Photoactivation Localization Microscopy *Biophysical Journal* **91** 4258–72
- [28] Rust M J, Bates M and Zhuang X 2006 Sub-diffraction-limit imaging by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM) *Nat Methods* **3** 793–6
- [29] Kuhn H W 1955 The Hungarian method for the assignment problem *Naval Research Logistics Quarterly* **2** 83–97
- [30] Munkres J 1957 Algorithms for the Assignment and Transportation Problems *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics* **5** 32–8
- [31] Solomon O, van Sloun R J G, Wijkstra H, Mischi M and Eldar Y C 2018 Exploiting flow dynamics for super-resolution in contrast-enhanced ultrasound
- [32] Tang S, Song P, Trzasko J D, Lowerison M, Huang C, Gong P, Lok U-W, Manduca A and Chen S 2020 Kalman Filter-Based Microbubble Tracking for Robust Super-Resolution Ultrasound Microvessel Imaging *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **67** 1738–51
- [33] Demeulenaere O, Sandoval Z, Mateo P, Dizeux A, Villemain O, Gallet R, Ghaleh B, Deffieux T, Deméné C, Tanter M, Papadacci C and Pernot M 2022 Coronary Flow Assessment Using 3-Dimensional Ultrafast Ultrasound Localization Microscopy *JACC: Cardiovascular Imaging*
- [34] Hingot V, Errico C, Heiles B, Rahal L, Tanter M and Couture O 2019 Microvascular flow dictates the compromise between spatial resolution and acquisition time in Ultrasound Localization Microscopy *Scientific reports* **9** 1–10

- [35] Huang C, Lowerison M R, Trzasko J D, Manduca A, Bresler Y, Tang S, Gong P, Lok U-W, Song P and Chen S 2020 Short Acquisition Time Super-Resolution Ultrasound Microvessel Imaging via Microbubble Separation *Sci Rep* **10** 6007
- [36] Kim J, Lowerison M R, Sekaran N V C, Kou Z, Dong Z, Oelze M L, Llano D A and Song P 2022 Improved Ultrasound Localization Microscopy Based on Microbubble Uncoupling via Transmit Excitation *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **69** 1041–52
- [37] Desailly Y, Pierre J, Couture O and Tanter M 2015 Resolution limits of ultrafast ultrasound localization microscopy *Phys. Med. Biol.* **60** 8723–40
- [38] Heiles B, Chavignon A, Hingot V, Lopez P, Teston E and Couture O 2022 Performance benchmarking of microbubble-localization algorithms for ultrasound localization microscopy *Nat Biomed Eng* **6** 605–16
- [39] Demené C, Robin J, Dizeux A, Heiles B, Pernot M, Tanter M and Perren F 2021 Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients *Nat Biomed Eng* **5** 219–28
- [40] Errico C, Pierre J, Pezet S, Desailly Y, Lenkei Z, Couture O and Tanter M 2015 Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging *Nature* **527** 499–502
- [41] Montaldo G, Tanter M, Bercoff J, Benech N and Fink M 2009 Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **56** 489–506
- [42] Tanter M and Fink M 2014 Ultrafast imaging in biomedical ultrasound *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **61** 102–19
- [43] Demene C, Deffieux T, Pernot M, Osmanski B-F, Biran V, Gennisson J-L, Sieu L-A, Bergel A, Franqui S, Correas J-M, Cohen I, Baud O and Tanter M 2015 Spatiotemporal Clutter Filtering of Ultrafast Ultrasound Data Highly Increases Doppler and fUltrasound Sensitivity *IEEE Transactions on Medical Imaging* **34** 2271–85
- [44] O'Reilly M A and Hynynen K 2013 A super-resolution ultrasound method for brain vascular mapping: Super-resolution ultrasound method for brain vascular mapping *Med. Phys.* **40** 110701
- [45] Soulioti D E, Espindola D, Dayton P A and Pinton G F 2020 Super-Resolution Imaging Through the Human Skull *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **67** 25–36
- [46] Kaczkowski P J and Daigle R E 2011 The Verasonics ultrasound system as a pedagogic tool in teaching wave propagation, scattering, beamforming, and signal processing concepts in physics and engineering. *The Journal of the Acoustical Society of America* **129** 2648–2648
- [47] Jensen J A, Holten-Lund H, Nilsson R T, Hansen M, Larsen U D, Domsten R P, Tomov B G, Stuart M B, Nikolov S I, Pihl M J, Yigang Du, Rasmussen J H and Rasmussen M F 2013 SARUS: A synthetic aperture real-time ultrasound system *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **60** 1838–52
- [48] Provost J, Papadacci C, Arango J E, Imbault M, Fink M, Gennisson J-L, Tanter M and Pernot M 2014 3D ultrafast ultrasound imaging *in vivo* *Phys. Med. Biol.* **59** L1–13
- [49] Boni E, Bassi L, Dallai A, Guidi F, Meacci V, Ramalli A, Ricci S and Tortoli P 2016 ULA-OP 256: A 256-Channel Open Scanner for Development and Real-Time Implementation of New Ultrasound Methods *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **63** 1488–95
- [50] Papadacci C, Pernot M, Couade M, Fink M and Tanter M 2014 High Contrast Ultrafast Imaging of the Human Heart *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **61** 288–301
- [51] Rabut C, Correia M, Finel V, Pezet S, Pernot M, Deffieux T and Tanter M 2019 4D functional ultrasound imaging of whole-brain activity in rodents *Nat Methods* **16** 994–7
- [52] M. Demore C E, Joyce A W, Wall K and Lockwood G R 2009 Real-time volume imaging using a crossed electrode array *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **56** 1252–61
- [53] Yen J T, Seo C H, Awad S I and Jeong J S 2009 A Dual-Layer Transducer Array for 3-D Rectilinear Imaging 17

- [54] Rasmussen M F, Christiansen T L, Thomsen E V and Jensen J A 2015 3-D imaging using row-column-addressed arrays with integrated apodization - part i: apodization design and line element beamforming *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* **62** 947–58
- [55] Flesch M, Pernot M, Provost J, Ferin G, Nguyen-Dinh A, Tanter M and Deffieux T 2017 4D invivo ultrafast ultrasound imaging using a row-column addressed matrix and coherentlycompounded orthogonal plane waves *Phys. Med. Biol.* **62** 4571–88
- [56] Trucco A 1999 Thinning and weighting of large planar arrays by simulated annealing *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **46** 347–55
- [57] Roux E, Varray F, Petrusca L, Cachard C, Tortoli P and Liebgott H 2018 Experimental 3-D Ultrasound Imaging with 2-D Sparse Arrays using Focused and Diverging Waves *Sci Rep* **8** 9108
- [58] Yu J, Yoon H, Khalifa Y M and Emelianov S Y 2020 Design of a Volumetric Imaging Sequence Using a Vantage-256 Ultrasound Research Platform Multiplexed With a 1024-Element Fully Sampled Matrix Array *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* **67** 248–57
- [59] Christensen-Jeffries K, Brown J, Aljabar P, Tang M, Dunsby C and Eckersley R J 2016 3-D In Vitro Acoustic Super-Resolution and Super-Resolved Velocity Mapping Using Microbubbles *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **64** 1478–86
- [60] Heiles B, Correia M, Hingot V, Pernot M, Provost J, Tanter M and Couture O 2019 Ultrafast 3D Ultrasound Localization Microscopy Using a 32x32 Matrix Array *IEEE Trans. Med. Imaging* **38** 2005–15
- [61] Chavignon A, Heiles B, Hingot V, Orset C, Vivien D and Couture O 2021 3D Transcranial Ultrasound Localization Microscopy in the Rat Brain With a Multiplexed Matrix Probe *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **69** 2132–42
- [62] Harput S, Christensen-Jeffries K, Ramalli A, Brown J, Zhu J, Zhang G, Leow C H, Toulemonde M, Boni E, Tortoli P, Eckersley R J, Dunsby C and Tang M-X 2020 3-D Super-Resolution Ultrasound Imaging With a 2-D Sparse Array *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **67** 269–77
- [63] Jensen J A, Ommen M L, Oygard S H, Schou M, Sams T, Stuart M B, Beers C, Thomsen E V, Larsen N B and Tomov B G 2020 Three-Dimensional Super-Resolution Imaging Using a Row-Column Array *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **67** 538–46
- [64] Pinton G, Aubry J-F and Tanter M 2012 Direct phase projection and transcranial focusing of ultrasound for brain therapy *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **59** 1149–59
- [65] Maimbourg G, Guilbert J, Bancel T, Houdouin A, Raybaud G, Tanter M and Aubry J-F 2020 Computationally Efficient Transcranial Ultrasonic Focusing: Taking Advantage of the High Correlation Length of the Human Skull *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **67** 1993–2002
- [66] Pernot M, Aubry J-F, Tanter M, Thomas J-L and Fink M 2003 High power transcranial beam steering for ultrasonic brain therapy *Phys. Med. Biol.* **48** 2577–89
- [67] Beard P 2011 Biomedical photoacoustic imaging *Interface Focus* **1** 602–31
- [68] Li C, Ku G and Wang L V 2008 Negative lens concept for photoacoustic tomography *Phys. Rev. E* **78** 021901
- [69] Xia W, Piras D, van Hespén J C G, Steenbergen W and Manohar S 2013 A new acoustic lens material for large area detectors in photoacoustic breast tomography *Photoacoustics* **1** 9–18
- [70] Song C, Xi L and Jiang H 2013 Liquid acoustic lens for photoacoustic tomography *Opt. Lett.* **38** 2930
- [71] Yang S, Qin W, Guo H, Jin T, Huang N, He M and Xi L 2017 Design and evaluation of a compound acoustic lens for photoacoustic computed tomography *Biomed. Opt. Express* **8** 2756
- [72] Joyce A W and Lockwood G R 2014 Crossed-array transducer for real-time 3D imaging *2014 IEEE International Ultrasonics Symposium 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium* pp 2116–20

- [73] Bouzari H, Engholm M, Beers C, Stuart M B, Nikolov S I, Thomsen E V and Jensen J A 2018 Curvilinear 3-D Imaging Using Row-Column-Addressed 2-D Arrays With a Diverging Lens: Phantom Study *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* **65** 1182–92
- [74] Engholm M, Beers C, Bouzari H, Jensen J A and Thomsen E V 2018 Increasing the field-of-view of row-column-addressed ultrasound transducers: implementation of a diverging compound lens *Ultrasonics* **88** 97–105

Chapitre 2 :

**Etude numérique : vers un nouveau
concept de sonde pour l'ULM 3D large
champ de haute sensibilité**

Table des matières

1	Introduction du chapitre.....	51
2	Caractérisation d'un élément individuel.....	53
2.1	Critère pour l'imagerie transcrânienne & approche de la simulation.....	53
2.2	Modèle de simulation.....	54
2.3	Caractérisation du champ de pression.....	55
2.3.1	Outil de quantification.....	55
2.3.2	Variation de la surface du transducteur.....	55
2.3.3	Caractéristiques des lentilles divergentes.....	57
3	Étude multi-éléments.....	59
3.1	Objectifs.....	59
3.2	Modèle de simulation.....	60
3.2.1	Changement de type de simulation : simulation analytique FieldII.....	60
3.2.2	Validations.....	61
3.3	Critère pour l'imagerie transcrânienne 3D à large champ.....	62
3.4	Etude de focalisation.....	63
3.4.1	Loi de délais.....	63
3.4.2	Correction de délais pour les éléments divergents.....	64
3.4.3	Comparaison de la focalisation à l'émission pour les trois types de réseau.....	65
4	Comparaison des capacités d'imagerie.....	66
4.1	Méthodes d'imagerie ultrarapide.....	66
4.1.1	Etude de cas de différentes type d'émission.....	66
4.1.2	Imagerie ultrarapide par Sub-synthétique aperture.....	69
4.2	Etude de la point spread function.....	69
4.2.1	Méthode de comparaison.....	69
4.2.1	Comparaison des PSF.....	70
4.3	Imagerie transcrânienne d'un fantôme de bulle statique.....	70
4.3.1	Modèle de simulation transcrânienne.....	70
4.3.2	Performance d'imagerie B mode.....	71
5	Discussion.....	72
5.1	Un nouveau concept de sonde multi-lentilles à larges éléments.....	72
5.2	Simulations et modélisations.....	73
5.3	Réduction du nombre d'éléments.....	74
5.4	Imagerie ultrarapide.....	75
5.5	Perspectives.....	75
6	Conclusion du chapitre.....	76
7	Références du chapitre.....	77

1 Introduction du chapitre

La capture de grands volumes 3D, à haute cadence d'imagerie, à travers des os tels que le crâne reste un défi en microscopie de localisation ultrasonore (ULM), et plus généralement dans le domaine de l'imagerie médicale par ultrasons.

La **sensibilité** est la première problématique technologique de l'imagerie transcrânienne. La perte d'énergie acoustique due à la réflexion et à l'atténuation des ondes ultrasonores à l'interface osseuse réduit considérablement la sensibilité de l'image.

L'acceptation clinique de l'ULM 3D transcrânien se basera le critère de qualité d'image, notamment la **résolution** d'imagerie. L'objectif de pouvoir atteindre des résolutions proches de $100\mu\text{m}$ permettrait d'imager des petits vaisseaux cérébraux tels que les artérioles et veinules. Cette résolution jusqu'alors inégalé avec les modalités d'imageries cliniques existantes, permettrait entre autres l'établissement de diagnostic précoce.

Le **champ de vue** est également une problématique technologique clé. La capacité à imager de larges volumes permettrait à l'ULM 3D de rentrer dans une nouvelle dimension clinique : celle du dépistage. L'ULM 3D s'émanciperait des modalités d'imagerie telle que l'IRM et le CT-scan pour détecter des anomalies sans information a priori. Notre objectif est donc d'imager le cerveau en entier.

Des stratégies impliquant des sondes à petite ouverture ont été développées pour imager le cerveau ou le cœur à travers des fenêtres acoustiques favorables telles que l'os temporal (où le crâne est plus fin) [1] ou l'espace intercostal (sans os). Cependant, les petites ouvertures limitent à la fois le champ de vision et la résolution spatiale. Pour augmenter la résolution spatiale et le champ de vue les grandes ouvertures sont plus appropriées. En revanche, les grandes ouvertures ne permettent pas l'utilisation des fenêtres acoustiques de quelques centimètres carrées. Une augmentation significative de la sensibilité serait alors nécessaire face à une atténuation du crâne, hors fenêtres acoustiques, plus importante.

D'autre part, les sondes matricielles à grande ouverture avec des milliers d'éléments acoustiques impliquent des développements technologiques lourds et un coût de fabrication extrêmement élevé, limitant leur démocratisation pour une utilisation clinique. Pour toutes ces raisons, les chercheurs du domaine ont proposé différentes approches pour diminuer le nombre d'éléments tout en conservant une grande ouverture.

Les techniques de réseaux *sparse* [2] consistent à sous échantillonner l'ouverture en distribuant un nombre limité de petits éléments sur la surface de la sonde. Ce nouveau concept a permis de réaliser de l'imagerie volumétrique avec des performances prometteuses [3,4]. Cependant, les petits éléments ($<1 \times 1\lambda$) limitent l'énergie acoustique émise et présentent en réception une faible sensibilité. Ils ne sont donc pas adaptés à l'imagerie à travers les os où l'on a besoin d'un maximum d'énergie transmise et de sensibilité en réception.

Pour maintenir une grande surface active ainsi que pour réduire le nombre d'éléments, des réseaux lignes-colonnes adressées (RCA) ont été développés récemment [5–9]. Le champ de vision est classiquement limité à la surface de la sonde dans la dimension latérale mais peut être augmenté en un champ de vue conique en utilisant une forme convexe ou une lentille divergente [10,11]. Néanmoins, pour une application à large champ de vue, une grande surface de sonde (supérieure à $5 \times 5 \text{cm}^2$) est nécessaire. Ainsi, la dimension des transducteurs dans une dimension serait

nécessairement beaucoup plus grande que la longueur de cohérence du crâne (1cm à 1MHz) [12], ce qui induirait des aberrations difficilement corrigeable avec les méthodes classiques de correction d'aberration.

Une autre approche intuitive consiste à utiliser de grands éléments pour augmenter l'énergie des signaux émis et reçus, mais cette approche souffre de la grande directivité angulaire des larges éléments, dégradant le champ de vision et la qualité de l'image.

Les lentilles acoustiques divergentes placées devant des larges éléments ont été introduites dans le domaine de l'imagerie photoacoustique, où il est nécessaire de détecter des signaux acoustiques extrêmement faibles en réception tout en préservant un grand champ de vision [13]. Un autre groupe a récemment développé une matrice multi-lentilles à larges éléments pour augmenter le signal acoustique et a reconstruit une image 3D en réception avec succès pour des applications photoacoustiques [14].

Ce concept de matrice multi-lentilles à larges éléments, étendu à l'imagerie ultrasonore émission/réception, pourrait donc nous permettre d'utiliser des sondes ultrasonores de grande ouverture en maintenant un nombre réduit d'élément, tout en bénéficiant d'une haute sensibilité pour des applications larges champs 3D d'ULM transcrânien. Nous allons donc étudier dans ce chapitre un nouveau concept de sonde multi-lentilles à large éléments, à travers la simulation numérique.

La simulation numérique apporte une très grande versatilité à réaliser des tests pour la conception de nouveau système d'imagerie. Elle permet aussi bien de tester de nouveaux concepts hardware (par exemple : sur la forme des transducteurs, leurs dispositions...) que software (par exemple : nouvelles séquences échographiques, reconstruction d'image...). L'avantage de la simulation numérique par rapport à l'expérimentation est qu'elle est relativement rapide et peu chère à mettre en place. Dans ce chapitre nous utiliserons 2 types de simulations : la simulation analytique et la simulation numérique de propagation sur grilles discrètes.

La simulation analytique consiste à calculer la propagation de l'onde à l'aide de solutions analytiques. Cette dernière est une expression mathématique, d'ensemble de variable et constante qui exprime la solution du problème de propagation. Cette méthode de simulation est robuste, simple d'utilisation et généralement son exécution est rapide. Néanmoins, pour certain problème, les solutions analytiques n'existent pas, ne sont pas solvables, où sont formulées sous hypothèses simplificatrices du problème. Les simulations analytiques sont donc souvent restreintes à des problèmes bien spécifiques. Field II [15,16], que nous utiliserons dans ce chapitre, est une *toolbox* de Matlab basée sur une simulation analytique. La simulation se base sur les équations de l'acoustique linéaire et la fonction de Green spatio-temporelle associée, avec l'hypothèse d'une propagation dans un milieu isotopique, homogène et non dissipatif.

La simulation numérique de propagation sur grilles discrètes consiste à calculer la propagation de l'onde ultrasonore, par discrétisation de l'espace spatio-temporelle et de l'équation de propagation de l'onde. Ces méthodes offrent de très grandes capacités de simulation, de problèmes parfois très complexes (propagation non linéaire, milieu dissipatif...). La puissance de ce type de simulation vient néanmoins avec un inconvénient important : le temps de calcul. Egalement, la numérique de propagation sur grilles discrètes nécessite une expertise importante et une mise en place complexe, selon le problème abordé. Le calcul itératif peut générer des erreurs importantes si les paramètres de discrétisation ou les méthodes de calcul sont mal adaptés. Dans ce chapitre nous utiliserons la *toolbox*

K-wave de Matlab [17], qui est une simulation numérique de propagation sur grilles discrètes, pour les simulations de propagation de l'onde dans différents milieux comme les lentilles acoustiques.

Le concept de sonde multi-lentilles à larges éléments sera étudié à travers ces deux types de simulation. Tout d'abord, nous allons étudier les champs de pression de différents éléments individuels, avec ou sans lentille, via la simulation numérique de propagation sur grilles discrètes (K-wave). En vue de notre objectif d'imagerie transcrânienne 3D à large champs nous choisirons, et fixerons pour la suite de l'étude, les paramètres de l'élément avec lentille à utiliser pour la nouvelle sonde multi-lentilles. La simulation numérique de propagation sur grilles discrètes étant trop coûteuse en temps de calcul, nous changerons de type de simulation pour poursuivre l'étude sous FieldII (simulation analytique). FieldII ne peut pas simuler la propagation des ondes acoustiques à travers différents milieux de propriétés acoustiques différentes, ainsi, le transducteur avec lentille choisit préalablement sera modélisé par un transducteur courbe. Par la suite, les performances d'imagerie de trois réseaux matricielles *sparse*: composé respectivement d'éléments petits, de grands et de grands éléments courbés, seront comparés. Enfin, l'imagerie ultrarapide sera appliquée à un fantôme de microbulles statique, dans un contexte transcrânien, pour déterminer les capacités d'imagerie 3D des trois différentes configurations.

2 Caractérisation d'un élément individuel

Dans cette partie nous étudierons le champ de pression acoustique de différents éléments individuels. Ces études nous aideront par la suite à choisir les paramètres à utiliser pour la conception de notre nouvelle sonde d'imagerie transcrânienne.

Nous définirons la fréquence de travail de la nouvelle sonde en accord avec nos objectifs d'applications. Ensuite, nous étudierons l'influence de la taille de l'élément sur le champ de pression, ainsi que l'influence des différents paramètres de la lentille divergente.

2.1 Critère pour l'imagerie transcrânienne & approche de la simulation

La fréquence du transducteur a été choisie à 1 MHz pour limiter le coefficient d'atténuation de l'onde au passage de l'onde dans l'os du crâne ($10 \text{ dB.cm}^{-1} \cdot \text{MHz}^{\alpha}$), qui varie avec la fréquence en puissance de 2,1 autour de 1 MHz [18]. Le choix de ne pas descendre en dessous de 1 MHz a été fait pour des raisons de résolution, et sûreté quant à la possibilité d'apparition d'onde stationnaires liée à une trop faible absorption de l'onde dans les tissus et aux réflexions dans la boîte crânienne.

A la fréquence de 1 MHz, la longueur d'onde λ correspond à 1,5 mm en considérant une vitesse du son de 1500 m.s^{-1} dans le milieu d'imagerie. La longueur cohérente du crâne humain est typiquement d'environ 1 cm (6.7λ) à 1 MHz [12,19]. Ainsi, pour limiter les interférences sur la surface du transducteur, nous avons considéré des tailles de transducteur inférieur à 6λ pour l'étude de l'élément unique.

Nous allons dans un premier temps étudier l'influence de la taille du transducteur sur le champ de pression délivré. Nous comparerons le transducteur sans lentille et avec une lentille type (de courbure relative et vitesse du son fixées). Dans un second temps nous étudierons les variations de courbure et de vitesse du son, sur le champ acoustique d'un large transducteur (diamètre de 4λ fixé).

2.2 Modèle de simulation

La simulation numérique sous K-wave, a été utilisée pour étudier les champs de pression acoustique de différents éléments individuels de différentes tailles avec ou sans lentille divergente. Des transducteurs circulaires ont été modélisés comme source de pression. Une excitation de 1MHz avec une bande passante de 66%, et d'amplitude fixée (unité arbitraire) est émise à la surface du transducteur. La simulation se déroule sur une échelle de temps allant de 0 à 42 μ s, avec un pas temporel de 17.6ns (fréquence d'échantillonnage = 57MHz), pour limiter les erreurs d'approximation de la simulation. La grille spatiale couvre un pavé droit de dimension 5.8x5.8x1.4cm³ dont un grand axe correspond à la profondeur du champ d'imagerie (axe axial). Le pas spatial est de 150 μ m ($\lambda/10$) dans les trois directions de l'espace. Une couche absorbante (*perfectly matched layer* PML) est modélisée sur les bords de l'espace de simulation pour prévenir des réflexions (artefact de simulation). Le milieu de propagation est modélisé comme de l'eau, avec une vitesse du son (c_{eau}) de 1500m.s⁻¹ et d'une densité de 1000kg.m⁻³. Le transducteur circulaire est centré sur le plan latéral du volume d'imagerie, et placé à 4.5mm du bord sur l'axe axial.

Les lentilles divergentes sont modélisées comme des hémisphères dont le centre est placé sur l'axe du transducteur. L'hémisphère est tronqué à la base du transducteur cf. La largeur de la lentille à la base du transducteur dépasse le diamètre du transducteur de 750 μ m de chaque côté, pour limiter les effets de bord de simulation, ainsi le rayon de la lentille a toujours été modélisé plus grand que le rayon du transducteur. En fonction du rayon de la lentille, différentes courbures peuvent être modélisées. Nous définissons la courbure relative κ comme le rapport du rayon du transducteur (R_{trd}) sur le rayon de la lentille (R_{lentille}), eq1. La vitesse du son dans la lentille (c_{lentille}) a été paramétrée librement de 1800m.s⁻¹ à 2800m.s⁻¹. La densité ρ de la lentille a été paramétrée de manière à ce que l'impédance acoustique (Z , définie selon l'équation 2) de la lentille soit adaptée à celle de l'eau (=1.5 MRayls).

$$\kappa = \frac{R_{\text{trd}}}{R_{\text{lentille}}} \quad [1]$$

$$Z = \rho \cdot c \quad [2]$$

La simulation 3D est calculée via k-wave avec la fonction *k-spaceFirstOrder3D*. Le temps de simulation est d'environ 1h sur processeur CPU (AMD Ryzen5 3600X 6-core processor, 3.79 GHz). La pression maximale est obtenue en chaque point de la grille de simulation. Les champs de pression sont alors affichés dans le plan axial du transducteur.

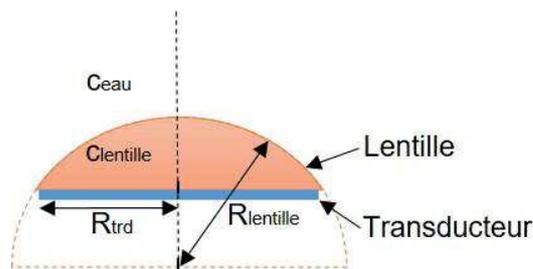


Figure 33: Schéma de modélisation de la lentille divergente

2.3 Caractérisation du champ de pression

2.3.1 Outil de quantification

Pour comparer les différents champs de pression, trois mesures sont effectuées : la directivité, la pression dans l'axe et hors axe du transducteur.

La directivité (ou ouverture angulaire) est calculée à partir de l'amplitude de pression le long d'un arc de cercle de rayon 4cm et de centre confondu avec le centre du transducteur. La directivité est alors mesurée comme l'angle pour lequel la pression est supérieure à -6dB (0dB correspond au maximum de pression le long de l'axe curviligne).

Les quantifications de pression sont rapportées à celles obtenues avec le transducteur de diamètre $\lambda/2$. Ainsi, nous définissons le gain de pression G par rapport au petit transducteur dans les coordonnées polaires (r, θ) du plan axial, centré par rapport au centre du transducteur d'étude de diamètre d , selon l'équation (3). Le gain des différents éléments d'étude sont quantifiés pour $r=4\text{cm}$ et $\theta=0^\circ$ et 30° .

$$G_{r,\theta}(d) = \frac{\max[\text{Amplitude}_{r,\theta}(d)]}{\max[\text{Amplitude}_{r,\theta}(d=\lambda/2)]} \quad [3]$$

2.3.2 Variation de la surface du transducteur

L'objectif de cette partie est de déterminer les performances acoustiques d'élément de différentes tailles avec ou sans lentille. Ainsi, les champs de pression de transducteurs de diamètre de $\lambda/2$ jusqu'à 6λ avec un pas de $\lambda/2$, ont été simulés via k-wave. Pour le cas du transducteur avec lentille acoustique, nous avons fixé une courbure relative de 86% et un matériau dont la célérité du son est de 2550m/s. Le choix de cette lentille est motivé par l'introduction d'un matériau époxy par Xia et al. [20], appelé Stycast, initialement utilisé pour la fabrication de leur lentille divergente destinée à des applications d'imagerie photoacoustique. Ce matériau a la particularité d'avoir la même impédance acoustique que l'eau tout en ayant une vitesse du son significativement plus importante que cette dernière (2550m.s⁻¹). À partir des simulations de champs de pression, les quantifications de gain et de directivité ont été calculées en fonction du diamètre du transducteur, pour les transducteurs avec ou sans lentille. Les gains dans l'axe de l'élément ($r=4\text{cm}$, $\theta=0^\circ$) et hors axe de l'élément ($r=4\text{cm}$, $\theta=30^\circ$), ont été évalués.

Pour illustrer les quantifications, trois champs de pression normalisés sont présentés Figure 34a-c), en compression log. On peut observer que le champ de pression correspondant au petit élément Figure 34a) est quasi omnidirectionnelle contrairement au champ de pression correspondant au transducteur de 4λ de diamètre sans lentille, Figure 34b), qui lui est collimaté autour de son l'axe axial. Lorsque l'on ajoute la lentille devant le transducteur large, l'énergie s'étale et la directivité semble diminuer par rapport au cas sans lentille. Par ailleurs les pressions maximales dans l'espace semblent faibles Figure 34a), comparées aux larges transducteurs avec ou sans lentille Figure 34b-c).

Ces observations sont confirmées par la quantification des variations des propriétés acoustiques du champ de pression en fonction de la taille du transducteur Figure 34d-f).

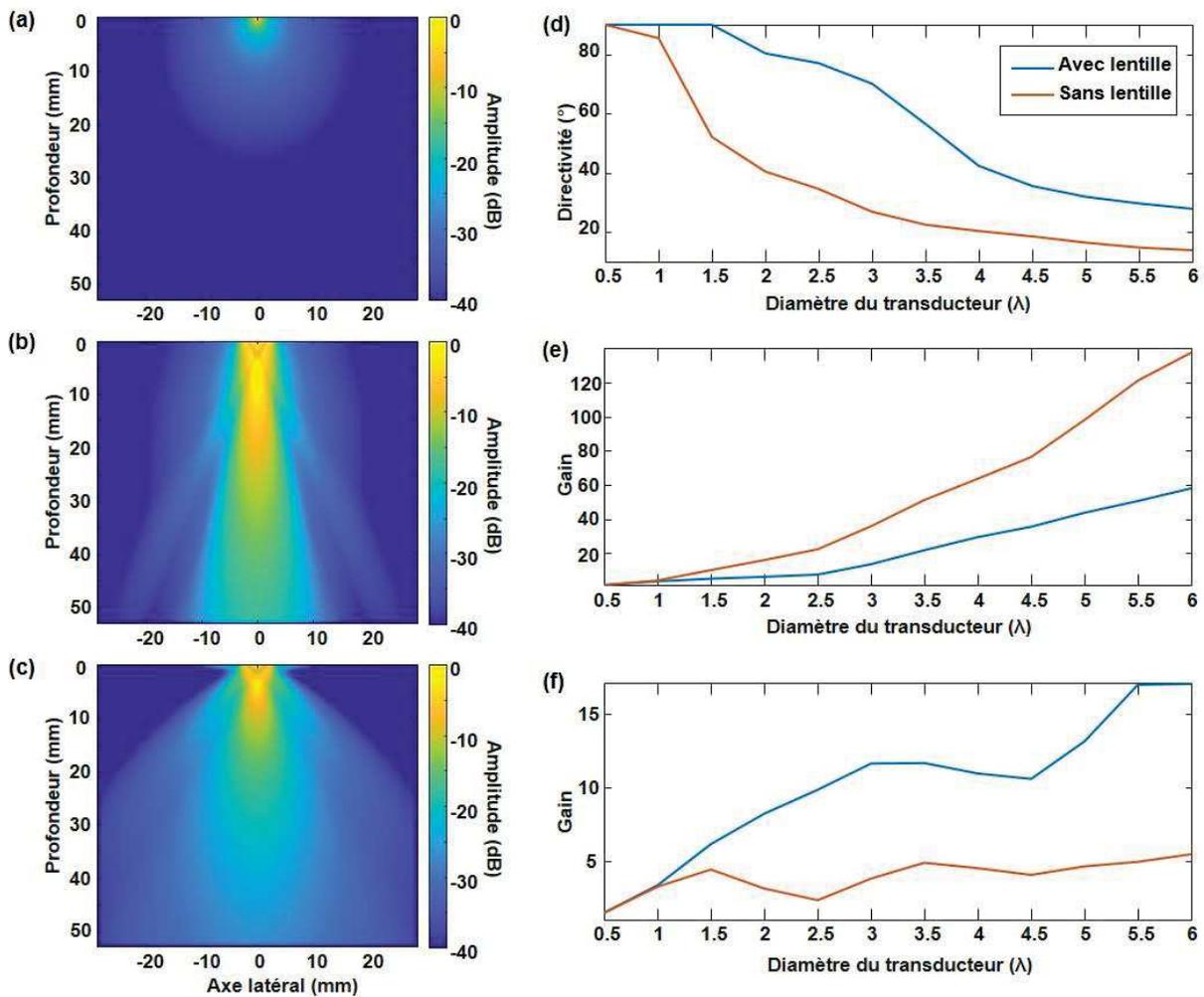


Figure 34: Variations des propriétés acoustiques du champ de pression en fonction de la taille du transducteur. Comparaison de champs de pression dans le plan axial correspondant à trois types d'élément : a) petit élément (diamètre $\lambda/2$), b) grand élément (diamètre 4λ) sans lentille, et c) grand élément (diamètre 4λ) avec lentille divergente. d) Variation de la directivité du champ de pression en fonction du diamètre du transducteur simulé. Gain dans l'axe (e) et hors axe (f) du transducteur en fonction du diamètre du transducteur simulé.

Plus le diamètre du transducteur augmente et plus son ouverture angulaire diminue (directivité augmente) Figure 34a-c). Ainsi pour un transducteur de diamètre $\lambda/2$ on peut mesurer une ouverture angulaire de plus de 90° , contre 20° pour le transducteur de diamètre 4λ sans lentille. Néanmoins, lorsque la lentille est ajoutée devant le transducteur de diamètre 4λ son ouverture angulaire double et passe de 20° à 42° .

Le gain de pression dans l'axe du transducteur sans lentille augmente de manière quadratique avec le diamètre du transducteur. Le gain dans l'axe du transducteur est de 64 pour le transducteur pour le transducteur sans lentille de diamètre 4λ , il est de 30 avec la lentille. En revanche, le gain hors axe est plus important pour les transducteurs avec lentille. Avec la lentille, le gain hors axe augmente de manière quasi-linéaire avec la taille du transducteur, il passe de 3 à 11 pour une augmentation de

diamètre de 1λ à 4λ . Sans lentille le gain hors axe augmente peu, il passe de 3 à 4.5 pour une augmentation de diamètre de 1λ à 4λ .

2.3.3 Caractéristiques des lentilles divergentes

2.3.3.1 Méthodes et principe de divergence du champ avec les lentilles acoustique

Après avoir étudié les variations du champ de pression en fonction de taille du transducteur avec ou sans, nous allons étudier, à diamètre constant (4λ), l'influence des paramètres de la lentille (courbure et vitesse du son) sur le champ de pression.

La transmission des ondes acoustiques à l'interface entre deux milieux de vitesse de son différentes (milieu 1 : c_{lentille} , vers milieu 2 : c_{eau}), est régie par la loi de Snell-Descartes (eq4, Figure 35). Pour lentille convexe, en considérant un rayon sortant perpendiculairement au transducteur (direction de propagation préférentielle de l'onde de compression sortant du transducteur), l'angle entre le rayon et la normale à l'interface α_1 est plus grand que l'angle entre le rayon réfracté et la normale à l'interface α_2 si c_{lentille} est supérieur à c_{eau} . En se rapprochant de la normale à la surface le rayon réfracté fait diverger le champ de pression. Nous pouvons définir la divergence du rayon incident comme la différence entre les deux angles à la normale : $\Delta\alpha_{1-2}$. Cette dernière mise en équation en fonction de α_1 , c_{lentille} et c_{eau} , en considérant l'approximation des petits angles, équation 5. Ainsi plus la différence entre les vitesses du son dans la lentille et l'eau est grande est plus la divergence est grande. De même plus la courbure est forte (pour le même rayon incident α_1 augmente) et plus la divergence est grande également.

$$\frac{\sin(\alpha_1)}{c_{\text{lentille}}} = \frac{\sin(\alpha_2)}{c_{\text{eau}}} \quad [4]$$

$$\Delta\alpha_{1-2} \approx \alpha_1 \left(1 - \frac{c_{\text{eau}}}{c_{\text{lentille}}}\right) \quad [5]$$

Pour confirmer la théorie, nous allons simuler via k-wave les variations du champ de pression en fonction de la vitesse du son dans la lentille et de sa courbure. Pour ceci, nous fixons le diamètre du transducteur à 4λ . Les vitesses du son dans la lentille simulées vont de 1800m.s^{-1} à 2800m.s^{-1} , avec

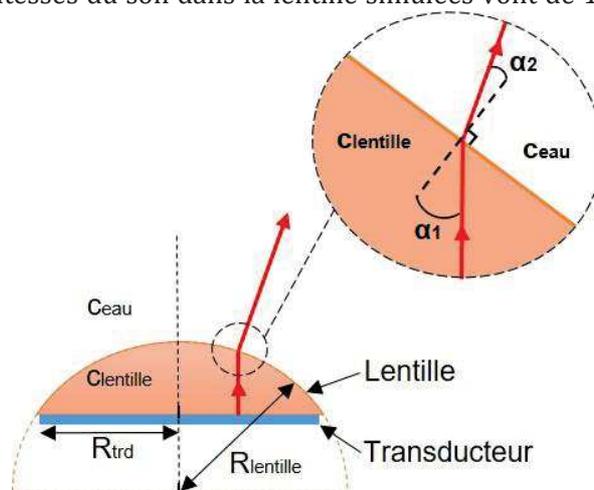


Figure 35: Schéma de divergence d'un rayon acoustique d'un transducteur avec lentille divergente.

un pas de 250 m.s⁻¹. Ces valeurs couvrent des valeurs correspondant à des matériaux réels qui pourraient être utilisés dans la fabrication des lentilles divergentes. Les courbures relatives de la lentille simulée vont de 46% à 86% avec un pas de 10%.

Pour chaque couple de paramètres, les champs de pression dans le plan axial de l'élément sont simulés. Les quantifications de directivité, de gain dans l'axe et hors axes sont effectuées selon les méthodes décrites partie 2.3.1.

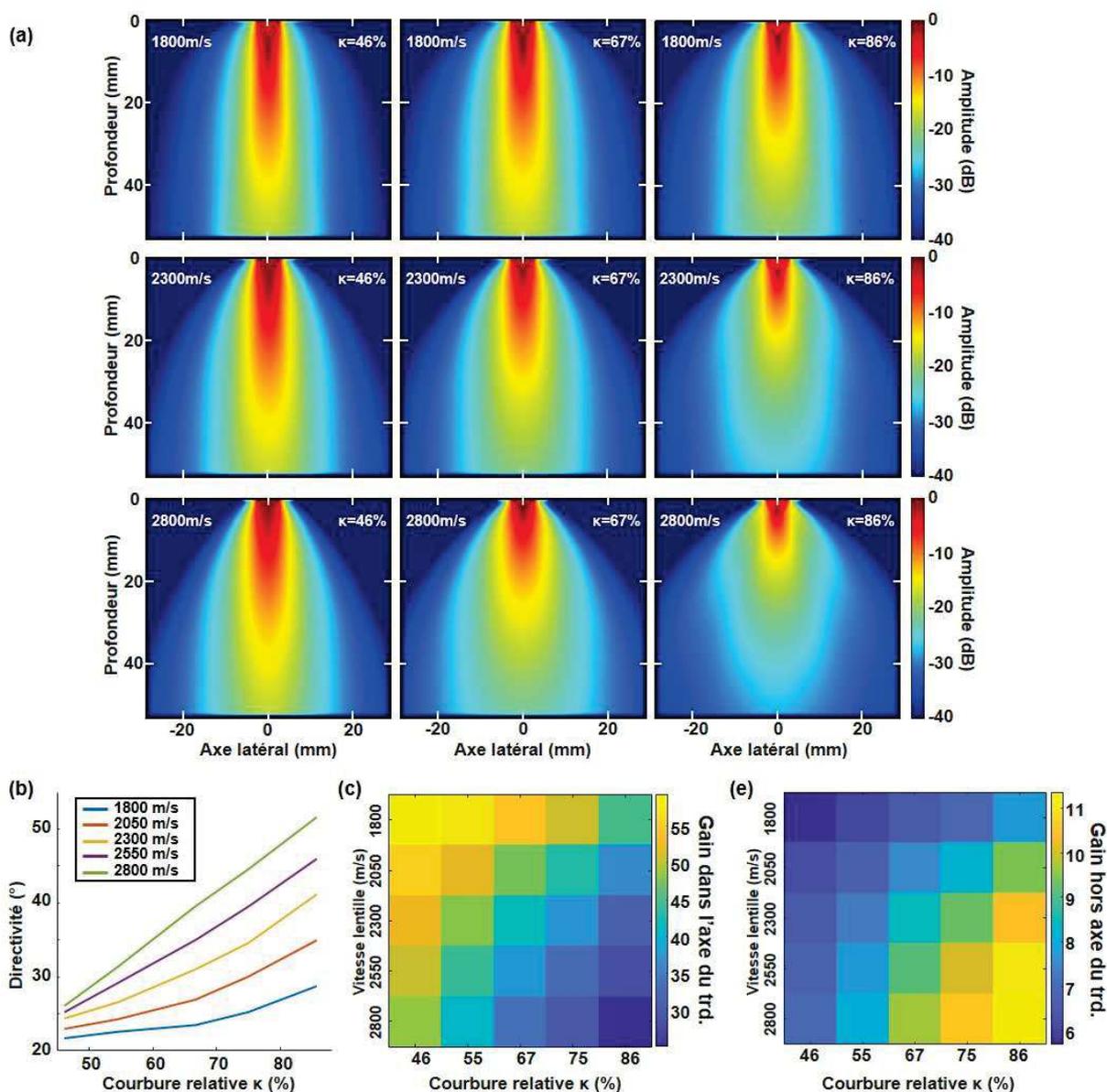


Figure 36 : Variation du champ de pression d'un large transducteur (diamètre= 4λ) avec lentille, en fonction de la vitesse du son dans la lentille et de sa courbure relative. a) 9 Champs de pression dans le plan axial pour différents couples de paramètres ; la courbure relative augmente de gauche (46%) à droite (86%), la vitesse du son augmente de haut (1800m/s) en bas (2800m/s). b) Directivité du champ de pression en fonction de la courbure relative de la lentille pour différentes vitesses du son dans la lentille. c) Gain dans l'axe et e) Gain hors axe du trd. du transducteur ($r=4\text{cm}$, $\theta=0$ et 30°) pour différents couple de valeur de vitesse du son dans la lentille et de courbure relative.

2.3.3.2 Variation de la vitesse du son dans les lentilles

Les champs de pression normalisés, correspondant à différents couples de valeurs de courbure relative et de vitesses du son dans la lentille, sont présentés en compression log Figure 36a). On remarque que plus la vitesse du son dans la lentille est grande (augmentation de haut en bas sur la figure) et moins le champ semble directif. De même plus la courbure relative est importante (augmentation de gauche à droite sur la figure) et moins le champ semble directif. Ces observations sont confirmées par la quantification de la directivité Figure 36b). A courbure relative constant $\kappa=86\%$, on mesure une directivité de 29° à 1800m/s contre 52° à 2800m/s . A vitesse constante $c_{\text{lentille}}=2800\text{m/s}$ la directivité augmente de 26° à courbure relative $\kappa=46\%$ contre 52° à courbure relative $\kappa=86\%$.

Les gains d'amplitude de pression dans l'axe du transducteur et hors axe ($r=4\text{cm}$, $\theta=0^\circ$ et 30°) ont été mesurés Figure 36c-d). Le constat est le même qu'en partie 2.3.2., plus la directivité est importante (coin supérieur gauche : $\kappa=46\%$, $c_{\text{lentille}}=1800\text{m/s}$) et plus le gain dans l'axe est important (gain maximal dans l'axe = 59), en revanche plus le gain hors axe est faible (gain minimal hors axe = 5.7). Lorsque les courbures relative sont grandes et les vitesses du son dans la lentille sont importantes (coin inférieur droit : $\kappa=86\%$, $c_{\text{lentille}}=2800\text{m/s}$), l'ouverture angulaire est plus importante (directivité faible) et le gain dans l'axe diminue au profit du gain hors axe (gain dans l'axe minimal = 25, gain hors axe maximal = 11).

3 Étude multi-éléments

3.1 Objectifs

Dans cette partie nous voulons évaluer les performances acoustiques de notre nouveau concept de sonde larges éléments multi-lentilles. Pour évaluer ses performances acoustiques nous comparerons le réseau à larges éléments multi-lentilles à deux autres réseaux matriciels, de mêmes paramètres mais composés d'élément différents. Les paramètres du réseau : la distance inter-élément, l'ouverture spatiale du réseau et nombre d'élément ont été définis pour atteindre nos objectifs d'imagerie transcrânienne 3D à large champs.

Les trois types de matrice que nous avons comparés sont : une matrice de petits éléments que l'on retrouve classiquement en imagerie, une matrice de larges éléments sans lentille et une matrice de larges éléments avec lentilles acoustique divergentes. Pour comparer ses différents réseaux nous avons étudié leur focalisation à l'émission. La taille de la tache focale et la pression maximale au point focal ont été quantifiées pour juger la qualité de focalisation des différentes matrices.

Les champs de pression ont été simulés sur des larges volumes 3D. La puissance de calculs requise par simulation de propagation sur grilles discrètes via k-wave et l'espace mémoire nécessaire, ne nous ont pas permis de continuer la simulation sous K-wave. Nous sommes passés sur une simulation analytique via FieldII, beaucoup plus rapide. Avant de nous pencher sur l'étude multi-éléments nous avons donc validé ce changement de simulation.

3.2 Modèle de simulation

3.2.1 Changement de type de simulation : simulation analytique FieldII

Après avoir étudié les champs de pression de différents éléments individuels via *k_wave*, nous poursuivons l'étude multi-éléments via la simulation *fieldII*. Ce changement de simulation vient du fait que les volumes étudiés (espace 3D de simulation) sont à présent trop important pour qu'ils puissent être simulés via *K-wave* en un temps raisonnable. La simulation analytique étant plus rapide nous avons décidé de basculer sur *FieldII*.

Dans l'étude multi-éléments, trois réseaux matriciels composées respectivement de petits éléments circulaires de diamètre $\lambda/2$ de larges éléments circulaires de diamètre 4λ sans lentille et de larges éléments circulaires de diamètre 4λ avec lentille acoustiques divergentes ont été simulées (ces choix seront justifiés ultérieurement partie 3.3). Nous avons choisi de simuler une lentille divergente de vitesse du son $c=1550\text{m/s}$ «et de courbure relative κ de 86% (ce choix sera également justifié ultérieurement partie 3.3).

L'inconvénient de la simulation analytique sous *fieldII* est que le milieu de propagation doit être homogène, il n'est donc pas possible de simuler des lentilles divergentes comme dans *K-wave*. Nous avons néanmoins modélisé les larges transducteurs avec lentilles par des éléments convexes.

Les paramètres du large l'élément convexe, que nous appellerons aussi large élément divergent ou large élément courbe, ont été définis pour que son champ acoustique simulé via *fieldII* corresponde au champ acoustique du large élément avec lentille acoustique simulé via *K-wave*.

La courbure relative des éléments convexes est définie de la même manière que pour les lentilles convexes partie 2.2. Les éléments convexes sont modélisés avec une courbure relative κ de 64.5%. Une apodisation sur la surface des différents éléments a été ajoutée tant en mode émission qu'en mode réception. La fonction d'apodisation est une fenêtre de Tukey avec une fraction de cosinus r de 1/3. Un coefficient global de 0.82 est ajouté à l'apodisation (à l'émission et à la réception) pour que le gain dans l'axe de l'élément corresponde à celui établi par la simulation du large transducteur avec lentille sur *K-wave*. Les éléments sont simulés comme des céramiques piézoélectriques classiquement utilisés en imagerie par ultrasons, avec une largeur de bande de 66% pour une fréquence centrale de 1MHz. Les paramètres utilisés dans les simulations *fieldII* sont présentés dans le tableau 2.

TABLEAU 2

PARAMETRE	Valeur
Fréquence centrale	1 (MHz)
Bande passante	66%
Nombre de cycle	2
Vitesse du son du milieu d'imagerie (c)	1480 (m.s ⁻¹)
Longueur d'onde(λ)	1.5 (mm)
Diamètre petit élément ($\lambda/2$)	0.75 (mm)
Diamètre large élément (4λ)	6 (mm)
Diamètre large élément convexe (4λ)	6 (mm)
Courbure relative de l'élément convexe (κ)	40°
Apodisation	Tukey, $r=1/3$
Taille de l'échantillonnage spatiale des éléments	75 (μm)
Fréquence d'échantillonnage	20 (MHz)

Tableau2: Paramètres de simulation FieldII

3.2.2 Validations

Afin de vérifier la validité des simulations analytiques, nous avons comparé notre modèle d'élément convexe ainsi que le petit et large élément dans fieldII, à la simulation correspondante dans K-wave.

Les champs de pression des éléments individuels de diamètre $\lambda/2$ et de diamètre 4λ sans et avec lentille ($\kappa=86\%$, $c_{\text{lentille}}=2550\text{m/s}$) obtenus via k-wave ainsi que les quantifications de directivité et de gain dans l'axe et hors axe ont été réutilisées dans cette partie (cf. 2.3).

Les champs de pressions du petit élément, large élément et large élément convexe sont simulés sur FieldII dans un volume de $10\times 10\times 10\text{cm}^3$ subdivisé en voxels de $750\times 750\times 750\mu\text{m}^3$ ($\lambda/2 \times \lambda/2 \times \lambda/2$). Les champs de pression tronqués sur un plan axial sont normalisés et présentés en compression logarithmique via le logiciel Amira (Thermo Fisher Scientific, US), Figure 37a-c). Dans le plan axial, nous quantifions avec les mêmes méthodes décrites partie 2.3.1, la directivité, le gain dans l'axe et hors axe du transducteur. Pour illustrer la comparaison entre le large élément convexe sous FieldII et

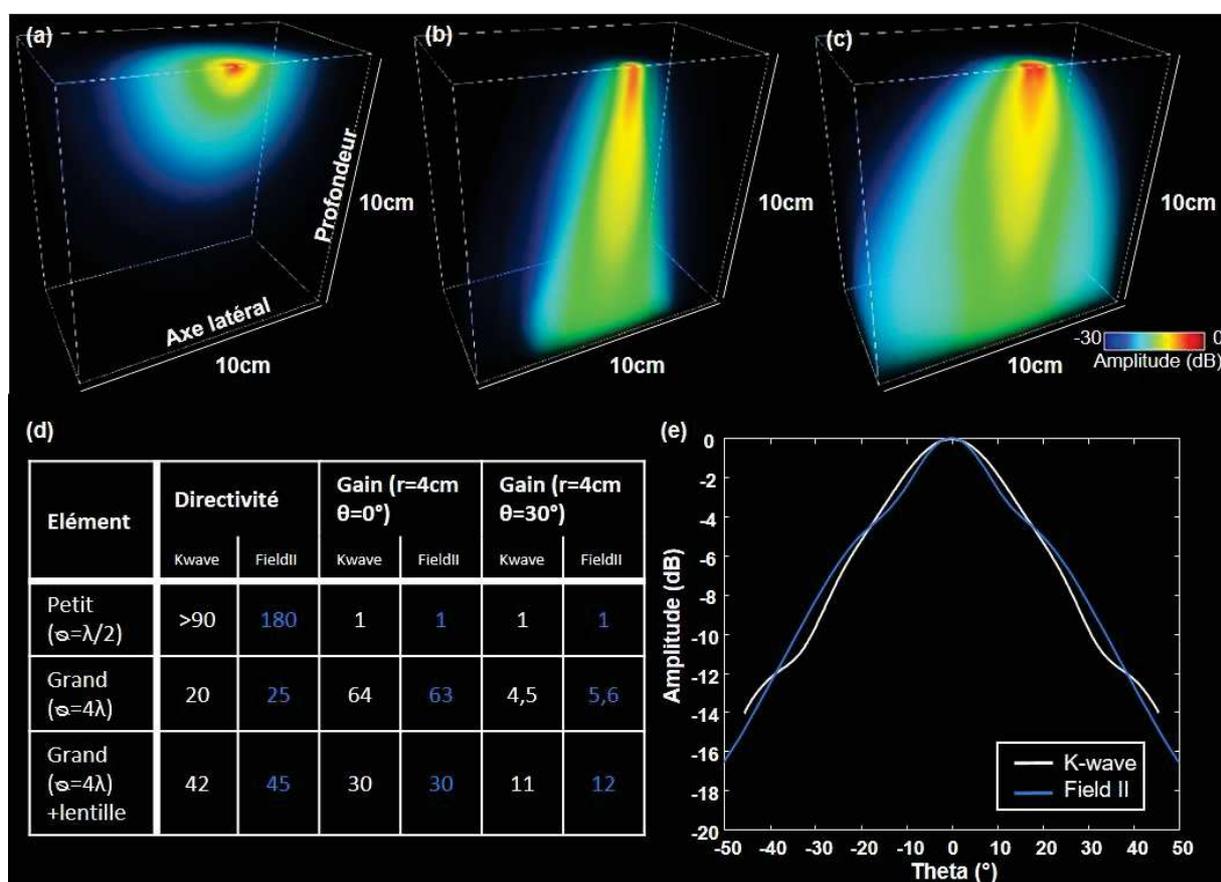


Figure 37: Champs de pression des 3 types d'élément retenus pour l'étude multi-éléments, et comparaison des méthodes de simulation K-wave et FieldII. Champs de pression correspondant au petit élément de diamètre $\lambda/2$ a), au large élément de diamètre 4λ et au large élément convexe de diamètre 4λ c). d) Comparaison des quantifications des champs de pression obtenues via k-wave et FieldII, sous forme de tableau. e) Comparaison des amplitudes de pression sur l'abscisse curviligne (centré sur l'élément et de rayon 4cm), obtenues via K-wave par la simulation du large transducteur avec lentille divergente (courbe blanche) et via FieldII par la simulation du large élément convexe (courbe bleue).

le large transducteur avec lentille sous K-wave, nous avons évalué l'amplitude de pression normalisée sur l'abscisse curviligne centré sur l'élément et de rayon $r=4\text{cm}$ des deux simulations.

Les quantifications des champs des différents éléments simulés via K-wave et FieldII sont regroupées dans le tableau Figure 37d). Les quantifications du transducteur de diamètre 4λ calculés via K-wave et FieldII sont très similaires, on note néanmoins une légère augmentation de la directivité de 20° sous K-wave à 25° sous FieldII (+20%), et logiquement du gain hors axe : respectivement de 4.5 à 5.6 (+24%). La modélisation du large transducteur avec lentille sous FieldII présente un champ de pression très similaire à celui simulé sous K-wave, on peut observer leur similarité Figure 37e). Les quantifications du champ de pression du large élément avec lentille sous K-wave et du large élément convexe sous FieldII sont à 10% près identiques : respectivement, la directivité est de 42° et 45° , le gain dans l'axe est de 30 pour les deux simulations et le gain hors axe est de 11 et 12.

Cette comparaison des simulations nous a permis de vérifier la simulation analytique FieldII et notre modélisation du large élément avec lentille. Nous poursuivons donc l'étude de la comparaison multi-éléments en modélisant les larges éléments avec lentille par des larges éléments convexes.

3.3 Critère pour l'imagerie transcrânienne 3D à large champ

Le critère clinique d'imagerie 3D large champ est de pouvoir imager des organes entiers. Ici, notre objectif est d'imager le réseau vasculaire cérébral en entier, ce qui correspond à un volume d'environ $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$. Nous fixons donc la surface de la nouvelle sonde à $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Nous décidons également que le nombre d'éléments peuplant cette surface sera limité à 256 éléments pour que ceux-ci puissent être directement connectés à des échographes existants et présents au laboratoire. Nous avons donc subdivisé la surface de la nouvelle sonde en un réseau rectiligne de transducteur dont la distance centre à centre de deux éléments est de 6.25mm soit environ 4λ , Figure 38.

En vue des résultats provenant de la comparaison des champs acoustique de différents éléments individuels partie 2.3.2, nous avons décidé de maximiser la surface du transducteur afin d'avoir le plus grand gain de pression dans l'axe et hors axe de l'élément. La taille des larges transducteurs peuplant le réseau est donc choisit à 4λ de diamètre (6mm).

Nous avons choisi d'utiliser les larges éléments avec des lentilles acoustiques divergentes pour privilégier le gain hors axe et la faible directivité de l'élément individuel afin de bénéficier d'un plus fort gain de réseau. Nous avons fixé la vitesse du son de la lentille à 2550m/s car cette vitesse correspond à un matériau existant : l'époxy Stycast, introduit dans le domaine de la photoacoustique par Xia et al [20]. Ce matériau a la particularité d'avoir la même impédance acoustique que l'eau ($Z=1.5 \text{ MRayls}$). Ainsi, il limiterait les réflexions à l'interface lentille/eau, et donc maximiserait la transmission des ondes. Nous avons également fixé la courbure relative à 86%. Cette courbure relative correspond à un diamètre de lentille de 7mm pour un diamètre du transducteur à 6mm.

Pour évaluer les performances acoustiques multi-éléments de notre nouveau concept de sonde, l'objectif est de comparer les performances acoustiques multi-éléments, de trois sondes de surface $10 \times 10 \text{ cm}^2$ composée de 256 éléments. Des sondes composées de petits transducteurs de diamètre $\lambda/2$, de larges transducteurs de diamètre 4λ sans lentille et de larges transducteurs de diamètre 4λ avec lentille divergente sont modélisés en simulation, et leur qualité de focalisation ont été comparés, Figure 38.

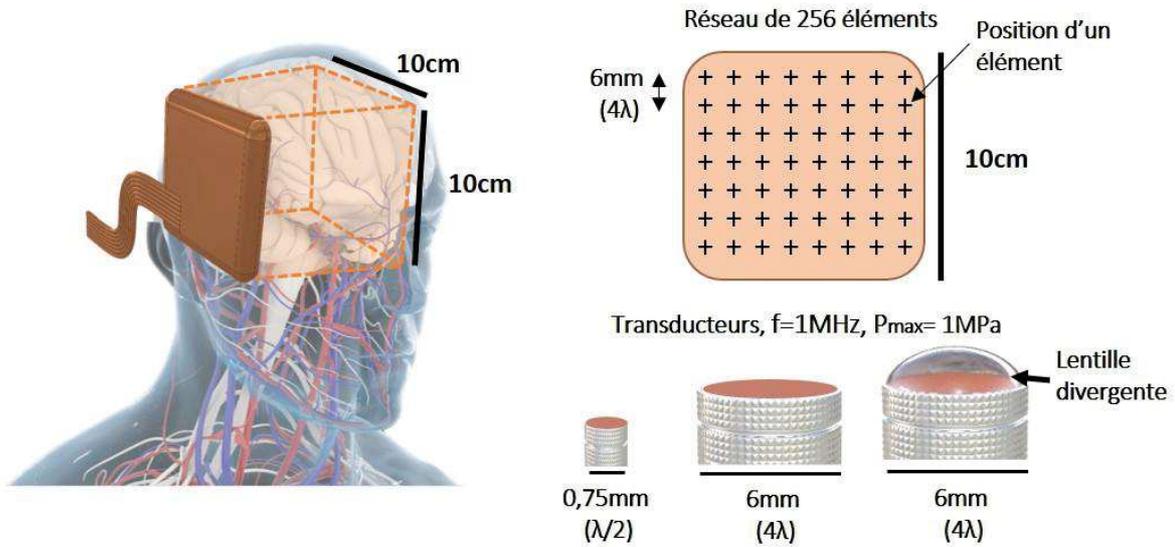


Figure 38 : Paramètre du réseau matriciel, composé de différents éléments : petit, large avec et sans lentille acoustique divergente, pour l'imagerie 3D large champs, organe entier.

Pour comparer les différentes configurations, nous imposons que l'amplitude de pression en émission à la surface des transducteurs soit la même pour toutes les configurations. La pression d'émission est fixée à 1MPa pour respecter la norme sur l'indice mécanique (MI), qui dépend uniquement de la pression maximale et de la fréquence d'émission [21].

3.4 Etude de focalisation

3.4.1 Loi de délais

Pour le premier et deuxième réseau (petits et grands éléments plans), une loi classique de retard de focalisation a été appliquée en calculant les différences de retard correspondant à la distance euclidienne entre le centre du transducteur C et le point focal P (équation 6).

Pour les éléments courbes, cependant, une autre loi de délai doit être implémentée pour corriger l'effet de courbure. La correction du retard pour la matrice composée d'éléments courbes a été appliquée selon la formule (équation 7). Le retard est déterminé à partir de la distance entre le point focal F de l'élément et du point d'intérêt P. Pour un élément convexe, F est le centre de l'arc de cercle défini par la courbure du transducteur de rayon de courbure $R_{courbure}$ (Figure 39).

Nous étudierons brièvement la précision de la loi de délai corrigé pour les éléments convexes dans la prochaine partie 3.4.2. Enfin, nous simulerons une émission focalisée en appliquant les lois de délai précédemment définies, pour les trois réseaux : composées de petits éléments, larges éléments et larges éléments courbés.

$$\tau(P) = \frac{dist(C,P)}{c} \quad (6)$$

$$\tau_{convexe}(P) = \frac{dist(F,P) - R_{courbure}}{c} \quad (7)$$

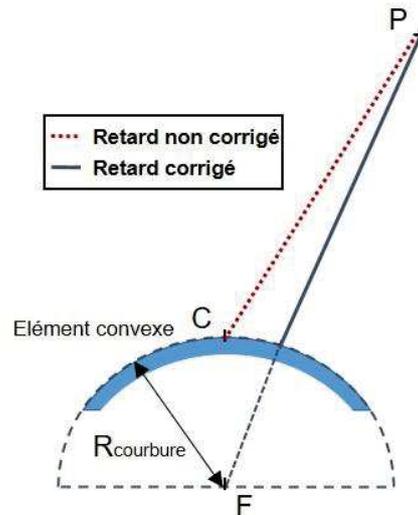


Figure 39 : Schéma de calcul de la loi de délai corrigée pour l'élément convexe

3.4.2 Correction de délais pour les éléments divergents

Afin d'évaluer la loi de délai corrigée pour les éléments courbes, nous avons étudié la précision du rephasage des signaux ultrasonores reçus après réflexions de l'onde ultrasonore sur un point échogène parfaite située à 5cm, centré sur une ligne de 16 larges éléments divergents. Les signaux radio fréquence (RF) rétrodiffusés sont enregistrés par ces 16 éléments, deux rephasages sont utilisés, un avec la loi de délai non corrigée et l'autre avec la correction. Les écarts-types des temps correspondant aux maxima des signaux RF rephasés sont calculés pour les deux cas.

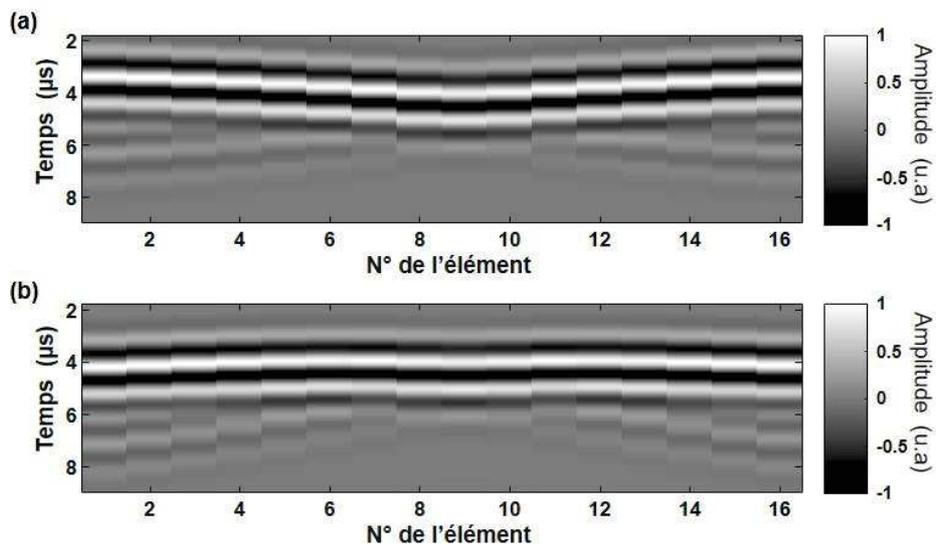


Figure 40: Lois de retard non corrigées et corrigées appliquées aux RF rétrodiffusés par une source ponctuelle à 5cm de profondeur et acquis par une ligne de larges transducteurs convexe espacés de 4λ . (a) Amplitudes RF, retardées par la loi de focalisation calculée à partir de l'apex du transducteur courbe. (b) Amplitudes RF, retardées par la loi de focalisation corrigée, calculée à partir du point focal de l'élément divergent.

Les signaux RF rephasés en utilisant la loi de retard classique peuvent être observés sur la Figure 40a). Les maxima des signaux RF ne sont pas alignés, ce qui signifie que la loi de retard classique n'est pas appropriée pour les transducteurs convexes. En revanche, lorsque la loi de délai corrigée est appliquée (selon la formule eq7) les maxima semblent davantage en phase Figure 40b). Pour la loi de délai non corrigée, on mesure un écart type de $0.22\mu\text{s}$ correspondant à 22% de la période. Pour la loi de délai corrigée, on mesure un écart type de $0.076\mu\text{s}$ correspondant à 8% de la période.

3.4.3 Comparaison de la focalisation à l'émission pour les trois types de réseau

Les champs de maxima de pression pour une émission focalisée à 5cm de profondeur centrée par rapport à la sonde matricielle simulée, sont évalués pour les trois différents réseaux composés de

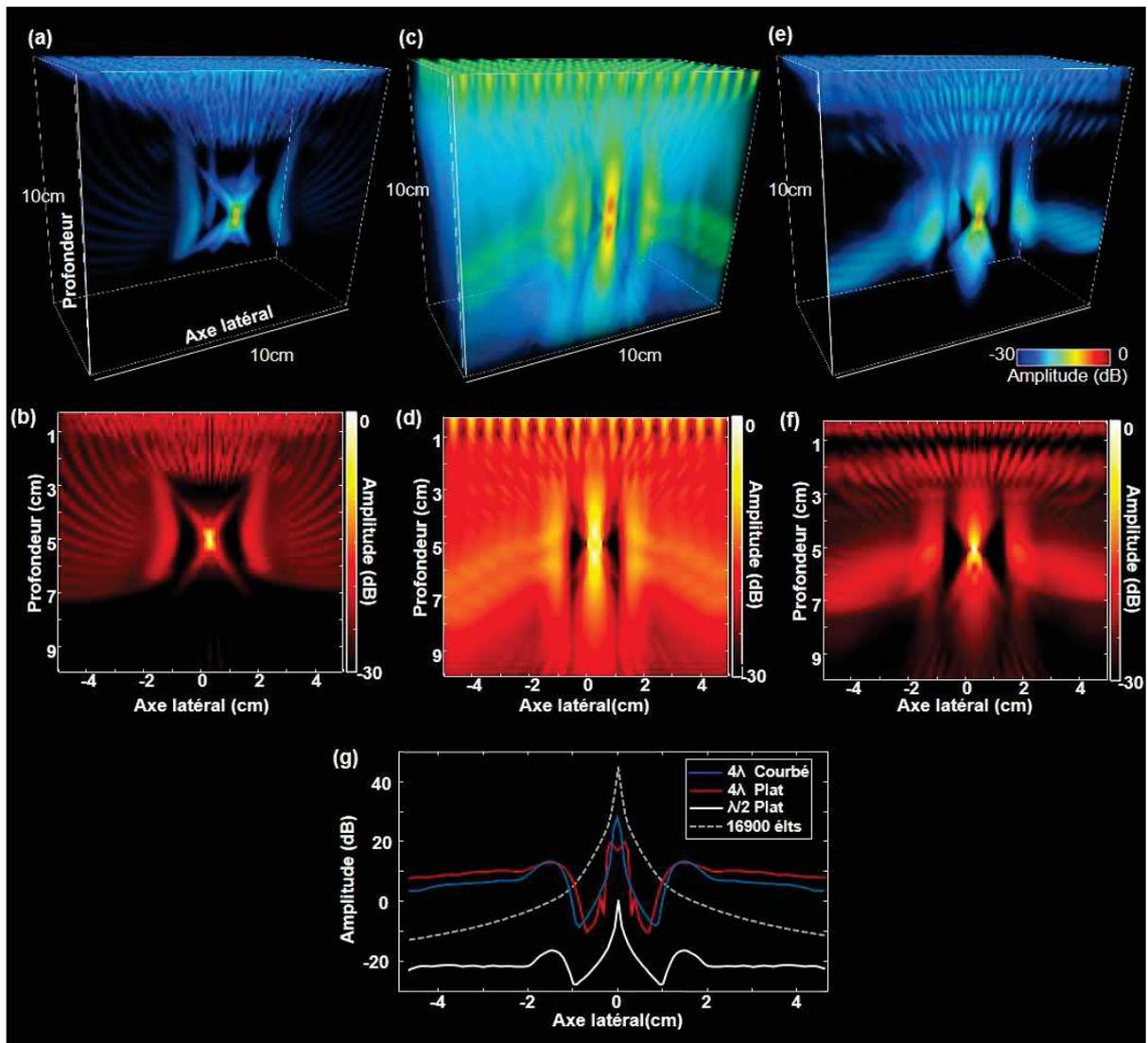


Figure 41: Etude de focalisation à 5cm de profondeur et comparaison des différents réseaux matriciels. (a) champ de pression maximal 3D et (b) 2D émis par le réseau 256 petits éléments de diamètre $\lambda/2$. (c) Champ de pression maximal 3D et (d) 2D émis par le réseau 256 larges éléments plat de diamètre 4λ . (e) Champ de pression maximal 3D et (f) 2D émis par le réseau 256 larges éléments divergents de diamètre 4λ avec la loi de focalisation corrigée. (g) Profils de pression maximale le long de l'axe latéral passant par le point focal.

petits éléments, larges éléments et larges éléments divergents. Nous rappelons que ces réseaux ont une surface de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ et qu'ils sont peuplés de 256 éléments avec un pas de 6mm (4λ) dans les deux directions orthogonales de la surface (x et y). En plus de ces trois réseaux de 256 éléments, un réseau dense (pas = $\lambda/2$) de même surface ($10 \times 10 \text{ cm}^2$), composé de 16900 petits éléments de diamètre $\lambda/2$ est simulé et servira de référence pour notre étude focalisée. Les champs de pression sont simulés sur un volume de $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}$ subdivisé en voxels de $0.75 \times 0.75 \times 0.75 \text{ mm}^3$. Les champs de pression sont normalisés par le maximum dans le champ d'imagerie et une compression logarithmique est appliquée. Les profils d'amplitude de pression sur l'axe latéral x, à la profondeur du foyer sont comparés et normalisés par la pression maximale au foyer obtenue avec le réseau composé de 256 petits éléments.

Les champs de pression induit par l'émission focalisée à partir des réseaux matriciels 256 éléments composé de petits éléments, larges éléments et larges éléments divergents sont présentés en 3D respectivement Figure 41a),c) et e), et en 2D dans le plan xz passant par le point focal Figure 41b),d) et f). La largeur latérale de la tache focale à -6dB est de 1.2mm, 4.2mm et 1.8mm respectivement pour les réseaux de petits éléments, larges éléments et larges éléments divergents. Le niveau de lobes de réseau est de -17dB, -7dB et -15dB respectivement pour les réseaux de petits éléments, larges élément et larges élément divergents.

La pression maximale au foyer obtenue avec les différents réseaux matriciels est comparée sur la Figure 41g). La valeur de pression absolue au foyer utilisant le réseau matriciel $\lambda/2$ de 256 éléments a été prise comme référence (0dB). Les lignes bleues, rouges et noires correspondent respectivement au profil d'amplitude latérale obtenu avec les réseaux de 256 éléments, composé de larges éléments courbes de 4λ de diamètre, de larges éléments plat de 4λ de diamètre, et de petit élément plat de $\lambda/2$ de diamètre. La ligne grise en pointillés correspond au réseau matriciel dense de référence rempli de 16900 éléments de diamètre $\lambda/2$. La pression maximale au foyer est 20dB, 27dB et 45dB plus élevée pour respectivement le réseau de 256 larges éléments plats, 256 larges éléments courbés et 16900 petits éléments que la pression maximale au foyer pour le réseau de 256 petits éléments.

4 Comparaison des capacités d'imagerie

4.1 Méthodes d'imagerie ultrarapide

4.1.1 Etude de cas de différentes type d'émission

4.1.1.1 Méthode et séquence d'émission

L'imagerie ultrarapide est un point important pour la microscopie de localisation par ultrasons. Elle permet un filtrage SVD efficace et le tracking de bulles. Nous allons étudier différents types d'émission classiquement utilisés pour pouvoir faire de l'imagerie 3D ultra-rapide [22] : l'émission par onde plane, l'émission par onde divergente et une émission par ouverture synthétique partielle, Figure 42. Pour chaque cas nous considérons 9 émissions, ce qui correspond à une cadence d'imagerie d'environ 600Hz pour imager à 10 cm de profondeur (PRF $\sim 5,4 \text{ kHz}$).

Le réseau matriciel utilisé pour cette étude de cas est le réseau composé de 256 larges éléments divergents de diamètre 4λ défini précédemment. Nous avons simulé les réponses temporelles dans le plan xz (plan perpendiculaire à la surface de la sonde, passant par le centre de la surface ($y=0$)) après une séquence de 9 ondes planes, après une séquence de 9 ondes divergentes et après une séquence

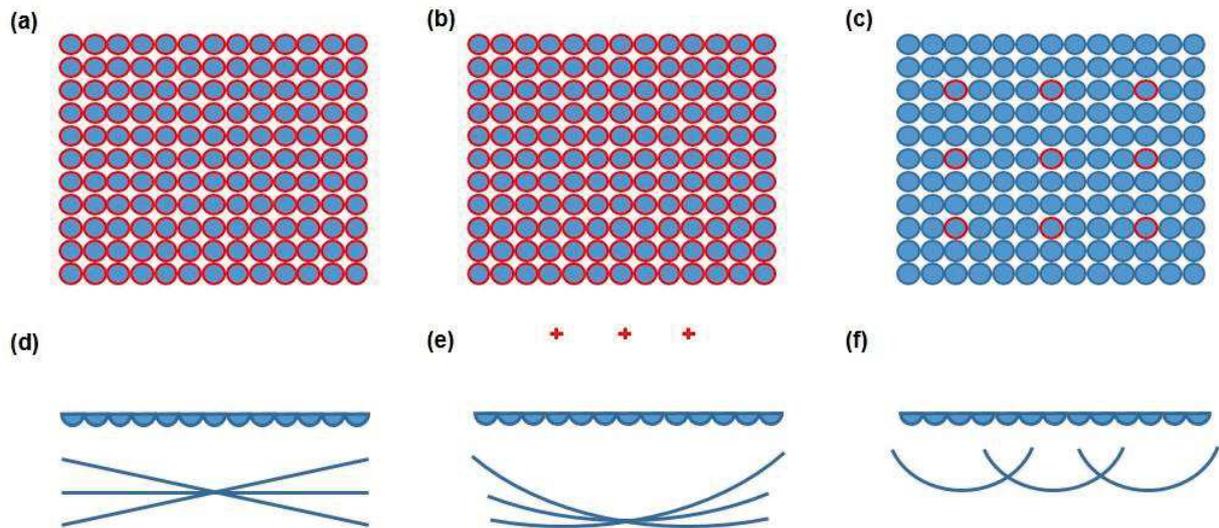


Figure 42: Différentes méthodes d'émission pour l'imagerie ultrarapide. Schéma des méthodes d'émissions comparées: émission en ondes planes (a) & (d), en ondes divergentes (b) & (e) et par ouverture synthétique partielle (c) & (f). Les éléments entourés en rouge sont les éléments actifs lors des émissions. a-c) Représentent la sonde à larges éléments divergents de face, d-f) de profil. Les lignes bleues représentent les fronts d'onde et les croix rouges sur le schéma e) représentent les sources virtuelles des ondes divergentes.

« d'ouverture synthétique partielle » à 9 tirs. Les réponses temporelles seront simulées de 5mm à 10cm de profondeur et de -5cm à 5cm sur l'axe x, avec un pas de 0.75mm ($\lambda/2$).

Les ondes planes 3D sont définies par un couple d'angles (r_x, r_y) , r_x est l'angle de rotation sur l'axe latéral x, et r_y l'angle de rotation sur l'axe latéral y. La séquence d'émission en ondes planes est composée de 9 ondes dont (r_x, r_y) sont les 9 arrangements avec répétition ; des valeurs $[-10^\circ, 0^\circ, 10^\circ]$.

Les ondes divergentes 3D sont définies par leur source virtuelle de coordonnées (x, y, z) . La séquence d'émission en ondes divergentes est composée de 9 ondes dont les sources virtuelles sont placées à -5cm de la sonde matricielle et dont les couples (x, y) sont les 9 arrangements avec répétition des valeurs $[-2.5\text{cm} ; 0\text{cm} ; 2.5\text{cm}]$.

La séquence dite « d'ouverture synthétique partielle » consiste à émettre successivement avec 9 éléments différents. Un tir est réalisé avec un seul élément de la sonde matricielle. Le premier élément émetteur est situé au centre de la matrice. Les autres sont situés à une distance de +/- 24mm autour du centre Figure 42c) & f).

Nous avons comparé les maxima de pression dans le plan Oxz après une émission de chaque séquence (onde plan d'angle $(0^\circ, 0^\circ)$, onde divergente de source virtuelle $[0 ; 0 ; -4\text{cm}]$, et émission avec le transducteur situé au milieu de la sonde). Les réponses temporelles en $[0 ; 0 ; 5\text{cm}]$ sont comparées pour les différents cas.

Egalement, nous avons regardé dans le plan Oxz la focalisation synthétique des différentes séquences d'émission. Pour chaque point du plan d'imagerie, les 9 réponses temporelles d'une séquence sont retardées et sommées de manière cohérente. Les sommations cohérentes de 9 réponses temporelles en $[0 ; 0 ; 5\text{cm}]$ sont comparées pour les différents cas. Les lois de délai classiquement utilisées en émission par ondes planes et ondes divergentes seront utilisées [22]. Pour la séquence « d'ouverture synthétique partielle » nous utiliserons la loi de délai corrigée définie partie 3.4.1, eq 7.

4.1.1.2 Comparaison des séquences d'émission

La comparaison des différentes méthodes d'émission est illustrée Figure 43. On peut observer que l'émission d'une onde plane Figure 43a) où d'une onde divergente Figure 43b) permet d'émettre plus d'énergie dans l'espace (à amplitude égale d'émission) comparée au cas de la méthode d'émission par ouverture synthétique partielle où un seul élément est l'émetteur Figure 43c), où peu d'énergie est émise sur les bords de l'espace d'imagerie. On remarque néanmoins des alternances de maxima et de minima locaux pour les émissions d'ondes planes et d'ondes divergentes Figure 43a-b), qui sont probablement liées à des interférences constructives et destructives du front d'onde. Le champ de pression paraît alors très hétérogène. Cette dernière caractéristique est toujours présente sur les figures de focalisation synthétique des 9 émissions d'ondes planes Figure 43d) et ondes

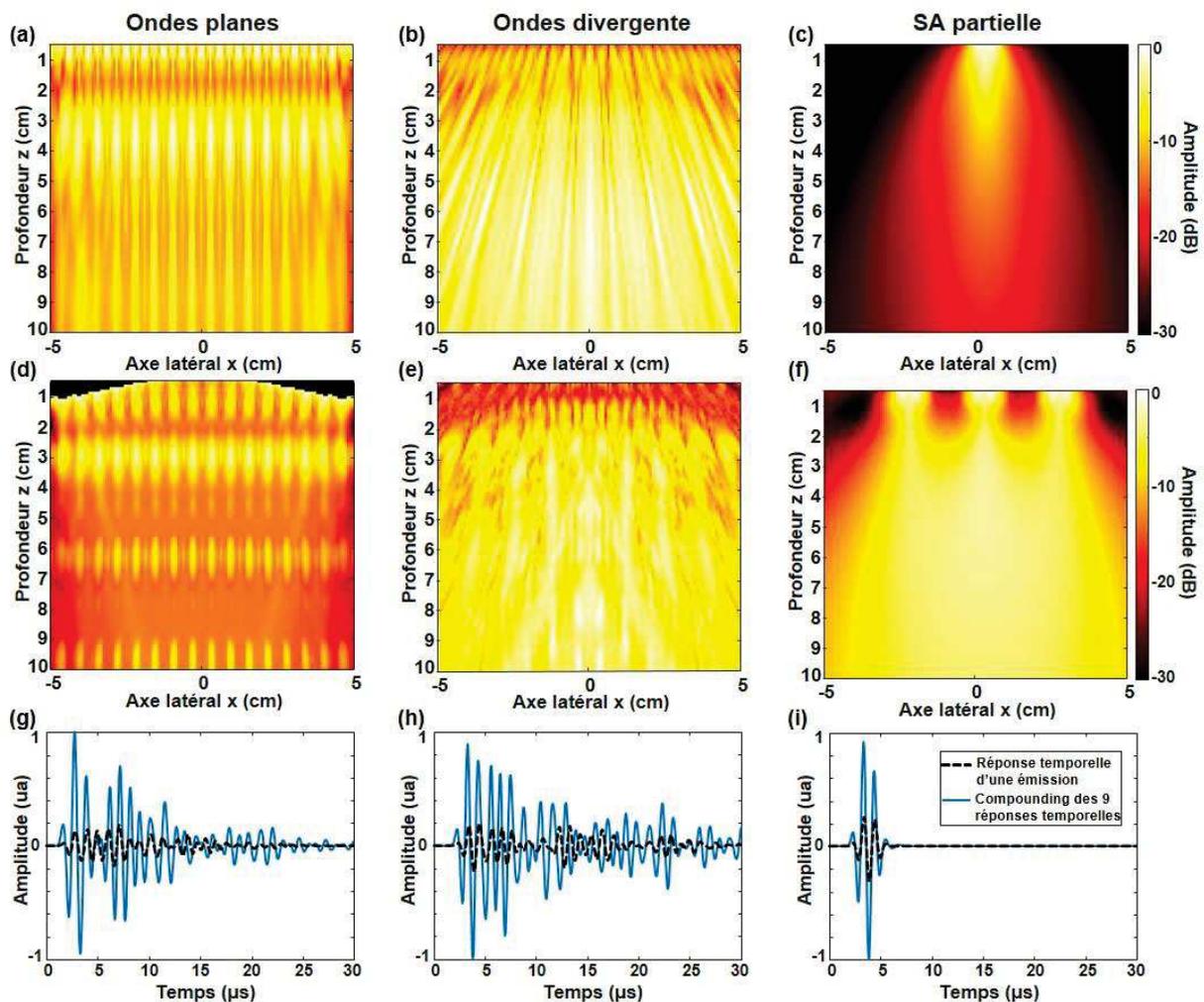


Figure 43 : Comparaison des séquences d'émissions pour l'imagerie ultrarapide. a-c) Maximum de pression après une émission, respectivement après l'émission de l'onde plane ($0^\circ, 0^\circ$), de l'onde divergente de source virtuelle localisée en $[0, 0, -5\text{cm}]_{x,y,z}$, et l'onde émise par l'élément central lors de la première émission en ouverture synthétique partielle. d-f) Maximum de pression après la focalisation synthétique en chaque point de l'espace (compounding cohérent des émissions) respectivement pour les émissions en onde plane (OP), en onde divergente (OD) et en ouverture synthétique partielle (SA partielle). g-f) Comparaison des réponses temporelles respectivement en OP, OD et SA partielle, en $[0, 0, 5\text{cm}]_{x,y,z}$ après une émission courbe noire en pointillée, et de la sommation cohérente (compounding) des réponses temporelles correspondantes aux 9 émissions, courbe bleue.

divergentes Figure 43e). Contrairement à la séquence d'émission en ondes planes et divergentes, la méthode d'émission par ouverture synthétique partielle permet une répartition de l'énergie de manière plus homogène Figure 43f).

Les réponses temporelles simulées au point situé en $[0, 0, 5\text{cm}]_{x,y,z}$ après 1 émission d'onde plane ou d'onde divergente Figure 43g-h) (courbe noire en pointillé), sont très allongées dans le temps ($>20\mu\text{s}$) contrairement à la réponse temporelle issue de l'émission d'un transducteur par la méthode d'émission par ouverture synthétique partielle ($<5\mu\text{s}$), Figure 43i). La sommation cohérente des 9 réponses temporelles au point situé en $[0, 0, 5\text{cm}]_{x,y,z}$ (courbes bleues), ne permet pas de déterminer de front d'onde localisé dans le temps, pour les cas des émissions en ondes planes et divergentes Figure 43g-h) contrairement à la méthode d'émission par ouverture synthétique partielle Figure 43i).

4.1.2 Imagerie ultrarapide par Sub-synthétique aperture

Pour la suite, les images ultrarapides sont réalisées via par une séquence d'émission par ouverture synthétique partielle précédemment définie partie 4.1.1.1 (appelée également *sub-synthetic aperture*). Ainsi, pour réaliser une imagerie ultrarapide par composition cohérente (*coherent compounding*), $N=9$ émissions par frame sont utilisées.

En réception, une focalisation dynamique est effectuée dans chaque voxel avec une valeur F/D constante de 1 (où F est la profondeur du pixel et D est la taille de l'ouverture) en utilisant tous les éléments.

Après chaque transmission, les signaux rétrodiffusés simulés (RF) sont acquis par les 256 éléments de la sonde. Les signaux de chaque élément sont traités à l'aide d'un algorithme de *delay and sum* 3D avec correction du retard pour les éléments courbes. Le *coherent compounding* est réalisé en additionnant de manière cohérente les 9 images.

4.2 Etude de la point spread function

4.2.1 Méthode de comparaison

La réponse impulsionnelle spatiale ou *point spread function* (PSF) 3D pour un point réflecteur située à $[0, 0, 5\text{ cm}]$, en coordonnées cartésiennes, est comparée pour les trois matrices (petits éléments, larges éléments et larges éléments divergents).

L'imagerie ultrarapide par *sub-synthetic aperture* et la formation d'image décrite précédemment partie 4.1.1.1, sont utilisés pour obtenir les PSF 3D correspondantes aux trois différentes matrices. Les PSF sont normalisées par leur maximum et une compression logarithmique est appliquée. La projection de la valeur maximale sur le plan latérale Oxy est analysée ainsi que la projection orthogonale des valeurs maximales sur l'axe latérale x.

La largeur à mi-hauteur (-6dB), ainsi que le niveau des lobes de réseau sont mesurées et comparées pour les différentes PSF.

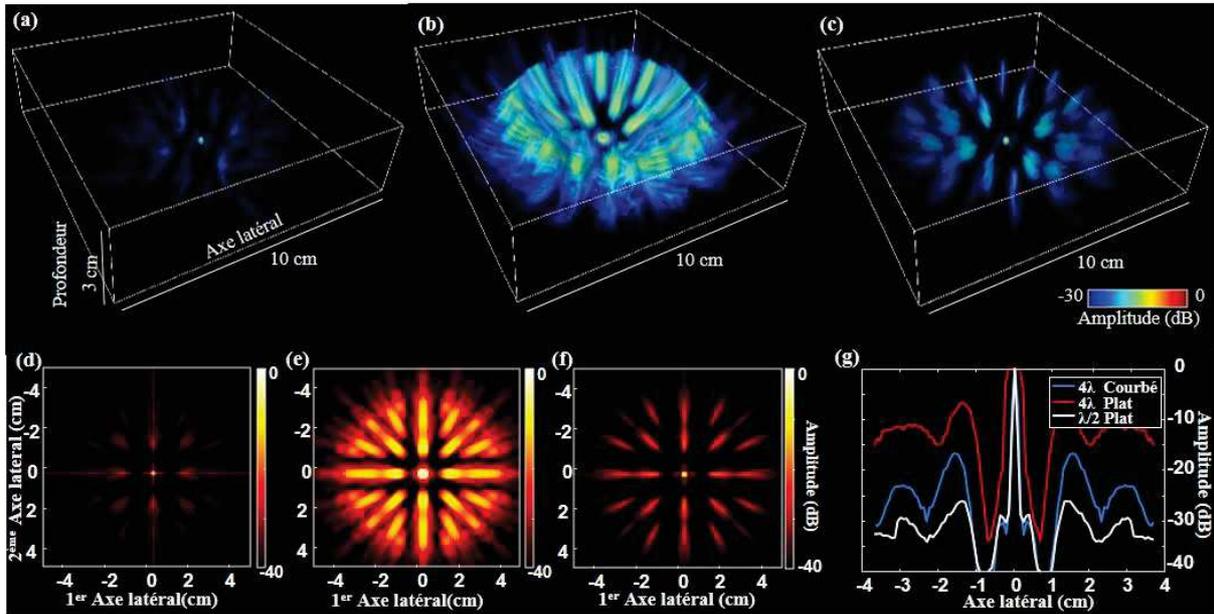


Figure 44: Point spread function (PSF) des différents réseaux matriciels. a) PSF 3D obtenue avec la sonde composée de petits éléments de diamètre $\lambda/2$, et d) sa projection du maximum sur le plan latéral. b) PSF 3D obtenue avec la sonde composée de larges éléments plats de diamètre 4λ , et e) sa projection du maximum sur le plan latéral. c) PSF 3D obtenu avec la sonde composée de larges éléments courbés de diamètre 4λ , et f) et sa projection du maximum sur le plan latéral. g) Projection orthogonales sur l'axe latérale x des valeurs maximales des différentes PSF.

4.2.2 Comparaison des PSF

Les point spread functions (PSF) au point localisé par les coordonnées $[0 ; 0 ; 5\text{cm}]$ sont comparées Figure 44. Les PSF correspondant aux réseaux matriciels utilisant les petits éléments de diamètre $\lambda/2$, les larges éléments de diamètre 4λ et les larges éléments divergents de diamètre 4λ sont affichées en 3D respectivement Figure 44a), b) et c), leurs projections sur le plan latérale Oxy sont affichées respectivement Figure 44d), e), et (f), et enfin leurs projections orthogonales sur l'axe latéral x sont affichées respectivement Figure 44 (g), ligne noire, ligne rouge, et ligne bleue.

Les taches focales des PSF correspondant au réseau petits éléments et au réseau matriciel larges éléments divergents 4λ sont bien localisées contrairement à la tache focale de la PSF correspondant au réseau matriciel à larges éléments plats. Les mesures de la largeur de la tache focale à -6dB sont : 1.2mm , 4.2mm et 1.8mm respectivement pour le PSF correspondant au réseau matriciel $\lambda/2$, 4λ plat et 4λ courbé. De même les niveaux de lobes de réseau sont mesurés respectivement à -28dB , -7 et -17dB .

4.3 Imagerie transcrânienne d'un fantôme de bulle statique

4.3.1 Modèle de simulation transcrânienne

Les microbulles ont été modélisées comme des diffuseurs ponctuels distribués de manière aléatoire dans les simulations, avec un coefficient de réflexion fixé à 1. Un fantôme de bulles statiques est créé pour évaluer la qualité d'imagerie en utilisant les trois matrices différentes. $N=200$ positions de bulles sont choisies au hasard et uniformément dans un volume de dimensions $4 \times 4 \times 9\text{cm}^3$ (x,y,z),

centré sur la sonde. Les images obtenues avec les trois matrices sont comparées et affichées en compression logarithmique. Le plan Oxz et le profil x d'une bulle située à $[0; 0; 5.4\text{cm}]$ sont évalués pour les trois cas.

Pour modéliser la perte d'énergie transcrânienne, les signaux d'amplitude RF ont été atténués de 20 dB, ce qui correspond à environ deux fois la traversée d'1 cm d'os de crâne [18]. La pression transmise a été fixée à 1MPa et un bruit aléatoire avec une pression de bruit équivalente à 100Pa a été ajouté aux signaux RF [23]. En première approche, nous n'avons pas modélisé les aberrations du front d'onde dues au crâne.

Le rapport signal à bruit a été calculé comme étant la puissance maximale du signal de la bulle située à $[0; 0; 5,4\text{ cm}]$ par rapport à la puissance moyenne des pixels situés dans une zone où aucune microbulle ne se trouve ($x=8\text{ mm}$ à $1,8\text{ mm}$; $y=0$, $z=5\text{ cm}$ à 6 cm).

4.3.2 Performance d'imagerie B mode

L'image 3D, B mode, du fantôme statique obtenue avec le réseau matriciel de petits éléments de diamètre $\lambda/2$ est présentée Figure 45a). Les bulles ne sont pas discernables en raison d'un faible rapport signal à bruit, qui se détériore avec la profondeur. Sur le plan Oxz représenté Figure 45b), quelques points correspondant à des bulles peuvent être observés à faibles profondeurs de 1cm et 4cm. La ligne noire Figure 45i) montre le profil d'intensité d'une bulle située à $[0, 0, 5.4\text{cm}]$ et indiquée par une flèche blanche dans la Figure 45b). Sur la Figure 45b), l'image est très bruitée près de

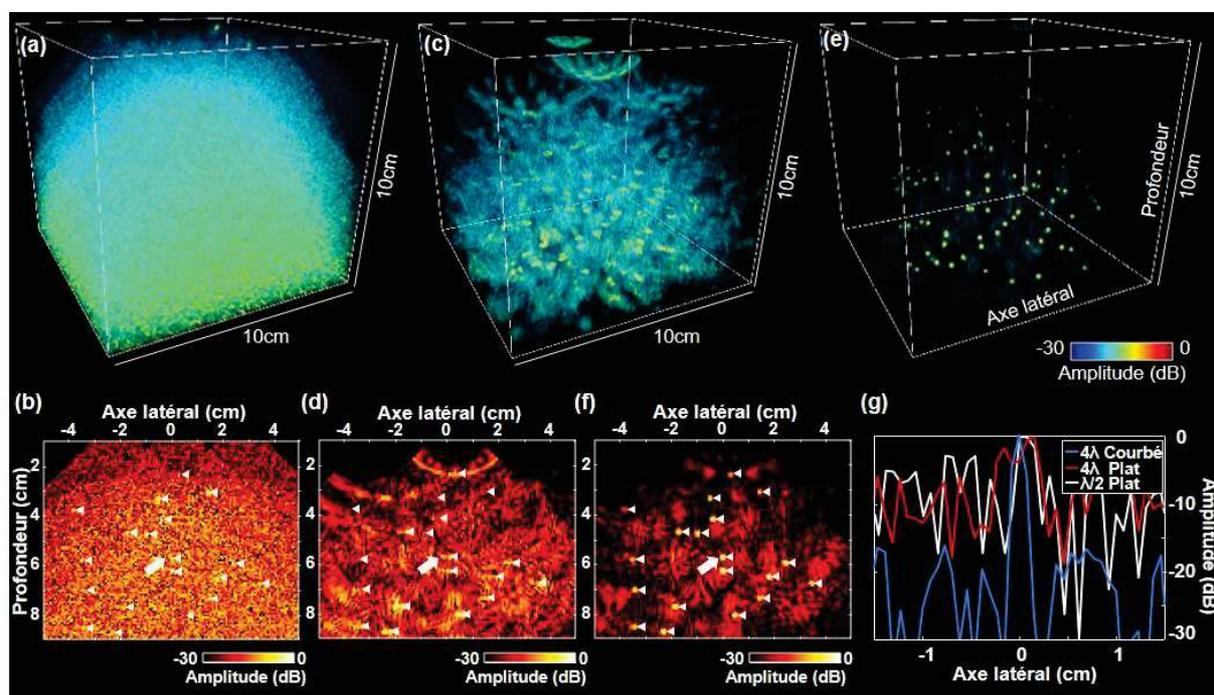


Figure 45: Imagerie 3D, B mode, d'un fantôme de bulles statique avec différents réseaux matriciels de 256 éléments. Image 3D obtenue avec le réseaux matriciel composé de petit transducteurs de diamètre $\lambda/2$ (a), de larges transducteur plat de diamètre 4λ c), de large élément divergents de diamètre 4λ e), et leur le plan Oxz respectif b), d), et f. i) Profils amplitude sur l'axe x, de la bulle, située à $[0,0,5.4\text{cm}]$ indiquée par la flèche blanche figure b,d et f). Le coin gauche des triangles blancs sur b), d) et f), indique les positions des microbulles dans le plan Oxz.

l'emplacement de la flèche blanche et la microbulle est à peine visible. Il en est de même sur le profil d'amplitude correspondant Figure 45i). Un maximum est visible à $x = 0,2\text{cm}$ qui correspondrait à l'emplacement de la bulle. Le rapport signal/bruit (SNR) est mesuré : 10dB.

L'image 3D, B mode, obtenue avec le réseau matriciel d'éléments plats de 4λ de diamètre est affichée sur la Figure 45c). Des taches distordues correspondant à des bulles sont visibles en profondeur, malgré un SNR médiocre. Le plan Oxz est représenté sur la Figure 45d) confirme les observations précédentes. La ligne rouge de la Figure 45i) montre le profil d'intensité d'une bulle située à $[0, 0, 5.4\text{cm}]$, indiquée par une flèche blanche sur la Figure 45d). On peut voir un maximum à $x = 0\text{cm}$ qui correspondrait à l'emplacement de la bulle. La largeur du maximum à -6dB est mesurée : 5mm, ainsi que le SNR : 12dB.

L'image 3D B mode obtenu avec le réseau matriciel d'éléments courbes de 4λ de diamètre avec des lois de retard corrigées est affiché sur la Figure 45e). Des taches de forte intensité correspondant à des bulles sont bien visibles. Le plan Oxz est représenté sur la Figure 45f) confirme les observations précédentes. La ligne bleue de la Figure 45i) montre le profil d'intensité d'une bulle située à $[0, 0, 5.4\text{cm}]$, indiquée par une flèche blanche sur la Figure 45f). On peut voir un maximum à $x = 0\text{cm}$ qui correspond à l'emplacement de la bulle. La largeur du pic maximum à -6dB est mesurée : 2mm, ainsi que le SNR : 25dB.

5 Discussion

5.1 Un nouveau concept de sonde multi-lentilles à larges éléments

Nous avons étudié, via simulations, une nouvelle approche pour l'imagerie de localisation ultrasonore (ULM) 3D basée sur le concept d'une sonde multi-lentilles à larges éléments plus sensible. Cette sonde, pilotée à basse fréquence et comportant un nombre réduit d'élément (256), a pour but d'imager en transcrânien le réseau vasculaire cérébral dans sa globalité grâce à un large champ d'imagerie 3D.

Nous avons défini les caractéristiques principales de la sonde: une fréquence centrale de fonctionnement à 1MHz pour limiter les aberrations, l'atténuation au passage du crâne et les réflexions [18], une surface de sonde de $10 \times 10 \text{cm}^2$ afin d'imager le cerveau entier ($\sim 10 \times 10 \times 10 \text{cm}^3$) et un nombre réduit d'éléments, fixé à 256 pour que la sonde puisse être utilisée sur les échographes à 256 voies déjà existant et présent au laboratoire.

L'influence de la surface du transducteur ainsi que les effets de lentille divergente sur le champ de pression d'éléments individuels ont dans un premier temps été étudiés par simulation via K-wave. Les simulations montrent que les larges transducteurs avec ou sans lentilles divergentes permettent d'émettre, ou de recevoir par réciprocité, plus d'énergie que les petits éléments. Ainsi le gain de pression dans l'axe de l'élément par rapport au petit transducteur de diamètre $\lambda/2$ est de 64 pour un large transducteur de diamètre 4λ , et de 30 lorsqu'on lui ajoute une lentille divergente. L'inconvénient d'augmenter la surface des transducteurs est l'augmentation de la directivité du champ de pression émis (ou reçu). La directivité du champ de pression d'un petit transducteur de diamètre est supérieure à 90° tandis qu'un transducteur de diamètre 4λ présente une directivité de 20° . Les lentilles divergentes permettent de maintenir une faible directivité sur des larges transducteurs et

ainsi mieux répartir l'énergie dans l'espace. L'ouverture angulaire est alors plus que doublée (20° à 42°) lorsqu'une lentille divergente est placée devant le large transducteur de diamètre 4λ .

Pour maximiser la sensibilité de la sonde à 256 éléments nous avons alors choisit de maximiser la surface des transducteurs. Nous avons alors par la suite comparé trois types de sonde différents : la sonde 256 petits éléments de diamètre $\lambda/2$ (classiquement utilisés en imagerie ultrasonore) : la sonde 256 larges éléments de diamètre 4λ , et la sonde 256 multi-lentilles larges éléments de diamètre 4λ

Les performances acoustiques multi-éléments et la capacité d'imagerie des différentes sondes ont été étudiées par simulation analytique via FieldII. La bonne qualité d'imagerie de la sonde multi-lentilles à grands éléments (modélisés par des transducteurs convexes) a été rendue possible par l'utilisation de lois de correction de retard, obligatoires pour une focalisation optimale. Nous avons démontré que le réseau composé de 256 larges éléments divergents était capable de fournir à la fois une amplitude de pression élevée, de faibles lobes de réseau et une bonne résolution par rapport aux autres réseaux composés d'un transducteur $\lambda/2$ et de transducteurs plats 4λ .

La capacité des trois réseaux matriciels à imager des diffuseurs uniques dans un volume a été testée en présence de bruit et d'une atténuation de l'amplitude de pression induite par l'os du crâne. Parmi toutes les configurations testées, la seule configuration qui pouvait discerner avec succès les diffuseurs avec un SNR élevé, dans le volume entier du fantôme, a été trouvée pour la sonde composée de transducteurs de 4λ de diamètre avec courbure.

Dans cette étude multi-éléments, la sonde multi-lentilles à larges éléments présente de nombreux avantages. Elle permet de transmettre et de recevoir une amplitude acoustique élevée grâce à la grande surface de ses éléments. Elle permet de maintenir une faible directivité qui augmente la qualité de l'image du volume en termes de champ de vision, de résolution et de sensibilité. La sonde multi-lentilles à grands éléments a été introduite dans le domaine de la photoacoustique [13] pour ces avantages. Utilisé uniquement en mode réception, nous avons étendu ce concept à l'imagerie ultrasonore en émission/réception.

5.2 Simulations et modélisations

Les caractéristiques et propriétés acoustiques de différents éléments individuels avec ou sans lentille acoustique ont été simulés via la toolbox K-wave partie 2.3. Nous avons modélisé différents paramètres de lentille acoustique convexe pour faire diverger les rayons acoustiques. Nous avons vu que plus la célérité du son des matériaux est importante et plus la divergence du champ est forte (diminution de la directivité). De même plus la courbure de la lentille est forte et plus le champ diverge. Nous avons fait l'hypothèse dans cette modélisation que les matériaux de la lentille avaient la même impédance que l'eau, quel que soit la vitesse du son modélisée. Si l'impédance du matériau de la lentille n'est pas égale à celle de l'eau, alors il y aura une rupture d'impédance à l'interface eau/lentille qui induira des réflexions et une plus faible transmission. Nous avons supposé qu'une optimisation des matériaux est possible. Par ailleurs l'existence d'un époxy (Stycast1090SI, Locite, Henkel Allemagne), ayant une vitesse du son de 2550m/s et une impédance acoustique de 1,5MRayls [20], nous conforte dans le choix de cette modélisation. Par la suite, nous avons utilisé la vitesse du son de cet époxy pour la simulation de la matrice multi-lentilles à larges éléments.

La simulation K-wave nous a permis d'étudier la propagation d'une onde ultrasonore dans un volume de $5.8 \times 5.8 \times 1.4 \text{ cm}^3$ sur une grille de plus de 14 millions de points. Une heure est nécessaire pour calculer la propagation de l'onde sur 6.3cm ($42 \mu\text{s}$). Pour simuler, avec les mêmes paramètres, la propagation aller-retour d'une onde dans un volume de $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}$ (grille de près de 300 millions de points) est estimée à plus de 9 ans de calcul. Avec les mêmes moyens de calculs, la même propagation d'onde est calculée en moins de 1 seconde par simulation analytique via FieldII. Bien entendu une optimisation des simulations sous k-wave (ex : grille à répartition non-uniforme, parallélisations et calcul sur carte graphique (GPU)), permettrait de diminuer le temps de calcul, néanmoins il serait nettement supérieur au temps de calcul sous FieldII. Pour cette raison, nous avons poursuivi l'étude de simulation par simulation analytique via FieldII.

Dans le logiciel de simulation Field II, les transducteurs avec lentilles ont été modélisés par des transducteurs convexes, ce qui constitue une limitation malgré la similitude des champs de pressions entre la modélisation sur FieldII et la simulation du large transducteur avec lentille divergente sur K-wave, Figure 37. Des réflexions complexes à l'interface lentille/composant piézoélectrique et à l'interface lentille/eau pourraient se produire et augmenter le niveau de bruit, notamment en champ proche (pendant un temps court après l'émission). Cependant, ce type de bruit est déterministe, et des méthodes de déconvolution [24] peuvent être utilisées pour l'éliminer.

Pour évaluer la sensibilité des différents réseaux matriciels et leur capacité à imager dans un contexte transcrânien, une atténuation de 20dB a été implémentée pour modéliser l'atténuation au passage du crâne. On pourrait s'attendre à des aberrations du front d'onde dues à la propagation de l'onde ultrasonique à travers les os, néanmoins elles n'ont pas été modélisées dans les simulations. Nous considérons qu'à basse fréquence, l'aberration est limitée et peut être modélisée comme un écran de phase en champ proche. Ainsi, des délais supplémentaires peuvent alors être mis en œuvre sur chaque élément du réseau matriciel pour surmonter ce problème [25,26], comme cela a été fait dans l'étude clinique réalisée par C. Demene, J. Robin et al [27].

5.3 Réduction du nombre d'éléments

L'utilisation de grands éléments permet d'obtenir une grande surface active de transducteur tout en réduisant considérablement le nombre d'éléments. Dans cette étude, seulement 256 éléments ont été utilisés pour une ouverture de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ permettant d'imager un volume de $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ qui pourrait correspondre à l'image du cerveau humain entier. Un réseau équivalent entièrement peuplé de petits éléments de diamètre $\lambda/2$ nécessiterait 16900 éléments piézoélectriques. Un nombre si important d'éléments impliquerait le développement d'une technologie lourde et extrêmement coûteuse, ce qui limiterait l'utilisation de ces sondes dans le domaine clinique.

La réduction du nombre d'éléments constitue un axe de recherche important en imagerie ultrasonore pour développer pleinement l'imagerie 3D. En plus du coût de fabrication des sondes à plusieurs milliers d'éléments, les données enregistrées (notamment pour imager des grands volumes), sont très volumineuses et leurs transferts et traitements constituent un véritable défi technologique. Plusieurs groupes proposent des solutions pour réduire le nombre d'élément des sondes 3D. Les réseaux RCA [5-9] et sparse [3,4,28] sont des solutions d'architecture de sonde efficaces, néanmoins inadaptées à une application d'imagerie transcrânienne large champ.

L'utilisation de grands éléments impose un grand pas entre les éléments du réseau matriciel et induit des lobes de réseau importants. Un niveau élevé de lobes de réseau a été mesuré (-17dB) avec le réseau matriciel multi-lentille de 4λ de diamètre. Ce niveau de lobes pourrait être problématique dans la détection des bulles avec les techniques d'ULM. Le SNR peut également être détérioré par la présence des lobes de réseau lorsque la densité de bulle est importante.

Diminuer le pas de 4λ à 3λ permettrait de réduire le niveau de lobes de réseau, mais au prix d'un plus grand nombre d'éléments (deux fois plus). En diminuant encore le pas spatial jusqu'à 2λ , le nombre d'éléments serait multiplié par 4 tout en réduisant l'intérêt de l'approche multi-lentilles par rapport aux éléments plats dont la directivité (40°) est suffisante pour notre application.

5.4 Imagerie ultrarapide

L'imagerie ultrarapide est un atout important dans les futures applications in vivo : pour le tracking des microbulles (notamment de vitesses élevées), mais aussi pour améliorer le SNR des microbulles en post-traitement. Comme les microbulles en mouvement et les signaux de rétrodiffusion des tissus ont des signatures de cohérence spatiale différentes, les signaux des tissus peuvent être supprimés à l'aide d'un filtrage par décomposition singulière (SVD) [29], ce qui permet d'améliorer le rapport signal/bruit des signaux des microbulles. Le filtrage SVD nécessite des centaines d'images pour fonctionner efficacement et une fréquence d'imagerie élevée est obligatoire.

En transmission, les émissions par ondes planes ou divergentes ne peuvent pas être utilisées. En effet, l'utilisation des larges éléments induit un sous échantillonnage spatial de la surface de la sonde, créant des interférences et des inhomogénéités dans le champ de pression émis pour les ondes planes et divergentes Figure 43. L'imagerie ultrarapide est donc réalisée en émettant des ondes ultrasonores par un élément à la fois, comme dans les techniques d'imagerie à ouverture synthétique [30]. Cette émission par ouverture synthétique partielle limite l'énergie d'émission, car un seul élément est utilisé au lieu de l'ouverture entière. De même, le champ de pression émis ne couvre pas entièrement le champ d'imagerie. Ces limitations sont partiellement compensées par la surface importante d'un seul élément qui permet une transmission d'énergie relativement élevée, et la faible directivité du champ émis par celui-ci. Toutefois, si nécessaire, des émissions codées avec plusieurs transducteurs par transmission pourraient être mises en œuvre pour augmenter le rapport signal/bruit [31,32].

5.5 Perspectives

La perte d'énergie acoustique due à la réflexion, à la diffusion multiple et à l'absorption des ondes ultrasonores dans les os du crâne réduit fortement la sensibilité et limite actuellement l'imagerie à des fenêtres très particulières telles que les os temporaux pour l'imagerie du cerveau ou entre les côtes pour l'imagerie du cœur ou du foie. La configuration proposée promet de pallier les difficultés actuelles dans le domaine de l'imagerie ultrasonore lors de l'imagerie derrière les os. Ces fenêtres de quelques cm^2 limitent la taille de l'ouverture et donc la résolution et la sensibilité. L'utilisation de lentilles acoustiques ou de transducteurs courbes pourrait être la clé pour élargir la taille de l'ouverture afin d'imager les organes en grand volume à travers les os tout en gardant une haute sensibilité.

À notre connaissance, il n'existe aucune solution capable d'imager le cerveau entier à haute cadence d'imagerie en utilisant un nombre limité de transducteurs et capable de surmonter les

problèmes de sensibilité associés à l'imagerie transcrânienne. Notre système d'imagerie a été conçu pour répondre à ces exigences, et nous avons prouvé par simulation ses capacités d'imagerie B-mode sur un fantôme de bulle. Dans le prochain chapitre, nous simulerons un fantôme de bulle dynamique à travers une modélisation de réseau vasculaire. Nous utiliserons alors les techniques d'ULM (localisation et tracking) afin de prouver les capacités de microscopie de notre concept de sonde multi-lentilles à larges éléments.

6 Conclusion du chapitre

Nous avons établi les caractéristiques acoustiques d'une nouvelle sonde ultrasensible destinée à l'imagerie de localisation ultrasonore transcrânienne du cerveau entier. Pilotée à basse fréquence, la sonde de surface $10 \times 10 \text{ cm}^2$ est peuplée de seulement 256 larges éléments et munis de lentilles divergentes. Nous avons prouvé les capacités d'imagerie B-mode de cette sonde, pour une application de microscopie de localisation ultrarapide transcrânienne. L'idée de cette sonde ultrasensible composée d'un nombre limité de transducteurs est d'augmenter la sensibilité en augmentant la surface du transducteur unique et de surmonter l'augmentation consécutive de la directivité en ajoutant une lentille divergente. Une loi de retard corrigée, essentielle à la formation d'images, a été appliquée avec succès à l'imagerie d'un fantôme statique en 3D.

La solution des multi-lentilles divergentes devant des larges transducteurs a un fort potentiel pour permettre l'ULM 3D d'organes entiers à travers les os.

7 Références du chapitre

- [1] Purkayastha S and Sorond F 2013 Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application *Semin Neurol* **32** 411–20
- [2] Trucco A 1999 Thinning and weighting of large planar arrays by simulated annealing *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **46** 347–55
- [3] Roux E, Varray F, Petrusca L, Cachard C, Tortoli P and Liebgott H 2018 Experimental 3-D Ultrasound Imaging with 2-D Sparse Arrays using Focused and Diverging Waves *Sci Rep* **8** 9108
- [4] Wei L, Wahyulaksana G, Meijlink B, Ramalli A, Noothout E, Verweij M D, Boni E, Kooiman K, van der Steen A F W, Tortoli P, de Jong N and Vos H J 2021 High Frame Rate Volumetric Imaging of Microbubbles Using a Sparse Array and Spatial Coherence Beamforming *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **68** 3069–81
- [5] M. Demore C E, Joyce A W, Wall K and Lockwood G R 2009 Real-time volume imaging using a crossed electrode array *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **56** 1252–61
- [6] Yen J T, Seo C H, Awad S I and Jeong J S 2009 A Dual-Layer Transducer Array for 3-D Rectilinear Imaging 17
- [7] Christiansen T L, Rasmussen M F, Bagge J P, Moesner L N, Jensen J A and Thomsen E V 2015 3-D imaging using row-column-addressed arrays with integrated apodization— part ii: transducer fabrication and experimental results *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **62** 959–71
- [8] Flesch M, Pernot M, Provost J, Ferin G, Nguyen-Dinh A, Tanter M and Deffieux T 2017 4D *in vivo* ultrafast ultrasound imaging using a row-column addressed matrix and coherently compounded orthogonal plane waves *Phys. Med. Biol.* **62** 4571–88
- [9] Sauvage J, Flesch M, Férin G, Nguyen-Dinh A, Porée J, Tanter M, Pernot M and Deffieux T 2018 A large aperture row column addressed probe for *in vivo* 4D ultrafast doppler ultrasound imaging *Phys. Med. Biol.* **63** 215012
- [10] Bouzari H, Engholm M, Beers C, Stuart M B, Nikolov S I, Thomsen E V and Jensen J A 2018 Curvilinear 3-D Imaging Using Row-Column-Addressed 2-D Arrays With a Diverging Lens: Phantom Study *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* **65** 1182–92
- [11] Engholm M, Beers C, Bouzari H, Jensen J A and Thomsen E V 2018 Increasing the field-of-view of row-column-addressed ultrasound transducers: implementation of a diverging compound lens *Ultrasonics* **88** 97–105
- [12] Pinton G, Aubry J-F and Tanter M 2012 Direct phase projection and transcranial focusing of ultrasound for brain therapy *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **59** 1149–59
- [13] Li C, Ku G and Wang L V 2008 Negative lens concept for photoacoustic tomography *Phys. Rev. E* **78** 021901
- [14] Xia W, Piras D, Singh M K A, van Hespén J C G, van Leeuwen T G, Steenberg W and Manohar S 2013 Design and evaluation of a laboratory prototype system for 3D photoacoustic full breast tomography *Biomed. Opt. Express* **4** 2555
- [15] Jensen J A 1996 FIELD: A Program for Simulating Ultrasound Systems *10th Nordicbaltic Conference on Biomedical Imaging, Vol. 4, Supplement 1, Part 1:351–353* pp 351–3
- [16] Jensen J A and Svendsen N B 1992 Calculation of pressure fields from arbitrarily shaped, apodized, and excited ultrasound transducers *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **39** 262–7
- [17] Treeby B E and Cox B T 2010 k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields *J. Biomed. Opt.* **15** 021314

- [18] Bamber J C 2005 Attenuation and Absorption *Physical Principles of Medical Ultrasonics* ed C R Hill, J C Bamber and G R ter Haar (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd) pp 93–166
- [19] Maimbourg G, Guilbert J, Bancel T, Houdouin A, Raybaud G, Tanter M and Aubry J-F 2020 Computationally Efficient Transcranial Ultrasonic Focusing: Taking Advantage of the High Correlation Length of the Human Skull *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **67** 1993–2002
- [20] Xia W, Piras D, van Hespén J C G, Steenbergen W and Manohar S 2013 A new acoustic lens material for large area detectors in photoacoustic breast tomography *Photoacoustics* **1** 9–18
- [21] Food and Drug Administration 2008 Guidance for industry and FDA staff information for manufacturers seeking marketing clearance of diagnostic ultrasound systems and transducers
- [22] Provost J, Papadacci C, Arango J E, Imbault M, Fink M, Gennisson J-L, Tanter M and Pernot M 2014 3D ultrafast ultrasound imaging *in vivo* *Phys. Med. Biol.* **59** L1–13
- [23] Xia W, Piras D, Heijblom M, Van Hespén J, van Veldhoven S, Prins C, van Leeuwen T G, Steenbergen W and Manohar S 2012 A custom-made linear array transducer for photoacoustic breast imaging SPIE BiOS ed A A Oraevsky and L V Wang (San Francisco, California, USA) p 82233D
- [24] Taxt T 1995 Restoration of medical ultrasound images using two-dimensional homomorphic deconvolution *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **42** 543–54
- [25] Flax S W and O'Donnell M 1988 Phase-aberration correction using signals from point reflectors and diffuse scatterers: basic principles *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* **35** 758–67
- [26] Prada C, Wu F and Fink M 1991 The iterative time reversal mirror: A solution to self-focusing in the pulse echo mode *The Journal of the Acoustical Society of America* **90** 1119–29
- [27] Demené C, Robin J, Dizeux A, Heiles B, Pernot M, Tanter M and Perren F 2021 Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients *Nature Biomedical Engineering* **5** 219–28
- [28] Ramalli A, Boni E, Savoia A S and Tortoli P 2015 Density-tapered spiral arrays for ultrasound 3-D imaging *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **62** 1580–8
- [29] Demene C, Deffieux T, Pernot M, Osmanski B-F, Biran V, Gennisson J-L, Sieu L-A, Bergel A, Franqui S, Correia J-M, Cohen I, Baud O and Tanter M 2015 Spatiotemporal Clutter Filtering of Ultrafast Ultrasound Data Highly Increases Doppler and fUltrasound Sensitivity *IEEE Transactions on Medical Imaging* **34** 2271–85
- [30] Lockwood G R, Talman J R and Brunke S S 1998 Real-time 3-D ultrasound imaging using sparse synthetic aperture beamforming *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **45** 980–8
- [31] Chiao R Y and Thomas L J 2000 Synthetic transmit aperture imaging using orthogonal Golay coded excitation 2000 *IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium (Cat. No.00CH37121)* 2000 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium vol 2 (San Juan, Puerto Rico: IEEE) pp 1677–80
- [32] Tiran E, Deffieux T, Correia M, Maresca D, Osmanski B-F, Sieu L-A, Bergel A, Cohen I, Pernot M and Tanter M 2015 Multiplane wave imaging increases signal-to-noise ratio in ultrafast ultrasound imaging *Phys. Med. Biol.* **60** 8549–66

Chapitre 3 :

Développement de fantômes numériques dynamiques pour l'ULM 3D et évaluation des performances de la sonde multi-lentilles

Table des matières

1	Introduction	81
1.1	Objectifs	81
1.2	Intérêt des simulations numériques	81
1.3	Versatilité numérique : test complet du système d'imagerie	82
1.4	Pipeline numérique.....	82
2	Modélisation de fantômes de flux.....	83
2.1	Présentation du logiciel Houdini	84
2.2	Génération d'un fantôme de flux de particules à partir d'un réseau vasculaire réel	85
2.3	Génération d'un fantôme de flux de particules réaliste d'un réseau vasculaire synthétique.....	87
2.3.1	L-système comme base de l'architecture du réseau vasculaire	87
2.4	Exportation des données	89
3	Simulations de l'acquisition des images au cours du temps	89
3.1	Modélisation de sondes échographiques et séquences d'émissions	89
3.2	Une Imagerie numérique frame par frame.....	90
3.3	Doppler de puissance de bulles et comparaison des matrices.....	91
4	Validation du système d'imagerie avec intégration du traitement de post-processing de super-résolution.....	92
4.1	Localisation de bulles	92
4.1.1	Méthode de localisation 3D	92
4.1.2	Evaluation des capacités d'imagerie ULM des différentes sondes	93
4.2	Comparaison d'imagerie ULM de différentes sondes	93
4.3	Quantification des performances ULM du système d'imagerie	95
4.3.1	Méthode de tracking.....	95
4.3.2	Méthodes de quantification	95
4.3.3	Evaluations des performances du système d'imagerie du concept de sonde multi-lentilles à larges éléments.....	95
5	Discussion	98
5.1	Simulation de flux de bulles sur Houdini : 1 ^{er} bloc du pipeline de simulation	98
5.2	Simulation des images B-modes : 2 ^{eme} bloc du pipeline de simulation	99
5.3	Post traitement ULM : 3 ^{eme} bloc du pipeline de simulation	101
5.4	Perspectives	102
6	Conclusion du chapitre	102
7	Références du chapitre	104

1 Introduction

1.1 Objectifs

Un nouveau concept de sonde a été développé dans le chapitre précédent. La capacité d'imagerie de la sonde multi-lentilles à larges éléments a été démontrée par simulation, en imageant une distribution de bulles aléatoirement distribuées dans un large volume 3D. Dans ce chapitre, nous proposons de valider notre nouveau concept de sonde sur un fantôme de bulles dynamique réaliste, toujours en simulation, afin d'établir les capacités de la sonde à réaliser une imagerie de microscopie par localisation ultrasonore (ULM). Cet objectif sera plus globalement inséré dans une démarche méthodologique, en proposant un pipeline simple et facile à prendre en main pour la conception et le test de nouveaux systèmes d'imagerie ultrasonore pour une application ULM.

Grâce au logiciel Houdini (SideFX, CA), nous verrons comment simuler un flux de bulles réaliste dans un réseau vasculaire synthétique ou réel. Ensuite, nous reprendrons la méthode de simulation analytique via FieldII pour simuler les signaux radiofréquence (RF) rétrodiffusés par les microbulles et enregistrés par les transducteurs de 3 types de sonde : composées de petits éléments, larges éléments et larges éléments divergents (modélisant les larges éléments avec lentilles divergentes cf. chapitre 2, partie 3.2). Les signaux RF simulés pour différentes images seront utilisés pour reconstruire une succession d'image B-mode. Enfin, nous nous intéresserons aux algorithmes de localisation et de suivi (tracking) de bulles pour construire des cartes de densité et de vitesse super-résolues. Nous déterminerons la capacité d'imagerie ULM des 3 différentes sondes et nous évaluerons la précision et les performances de notre système d'imagerie avec notre nouveau concept de sonde multi-lentilles à larges éléments.

1.2 Intérêt des simulations numériques

La simulation numérique est très importante lorsque l'on développe une nouvelle sonde ou pour tester de nouveaux concepts d'imagerie. Généralement, la simulation numérique est relativement peu coûteuse et rapide à mettre en place comparée aux expériences dans une étape de conception. Par ailleurs, les paramètres du système sont mieux maîtrisés : il n'y a pas d'incertitude sur la position des éléments, due par exemple à de possibles cross-talk électroniques ou autres problèmes expérimentaux pouvant brouiller la conclusion d'un test, et/ou ralentir son obtention.

Les simulations numériques sont d'autant plus indispensables dans une phase de conception que les tests expérimentaux sont difficiles à mettre en œuvre. Par exemple, il est très compliqué de réaliser des tests ULM *in vitro* de réseaux vasculaires réalistes. Généralement, les tests s'arrêtent à l'imagerie de quelques flux simples : de tubes dans une cuve d'eau [1-5] ou de « tubes » moulés dans une matrice de PDMS ou cellulose par exemple [6,7]. D'autres ont même recours à l'imagerie de fantômes statiques qu'ils translatent pour simuler un flux de particules [8]. Dans ces méthodes, la morphologie des flux est très contrainte et limitée à quelques canaux de diamètre d'environ 100 μ m. Néanmoins, on peut noter des avancées encourageantes d'impression 3D [9,10] qui permettraient l'élaboration de fantômes de flux plus complexes.

Pour pouvoir éprouver les différentes caractéristiques de l'imagerie ULM, des expériences *ex vivo* ou *in vivo* s'imposent, avec toutes les contraintes et difficultés qui leur sont propres. Ces expériences sont bien entendu indispensables à la validation complète d'un nouveau système d'imagerie, mais doivent être réduites au maximum et remplacer si possible (règle des « 3R » de la

démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale). Pour des tests de conception, on préférera la simulation numérique.

1.3 Versatilité numérique : test complet du système d'imagerie

Nous voulons proposer une méthode de simulation permettant le test de tout le système d'imagerie, que ça soit pour la conception d'une nouvelle sonde, de nouvelles séquences d'émission, de nouveaux algorithmes de reconstruction d'images ou de localisation/tracking pour l'ULM.

1.4 Pipeline numérique

Plusieurs groupes de recherche [11,12] ont proposé un cadre d'étude numérique pour pouvoir tester de nouvelles idées d'imagerie. Helies, Chavignon et al. [12] proposent un espace de test intéressant pour l'ULM 2D avec un effort important de simplification et d'unification de différentes métriques d'évaluation des performances des algorithmes d'ULM. Les auteurs présentent entre autre un fantôme dynamique de bulles très simple comprenant 6 vaisseaux distincts dont les flux respectent une distribution de vitesse de Poiseuille. Belgharbi et al. [11] proposent un cadre de simulation 3D réaliste, basé sur des données morphologiques (imagerie optique bi-photon [13] d'une structure corticale de cerveau de souris) et hémodynamiques réelles provenant d'expériences d'ULM [14]. Ce cadre de simulation repose sur un algorithme de segmentation et de modélisation de graphes automatique relativement compliqué à prendre en main, et peu flexible pour pouvoir être transposé et utilisé par d'autres équipes de recherche. Par ailleurs, les réseaux vasculaires simulés représentent un faible volume d'imagerie, inférieur à 0.2 mm^3 . Bien qu'ils aient proposé de répliquer les réseaux vasculaires dans un plus large volume (1000 répliques dans un volume de 125 mm^3), ce méta-réseau n'est pas réaliste et introduit des biais de simulation.

Dans ce chapitre, nous voulons proposer un pipeline de simulation pour l'imagerie ULM 3D, facile à prendre en main et adaptable à tout type d'imagerie (haute/basse fréquence, différents volumes d'imagerie, différents types de sonde, imagerie 3D/2D...) pour qu'il puisse être utilisé par le plus grand nombre d'utilisateurs.

Le pipeline se divise en 3 parties, illustrées en Figure 46. Une première partie consiste à générer un flux de bulles réaliste à partir d'une structure de réseau vasculaire réelle provenant de données importées (structure acquise en imagerie optique, CT ou autre), ou d'une structure purement synthétique. A la fin de cette partie, une distribution dynamique de positions de bulles qui se déplacent au cours du temps est générée. La deuxième partie du pipeline consiste à simuler l'imagerie ultrasonore de ces bulles. Des images B-mode issues de l'imagerie de la distribution de bulles au cours du temps sont générées à partir des signaux RF simulés. Au cours de cette étape, on peut modéliser n'importe quelle sonde échographique et choisir une séquence d'émission/réception via FieldII. La partie finale du pipeline regroupe les algorithmes d'ULM : localisation et suivi de bulles, permettant d'obtenir les images de carte de densité et de vitesse de bulles à haute résolution.

Une fois le pipeline exécuté, des quantifications peuvent être réalisées pour déterminer la précision du système d'imagerie (en comparant les positions obtenues vs les positions de bulles simulées avec le logiciel Houdini), la résolution du système d'imagerie, la concentration de bulle optimale, etc...

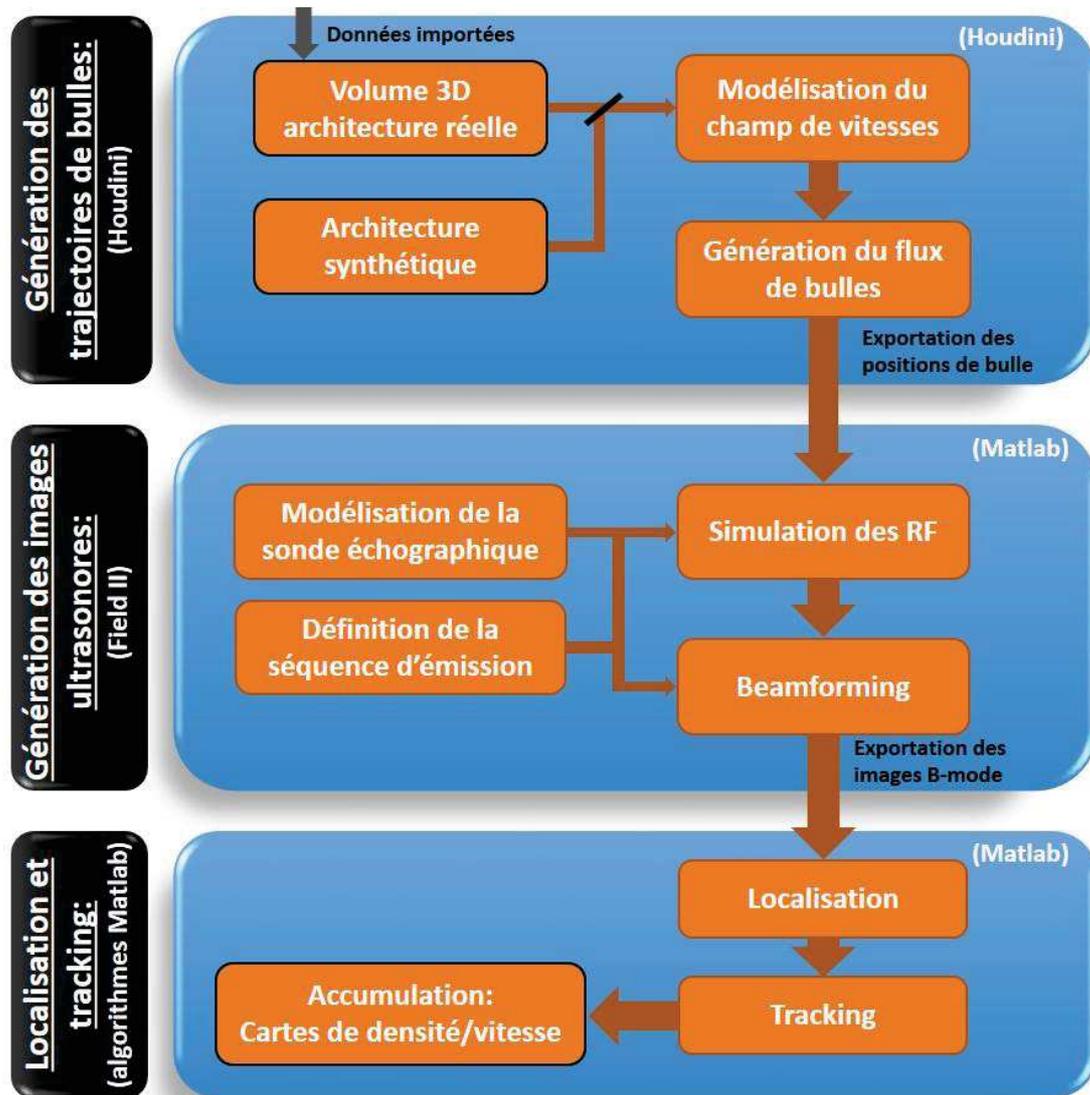


Figure 46: Schéma du pipeline de simulation pour l'imagerie ULM 3D

L'intérêt de ce pipeline est qu'il est modulable, et que chaque sous partie est indépendante et peut être adaptée.

2 Modélisation de fantômes de flux

Cette partie est dédiée au développement du premier bloc du pipeline de simulation, illustrée Figure 46, sur la génération du fantôme dynamique de bulles. Cette simulation est entièrement générée via le logiciel Houdini.

Dans un premier temps, le logiciel Houdini sera présenté puis nous nous pencherons sur la génération d'un fantôme de flux de bulles simple à partir d'une architecture de réseau vasculaire réelle. Ce fantôme de flux de bulles sera destiné à comparer les qualités de localisation ULM de 3

sondes différentes composées respectivement de petits éléments, larges éléments et larges éléments avec lentilles.

Par la suite, nous verrons la génération purement synthétique d'un fantôme de flux de bulles réaliste avec l'intégration de la conservation du flux et de la distribution des vitesses selon un flux de Poiseuille. Ce fantôme sera destiné à l'évaluation des performances d'imagerie ULM (localisation et tracking) du nouveau concept de sonde multi-lentilles à larges éléments.

2.1 Présentation du logiciel Houdini

Houdini est un logiciel développé par la société canadienne SideFX, pour l'animation 3D et la création d'effets spéciaux. Créé en 1987, ce logiciel comprend une très grande communauté d'utilisateurs et est très utilisé dans le monde du cinéma et des jeux vidéo. Le logiciel est gratuit pour un usage non-commercial. Bien que ce ne soit pas un logiciel dédié à la recherche scientifique, il permet une modélisation des lois physiques et une visualisation 3D intuitive et très puissante en termes de possibilités.

Une des principales forces du logiciel Houdini est qu'il repose sur une algorithmique procédurale (similaire à de la programmation orientée objet). Une série de fonctions est réalisée selon un « graphique de nœuds ». Chaque nœud est câblé de façon à établir une « recette » modulable, aboutissant à un résultat répétable. Chaque nœud comprend un *input* et un *output* qui est sauvegardé automatiquement par le logiciel. L'information est donc transmise de manière plus rapide lorsque des changements sont effectués sur les nœuds (l'exécution du code ne repart pas du début). Ceci permet une visualisation rapide du résultat et une programmation plus fluide.

Un exemple de programmation sur Houdini est présenté en Figure 47. Le réseau de nœuds est illustré Figure 47a). Lsystem_2D et Lsystem_3D sont deux *inputs* traités indépendamment. Ils sont représentés Figure 47b) et c) dans le carré blanc en bas à droite, ce sont deux structures fractales (L-système) différentes. Le réseau peut s'appliquer aux deux inputs et aboutir à deux résultats différents mais ayant subi la même série de fonctions/transformations. Dans cet exemple, le réseau de nœuds permet de créer un volume particulier à partir d'un ensemble de segments (*input*). Chaque rectangle gris Figure 47a) représente un nœud. Il exécute une opération préétablie par le logiciel et paramétrable, ou purement programmable par l'utilisateur à travers le langage de programmation VEX.

Par exemple, le nœud « Randomize1 » permet de modifier la position des embranchements de l'arbre fractal (ou L-système) de manière pseudo-aléatoire. L'effet de cet opérateur est particulièrement visible sur la Figure 47a) en comparant l'input qui est régulier et le résultat qui est « randomisé ». Un autre exemple : le nœud « set_Width_Vo » est un opérateur programmé par l'utilisateur, il permet de définir un diamètre pour chaque branche de l'arbre fractal en fonction de sa génération. L'épaisseur du volume est représentée par la couleur, ainsi sur la Figure 47a), la branche du bas (rouge) a un diamètre plus important que les branches du haut (bleu).

Un autre aspect intéressant d'Houdini est qu'il permet la manipulation d'objets géométriques dans un environnement 3D intuitif. Cette manipulation est traduite automatiquement sous forme de nœud. Le nœud « Edit » Figure 47a) est un exemple de cette fonctionnalité. Le nœud est « câblé » uniquement sur l'input « L-system_3D » et permet une rotation de l'arbre fractale, ainsi qu'une translation 3D des premiers points de l'arbre vasculaire (« tronc » coudé). Son effet est visible sur la Figure 47c) en comparant le résultat à celui de la Figure 47b) où l'opérateur n'est pas appliqué.

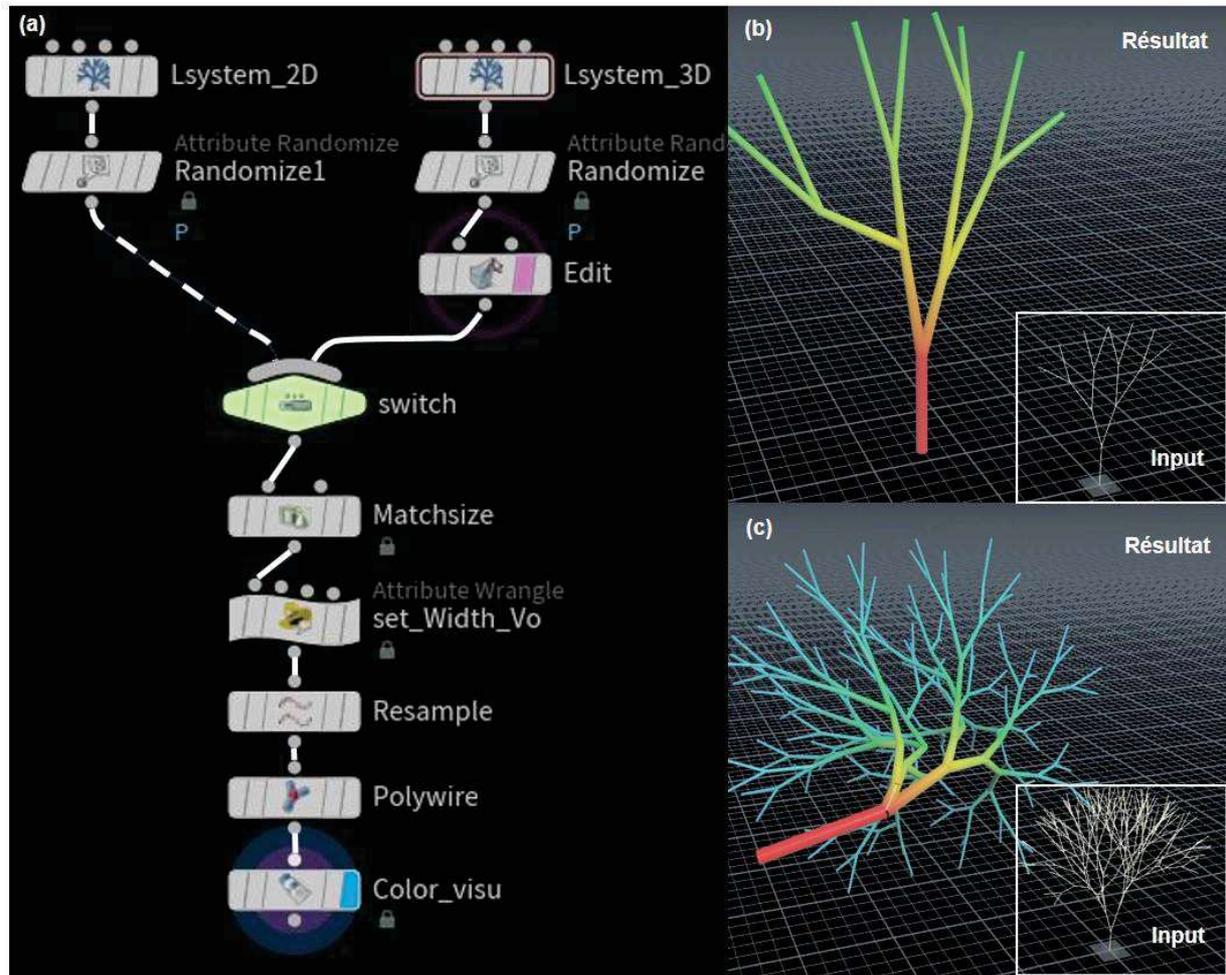


Figure 47: Exemple de programmation sous Houdini. a) Algorithme procédural présenté comme un réseau de nœuds sous Houdini. Visualisation du résultat de l'algorithme avec l'input *Lsystem_2D* b) et *Lsystem_3D* c), affichés respectivement en bas à droite dans les rectangles blancs.

Houdini peut également être utilisé comme un outil de visualisation des données. Cette fonctionnalité ne sera pas exploitée dans ce chapitre, mais nous pouvons citer des exemples de visualisation remarquables permettant une appréciation des résultats de flux de microbulles dans les travaux de Démené, Robin et al. [15], Demeulenaere et al. [16], et Renaudin et al. [17].

2.2 Génération d'un fantôme de flux de particules à partir d'un réseau vasculaire réel

Une manière simple de générer un fantôme de flux de bulle sur Houdini est d'importer des données d'une architecture de réseau vasculaire. Cette méthode consistant à générer un flux de bulles à partir de données morphologiques a déjà été éprouvée par Belgharbi et al. [11] dans leur étude de simulation. Ces données peuvent provenir de n'importe quel type d'imagerie (CT, optique, ULM...). Dans notre cas, nous avons choisi un réseau coronaire partiel d'un cœur de rat, imagé par ULM dans notre laboratoire par Demeulenaere et al. [18].

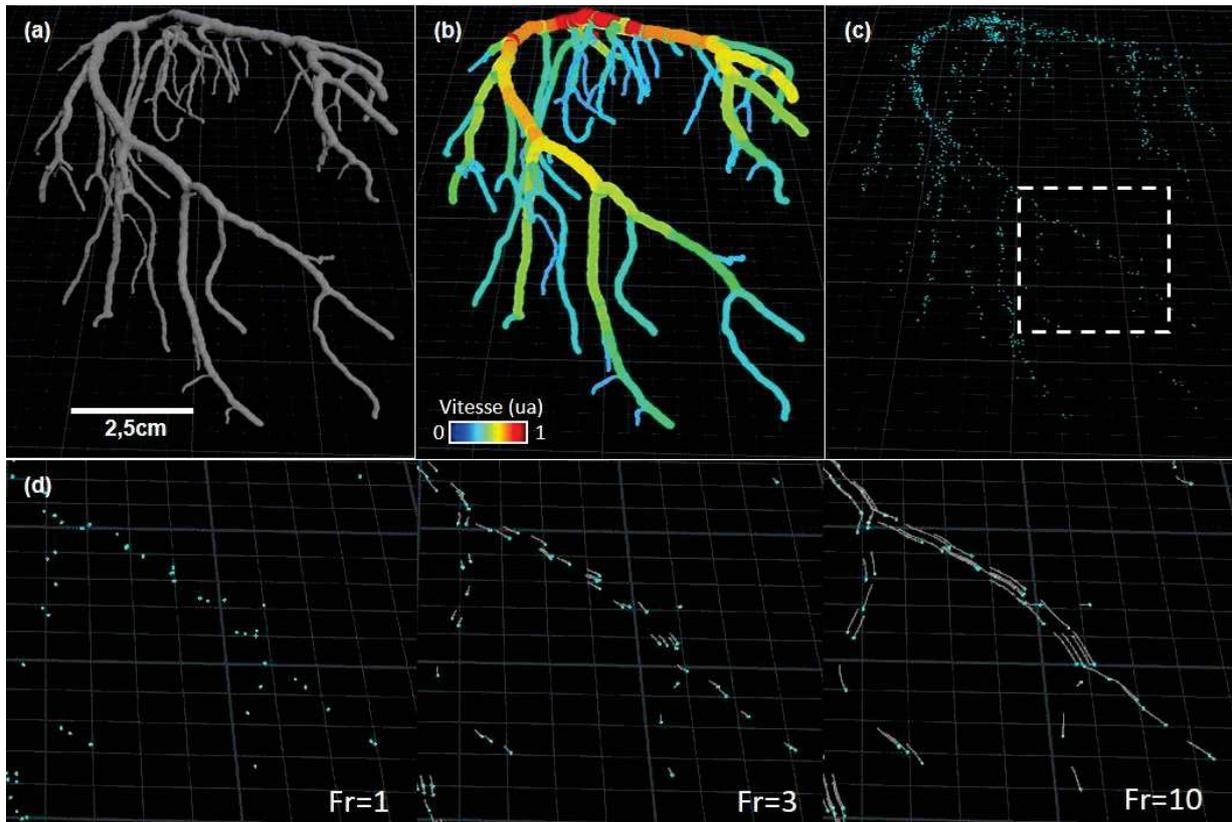


Figure 48: Génération du fantôme de flux de bulles à partir d'une architecture de réseau vasculaire réel sous Houdini. a) Volume du réseau vasculaire importé de données réelles d'un réseau vasculaire cardiaque partiel de rat. b) Champs de vitesse du réseau vasculaire basé sur le diamètre de la section du vaisseau. c) Distribution de positions de bulles (points bleus) dans le réseau vasculaire, à la frame n°1. d) Zoom sur le réseau vasculaire représenté par le rectangle en pointillé blanc en c), à différents temps/frames, les trajectoires des bulles sont représentées par les courbes blanches.

Les données sont importées sous forme d'un nuage de points de coordonnées 3D. Le nuage de points est alors transformé en volume sous Houdini et ajusté au volume d'imagerie choisi : $10 \times 10 \times 10$ cm, Figure 48a). Le réseau vasculaire est ensuite lissé avec un noyau gaussien, puis squelettisé pour déterminer la ligne médiane et la distance orthogonale moyenne à celle-ci qui détermine le diamètre moyen du vaisseau. Le champ de vitesse est défini en fonction du diamètre du vaisseau. Dans une section orthogonale à la ligne médiane du vaisseau, le champ de vitesse est uniforme et proportionnel au diamètre moyen de la section. L'amplitude du champ de vitesse est illustrée Figure 48b).

La simulation de flux de bulles est ensuite générée à partir du champ de vitesse. 100 positions de bulles sont générées de manière aléatoire dans le volume du réseau vasculaire. Ces bulles suivent alors le champ de vitesse sur 10 frames puis sont renouvelées. 2000 frames ont été simulées pour la suite du pipeline. Un exemple de fantôme de flux de bulles est visible Figure 48c-d).

2.3 Génération d'un fantôme de flux de particules réaliste d'un réseau vasculaire synthétique

2.3.1 L-système comme base de l'architecture du réseau vasculaire

La génération du fantôme de flux réaliste est basée sur un réseau vasculaire synthétique dont l'architecture repose sur un algorithme de L-système qui se présente sous la forme d'un opérateur paramétrable dans Houdini. Une « bifurcation en Y » se répète de proche en proche avec une rotation de 45° autour de l'axe de répétition. L'angle entre les deux branches du Y est de 40°. Un arbre fractal de 7 générations (8 segments entre le « tronc » et les « feuilles ») est alors généré en 3D. Une randomisation de la position des embranchements, autour de leur position initiale, est effectuée pour casser les symétries et rendre la morphologie du réseau vasculaire plus réaliste. La base de l'arbre est coudée grâce à une transformation 3D « à la main » (cf. partie 2.1) pour que le réseau vasculaire soit plus compact. L'architecture 3D alors générée constitue le squelette du réseau vasculaire (Figure 49a).

Afin de donner de l'épaisseur au squelette, nous définissons le diamètre d des vaisseaux selon le niveau de génération de la branche conformément à la loi de Murray [19] : qui stipule que le cube du rayon du vaisseau « parent » (génération n) est égal à la somme des cubes des rayons des vaisseaux « enfants » (génération $n+1$). Dans notre cas un segment parent se divise en 2 segments enfants (de même diamètre). La loi de diamètre s'écrit alors selon l'équation [1]. Le volume du réseau vasculaire est alors créé et peut être apprécié (Figure 49b). Le diamètre du vaisseau de génération 0 est fixé à 3mm.

$$d_{\text{génération}=n} = 2^{-n/3} * d_{\text{génération}=0} \quad [1]$$

Le champ de vitesse est basé sur la loi de conservation du flux et sur la distribution des vitesses de Poiseuille. Le débit D dans un vaisseau cylindrique, où la distribution des vitesses suit une distribution de Poiseuille, est défini en fonction de sa vitesse maximale au centre du vaisseau v_c et de son diamètre d , eq [2]. La loi de conservation du flux/débit nous permet d'établir l'expression de la vitesse au centre v_c d'un vaisseau de génération n en fonction de la vitesse au centre du vaisseau de génération 0, eq [3]. La vitesse au centre du vaisseau de génération 0 est fixée à 415mm/s, ce qui correspond à une vitesse moyenne (au cours du cycle cardiaque) dans les plus grosses artères du cerveau (artère cérébrale moyenne/antérieure) [20]. Le champ de vitesse sans et avec le raffinement de la distribution des vitesses de Poiseuille est présenté (Figure 49c).

$$D = \frac{\pi d^2}{8} * v_c \quad [2]$$

$$v_c |_{\text{génération}=n} = 2^{-n/3} * v_c |_{\text{génération}=0} \quad [3]$$

A partir du champ de vitesses, le flux de bulles est ensuite simulé via Houdini avec l'opérateur dynamique « DOP Network ». 200 bulles sont générées de manière aléatoire et uniformément dans le volume du réseau vasculaire. Les bulles suivent ensuite les lignes de courant définies par le champ de vitesse. Une loi de probabilité normale est ajoutée sur la durée de vie des bulles, d'espérance 24 frames et de variance 12 frames. A chaque fin de vie de bulle, une autre bulle est générée

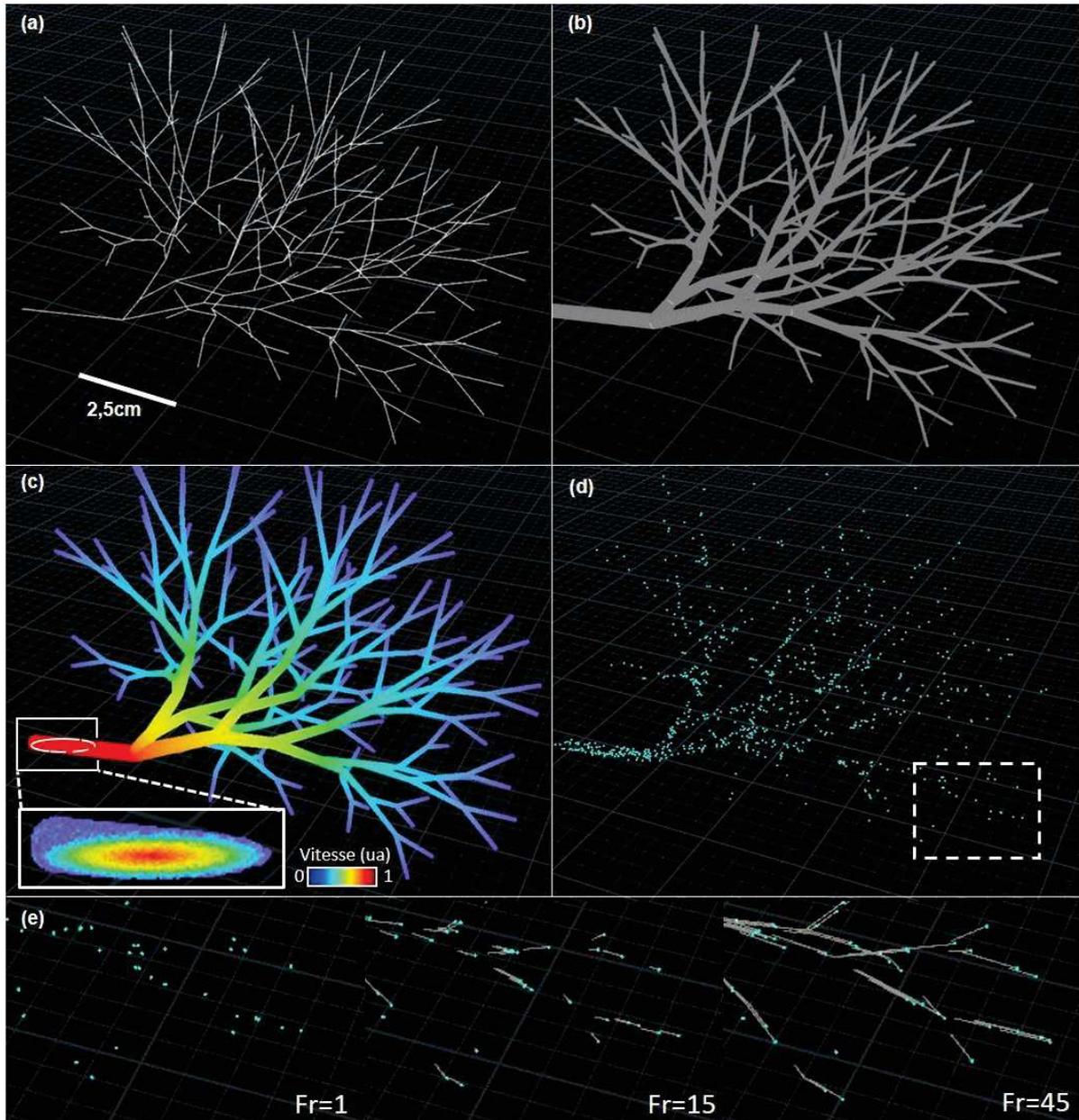


Figure 49: Génération du fantôme de flux de bulles réaliste synthétique. a) Squelette du réseau vasculaire généré synthétiquement via un L-système. b) Volume du réseau vasculaire synthétique. c) Champ de vitesse du réseau vasculaire basé sur le diamètre de la section du vaisseau, et un zoom en coupe sur le champ de vitesse lorsque la distribution des vitesses de Poiseuille est implémentée. c) Distribution de positions de bulles (points bleus) dans le réseau vasculaire pour la frame n°1. d) Zoom sur le réseau vasculaire représenté par le rectangle en pointillé blanc en c), à différents temps/frames. Les trajectoires des bulles sont représentées par les courbes blanches.

aléatoirement dans le volume du réseau vasculaire, pour garder un nombre constant de bulles par frame. 5000 frames ont été simulées pour ce fantôme de flux de bulles. Un exemple de fantôme de flux de bulles est visible Figure 49d-e).

2.4 Exportation des données

Une fois le fantôme de flux de bulles simulé via Houdini, la position des bulles pour chaque frame est exportée sous forme de matrice 3D. Cette matrice a pour taille le nombre de bulles par frame, le nombre de frames simulées et 6 paramètres caractérisant une bulle, cf. Figure 50. Ces 6 attributs sont les trois coordonnées de l'espace de la position, les trois amplitudes de la vitesse instantanée de la bulle projetée sur les vecteurs unitaires du repère cartésien, et l'indice de la bulle. Pour chaque bulle générée via Houdini un indice de bulle unique est créé. Une bulle garde son indice toute la durée de sa vie. Ce paramètre est très intéressant pour la suite du pipeline afin d'évaluer par exemple la qualité des algorithmes de tracking par exemple. Les unités des attributs exportés sont le millimètre pour les positions des bulles et le millimètre par frame pour les vitesses.

		Indice de la bulle			Positions			Vitesses		
		id	P[x]	P[y]	P[z]	v[x]	v[y]	v[z]		
	1	1	62.6724	57.5418	34.9169	0.657623	3.70148	3.63034		
	2	2	55.6196	56.7691	68.878	-0.0392761	0.319977	1.09149		
	7	7	42.3276	45.4153	55.3714	-0.979431	-0.813995	1.75388		
	10	10	42.6984	74.5066	51.7928	2.05481	4.3374	2.40491		
	13	13	54.8543	61.8004	74.4689	0.484955	-0.914795	3.2049		
	39	39	28.3565	37.7024	43.0453	-3.51727	-2.2457	4.31415		
	46	46	45.0597	62.8975	51.3168	-0.119019	1.68137	6.28885		
	48	48	84.9627	41.4853	60.9123	0.791016	-0.588043	0.89035		
	49	49	49.4123	54.8074	55.2086	-3.55719	1.63385	5.00034		
	53	53	50.2644	36.9466	52.9708	-0.846222	-0.835785	3.09869		
	54	54	63.1921	42.3365	22.6936	-3.21442	1.24951	0.67543		
	56	56	48.7049	47.6294	25.4201	-3.67987	0.00192261	0.791931		
	61	61	72.772	41.2277	23.5275	-8.99084	2.59616	-1.67143		
	82	82	70.1446	74.3539	46.285	0.861328	0.88678	1.44406		
	100	100	42.3382	63.8939	42.4933	-1.53671	3.83615	2.67462		
	115	115	93.3867	37.356	54.4396	2.71362	-0.829102	1.93945		

Figure 50: Schéma des données du fantôme de flux de bulles exportées en sortie du logiciel Houdini

3 Simulations de l'acquisition des images au cours du temps

Nous allons maintenant aborder la seconde partie du pipeline de simulation, qui concerne la simulation des images ultrasonores d'un fantôme de flux de bulles. Nous expliciterons les méthodes de simulations des RF et de beamforming en partie déjà vues dans le précédent chapitre 2. Puis nous comparerons les 3 Doppler de puissance issus de l'imagerie du fantôme de flux de bulles du réseau vasculaire réel (cf. partie 2.2), en contexte transcrânien, de 3 types de sonde composées de petits éléments, larges éléments sans et avec lentilles.

3.1 Modélisation de sondes échographiques et séquences d'émissions

Avant de simuler les signaux RF, la modélisation des sondes échographiques ainsi que leur séquence d'émission sont effectuées via la toolbox Field II [21,22] sur Matlab. Les 3 sondes échographiques modélisées sont les mêmes qu'au chapitre 2. Ainsi les trois matrices composées respectivement de 256 petits éléments de diamètre $\lambda/2$, de 256 larges éléments de diamètre 4λ sans lentille et avec lentilles sont modélisées avec les mêmes méthodes décrites au Chapitre 2 partie 3.2.

TABLEAU 3

PARAMETRE	Valeur
Fréquence centrale	1 (MHz)
Bande passante	66%
Nombre de cycle	2
Vitesse du son du milieu d'imagerie (c)	1480 (m.s ⁻¹)
Longueur d'onde(λ)	1.5 (mm)
Diamètre petit élément ($\lambda/2$)	0.75 (mm)
Diamètre large élément (4λ)	6 (mm)
Diamètre large élément convexe (4λ)	6 (mm)
Courbure relative de l'élément convexe (κ)	64.5%
Apodisation	Tukey, r=1/3
Taille de l'échantillonnage spatial des éléments	150 (μ m)
Fréquence d'échantillonnage	4 (MHz)

Tableau 3: Paramètres de simulation FieldII

Pour rappel, les larges éléments avec lentilles divergentes sont modélisés par des larges éléments courbés sur FieldII. Le tableau 3 rappelle les différents paramètres de simulation des signaux RF et de la modélisation des différentes sondes utilisées.

La séquence d'émission programmée pour les 3 sondes est la séquence ultrarapide d'émission par ouverture synthétique où 9 éléments distincts de la sonde émettent successivement (9 tirs) et dont la méthode est détaillée au chapitre 2 partie 4.1.

3.2 Une Imagerie numérique frame par frame

Les données du fantôme de flux de bulles sont importées sur Matlab dans le format décrit partie 3.2. Pour chaque frame, les positions des bulles définissent la position des diffuseurs ponctuels à imager via FieldII. Ainsi, pour une frame donnée, 200 bulles sont imagées par les 9 différentes émissions de la séquence utilisée. Ainsi 9 x 256 RFs sont simulés (9 tirs pour 256 éléments en réception) pour une frame. Comme dans le chapitre précédent, nous modélisons la perte d'énergie par le double passage du crâne par une atténuation de -20dB des amplitudes des signaux RF. La pression transmise est également fixée à 1MPa et un bruit blanc de pression équivalente à 100Pa est ajouté aux signaux RF, cf. chapitre 2 partie 4.3.1.

Pour chaque émission, les signaux RF sont utilisés pour reconstruire une image 3D sur un volume de 10x10x10cm³ subdivisé en voxels de 750x750x750 μ m³, à l'aide d'un algorithme de *delay and sum* 3D avec correction du retard pour les éléments courbés (cf. chapitre 2, partie 3.4.1). Le *coherent compounding* est finalement réalisé en additionnant de manière cohérente les 9 images pour obtenir l'image finale, cf. Figure 51. Pour chaque frame composant les données du fantôme de flux de bulles, la méthode précédemment décrite est réitérée.

Le nombre d'émissions dans la séquence d'émission ainsi que la profondeur d'imagerie définissent la cadence d'imagerie. Pour 9 émissions imageant à 10cm de profondeur, notre cadence d'imagerie est fixée à 500Hz.

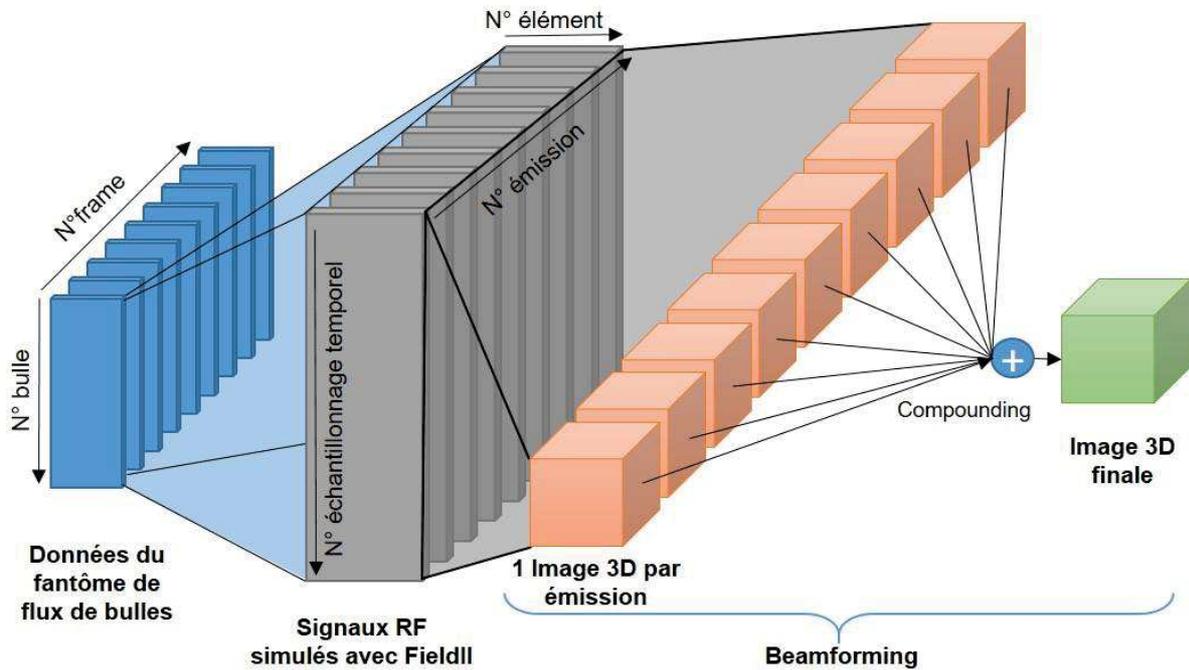


Figure 51: Schéma de méthode de la simulation d'une image B-mode pour X frames du fantôme de flux de bulles

3.3 Doppler de puissance de bulles et comparaison des matrices

Le fantôme de flux de bulles du réseau vasculaire réel est imagé avec les trois différentes sondes composées de petits éléments, larges éléments et larges éléments divergents. Pour chaque sonde, le Doppler de puissance est calculé sur les 2000 frames du fantôme.

Le Doppler de puissance obtenu pour la matrice composée de petits éléments est affiché Figure 52a). On peut observer un niveau de bruit élevé et diffus dans le volume d'imagerie supérieur à -10dB. Grâce à l'accumulation des frames, on peut néanmoins distinguer quelques vaisseaux du réseau vasculaire.

Le Doppler de puissance obtenu pour la matrice composée de larges éléments est affiché Figure 52b). Comme vu précédemment dans le chapitre 2, la qualité d'imagerie n'est pas optimale : les vaisseaux apparaissent flous et des taches d'imagerie d'amplitude supérieure à -5dB correspondant aux lobes de réseau occupent une très grande partie du volume, occultant les vaisseaux du réseau vasculaire.

Le Doppler de puissance obtenu pour la matrice composée de larges éléments divergents est affiché Figure 52c). L'image fait apparaître distinctement les vaisseaux du réseau vasculaire. Quelques lobes d'imagerie d'amplitude supérieur à 10dB persistent.

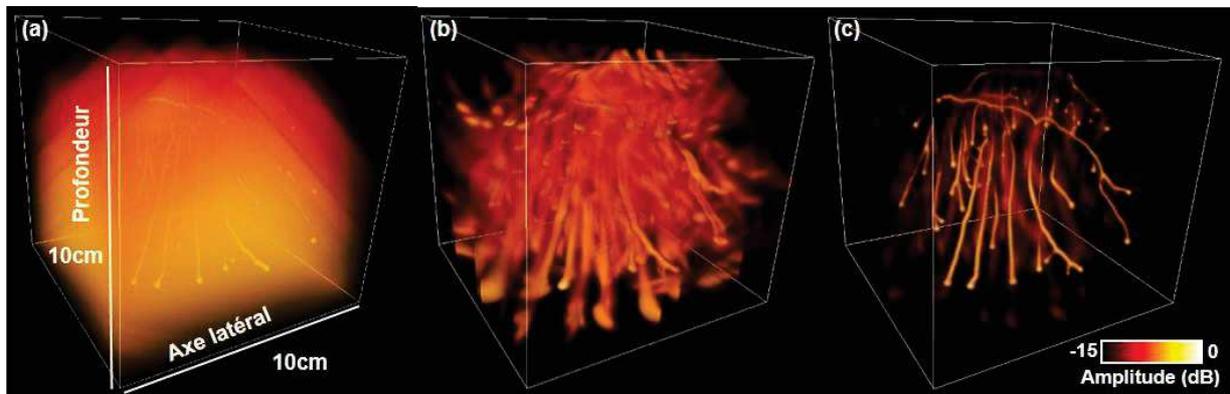


Figure 52: Comparaison des Doppler de puissance d'un fantôme de flux de bulles, de 3 différentes sondes composées respectivement de petits éléments a), de larges éléments plats b), et de larges éléments divergents c).

4 Validation du système d'imagerie avec intégration du traitement de post-processing de super-résolution.

Cette nouvelle partie s'intéresse au dernier bloc du pipeline qui traite des techniques de microscopie par localisation. Cette partie reprend les images B-mode simulées en contexte transcrânien obtenues via le bloc du pipeline précédent (partie 3).

Nous rappellerons dans un premier temps les techniques de localisation pour l'ULM et expliciterons la méthode. Dans un deuxième temps, les cartes de densité ULM du fantôme de flux de bulles du réseau vasculaire réel, obtenues avec les 3 sondes différentes précédemment étudiées, seront comparées. Cette comparaison nous permettra de déterminer la capacité d'imagerie ULM des 3 différentes sondes en contexte transcrânien. Finalement, nous nous concentrerons sur la sonde à larges éléments divergents. Le fantôme synthétique de flux de bulles réaliste sera utilisé, les techniques de localisation et de tracking seront employées pour déterminer les performances ULM du nouveau concept de sonde.

4.1 Localisation de bulles

4.1.1 Méthode de localisation 3D

A partir des images B-mode obtenues précédemment (cf. partie 3), la détection des bulles est effectuée à l'aide d'un algorithme standard de microscopie par localisation ultrasonore (ULM) [7,16]. Une interpolation 3D utilisant un ré-échantillonnage de Lanczos est réalisée pour doubler l'échantillonnage spatial. Les maxima locaux sont détectés dans l'image en utilisant la fonction Matlab *imregionalmax* avec 26 comme paramètre de connectivité. Seuls les maxima locaux supérieurs à -17dB sont conservés. Ensuite, pour chaque maximum local, une corrélation gaussienne est réalisée. La fonction gaussienne 3D est adaptée à la taille de PSF (propre à la sonde étudiée), pour une profondeur de 5cm. Seules les positions pour lesquelles le coefficient de corrélation est supérieur à 0,5 sont considérées comme des microbulles. Enfin, une interpolation parabolioïde 3D du centre de la bulle a été calculée. Après la localisation, les positions des bulles déterminées sur l'ensemble des

frames sont accumulées et 3 cartes de densité sont établies pour les différentes sondes. Le volume de reconstruction pour l'accumulation est de $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$, subdivisé en voxels de $150 \times 150 \times 150 \mu\text{m}^3$.

4.1.2 Evaluation des capacités d'imagerie ULM des différentes sondes

La capacité d'imagerie ULM des 3 différentes sondes est évaluée sur leur capacité à localiser les positions des bulles du fantôme de flux de bulles du réseau vasculaire réel. Pour chaque image, la position évaluée par l'algorithme de localisation est comparée à la distribution des « bulles réelles » définie dans la simulation Houdini (à la sortie du premier bloc du pipeline, cf partie 2.4). Pour chaque frame, si la position trouvée ne correspond pas à une position de « bulle réelle » avec une précision de $\lambda/2$, la position trouvée est considérée comme un faux positif. Le pourcentage de bulles correctement détecté par frame ainsi que le pourcentage de faux positif (parmi les positions trouvées) par frame sont déterminés. L'écart-type des microbulles correctement localisées au cours des différentes frames est également calculé.

4.2 Comparaison d'imagerie ULM de différentes sondes

Le fantôme de flux de bulles du réseau vasculaire réel, simulé avec le logiciel Houdini (cf. partie 2.2), a été utilisé pour générer les images B-mode en contexte transcrânien avec les 3 différentes sondes; composées respectivement de petits éléments, larges éléments et larges éléments courbés (cf. partie 3). Un algorithme d'ULM 3D a été utilisé pour localiser la position des bulles comme expliqué dans la section 4.1.1. En cumulant la position des bulles sur les 2000 frames simulées, une carte de densité du fantôme vasculaire est générée pour les trois sondes Figure 53.

La Figure 53a) présente la carte de densité de référence obtenue en accumulant les positions de bulles du fantôme de flux. Les cartes de densité des sondes matricielles composées de petits éléments, de large éléments et larges éléments divergents sont présentés respectivement Figure 53b), c) et d).

Les performances de détection des bulles sont évaluées pour les différents réseaux matriciels et sont rassemblées dans le tableau 4.

Pour le réseau matriciel à $\lambda/2$ éléments, seulement 7% des microbulles sont correctement localisées. Les bulles détectées sont principalement localisées près de la sonde entre 2.5cm et 4cm de profondeur en raison d'un SNR faible.

Concernant le réseau matriciel à larges éléments, 10% des microbulles sont détectées avec précision. Les bulles sont principalement situées en dessous de 6 cm de profondeur. La partie du réseau vasculaire proche de la sonde n'est pas visible en raison d'une absence de détection de bulles. Les larges éléments sont très directifs et les angles relatifs à de faibles profondeurs sont trop larges pour permettre une bonne qualité de focalisation nécessaire pour pouvoir imager les bulles. Cet effet

TABLEAU 4

SONDE UTILISEE	Microbulles correctement détectées	Ecart-type	Faux positif
Petits éléments ($\lambda/2$)	7 %	2.0%	3%
Larges éléments (4λ)	10 %	2.2%	74%
Larges éléments divergents (4λ)	93%	2.7%	0%

Tableau 4: Quantification de la précision de localisation.

peut être observé dans les 6 premiers centimètres de la Figure 45d) en fin de chapitre 2. Enfin, un grand nombre de bulles détectées se sont avérées être des faux positifs (74%).

Pour le réseau matriciel à larges éléments divergents, près de 93% des bulles sont correctement détectées avec moins de 1% de faux positif. La carte de densité Figure 53d), en la comparant avec la référence Figure 53a), révèle l'ensemble du réseau vasculaire avec ses vaisseaux de diamètre allant de 1,4 mm à 200 μm .

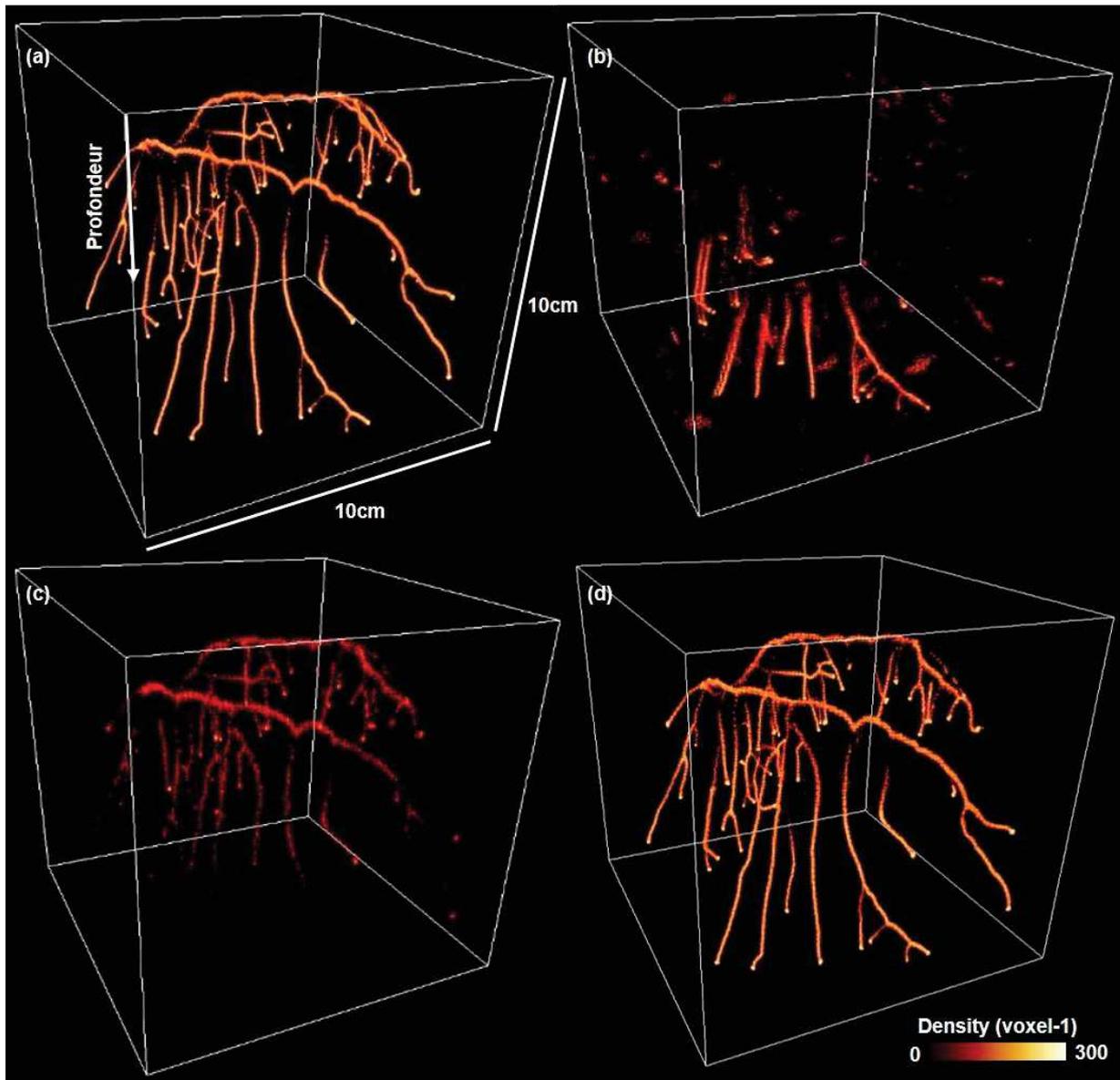


Figure 53: Carte de densité 3D de microscopie par localisation ultrasonore (ULM) de 2000 images du fantôme de flux de bulles d'un réseau vasculaire réel, utilisant différentes sondes matricielles 2D composées de 256 éléments. (a) Carte de densité de référence issue du fantôme de flux de bulles simulé. Carte de densité ULM obtenue avec les réseaux matriciels composés de petits éléments de diamètre $\lambda/2$ (b), de larges éléments plats de diamètre 4λ (c) et de larges éléments divergents de diamètre 4λ (d).

4.3 Quantification des performances ULM du système d'imagerie

Nous utilisons dans cette sous-partie le fantôme synthétique de flux de bulles réaliste pour déterminer les performances ULM de la sonde multi-lentilles à larges éléments. Les différentes étapes du pipeline sont effectuées : les 5000 frames simulées du fantôme, comprenant chacune 200 positions de bulles, sont utilisées pour générer les 5000 images B-mode au cours du second bloc du pipeline (cf. partie 1.4, Figure 46).

4.3.1 Méthode de tracking

L'algorithme de tracking est implémenté à la suite de la localisation dans le pipeline. Il fait correspondre les positions des bulles entre les images successives avec une vitesse maximale de bulle de 410mm/s. Seules les positions suivies sur au moins 3 images sont conservées. Après la localisation et le suivi des bulles, les positions de bulles sont accumulées et les vitesses moyennées, sur toutes les frames, dans un volume de $10 \times 10 \times 6 \text{ cm}^3$ (2cm à 8cm de profondeur), subdivisé en voxel de $150 \times 150 \times 150 \mu\text{m}^3$. La carte de densité et de vitesse du fantôme synthétique de flux de bulles réaliste, imagé avec la sonde à larges éléments divergents sont ainsi obtenues.

4.3.2 Méthodes de quantification

Pour quantifier la précision de localisation des bulles, nous comparons la position réelle des bulles avec les positions trouvées avec la même méthode que celle décrite dans la section 4.1.2. Les quantifications de bulles correctement détectées et le pourcentage de faux positif parmi les bulles détectées sont évaluées avant et après avoir effectué l'algorithme de tracking. Nous avons également évalué la moyenne et l'écart-type de l'erreur de localisation après tracking.

Les diamètres de deux vaisseaux de génération 4 et génération 8 sont mesurés. Ces vaisseaux ont un diamètre réel de 1.5mm et $595 \mu\text{m}$ sur Houdini. Les mesures ont été faites sur deux projections moyennées, orthogonales aux axes des vaisseaux. Une épaisseur de 3.75mm (25 voxels) est moyennée pour le vaisseau de génération 4 et 6.75mm (45 voxels) pour le vaisseau de génération 8. La mesure du diamètre des vaisseaux est faite à 20% de la hauteur du maximum de densité sur la projection. De même, deux projections moyennées de la carte de vitesse sont calculées pour ces deux mêmes vaisseaux. Le profil des vitesses est évalué sur ces deux projections. La vitesse moyenne et l'écart-type au centre des deux vaisseaux sont calculés. Les vitesses moyennes au centre sont comparées avec celles simulées sur Houdini.

4.3.3 Evaluations des performances du système d'imagerie du concept de sonde multi-lentilles à larges éléments

Après avoir simulé les images B-mode en contexte transcrânien du fantôme synthétique de flux de bulles réaliste, avec la sonde à larges éléments divergents, les algorithmes d'ULM précédemment décrits nous ont permis d'obtenir les cartes de densité et de vitesse Figure 54 a) et b). On peut observer le fantôme dans son entièreté. On peut remarquer que le plus gros vaisseau proche de la sonde ($\sim 2 \text{ cm}$ de profondeur) est plus « clairsemé » que le reste du fantôme.

TABLEAU 5

QUANTIFICATION DE LOCALISATION	Microbulles correctement détectées		Faux positif	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
Avant l'algorithme de tracking	78 %	3%	8 %	4%
Après l'algorithme de tracking	74 %	3%	1 %	1%

Tableau 5: Quantification de la capacité de localisation.

Le Doppler de puissance des 5000 frames est présenté Figure 54 c). On peut observer une grande partie du réseau vasculaire synthétique. Cependant, les plus petits vaisseaux aux extrémités du fantôme sont de faibles amplitudes (~ -15 dB) et des artefacts d'imagerie, d'amplitudes < -10 dB, demeurent au centre du volume d'imagerie. Ces artefacts sont liés aux lobes de réseau. Ces derniers disparaissent complètement lorsque les techniques d'ULM sont appliquées, Figure 54 a) et b). Par ailleurs, on peut voir distinctement les plus gros vaisseaux proches de la sonde. Ainsi, le caractère épars des gros vaisseaux sur les cartes de densité et de vitesses Figure 54 a) et b) serait d'avantage lié à un défaut des algorithmes de localisation et de tracking qu'un problème d'imagerie pur.

Les quantifications globales sur la localisation des bulles ont montré que 78% des bulles ont correctement été localisées avant tracking et 74% après tracking. Par ailleurs 8% de faux positifs sont comptabilisés parmi les positions trouvées par l'algorithme de localisation avant tracking, contre 1% après tracking. Les différentes valeurs sont regroupées dans le tableau 5. Malgré un léger filtrage de 4% sur les bulles correctement détectées, l'algorithme de tracking permet ici de réduire de 8% à 1% le nombre de faux positifs.

L'écart de position entre les bulles correctement détectées et leur position réelle est de $115\mu\text{m}$ en distance absolue. Les différents écarts de position en distance 3D et selon les trois coordonnées de l'espace sont regroupés tableau 6.

La Figure 54 d) montre une projection de la valeur maximum de la carte des vitesses sur le plan latéral. On peut apprécier qualitativement les profils de distribution de vitesse de Poiseuille, ainsi que la décroissance attendue des vitesses moyennes des gros vaisseaux aux petits vaisseaux.

Nous avons procédé à la quantification des diamètres et des vitesses centrales de deux vaisseaux notés « 1 » et « 2 » sur la Figure 54 d). La projection de la moyenne des vitesses sur la section de ces deux vaisseaux ainsi que leur profil de vitesse sont présentés Figure 54 e). On retrouve bien la distribution des vitesses paraboliques de Poiseuille. Nous avons mesuré un diamètre de 1.4mm pour le vaisseau 1 et $600\mu\text{m}$ pour le vaisseau 2, soit un écart relatif de 7% et 4% respectivement avec les diamètres modélisés sur Houdini (1.5mm et $595\mu\text{m}$). La vitesse au centre du vaisseau est mesurée à 180mm/s (écart-type de 12mm/s) et 71mm/s (écart-type de 7mm/s) respectivement pour le vaisseau 1 et 2. L'écart relatif de la vitesse centrale mesurée par rapport à celle simulée sur Houdini est de 13 et 14% respectivement pour le vaisseau 1 et 2.

TABLEAU 6

	Distance 3D	Erreur sur l'axe latéral x	Erreur sur l'axe latéral y	Erreur sur l'axe vertical z
Moyenne	115 μm	0 μm	0 μm	0 μm
Ecart-type	90 μm	80 μm	70 μm	100 μm

Tableau 6: Quantification de la précision de localisation.

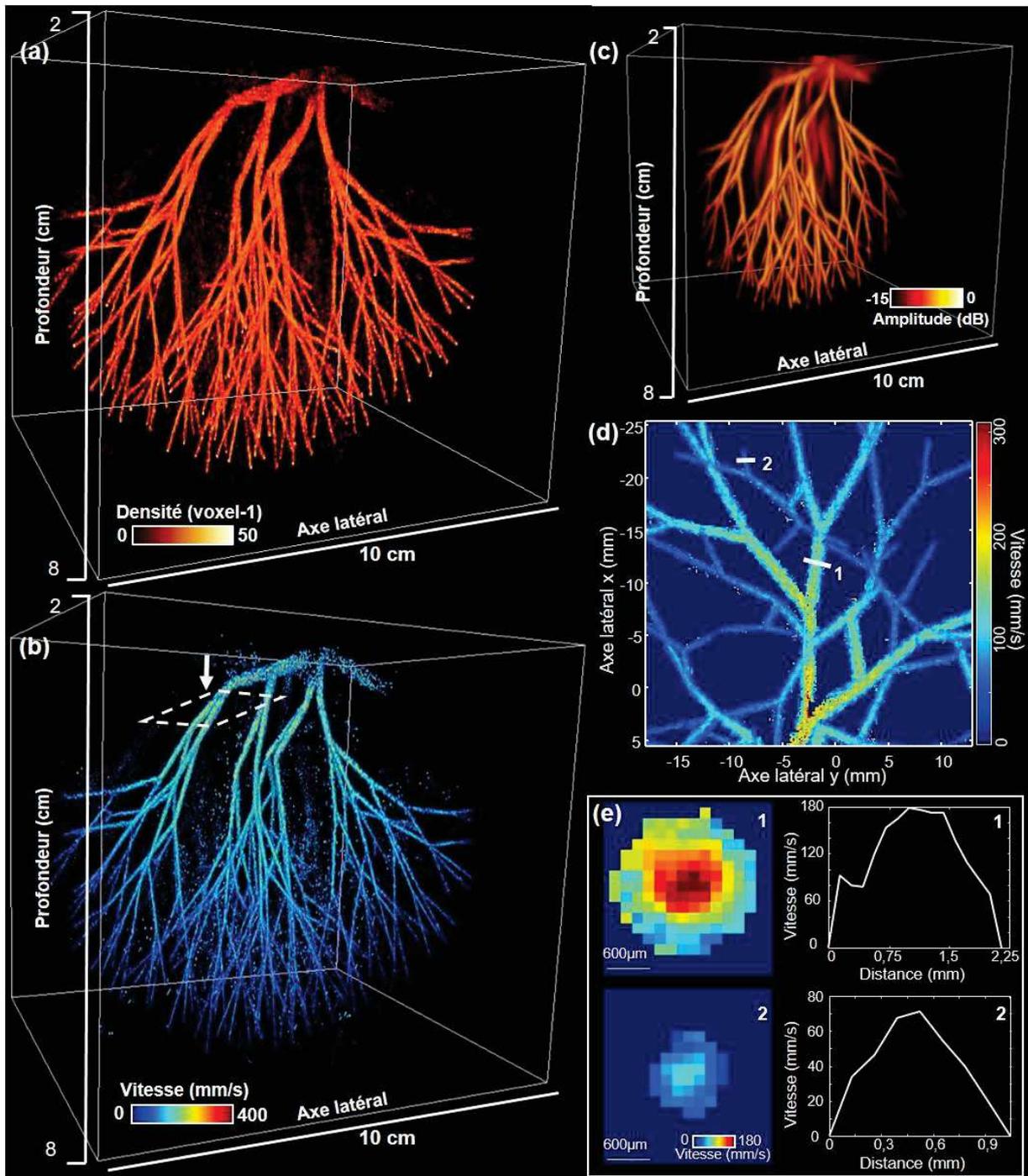


Figure 54: Evaluation de performance d'imagerie ULM du concept de sonde multi-lentilles à larges éléments. Carte de densité a), carte des vitesses b) et Doppler de puissance c), du fantôme synthétique de flux de bulles réaliste. d) Projection du maximum sur le plan latéral de la carte de vitesse, avec agrandissement matérialisé par le rectangle en pointillé blanc sur la figure b). e) Projection moyennée orthogonalement de deux vaisseaux 1) et 2) représentés sur la figure d), avec leur profil de vitesse correspondant.

5 Discussion

Dans ce chapitre, nous avons validé les capacités et les performances d'imagerie ULM transcrânienne de notre nouveau concept de sonde multi-lentilles à larges éléments via un pipeline de simulation. Nous avons comparé les capacités ULM transcrânienne de 3 sondes composées de différents éléments (petits, larges avec et sans lentille). Cette comparaison a été établie à l'aide d'un fantôme de bulles généré à partir d'une image réel de réseaux vasculaire 3D sur Houdini. Il s'est avéré que seule la sonde multi-lentilles permettait d'imager le réseau vasculaire dont le diamètre des vaisseaux est compris entre $200\mu\text{m}$ et 1.4mm . Plus de 93% des bulles ont été correctement détectées (contre 7 et 10% pour les autres sondes).

Afin d'éprouver les performances d'imagerie ULM de notre nouveau concept de sonde, un fantôme synthétique de flux de bulles réaliste a été simulé sur Houdini. Un intervalle important de vitesse a été simulé (entre 0 et 415mm/s) dans un réseau vasculaire dont les diamètres de vaisseau varient de $595\mu\text{m}$ à 3mm . L'imagerie ULM de ce fantôme est remarquable : les cartes de vitesse retranscrivent les distributions de vitesse de Poiseuille ainsi que la diminution attendue des vitesses des gros aux petits vaisseaux. La précision de localisation ULM de notre système d'imagerie est mesurée en moyenne à $115\mu\text{m}$ soit $1/13$ longueur d'onde.

Pour réaliser cette étude, nous avons développé un pipeline de simulation pour le développement de nouveaux concepts sur les systèmes imagerie ULM, transposable à d'autres projets. Nous allons revenir sur les différents blocs de ce pipeline lors des discussions qui suivent, avec comme fil conducteur la validation de notre nouveau concept de sonde multi-lentilles à larges éléments.

5.1 Simulation de flux de bulles sur Houdini : 1^{er} bloc du pipeline de simulation

La simulation de flux de bulles s'avère très puissante en termes de possibilités et de relative simplicité de mise en œuvre grâce au logiciel gratuit Houdini.

Les fantômes dynamiques modélisés avec le logiciel Houdini promettent de fournir des informations importantes pour les applications ULM. Les paramètres tels que le nombre de particules, la longueur du tube, le diamètre du tube, la vitesse des particules et les lois hydrodynamiques sont entièrement réglables. Le logiciel donne accès aux positions des particules ainsi qu'aux vitesses instantanées à chaque image définie par l'utilisateur. Ces données sont particulièrement utiles lors des évaluations de performance ULM des différents systèmes d'imagerie utilisés.

Dans ce chapitre, deux types de fantôme ont été générés. Le premier fantôme repose sur une image 3D de réseau vasculaire réel. Cette méthode, de génération de fantôme de bulles a déjà été réalisée par Belgharbi et al. [11]. Néanmoins, nous proposons avec Houdini une manière plus simple et intuitive pour générer un fantôme de flux de bulles : grâce à aux fonctions paramétrables, à la programmation procédurale et à la visualisation 3D disponibles du logiciel d'Houdini. Nous n'avons pas implémenté la distribution des vitesses de Poiseuille ni la loi de conservation de débit sur ce fantôme, car nous n'avons pas besoin d'un flux de bulles réalistes pour valider la capacité de localisation ULM des 3 différentes sondes. Néanmoins, il aurait été possible d'implémenter très simplement le profil de vitesse de Poiseuille comme cela a été réalisé sur la génération du deuxième

fantôme. En revanche, l'implémentation rigoureuse de la conservation de flux est beaucoup plus compliquée à mettre en place dans ce type de fantôme. Une modélisation graphique (*graph model*) sur la hiérarchie des embranchements des différents vaisseaux de réseau vasculaire réel serait alors nécessaire. Ces modélisations ont été faites dans les travaux de Belgharbi et al. [11] notamment à l'aide des travaux de Damseh et al. [23,24], mais restent néanmoins très complexes à adapter à notre projet.

La génération de fantômes synthétiques nous permet de nous affranchir des complexités précédemment mentionnées. La génération du fantôme par L-système nous donne déjà accès au graphique hiérarchisé du réseau vasculaire. Nous avons alors pu simuler un fantôme 3D de flux de bulles réaliste avec conservation du flux et incorporation des distributions de vitesse de Poiseuille. Le caractère fractal de l'architecture et pseudo-aléatoire du réseau vasculaire synthétique rappelle les réseaux vasculaires réels. La génération de ce type de fantôme pourrait être étendue à une modélisation de réseaux vasculaires complets artère/veine plus complexe. Nous pouvons notamment citer les récents travaux remarquables du groupe d' Andreas Alininger [25,26] qui génèrent des réseaux vasculaires complexes très réalistes d'organe entier. Ces travaux pourraient très bien être transposés sur Houdini pour générer des fantômes de flux de bulles plus complexes.

Une possibilité intéressante qui pourrait être implémentée sur Houdini serait l'ajout d'artefacts de mouvement dus à la pulsativité ou à la respiration, souvent présents dans les expériences in vivo d'ULM. On pourrait alors valider les algorithmes qui permettent de les corriger. Différentes stratégies telles que la corrélation croisée de phase [27] ou le *speckle tracking* en 3D [28] peuvent être envisagées pour résoudre les mouvements complexes à plusieurs échelles qui peuvent se produire pendant l'acquisition des images.

Les bulles ont été générées de manière aléatoire dans le réseau vasculaire avec une durée de vie relativement courte afin d'imager plus de bulles en un nombre restreint de frames pour accélérer la simulation d'imagerie. Cette fonctionnalité peut néanmoins être désactivée et les bulles peuvent être générées sur une ou plusieurs « sections sources » pour simuler un écoulement plus proche de la réalité. L'utilisateur pourrait alors simuler le temps nécessaire d'imagerie en fonction de la concentration de bulles injectées pour pouvoir imaginer avec suffisamment de résolution un réseau vasculaire de référence par exemple[14].

Nous implémenterons dans de futurs travaux de nouvelles fonctionnalités sur Houdini, pour pouvoir proposer différentes simulations de problèmes rencontrés en imagerie ULM : comme les artefacts de mouvement [29,30] par exemple.

5.2 Simulation des images B-modes : 2^{eme} bloc du pipeline de simulation

L'importation des positions de bulle pour différentes frames, nous a permis de simuler les images B-mode de fantôme de flux de bulles, avec différentes sondes échographiques. Les signaux RF rétrodiffusés par les bulles et enregistrés par les transducteurs de la sonde ont été simulés sur Matlab via la *toolbox* Field II [21,22]. FieldII est un outil très reconnu dans la communauté scientifique en imagerie médicale par ultrason. Une grande diversité de sondes 1D/2D, convexe, biconcave, RCA, sparse, etc. peuvent être modélisées via Field II. De nombreux exemples de code sont disponibles sur le manuel d'utilisation de FieldII. De même, il est possible de simuler tout type d'émission, nous avons

déjà vu au cours de ce chapitre et du précédent 3 types de séquence d'émission : par onde plane, par onde divergente et par ouverture synthétique partielle. Les émissions codées [31,32] peuvent également être modélisées.

L'accès aux signaux RF nous a permis d'implémenter l'atténuation de l'énergie au double passage du crâne ainsi qu'un bruit blanc de pression équivalent à 100Pa caractéristique des éléments en céramique piézoélectrique [33]. Ces caractéristiques sont ajoutées pour chaque élément de la matrice 2D simulée. De même, il nous est possible d'ajouter des retards de phase pour chaque élément. On pourrait alors simuler une aberration réaliste de l'onde ultrasonore au passage du crâne avec des variations d'amplitude et des variations de retard de phase directement modélisées sur différents éléments de la matrice 2D. Il pourrait alors être intéressant d'évaluer différents algorithmes de correction d'aberration. Ces aberrations, dites en écran de phase sont rencontrées à basse fréquence (<2-3MHz). Pour des fréquences plus élevées, des diffusions multiples au sein de l'os du crâne peuvent avoir lieu, et leur modélisation ne pourra pas être modélisée via Field II. On pourra alors remplacer ce bloc de « simulation FieldII » dans le pipeline par d'autres toolbox comme K-wave [34] ou autre logiciel de simulation. Dans notre étude, les aberrations n'ont pas été modélisées, car elles sont limitées à basse fréquence (1MHz) et peuvent être corrigées par des algorithmes relativement simples d'implémentation, comme cela a été réalisé dans l'étude clinique de Déméné, Robin et al. [15,35-37].

Le problème d'aberration et l'implémentation d'une correction sera néanmoins traité dans le prochain chapitre.

Nous avons par la suite implémenté notre algorithme de reconstruction d'image B-mode. Nous avons notamment adapté les lois de délai afin d'ajouter une correction pour le cas des larges éléments divergents, indispensable pour une focalisation optimale.

Par la suite, nous avons vu la comparaison des Doppler de puissance des 3 différentes sondes composées de petits éléments de diamètre $\lambda/2$, de larges éléments de diamètre 4λ , et de larges éléments courbés de diamètre 4λ modélisant les larges éléments avec lentilles. Une observation intéressante est à relever pour le cas de la sonde petits éléments. Le fantôme de flux commence à être discernable malgré le très faible SNR de l'imagerie B-mode vu dans le précédent chapitre 2 partie 4.3.2. L'intégration des images dans le temps (propre au Doppler de puissance) a fait ressortir le signal utile du bruit. On peut conjecturer qu'en intégrant sur d'avantage de frames, le fantôme de flux serait alors complètement visible. Néanmoins, en réalité, ce phénomène ne serait pas possible. La digitalisation des signaux efface les signaux utiles de faible amplitude « noyés » dans le bruit. Et même avec l'ajout d'un amplificateur en sortie de sonde (techniquement compliqué, avant digitalisation pour pallier ce problème), le faible SNR de la sonde à petits éléments ne nous permettrait pas de corriger les aberrations liées au passage du crâne, ou les artefacts de mouvement nécessaires à la sommation cohérente des images b-mode en imagerie Doppler de puissance.

L'imagerie Doppler de puissance avec la sonde à larges éléments n'est pas exploitable car la cohérence des lobes de réseau continue d'occulter les lobes principaux. Ainsi, des taches d'imagerie d'amplitude >-5dB occultent les fantômes de bulle. Les quelques vaisseaux discernables apparaissent floutés à cause de la mauvaise qualité de focalisation de la sonde à larges éléments (liée à leur directivité importante).

Pour le cas de la sonde multi-lentilles à larges éléments, le Doppler de puissance révèle l'ensemble du fantôme de flux. Ce résultat est encourageant et démontre pour les futures applications

in vivo qu'il sera alors possible d'utiliser le mode Doppler de puissance avec agent de contraste, pour placer la sonde dans l'espace par exemple avant d'effectuer les acquisitions ULM.

5.3 Post traitement ULM : 3^{eme} bloc du pipeline de simulation

A la suite des images B-mode simulées, nous avons implémenté des algorithmes d'ULM classiquement utilisés par la communauté scientifique [7,16]. La comparaison des positions réelles des bulles données par le logiciel Houdini et la localisation des positions de bulles sur les images B-mode obtenues avec les trois différentes matrices (composées de petits éléments, larges éléments plats et larges éléments divergents) nous ont permis de déterminer leur capacité d'imagerie ULM.

En accord avec les résultats d'imagerie du chapitre 2, partie 4.3, la sonde composée de petits éléments n'est pas assez sensible pour pouvoir localiser les bulles du fantôme de flux dans un contexte transcrânien où une atténuation importante des ondes ultrasonores par le crâne a lieu. Ainsi, seulement 7% des bulles simulées sont détectées avec la sonde composée de petits éléments. Cette valeur augmente très légèrement à 10% avec la sonde composée de larges éléments plats. La mauvaise qualité de sa focalisation, liée à l'importante directivité des larges éléments (cf. chapitre2), est la cause de la faible détection de bulles et du grand nombre de faux positifs parmi les bulles détectées (74%). Ces faux positifs sont dus à une mauvaise détection de la position des bulles (distance absolue entre la position réelle et trouvée $> \lambda/2$) et à la confusion de l'algorithme entre les lobes principaux et les lobes de réseau (d'amplitude comparable sur l'image). Notre concept de sonde multi-lentilles à larges éléments permet de diminuer la directivité des larges éléments et d'améliorer la qualité de focalisation de la sonde. Grâce à la large surface active des éléments qui augmente leur sensibilité (par rapport aux petits éléments cf. chapitre2), et grâce à l'abaissement de leur directivité par les lentilles divergentes, nous sommes parvenus à détecter correctement 93% des bulles du fantôme de flux en contexte transcrânien, avec quasiment aucun faux positif (<1%).

Au cours cette comparaison de matrice, aucune considération des vitesses du flux n'a été prise en compte, nous nous sommes arrêtés à la simple localisation des bulles. Nous aurions pu générer de manière aléatoire les bulles dans le réseau vasculaire et obtenir des résultats similaires. Néanmoins, le caractère statique du fantôme pourrait induire un biais de simulation. Ainsi, nous n'avons pas fait ce choix, car nous voulions que notre fantôme de bulle présente un caractère dynamique d'écoulement, qui est une caractéristique forte de la réalité expérimentale.

Le fantôme synthétique de flux de bulles réaliste a ensuite été utilisé pour déterminer les performances d'imagerie ULM du nouveau concept de sonde multi-lentilles à larges éléments. Nous avons alors implémenté un algorithme de suivi de bulles. Pour ce nouveau fantôme, 74% des bulles du fantôme ont été correctement détectées. Une part importante des bulles non détectées se trouvent dans les gros vaisseaux, où le nombre de bulles présentes est plus important que dans les petits vaisseaux, de même que l'intervalle d'amplitude des vitesses (0 à 415mm/s dans les gros vaisseaux contre 0 à 83mm/s dans les plus petits). Le recouvrement des bulles dans l'imagerie B-mode est alors plus probable dans les gros vaisseaux. Ce recouvrement de bulles fausse la détection. Néanmoins avec un nombre accru de frames imagées, les gros vaisseaux pourraient apparaître plus distinctement.

L'algorithme de tracking s'est avéré très efficace pour filtrer les faux positifs, avec une réduction de 8% à 1% du nombre de faux positifs détectés à la suite de l'algorithme de localisation. Le filtrage de l'algorithme de tracking vient du fait que seules les bulles suivies sur au moins 3 frames sont

gardées. Ce filtrage conduit néanmoins à une diminution du pourcentage de bulles correctement détecté (diminution de 4%). Si nécessaire, ce filtrage peut très bien être supprimé en passant le paramètre de track minimum à 0.

Les erreurs de localisation sur la position des bulles trouvées comparées aux positions de bulles réelles nous a permis de quantifier la précision de localisation de notre système d'imagerie. La moyenne de l'erreur en distance est de $115\mu\text{m}$ soit $1/13$ de longueur d'onde. La précision a pu également être appréciée sur les quantifications des vitesses centrales et le diamètre de deux vaisseaux. Des écarts de $100\mu\text{m}$ et $24\mu\text{m}$ (écart relatif de 7% et 4%) ont pu être mesurés entre les diamètres réels et les diamètres mesurés. Ces résultats sont encourageants, néanmoins les méthodes de quantification sont fastidieuses et relativement longues à mettre en place. Des outils de quantification plus automatisés sont souhaitables pour évaluer les performances du système d'imagerie sous étude, sur un plus grand nombre d'échantillons de vaisseaux.

5.4 Perspectives

Nous avons démontré à l'aide de simulations, les capacités et les performances d'imagerie ULM 3D large champ en contexte transcrânien de la sonde multi-lentilles à larges éléments. Ce nouveau concept de sonde est très prometteur et pourrait combler un besoin clinique important. Une validation expérimentale de ce concept de sonde sera étudiée dans le prochain chapitre.

Pour étoffer le pipeline de simulation, nous apporterons dans de futurs travaux des fonctionnalités supplémentaires pour générer un fantôme de flux de bulles plus proche de la réalité notamment avec une densité des vaisseaux plus importantes et une méthode pour générer un réseau vasculaire complet d'artère/veine.

Le pipeline de simulation proposé dans ce chapitre peut être étendu à d'autres problématiques d'imagerie ULM pour tester de nouveaux concepts aussi bien hardware que software. Les algorithmes basés sur du *machine learning* où de grands jeux de données sont nécessaires, pourraient notamment bénéficier grandement du pipeline de simulation. La comparaison directe entre les positions de bulles réelles fournies par le logiciel Houdini et les positions de bulles trouvées constitue une fonction de coût idéal pour ce type d'algorithme.

6 Conclusion du chapitre

Il a été proposé dans ce chapitre, un pipeline de simulation d'imagerie de microscopie par localisation ultrasonore. Plusieurs modélisations de fantôme de flux de bulles ont été générées. Nous avons pu comparer les capacités d'imagerie ULM 3D transcrânienne de 3 sondes de même ouverture $10 \times 10 \text{cm}^2$ et composés d'un nombre réduit de transducteur : 256. Dans un large volume d'imagerie de $10 \times 10 \times 10 \text{cm}^3$ nous avons prouvé que l'utilisation de larges éléments avec lentilles divergentes permettait d'imager avec succès plus de 70% des bulles simulées dans les différents fantômes de flux de bulles simulés. Lors de la comparaison des différentes sondes cela représente environ 10 fois plus de bulles détectées correctement, avec les larges éléments avec lentilles qu'avec les petits éléments ou larges éléments sans lentille. Les performances du système d'imagerie avec la sonde multi-lentilles à larges éléments ont été quantifiées. La précision de localisation est en moyenne de $115\mu\text{m}$ soit $1/13$ de longueur d'onde.

Le fort potentiel pour permettre l'ULM 3D d'organes entiers à travers un milieu fortement atténuant comme les os a été prouvé par la simulation. A travers cette étude, nous avons proposé un pipeline facile à prendre en main et d'une grande diversité pour le test de nouveaux concepts en imagerie ULM.

7 Références du chapitre

- [1] Viessmann O M, Eckersley R J, Christensen-Jeffries K, Tang M X and Dunsby C 2013 Acoustic super-resolution with ultrasound and microbubbles *Phys. Med. Biol.* **58** 6447–58
- [2] O'Reilly M A, Jones R M and Hynynen K 2014 Three-Dimensional Transcranial Ultrasound Imaging of Microbubble Clouds Using a Sparse Hemispherical Array *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **61** 1285–94
- [3] Christensen-Jeffries K, Brown J, Aljabar P, Tang M, Dunsby C and Eckersley R J 2016 3-D In Vitro Acoustic Super-Resolution and Super-Resolved Velocity Mapping Using Microbubbles *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **64** 1478–86
- [4] Harput S, Christensen-Jeffries K, Ramalli A, Brown J, Zhu J, Zhang G, Leow C H, Toulemonde M, Boni E, Tortoli P, Eckersley R J, Dunsby C and Tang M-X 2020 3-D Super-Resolution Ultrasound Imaging With a 2-D Sparse Array *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **67** 269–77
- [5] Kierski T M, Espindola D, Newsome I G, Cherin E, Yin J, Foster F S, Demore C E M, Pinton G F and Dayton P A 2020 Superharmonic Ultrasound for Motion-Independent Localization Microscopy: Applications to Microvascular Imaging From Low to High Flow Rates *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **67** 957–67
- [6] Desailly Y, Pierre J, Couture O and Tanter M 2015 Resolution limits of ultrafast ultrasound localization microscopy *Phys. Med. Biol.* **60** 8723–40
- [7] Heiles B, Correia M, Hingot V, Pernot M, Provost J, Tanter M and Couture O 2019 Ultrafast 3D Ultrasound Localization Microscopy Using a 32x32 Matrix Array *IEEE Trans. Med. Imaging* **38** 2005–15
- [8] Jensen J A, Ommen M L, Oygard S H, Schou M, Sams T, Stuart M B, Beers C, Thomsen E V, Larsen N B and Tomov B G 2020 Three-Dimensional Super-Resolution Imaging Using a Row-Column Array *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **67** 538–46
- [9] Jacquet J-R, Ossant F, Levassort F and Grégoire J-M 2018 3-D-Printed Phantom Fabricated by Photopolymer Jetting Technology for High-Frequency Ultrasound Imaging *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* **65** 1048–55
- [10] Ommen M L, Schou M, Zhang R, Villagomez Hoyos C A, Jensen J A, Larsen N B and Thomsen E V 2018 3D Printed Flow Phantoms with Fiducial Markers for Super-Resolution Ultrasound Imaging 2018 *IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) 2018 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)* (Kobe: IEEE) pp 1–9
- [11] Belgharbi H, Porée J, Damseh R, Perrot V, Milecki L, Delafontaine-Martel P, Lesage F and Provost J 2021 *An Anatomically and Hemodynamically Realistic Simulation Framework for 3D Ultrasound Localization Microscopy* (Bioengineering)
- [12] Heiles B, Chavignon A, Hingot V, Lopez P, Teston E and Couture O 2022 Performance benchmarking of microbubble-localization algorithms for ultrasound localization microscopy *Nat Biomed Eng* **6** 605–16
- [13] Gagnon L, Sakadžić S, Lesage F, Musacchia J J, Lefebvre J, Fang Q, Yücel M A, Evans K C, Mandeville E T, Cohen-Adad J, Polimeni J R, Yaseen M A, Lo E H, Greve D N, Buxton R B, Dale A M, Devor A and Boas D A 2015 Quantifying the Microvascular Origin of BOLD-fMRI from First Principles with Two-Photon Microscopy and an Oxygen-Sensitive Nanoprobe *J. Neurosci.* **35** 3663–75
- [14] Hingot V, Errico C, Heiles B, Rahal L, Tanter M and Couture O 2019 Microvascular flow dictates the compromise between spatial resolution and acquisition time in Ultrasound Localization Microscopy *Scientific reports* **9** 1–10
- [15] Demené C, Robin J, Dizeux A, Heiles B, Pernot M, Tanter M and Perren F 2021 Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients *Nat Biomed Eng* **5** 219–28

- [16] Demeulenaere O, Sandoval Z, Mateo P, Dizeux A, Villemain O, Gallet R, Ghaleh B, Deffieux T, Deméné C, Tanter M, Papadacci C and Pernot M 2022 Coronary Flow Assessment Using 3-Dimensional Ultrafast Ultrasound Localization Microscopy *JACC: Cardiovascular Imaging*
- [17] Renaudin N, Deméné C, Dizeux A, Ialy-Radio N, Pezet S and Tanter M 2022 Functional ultrasound localization microscopy reveals brain-wide neurovascular activity on a microscopic scale *Nat Methods* **19** 1004–12
- [18] Demeulenaere O, Sandoval Z, Mateo P, Dizeux A, Villemain O, Gallet R, Ghaleh B, Deffieux T, Deméné C, Tanter M, Papadacci C and Pernot M 2022 Coronary Flow Assessment Using 3-Dimensional Ultrafast Ultrasound Localization Microscopy *JACC: Cardiovascular Imaging*
- [19] Sherman T F 1981 On connecting large vessels to small. The meaning of Murray’s law. *Journal of General Physiology* **78** 431–53
- [20] Purkayastha S and Sorond F 2013 Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application *Semin Neurol* **32** 411–20
- [21] Jensen J A and Svendsen N B 1992 Calculation of pressure fields from arbitrarily shaped, apodized, and excited ultrasound transducers *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **39** 262–7
- [22] Jensen J A 1996 FIELD: A Program for Simulating Ultrasound Systems *10th Nordicbaltic Conference on Biomedical Imaging, Vol. 4, Supplement 1, Part 1:351–353* pp 351–3
- [23] Damseh R, Pouliot P, Gagnon L, Sakadzic S, Boas D, Cheriet F and Lesage F 2019 Automatic Graph-Based Modeling of Brain Microvessels Captured With Two-Photon Microscopy *IEEE J. Biomed. Health Inform.* **23** 2551–62
- [24] Damseh R, Delafontaine-Martel P, Pouliot P, Cheriet F and Lesage F 2021 Laplacian Flow Dynamics on Geometric Graphs for Anatomical Modeling of Cerebrovascular Networks *IEEE Trans. Med. Imaging* **40** 381–94
- [25] Linninger A, Hartung G, Badr S and Morley R 2019 Mathematical synthesis of the cortical circulation for the whole mouse brain—part I. theory and image integration *Computers in Biology and Medicine* **110** 265–75
- [26] Hartung G, Badr S, Mihelic S, Dunn A, Cheng X, Kura S, Boas D A, Kleinfeld D, Alaraj A and Linninger A A 2021 Mathematical synthesis of the cortical circulation for the whole mouse brain—part II: Microcirculatory closure *Microcirculation* **28**
- [27] Kasai C, Namekawa K, Koyano A and Omoto R 1985 Real-Time Two-Dimensional Blood Flow Imaging Using an Autocorrelation Technique *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics* **32** 458–64
- [28] Hein I A and O’Brien W D 1993 Current time-domain methods for assessing tissue motion by analysis from reflected ultrasound echoes—a review *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **40** 84–102
- [29] Hingot V, Errico C, Tanter M and Couture O 2017 Subwavelength motion-correction for ultrafast ultrasound localization microscopy *Ultrasonics* **77** 17–21
- [30] Harput S, Christensen-Jeffries K, Brown J, Li Y, Williams K J, Davies A H, Eckersley R J, Dunsby C and Tang M-X 2018 Two-Stage Motion Correction for Super-Resolution Ultrasound Imaging in Human Lower Limb *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **65** 803–14
- [31] Chiao R Y and Thomas L J 2000 Synthetic transmit aperture imaging using orthogonal Golay coded excitation 2000 *IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium (Cat. No.00CH37121)* 2000 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium vol 2 (San Juan, Puerto Rico: IEEE) pp 1677–80
- [32] Tiran E, Deffieux T, Correia M, Maresca D, Osmanski B-F, Sieu L-A, Bergel A, Cohen I, Pernot M and Tanter M 2015 Multiplane wave imaging increases signal-to-noise ratio in ultrafast ultrasound imaging *Phys. Med. Biol.* **60** 8549–66
- [33] Xia W, Piras D, Heijblom M, Van Hespén J, van Veldhoven S, Prins C, van Leeuwen T G, Steenbergen W and Manohar S 2012 A custom-made linear array transducer for photoacoustic

- breast imaging SPIE BiOS ed A A Oraevsky and L V Wang (San Francisco, California, USA) p 82233D
- [34] Treeby B E and Cox B T 2010 k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields *J. Biomed. Opt.* **15** 021314
 - [35] Robin J, Demené C, Heiles B, Blanvillain V, Puke L, Perren-Landis F and Tanter M In vivo Adaptive Focusing for Clinical Contrast- Enhanced Transcranial Ultrasound Imaging in Human 16
 - [36] Flax S W and O'Donnell M 1988 Phase-aberration correction using signals from point reflectors and diffuse scatterers: basic principles *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* **35** 758–67
 - [37] Prada C, Wu F and Fink M 1991 The iterative time reversal mirror: A solution to self-focusing in the pulse echo mode *The Journal of the Acoustical Society of America* **90** 1119–29

Chapitre 4 :

Validation expérimentale de l'approche haute sensibilité multi- lentilles pour l'ULM 3D large champ

Table des matières

1	Introduction du chapitre.....	110
2	Fabrication du prototype de sonde multi-lentilles à larges éléments.....	110
2.1	Construction d'une matrice 2D.....	110
2.1.1	Approche expérimentale	110
2.1.2	Caractéristiques de la matrice et adaptation d'impédance électrique	111
2.2	Couches additionnelles amovibles devant la matrice : Diaphragmes	113
2.3	Couches additionnelles amovibles devant la matrice : lentilles acoustiques.....	113
2.3.1	Lentille convexe et divergence du champ acoustique	113
2.3.2	Lentille compound et divergence du champ acoustique	114
2.3.3	Réflexion totale	115
2.3.4	Fabrication des couches multi-lentilles.....	115
2.3.5	Caractérisation acoustique des matériaux constituant les lentilles acoustiques	116
3	Caractérisation du champ de pression des mono-éléments	117
3.1	Propriétés acoustiques	117
3.2	Champ de pression des mono-éléments.....	118
3.2.1	Différents types d'élément : petit, large élément avec ou sans lentille	118
3.2.2	Variations de matériaux constituant les lentilles acoustiques.....	119
4	Comparaison des matrices	121
4.1	Focalisation.....	121
4.1.1	Evaluation de la qualité de focalisation.....	121
4.1.1	Etude focalisée	121
4.2	Imagerie	122
4.2.1	Imagerie ultrarapide et formation d'image.....	122
4.2.2	Point spread function (PSF)	123
4.2.1	Point spread functions.....	123
5	Sonde multi-lentilles à larges éléments : ULM en espace.....	125
5.1	Fantôme de tube et méthode d'imagerie.....	125
5.2	Algorithme de localisation et tracking	126
5.3	Résultats d'imagerie	127
6	Imagerie transcrânienne.....	128
6.1	Aberrations d'imagerie induites par le crâne.....	128
6.1.1	Quantification de l'atténuation et des aberrations d'un crâne humain.....	128
6.1.2	Influence du crâne	129
6.2	PSF transcrânienne	130
6.2.1	PSF transcrânienne et correction d'aberration.....	130

6.2.2	Evaluation de la correction d'aberration sur la PSF transcrânienne	131
6.3	ULM transcrânien.....	131
6.3.1	ULM transcrânien méthode	131
6.3.2	ULM transcrânien résultats	132
7	Imagerie ex-vivo : cœur de cochon	133
7.1	Méthode expérimentale.....	133
7.2	ULM ex vivo	134
8	Discussion	135
8.1	Choix de la lentille acoustique	136
8.2	Comparaison des matrices à petits éléments, et larges éléments avec et sans lentille 137	
8.3	La reconstruction d'images pour la sonde multi-lentilles à larges éléments.....	139
8.4	Sonde multi-lentilles et imagerie par microscopie de localisation ultrasonore	140
8.4.1	Imagerie in-vivo en champ libre.....	140
8.4.2	Imagerie transcrânienne.....	141
8.4.3	Imagerie d'un réseau vasculaire ex-vivo.....	141
8.5	Perspectives	142
9	Conclusion du chapitre	143
10	Annexe : Beamforming & Evaluation de la loi de délai associée à la matrice multi-lentilles à larges éléments	144
10.1	Étude des réponses impulsionnelles.....	144
10.1.1	Mesure des réponses temporelles	144
10.1.2	Réponses temporelles & temps de vols	144
10.2	Etude de la qualité du beamforming à travers la PSF	145
10.2.1	Méthodes.....	145
10.2.2	Qualité de la formation d'images.....	146
11	Références du chapitre	148

1 Introduction du chapitre

Dans les précédents chapitres nous avons défini les caractéristiques d'un nouveau concept de sonde échographique composé de 256 larges éléments de diamètre 6mm (4λ), muni de multi-lentilles divergentes. Cette nouvelle sonde pilotée à 1MHz, permettrait d'imager en transcrânien la morphologie et la dynamique du réseau vasculaire cérébrale en entier, à une résolution d'environ 100 μ m grâce aux techniques d'imagerie de microscopie par localisation ultrasonore (ULM).

Dans ce chapitre, nous proposons de valider les résultats obtenus par simulation dans les précédents chapitres et plus particulièrement à prouver expérimentalement les capacités d'imagerie de la sonde larges éléments multi-lentilles pour la microscopie de localisation ultrasonore, large champ et transcrânienne. Pour y parvenir, nous avons construit et étudié un prototype de sonde matricielle 2D à 16 éléments. Nous avons comparé les performances acoustiques de petits et larges éléments avec et sans lentille acoustique. Une étude a d'abord été réalisée sur un élément piezoélectrique unique dit « élément individuel » puis les performances des matrices 2D utilisant les différents types d'éléments ont été comparées. Leurs performances ont été appréciées à travers une étude de champs de pression focalisée et en comparant leur *point spread function* (PSF).

Nous nous sommes ensuite concentrés sur la matrice multi-lentilles à larges éléments. Des expériences d'imagerie ULM *in vitro* ont été effectuées dans un premier temps. Nous avons imagé en espace libre puis derrière un crâne humain des tubes contenant des microbulles. Finalement, une expérience *ex vivo* sur un cœur de cochon perfusé a été réalisée pour tenter d'imager avec les techniques d'ULM le réseau vasculaire coronarien.

2 Fabrication du prototype de sonde multi-lentilles à larges éléments

2.1 Construction d'une matrice 2D

2.1.1 Approche expérimentale

Dans cette étude expérimentale, notre approche a été similaire à celle suivie dans le chapitre 2. Afin de limiter l'absorption dans les tissus et de limiter l'atténuation à travers les os, nous avons choisi des transducteurs de fréquence centrale $f_c=950$ kHz (bande passante de 50% à -6db en amplitude) déjà présents au laboratoire. A l'origine, ces transducteurs avaient été fabriqués par l'entreprise

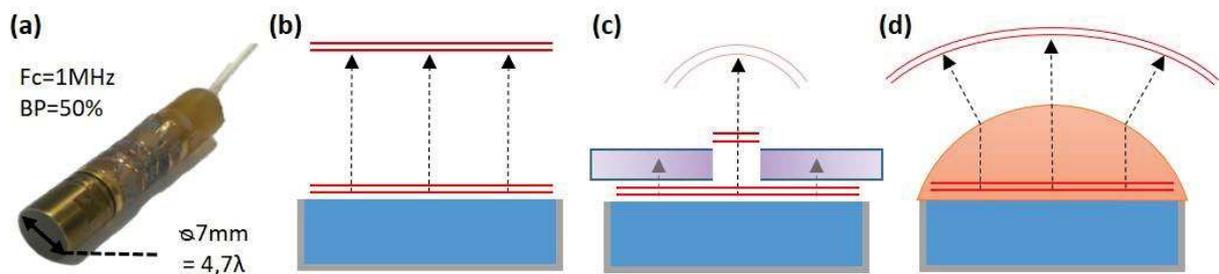


Figure 55: Transducteur et schéma d'utilisation. a) Photo d'un élément piézoélectrique utilisé dans la conception du prototype de sonde 2D. b) Schéma d'un transducteur large (rectangle bleu) qui émet une onde très directive. c) Schéma de la modélisation du petit élément avec le diaphragme (rectangle violet) apposé sur le large transducteur permettant à l'onde de diverger. d) Schéma d'un large élément avec une lentille acoustique (orange).

Imasonic et avaient été conçus pour être assemblés dans une sonde hémisphérique pour des chirurgies non-invasives de focalisation ultrasonore de haute intensité (HIFU), à travers la boîte crânienne [1]. Ces transducteurs sont circulaires et ont une grande surface active de 38.5mm^2 pour un diamètre de 7mm (4.7λ). Une photo de ce transducteur est affichée Figure 55a). Dans les chapitres de simulation précédents nous avons défini le diamètre du transducteur à 4λ , ici, le diamètre est légèrement supérieur, mais répond au critère d'élément de large surface active et de champ acoustique directif pour cette validation expérimentale.

Les mêmes transducteurs ont été utilisés pour comparer les différents cas : petits et larges éléments avec et sans lentille. Une couche additionnelle multi-diaphragmes amovible est déposée devant les larges transducteurs pour modéliser les petits éléments, Figure 55c). De même, une couche multi-lentilles amovible peut être déposée devant les larges transducteurs pour modéliser les larges éléments avec lentilles divergentes, Figure 55d).

2.1.2 Caractéristiques de la matrice et adaptation d'impédance électrique

Le prototype de sonde matricielle 2D a été réalisé en assemblant 16 transducteurs de large surface (Imasonic, $f_c=950\text{kHz}$, diamètre = 7mm) vus précédemment partie 2.1.1. Ces 16 transducteurs ont été assemblés selon un motif hexagonal pour maximiser la compacité, Figure 56a-b). A cause de la structure métallique entourant les éléments la distance inter-élément (centre à

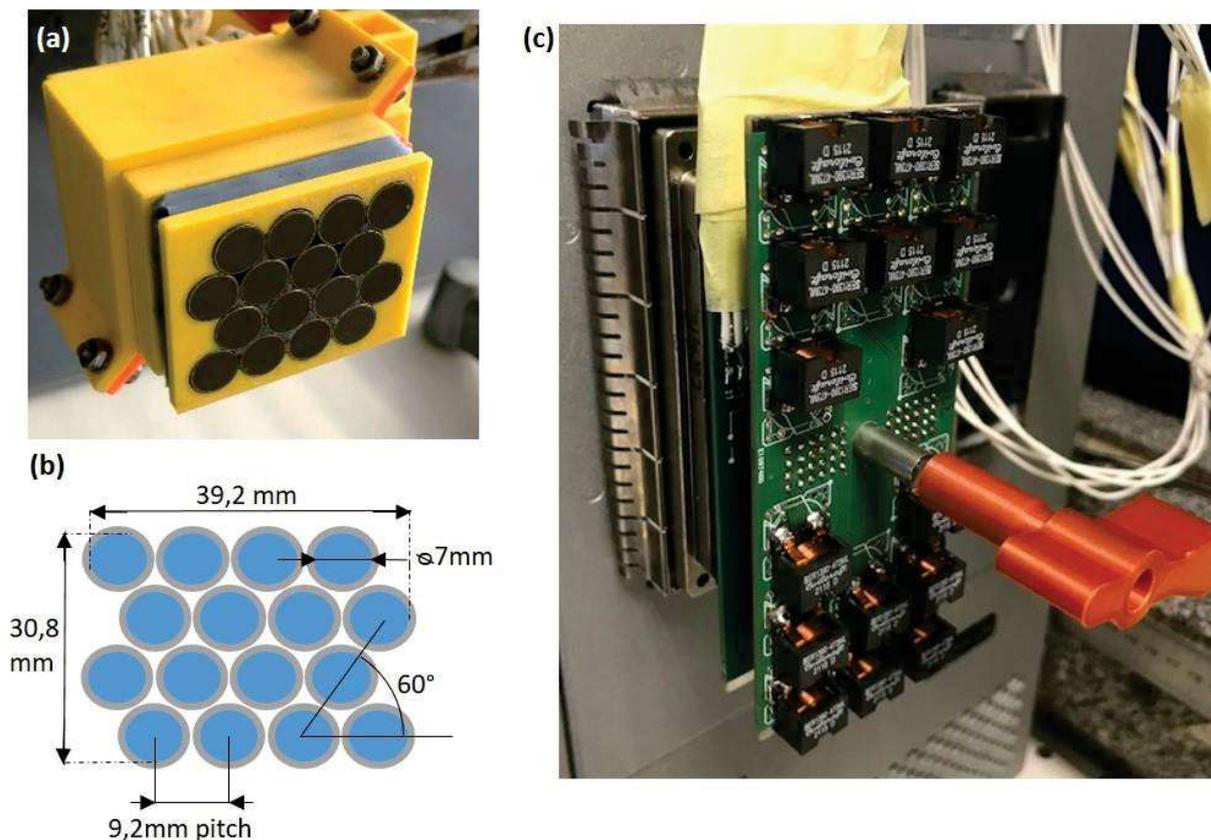


Figure 56: Design et construction de la matrice 2D à 16 éléments. a) Photo de la sonde 2D à 16 éléments (4x4). b) Plan de l'assemblage des éléments selon un motif hexagonal. c) Photo de l'adaptation d'impédance reliée à la sonde et directement branchée sur le scanner ultrasonore.

centre) est de 9.2mm soit 6.1λ . Cette distance est 50% plus élevée que celle définie dans les chapitres de simulation précédents (4λ). Cette différence est relativement importante et devra être prise en compte dans l'interprétation des résultats de ce chapitre.

L'assemblage est fait avec l'aide de pièces imprimées en 3D, et l'étanchéité de la sonde est réalisée en coulant du silicone à l'intérieur du boîtier de la sonde. Les transducteurs sont connectés à un circuit électrique permettant de faire une adaptation d'impédance électrique de la sonde, Figure 56c), et le branchement sur un scanner échographique Vantage (Verasonics).

L'adaptation d'impédance permet de maximiser la puissance électrique transférée du scanner vers la sonde (émission), mais aussi de la sonde vers le scanner (réception). L'impédance est dite adaptée parfaitement lorsque l'impédance de la charge est le complexe conjugué de l'impédance de la source. L'impédance du scanner Vantage est de 8 Ohm en émission (convention source), et de 115 Ohm en réception (convention charge). L'adaptation ne peut donc être satisfaite pour les deux cas, et nous avons donc fait un compromis entre l'émission et la réception. Une inductance en série de $47\mu\text{H}$ et une capacité de 330pF en parallèle ont été ajoutées (circuit LC), pour chaque élément de la sonde afin de ramener leur impédance de $200 - j500\text{ Ohm}$ ($\pm 20\Omega$) à $80 + j30\text{ Ohm}$ ($\pm 5\Omega$ selon le transducteur) à la fréquence d'1MHz. Les impédances ont été mesurées dans la bande passante des transducteurs, de 500kHz à 1,5MHz, à l'aide d'un analyseur de réseau, Figure 57.

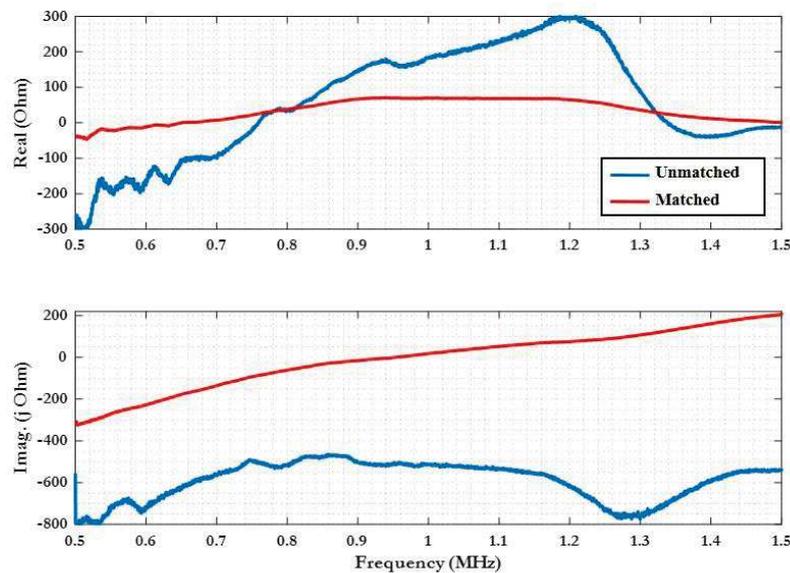


Figure 57: Adaptation d'impédance de la sonde matricielle à 16 éléments. Impédance (réelle en haut, imaginaire en bas) d'un seul transducteur sans adaptation (courbe bleue), et avec adaptation d'impédance (courbe rouge).

2.2 Couches additionnelles amovibles devant la matrice : Diaphragmes

Comme évoqué quand la partie 2.1.1 nous avons modélisé les petits éléments en apposant une matrice de diaphragmes sur les larges transducteurs. Ceux-ci sont réalisés à partir d'une plaque de métal en acier d' 1mm d'épaisseur suivie d'une couche absorbante (patte à fixe, UHU GmbH & Co.KG) de 3,5mm d'épaisseur. Des trous d'1mm de diamètre (0.67λ) ont ensuite été percées en face du centre des transducteurs pour réaliser les diaphragmes. La plaque de diaphragme est alors apposée coté couche absorbante sur les larges transducteurs de la matrice 2D pour modéliser des petits éléments circulaires d'1mm (0.67λ) de diamètre, Figure 58b).

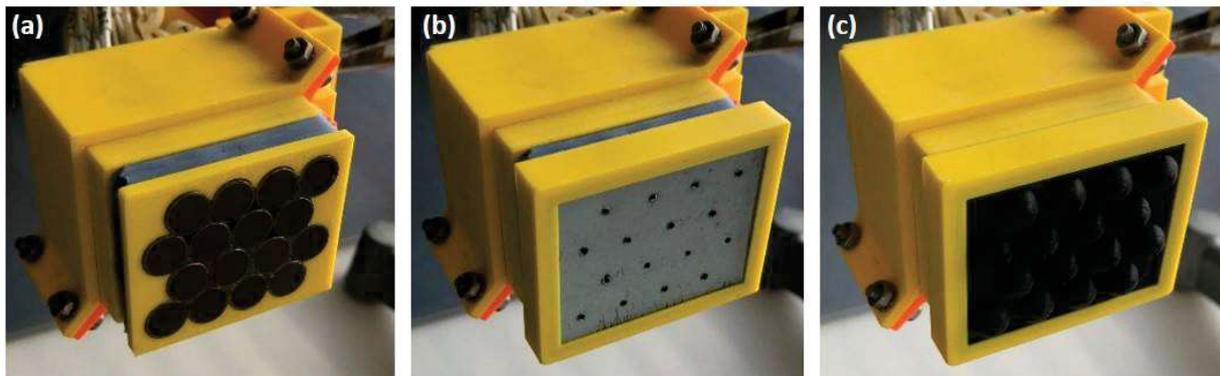
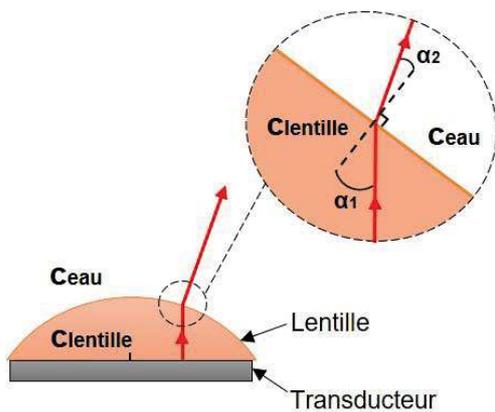


Figure 58: Photo des différentes configurations de sondes étudiées. a) Photo de la sonde composée de 16 larges éléments. b) Photo de la sonde petits éléments ; la couche de diaphragme est apposée sur les larges transducteurs. c) Photo de la sonde larges éléments multi-lentilles ; la couche multi-lentilles est apposée sur les larges éléments.

2.3 Couches additionnelles amovibles devant la matrice : lentilles acoustiques

2.3.1 Lentille convexe et divergence du champ acoustique

Avant de s'intéresser aux caractéristiques des lentilles divergentes nous allons rappeler dans cette partie la loi de Snell-Descartes eq.1 et le principe de la lentille convexe. Le but est de déterminer les paramètres des matériaux recherchés pour fabriquer les lentilles divergentes. La Figure 59 illustre la divergence d'un rayon acoustique (représenté par des flèches rouges) émis par un transducteur et réfracté à l'interface de la lentille convexe. Le rayon diverge si la vitesse du son C_{lentille} est supérieure à la vitesse du son dans le milieu imagé : C_{eau} . Plus la différence des deux vitesses du son est grande et plus le champ va être divergent. En revanche, plus cette différence est grande et plus il est généralement difficile de limiter la rupture d'impédance entre les deux matériaux. On rappelle que pour avoir le moins de réflexion à l'interface lentille/eau il faut respecter l'adaptation d'impédance des deux matériaux, décrite par l'équation 2, où ρ est la masse volumique du matériau considéré (cf. chapitre 1 partie 2.1.1).



$$\frac{\sin(\alpha_1)}{c_{lentille}} = \frac{\sin(\alpha_2)}{c_{eau}} \quad [1]$$

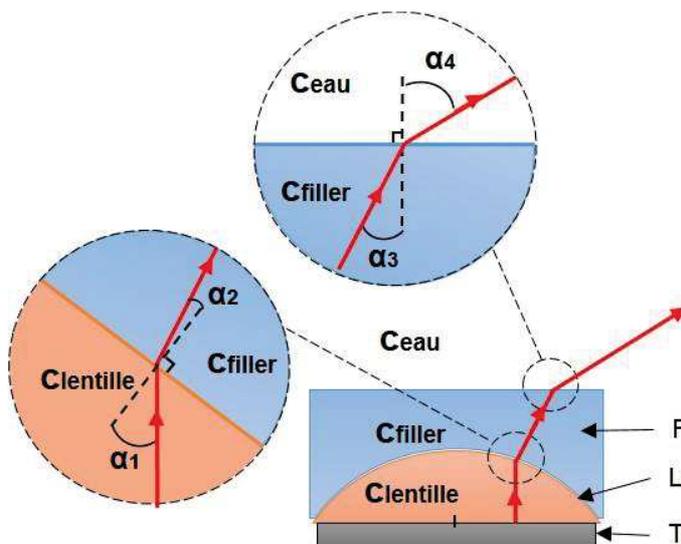
$$\rho_{lentille}c_{lentille} = \rho_{eau}c_{eau} \quad [2]$$

Figure 59 : Principe physique de la lentille convexe divergente

2.3.2 Lentille compound et divergence du champ acoustique

Nous allons également étudier le design de lentille compound introduit par Yang et al. [2], dans le domaine de la photoacoustique et repris par Engholm et al. [3] pour augmenter le champ de vue de leur matrice avec adressage lignes colonnes (RCA).

Pour créer la lentille compound un matériau dit «filler», de vitesse du son c_{filler} , est mis directement sur la lentille convexe, cf. Figure 60. La divergence du rayon acoustique (représenté par les flèches rouges) est d'autant plus forte que $c_{lentille}$ est supérieure à c_{filler} et que c_{filler} est inférieure à c_{eau} . La lentille compound permet de réfracter deux fois le rayon acoustique. Le « pouvoir divergent » de la lentille compound est alors plus important qu'une lentille convexe simple [2]. De même que pour la lentille convexe, on tentera de trouver des matériaux d'impédance acoustique proche (eq. 5-6), afin de limiter les réflexions aux interfaces.



$$\frac{\sin(\alpha_1)}{c_{lentille}} = \frac{\sin(\alpha_2)}{c_{filler}} \quad [3]$$

$$\frac{\sin(\alpha_3)}{c_{filler}} = \frac{\sin(\alpha_4)}{c_{eau}} \quad [4]$$

$$\rho_{lentille}c_{lentille} = \rho_{filler}c_{filler} \quad [5]$$

$$\rho_{filler}c_{filler} = \rho_{eau}c_{eau} \quad [6]$$

Figure 60 : Principe physique de la lentille compound divergente

2.3.3 Réflexion totale

Pour une application transcrânienne on veillera également à la réflexion totale à l'interface du crâne. Si la divergence du champ acoustique est trop importante une partie du champ émis sera réfléchi. Une partie de l'énergie émise ne sera donc pas transmise à travers le crâne.

Ce phénomène de réflexion totale est encore une fois prédit par la loi de Snell-Descartes, cf. Figure 61. L'angle critique α_{critique} de réflexion totale est exprimé par l'éq. 7. Cet angle critique dépend de la vitesse du son dans le crâne $c_{\text{crâne}}$ et dans l'eau c_{eau} , est vaut environ 30° .

$$\alpha_{\text{critique}} = \arcsin\left(\frac{c_{\text{eau}}}{c_{\text{crâne}}}\right) \quad [7]$$

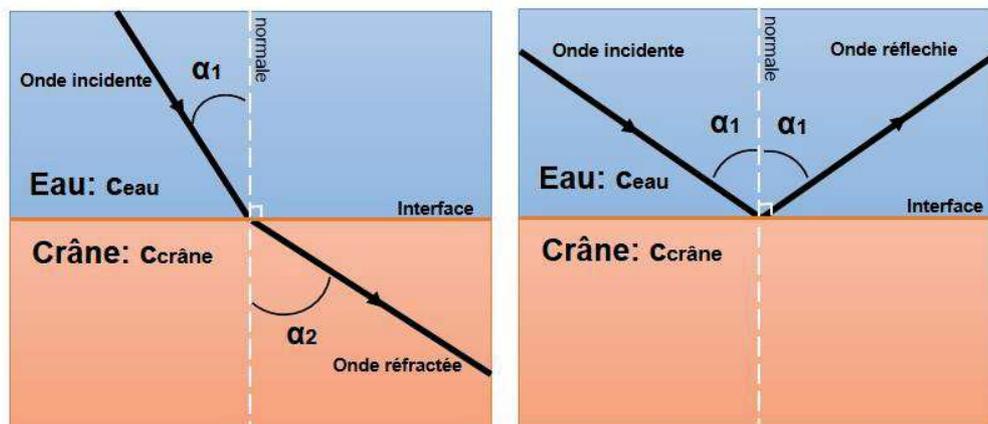


Figure 61 : Schéma illustrant le phénomène de réflexion totale d'une onde acoustique à l'interface entre l'eau et le crâne. Dans le cas de gauche α_1 est inférieur à l'angle critique de réflexion totale, dans le cas de droite α_1 est supérieur à l'angle critique de réflexion totale.

2.3.4 Fabrication des couches multi-lentilles

De la même manière, le diaphragme des plaques multi-lentilles peuvent être apposées sur la matrice 2D à larges éléments, Figure 58c). La plaque constituée de 16 hémisphères, est conçue sur un logiciel de conception assistée par ordinateur (CAO), puis imprimée en 3D avec l'imprimeur Original Prusa i3 MK3S, en qualité maximale (résolution $50\mu\text{m}$). L'impression est réalisée en acide polylactique (PLA) avec une compacité de 100%. Pour obtenir des plaques multi-lentilles de matériaux différents, un moule est réalisé en silicone pour couler le matériau désiré. Deux époxy différents ont été utilisés : le Stycast résine 1090SI + le réticulant Catalyst24V (Henkel Locite), et les deux composants EPO-TEK 301-2 (Epoxy technology). La résine part A et le réticulant part B sont mélangés avec la proportion en poids de 100:23 (A:B) pour le Stycast et 100:35 (A:B) pour l'Epo-tek, pendant 3 à 5 minutes. Le liquide est alors placé dans une cloche à vide à 3mbar pour 30 minutes, afin d'enlever les bulles formées lors du mélange. Le liquide est alors coulé dans le moule en silicone puis placé à l'étuve à 40° pendant 4h puis à température ambiante pendant 24h. Une fois ce délai écoulé la polymérisation est terminée et les plaques produites sont démoulées facilement grâce aux propriétés d'élasticité et de non-adhésivité du moule en silicone. Trois plaques de multi-lentilles hémisphériques de 8mm de diamètre ont été fabriquées en PLA, époxy Epo-tek et époxy Stycast, cf. Figure 62.

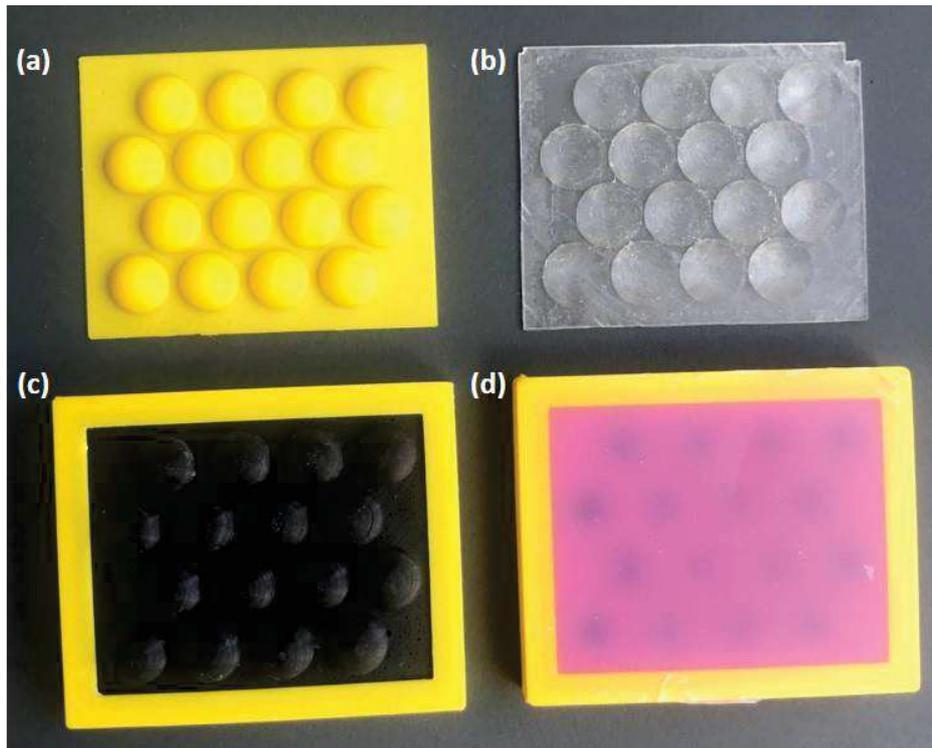


Figure 62: Photo de différentes couches multi-lentilles. a) Photo de lentilles en PLA. b) Photo de lentilles en epoxy Epo-tek. c) Photo de lentilles en époxy Stycast, avec une bague en PLA (jaune) pour l'insertion sur la sonde. d) Photo de lentilles compound (Stycast + silicone), avec une bague en PLA (jaune) pour l'insertion sur la sonde.

Pour la fabrication de la lentille compound, une couche filler en silicone (Elite Double 8, Zermack) est coulée directement sur une plaque multi-lentilles, décrite précédemment. Initialement liquide, les deux composants pour former le silicone sont mélangés, avec un ratio 1:1 en poids, dégazés pendant 5 minutes sous cloche à vide à 20mbar, puis directement coulés sur la couche de lentilles en époxy Stycast. La polymérisation du silicone est très rapide (10-15min) à température ambiante.

2.3.5 Caractérisation acoustique des matériaux constituant les lentilles acoustiques

Les propriétés acoustiques des matériaux utilisés pour la fabrication des lentilles sont importantes comme nous l'avons vu partie 2.3.1 et 2.3.2, en particulier la vitesse du son qui détermine la divergence des rayons acoustiques. La vitesse du son ainsi que l'atténuation des ondes acoustiques à 1MHz dans les différents matériaux : PLA, époxy Epo-tek, époxy Stycast et silicone Elite double ont été mesurées en suivant une méthode décrite par Xia et al. [4].

Dans une cuve d'eau, les signaux ultrasonores provenant d'un transducteur de la matrice 2D ont été enregistrés à l'aide d'un hydrophone large bande à aiguille (HNC0400, Onda). Entre le transducteur et l'hydrophone, distant de 30mm, ont été placées successivement 2 plaques d'un même matériau de 6mm et 9mm d'épaisseur. Pour le même matériau, le signal acoustique ayant traversé l'épaisseur 6mm est comparé au signal acoustique ayant traversé l'épaisseur 9mm. La différence de temps de vol Δt ainsi que la différence d'amplitude ΔA liée à la différence d'épaisseur Δd des deux plaques, sont utilisées pour déterminer le coefficient d'absorption α et la vitesse du son c de chaque matériau suivant les équations Eq1-2). Les impédances acoustiques des matériaux sont également

déduites de l'équation Eq3), de la vitesse du son c ainsi que de la masse volumique ρ donnée dans les notices techniques respectives des matériaux. Les propriétés acoustiques mesurées sont rassemblées dans la tableau 7. Les résultats obtenus pour l'époxy Stycast sont proche de ceux trouvés obtenue par par Xia et al. [4].

$$c_{material} = \frac{c_{water} \cdot \Delta d}{\Delta d - c_{water} \cdot \Delta t} \quad [8]$$

$$\alpha_{material} = 20 \log_{10} \left(\frac{\Delta A}{\Delta d} \right) + \alpha_{water} \quad [9]$$

$$Z_{material} = \rho \cdot c \quad [10]$$

TABLEAU 7

MATÉRIAU	Speed of sound (m/s)	Coefficient d'absorption (dB/cm)	Impédance acoustique (MRayls)
Acide polyamide (PLA)	2250	0.8	2.8
Epoxy (Epo-tek 301-2)	2650	1.5	2.9
Epoxy (Stycast1090SI)	2510	1.3	1.5
Silicone (Elite Double 8)	1000	1-2	1.0

Tableau7: Propriétés acoustiques des matériaux utilisés dans la fabrication des lentilles divergentes.

3 Caractérisation du champ de pression des mono-éléments

3.1 Propriétés acoustiques

Les expériences d'acquisition des champs de pression se font à l'intérieur d'une cuve d'eau, la sonde est immergée ainsi qu'un hydrophone large bande à aiguille (HNC0400, Onda) permettant d'enregistrer la pression au cours du temps. L'hydrophone est connecté à un oscilloscope (Handyscope HS5, TiePie) et la pression est enregistrée avec une fréquence d'échantillonnage de 200MHz. Un transducteur individuel de la sonde est sélectionné pour émettre l'onde ultrasonore. La sonde est commandée par un scanner Verasonic. 1 cycle de rapport cyclique 0.67 et de fréquence centrale 1MHz est émis pour chaque configuration (petit élément, large élément avec et sans lentille). Le contrôleur de puissance en émission (TPC) est réglé au voltage maximal autorisé : 70V. Pour chaque émission le scanner Verasonic envoie un signal « *trigger* » à l'oscilloscope pour déclencher l'enregistrement de pression en même temps que l'émission.

L'hydrophone est fixé à une position. La sonde est quant à elle, attachée à des actionneurs et pilotée par un contrôleur 3 axes pour pouvoir enregistrer le champ de pression à différents points de l'espace. Pour chaque position, 10 enregistrements sont réalisés et moyennés. Grâce à la symétrie axiale des éléments, un scan 2D comprenant l'axe de l'élément (plan axial) est suffisant pour connaître le champ de pression dans l'espace 3D. Ainsi, le champ de pression est enregistré sur un plan axial de l'élément, avec un pas spatial de 1,5mm. Pour chaque position, le maximum de pression est enregistré. La carte 2D du maximal de pression est alors interpolée 10 fois pour augmenter la résolution spatiale de l'image.

Des champs de maxima de pression sont alors enregistrés pour les différentes configurations : petit élément, large élément sans lentille, large élément avec lentille PLA, Stycast, Epo-tek et compound Stycast-silicone. Pour chaque cas, nous avons comparé le maximum de pression à 4 cm de profondeur sur l'axe de l'élément et hors axe, à 30° par rapport à celui-ci. Les profils de maximum de pression le long d'un arc de cercle de 3cm de rayon ont été calculés en utilisant une interpolation 2D, et la directivité des différents éléments a été quantifiée comme l'angle pour lequel le maximum de pression est à la moitié du maximum du profil (-6dB).

3.2 Champ de pression des mono-éléments

3.2.1 Différents types d'élément : petit, large élément avec ou sans lentille

Les propriétés acoustiques de 4 éléments différents ont dans un premier temps été étudiées : le petit élément, le large élément sans lentille, le large élément avec lentille Stycast, et enfin le large élément avec la lentille compound (Stycast + silicone). Comme chaque élément présente une symétrie axiale, le champ de pression 3D est invariant par rotation autour de l'axe de l'élément, ainsi nous comparons les champs de pression dans le plan axial, Figure 63. Le champ de pression émis par le petit élément de 0.67λ de diamètre est très divergent, quasi-omnidirectionnel, Figure 63a), comparé au champ de pression émis par le large élément de 4.7λ de diamètre, qui lui est collimaté autour de l'axe de l'élément, Figure 63b). Lorsqu'on ajoute la lentille Stycast devant le large élément, Figure 63c), la directivité du champ acoustique diminue. Cette diminution de la directivité est encore plus importante lorsque que la lentille compound est utilisée, Figure 63d).

Ces observations qualitatives sur les différents champs de pression sont confirmées par la quantification de leur ouverture angulaire à -6dB, Figure 63e). Ainsi l'ouverture angulaire du petit élément est de 75° contre 12° pour le large élément. Avec la lentille stycast apposée sur le large élément, l'ouverture angulaire passe de 12° à 30° et à 40° lorsque on utilise la lentille compound.

Les pressions absolues ont été mesurées pour les 4 différents types d'élément, sur leur l'axe ($r=4\text{cm}$, $\theta=0^\circ$) et hors axe ($r=4\text{cm}$, $\theta=30^\circ$). La pression émise dans l'axe par le large transducteur est 170 fois supérieure à celle émise par le petit élément (170kPa vs 1kPa). Lorsqu'on ajoute les lentilles devant le large élément, la directivité est moindre, l'énergie se répartit plus uniformément dans l'espace, ainsi la pression dans l'axe est plus faible avec les lentilles (49kPa pour la lentille Stycast et 29kPa pour la lentille compound). En revanche, lorsqu'on regarde hors de l'axe la pression est de 14kPa pour la lentille Stycast et 10kPa pour la lentille compound, contre 5.9kPa pour le large élément sans lentille, soit environ 2 fois plus avec les lentilles. Les résultats quantitatifs sont regroupés Tableau 8.

TABLEAU 8

TYPE D'ELEMENT	Pression dans l'axe ($r=4\text{cm}$, $\theta=0^\circ$)	Pression hors axe ($r=4\text{cm}$, $\theta=30^\circ$)	Directivité (°)
Petit	1.0	0.61	75
Large	170	5.9	12
Large + lentille Stycast	49	14	31
Large + lentille compound	29	10	40

Tableau8: Comparaison des mesures de maximum de pression, et de l'ouverture angulaire à -6dB de différents éléments.

Nous avons également enregistré les réponses temporelles des 4 éléments à 4cm de profondeur et désaxées de 1cm de l'axe axial des éléments. Ces dernières sont tracées Figure 63f). Le petit élément (1), ainsi que le large élément avec la lentille Stycast (3), présente des réponses temporelles similaires. Les réponses temporelles associées au large élément sans lentille et avec lentille compound sont plus allongées par rapport aux réponses temporelles précédemment citées, respectivement à cause d'ondes de bord, et à des réflexions liées à des désadaptations d'impédance de la lentille compound.

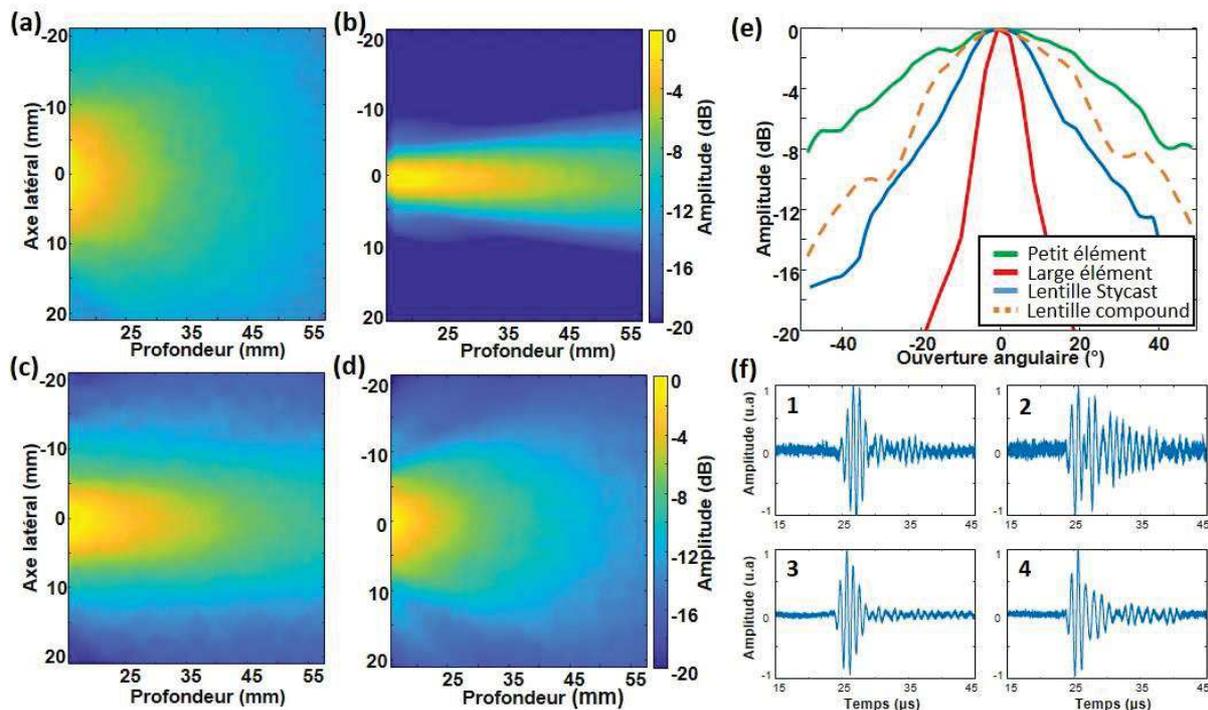


Figure 63: Comparaison de champs de pression de différents types d'élément. Maximum de pression dans le plan axial d'un élément circulaire de 1mm de diamètre (a), 7mm de diamètre (b), sans lentille, et d'un élément circulaire de 7mm de diamètre avec une lentille en Stycast (c), et avec une lentille compound Stycast/silicone (d). (e) Profil d'amplitude dans le repère polaire centré sur l'élément, de rayon $r=3\text{cm}$. (f) Réponse temporelle, mesurée à 4cm de profondeur et à 1cm sur l'axe latéral, du petit élément (1), large élément (2), large élément avec lentille Stycast (3) et large élément avec lentille compound (4).

3.2.2 Variations de matériaux constituant les lentilles acoustiques

Nous avons vu dans la partie précédente l'influence des lentilles sur le champ de pression des larges éléments. Ici, nous nous concentrons sur la lentille simple (non-compound), pour voir l'influence du matériau sur le champ de pression, en vue d'une possible optimisation. La Figure 64a-c) montre les maxima de pression dans le plan axial, correspondant au large élément muni d'une lentille en PLA ($c=2250\text{m/s}$), Stycast ($c=2550\text{m/s}$) et Epo-tek ($c=2650\text{m/s}$). On peut observer une tendance, la directivité du champ de pression décroît quand la célérité de l'onde dans la lentille augmente, ce qui est en accord avec les lois de Snell-Descartes, cf. partie 2.3.1. Les données quantitatives, Tableau 9, confirment cette tendance; les directivités mesurées sont 29° 31° et 32°

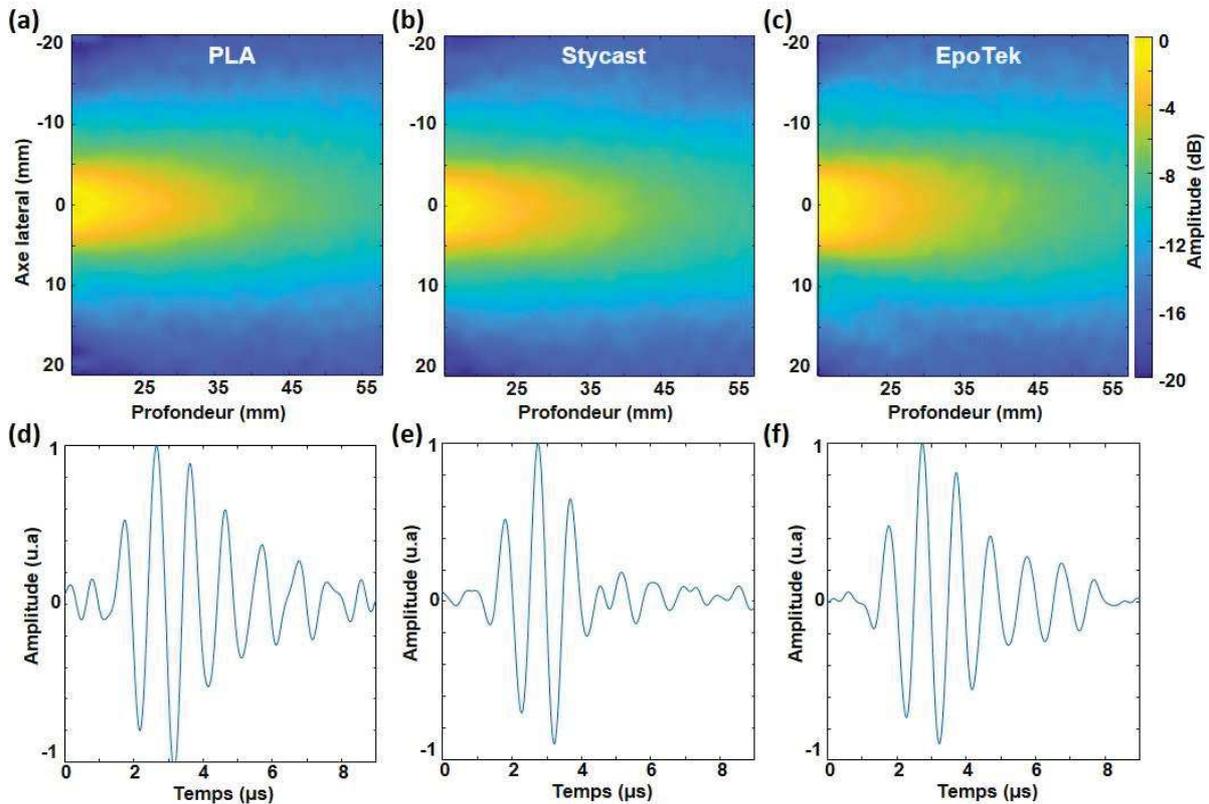


Figure 64: Champs de pression de différentes lentilles, de compositions différentes. Maximum de pression de la lentille en PLA (a), Stycast (b) et Epo-tek (c). Réponses temporelles à 3cm de profondeur dans l'axe de l'élément, correspondant à la lentille en PLA (d), en Stycast (e) et Epo-tek (f).

respectivement pour la lentille en PLA, Stycast et Epo-tek. Les mesures de pressions dans l'axe de l'élément à 4cm de profondeur, montrent que la pression est environ de 15% plus élevée pour la lentille en PLA que pour la lentille en Stycast, et de 20% plus élevée pour la lentille en PLA que pour la lentille en Epo-tek. Lorsqu'on regarde les réponses temporelles issues des différentes lentilles, on remarque que la durée du pulse reçu varie Figure 64d-f). Lorsqu'on mesure la bande passante du pulse reçu, on obtient 240kHz pour la lentille en PLA, 490kHz pour la lentille en Stycast et 235kHz pour la lentille en Epo-tek. Ces différences peuvent être expliquées par la rupture d'impédance entre l'eau et le PLA/ Epo-tek (contrairement au Stycast qui est adapté), qui crée des réflexions lors de l'émission et allonge la réponse temporelle, cf. impédance acoustique Tableau7.

TABLEAU 9

MATERIAU	Directivité (°)	Pression (kPa)	Bande passante (kHz)
PLA (c=2250m/s, ρ=1.1 kg/L)	29	57	240
Stycast (c=2550m/s, ρ=0.6 kg/L)	31	49	490
Epo-tek (c=2650m/s, ρ=1.3 kg/L)	32	46	235

Tableau9: Influence du matériau de la lentille sur le champ de pression.

Nous décidons de poursuivre les études avec la lentille Stycast qui présente une impédance acoustique très proche de l'eau contrairement aux autres matériaux étudiés. La lentille compound est également abandonnée car la couche en silicone crée également des ruptures d'impédance acoustique (Stycast/Silicon et Silicone/eau). De plus, compte tenu de notre objectif d'imager en transcrânien nous ne voulons pas émettre d'angles trop importants à cause de l'angle critique de réflexion totale cf. partie 2.3.3.

4 Comparaison des matrices

4.1 Focalisation

4.1.1 Evaluation de la qualité de focalisation

Les caractérisations acoustiques des mono-éléments nous ont donné des indices sur le comportement collectif des différents éléments. Pour aller plus loin nous avons comparé les performances de focalisation des 3 matrices : la matrice petits éléments, la matrice larges éléments et la matrice larges éléments avec des multi-lentilles en époxy Stycast. Les champs de pressions focalisés sont enregistrés de la même manière que les champs de pressions des mono-éléments partie 3.1.

Pour ne pas être sujet à d'éventuelles imprécisions liées aux lois de délais ou au placement de la sonde par rapport à l'hydrophone, nous avons procédé à une « focalisation de conjugaison de phase ». L'hydrophone est centré dans le plan latéral de la sonde et placé à 4cm de profondeur. Les réponses temporelles des 16 éléments sont enregistrées pour chaque configuration. Ensuite pour une configuration donnée (petits éléments, larges éléments avec ou sans lentille), le temps de vol correspondant à l'arrivée du maximum de pression est enregistré. De cette manière, nous déterminons expérimentalement les délais à implémenter sur le scanner Verasonic pour focaliser à 4cm de profondeur sur l'axe de la sonde. Un plan dans l'axe de la sonde est acquis ainsi qu'un plan latéral à 4 cm de profondeur, perpendiculaire à l'axe de la sonde. Le champ de pression est mesuré avec un pas spatial de 0.75mm ($\lambda/2$).

Le maximum de pression au point focal et la largeur à mi-hauteur de la tache focale sont déterminés pour les trois matrices et comparés.

4.1.2 Etude focalisée

Après cette étude sur le mono-élément nous allons comparer les performances acoustiques de différentes matrices composées de petits éléments et larges éléments avec et sans lentille divergente. Le maximum de pression dans le plan axial et latéral centré sur le point focal, des champs focalisés à 4cm de profondeur sont affichés Figure 65. La sonde composée de petits éléments présente la meilleure capacité de focalisation en comparaison avec les sondes composées de larges éléments avec et sans lentille : la largeur à mi-hauteur est respectivement de 1,7mm, 3.9mm et 2.5mm. Néanmoins, le maximum de pression au point focal est 35 et 36 fois supérieur (194kPa et 200kPa) en utilisant la sonde à large élément sans et avec lentilles, comparé à la sonde petits éléments (5.6kPa). La sensibilité de la sonde à petits éléments est donc très faible. On remarque également sur le champ de pression focalisée correspondant à la sonde à large élément Figure 65b), qu'il présente d'importants lobes secondaires qui attestent d'une mauvaise capacité à focaliser. Nous pouvons alors présager que la

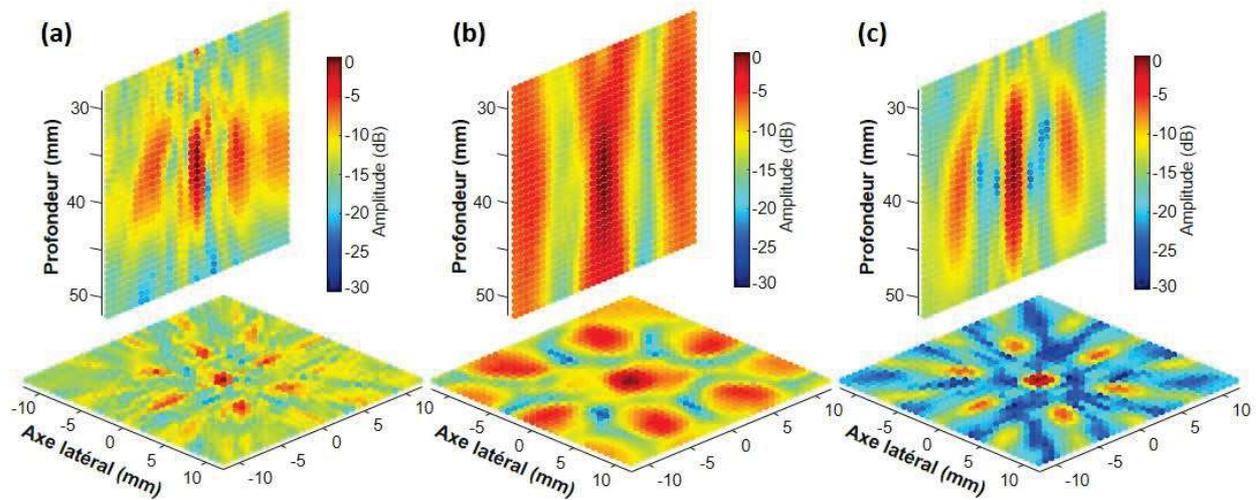


Figure 65: Comparaison de champs de pression focalisée à 4cm de profondeur de différentes sondes. Maximum de pression dans le plan axial et dans le plan latéral à 4cm de profondeur d'un champ de pression focalisée émis par la sonde de 16 éléments, composée de petits éléments (a), larges éléments sans lentille (b) et larges éléments avec multi-lentilles Stycast (c).

qualité d'imagerie sera très impactée comparée aux autres matrices. Regardons maintenant l'émission et la réception en focalisation synthétique, par l'étude de la *point spread function*.

4.2 Imagerie

4.2.1 Imagerie ultrarapide et formation d'image

Comme cela a été évoqué en introduction chapitre 1, la haute cadence d'imagerie est un point essentiel en imagerie ULM : d'une part pour l'algorithme de tracking et la détermination des vitesses de bulles, et d'autre part pour l'efficacité des filtres SVD. Pour les expériences avec la matrice à 16 éléments, nous avons utilisé un mode d'imagerie de « *synthetic aperture* » [5]. Cette technique d'imagerie consiste à émettre successivement avec chaque transducteur de la matrice. Autrement dit, nous émettons successivement 16 ondes divergentes pour lesquelles la source virtuelle est placée sur la position de l'élément en émission [6]. Les émissions se font avec une PRF (*pulse repetition frequency*) de 6.7kHz, soit une fréquence d'imagerie de 417 images par seconde. En réception, une focalisation dynamique est effectuée pour chaque voxel du volume d'imagerie avec un F sur D constant de 1 (F représente la profondeur du pixel par rapport à la sonde et D l'ouverture de la sonde, centrée par rapport au voxel considéré).

Les signaux radiofréquence (RF) rétrodiffusés sont enregistrés à une fréquence d'échantillonnage de 4MHz, et sont sauvegardés en mémoire. La formation d'images est réalisée en utilisant les signaux RF de chaque élément, en leur appliquant un algorithme de *delay and sum* 3D [7]. Pour chaque tir une image est formée, soit 16 images. Ces 16 images sont additionnées de manière cohérente (*coherent compounding*) pour former une image « complète » appelée *frame*.

Pour la matrice de larges éléments sans lentille, des lois de retard « classiques » sont utilisées pour la focalisation en réception. Le délai temporel (τ), calculé entre un élément de centre C et un voxel de centre F, correspond à la distance euclidienne [CF] divisée par la vitesse du son dans l'eau

c_{eau} . Lorsqu'on ajoute la couche multi-lentilles à la matrice, une correction de la loi de délai est nécessaire. Cette correction prend en compte la propagation de l'onde dans la lentille de rayon R dont la vitesse du son $c_{lentille}$ est différente de celle de l'eau. La vitesse du son dans la lentille est celle mesurée partie 2.3.5. Le calcul de la loi de délai entre le transducteur de centre C et le centre du voxel F est donné Eq (11). La Figure 66 illustre le modèle géométrique sous-jacent à cette équation.

$$\tau_{correction\ lentille} = \frac{dist(C,F)-R}{c_{eau}} + \frac{R}{c_{lentille}} \quad [11]$$

Ce modèle a été étudié afin d'évaluer dans l'algorithme de formation d'image si les signaux RF après rephasage était bien en phase. Une étude est disponible en Annexe (cf. partie 10). La précision du rephasage est importante, si elle est inexacte elle peut entraîner une perte de sensibilité. Nous avons montré en annexe que cette loi de délai, était une bonne approximation du comportement acoustique des ondes à travers les lentilles.

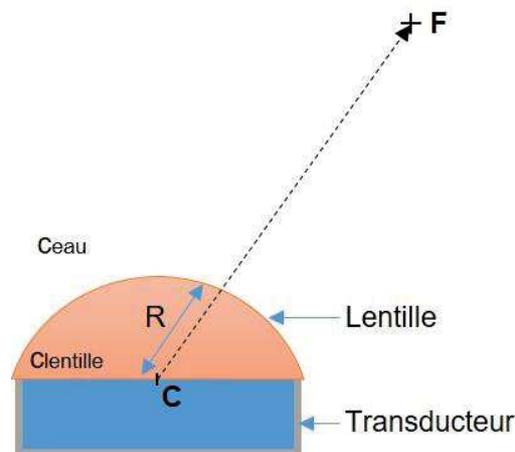


Figure 66: Schéma explicatif du modèle géométrique retenu pour la formulation de la loi de délai.

4.2.2 Point spread function (PSF)

La *point spread function* (PSF) est l'image d'un diffuseur ponctuel réalisée par de notre système d'imagerie. Cette PSF nous informe sur la qualité d'imagerie de notre système d'imagerie. Nous avons donc comparé les PSF de la matrice à larges éléments avec et sans lentille à une profondeur de 4cm.

Une pointe métallique de dimension inférieure à la longueur d'onde est centrée par rapport à la sonde, et placée à 4 cm de profondeur. La pointe est alors imagée avec et sans la plaque multi-lentilles. Les deux PSF 3D sont alors normalisées par leur maximum et affichées, via Amira (Thermo Fisher Scientific), en compression log. Une projection du maximum des PSF sur le plan latéral, ainsi qu'une projection orthogonale du maximum des PSF sur un axe latéral sont alors réalisées.

4.2.3 Point spread functions

Les *point spread functions* (PSF) des différentes matrices, sont des indicateurs forts sur la capacité et qualité d'imagerie d'un système d'imagerie. Nous obtenons la PSF en imageant, avec les

techniques d'imagerie ultra-rapide décrites partie 4.2.1, une pointe métallique localisée à 4cm de profondeur, centrée par rapport à la sonde.

Par manque de sensibilité, nous n'avons pas réussi à former la PSF correspondant à la sonde composée de petits éléments. Si la sonde à petits éléments n'est pas capable d'imager une pointe métallique, elle ne sera pas non plus capable d'imager des microbulles en transcrânien. La sonde à petits éléments est alors écartée de la suite de l'étude.

Nous comparons donc les performances d'imagerie des deux sondes à larges éléments, l'une sans lentille l'autre avec les lentilles. Les PSF à 4cm de profondeur correspondant à la sonde à larges éléments sans lentille et avec lentille sont respectivement affichées en 3D, Figure 67a) et d), la projection du maximum sur le plan latéral Figure 67b) et e) et la projection orthogonale du maximum sur le 1^{er} axe Figure 67c) et f).

Les trois figures a,b,c correspondant à la sonde sans lentille. La Figure 67a-c) présente une PSF de mauvaise qualité : le maximum de l'image n'est pas localisé à la position de la pointe métallique en $[0, 0, 4\text{cm}] \pm 2\text{mm}$, et le niveau des lobes de réseau est supérieur à -2dB. Lorsqu'on ajoute les multi-lentilles, la qualité de la PSF s'améliore : le niveau des lobes de réseau est à -5dB et le lobe principal correspond à la position de la pointe métallique, avec une largeur à mi-hauteur de 2.5mm à -6dB.

Nous comprenons alors qu'il sera très difficile de distinguer un lobe de réseau d'un lobe principal lorsque l'on image avec la matrice sans les multi-lentilles. La sonde à larges éléments sans lentille n'est donc pas retenue, malgré une bonne sensibilité apparente, pour faire de la microscopie de localisation ultrasonore en contexte transcrânien. Nous avons donc poursuivi l'étude uniquement avec la sonde à large élément avec les multi-lentilles dans les prochaines parties.

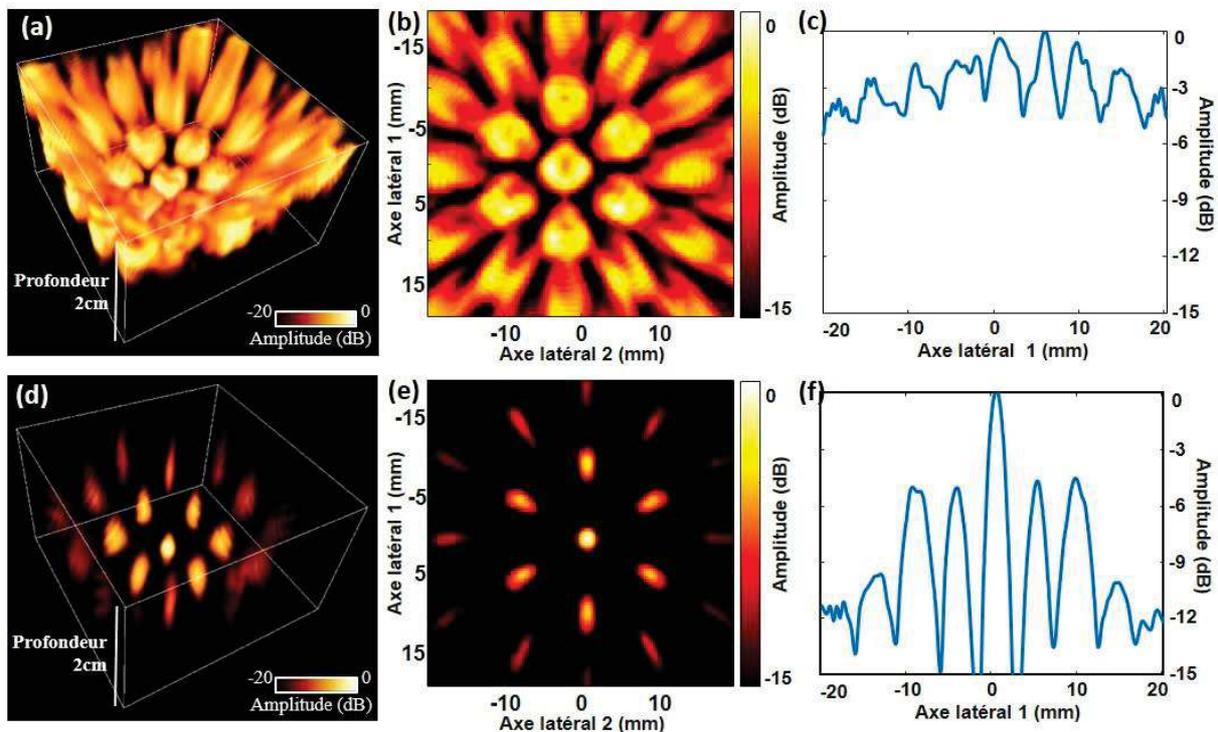


Figure 67: Comparaison de point spread functions (PSF) à 4cm de profondeur. PSF 3D obtenue avec la matrice composée de larges éléments de diamètre 4.7λ sans lentille (a), et avec lentilles divergentes (d). Projection du maximum de la PSF sur le plan latéral b) & e) et la projection orthogonale du maximum de la PSF sur le 1^{er} axe latéral c) & f) correspondant respectivement à la matrice sans lentille et avec lentilles.

5 Sonde multi-lentilles à larges éléments : ULM en espace

5.1 Fantôme de tube et méthode d'imagerie

Après les comparaisons des différentes matrices, nous nous sommes concentrés sur la matrice à larges éléments avec les lentilles acoustiques divergentes, afin de la tester dans des expériences *in vitro* de microscopie de localisation. L'expérience consiste à imager des microbulles dans un tube de silicone (VWR 228-1450) de 1,5mm de diamètre interne. Les microbulles utilisées proviennent du produit commercial clinique Sonovue. La solution Sonovue est préparée comme indiqué par le constructeur, puis est diluée dans de l'eau avec pour ratio 1/500 en volume. Cette solution est alors injectée dans le tube de silicone à l'aide d'un pousse-seringue (KDS Legato 100). Le pousse-seringue permet également de maintenir un débit volumique constant dans le tube de 6.7ml par minute.

Le tube est entortillé sur lui-même, de manière à former une double hélice à flux opposés. Le tube est positionné en biais de 3cm à 6cm de profondeur par rapport à la sonde, Figure 68.

L'imagerie ultrarapide 3D du tube a été réalisée à une cadence de *frame* de 417Hz selon la méthode décrite partie 4.2.1. L'acquisition des RF est faite par bloc de 1024 frames, ce qui correspond à 2,5 secondes d'acquisition. Le bloc de 1024 frames est ensuite sauvegardé dans un disque SSD (*Solid State Drive*), cette étape dure 7s environ. 14 blocs sont acquis et sauvegardés pour cette expérience, soit 29s d'acquisition sans compter les pauses de sauvegarde qui auraient pu être parallélisées. Les signaux RF sont utilisés pour la formation d'images à la fin de l'étape d'acquisition. Les images 3D sont donc générées sur un volume de 3 à 7cm de profondeur et de -2cm à 2cm sur les axes latéraux.



Figure 68: Photo de l'expérience de microscopie de localisation ultrasonore avec la sonde multi-lentilles à larges éléments. La sonde et le tube torsadé sont placés dans une cuve d'eau, une solution de microbulles circule à l'intérieur du tube, à débit constant.

Le volume est divisé en voxel de $0.75 \times 0.75 \times 0.75 \text{ mm}$ soit $(\lambda/2)^3$. La formation d'images est réalisée sur Matlab, sur carte graphique (graphic processing unit, GPU, Nvidia RTX A6000). Le calcul pour la formation de 1024 images (un bloc) dure 5,1 secondes.

Une fois que les images sont formées, nous procédons à un filtrage en décomposition de valeur singulière (SVD) [8]. Le filtrage SVD est réalisé sur 512 frames, les trois premières valeurs singulières de plus haute énergie sont enlevées, pour filtrer les signaux provenant des réflexions du tube. Les 14336 images générées sont utilisées pour créer une image de Doppler de puissance, ainsi qu'une carte de densité et de vitesse grâce aux algorithmes d'ULM (cf. 5.2).

Pour déterminer si l'écoulement est bien en régime laminaire et si la distribution des vitesses suit un écoulement de Poiseuille, nous calculerons le nombre de Reynolds Eq12. Avec V la vitesse du flux, L_c la longueur caractéristique de l'écoulement (qui dans notre cas est le diamètre du tube, égale à 1.5 mm), et ν la viscosité cinématique de la solution de bulles circulantes, que nous approximerons par la viscosité cinématique de l'eau = $10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$. L'écoulement est laminaire et la distribution des vitesses correspond à un flux de Poiseuille pour $Re \lesssim 10^3$ [9].

$$Re = V \cdot L_c / \nu \quad [12]$$

5.2 Algorithme de localisation et tracking

Après le filtrage SVD, la détection de bulles est faite avec un algorithme de microscopie de localisation ultrasonore (ULM) « classique » [10,11], précédemment utilisé dans le chapitre 3. Pour rappel, les maxima locaux sont dans un premier temps détectés. Parmi ces maxima locaux, seuls ceux dont l'amplitude est au-dessus de -6 dB (0 dB correspond au maximum de toutes les images), sont retenus. Pour chaque maximum retenu une corrélation gaussienne 3D est réalisée. Seules les positions dont le coefficient de corrélation est au-dessus de 0.6 sont gardées. Ensuite une interpolation parabolöide 3D est effectuée pour trouver les positions des centres des bulles potentielles. A la fin de cette étape, la localisation des bulles est faite, un dernier algorithme de tracking est utilisé sur les positions de bulles pour filtrer d'éventuels faux positifs mais également pour avoir accès aux vitesses des bulles. L'algorithme de tracking fait correspondre les positions de bulles entre frames successives, avec pour vitesse maximale 200 mm/s . Cette vitesse maximale est choisie de sorte à être au-dessus de la vitesse maximale attendue : 126 mm/s (pour un débit de 6.7 ml/min et un diamètre de tube de 1.5 mm). Seules les positions dont on a trouvé une correspondance sur au moins 3 frames sont gardées. Une fois la localisation et le tracking terminés, les positions de bulles sont accumulées dans un volume d'imagerie divisé en voxel de taille $150 \times 150 \times 150 \mu\text{m}^3$ ($\lambda/10^3$), pour créer une carte de densité de bulles. De la même manière une carte de vitesse est créée en moyennant les vitesses dans chaque voxel.

La moyenne des vitesses ainsi que leur écart-type (std) sont évalués. Le diamètre interne du tube est mesuré sur 10 sections orthogonales de tube, moyennées chacune sur une épaisseur de 1.5 mm . La mesure est faite sur la carte de densité et le diamètre est assimilé à la largeur à $1/5$ du maximum de densité de la section orthogonale. La moyenne et la std sont évaluées.

Une coupe orthogonale de la carte des vitesses, moyennée sur 1.5 mm d'épaisseur, est évaluée, ainsi qu'un profil de vitesse, pour observer la distribution des vitesses le long du diamètre du tube.

5.3 Résultats d'imagerie

Une expérience de microscopie de localisation ultrasonore a été réalisée dans une cuve d'eau. Pour ceci, des microbulles circulant dans un tube en double hélice à flux opposés, de diamètre interne de 1.5mm, ont été imagées. La sonde multi-lentilles à larges éléments a été positionnée en face du tube. Quatre images espacées successivement de 24ms les unes des autres sont affichées Figure 69a). Nous pouvons voir deux bulles se déplaçant en sens opposés, chacune se trouvant dans deux branches différentes de la double hélice à flux opposés. La projection du maximum sur le plan latéral montre deux motifs hexagonaux correspondant à deux PSF, semblables à celle vue dans la partie précédente Figure 67d-e).

Le Doppler de puissance du tube est affiché en 3D Figure 69b). Nous pouvons voir une structure qui semble être en double hélice, correspondant au tube. Des répliques de cette structure, correspondant aux lobes de réseau, sont visibles de part et d'autre de la structure principale. Après localisation et tracking des microbulles, les lobes de réseau sont filtrés et la véritable double hélice du tube est révélée sur la carte de densité Figure 69c), ainsi que sur la carte des vitesses Figure 69d).

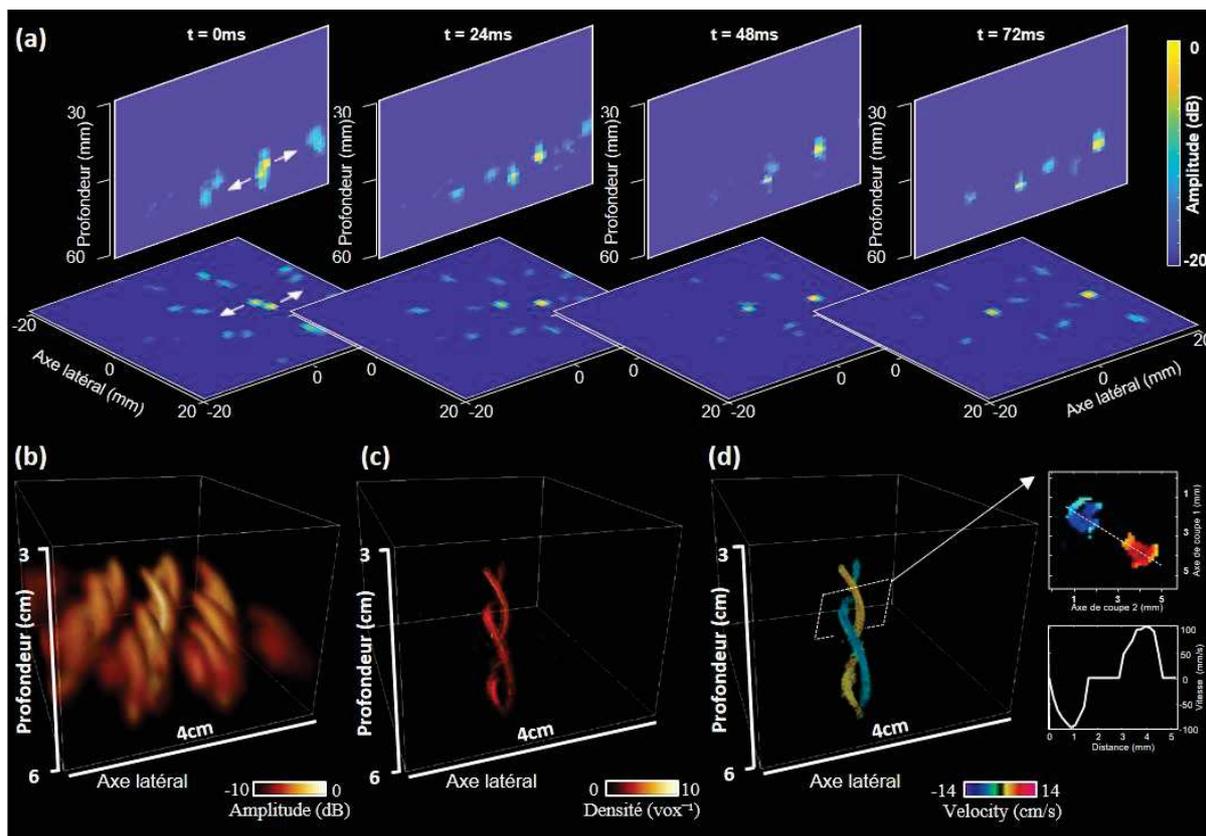


Figure 69: Microscopie de localisation ultrasonore (ULM) d'un tube en double hélice, en utilisant une sonde à 16 larges éléments de 7mm de diamètre (4.7λ) avec des multi-lentilles divergentes. a) Projection du maximum dans le plan axial et latéral de 4 frames espacées de 24ms, montrant deux bulles circulant dans deux différents tubes de flux opposés. Le Doppler de puissance (b), la carte de densité (c), et la carte des vitesses (d), de l'expérience ULM correspondante. Une coupe de la carte de vitesse, perpendiculaire au grand axe de la double hélice du tube est affichée (d) en haut à droite, et le profil de vitesse le long du segment en pointillé, (d) en bas à droite.

26870 positions de bulles potentielles sont localisées, et 18 871 parmi celles-ci sont retenues après tracking, soit environ 70%.

La carte des vitesses, Figure 69d), montre clairement les deux flux opposés des tubes. De plus, les vitesses sont affichées en transparence, et nous pouvons observer que les vitesses proches des bords sont plus faibles que les vitesses au centre du tube. Cette observation est confirmée par la coupe 2D des vitesses affichées Figure 69d) en haut à droite, ainsi que sur le profil des vitesses Figure 69d) en bas à droite. Nous pouvons observer un profil parabolique, rappelant un profil de vitesse de Poiseuille. Le calcul du nombre de Reynolds (Re) dans notre expérience est de 115, ce qui correspond effectivement à un flux laminaire et une distribution des vitesses de Poiseuille ($Re < 10^3$).

Le diamètre interne du tube ainsi que la moyenne absolue des vitesses ont été mesurés : 1.49mm (std=0.21mm) et 82mm/s (std=34mm/s). Le débit correspondant en utilisant ces deux valeurs est de 8.6ml/min. Cette valeur correspond à l'ordre de grandeur du débit imposé par le pousse-seringue de 6.7ml/min.

La microscopie de localisation ultrasonore semble donc bien fonctionner sur cette expérience *in vitro* en « espace libre » avec notre sonde multi-lentilles à larges éléments. Voyons maintenant si notre sonde est capable d'imager en transcrânien.

6 Imagerie transcrânienne

6.1 Aberrations d'imagerie induites par le crâne

6.1.1 Quantification de l'atténuation et des aberrations d'un crâne humain

Pour évaluer l'impact du passage du crâne sur nos futures images transcrâniennes, nous avons quantifié l'atténuation et les aberrations d'un crâne adulte humain, dans la région occipitale et temporale. Ces deux régions présentent des courbures et épaisseurs différentes : la région occipitale est plus épaisse et la courbure plus forte qu'en région temporale.

Un crâne adulte coupé transversalement est dégazé dans de l'eau pendant 48 heures pour enlever tout air emprisonné dans les cavités du crâne. Le crâne est ensuite précieusement maintenu dans l'eau pendant toute la durée des expériences.

L'hydrophone est placé à l'intérieur du crâne et la sonde multi-lentilles à larges éléments est placée à l'extérieur, posée directement contre l'os. La distance séparant la sonde et l'hydrophone est de 4cm à 5cm. L'enregistrement des signaux se fait avec la même méthode décrite partie 3.1. Le signal temporel de chaque élément est enregistré avec puis sans crâne. Une attention particulière a été faite pour ne pas bouger l'hydrophone et la sonde lorsque le crâne est enlevé. Nous avons pu comparer les amplitudes maximales et les temps de vols des signaux avec le crâne et sans.

Ainsi pour chaque élément la différence des temps de vols avec et sans crâne constitue l'aberration d'avance de phase et le rapport des maxima de pression avec et sans crâne, le coefficient de transmission. La moyenne et l'écart-type des aberrations de phases et des coefficients de transmission de la sonde sont quantifiés pour les deux régions du crâne étudiées.

6.1.2 Influence du crâne

Avant de faire toute image transcrânienne, nous caractérisons les aberrations liées à un crâne que nous utiliserons pour toutes les expériences transcrâniennes. Une photo du montage expérimental est visible Figure 70a), lorsque la sonde multi-lentilles à larges éléments est placée sur la région occipitale du crâne. Les réponses temporelles de l'élément avec et sans crâne de l'élément n°6 (en région occipitale) peuvent être comparées Figure 70b). La période du pulse est la même pour les deux réponses temporelles (1 μ s, à 40ns près). La seule différence qualitative est visible après le pulse : on remarque des oscillations dans la réponse temporelle avec crâne (qui ne sont pas présentes sur la réponse temporelle sans crâne), liées probablement à des réflexions multiples lors du passage du crâne. On peut également observer que la réponse temporelle est plus bruitée sans le crâne qu'avec le crâne. Cette observation est uniquement liée à la méthode de mesures (le préamplificateur x10 n'est pas utilisé pour l'acquisition du signal sans crâne pour ne pas le saturer).

L'évaluation des différences de temps de vols avec et sans crâne peuvent être évaluées dans la région occipitale et temporale Figure 70c-d). L'échelle de couleur est identique pour les deux figures, nous remarquons que mise à part quelques éléments, les teintes de couleur sont assez uniformes pour chaque figure, indiquant une avance de phase relativement homogène sur tous les éléments. La

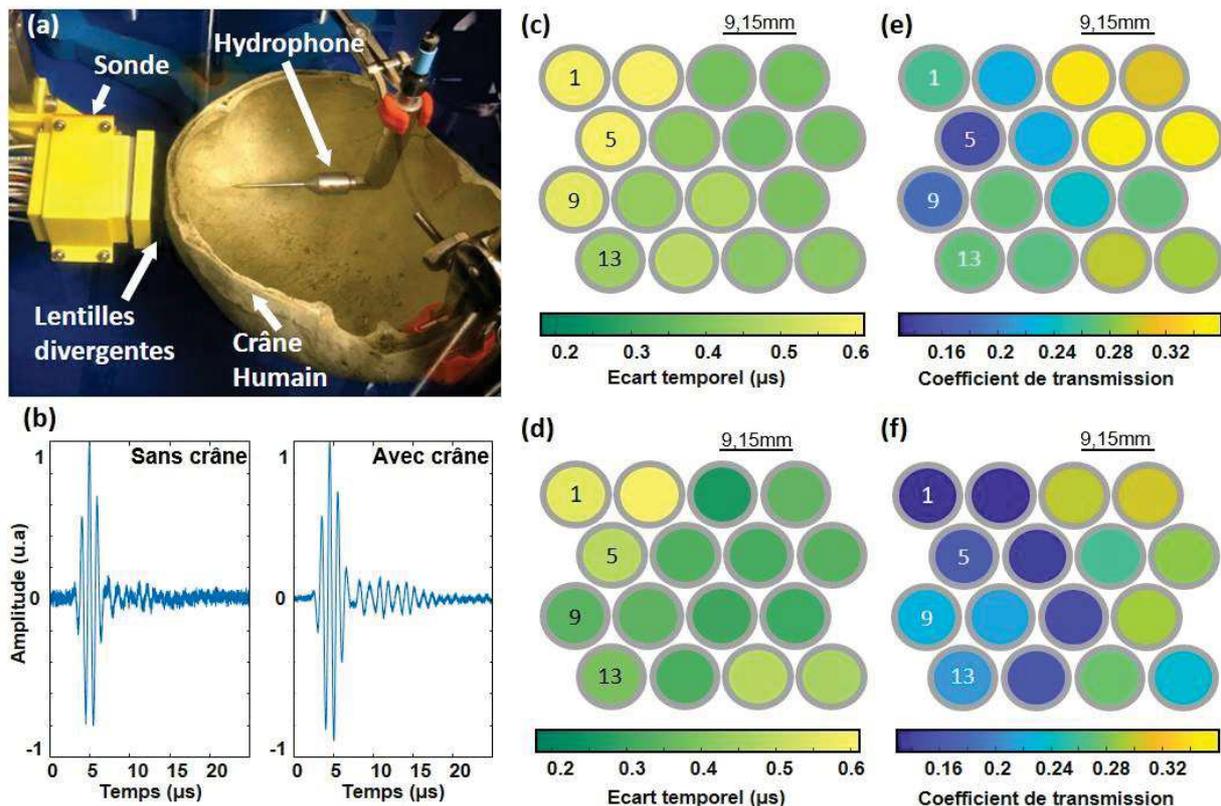


Figure 70: Quantification des aberrations dans la région occipitale et temporale. a) Photo du montage expérimental, où les aberrations sont évaluées dans la région occipitale. b) Réponse temporelle avec et sans crâne mesurée à l'hydrophone pour l'émission à 1MHz de l'élément n°6 de la sonde. Ecarts temporels des éléments de la sonde, avec et sans crâne, dans la région occipitale c), et temporale d). Coefficients de transmission des éléments, dans la région occipitale e), et temporale f).

quantification des écarts confirme cette observation. La moyenne des écarts temporels (M) avec et sans crâne et leur écart-type (std) sont respectivement de $M=0.46\mu s$ et $std=0.088\mu s$ pour la région occipitale et $M=0.39\mu s$ et $std=0.12$ pour la région temporale. Les déviations standard montrent donc que la variation de l'aberration est de l'ordre d'un dixième de période ($T/10$).

Les différents coefficients de transmission en région occipitale et temporale sont affichés Figure 70e-f). La moyenne en région occipitale est de 0.27 ($std=0.058$) et 0.21 ($std=0.067$) en région temporale.

6.2 PSF transcrânienne

6.2.1 PSF transcrânienne et correction d'aberration

Avant d'effectuer une expérience de microscopie de localisation ultrasonore transcrânienne avec notre sonde multi-lentilles à larges éléments, nous avons évalué la PSF transcrânienne du système d'imagerie. A cette occasion, nous avons pu évaluer l'impact des aberrations liées au crâne sur l'imagerie. Nous avons vu précédemment que les variations aberration de phase sont de l'ordre d'un dixième de période ($T/10$). Bien que les aberrations soient limitées, la correction d'aberration nous permettrait de limiter la dégradation de sensibilité engendrée par les déphasages induits par le passage du crâne.

Le même crâne adulte utilisé partie 6.1 est dégazé dans de l'eau pendant 48h. Nous avons positionné la sonde multi-lentilles à larges éléments près de la zone temporale du crâne. Une pointe métallique est placée à l'intérieur du crâne et est imagée selon les méthodes d'imagerie ultrarapide décrites partie 4.2.1. Comme notre étude est statique, nous ne pouvons pas procéder à un filtrage temporel (SVD, passe-haut, par exemple), pour filtrer les réflexions importantes liées à la rupture d'impédance de l'interface eau/crâne. Nous soustrayons alors aux RF acquis avec la pointe métallique, une autre acquisition de RF mais cette fois sans la pointe métallique. Alors par le principe de superposition des ondes acoustiques, nous filtrons les réflexions du crâne. Les RF filtrés sont alors utilisés pour générer les images 3D (PSF transcrâniennes) avec et sans correction d'aberration.

L'algorithme de correction d'aberration est adapté de celui décrit par Demené, Robin et al. [12,13]. La première étape consiste à déterminer, via une interpolation parabolique 3D, le centre de la tache focale correspondant à la position de la pointe métallique. Cette position est utilisée pour calculer la loi de délai théorique de référence (selon l'Eq 11) pour la correction d'aberration.

Pour déterminer la nouvelle loi de délai aberrée, nous employons une méthode de cross-corrélation de RFs avec une réponse temporelle synthétique. Cette dernière est générée selon les caractéristiques acoustiques d'un transducteur : pulse de fréquence centrale 1MHz et de bande passante à -6dB à 50%. Les retards correspondant aux maxima de la cross-corrélation constituent la loi de délai aberrée. Cette loi aberrée est soustraite à la loi de délai de référence pour déterminer la correction d'aberration à appliquer pour chaque élément de la sonde. Cette correction d'aberration est spécifique à la position de la pointe métallique. Néanmoins, nous faisons l'hypothèse de l'approximation d'isoplanétisme dans tout le volume d'imagerie, qui consiste à dire que la correction d'aberration reste valable quel que soit le point considéré dans le volume d'imagerie. Une image 3D est donc générée avec cette correction d'aberration, nous l'appellerons la PSF transcrânienne avec correction d'aberration.

Les deux PSF transcrâniennes sont alors comparées et affichées, via Amira, en compression logarithmique. Le niveau des lobes de réseau et le signal à bruit (mesuré comme le rapport du maximum avec la moyenne de 25 voxels situés dans le coin supérieur du volume d'imagerie) sont évalués et comparés.

6.2.2 Evaluation de la correction d'aberration sur la PSF transcrânienne

La comparaison des point spread function transcrâniennes (PSFt) sans correction d'aberration et avec correction d'aberration est présentée Figure 71. La PSFt sans correction d'aberration Figure 71a) apparaît plus bruitée que la PSF avec correction d'aberration Figure 71b). Le signal à bruit est abaissé de -28dB à -30dB grâce à la correction d'aberration. De même la qualité de la PSFt est améliorée en corrigeant les aberrations, notamment le niveau des lobes de réseau passe de -3dB à -4.6dB.

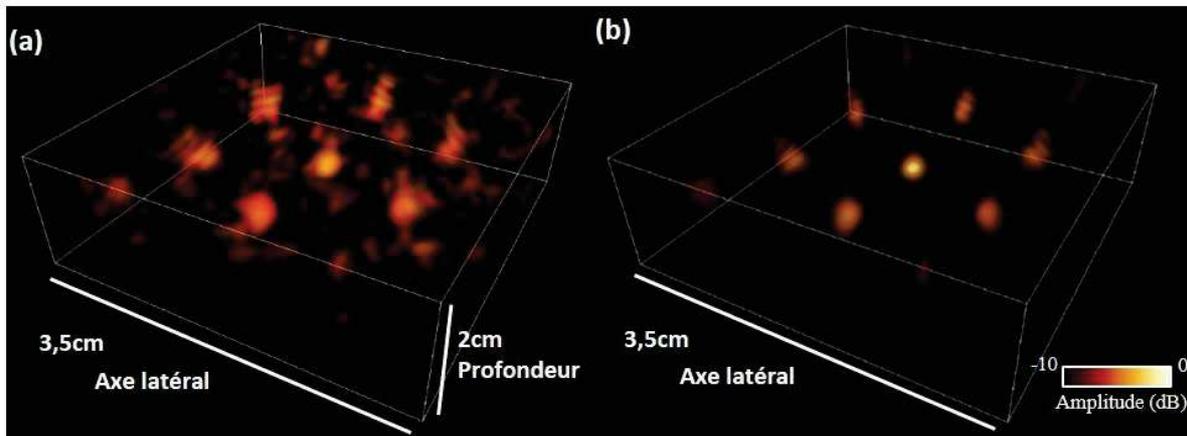


Figure 71: Point spread functions transcrâniennes, sans a), et avec correction d'aberration b).

6.3 ULM transcrânien

6.3.1 ULM transcrânien méthode

Nous concluons cette étude d'imagerie transcrânienne par une expérience de microscopie de localisation ultrasonore. La sonde multi-lentilles à larges éléments est placée près de la zone temporale du crâne. Cette fois-ci, nous plaçons à l'intérieur du crâne un tube en polyéthylène (A-M Systems, Catalog No. 801300) dont le diamètre interne est inférieur à une demi-longueur d'onde : $580\mu\text{m}$ ($\pm 80\mu\text{m}$). Le tube est raccordé au pousse-seringue et le débit imposé est de 1ml/min. La solution de microbulles perfusée est une solution de Sonovue diluée à 1/100 en volume dans de l'eau.

L'imagerie ultrasonore ultrarapide est effectuée (417Hz de *frame rate*), 32 blocs de 1024 frames sont acquis, selon la méthode décrite partie 4.2.1 et 5.1. L'acquisition correspond à 1 minute et 19 secondes. Les signaux RF sont utilisés pour former les images, qui sont ensuite filtrées par SVD comme expliqué partie 5.1. Les 5 premières valeurs singulières de plus haute énergie sont enlevées. Les algorithmes de localisation et de tracking (cf. 5.2) sont utilisés pour générer les cartes de densité et de vitesse transcrânienne du tube. Les images 3D sont divisées en voxel de $150 \times 150 \times 150 \mu\text{m}^3$ ($\lambda/10^3$).

Le diamètre du tube est évalué sur 100 coupes orthogonales de la carte de densité comme la largeur à 1/5 du maximum de densité. La moyenne et l'écart-type sont calculés. La moyenne des vitesses et la déviation standard sont évaluées sur l'ensemble des données.

6.3.2 ULM transcrânien résultats

Pour cette expérience transcrânienne, nous avons choisi d'imager un tube de diamètre interne de $580\mu\text{m}$ ($\lambda/3$), plus petit que celui imagé en espace libre partie 5, pour se rapprocher d'avantage de l'imagerie des plus petits vaisseaux cérébraux. Nous plaçons le crâne, préalablement dégazé pendant 48h, entre la sonde multi-lentilles et le tube. La sonde est placée sur la région temporale du crâne. Une photo du montage expérimental est présentée Figure 72a).

Le doppler de puissance transcrânien du tube est présenté en 3D Figure 72b), le tube peut être observé au milieu du volume d'imagerie, entouré de 6 lignes diffuses d'amplitude pouvant aller

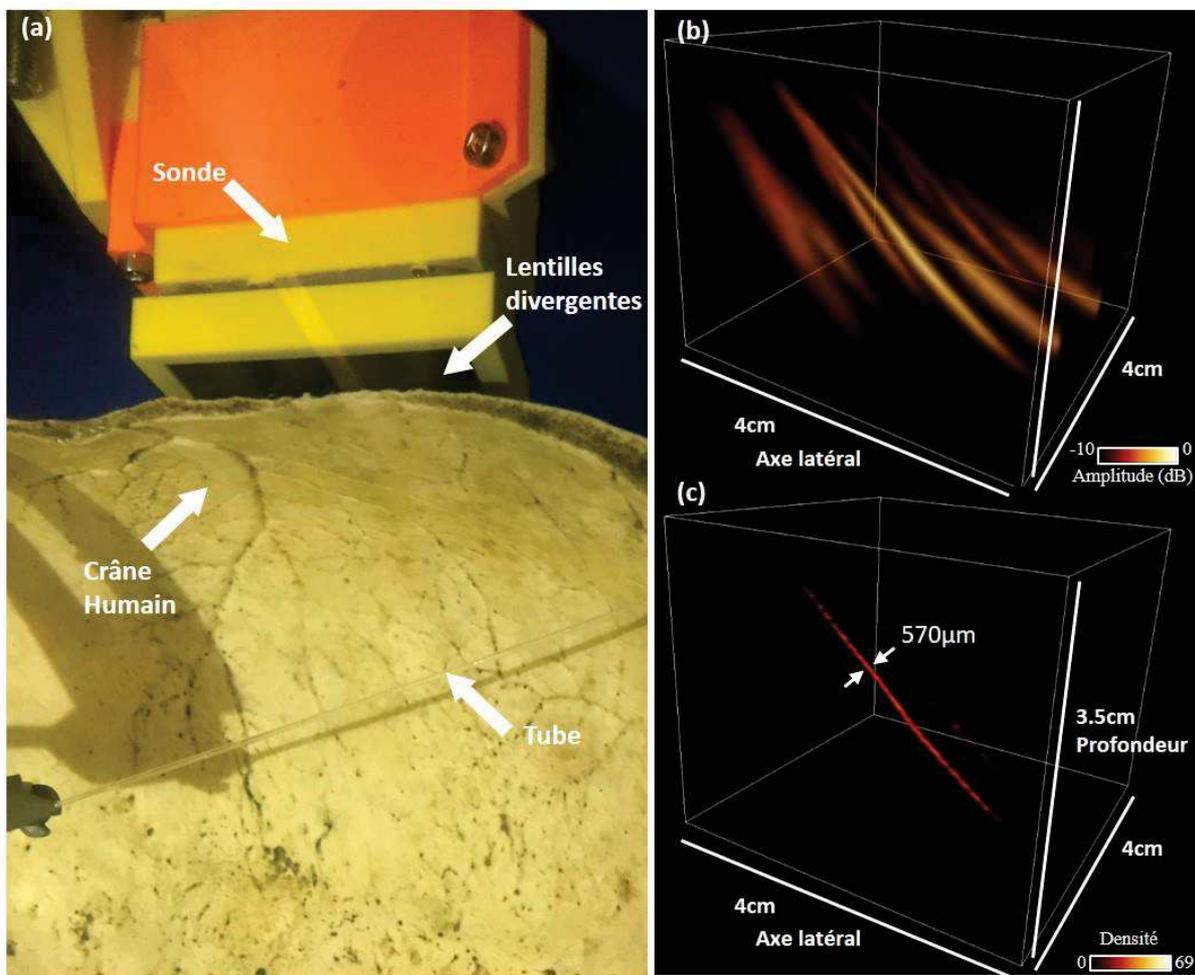


Figure 72: Microscopie de localisation ultrasonore transcrânienne d'un tube avec une sonde multi-lentilles à 16 larges éléments. a) Photo de l'expérience, montrant le tube de $580\mu\text{m}$ de diamètre interne, derrière un crâne humain d'âge adulte et de la sonde multi-lentilles à larges éléments. b) Doppler puissance en 3D, et c) la carte de densité de bulle de l'expérience d'ULM transcrânienne.

jusqu'à -3dB, correspondant à des lobes de réseau. Le maximum du signal doppler puissance (0dB) se trouve au centre du volume d'imagerie où se trouve le tube.

Les cartes de densité issues de la microscopie de localisation ultrasonore sont affichées en 3D respectivement Figure 72c). 254 813 positions de potentielles bulles ont été localisées et 88 292 positions ont été retenues après tracking, soit 35% des positions localisées. Le tube apparaît clairement au centre du volume, Figure 72c), avec un maximum de densité de 69 microbulles détectées dans un voxel ($150 \mu\text{m}^3$). Le diamètre interne du tube est mesuré à $571 \mu\text{m}$ (std= $76 \mu\text{m}$), ce qui correspond très fidèlement aux données du constructeur ($580 \mu\text{m} \pm 80 \mu\text{m}$). La vitesse moyenne est également mesurée, elle est de 77mm/s (std= 36mm/s). Le débit est calculé sous l'hypothèse d'une distribution de vitesse de Poiseuille. Cette hypothèse est validée par le calcul du nombre de Reynolds = $45 < 10^3$. Le débit mesuré est de 1.2ml/min ce qui correspond au débit imposé par le pousse seringue de 1ml/min .

7 Imagerie ex-vivo : cœur de cochon

7.1 Méthode expérimentale

Jusqu'à présent, des expériences d'imagerie *in vitro* de tube ont été entreprises. Ces modèles sont intéressants, mais reste très éloignés d'un modèle *in vivo* où la densité du réseau vasculaire est plus importante et où l'on peut trouver des vaisseaux de très petits diamètres ($\varnothing < 100 \mu\text{m}$). Pour se rapprocher d'un modèle clinique nous avons entrepris une expérience *ex vivo* sur un cœur de cochon perfusé. Les coronaires du cœur de cochon sont imagés avec notre sonde multi-lentilles à larges éléments en utilisant les techniques de microscopie de localisation précédemment employées.

Le cœur de cochon, après extraction, est plongé dans une boîte transparente aux ultrasons (matériau en TPX), dans une solution Krebs–Henseleit, maintenue à 4°C . Le cœur est canulé au niveau de l'aorte de manière à perfuser le cœur dans le sens rétrograde de son fonctionnement habituel, ainsi par la fermeture de la valve aortique les coronaires sont perfusées. Le liquide perfusé est une solution

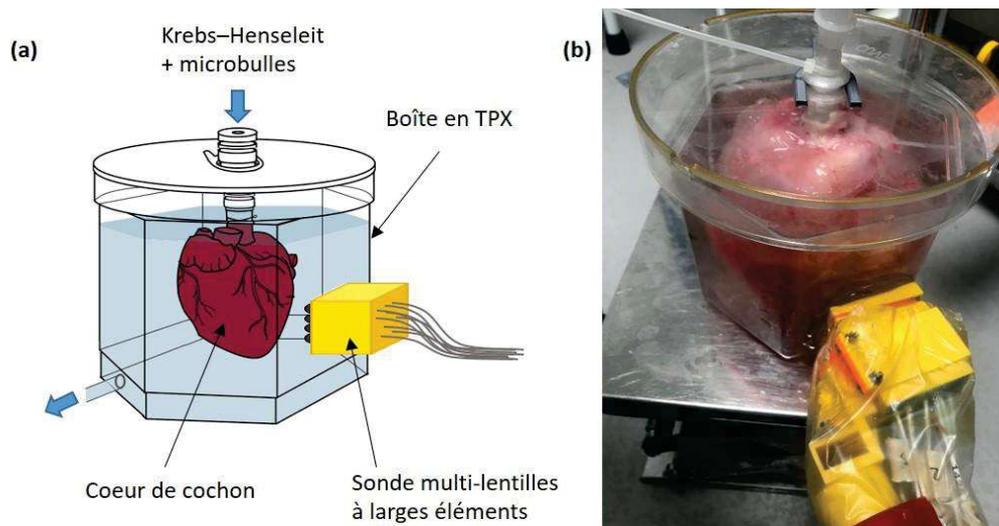


Figure 73: Microscopie de localisation ultrasonore 3D d'un cœur de cochon *ex vivo*. a) Schéma expérimental (adaptée du manuscrit de thèse d'Olivier Pedreira), b) photo de l'expérience.

de Krebs–Henseleit et une solution de microbulles Sonovue. Nous imageons donc le réseau coronarien avec notre sonde multi-lentilles à larges éléments, Figure 73.

Comme dans les études *in vitro*, des acquisitions ultrasonores ultrarapides (417 volume/s) sont faites. 20 blocs de 1024 frames sont acquis, soit 49s d’acquisition. Le contrôleur de puissance en émission (TPC) est réglé à voltage réduit de 40V (limitation spécifique à la machine utilisée pour cette expérience). Un filtrage SVD est effectué, les 5 premières valeurs singulières de plus haute énergie sont enlevées. La localisation des bulles et le tracking sont effectués avec la même méthode décrite partie 5.2. Le paramètre sur le seuil de l’amplitude des maxima locaux à considérer dans l’algorithme de localisation a été abaissé à -10dB. La carte de densité et la carte de vitesse sont reconstruites sur une grille de voxel de $150 \times 150 \times 150 \mu\text{m}^3$. Un filtre morphologique est appliqué pour réduire les positions isolées ne faisant pas partie d’une « structure ». La carte de densité est binarisée, puis nous réalisons une dilatation avec un élément structurant cubique de 64voxels pour boucher d’éventuels trous dans les structures s’apparentant à des vaisseaux. Ensuite, nous réalisons une ouverture (érosion puis dilatation) avec un élément structurant cubique de 125 voxels. Le masque binaire obtenu est multiplié à la carte des vitesses. La carte des vitesses est polarisée selon le signe de la vitesse sur un axe latéral, puis affichée en 3D.

7.2 ULM *ex vivo*

Les résultats de l’expérience *ex vivo* de microscopie de localisation ultrasonore concluent notre étude avec la sonde multi-lentille à 16 larges éléments. Un cœur de cochon a été imagé avec les techniques d’ULM et notre sonde multi-lentilles. Des microbulles ont été injectées dans un flux rétrograde, irrigant le réseau coronarien du cœur de cochon.

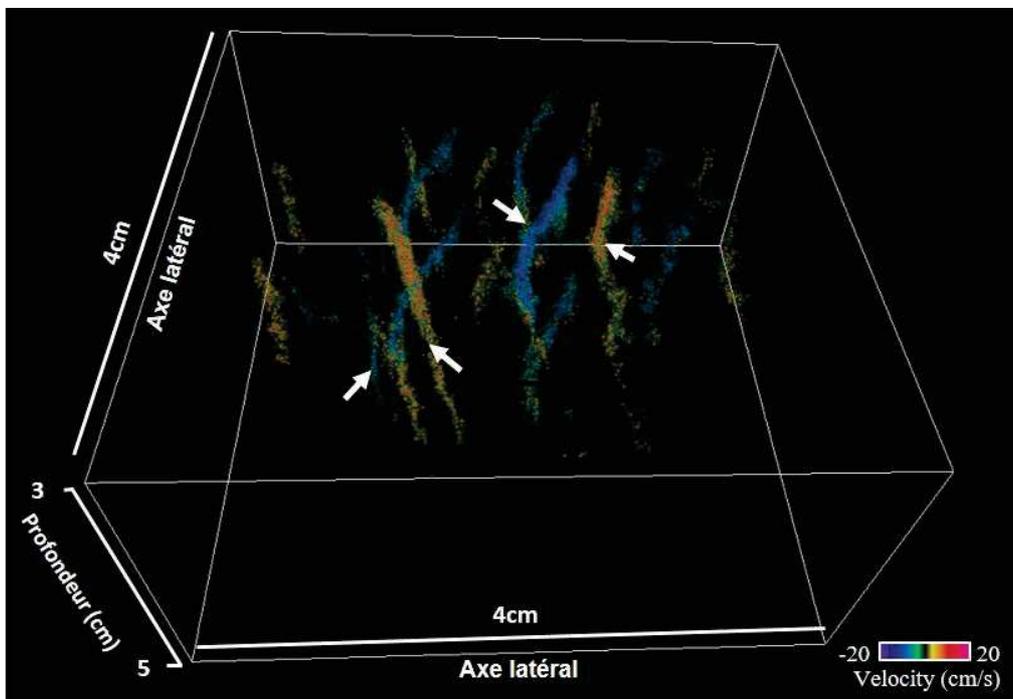


Figure 74: Microscopie de localisation ultrasonore d’un cœur de cochon *ex vivo*. Carte des vitesses de coronaires de cœur de cochon. Les flèches blanches montrent les 4 vaisseaux principaux.

Une seule expérience a été réalisée et les résultats sont préliminaires. La carte des vitesses est visible Figure 74. On peut observer 4 vaisseaux, indiqués par les flèches blanches : de gauche à droite, un vaisseau de petit rayon <1mm dont les vitesses sont négatives, un plus gros vaisseau rectiligne de rayon ~1mm dont les vitesses sont positives, un autre gros vaisseau (rayon ~1mm) en Y dont les vitesses sont négatives et un vaisseau coudé dont les vitesses sont positives. Autour de ces vaisseaux sont visibles 6 répliques (« vaisseaux fantômes ») engendrés par les lobes de réseau. Par ces répliques, nous retrouvons le motif hexagonal de la distribution des éléments de la sonde.

8 Discussion

Dans cette étude, nous avons développé un prototype de sonde ultrasonore composé de grands éléments munis de lentilles acoustiques divergentes pour la microscopie de localisation ultrasonore 3D à large champ. Initialement introduit dans le domaine de la photoacoustique [14], ce concept a pour but d'augmenter le signal acoustique reçu par les transducteurs. La sensibilité étant proportionnelle à la surface du transducteur, des matrices de grands transducteurs ont été développées pour recevoir des signaux photoacoustiques particulièrement faibles. Pour augmenter l'ouverture angulaire des grands transducteurs, des lentilles acoustiques individuelles ont été placées devant les transducteurs. Une grande ouverture angulaire est nécessaire dans le champ d'imagerie pour effectuer la focalisation en réception et permettre une bonne qualité d'images. Dans le domaine de la photoacoustique, ces matrices multi-lentilles n'ont été utilisées qu'en réception car la lumière est la source d'excitation. Dans cette étude, nous avons étendu pour la première fois le concept à l'imagerie ultrasonore en émission/réception pour réaliser une imagerie ULM 3D large champ dans un contexte transcrânien.

Un prototype de sonde de 4x4 éléments (32x37cm), piloté à basse fréquence acoustique (1MHz) a été développé. Nous avons comparé la sonde multi-lentilles à larges éléments à la sonde petits éléments et larges éléments sans lentille. Le même prototype de sonde à larges éléments a été utilisé pour la comparaison. Des couches additionnelles (diaphragme et multi-lentilles) ont été ajoutées devant les larges éléments. Les mêmes séquences et le même voltage ont été utilisés pour la comparaison des sondes. Nous faisons l'hypothèse que la comparaison est faite à pression d'émission égale entre les différents types d'éléments. Cette hypothèse est raisonnable car les mêmes transducteurs piézoélectriques et le même hardware ont été utilisés dans les trois cas. Ce choix de comparaison à pression égale, comme dans le chapitre 2, repose sur le fait que pour des durées d'impulsion équivalentes, les limites de sécurité sont principalement liées à l'émission d'amplitude de pression qui comprend l'indice mécanique (MI), le *spatial-peak temporal-average intensity* l'ISPTA et l'échauffement des os [15].

Le prototype à 16 éléments a été capable d'imager par ULM un tube de diamètre sub-longueur d'onde à travers un os du crâne humain, ainsi que des coronaires de cœur de cochon ex-vivo. La sonde multi-lentilles à larges éléments développée dans ce chapitre est une fabrication au laboratoire et pourrait être optimisée par un fabricant de sondes pour améliorer la sensibilité et la qualité de focalisation.

8.1 Choix de la lentille acoustique

Nous avons montré que l'utilisation de lentilles divergentes devant de larges transducteurs (7mm de diamètre, 4.6λ) permettait à la fois de bénéficier d'une large surface active pour augmenter l'énergie transmise et reçue en comparaison aux petits éléments utilisés dans cette étude (29 à 49 fois plus de pression à 4cm de profondeur dans l'axe de l'élément, respectivement avec lentille compound et lentille convexe en Stycast), mais aussi à maintenir une bonne ouverture angulaire en comparaison aux larges éléments sans lentille (jusqu'à 40° avec lentille compound contre 12° sans lentille).

Les valeurs de pression mesurée pour le cas du petit élément de 1mm de diamètre sont néanmoins anormalement faibles. Au chapitre 2, partie 2.3.2, nous avons vu que la pression dans l'axe varie au carré du diamètre du transducteur (c'est-à-dire proportionnelle à la surface). Ici on s'attendrait alors à trouver un rapport de pression entre le petit élément (de diamètre 1mm) et le large élément (de diamètre 7mm) de $1/49$. Or dans notre cas nous trouvons un rapport de $1/170$, le diamètre apparent du petit élément serait alors de 0.54 mm (et non 1mm), soit $\lambda/2,8$. La couche de diaphragmes utilisée modéliserait donc des éléments plus petits que ceux prévus par l'usinage des trous dans la plaque de métal (cf. partie 2.2).

Deux types de lentilles ont été étudiés : la lentille convexe (rapport des célérités du milieu 2 sur le milieu 1 où l'onde passe du milieu 1 vers le milieu 2) simple et la lentille compound (lentille convexe négative + lentille concave positive) introduit par Yang et al. [2]. La lentille compound permet de diminuer la directivité de l'élément en comparaison à la lentille simple. Néanmoins en diminuant la directivité, l'énergie transmise est répartie dans un plus grand volume, son amplitude est donc moindre. En effet, quand on passe de la lentille simple à la lentille compound l'ouverture angulaire passe de 31° à 40° et la pression dans l'axe passe de 49kPa à 29kPa.

Différents matériaux (PLA, époxy Stycast, époxy Epo-tek) dont la vitesse de l'onde acoustique est différente ont également été testés. Nous avons vérifié la loi de Snell-Descartes qui énonce que plus la célérité de l'onde dans la lentille est grande par rapport au milieu d'imagerie (eau/tissu), plus la lentille est divergente. Néanmoins les variations sont faibles : nous avons mesuré une augmentation de 3° d'ouverture angulaire lorsque nous avons augmenté la célérité de l'onde dans la lentille de 400m/s. Nous suggérons d'avantage de jouer sur les courbures de la lentille pour moduler la directivité de l'élément (cf. chapitre 2), car les matériaux de propriétés acoustiques adéquates sont difficiles à trouver.

Les mesures de directivité faites avec l'hydrophone sont sous évaluées par notre méthode de mesure. En effet, l'hydrophone possède sa propre directivité (de 60° à -6dB pour une fréquence à 5MHz). Or l'axe de l'élément et celui de l'hydrophone sont toujours parallèles. Ainsi les pressions mesurées avec un fort angle par rapport à l'axe de l'élément sont sous-évaluées par rapport aux pressions mesurées dans l'axe de l'élément. Néanmoins, les comparaisons entre les différentes lentilles restent valables car ce sont des comparaisons relatives.

Le choix du matériau de la lentille est également très important concernant la bande passante de l'élément qui diminue lorsque l'impédance acoustique du matériau de la lentille n'est pas adaptée à celle du milieu d'imagerie (eau tissu, 1.5MRayls). Pour la lentille Stycast d'impédance 1.5MRayl une bande passante de 450kHz a été mesurée contre 240kHz et 235kHz lorsque que nous utilisons respectivement la lentille en PLA et Epo-tek dont l'impédance acoustique est de 2.4 et 2.5 MRayls. Lorsque qu'il y a une mauvaise adaptation d'impédance, des réflexions multiples se créent dans la lentille qui a pour conséquence d'allonger la réponse temporelle de l'élément. La même conclusion

peut être tirée lorsque nous utilisons la lentille compound par rapport à la lentille Stycast simple, où l'on observe un allongement de la réponse temporelle : l'ajout du matériau silicone Elite 8 (1MRayl) crée la désadaptation d'impédance Stycast/silicone, plus une désadaptation d'impédance silicone/eau, source de réflexion multiple.

L'absorption dans la lentille a été mesurée dans différents matériaux, à la fréquence de 1MHz. Cette caractéristique a néanmoins peu d'influence sur la sensibilité de l'élément. En effet, l'absorption varie entre 0.8 et 1.5dB/cm à 1MHz selon les matériaux utilisés, ainsi pour une lentille de 8mm de diamètre, la différence du signal de pression sera seulement de 0.56dB.

Le matériau Stycast introduit par Xia et al. [4] dans le milieu de la photoacoustique, est idéal pour la fabrication des lentilles divergentes, sa vitesse de l'onde est importante : 2500 m/s et son impédance acoustique est identique à celle de l'eau. C'est le matériau que nous avons retenu pour nos expériences d'ULM. En revanche, nous mettons en garde les futurs utilisateurs de ce matériau pour la fabrication de lentille : le mélange Stycast non polymérisé est très visqueux, sa manipulation est délicate et une attention particulière doit être apportée afin d'éviter l'emprisonnement de bulles d'air à l'intérieur de la lentille. Nous pouvons également noter que malgré les propriétés acoustiques moins intéressantes du PLA par rapport au Stycast pour la fabrication des lentilles divergentes : les lentilles en PLA peuvent être très pratiques d'utilisation. Ces dernières présentent l'avantage d'être extrêmement peu chères et faciles à fabriquer (car directement imprimable en 3D).

Nous avons également opté pour la lentille convexe simple par rapport à la lentille compound. Car pour une application transcrânienne, une trop grande ouverture angulaire n'est pas souhaitée. En effet, la célérité des ondes acoustiques longitudinales dans l'os est de 3000m/s environ [16]. L'angle critique de réflexion totale selon la formule de Snell-Descartes est donc d'environ 30°, cf. partie 2.3.3. Les grands angles produits par la lentille compound seraient alors réfléchies et donc une part de l'énergie émise ne serait pas transmise à travers le crâne. Cette perte en émission induirait alors une perte de sensibilité du système d'imagerie.

Le choix de la lentille divergente devant un large transducteur est à choisir en fonction de l'application. Une brève optimisation a été réalisée dans ce chapitre pour l'application transcrânienne de la sonde. Selon l'application il est possible de jouer sur le matériau de la lentille et la courbure de la lentille [3]. Par exemple des particules d'oxyde métallique peuvent être ajoutées pour faire varier de manière relativement indépendante la célérité de l'onde dans le matériau et l'impédance acoustique du matériau dopé [17].

Le choix de l'ouverture angulaire de l'élément est également un point important qui intervient dans le « gain de réseau » et la sensibilité de la sonde. Cette notion sera discutée dans la prochaine partie.

8.2 Comparaison des matrices à petits éléments, et larges éléments avec et sans lentille

Les qualités de focalisation des sondes à petits éléments, larges éléments sans lentille et larges éléments avec lentilles ont été comparées dans l'étude de leur champ de pression pour une émission focalisée à 4 cm de profondeur. Lors de cette étude, nous comparons également la sensibilité des sondes par réciprocité.

La sonde à petits éléments présente la meilleure qualité de focalisation (plus petite largeur de la tâche focale à mi-hauteur, LMH=1.7mm), ensuite vient la sonde multi-lentilles à larges éléments (LMH=2.5mm), puis la sonde à larges éléments sans lentille (LMH=3.9mm). On constate que plus les éléments de la sonde ont une ouverture angulaire importante, plus la focalisation de la sonde sera bonne. Il en est de même pour le « gain de réseau ». Le gain de réseau que nous définissons comme le gain de pression apporté par émission focalisée au point focal P, par rapport à la pression délivrée au point P pour un seul élément aligné avec ce dernier. La pression au point focal à 4cm de profondeur est de 5.6kPa pour la sonde à petits éléments soit un « gain de réseaux » de 5.6 par rapport à la pression du mono-élément délivrée dans l'axe à 4cm de profondeur (1kPa). Le gain de réseau est de 4.1 pour la sonde multi-lentilles à larges éléments et de 1.2 pour la sonde à larges éléments. On voit donc que plus l'ouverture angulaire du mono-élément est importante plus le gain de réseau augmente. Par ailleurs, plus le gain de réseau est important et plus la sommation cohérente dans le beamforming sera efficace pour augmenter le rapport signal à bruit. Le gain de réseau est donc un point important dans la sensibilité du système d'imagerie.

Les équations 13-16 illustrent le lien entre le signal à bruit (SNR) et le gain de réseau. A_{rec} représente l'amplitude de pression reçue au niveau du transducteur d'indice rec . b représente le bruit acoustique équivalent au niveau du transducteur et \bar{b} le niveau de bruit moyen. Nous considérons dans ces équations une focalisation synthétique en réception où les amplitudes de pression reçues au niveau du transducteur sont en phase (réciproque de l'expérience de focalisation en émission). Nous considérons également que chaque élément a le même niveau de bruit b . La sommation du bruit est incohérente et est égale au niveau de bruit moyen \bar{b} multiplié par la racine carrée du nombre d'éléments impliqués dans la sommation (/focalisation synthétique).

$$Gain\ de\ réseau = \frac{\sum_{rec}^{nb\ elt} A_{rec}}{A_{elt\ central}} \quad [13]$$

$$SNR_{total} = \frac{\sum_{rec}^{nb\ elt} A_{rec}}{\sum_{rec}^{nb\ elt} b_{rec}} \quad [14]$$

$$SNR_{total} \approx \frac{A_{elt\ central}}{\bar{b}} * \frac{Gain\ de\ réseau}{\sqrt{nb\ elt}} \quad [15]$$

$$SNR_{total} \approx SNR_{elt\ central} * \frac{Gain\ de\ réseau}{\sqrt{nb\ elt}} \quad [16]$$

Néanmoins, on peut voir que la pression au point focal est très faible pour la sonde à petits éléments (5.6kPa) par rapport à la matrice larges éléments (196kPa) et la matrice multi-lentilles à larges éléments (200kPa). Ainsi, la sonde à petits éléments n'est pas capable d'émettre ou de recevoir (par réciprocité) beaucoup d'énergie par rapport aux autres sondes à larges éléments (près de 1300 fois moins (l'énergie varie au carré de l'amplitude de pression)). Lorsque l'on procède à l'imagerie d'une pointe métallique pour l'étude de la PSF, le signal reçu par les petits éléments est beaucoup trop faible pour pouvoir reconstruire une image. Or si nous n'arrivons pas à imager une pointe métallique à 4cm de profondeur avec cette sonde à petits éléments il nous sera impossible d'imager des microbulles dans un contexte transcrânien.

On peut néanmoins mesurer la remarque précédant : les petits éléments modélisés par la plaque de diaphragme seraient de diamètre apparent de $\lambda/2,8$ (selon l'analyse partie 8.1). La comparaison des sondes ne joue donc pas en faveur des petits éléments, qui ne peuvent pas émettre beaucoup d'énergie car leur surface active est particulièrement faible.

Seules les matrices à larges éléments avec et sans lentille sont suffisamment sensibles pour pouvoir reconstruire la PSF. En revanche, la qualité de focalisation de la sonde à larges éléments sans lentille est médiocre à cause de faible ouverture angulaire des larges éléments, et la reconstruction de l'image ne permet pas de distinguer la position de la pointe métallique et les lobes de réseau sont trop importants (le niveau des lobes de réseau est supérieur à -2dB) pour pouvoir réaliser une imagerie de microscopie de localisation ultrasonore.

La sonde multi-lentilles à larges éléments présente une meilleure qualité d'imagerie que la sonde à larges éléments sans lentille. Le niveau de lobes de réseau est néanmoins très élevé (-5dB). Ce niveau de lobe est une des limitations de ce prototype, néanmoins nous avons vu qu'il pouvait être filtré avec les techniques d'ULM. Nous en discuterons dans les prochaines parties.

8.3 La reconstruction d'images pour la sonde multi-lentilles à larges éléments

Le niveau de lobe de la PSF à 4cm de profondeur de la sonde multi-lentilles à larges éléments est un peu surprenant lorsque l'on regarde l'étude focalisée à 4cm de la partie 4.1.2, Figure 65. En effet, on peut mesurer un niveau de lobe autour de -4dB pour une émission focalisée (avec la méthode de conjugaison de phase). Ainsi, en émission/réception on devrait s'attendre à un niveau de lobe à environ -8dB. Ce n'est pas le cas car des imprécisions demeurent dans la reconstruction de l'image.

Ces imprécisions sont mises en lumière dans l'étude de la loi de délai en annexe, partie 10. Le modèle géométrique et la loi de délai choisis sont une approximation de la propagation de l'onde. La comparaison de la loi de délai et les mesures de temps de vol dans le plan axial du large élément avec lentille montrent des différences de temps de vols pouvant aller jusqu'à 1/10 de période. Si nous considérons un trajet aller-retour nous pourrions donc avoir des écarts entre le temps d'arrivée de

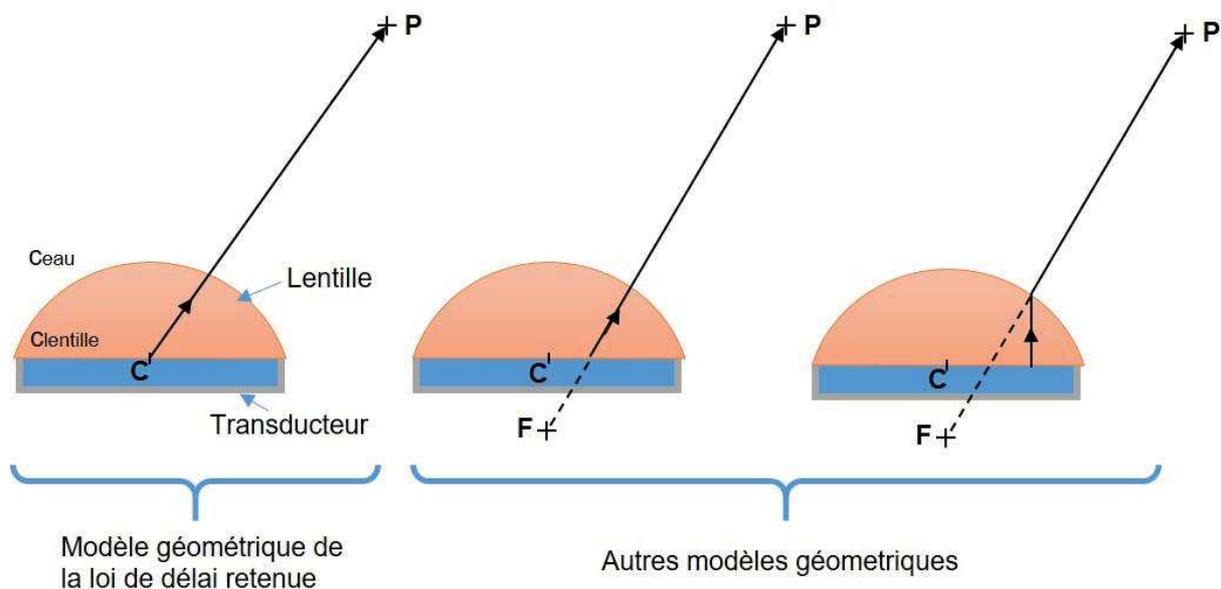


Figure 75: Schéma de différents modèles géométriques de « ray tracing » modélisant la propagation de l'onde du transducteur au point d'intérêt P.

l'onde et sa prédiction par la loi de délai, pouvant aller jusqu'à $1/5$ de période. Cette différence maximale reste toutefois acceptable pour la reconstruction de l'image. D'autres modèles de « ray tracing », cf. Figure 75, ont été testés pour la loi de délai, notamment en prenant en compte la réfraction, ou en remplaçant le centre du transducteur par le foyer de la lentille divergente (sous hypothèse ou non de lentille mince). Le modèle donnant le moins de différence entre le temps de vols mesuré et le temps de vols prédit est le modèle où le rayon a pour origine le centre du transducteur (« modèle retenu » à gauche de la Figure 75). L'avantage de la loi de retard retenue est qu'elle est simple facilement transposable à différents systèmes d'imagerie utilisant des multi-lentilles.

Nous avons également mis en évidence une corrélation intéressante entre d'une part les différences de temps de vols prédits par notre loi de délai et ceux mesurés, et d'autre part de la variation fréquentielle dans l'espace. La variation fréquentielle probablement liée à des interférences entre les différents trajets de l'onde acoustique nous indique qu'une approche intégrale serait plus judicieuse pour déterminer avec précision le temps de vols de l'onde acoustique du transducteur à un point P de l'espace d'imagerie. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle nécessite un temps de calcul plus important.

Il est également possible d'apporter une correction simple à notre loi de délai. En effet, sur la Figure 76 on voit que les variations des différences de temps de vols mesurés et prédits dépendent principalement de l'angle entre l'axe du transducteur et le point d'intérêt. Selon la lentille utilisée (matériaux/courbure), cette correction pourrait être déduite d'une expérience sur les réponses temporelles le long d'un arc de cercle où l'élément serait le centre de celui-ci.

Les erreurs commises par notre loi de délai semblent être un peu plus importantes dans l'évaluation de la reconstruction d'images, partie 10.2. Après rephasage des signaux, on constate que la phase des contributions IQ impliquées dans la sommation cohérente du pixel où se situe le point échogène, varie dans le pire des cas de $2/5$ de période ($1/5$ en focalisation synthétique en émission et $1/5$ en focalisation synthétique à la réception). Ce cas extrême peut être expliqué d'une part par les erreurs commises par la loi de délai, mais également par une mauvaise détermination de la position exacte des transducteurs. Rappelons qu' $1/5$ de période correspond à une différence de $300\mu\text{m}$ de temps de vols de l'onde acoustique dans l'eau. Une fabrication par un constructeur industriel de la sonde et une calibration de la position des éléments permettraient de réduire ces erreurs. Néanmoins, ces erreurs sont modérées et sont acceptables dans notre démarche de preuve de concept.

8.4 Sonde multi-lentilles et imagerie par microscopie de localisation ultrasonore

8.4.1 Imagerie in-vivo en champ libre

L'imagerie en espace libre d'un tube torsadé en double hélice à flux opposés et très convaincante sur la capacité de la sonde multi-lentilles à réaliser une imagerie ULM. Le niveau des lobes de réseau ne pose pas de problème pour cette expérience d'ULM en champ libre. Comparé au Doppler de puissance ou les lobes de réseau sont très présents, les cartes de densité et de vitesse obtenues par ULM ne présentent presque aucune trace provenant des lobes de réseau. Suite à la localisation de bulles, 70% des positions de bulles présumées sont retenues après tracking. Les lobes de réseau sont donc principalement filtrés lors de l'étape de localisation.

Bien qu'étroitement lié à la qualité d'imagerie du système, ce chapitre n'a pas pour but d'estimer les performances des algorithmes de localisation et de tracking. Nous n'avons donc pas quantifié la résolution du système d'imagerie. Néanmoins, la quantification du diamètre du tube ainsi que le débit du flux dans le tube nous ont permis de vérifier les données ULM.

8.4.2 Imagerie transcrânienne

Les ultrasons sont particulièrement sensibles aux différences de célérité et d'impédance acoustique au passage du crâne. Cependant, la faible fréquence d'émission (1 MHz) limite l'atténuation et les aberrations [16]. Néanmoins, le rapport signal/bruit sur les images transcrâniennes a été amélioré de 2 dB (cf. Figure 71), en appliquant une correction des aberrations en post-traitement. Les aberrations ont été modélisées comme un « écran de phase » en champ proche et ont été corrigées en ajoutant des retards sur chaque élément du réseau matriciel [18,19] comme cela est fait par Demené et al. [12], dans leur étude d'ULM transcrânienne 2D.

Après quantification des différences de phases avec et sans crâne dans la région temporale et occipitale, on a pu constater que les différences de phases restent faibles sur la surface de la sonde (1/10 de période). Ainsi, la correction d'aberration est assez limitée dans notre cas, même s'il elle nous permet tout de même d'abaisser le niveau des lobes de réseau de -3dB à -5dB. Cependant, si une plus grande surface de sonde est envisagée, la correction d'aberration peut s'avérer plus déterminante.

L'atténuation du crâne a été mesurée dans la région temporale et occipitale. Pour les deux régions un coefficient d'atténuation de 0.27 (std=0.058) et de 0.21 (std=0.067) ont été mesurés. La double traversée du crâne en émission-réception réduirait donc l'amplitude de l'onde d'un facteur 0.07 pour la région occipitale et 0.04 pour la région temporale. Malgré cette forte atténuation, nous sommes parvenus à imager un tube de diamètre sub-longueur d'onde (580 μ m), à travers le crâne dans la région temporale. La vérification du débit du tube ainsi que le diamètre du tube par imagerie ULM prouve la capacité d'imagerie ULM transcrânienne 3D de la sonde multi-lentilles à larges éléments.

Néanmoins, l'atténuation peut varier d'un patient à l'autre en raison de variations d'épaisseur et/ou de porosité de l'os du crâne [16,20]. Le rapport signal/bruit peut encore être augmenté pour les cas de crânes plus atténuateurs, en utilisant des émissions codées avec plusieurs transducteurs par transmission [21,22].

8.4.3 Imagerie d'un réseau vasculaire ex-vivo

Une expérience préliminaire a été entreprise pour imager un réseau vasculaire ex-vivo, et se rapprocher d'un environnement d'imagerie clinique. Nous avons imagé des coronaires d'un cœur de cochon ex-vivo. Le réseau vasculaire plus dense et la présence du tissu cardiaque rendent l'imagerie ULM plus compliquée. La présence de faux-positifs liée à un lobe de réseau semble élevée sur la Figure 74, néanmoins la densité de bulles dans ces « vaisseaux fantômes » est moindre par rapport aux « véritables » vaisseaux. Une acquisition plus longue permettrait de mieux les discriminer. Des solutions software et hardware peuvent être envisagées pour réduire les lobes de réseau.

Premièrement, dans l'algorithme de localisation, il serait intéressant d'établir une corrélation avec une PSF réaliste incluant les lobes de réseau. La corrélation avec la PSF réel serait alors plus discriminante que la PSF synthétique gaussienne. L'imagerie par ouverture synthétique [5] couplée à

des stratégies de formation de faisceaux telles que la formation de faisceaux adaptative par cohérence de phase [23] ou la cohérence à court terme des échos rétrodiffusés [24] pourrait également être mise en œuvre.

D'un point de vue hardware, la réduction des lobes de réseau peut être réalisée en réduisant le pas inter-élément, soit en diminuant le diamètre de l'élément, soit la largeur de la structure inter-élément (kerf). Dans notre cas, le kerf représente 24% du pas inter-éléments (2,2mm) à cause des structures métalliques inter-éléments. Cette structure inter-éléments peut être abaissée jusqu'à 100µm par un fabricant de sonde [25]. La rupture de la périodicité des emplacements des éléments et l'optimisation de l'élément de distribution spatiale peuvent également être envisagées pour réduire les lobes de réseau [26,27].

8.5 Perspectives

Les grands transducteurs offrent une grande surface active avec un nombre réduit de transducteurs. Dans cette étude, avec seulement 16 transducteurs, la surface couverte est de 32x37cm². Pour couvrir la même surface de sonde avec des transducteurs à demi-longueur d'onde, il aurait fallu plus de 1000 éléments. Avec notre approche, la complexité en termes de câblage de la sonde, de canaux électroniques de transmission/réception et de coût associé a été réduite de deux ordres de grandeur. Le champ de vision latéral dans nos expériences est aussi grand que la surface de la sonde. Pour obtenir des images de l'ensemble du cerveau, un champ de vision plus large (~100 cm²) sera nécessaire. En utilisant de grands éléments, nous pensons que quelques centaines de transducteurs pourraient couvrir l'ensemble du cerveau. En revanche, l'utilisation de petits transducteurs nécessiterait des centaines de milliers de transducteurs qui ne seraient peut-être pas assez sensibles pour réaliser une imagerie transcrânienne. En outre, cela nécessiterait de lourds développements technologiques et impliquerait des coûts énormes qui limiteraient les applications cliniques.

Le crâne réduit la sensibilité lors de l'imagerie par ultrasons en raison de l'absorption, de la diffusion multiple et de la réflexion des ondes. Ces caractéristiques limitent l'imagerie à travers de petites fenêtres acoustiques telles que l'os temporal. Ces fenêtres de quelques centimètres carrés limitent la taille de l'ouverture des sondes actuelles, ce qui limite la résolution et la sensibilité. Les réseaux de grands éléments avec des lentilles divergentes ont le fort potentiel de résoudre les problèmes actuels dans le domaine de l'imagerie ultrasonore lors de l'imagerie à travers les os en proposant une nouvelle solution pour imager des organes entiers à des fréquences d'images élevées tout en maintenant une haute sensibilité.

L'évaluation de l'architecture et de la dynamique des flux de la microvascularisation cérébrale au chevet des patients constituerait une amélioration majeure dans les soins apportés, car elle répondrait à un besoin clinique important non satisfait. Les appareils à ultrasons sont portables, peu coûteux et non ionisants, et peuvent cartographier l'hémodynamique à des résolutions beaucoup plus élevées que l'angiographie cérébrale par résonance magnétique et tomographie par rayon X actuellement à la pointe de la technologie. L'imagerie microangiographique pourrait présenter un intérêt majeur pour le diagnostic des accidents vasculaires cérébraux et des anévrismes, ainsi que pour le suivi de la récupération post-AVC et la surveillance des anévrismes. Pour le cancer, la cartographie 3D haute résolution des gliomes pourrait aider à mieux définir les marges de résection

et améliorer la planification chirurgicale. Elle pourrait également offrir de nouvelles perspectives dans la compréhension fondamentale des lésions complexes telles que le glioblastome multiforme et aider à surveiller la revascularisation des tumeurs pour améliorer les résultats des thérapies anti-angiogéniques [28].

9 Conclusion du chapitre

Un nouveau concept de sonde, composée de grands éléments munis de lentilles divergentes, pour une application de microscopie de localisation ultrasonore 3D à grand champ a été étudiée expérimentalement dans ce chapitre. Un prototype de sonde à 16 éléments à la fréquence de 1MHz a été fabriqué et des expériences *in vitro* et *ex vivo* ont été réalisées.

L'utilisation de grands éléments permet d'augmenter la sensibilité et l'ouverture de la sonde tout en maintenant un nombre réduit d'éléments. Les lentilles divergentes ont permis de diminuer la directivité du grand élément, ce qui était essentiel pour la focalisation et la reconstruction de l'image.

Les capacités d'imagerie de ce type de sonde multi-lentilles ont été prouvées par l'imagerie d'un tube de diamètre interne sub-longueur d'onde ($580\mu\text{m}$) derrière un crâne humain. La couche divergente multi-lentilles proposée présente un fort potentiel pour la cartographie de la microcirculation sanguine de l'organe entier à travers les os.

10 Annexe : Beamforming & Evaluation de la loi de délai associée à la matrice multi-lentilles à larges éléments

10.1 Étude des réponses impulsionnelles

10.1.1 Mesure des réponses temporelles

Les réponses temporelles des larges éléments avec les multi-lentilles en Stycast ont été acquises en plusieurs points de l'espace (dans un plan axial) au cours de l'étude de leurs propriétés acoustiques, partie 3. Nous avons utilisé ces réponses temporelles pré-enregistrées pour étudier les temps de vols de l'onde acoustique; de son émission au niveau du transducteur, à son arrivée à un point du plan axial. Les temps de vols sont calculés comme le temps d'arrivée du maximum de pression du pulse. Ces temps de vols nous permettront de déterminer la précision de la loi de délais géométrique choisie pour la formation d'image. Les différences entre les lois de délais géométriques et les lois de délais mesurées sont affichées en 2D. Le calcul de la loi de délai est définie partie 4.2.1, eq 11.

Les variations de la différence entre les lois de délais géométriques et les lois de délais mesurées sont comparées aux variations fréquentielles des réponses temporelles. Pour chaque réponse temporelle, une transformée de Fourier discrète est calculée. Nous réalisons un fit gaussien, pour chacune d'entre elles, afin de calculer la fréquence centrale des réponses temporelles. Les variations de fréquence centrale sont affichées dans le plan axial 2D.

10.1.2 Réponses temporelles & temps de vols

Pour cette étude nous restons sur l'étude du champ de pression du mono élément. Le scan du champ de pression dans le plan axial du large élément avec lentille Stycast est utilisé pour mesurer les temps de vol. Les différences entre les temps de vols mesurés et les délais déduits par le calcul sont affichés Figure 76a). Les écarts de temps de vols sont affichés en retard de phase (rad), on observe un motif à frange ou le retard de phase change de signe. L'amplitude des variations des différences de temps de vol est de l'ordre 1/10 de période.

Lorsque nous regardons les variations de fréquence centrale dans le plan axial Figure 76b), nous pouvons observer le même motif à frange observé Figure 76a). Une corrélation existe donc entre les variations de fréquence et la différence de temps de vols entre notre modèle et l'expérience. L'amplitude des variations de fréquence centrale est de 100kHz, soit des différences relatives d'environ 10%.

On peut voir ici les limites de notre modèle géométrique et notre loi de délai, qui est une approximation de la réalité. Notre modèle ne prend pas en compte d'éventuelles interférences provenant des multiples chemins de la surface du large transducteur jusqu'au point de l'espace d'imagerie considéré. Ces interférences pourraient être à l'origine des variations de fréquence observées Figure 76b).

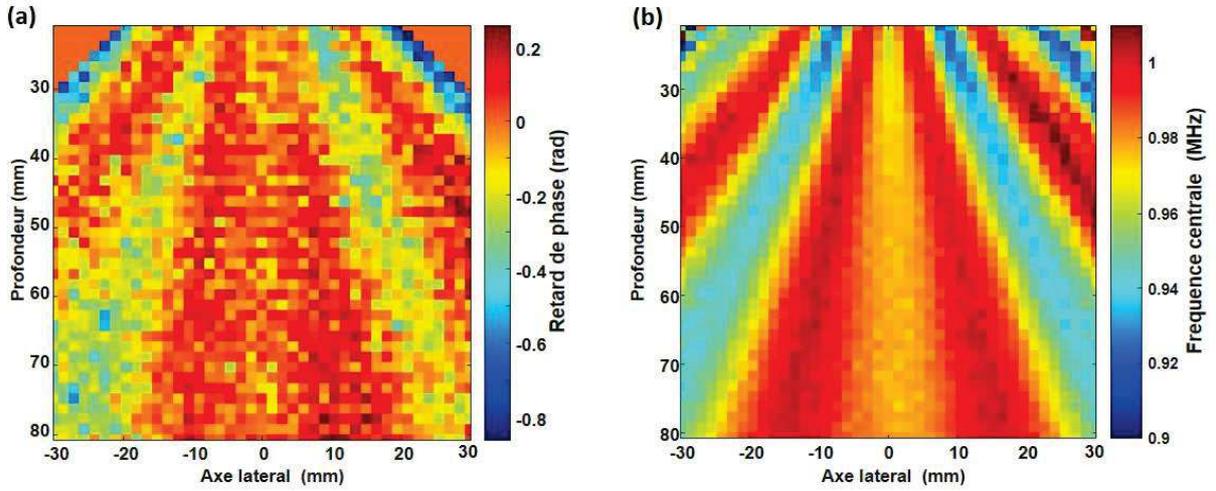


Figure 76: Etude des réponses temporelles dans le plan axial d'un large élément avec lentille Stycast. a) Différences des temps de vols prédits par la loi de délai géométrique et les temps de vols mesurés. b) Variation de la fréquence centrale dans le plan axial.

10.2 Etude de la qualité du beamforming à travers la PSF

10.2.1 Méthodes

Les lois de délai ont un rôle majeur dans la formation de l'image. Ici, nous regardons la justesse de la loi de délai choisie à travers la formation d'image. Nous reprenons l'acquisition de la PSF à 4cm de profondeur, cf 4.2.2. Le maximum de l'image est utilisé pour déterminer la position du pixel correspondant à la pointe métallique. Nous appellerons ce pixel F.

L'équation [13] rappelle le calcul du *delay and sum* pour former le pixel F dans l'image. *tir* représente l'indice de l'élément d'émission, *rec* représente l'indice de l'élément de réception, $\tau_{(tir|F|rec)}$ représente le retard calculé à partir de la loi de délai développée eq 14. Cette équation est issue de la loi de délai géométrique eq 11 définie partie 4.2.1, avec C le centre de l'élément, R le rayon de la lentille divergente, c_{eau} et $c_{lentille}$ les vitesses de l'onde acoustique dans l'eau et la lentille.

Du pixel P, nous avons extrait dans les RF, les contributions I et Q des 16 éléments après un tir (issue de l'élément n°7 situé au centre de la sonde). Pour évaluer si la sommation de ces contributions était cohérente, nous avons calculé et comparé leur phase. En se référant à l'équation 5, nous étudions la première somme sur les indices *rec*.

De la même manière nous avons regardé la sommation « cohérente » des images issues des 16 émissions. Ainsi les phases de chaque pixel P des différentes images issues des 16 émissions sont comparées. En se référant à l'équation [13], nous étudions la deuxième somme sur les indices *tir*.

$$IQ_F = \sum_{tir=1}^{16} \sum_{rec=1}^{16} [RF_{tir,rec}(t = \tau_{(tir|F|rec)}) + j \cdot RF_{tir,rec}(t = \tau_{(tir|F|rec)} + T/4)] \quad [13]$$

$$\tau_{(tir|F|rec)} = \left(\frac{dist(C_{tir},F)-R}{c_{eau}} + \frac{R}{c_{lentille}} \right) + \left(\frac{dist(F,C_{rec})-R}{c_{eau}} + \frac{R}{c_{lentille}} \right) \quad [14]$$

10.2.2 Qualité de la formation d'images

Après avoir vu les limites de notre loi de délai et son modèle géométrique de la propagation de l'onde, nous avons voulu déterminer les conséquences que pouvaient avoir les imprécisions de notre modèle sur la formation d'images.

La formation de la PSF à 4cm de profondeur a été étudiée. L'algorithme utilisé dans la formation d'images est le *delay and sum*. Nous avons donc extrait les contributions IQ, calculées à partir de la loi de délai, permettant de construire le pixel correspondant à la localisation de la pointe métallique. Théoriquement, ces contributions devraient être en phase et se sommer de manière cohérente. Les contributions des 16 éléments en réception après une émission sont affichées Figure 77a) et représentées sous forme de vecteur. Les phases de chaque contribution sont extraites Figure 77b). Bien que les vecteurs pointent tous dans la même direction nous pouvons remarquer que, ils ne sont pas parfaitement alignés. Cette observation relate des différences de phases entre les contributions IQ, qui de facto ne sont pas parfaitement en phase. Les différences de phase entre les contributions sont de l'ordre d'1/5 de période.

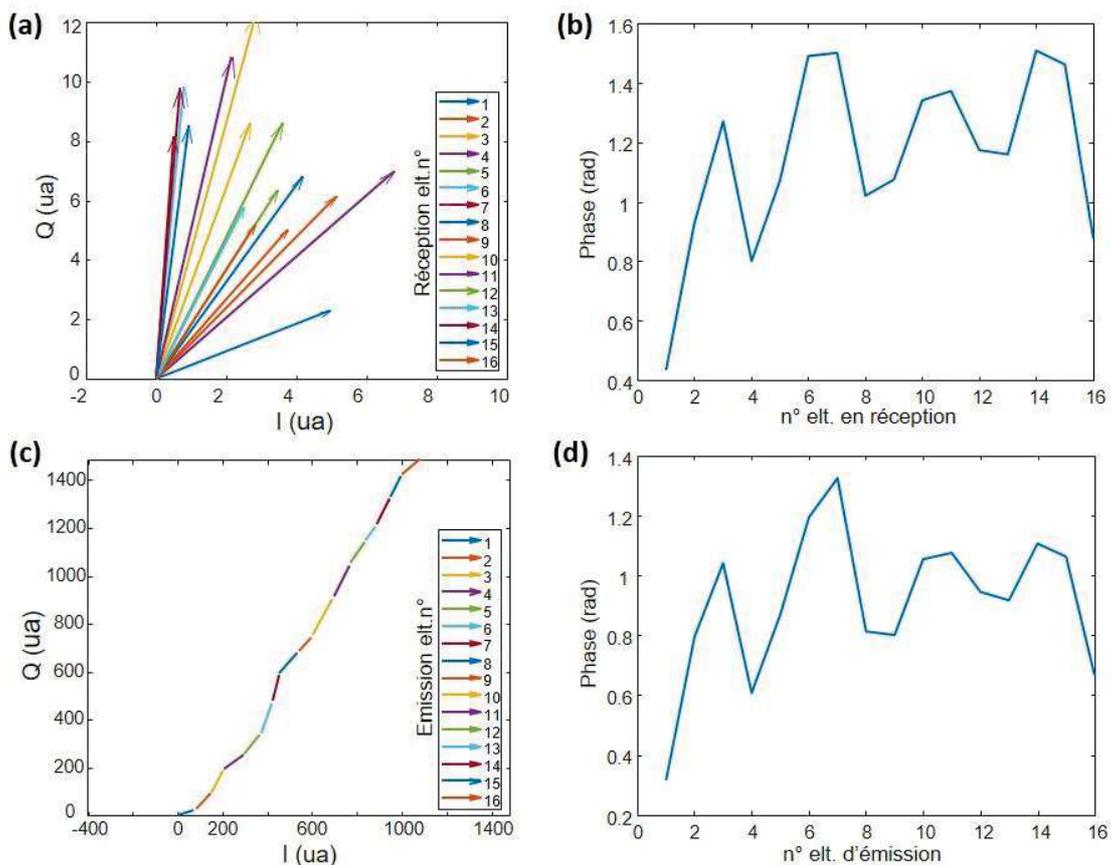


Figure 77 : Evaluation de la loi de délai et de son emploi dans l'algorithme de « delay and sum » pour la construction d'image de la PSF. a) Contributions IQ, des 16 éléments de réception pour la formation du pixel où se trouve le diffuseur, après une émission, et b) les phases correspondantes. c) Sommation des contributions IQ, du pixel où se trouve le diffuseur, des différentes images provenant des 16 émissions, et d) les phases correspondantes.

Les résultats précédents sont logiquement retrouvés lorsque nous regardons la sommation cohérente des différentes images issue des différentes émissions (Figure 77c). Ainsi, les contributions IQ du pixel d'intérêt issues des différentes émissions sont représentées sous forme de somme de vecteur (Figure 77c). Nous remarquons qualitativement que la somme des vecteurs est relativement rectiligne attestant d'une sommation relativement cohérente. La phase des contributions IQ « des différentes émissions » sont affichées (Figure 77d). Des différences de phases de l'ordre d' $1/5$ de période peuvent également être mesurées.

11 Références du chapitre

- [1] Pernot M, Aubry J-F, Tanter M, Thomas J-L and Fink M 2003 High power transcranial beam steering for ultrasonic brain therapy *Phys. Med. Biol.* **48** 2577–89
- [2] Yang S, Qin W, Guo H, Jin T, Huang N, He M and Xi L 2017 Design and evaluation of a compound acoustic lens for photoacoustic computed tomography *Biomed. Opt. Express* **8** 2756
- [3] Engholm M, Beers C, Bouzari H, Jensen J A and Thomsen E V 2018 Increasing the field-of-view of row-column-addressed ultrasound transducers: implementation of a diverging compound lens *Ultrasonics* **88** 97–105
- [4] Xia W, Piras D, van Hespén J C G, Steenbergen W and Manohar S 2013 A new acoustic lens material for large area detectors in photoacoustic breast tomography *Photoacoustics* **1** 9–18
- [5] Jensen J A, Nikolov S I, Gammelmark K L and Pedersen M H 2006 Synthetic aperture ultrasound imaging *Ultrasonics* **44** e5–15
- [6] Papadacci C, Pernot M, Couade M, Fink M and Tanter M 2014 High Contrast Ultrafast Imaging of the Human Heart *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **61** 288–301
- [7] Provost J, Papadacci C, Arango J E, Imbault M, Fink M, Gennisson J-L, Tanter M and Pernot M 2014 3D ultrafast ultrasound imaging *in vivo* *Phys. Med. Biol.* **59** L1–13
- [8] Demene C, Deffieux T, Pernot M, Osmanski B-F, Biran V, Gennisson J-L, Sieu L-A, Bergel A, Franqui S, Correas J-M, Cohen I, Baud O and Tanter M 2015 Spatiotemporal Clutter Filtering of Ultrafast Ultrasound Data Highly Increases Doppler and fUltrasound Sensitivity *IEEE Transactions on Medical Imaging* **34** 2271–85
- [9] Batchelor G K 2000 *An Introduction to Fluid Dynamics* (Cambridge: Cambridge University Press)
- [10] Heiles B, Correia M, Hingot V, Pernot M, Provost J, Tanter M and Couture O 2019 Ultrafast 3D Ultrasound Localization Microscopy Using a 32x32 Matrix Array *IEEE Trans. Med. Imaging* **38** 2005–15
- [11] Demeulenaere O, Sandoval Z, Mateo P, Dizeux A, Villemain O, Gallet R, Ghaleh B, Deffieux T, Demené C, Tanter M, Papadacci C and Pernot M 2022 Coronary Flow Assessment Using 3-Dimensional Ultrafast Ultrasound Localization Microscopy *JACC: Cardiovascular Imaging*
- [12] Demené C, Robin J, Dizeux A, Heiles B, Pernot M, Tanter M and Perren F 2021 Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients *Nat Biomed Eng* **5** 219–28
- [13] Robin J, Demené C, Heiles B, Blanvillain V, Puke L, Perren-Landis F and Tanter M In vivo Adaptive Focusing for Clinical Contrast- Enhanced Transcranial Ultrasound Imaging in Human 16
- [14] Li C, Ku G and Wang L V 2008 Negative lens concept for photoacoustic tomography *Phys. Rev. E* **78** 021901
- [15] Food and Drug Administration 2008 Guidance for industry and FDA staff information for manufacturers seeking marketing clearance of diagnostic ultrasound systems and transducers
- [16] Bamber J C 2005 Attenuation and Absorption *Physical Principles of Medical Ultrasonics* ed C R Hill, J C Bamber and G R ter Haar (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd) pp 93–166
- [17] Hosono Y, Yamashita Y and Itsumi K 2007 Effects of Fine Metal Oxide Particle Dopant on the Acoustic Properties of Silicone Rubber Lens for Medical Array Probe *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **54** 1589–95
- [18] Prada C, Wu F and Fink M 1991 The iterative time reversal mirror: A solution to self-focusing in the pulse echo mode *The Journal of the Acoustical Society of America* **90** 1119–29
- [19] Flax S W and O'Donnell M 1988 Phase-aberration correction using signals from point reflectors and diffuse scatterers: basic principles *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* **35** 758–67

- [20] Marsac L, Chauvet D, La Greca R, Boch A-L, Chaumoitre K, Tanter M and Aubry J-F 2017 *Ex vivo* optimisation of a heterogeneous speed of sound model of the human skull for non-invasive transcranial focused ultrasound at 1 MHz *International Journal of Hyperthermia* **33** 635–45
- [21] Chiao R Y and Thomas L J 2000 Synthetic transmit aperture imaging using orthogonal Golay coded excitation 2000 *IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium (Cat. No.00CH37121)* 2000 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium vol 2 (San Juan, Puerto Rico: IEEE) pp 1677–80
- [22] Tiran E, Deffieux T, Correia M, Maresca D, Osmanski B-F, Sieu L-A, Bergel A, Cohen I, Pernot M and Tanter M 2015 Multiplane wave imaging increases signal-to-noise ratio in ultrafast ultrasound imaging *Phys. Med. Biol.* **60** 8549–66
- [23] Camacho J and Fritsch C 2011 Phase coherence imaging of grained materials *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **58** 1006–15
- [24] Lediju M A, Trahey G E, Byram B C and Dahl J J 2011 Short-Lag Spatial Coherence of Backscattered Echoes: Imaging Characteristics *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **58** 1377–88
- [25] Ratsimandresy L, Felix N, Dinet D and Dufait R 2005 2d arrays performances optimization to address high quality volumetric imaging *IEEE Ultrasonics Symposium, 2005.* IEEE Ultrasonics Symposium, 2005. vol 1 (Rotterdam, The Netherlands: IEEE) pp 657–60
- [26] Diarra B, Robini M, Tortoli P, Cachard C and Liebgott H 2013 Design of Optimal 2-D Nongrid Sparse Arrays for Medical Ultrasound *IEEE transactions on bio-medical engineering* **60**
- [27] Ramalli A, Boni E, Savoia A S and Tortoli P 2015 Density-tapered spiral arrays for ultrasound 3-D imaging *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* **62** 1580–8
- [28] Lugano R, Ramachandran M and Dimberg A 2020 Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities *Cell. Mol. Life Sci.* **77** 1745–70

Conclusion générale

Cette thèse avait pour but de proposer une nouvelle solution pour répondre à un besoin clinique important concernant l'imagerie du réseau vasculaire cérébral. Pour pouvoir proposer un nouvel outil de **dépistage** et de **diagnostic précoce**, la capacité à imager en **3D** sur de **larges champs de vue**, la **morphologie** et la **dynamique** du réseau vasculaire à une **résolution spatiale** d'environ 100 μ m est essentielle.

Le travail de cette thèse s'appuie avant tout sur l'utilisation des techniques de microscopie par localisation ultrasonore (ULM) basée sur l'injection de microbulles dans le réseau vasculaire. Cette technique a démontré sa capacité à imager les flux de la microcirculation cérébrale elle reste aujourd'hui limitée à une approche 2D. A ce jour, aucun système d'imagerie ultrasonore ne permet de faire une imagerie transcrânienne de l'ensemble du cerveau. Plusieurs barrières technologiques restent à lever dont la **sensibilité** des transducteurs ultrasonores, leur capacité à **imager des volumes suffisamment large** et la **complexité des systèmes** d'imagerie ultrarapide 3D.

Au cours de cette thèse, nous avons proposé un nouveau concept de sonde de haute sensibilité, inspiré du domaine de la photoacoustique, pour faire de l'ULM transcrânien sur de larges volumes 3D. Cette nouvelle sonde consiste à utiliser de larges éléments munis de lentilles acoustiques divergentes.

Nous avons vu dans le chapitre 2 les différents paramètres de la nouvelle sonde multi-lentilles à larges éléments. L'utilisation d'une fréquence centrale de 1MHz permet de limiter à la fois l'atténuation du crâne et les aberrations des ondes ultrasonores à son passage. Nous avons choisi une large surface de sonde de 10 x 10 cm² pour bénéficier d'une grande ouverture spatiale pour pouvoir imager le réseau vasculaire cérébral en entier. Dans une étude comparative, nous avons étudié trois types de sondes, composées respectivement de petits éléments, de larges éléments sans lentille et avec lentilles acoustiques divergentes. Par simulation, nous avons vu que l'utilisation des larges éléments de 6mm de diamètre (4λ) avec lentilles divergentes permet d'augmenter la sensibilité de la sonde grâce aux **larges surfaces actives** des éléments individuels. L'utilisation des lentilles divergentes permet de réduire significativement la forte **directivité** des larges éléments. Les lentilles divergentes se sont avérées indispensables pour maintenir une faible directivité afin de bénéficier d'une bonne focalisation d'imagerie. Nous avons alors prouvé, par simulation, la capacité d'imagerie transcrânienne 3D large champ de la sonde multi-lentilles à larges éléments.

Dans le chapitre 3 nous nous sommes intéressés à la simulation d'imagerie ULM. Notre objectif était de démontrer, par simulation, la capacité d'imagerie ULM en milieu fortement atténuant de notre sonde multi-lentilles à larges éléments, et d'évaluer ses performances sur un fantôme de flux de bulles réaliste. Nous avons alors décrit un pipeline de simulation pour pouvoir simuler un flux de bulles réaliste à partir d'une architecture de réseau vasculaire réel ou purement synthétique. Ce cadre de simulation s'est avéré très utile et très performant pour le test de nouveaux concepts de sonde ou plus largement de nouvelles idées pour l'imagerie ULM. Dans un large volume d'imagerie de 10x10x10cm³ nous avons prouvé que l'utilisation de larges éléments avec lentilles divergentes permettait d'imager avec succès plus de 70 % des bulles simulées dans les deux fantômes de flux de bulles simulés. Nous avons également établi la précision de localisation de notre système d'imagerie qui est en moyenne de 115 μ m soit 1/13 de longueur d'onde.

Enfin, dans le dernier chapitre, nous avons apporté une validation expérimentale du concept de sonde multi-lentilles à larges éléments. Pour ceci, nous avons construit un prototype de sonde à 16 larges éléments de 7mm de diamètre (4.7λ), de fréquence centrale 1MHz. Des lentilles divergentes

ont été fabriquées. Nous avons validé les concepts physiques vus précédemment en simulation. Nous avons ensuite réalisé des expériences *in vitro* en champ libre et derrière un crâne humain. Par imagerie ULM 3D, nous avons prouvé expérimentalement les capacités d'imagerie transcrânienne de notre nouveau concept de sonde multi-lentilles à larges éléments.

De futurs travaux expérimentaux avec une sonde multi-lentilles à larges éléments, proche de celle définie en simulation, aura pour but d'apporter une validation plus large de ce nouveau concept de sonde. Des expériences précliniques seront alors entreprises.

Les perspectives de ce travail sont très larges. Du point de vue technologique, il s'agira d'optimiser ce concept de sondes multi-lentilles pour l'application à divers organes. La solution des multi-lentilles divergentes a en effet un fort potentiel pour cartographier de la microcirculation sanguine d'organes entiers non seulement le cerveau mais aussi le cœur ou le rein et le foie, avec un nombre réduit d'éléments. Du point de vue clinique, cette nouvelle approche pourrait ouvrir des nouveaux outils cliniques de dépistage, de diagnostic précoce ou de suivi des pathologies vasculaire grâce à sa bonne résolution spatiale et à son large champ de vue, son caractère non-ionisant et son cout réduit.

Communications scientifiques

Publications dans des revues internationales à comité de lecture

Favre, H., Pernot, M., Tanter, M., & Papadacci, C. (2022). Boosting transducer matrix sensitivity for 3D large field ultrasound localization microscopy using a multi-lens diffracting layer: a simulation study. *Physics in Medicine & Biology*, 67(8), 085009.

Publications en cours d'écriture

Favre, H., Pernot, M., Tanter, M., & Papadacci, C. Transcranial 3D ultrasound localization microscopy using a large element matrix array with a multi-lens diffracting layer : an in vitro study (Review : *Physics in Medicine & Biology*).

Favre, H., Haidour, N., Dizeux, A., Tanter, M., Pernot, M., & Papadacci, C. Simulation framework for 3D ultrasound localisation microscopy (En préparation).

Conférences internationales (Premier auteur)

Favre, H., Pernot, M., Tanter, M., & Papadacci, C. Boosting matrix sensitivity for 3D large field transcranial ultrasound localization microscopy using multi-lens diffracting layer: an experimental study, **IEEE International Ultrasonics symposium, 2022 (Présentation orale)**

Favre, H., Pernot, M., Tanter, M., & Papadacci, C. Boosting matrix sensitivity for 3D large field transcranial ultrasound localization microscopy using multi-lens diffracting layer **European Molecular Imaging Meeting (EMIM), 2022 (Présentation orale)**

Favre, H., Pernot, M., Tanter, M., & Papadacci, C. Boosting matrix sensitivity for 3D large field transcranial ultrasound localization microscopy using multi-lens diffracting layer: an simulation study, **IEEE International Ultrasonics symposium, 2021 (Présentation orale)**

Brevet

« Divergent lens array » European patent application n°21305434.9 (2021)

RÉSUMÉ

Le réseau vasculaire humain est un système complexe multi-échelles, allant de plusieurs millimètres pour les plus grosses artères à quelques micromètres pour les plus petits vaisseaux. Ce réseau fournit les nutriments et le dioxygène aux organes. Il est donc fortement lié aux fonctions des organes et à leur état de santé. Dans le cas du cerveau, les pathologies neuro-vasculaires sont généralement diagnostiquées à des stades ultérieurs à des événements cérébraux et à l'apparition de symptômes aigus. Ces limitations cliniques sont principalement imputées aux systèmes d'imagerie de la vascularisation cérébrale, majoritairement réalisée par tomodensitométrie et par imagerie par résonance magnétique. Ces techniques d'imagerie sont difficiles d'accès à cause de leurs coûts importants et elles sont limitées à une résolution millimétrique qui ne permet pas d'accéder à la microcirculation.

Pour permettre un diagnostic précoce, la capacité à imager en 3D sur de larges champs de vue, la morphologie et la dynamique du réseau vasculaire à une résolution spatiale micrométrique est essentielle. L'imagerie par ultrason permettrait de répondre à un besoin clinique important pour l'imagerie du réseau vasculaire cérébrale. Son accessibilité et sa capacité à imager le flux sanguin (grâce à sa très bonne résolution temporelle) en font un excellent candidat. Néanmoins, à ce jour, aucun système d'imagerie ultrasonore ne permet de faire une imagerie transcranienne de l'ensemble du cerveau. Plusieurs barrières technologiques restent à lever dont la sensibilité des transducteurs ultrasonores, la capacité à imager des volumes suffisamment larges et la complexité des systèmes d'imagerie ultrarapide 3D.

L'objectif de cette thèse est de concevoir un nouveau concept de sonde échographique de haute sensibilité pour l'imagerie super-résolue transcranienne 3D à large champ de vue. Cette thèse s'appuie sur l'utilisation des techniques de microscopie par localisation ultrasonore (ULM) basée sur l'injection de microbulles dans le réseau vasculaire pour reconstruire des images super-résolues. Nous avons proposé un nouveau concept de sonde multi-lentilles à larges éléments. L'utilisation de larges éléments multi-lentilles nous permet de bénéficier d'une large surface de sonde ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) à nombre réduit d'éléments (256), et de pouvoir imager de larges volumes 3D ($10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$). Les larges éléments permettent également l'augmentation de la sensibilité grâce aux larges surfaces actives des éléments individuels. L'utilisation de multi-lentilles divergentes permet de diminuer la forte directivité des larges éléments pour maintenir une bonne capacité de focalisation, nécessaire à la reconstruction d'image.

Par simulation, nous avons étudié et déterminé les différents paramètres d'une sonde multi-lentilles à larges éléments pilotée à basse fréquence (1MHz). Un cadre de simulation a été proposé pour simuler un fantôme dynamique pour l'imagerie ULM 3D. Nous avons démontré les capacités et les performances d'imagerie ULM 3D de notre nouveau concept de sonde dans un milieu fortement atténuant. Un prototype de sonde multi-lentilles à larges éléments a été construit et testé pour valider les résultats de simulation. Des expériences in vitro et ex vivo ont été entreprises. Un tube sub-longueur d'onde a été imagé à travers d'un crâne humain avec succès.

Les résultats de cette thèse ont montré le fort potentiel du concept de sonde multi-lentilles à larges éléments pour cartographier la microcirculation d'organe entier tel que le cerveau, à des résolutions micrométriques. Cette nouvelle approche pourrait ouvrir de nouvelles perspectives cliniques pour le dépistage et le diagnostic précoces, ou pour le suivi des pathologies vasculaires grâce à son coût réduit et son caractère non-ionisant, à son large champ de vue et à sa bonne résolution spatiale.

MOTS CLÉS

Imagerie médicale par ultrason - Microscopie de localisation ultrasonore - Super-résolution - Imagerie transcranienne 3D - Microcirculation - Sonde échographique - Multi-lentilles

ABSTRACT

The human vascular network is a complex multi-scale system, ranging from several millimeters for the largest arteries to a few micrometers for the smallest vessels. This network provides nutrients and oxygen to the organs. It is therefore strongly linked to the functions of the organs and their health condition. In the case of the brain, neurovascular pathologies are usually diagnosed at later stages after the onset of acute symptoms. These clinical limitations are mainly attributed to the imaging systems of the cerebral vasculature, mostly performed by CT and MRI. These imaging techniques are poorly accessible (because of their high cost and heavy infrastructure), limited to a millimeter resolution and poorly sensitive to hemodynamics.

To be able to propose a new screening and diagnostic for early stages, the ability to image in 3D over large fields of view, the morphology and dynamics of the vascular network at a spatial resolution of approximately $100 \mu\text{m}$ is essential. Ultrasound imaging could address an important clinical need for imaging the cerebral vascular network. Its accessibility and ability to image blood flow (thanks to its very good temporal resolution) make it an excellent candidate. However, to date, no ultrasound imaging system allows transcranial imaging of the entire brain. Several technological barriers remain, including the sensitivity of ultrasound transducers, the ability to image sufficiently large volumes and the complexity of 3D ultrafast imaging systems.

The objective of this thesis is to design a new concept of high sensitivity ultrasound probe for 3D super-resolved wide field of view imaging. This thesis is based on the use of ultrasound localization microscopy (ULM) techniques and the injection of microbubbles into the vascular network to reconstruct super-resolved images. We proposed a new concept of multi-lenses probe with large elements. The large elements allow the increase of the sensitivity thanks to the large active surfaces of the individual elements. The use of divergent multi-lenses allows to decrease the strong directivity of the large elements to maintain a good focusing ability, necessary for image reconstruction. Besides, the use of large multi-lenses elements allows to benefit from a large probe area ($10 \times 10 \text{ cm}^2$) with a reduced number of elements (256), capable of imaging large 3D volumes ($10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$).

The different parameters of a large element multi-lens probe were studied and determined. A simulation framework was introduced to simulate a dynamic phantom for 3D ULM imaging. We have demonstrated by simulation the capabilities and performances of our large elements multi-lenses probe for 3D ULM imaging in a highly attenuating environment. A prototype probe was made and tested to validate the simulation results. In vitro and ex vivo experiments were carried out. A sub-wavelength tube was successfully imaged through a human skull.

The results of this thesis showed the strong potential of the large element multi-lens probe concept to map the whole organ microcirculation, such as the brain, at micrometer scale. This new approach is non-ionizing, relatively cheap, and able to image large field of view at excellent spatial resolutions. Therefore, this new concept of probes could open new clinical perspectives for early detection, diagnosis, and for monitoring vascular pathologies.

KEYWORDS

Medical ultrasound imaging - Ultrasound localization microscopy - Super-resolution - 3D transcranial imaging - Microcirculation - Ultrasound probe - Multi-lenses