

JEAN-FRANÇOIS AUBRY

UNIVERSITE PARIS VII – DENIS DIDEROT INSTITUT LANGEVIN U.M.R 7587 CNRS



# HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

# NOUVELLES APPROCHES ULTRASONORES POUR LA THERAPIE MEDICALE

Présentée le 6 Avril 2011 devant le jury composé de

M. Jean Yves Chapelon M. Mathias. Fink M. Patrice Flaud M. Pascal Laugier M. Mickael Tanter Mme. Gail terHaar Rapporteur externe

Rapporteur interne Rapporteur externe

# TABLE DES MATIERES

1	RESU	ME SUR L'ORIGINALITE DES RECHERCHES	5
2	EXPO	SE SYNTHETIQUE DES RECHERCHES	6
,	2.1 Pr	ELIMINAIRES : LES BASES DU PROJET DE RECHERCHE	7
	2.1.1	Focalisation intracrânienne optimale : le filtre inverse spatio-temporel	7
	2.1.2	Le filtre inverse	9
	2.1.3	Résultat de la focalisation transcranienne par filtre inverse	11
,	2.2 Ім	AGERIE ECHOGRAPHIQUE DU CERVEAU	16
	2.2.1	Le principe du filtre inverse non invasif	16
	2.2.2	Estimation du propagateur $H_2(\omega)$	17
	2.2.3	Résultat de la focalisation par filtre inverse non invasif	21
	2.2.4	Imagerie par filtre inverse non invasif	23
	2.2.5	Conclusion	24
,	2.3 TH	IERAPIE DU CERVEAU PAR ULTRASONS	26
	2.3.1	Hyperthermie du cerveau	26
	2.3.2	Traitement minimalement invasif : validation in vivo sur brebis	27
	2.3.3	Traitement non invasif : validation in vivo sur macaque	29
	2.3.4	Développement d'un système clinique de thérapie ultrasonore du cerveau	32
	2.3.5	Planning opératoire	33
	2.3.6	Système de validation expérimentale	34
	2.3.7	Thérapie ultrasonore avec monitoring IRM	35
	2.3.8	Validation préclinique sur cadavres	36
	2.3.9	Système de thérapie du cerveau pour petit animal	41
-	2.4 So	NOTHROMBOLYSE	44
	2.5 No	DUVELLE TECHNIQUE DE FOCALISATION TRANSCRANIENNE : L'ETOILE ACOUSTIQUE	46
	2.5.1	La cavitation acoustique dans les tissus biologiques	46
	2.5.2	Détection à travers le crâne	47
	2.5.3	Correction d'aberration en régime harmonique	49
	2.5.4	Comparaison des techniques de focalisation	49
,	2.6 CA	VITATION ET CERVEAU : UN NOUVEL ENJEU	52
	2.6.1	Nouvelle technique de détection de cavitation	52
	2.6.2	Systèmes expérimentaux et méthodes	54
	2.6.3	Expérimentation in vivo sur cerveau de brebis :	62
	2.6.4	Conclusion de l'étude sur la cavitation acoustique	66

2.7	TH	IERAPIE DU FOIE PAR ULTRASONS	
2.	7.1	Suivi ultrasonore du mouvement de respiration et compensation de ce mou	vement 68
2.	7.2	Focalisation inter-costale	
2.8	Re	FERENCES	74
3 Pl	ERSI	PECTIVES : THERAPIE, ACTIVATION CEREBRALE ET EXI	PLORATION
FONC	CTIO	NNELLE	77
4 N	οτι	CE BIBLIOGRAPHIQUE	80
4.1	CU	JRRICULUM VITAE	
4.2	Pr	ODUCTION SCIENTIFIQUE	
4	2.1	Publications dans des revues internationales à comité de lecture	
4	2.2	Publications dans des revues nationales à comité de lecture	
4	2.3	Conférences invitées dans des congrès internationaux	
4	2.4	Conférences invitées dans des workshops internationaux	
4	2.5	Séminaires	85
4	2.6	Congrès avec acte	85
4	2.7	Communications à des congrès, sans acte	89
4	2.8	Brevets	
4.3	EN	ICADREMENT	
4	3.1	Encadrement de thèses :	
4	3.2	Encadrement de post-doctorants :	
4	3.3	Encadrement de stages de M1 et M2 :	
4	3.4	Encadrement de stages de L2 et L3 :	
4.4	Re	SPONSABILITES COLLECTIVES ET MANAGEMENT DE LA RECHERCHE	
4.	4.1	Instances scientifiques	
4.	4.2	Vie du laboratoire	
4.	4.3	Contrats de recherche	
4.5	Tr	ANSFERT TECHNOLOGIQUE, RELATIONS INDUSTRIELLES ET VALORISATION	
4.6	Of	GANISATION D'ECOLES ET DE WORKSHOPS INTERNATIONAUX :	
4.7	EN	ISEIGNEMENT	
4.8	DI	FFUSION DE L'INFORMATION SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE	
5 SI	ELEO	CTION DE PUBLICATIONS	

# 1 Résumé sur l'originalité des recherches

Lors de mon entrée au CNRS en 2001, mon projet de recherche s'articulait autour de deux projets ambitieux : l'échographie du cerveau haute résolution et la thérapie des tumeurs cérébrales. Au-delà des premiers résultats obtenus à la fin des années 90 à travers le modèle relativement académique d'un demi-crâne sec, était-il possible de pousser ces deux idées prometteuses vers des applications cliniques plus concrètes ? J'ai consacré les dix dernières années à développer les techniques et les outils permettant de répondre positivement à cette question, ainsi qu'à développer de nouveaux axes de recherche concernant soit la thérapie par ultrasons (du foie, du cerveau), soit l'utilisation d'ultrasons au niveau cérébral (ablation de tissus, sonothrombolyse pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux, innocuité de l'utilisation d'ultrasons thérapeutiques et diagnostiques). Ce mémoire expose les différents axes de recherche ainsi développés, et les résultats obtenus.

L'ensemble de ces travaux a donné lieu à la publication de 25 articles, à l'exposé de 15 conférences invitées, au dépôt de 3 brevets, et à la valorisation de ces brevets auprès de la Société SuperSonic Imagine par une activité de consultance (à raison d'une journée par semaine) et par la mise au point commune d'un premier prototype de thérapie ultrasonore du cerveau de précision millimétrique.

Ces recherches n'auraient pas pu être conduites sans l'apport de post-doctorants, doctorants et stagiaires de talent que j'ai eu le plaisir d'encadrer ou co-encadrer : au total, 2 post doctorants, 6 doctorants et 18 stagiaires de M1 ou M2 ont contribué à ce travail.

Durant ces 8 années de Chargé de Recherche au CNRS, j'ai également enseigné un total de 420 heures, dans les universités Paris 6 et Paris 7, dont 211 heures en M2, 91 heures en M1 et 118 heures en L1.

Les enseignements concernaient principalement l'encadrement de travaux pratiques au DEA Interfaces Physique Biologie; l'enseignement de l'imagerie et de la thérapie ultrasonores en M1 d'acoustique (Paris 6) et M1 Parcours Santé (Paris 7); et l'enseignement en tutorats Ondes et Acoustique à l'ESPCI.

# 2 Exposé synthétique des recherches

### 2.1 Préliminaires : les bases du projet de recherche

Au cours de ma thèse co-encadrée par Mathias Fink et Mickael Tanter, j'avais développé deux techniques permettant de focaliser des ondes ultrasonores à travers le crâne. L'une, le filtre inverse spatio-temporel, permet de calculer les signaux à émettre pour obtenir une qualité de focalisation optimale à travers le crâne à partir des signaux émis par des sources acoustiques placées autour de l'endroit visé. L'autre, totalement non invasive, repose sur des simulations à partir de cartes rayons X. Ces deux techniques complémentaires constituent la base des travaux qui ont suivi.

#### 2.1.1 Focalisation intracrânienne optimale : le filtre inverse spatio-temporel

#### 2.1.1.1 Le formalisme matriciel

Introduisons dans un premier temps le formalisme matriciel par lequel peut être décrite la propagation d'une onde d'une barrette émettrice vers un réseau de points de contrôle. Ce formalisme est à la base de la technique de focalisation par filtre inverse (à travers un crâne ou tout autre milieu aberrateur). Une barrette échographique composée de N transducteurs est disposée en regard d'un réseau de M points « de contrôle » dans le milieu. Nous allons présenter une manière de formaliser la propagation d'une onde acoustique depuis la barrette vers le réseau de points de contrôle (Figure 1), de manière à relier les signaux reçus au niveau des points de contrôle aux signaux émis par la barrette.



Figure 1 : Expérience de propagation d'une onde de la barrette vers le réseau de points de contrôle. Si le milieu de propagation est hétérogène, le front d'ondes peut se déformer, comme ici.

L'onde émise par la barrette 1 est donnée par le signal temporel émis par chacun de ses N transducteurs, que l'on regroupe en un vecteur d'émission  $E(t) = {}^{t}[e_{1}(t), e_{2}(t), ..., e_{N}(t)]$  de taille N. De même l'onde reçue au niveau des points de contrôle est décrite par un vecteur de réception  $F(t) = {}^{t}[f_{1}(t), f_{2}(t), ..., f_{M}(t)]$ , de taille M. Le vecteur d'émission E(t) et le vecteur de réception F(t) sont liés par une matrice de transfert qui décrit le milieu de propagation.

Appelons  $h_{ji}(t)$  le signal reçu par le point de contrôle *j* lorsque le transducteur *i* de la barrette émet un dirac temporel (Figure 2).  $h_{ji}(t)$  est la *réponse impulsionnelle* entre les points *i* et *j*.



Figure 2 : Acquisition de la réponse impulsionnelle entre le transducteur *i* de la barrette et le point de contrôle *j*.

i le transducteur *i* de la barrette émet maintenant un signal temporel quelconque  $e_i(t)$ , le signal  $f_j(t)$  reçu par point de contrôle *j* sera la convolution du signal émis par la réponse impulsionnelle :

$$f_j(t) = \int_{-\infty}^{\infty} h_{ji}(t-\tau)e_i(\tau)d\tau$$
 Eq. 1

Que l'on écrit encore

$$f_{j}(t) = h_{ji}(t) * e_{i}(t)$$
 Eq. 2

où \* désigne l'opérateur de convolution.

Dans le domaine de Fourier, l'Eq. 2 s'écrit

$$F_i(\omega) = H_{ii}(\omega)E_i(\omega)$$
 Eq. 3

 $F_{i}(\omega)$ ,  $E_{i}(\omega)$  et  $H_{i}(\omega)$  désignent respectivement les transformées de Fourier des signaux émis  $e_{i}(t)$ , reçu

 $f_j(t)$ , et de la réponse impulsionnelle  $h_{ji}(t)$ .  $(E(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} e_i(t)e^{-i\omega t} dt)$ .

Si tous les transducteurs *i* de la barrette émettent, le signal reçu par le point de contrôle *j* est la somme de ce qui provient de chacun des transducteurs de la barrette :

$$F_{j}(\omega) = \sum_{i=1}^{N} H_{ji}(\omega) E_{i}(\omega)$$
 Eq. 4

relation que l'on peut écrire pour les M points de contrôle et qui se met finalement sous forme matricielle :

$$F(\omega) = \mathbf{H}(\omega)E(\omega)$$
Eq. 5

où  $E(\omega)$  est la transformée de Fourier du vecteur émis par la barrette :  $E(\omega) = {}^{t}[E_{1}(\omega), E_{2}(\omega), ..., E_{N}(\omega)], F(\omega)$  est la transformée de Fourier du vecteur reçu par les points de contrôle :  $F(\omega) = {}^{t}[F_{1}(\omega), F_{2}(\omega), ..., F_{N}(\omega)]$ , et  $\mathbf{H}(\omega)$  est la matrice des réponses impulsionnelles (appelée *propagateur*) entre la barrette et le réseau de points de contrôle : c'est une matrice  $M \times N$  qui contient en position (j,i) la transformée de Fourier  $H_{ji}(\omega)$  de la réponse impulsionnelle  $h_{ji}(t)$ . Si l'échantillonnage spatial est suffisant (une demi longueur d'onde entre chaque point de mesure), *le propagateur*  $\mathbf{H}(\omega)$  *contient donc toutes les informations sur le milieu traversé entre la barrette et le réseau de points de contrôle.* 

#### 2.1.2 Le filtre inverse

Le but du filtrage inverse est d'obtenir un signal focalisé dans le plan focal, c'est-à-dire un signal qui soit le plus proche possible d'un signal « cible » S(t) qui est un vecteur qui contient des zéros partout sauf à la position du point focal désiré :  $S(t) = {}^{t}[0, 0, ..., 0, \delta(t), 0, ..., 0]$  ( $S(\omega) = {}^{t}[0, 0, ..., 0, 1, 0, ..., 0]$  dans le domaine de Fourier). On cherche les signaux  $E(\omega)$  à émettre depuis la barrette pour obtenir les signaux  $S(\omega)$  dans le plan focal.

On sait que si l'on émet  $E(\omega)$  depuis la barrette, on obtiendra dans le plan focal

$$F(\omega) = \mathbf{H}(\omega)E(\omega)$$
Eq. 6

On cherche donc  $E(\omega)$  tel que

$$S(\omega) = \mathbf{H}(\omega)E(\omega)$$
 Eq. 7

Les signaux  $E(\omega)$  recherchés s'obtiennent par inversion de l'Eq. 9.

Afin d'inverser la matrice, la première étape consiste en une diagonalisation par décomposition en valeurs singulières de la matrice, c'est-à-dire que l'on écrit la matrice sous la forme

où  $\mathbf{S}(\omega)$  est une matrice diagonale à valeurs réelles positives : c'est la matrice des valeurs singulières du propagateur  $\mathbf{H}(\omega)$ , et  $\mathbf{U}(\omega)$  et  $\mathbf{V}(\omega)$  sont deux matrices unitaires ( $\mathbf{U}^{t}\mathbf{U}^{*} = \mathbf{V}^{t}\mathbf{V}^{*} = \mathbf{I}$ ). L'inverse se calcule alors par :

$$\mathbf{H}(\omega)^{-1} = \mathbf{V}(\omega)\mathbf{S}(\omega)^{-1} \mathbf{U}(\omega)^{*}$$
 Eq. 9

 $S(\omega)$  étant une matrice diagonale, son inversion est aisée:

$$\mathbf{S}(\omega) = \begin{pmatrix} \lambda_1(\omega) & & & \\ & \lambda_2(\omega) & 0 & \\ & & \ddots & \\ & 0 & \ddots & \\ & & & \lambda_N(\omega) \end{pmatrix} \quad \vdots \quad \mathbf{S}(\omega)^{-1} = \begin{pmatrix} 1/\lambda_1(\omega) & & & \\ & 1/\lambda_2(\omega) & 0 & \\ & & \ddots & \\ & 0 & \ddots & \\ & & & 1/\lambda_N(\omega) \end{pmatrix} \quad \text{Eq. 10}$$

Cependant, plus une valeur singulière est faible, plus son inverse va être grand. Lors de ce processus d'inversion, on donne donc beaucoup de poids à des valeurs qui ont peu d'importance et/ou qui ont pu

être mal mesurées. En pratique, on choisit de ne pas inverser les valeurs singulières qui sont endessous d'un certain seuil et on les remplace par 0 dans la matrice inversée. On obtient donc une matrice inverse régularisée  $\hat{\mathbf{S}}(\omega)^{-1}$ . Si on classe les valeurs singulières par valeurs décroissantes  $(\lambda_1 > \lambda_2 > ... > \lambda_N)$ , cela revient à mettre à zéro les dernières valeurs singulières :



A titre d'illustration, présente sur la Figure 3 un exemple d'inversion des valeurs singulières d'une matrice  $H(\omega)$  correspondant à un propagateur à travers une paroi crânienne. Dans ce cas, on n'a inversé que les 29 premières valeurs singulières sur 128, les suivantes étant trop faibles n'ont pas de signification physique, si ce n'est qu'elles correspondent au bruit. Il faut faire attention lors de l'inversion à ne pas inverser les valeurs propres du bruit : on donnerait au bruit une importance énorme dans la matrice inverse.



Figure 3 : Inversion régularisée de la matrice  $S(\omega)$ . A gauche ; les valeurs singulières de  $S(\omega)$ , classées par valeur décroissante. A droite : les valeurs singulières de  $\hat{S}(\omega)^{-1}$ , l'inverse régularisée : les valeurs singulières les plus faibles de  $S(\omega)$  n'ont pas été inversées mais mises à 0.

On calcule finalement l'inverse régularisée de  $H(\omega)$  à partir de l'inverse régularisée de  $S(\omega)$  :

$$\hat{\mathbf{H}}(\omega)^{-1} = \mathbf{V}(\omega)\hat{\mathbf{S}}(\omega)^{-1t}\mathbf{U}(\omega)^*$$
 Eq. 12

Les signaux d'émission recherchés sont alors donnés par :

$$E(\omega) = \hat{\mathbf{H}}(\omega)^{-1} S(\omega)$$
 Eq. 13

Ces signaux  $E(\omega)$  émis par la barrette, on obtiendra dans le plan focal

$$F(\omega) = \mathbf{H}(\omega)E(\omega) = \mathbf{H}(\omega)\hat{\mathbf{H}}(\omega)^{-1}S(\omega)$$
Eq. 14

La focalisation par filtre inverse est bonne si le vecteur focalisé  $F(\omega)$  est proche du vecteur « cible »  $S(\omega)$  originellement émis par le plan focal, c'est-à-dire si l'opérateur  $\mathbf{H}(\omega)\mathbf{\hat{H}}(\omega)^{-1}$ est proche de l'identité.

#### 2.1.3 Résultat de la focalisation transcranienne par filtre inverse

La technique de focalisation par filtre inverse a été testée à travers un demi-crâne humain selon le dispositif de la Figure 4.



Figure 4 : Montage expérimental

Afin d'imager le cerveau le plus précisément possible à travers la boite crânienne, il est nécessaire de focaliser les ondes émises par la barrette le plus finement possible en tout point du cerveau. Nous nous attacherons ici à la focalisation sur le point situé en x=0. Les échographes commerciaux considèrent que la vitesse du son est parfaitement homogène dans le milieu imagé. Ainsi, pour focaliser en x=0, le front d'onde émis par la barrette échographique corrige des temps de trajets géométriques et correspond à la loi cylindrique présentée sur la Figure 5a). Quel que soit le milieu à travers lequel on cherche à focaliser (un abdomen, un crâne...) le même front d'onde sera toujours émis.

Afin de servir de référence, une première expérience a été effectuée dans l'eau, sans le crâne, correspondant à la focalisation optimale obtenue dans un cas idéal. Le front d'onde de la Figure 5a) est émis et en chaque position de l'hydrophone de long de l'axe x, la pression est mesurée pour évaluer la qualité de la focalisation.



Figure 5 : Signal temporel émis par chacun des 128 transducteurs en niveau de gris (en échelle logarithmique) correspondant (a) à une focalisation cylindrique utilisée par un échographe commercial et (b) calculé par filtre inverse.

Le diagramme de pression correspondant à la focalisation d'un échographe commercial dans l'eau est tracé en traits pleins noirs sur la Figure 6. Ce diagramme permet d'évaluer les propriétés de l'image future : la résolution correspond à la largeur à -6dB (1mm dans ce cas) et le contraste correspond au niveau de pression résiduel à grande distance du point visé (30dB).



Figure 6 : Diagramme de pression obtenu par loi cylindrique dans l'eau (référence, courbe noire), par loi cylindrique (courbe grise) et le filtre inverse (tirets-points rouges) à travers le crâne.

La courbe grise correspond à cette même émission mais en présence du crâne. Le maximum de pression n'est pas au point visé et la résolution vaut maintenant environ 2cm, ce qui met en évidence la dégradation d'image induite par la présence du crâne.

Les signaux d'émission calculés par filtrage inverse sont présentés sur la Figure 5b). Les signaux émis ont donc une forme plus complexe que celle utilisée par les échographes commerciaux [Figure 5a)] et ils doivent être recalculés pour chaque crâne étudié. La focalisation obtenue par émission de ces signaux est présentée sur la Figure 6 (tirets-points rouges) : le résultat est de façon surprenante aussi précis que dans l'eau : l'effet défocalisant du crâne à été parfaitement corrigé.

La technique présentée prouve ainsi qu'il est possible de focaliser à travers la boite crânienne avec une

précision ultrasonore optimale. Elle nécessite néanmoins la présence de récepteurs ultrasonores dans le cerveau. Nous montrerons par la suite comment les travaux réalisés dans le cadre de mes recherches au CNRS ont permis de rendre cette technique non invasive.

#### 2.1.3.1 Focalisation non invasive basée sur des images rayons X

Parallèlement au développement du filtre inverse, j'avais également travaillé sur des simulations numériques de propagation d'onde à travers le crâne basées sur des images obtenues par tomodensitométrie à rayons X. Un scanner X haute résolution d'un demi crâne humain, représenté sur la Figure 7 a ainsi été réalisé à l'Institut Français du Pétrole.



Figure 7 : Scanner X du crâne étudié.

La résolution de chaque coupe est de 0.2mm×0.2mm et chaque coupe fait 1mm d'épaisseur. Nous disposons ainsi de données 3D très précises de la porosité du crâne.

Afin de réaliser des simulations numériques 3D de la propagation d'ondes ultrasonores à travers le crâne, il était nécessaire de déterminer les propriétés ultrasonores de ce dernier. La simulation est réalisée grâce un code aux différences finies basé sur la discrétisation de l'équation d'onde (Eq. 15).

$$(1+\tau_0(\vec{r})\frac{\partial}{\partial t}\cdot)\left[\rho_0(\vec{r})\nabla\cdot\left(\frac{1}{\rho_0(\vec{r})}\nabla p\left(\vec{r},t\right)\right)\right] - \frac{1}{c_0(\vec{r})^2}\frac{\partial^2 p\left(\vec{r},t\right)}{\partial t^2} = S_0(\vec{r},t)$$
Eq. 15

où  $\tau_0(\vec{r})$  représente l'absorption locale,  $c_0(\vec{r}), \rho_0(\vec{r})$  représentant respectivement la vitesse et la masse volumique locale. Ce code avait été développé par Mickael Tanter au cours de sa thèse et l'enjeu de mon travail de thèse consistait à déduire les propriétés acoustiques du crâne à injecter dans la simulation, avec une précision suffisante pour être fidèle à la réalité de la propagation acoustique transcranienne.

Les cartes de densité, de vitesse, et d'absorption ont ainsi été modélisées à partir de la porosité  $\Phi$  du crâne, elle-même déduite des images rayons X brute (en unité Hounsfield).

Les cartes de masse volumique se déduisent aisément des cartes de porosité :

$$\rho = \Phi \times \rho_{water} + (1 - \Phi) \times \rho_{bone}$$
 Eq. 16

 $\rho_{water}$  est la masse volumique de l'eau, fixée à 1000kg.m<sup>-3</sup>;  $\rho_{bone}$  est la masse volumique de l'os cortical, fixé à 2100kg.m<sup>-3</sup>, conformément aux résultats de Fry *et al* [1].

Une relation linéaire a été établie entre la vitesse et la porosité :

$$c = c_{\min} + (c_{\max} - c_{\min}) \times (1 - \Phi)$$
Eq. 17

 $c_{min}$  correspond à la vitesse dans l'eau :  $c_{min}=1.5mm.\mu s^{-1}$ ;  $c_{max}$  à la vitesse dans l'os cortical : $c_{max}=2.9mm.\mu s^{-1}$ , conformément aux observations de Fry [1].

La carte de vitesse acoustique correspondante est donnée Figure 8.



Figure 8 : Carte de vitesse acoustique d'une tranche.

L'atténuation de l'onde ayant principalement lieu dans les parties poreuses du crâne, nous avons modélisé le coefficient d'absorption par une loi croissante en puissance de la porosité :

$$abs = abs_{\min} + (abs_{\max} - abs_{\min}) \times \Phi^{\alpha}$$
 Eq. 18

Afin d'ajuster les différents paramètres, des mesures d'amplitude ont été effectuées avant et après traversées de différentes zones de crâne. Nous avons trouvé pour l'absorption les paramètres suivants :  $\alpha=0.5$ ;  $abs_{min}=0.2dB.mm^{-1}$ ;  $abs_{max}=10dB.mm^{-1}$ .

Il est à noter ici qu'il s'agissait d'un modèle effectif, destiné à rendre compte de la transmission d'une onde à la traversée d'un crane. Ainsi, ce terme d'absorption incluait l'absorption de l'onde en ellemême, mais également l'effet de la diffraction de l'onde par les structures trabéculaires de la diploé, phénomène prépondérant dans la perte d'amplitude de l'onde à la traversée de l'os.

Afin de vérifier la validité de la modélisation, la propagation d'une onde plane émise par un réseau de transducteurs a été simulée. Comme présenté en Figure 9, des points de contrôle permettent d'enregistrer le front d'onde après traversée du crâne. Ce front d'onde est présenté Figure 10a). Il peut être comparé à celui obtenu expérimentalement (Figure 10b) : nous avons en effet effectué parallèlement la même propagation expérimentalement à travers la zone de crâne choisie pour la simulation.



Figure 9 : Simulation de la propagation d'une onde plane à travers le crâne.



Figure 10 : Front d'onde enregistré sur les points de contrôle après propagation à travers le crâne (a) simulation, (b) expérience

Nous voyons que les fronts d'ondes sont très proches : en particulier, des dislocations ont lieu aux mêmes endroits et l'amplitude globale est bien reproduite. Les simulations numériques constituent donc un outil extrêmement précis pour propager des champs acoustiques à travers le crâne. On montre ainsi qu'il est possible de se passer de la présence de sources acoustiques dans le cerveau : il suffit de simuler le champ que créeraient des sources 'virtuelles' placées en simulations, à condition de disposer des données tomodensitométriques. Le traitement des tumeurs cérébrales constitue une application particulièrement adaptée, puisqu'il est tout à fait envisageable d'effectuer un scanner X avant l'opération dans un double objectif : déterminer d'une part la localisation et l'étendue de la tumeur et mesurer d'autre part la densité osseuse de la boite crânienne nécessaire à nos simulations.

# 2.2 Imagerie échographique du cerveau

Mon premier axe de recherche a consisté à rendre noninvasive la technique de filtre inverse transcranien afin de pouvoir l'inscrire dans un avenir clinique potentiel. Cette recherche s'est effectuée dans le cadre d'un contrat européen (UMEDS : Ultrasonic Monitoring and Early Detection of Stroke) et faisait l'objet de la thèse de François Vignon que j'ai co-encadré avec Mickael Tanter et Mathias Fink.

Nous cherchons ici à focaliser des ondes ultrasonores à travers la boite crânienne, mais de façon non invasive, en utilisant deux barrettes échographiques disposées de part et d'autre de la tête. Il s'agit principalement de discriminer l'influence de chacune des deux parois crâniennes à partir de signaux ayant traversé les deux parois, comme le montre le dispositif expérimental de la Figure 11.



Figure 11 : Dispositif expérimental : crane entre deux barrettes échographiques. Le tout est immergé dans l'eau. La barrette échographique située à gauche servira à imager l'hémisphère droit, et vice versa.



Figure 12 : Dispositif expérimental : deux barrettes échographiques sont placées de part et d'autre du crâne. La barrette 1 servira à imager la moitié 2 du cerveau, et vice-versa.

#### 2.2.1 Le principe du filtre inverse non invasif

Le montage expérimental pour la focalisation par filtre inverse non invasif est schématisé sur la Figure 13, en illustrant le formalisme qui va être utilisé : le crâne est entouré par deux barrettes échographiques identiques placées de part et d'autre du crâne, le plus près possible de l'os. On veut apprendre à focaliser à partir de la barrette 1 (à gauche) sur le plan 1' (à droite, dans la partie du cerveau opposée à la barrette 1) pour faire une image du cerveau autour de ce plan.

Eq. 19



Figure 13 : Schématisation du dispositif expérimental et du formalisme pour le filtre inverse non invasif. On appelle  $H(\omega)$  le propagateur entre la barrette 1 et la barrette 2,  $H_1(\omega)$  le propagateur entre la barrette 1 et un réseau de points de contrôle fictifs dans le plan 1',  $H_2(\omega)$  le propagateur entre le plan 1' et la barrette 2.

Pour focaliser depuis la barrette 1 sur le plan 1' par filtre inverse, il est nécessaire de connaître le propagateur  $H_1(\omega)$  entre la barrette 1 et le plan 1', les signaux du filtre inverse étant obtenus par inversion de ce propagateur.

La matrice  $H_1(\omega)$  est une matrice qui contient toutes les fonctions de Green entre les transducteurs de la barrette 1 et un réseau de points de contrôle disposés dans le plan 1'. Nous n'avons pas accès à cette matrice car nous nous refusons à placer des transducteurs à l'intérieur du cerveau dans le plan 1' pour mesurer ces fonctions de Green. Le seul propagateur mesurable est le propagateur  $H(\omega)$ , correspondant à la traversée du crâne entier de la barrette 1 vers la barrette 2. On va donc chercher à estimer  $H_1(\omega)$  à partir de la seule connaissance de  $H(\omega)$ .

 $H(\omega)$  ne diffère de  $H_1(\omega)$  que par la traversée de la deuxième paroi crânienne. Si on appelle  $H_2(\omega)$  le propagateur entre le plan 1' et la barrette 2, correspondant à cette traversée, on peut écrire le propagateur  $H(\omega)$  en fonction de  $H_1(\omega)$  et  $H_2(\omega)$ :

$$H(\omega) = H_2(\omega)H_1(\omega)$$

L'Eq. 19 formalise le fait que pour traverser le crâne entier (H( $\omega$ )) il faut d'abord aller de la barrette 1 vers le plan 1' (H<sub>1</sub>( $\omega$ )) puis du plan 1' vers la barrette 2 (H<sub>2</sub>( $\omega$ )).

L'idée pour estimer  $H_1(\omega)$  est d'estimer d'abord  $H_2(\omega)$ , qui ne correspond qu'à la traversée d'une paroi crânienne et peut donc être construit à partir de la mesure des propriétés acoustiques de l'os (atténuation et déphasage). Une fois  $H_2(\omega)$  estimé, on en déduira  $H_1(\omega)$  en inversant Eq. 19 :

$$H_1(\omega) = H_2(\omega)^{-1} H(\omega)$$
 Eq. 20

#### 2.2.2 Estimation du propagateur $H_2(\omega)$

L'étape clé de la méthode consiste donc en l'estimation des propriétés acoustiques de la deuxième paroi crânienne (atténuation et déphasage) pour estimer le propagateur  $H_2(\omega)$  correspondant à sa traversée.

Pour ce faire, imaginons que l'on dispose *N* points de contrôle fictifs dans le plan 1' en face des *N* transducteurs de la barrette 2 (Figure 14). Le propagateur  $H_2(\omega)$  est une matrice contenant en position *j*,*i* la fonction de Green entre le point de contrôle *i* dans le plan 1' et le transducteur *j* de la barrette 2. Ce propagateur prendra surtout des valeurs significatives sur et autour de la diagonale, c'est-à-dire pour *i* peu différent de *j* : en effet, en raison de la directivité des transducteurs et de la forte atténuation du crâne, si le transducteur *j* est très éloigné du transducteur *i* il ne recevra qu'un signal faible. Nous chercherons donc à approcher le propagateur  $H_2(\omega)$  à l'aide d'un propagateur diagonal  $H_{2d}(\omega)$ . Cela revient à considérer que si un point de contrôle fictif *i* dans le plan 1' émet un signal, seul le transducteur *i* de la barrette 2 qui lui fait directement face reçoit un signal significatif. On approche au mieux de cette condition quand la paroi crânienne est plus fine et que le plan 1' et la barrette 2 sont les plus proches possibles l'un de l'autre.



Figure 14 : Principe de construction d'un propagateur diagonal  $H_{2d}(\omega)$  approchant au mieux le propagateur  $H_2(\omega)$  du plan 1' vers la barrette 2.

Le propagateur  $H_{2d}(\omega)$  contient en position *i*,*i* un nombre complexe  $A_i(\omega)\exp[j\varphi_i(\omega)]$ . Le facteur d'amplitude  $A_i(\omega)$  correspond à l'amplitude que recevrait le transducteur *i* de la barrette 2 si le point de contrôle *i* qui lui fait face dans le plan 1' envoyait un signal d'amplitude 1 à la fréquence  $\omega$ . Le facteur de phase  $\varphi_i(\omega)$  exprime le déphasage de ce signal, correspondant au temps de trajet entre le point de contrôle *i* du plan 1' et le transducteur *i* de la barrette 2.

Il reste donc à estimer  $A_i(\omega)$  et  $\varphi_i(\omega)$  pour tout *i*, ce qui revient à dresser une carte d'atténuation et de déphasage de la deuxième paroi crânienne.

#### 2.2.2.1 Estimation du facteur d'amplitude

Le facteur  $A_i(\omega)$  par lequel est multiplié la composante de Fourier  $\omega$  du signal qui traverse la portion d'os *i* de la deuxième paroi crânienne est estimé de la manière suivante : un signal d'amplitude 1 est envoyé depuis le transducteur *i* de la barrette 2. L'onde transmise est reçue sur la barrette 1 après traversée du crâne entier, puis retournée temporellement et réémise vers la barrette 2. L'amplitude  $A^{RT}_i$ 

( $\omega$ ) de la composante de Fourier  $\omega$  du signal reçu sur le transducteur *i* de la barrette 2 au terme de ce processus de retournement temporel est proportionnel au carré de  $A_j(\omega)$  car l'onde a traversé deux fois la portion d'os *i* durant cet aller-retour (voir Figure 15 pour une illustration de ce processus de retournement temporel). Le facteur de proportionnalité, qui est dû à l'atténuation par la paroi crânienne située devant la barrette 1, dépend peu de *i*. En effet, quel que soit le transducteur depuis lequel on émet depuis la barrette 2, la portion de la première paroi crânienne qui est traversée avant d'atteindre la barrette 1 est toujours sensiblement la même (Figure 15 : comparer les vues du haut et du bas).



Figure 15 : Estimation de l'amplitude de la deuxième paroi crânienne. En haut, estimation du facteur d'amplitude induit par la portion de crâne *i* de la deuxième paroi crânienne, en bas par la portion de crâne *j* plus atténuateur. Un signal d'amplitude 1 est émis depuis le transducteur *i* (ou *j*) de la barrette 2, il se propage et est capté par la barrette 1 (à gauche). Ce signal est retourné temporellement et réémis vers la barrette 2 (à droite). L'amplitude du signal reçu sur le transducteur *i* de la barrette 2 est proportionnelle au carré du facteur d'amplitude correspondant au morceau de crâne *i* ou *j*.

Formellement, si l'on appelle  $A_i(\omega)$  le facteur d'atténuation de la portion de crâne *i* de la *deuxième* paroi crânienne,  $B_k(\omega)$  le facteur d'atténuation de la portion de crâne *k* de la *première* paroi crânienne, l'amplitude du signal reçu sur le transducteur *k* de la barrette 1 lorsque le transducteur *i* de la barrette 2 émet une impulsion d'amplitude unité est  $B_k(\omega)A_i(\omega)$ . Si ce signal est retourné temporellement et renvoyé vers la barrette 2 depuis le transducteur *k* de la barrette 1, l'amplitude reçue sur le transducteur *i* de la barrette 2 sera, après une nouvelle traversée des deux parois crâniennes :  $A^{RT}_{k\to i}(\omega) = A_i(\omega)B_k(\omega)B_k(\omega)A_i(\omega)$ 

Si maintenant tous les transducteurs de la barrette 1 retournent temporellement et réémettent les signaux qu'ils ont d'abord reçu en provenance du transducteur i de la barrette 2, les signaux alors

reçus par le transducteur i de la barrette 2 seront en phase et leurs amplitudes s'ajouteront. On aura donc sur le transducteur i de la barrette 2 l'amplitude :

$$A_i^{RT}(\omega) = \sum_{k=1}^{N} A_{k \to i}^{RT}$$
Eq. 22
$$= \sum_{k=1}^{N} A_i(\omega) B_k(\omega) B_k(\omega) A_i(\omega)$$

$$= A_i(\omega)^2 \sum_{k=1}^{N} B_k(\omega)^2$$

On retrouve bien le fait que l'amplitude du signal reçu sur le transducteur *i* de la barrette 2 au terme de ce procédé de retournement temporel est proportionnel au carré de  $A_i(\omega)$ . Le facteur de proportionnalité, qui vaut  $\Sigma_k B_k(\omega)^2$ , est un facteur global dû à la traversée de la première paroi crânienne et dépend peu du transducteur *i* de la barrette 2 sur lequel on effectue le retournement temporel.

Finalement le facteur d'amplitude  $A_i(\omega)$  qui correspond à la portion de crâne devant le transducteur *i* de la barrette 2 est estimé comme la racine carrée de l'amplitude du signal reçu après ce procédé de retournement temporel :

$$A_i(\omega) = \sqrt{A_i^{RT}(\omega)}$$
 Eq. 23

#### 2.2.2.2 Estimation du déphasage

Pour estimer déphasage  $\varphi_i(\omega)$  de la composante de Fourier  $\omega$  d'un signal lors de la traversée de la portion d'os située devant le transducteur *i* de la barrette 2, on procède de la manière suivante : une impulsion est émise successivement depuis le transducteur 1,2,...,N de la barrette 2. Les B-scans correspondant aux signaux passés à travers le crâne entier  $R_1(t)$ ,  $R_2(t)$ ...  $R_N(t)$  sont alors enregistrés par la barrette 1.

Ces B-scans sont dans un premier temps rephasés grossièrement par application d'une loi cylindrique de retards géométriques (Figure 16 à droite). Puis ils sont corrélés deux à deux :  $R_1(t)$  avec  $R_2(t)$ ,  $R_2(t)$  avec  $R_3(t)$ , ...  $R_{N-I}(t)$  avec  $R_N(t)$  pour évaluer le décalage par rapport au précédent (Figure 16). La position du maximum de corrélation entre deux B-scans consécutifs  $R_i(t)$  et  $R_{i+1}(t)$  correspond au décalage global entre les deux B-scans, c'est-à-dire à la différence des temps de trajet à travers les portions de crâne situées devant les transducteurs i et i+1 de la barrette 2 : de même que pour l'évaluation de l'amplitude, on estime que le déphasage des signaux induit par traversée de la paroi crânienne située devant la barrette 1 est sensiblement le même quel que soit le transducteur de la barrette 2 d'où proviennent ces signaux.

Les différences de temps de trajet  $\Delta t_{i(i=1...N)}$  entre toutes les paires de transducteurs adjacents de la barrette 2 sont ainsi calculées, puis intégrées pour avoir accès aux temps de trajet relatifs  $t_{i(i=1...N)}$  de

toute portion de crâne situé devant tout transducteur *i* de la barrette 2. Ces temps de trajet sont ensuite traduits en déphasage via la formule :

$$\varphi_i(\omega) = \omega t_i$$

Eq. 24

Eq. 25



Figure 16 : Estimation des différences de phase induites par la deuxième paroi crânienne devant deux transducteurs adjacents i et i+1 de la barrette 2. A gauche on a représente les B-scans reçu sur la barrette 1 quand le transducteur *i* de la barrette 2 émet une impulsion (en haut) et quand son voisin *i*+1 émet une impulsion (en bas). Ces B-scans sont semblables mais globalement décalés l'un par rapport à l'autre car les portions de crâne situés devant les transducteurs *i* et *i*+1 de la barrette 2 n'induisent pas le même déphasage. On applique à ces B-scans une loi cylindrique calculée géométriquement qui les remet en phase (à droite ).

# 2.2.3 Résultat de la focalisation par filtre inverse non invasif

Il est maintenant possible de construire le propagateur  $H_{2d}(\omega)$  approchant le propagateur  $H_2(\omega)$  de la deuxième paroi crânienne. C'est un propagateur diagonal contenant sur sa diagonale les cartes d'amplitude et de phase de la deuxième paroi crânienne.

Le propagateur  $H_1(\omega)$  entre la barrette 1 et le plan focal 1' est alors approché par un propagateur  $H_{1g}(\omega)$  à partir du propagateur  $H(\omega)$  mesuré à travers le crâne entier et du propagateur diagonal  $H_{2d}(\omega)$  estimé à travers la deuxième paroi crânienne via :

$$H_{1g}(\omega) = H_{2d}(\omega)^{-1}H(\omega)$$

On utilise l'indice « g » pour « guessed », le propagateur  $H_1$  étant en quelque sorte « deviné » à partir du propagateur H.

Nous pouvons donc maintenant, en inversant le propagateur  $H_{1g}(\omega)$  – qui a été calculé de manière non invasive –, appliquer le filtre inverse pour focaliser depuis la barrette 1 sur le plan 1'. Par exemple, le vecteur d'émission  $E(\omega)$  à émettre pour focaliser sur le vecteur cible  $S(\omega) = {}^{t}[0, 0, ..., 0, 1, 0, ..., 0]$  dans le plan focal 1' sera calculé comme :

$$E(\omega) = \hat{H}_{1g}(\omega)^{-1}S(\omega)$$
 Eq. 26

 $\hat{H}_{1g}(\omega)$  étant l'inverse régularisé de  $H_{1g}(\omega)$ . On présente Figure 17 les signaux d'émission calculés par filtre inverse non invasif et par filtre inverse mesuré de façon invasive, par inversion régularisée du

propagateur  $H_1(\omega)$  mesuré en l'absence de la seconde moitié de crâne. Ces signaux d'émission, certes complexes, se ressemblent.



Figure 17 : A gauche, les signaux d'émission calculés par vrai filtre inverse pour focaliser à travers le propagateur H<sub>1</sub>( $\omega$ ), à droite les signaux du filtre inverse non invasif obtenus par inversion du propagateur estimé H<sub>1g</sub>( $\omega$ ).

Le vecteur final  $F(\omega)$  de focalisation sur le plan 1' sera donc, après passage des signaux émis à travers la première paroi crânienne, c'est-à-dire à travers le vrai propagateur H<sub>1</sub>( $\omega$ ) :

$$F(\omega) = H_1(\omega)E(\omega) = H_1(\omega)\hat{H}_{1d}(\omega)^{-1}S(\omega)$$

Eq. 27

La focalisation sera d'autant meilleure que les signaux focalisés  $F(\omega)$  seront plus semblables au vecteur cible  $S(\omega)$ , c'est-à-dire si la matrice H<sub>1</sub>( $\omega$ ) $\hat{H}_{1d}(\omega)^{-1}$  est proche de l'identité.

Il est possible, in vitro, de scanner la pression dans le plan focal. On peut donc représenter la focalisation latérale lorsque l'on focalise par filtre inverse non invasif, ou par simple loi cylindrique, à travers la première paroi crânienne. Les taches focales ainsi obtenues, par le filtre inverse non invasif et les lois cylindriques, sont représentées sur la Figure 18 lorsque le point focal est choisi au centre du plan focal 1'. On représente également, à titre de référence, la tache focale que l'on obtient par loi cylindrique en l'absence de paroi crânienne.



Figure 18 : En haut : Bscan des taches focales lorsque l'on focalise en positon centrale dans le plan 1' : par lois cylindriques à travers un milieu homogène (Ref), par lois cylindriques à travers le crâne (Cyl), par filtre inverse non invasif à travers le crâne (FIni). En bas : à gauche, la focalisation latérale correspondante, à droite la focalisation temporelle correspondante (la focalisation temporelle par loi cylindrique à travers le crâne, non représentée ici, est pratiquement confondue avec la focalisation de référence).

Le filtre inverse non invasif améliore nettement la focalisation, et le contraste latéral. La tache focale est notamment à l'endroit désiré et on élimine les deux lobes latéraux à -3 dB de la focalisation cylindrique à travers le crâne. Cependant, le filtre inverse non invasif dégrade le contraste axial (qui reste cependant de l'ordre de grandeur du contraste latéral, avec des lobes à -20 dB).

#### 2.2.4 Imagerie par filtre inverse non invasif

On présente sur la Figure 19 l'échographie par filtre inverse non invasif d'une interface plane : le but est de tester si le filtre inverse non invasif est capable de corriger des aberrations d'amplitude et de phase induites par la paroi crânienne en regard de la barrette d'imagerie, que la conjugaison de phase corrigeait mal. L'échographie par filtre inverse non invasif (FIni) est comparée à deux échographies de référence : l'échographie par lois cylindriques à travers l'eau (Ref) et par lois cylindriques à travers le crâne (Cyl).



Figure 19 : Echographies d'une interface plane. Ref : échographie standard à travers l'eau ; Cyl : échographie standard à travers le crâne ; FIni : filtre inverse non invasif à travers le crâne.

Avec la loi cylindrique à travers le crâne, la partie gauche de l'image est à peine visible. Le filtre inverse corrige ces aberrations d'amplitude induites par la première paroi crânienne: la plaque apparait aussi large qu'en l'absence de crâne. Dans ce cas précis la faiblesse du rapport signal sur bruit entraîne toutefois un allongement du signal temporel, résultant dans une dégradation de la résolution axiale sur l'image de filtre inverse non invasif (rebonds du signal se traduisant par la visualisation d'éclats en amont et en aval de la plaque, sur la gauche dans l'image Fini).



Figure 20 : Echographies de 7 fils métalliques immergés dans l'eau. Ref : échographie standard à travers l'eau ; Cyl : échographie standard à travers le crâne ; FIni : filtre inverse non invasif à travers le crâne.

Concernant l'échographie des fils (Figure 20), on constate que le filtre inverse non invasif améliore effectivement la résolution et le contraste latéraux par rapport aux lois cylindriques à travers le crâne, mais cela se fait au détriment du contraste axial. On observe également une dégradation du contraste axial sur l'image de l'interface plane par filtre inverse non invasif.

L'artefact plan observé en amont des fils sur l'échographie de référence des fils est dû à l'électronique d'acquisition. L'ensemble de ces résultats a donné lieu une publication dans le Journal of the Acoustical Society of America [3].

#### 2.2.5 Conclusion

Le filtre inverse non invasif permet d'améliorer la qualité d'images échographiques structurales transcrâniennes. Cependant,

- le faible niveau des signaux reçus pour mesurer le propagateur  $H(\omega)$ , et le faible niveau des signaux rétrodiffusés lors de la phase d'imagerie, sont pour l'instant des obstacles à l'implémentation idéale de cette technique délicate qui nécessite des signaux ayant un rapport signal sur bruit plus élevé. Nous avons cherché à utiliser différentes techniques de traitement du signal comme l'utilisation de chirps ou de matrices de Hadamard pour essayer d'améliorer le rapport signal sur bruit des signaux au cours de l'acquisition des propagateurs et de l'image, mais rien ne vaut un gain de dynamique au niveau matériel, ce qui est devenu le cas avec les électroniques de nouvelle génération développées par la société SuperSonic Imagine. Ces électroniques vont nous permettre de relancer ce projet dans un avenir proche.

- la technique de mesure du propagateur  $H_2(\omega)$  basée sur la mesure des propriétés acoustique de la paroi crânienne placée devant la barrette 2, fait appel aux hypothèses que cette paroi crânienne est infiniment fine et que la barrette 2 lui est collée sur toute la longueur. L'estimation du propagateur  $H_2(\omega)$  sera donc d'autant moins exacte que la paroi crânienne est épaisse et sa forme s'adapte moins bien à celle (linéaire) de la barrette. L'application reste donc pour l'instant limitée par la nécessité de placer les barrettes devant les tempes, qui sont des zones relativement fines et plates du crâne, limitant ainsi également la zone du cerveau imageable. En utilisant une nouvelle génération de barrettes échographiques flexibles, il est cependant envisageable d'imager tout le cerveau, en augmentant de plus l'ouverture de la barrette d'imagerie, améliorant d'autant la résolution.

L'étude du filtre inverse non invasif ainsi développé au sein d'une cavité acoustique formée de deux barrettes échographiques a donné lieu à des travaux plus théoriques sur les cavités acoustiques ([3], [4], [5]) et sur la focalisation optimale minimalement invasive ([2]). Ces différents développements, un peu à la marge des applications médicales, ne seront pas exposés ici.

# 2.3 Thérapie du cerveau par ultrasons

Mon deuxième axe de recherche a concerné l'utilisation thérapeutique d'ultrasons de forte intensité. Il est en effet possible d'élever la température des tissus situés au point focal à un niveau suffisant pour induire une nécrose. Je me suis intéressé à deux organes qui constituent des défis ultrasonores intéressants à relever : le cerveau (pour les distorsions induites par la boite crânienne) et le foie (pour ses mouvements naturels dû à la respiration et la présence des côtes sur le trajet).

### 2.3.1 Hyperthermie du cerveau

J'avais mis au point à la fin de ma thèse un prototype d'hyperthermie de très forte puissance dans le but de traiter de façon non invasive des tumeurs cérébrales par ultrasons (Figure 21).



Figure 21 : Prototype d'hyperthermie (à gauche vue d'ensemble, à droite : distribution semi-aléatoire des transducteurs sur la face avant)

Un protocole non invasif, basé sur l'utilisation de donnée rayons X, avait été validé à basse puissance et a donné lieu à une publication dans J.A.S.A en janvier 2003[36].

Durant mon année de titularisation au CNRS, nous avons testé in vitro les capacités thérapeutiques de ce prototype à forte puissance, démontrant la possibilité de traiter de larges tumeurs (jusqu'à 3cm de diamètre) avec une précision millimétrique. Ces travaux s'inscrivaient dans le cadre de la thèse de Mathieu Pernot. Des lésions ont été obtenues dans des échantillons de foie placés derrière un demi crâne humain (Figure 22). Le foie a été choisi pour ses propriétés acoustiques proches de celles du cerveau tout en étant aisément découpable, ce qui facilite l'évaluation visuelle de la nécrose obtenue. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le journal Physics in Medicine and Biology [ 37 ].



Figure 22 : Lésions obtenues dans du foie placé derrière un demi-crane humain : a) lésions individuelles adjacentes b) lésions contigües formant une large nécrose.

Parallèlement à ce travail, j'ai co-rédigé avec Mathias Fink en mars 2003 une demande de financement auprès de la fondation de l'avenir pour effectuer à l'IMM recherche (centre d'expérimentation et de recherche animale à l'Institut Mutualiste Montsouris, Paris) les premières expériences in vivo sur des brebis. Une subvention de 77000€ a été accordée en juillet 2003, permettant le financement d'une campagne d'expérimentation sur 20 brebis. Le protocole d'expérimentation a été établi au sein d'une collaboration constituée pour l'occasion avec une neurochirurgienne (Dr. A.L. Boch, Pitié Salpetrière), un vétérinaire (Dr. L. Behr, IMM recherche) et une anatomopathologiste (Dr. Kujas, Pitié Salpetrière). Cette collaboration est actuellement toujours active et nous a accompagnés tout au long de nos efforts vers le développement d'un système clinique.

#### 2.3.2 Traitement minimalement invasif : validation in vivo sur brebis

La première campagne d'expérimentation in vivo a donc été réalisée en 2004 à l'IMM recherche. Il s'agissait de valider *in vivo* les recherches antérieures de thérapie ultrasonore du cerveau au laboratoire reposant sur la focalisation d'une onde ultrasonore par la technique du retournement temporel. Un hydrophone implanté au point du cerveau visé émet une impulsion qui est enregistrée par les transducteurs du réseau ; il suffit alors de réémettre les signaux enregistrés retournés temporellement pour refocaliser avec une précision optimale (limite de diffraction) au point source. Il était en effet nécessaire de vérifier *in vivo* que le prototype construit disposait d'assez de puissance pour induire des nécroses thermiques à travers la boite crânienne d'un animal ayant un crâne aussi épais que celui de l'homme. Suite aux discussions avec les vétérinaires de l'Institut Montsouris, la brebis s'est imposée comme modèle animal en raison de la taille importante de son cerveau et de la structure de son crâne, proche de celui de l'homme. Le cerveau de primate aurait été parfaitement approprié mais le coût était prohibitif à ce stade du projet.



Figure 23 : Expériences in vivo : à gauche vue d'ensemble, à droite : appareil de thérapie en place sur le crane de l'animal

Ces premiers tests sur brebis ont permis de démontrer la faisabilité de la technique par un protocole faiblement invasif nécessitant l'introduction d'un hydrophone de 3mm de diamètre dans le cerveau (Figure 24).



Figure 24 : Introduction de l'hydrophone (en bleu) dans l'encéphale de brebis

Un hydrophone dédié, visible sur la Figure 25, avait été commandé sur mesure à la société Onda Corporation, CA (USA).



Figure 25 : Hydrophone créé sur mesure (Onda Corp, USA)

Des images IRM post traitement (Figure 26, gauche) ont montré que des nécroses avaient été obtenues à travers la boite crânienne. L'analyse anatomopathologique, dont le résultat fait foi, a confirmé ces nécroses (Figure 26, droite)



Figure 26 : Résultats. A gauche : image IRM avec signature d'une nécrose. A droite : coupe anatomopathologique montrant la signature d'une nécrose thermique.

Sur 10 brebis ayant suivi le protocole déterminé, 7 ont présenté des nécroses thermiques confirmées par histologie. Ces résultats ont été publiés dans la revue Journal of Neurosurgery [35].

#### 2.3.3 Traitement non invasif : validation *in vivo* sur macaque

J'avais montré lors de mes travaux de thèse qu'il était possible de modéliser numériquement la propagation d'onde à travers un crâne humain sec dans une cuve d'expérimentation. Mais la modélisation ne représentait que 10cm<sup>2</sup> de surface de crâne *in vitro*. Ces travaux prometteurs étaient donc loin des plus de 300cm<sup>2</sup> de surface d'un crâne humain (80cm<sup>2</sup> pour un macaque) et restait à surmonter les difficultés du passage à l'expérimentation *in vivo*.

Les premières expériences *in vivo* ont été réalisées sur 2 singes durant les mois d'octobre à décembre 2005 et 4 autre singes ont été traités en complément d'octobre 2006 à juin 2007.

La première étape consiste à faire passer un scanner X au singe pour obtenir une cartographie 3D précise de la porosité de l'os du crane. Une des problématiques majeures est le repositionnement reproductible du singe lors du scanner et lors du traitement. Pour cela nous avons confectionné un cadre de stéréotaxie pour les singes. Le singe est positionné de manière fixe par rapport au cadre grâce à des barres qui se viennent se fixer dans les oreilles et dans la bouche de l'animal (Figure 27). Il peut ainsi être repositionné de manière identique avec une précision millimétrique même à plusieurs jours d'intervalle grâce aux marques faites sur ces barres.



Figure 27 : Cadre de stéréotaxie

Il reste ensuite à sélectionner une zone à traiter Nous avons choisi de viser un point central dans chacun des hémisphères afin d'être le plus éloigné possible des parois crâniennes (Figure 28). Il ne s'agit pas nécessairement du foyer géométrique du réseau de thérapie : le but est de vérifier non seulement que nous pouvons focaliser à travers le crâne de façon non invasive mais également que nous disposons d'assez d'énergie pour nécroser les tissus autour du foyer géométrique par angulation électronique.



Figure 28 : Point source virtuel choisi

Une fois le point source choisi et correctement repéré spatialement, la propagation de l'onde ultrasonore émise par le point source est simulée jusqu'au réseau.

Le singe est alors anesthésié et repositionné sur son cadre le jour du traitement (Figure 29a). Le cadre vient se fixer directement sur le prototype de thérapie (Figure 29b).



Figure 29 : Traitement non invasif

Après traitement, le singe est réveillé, puis surveillé pendant une semaine. Il subit enfin une euthanasie afin de récupérer son cerveau et de le fixer dans du formol en vue d'un examen anatomo-pathologique. L'IRM de la Figure 30 montre une zone hyperintense entourée d'une zone hypointense à l'endroit de la nécrose. La mort tissulaire dans cette zone a été confirmée par l'anatomopathologie.



Figure 30 : Fusion IRM/scanner X

La thérapie extracorporelle du cerveau par ultrasons focalisés reste mon sujet de recherche principal. Il s'agit aujourd'hui d'un véritable challenge scientifique et technologique. Le choix de la fréquence d'insonification a des conséquences importantes sur l'efficacité, la précision et la sureté du traitement. Durant les années 2008-2010, en collaboration avec la société SuperSonic Imagine, j'ai activement participé à la conception et la réalisation d'un prototype unique de thérapie ultrasonore transcranienne guidé par IRM et travaillant à haute fréquence (1 MHz). L'implémentation du système dans un IRM clinique et la programmation des séquences IRM permettant de mesurer la température in situ se sont faites en collaboration avec l'Unité de Recherche en Résonance Magnétique (CNRS UMR 8081), Orsay, France. Le département de Neurochirurgie de l'Hôpital Pitié Salpêtrière poursuit sur ce projet préclinique la collaboration initiée avec l'Institut Langevin lors des premières expériences *in vivo* sur les brebis puis les singes.

En parallèle à ce travail, d'autres systèmes sont en cours de réalisation dans la communauté internationale Ainsi, trois systèmes travaillant à 220 kHz <sup>[1]</sup>, 660 kHz <sup>[2]</sup> et 300 kHz <sup>[3]</sup>. Avantageusement par rapport à ces approches, l'augmentation de la fréquence d'émission permet,

Jean-François Aubry

d'une part de diminuer les risques de cavitation incontrôlée qui peuvent apparaître à forte intensité d'émission ultrasonore et d'autre part d'optimiser la précision de traitement ainsi que le gain d'antenne du réseau d'émission (c'est à dire le rapport entre le dépôt d'énergie au foyer et le dépôt d'énergie sur la surface de la boite crânienne). Par contre, la longueur d'onde ultrasonore (~1.5 mm à 1 MHz) étant petite devant l'épaisseur du crâne, les distorsions induites par le crâne sur le faisceau ultrasonore sont beaucoup plus importantes à 1 MHz et nécessitent donc une technique de correction d'aberrations extrêmement précise. Nous avons adapté à la géométrie du réseau une technique de focalisation par retournement temporel que nous avions proposé précédemment, basée sur l'acquisition d'un scan 3D rayons X du crâne du patient avant le traitement. La simulation de la propagation d'une onde provenant d'une source virtuelle située au point de traitement désiré a été optimisée : la simulation de la traversée d'une surface de 300cm<sup>2</sup> de crâne est maintenant simulée en 3 heures ; à comparer aux 24 heures nécessaires en 2001 pour une traversé de 10cm<sup>2</sup> de crâne. Grâce à la technique de retournement temporel, l'onde simulée est ensuite utilisée pour une réémission sur le réseau réel de thérapie. Une imagerie de thermométrie par IRM permet de suivre, pendant le traitement, l'évolution de la température dans la zone de traitement ainsi que sur le parcours du faisceau ultrasonore. Les sous sections qui suivent présentent les réalisations plus en détails. L'ensemble de cette étude représente l'étape finale avant le passage à une évaluation clinique de cette nouvelle technologie et des tests sur cadavres ont été réalisés en 2010.

#### 2.3.4 Développement d'un système clinique de thérapie ultrasonore du cerveau

Un réseau hémisphérique contenant 512 transducteurs ultrasonores de forte puissance travaillant à 1 MHz (Imasonic, France) a été développé et intégré dans un système de positionnement mécanique comprenant 6 axes de positionnement mécaniques. Cette sonde de thérapie ultrasonore compatible IRM a été intégrée à l'intérieur de l'aimant d'un système IRM 1.5 T Achieva (Philips, Netherlands). Chaque transducteur élémentaire ultrasonore (6 mm de diamètre) est capable de délivrer 20 W/cm<sup>2</sup> pendant une durée typique de 10 s. Le réseau ultrasonore est piloté par une électronique multivoies (512 canaux) de forte puissance (Figure 31) développée par SuperSonic Imagine, France. Ce système multivoies est capable de transmettre des signaux indépendants sur chacun des 512 transducteurs du réseau (Figure 31b). Ce développement et les premières validations pré-cliniques qui ont suivi ont été effectués dans le cadre de la thèse de Laurent Marsac, que je co-encadre avec Mickael Tanter.



Figure 31 : Electronique 512 voies d'émission/réception pour le pilotage des transducteurs ultrasonores. b) Sonde compatible IRM composée de 512 transducteurs ultrasonores montés dans un système de positionnement avec fixation de cadre de stéréotaxie. Six degrés de liberté pour le positionnement mécanique permettent de placer la sonde ultrasonore dans une orientation précise par rapport à la tête du patient, position calculée par optimisation numérique.

La forme et le positionnement des transducteurs ultrasonores a été optimisée afin d'assurer un gain d'antenne élevé et des capacités importantes d'angulation électronique du faisceau ultrasonore. Ainsi, en modifiant les délais appliqués à l'émission sur chaque élément du réseau, le faisceau ultrasonore peut être déplacé longitudinalement et latéralement d'environ 35 mm et 15 mm respectivement de part et d'autre du foyer géométrique du réseau.

## 2.3.5 Planning opératoire

Afin de permettre une application clinique de cette technique, il était nécessaire de développer un logiciel de planning performant une fusion d'image précise, un choix aisé de la cible par le médecin, une optimisation du positionnement de la sonde en regard de la zone à traiter et enfin un code de simulation 3D rapide pour prédire la propagation transcrânienne. Un scan CT 3D avant le traitement permet d'entrer comme paramètre de simulation l'ensemble de la structure osseuse dans la modélisation. Un logiciel de planning 3D a été développé en collaboration avec la société SuperSonic Imagine. Il permet de fusionner les images 3D IRM et CT du patient (Figure 32c), de définir les zones de traitement, de positionner de manière optimale le réseau ultrasonore (Figure 32a), de calculer l'ensemble des focalisations élémentaires pour le traitement point à point de la zone cible et les différentes angulations électroniques (Figure 32c).



Figure 32 : Logiciel de planning opératoire : a) positionnement de la sonde de thérapie dans le logiciel en regard du crâne du patient, b) évaluation de l'angle d'entrée des rayons ultrasonores par rapport à la boîte crânienne, c) logiciel de planning opératoire avec positionnement des lésions élémentaires ultrasonores sur les images 3D IRM et CT.

La simulation 3D par différences finies de la propagation ultrasonore est ensuite réalisée sur une grille de calcul composée de  $1500 \times 1500 \times 1000$  nœuds avec un pas spatial de 0.15 mm et un pas temporel de 0.02 µs. Le temps de calcul total est de l'ordre de 120 minutes ce qui le rend totalement compatible avec une expérimentation clinique.

#### 2.3.6 Système de validation expérimentale

Des mesures de pressions ultrasonores ont été réalisées dans une cuve dédiée à l'aide d'hydrophones calibrés (HNA 400, Onda Corp.). Les mesures de pression lors d'émission par élément individuel sont réalisées à l'aide de l'hydrophone. Les mesures à pleine puissance lorsque tous les éléments émettent simultanément sont calibrées à l'aide d'une balance permettant la mesure de la force de radiation du faisceau.

Des cranes humains ex-vivo sont dégazés et placés dans une cuve d'eau entre la sonde et le foyer géométrique. Le positionnement est réalisé à l'aide d'un cadre stéréotaxique utilisé classiquement en environnement clinique (cadre Leksell), ceci afin d'assurer la précision millimétrique et la reproductibilité de positionnement (Figure 33).



Figure 33 : Configuration expérimentale pour les validations ex-vivo en cuve du protocole de focalisation transcranienne.

Ce dispositif expérimental a permis de tester le comportement de la sonde. Pour une puissance électrique totale variant de 200 W à 5 kW, le rendement des transducteurs reste constant, égal à 57% +/- 2.6%. A la moitié de la puissance maximale (10 W/cm<sup>2</sup> sur la surface de chaque transducteur), l'intensité acoustique totale délivrée par le réseau est de 1450W.

Lors de tests de focalisation à travers les cranes *ex vivo*, après correction optimale des distorsions de l'os, les pics négatif et positif de pression mesurés au foyer du réseau atteignent respectivement -5.0MPa et 9.2MPa.

Des échantillons de blanc de poulet sont dégazés et placés au foyer de la sonde ultrasonore derrière un crâne humain. Le foyer est placé 2 cm en dessous de la paroi crânienne. La moitié de la puissance maximale du système est utilisée pour deux tirs successifs de 10 s séparés de 10s de repos. Une lésion thermique de 4 mm de diamètre est générée (Figure 34) démontrant que le système est capable d'induire des lésions thermiques à travers des cranes humains à la moitié de sa puissance maximale.



Figure 34 : Lésions thermiques générées à travers un crâne humain dans des échantillons ex vivo de poulet.

#### 2.3.7 Thérapie ultrasonore avec monitoring IRM

Les expérimentations *ex-vivo* sont réalisées avec le système de thérapie ultrasonore (SuperSonic Imagine, France) installé dans l'IRM 1.5T Achieva (Philips, Netherlands) au centre d'investigation et études en résonance magnétique du Kremlin-Bicêtre (C.I.E.R.M., Paris, France). Une photographie du système finalisé est présentée en Figure 35. La puissance acoustique délivrée par le système lors des expériences transcrâniennes est fixée à 1500 W pour trois insonifications successives de 10 secondes séparées de 5 secondes.



Figure 35 : Système de thérapie installé dans son environnement IRM.

Les images de température par IRM sont acquises par une séquence de fréquence de résonance des protons basée sur une approche classique d'écho de gradient.

Des séquences de thermométrie par IRM ont été implémentées pour le monitoring du traitement. La Figure 36a montre l'échauffement obtenu à travers le crâne humain dans un échantillon de PVA (Poly Vinyl Alcool) après trois insonifications successives de 10 s. Un échauffement local de 25°C sur une zone de 2 mm de diamètre est observé au foyer du faisceau ultrasonore.



Figure 36 : Thermométrie IRM dans un gel de PVA à travers un crâne humain.

#### 2.3.8 Validation préclinique sur cadavres

Des expérimentations sur cadavres ont été conduites en 2009 et 2010 afin de vérifier la précision du traitement dans des conditions proches de l'application clinique finale. Compte tenu de la législation française, il n'était pas possible d'envisager de travailler sur des cadavres intacts, mais nous avons été autorisés à prélever les têtes et à les acheminer jusqu'au site d'expérimentation.

#### 2.3.8.1 Préparation

Treize têtes de sujets anatomiques ont été prélevées à l'Institut d'Anatomie, UFR Biomédicale des Saints-Pères Université René Descartes Paris. Tous les sujets rentrent dans les critères déterminés par le Centre du Don des Corps, avec un consentement éclairé préalable. Une dérogation spéciale a permis un prélèvement du chef avant l'obtention des sérologies à J6.

Au début de la procédure d'extraction, le visage du sujet est couvert par soucis d'anonymat avec un patch plastique suturé. Le scalp est rasé, afin de minimiser la présence de bulles d'air accrochées aux cheveux. Le cadre de stéréotaxie est alors fixé en position conventionnelle par 4 pointes osseuses ; ces
dernières ont été fabriquées en céramique pour minimiser les artéfacts IRM (SuperSonic Imagine). Après avoir placé la tête en déclive, la dissection cervicale inclut la préparation d'un lambeau cutané pour la fermeture, la ligature bilatérale des paquets jugulo-carotidiens (Figure 37) ainsi que la ligature du fourreau dural en C2-3 ou C3-C4. La tranche de section est finalement suturée grâce au lambeau cutané et la pièce conservée en milieu réfrigéré (vertex vers le bas). L'absence d'air dans le secteur intracrânien est l'enjeu principal de cette étape de dissection. En effet, l'air constitue un obstacle majeur à la transmission des ultrasons. C'est pourquoi nous avons réalisé le prélèvement en position déclive (vertex vers le bas) et ligaturé soigneusement les paquets jugulo-carotidiens, ainsi que le fourreau dural, avant leurs sections.



Figure 37 : Dissection cervicale montrant la ligature bilatérale des paquets jugulo-carotidiens (flèches)

L'age moyen des sujets est de 87 ans (écart-type = 7,4). Les prélèvements dans des délais post-mortem brefs (2 jours en moyenne) ont assuré un état de conservation des tissus satisfaisant et ont évité les degrés avancés de putréfaction, génératrice de gaz au sein des tissus.

#### 2.3.8.2 Imagerie des pièces anatomiques

Une acquisition IRM en séquence pondérée T1 est réalisée en conditions stéréotaxiques (résolution 0,89 x 0,89 x 0,8mm ; champ de vue 23 x 23 cm ; matrice 256 x 256 ; temps d'écho 4,6 ms ; temps de répétition 30 ms ; angle de bascule 30 degrés ; largeur de bande 14.4 kHz), sur une IRM Philips Achieva 1,5 Tesla située à l'Unité de Recherche en Résonance Magnétique Médicale de l'Université Paris-Sud (CNRS UMR8081), afin de préparer le ciblage des lésions. Des antennes SENSE-flex-M sont mises latéralement de part et d'autre de la pièce anatomique pour améliorer le signal IRM.

Un scanner est ensuite effectué en conditions stéréotaxiques, en fenêtre osseuse (Hélice 0,75 ; pas 0,45mm ; Reconstruction 0,75 / 0,4 ; Filtre H70 ; champ de vue couvrant tout le cadre), sur un scanner Siemens Somatom Sensation 16. Cette acquisition de résolution fine  $(0,46 \times 0,46 \times 0,39 \text{ mm}^3)$  est nécessaire pour le calcul de correction des aberrations osseuses, à l'aide du logiciel SonicPlan (SuperSonic Imagine).

#### 2.3.8.3 Ciblage des lésions

Deux cibles ont été choisies, l'une macroscopique et l'autre microscopique.

La cible macroscopique définie est le corps mamillaire (CM) de par sa visualisation aisée en IRM (dimension standard de 3-4 mm de diamètre). Le ciblage est effectué sur les séquences d'IRM pondérée T1, en coordonnées Leksell. Celles-ci sont rentrées dans le logiciel de planning SonicPlan (Supersonic Imagine).

La cible microscopique, définie pour son implication pathogénique dans les tremblements essentiels, est la pointe du noyau ventral intermédiaire médian du thalamus (Vim). Cette structure (dimension standard de 1-2 mm) permet de vérifier la précision de la lésion ultrasonore.

Le ciblage du Vim est effectué sur les séquences d'IRM pondérées T1. L'atlas de Guiot est utilisé, permettant un repère de la cible selon le plan des commissures antérieure et postérieure (CA-CP) puis un ciblage du Vim en coordonnées Leksell.

#### 2.3.8.4 Préparation des tirs ultrasonores

Afin de préparer et planifier la séance d'HIFU, le logiciel de planning SonicPlan (SuperSonic Imagine, Figure 38), spécialement conçu pour cette expérience et pour les applications cliniques ultérieures, est utilisé. Les acquisitions de scanner et d'IRM sont incorporées dans le logiciel et fusionnées grâce au repérage stéréotaxique du cadre Leksell. Une vérification anatomique de la fusion des images est effectuée par l'observation des canaux optiques et des méats acoustiques internes. Les coordonnées Leksell des deux cibles, macroscopiques et microscopiques, sont entrées dans le logiciel. Une vérification du bon positionnement de ces cibles est effectuée dans les trois plans de coupe (Figure 38.)



Figure 38 : Logiciel de planification SonicPlan (SuperSonic Imagine). À droite sont représentés en 3D la tête du sujet, le cadre de stéréotaxie Leksell (en jaune) et le réseau de transducteurs (en points bleus)

En tenant principalement compte des angles d'attaque des faisceaux ultrasonores par rapport au crâne, le logiciel calcule le meilleur positionnement du réseau de transducteurs pour traiter une cible donnée. Le point focal, ainsi que la cible à atteindre, sont visualisés (Figure 39).



Figure 39 : Visualisation de la cible (en vert), du point focal de la sonde (en rouge) et des faisceaux ultrasonores (en bleu) lors de la planification de la séance HIFU.

Il est normal que la focale géométrique ne soit pas exactement confondue avec la cible puisque notre système de positionnement est discret (c'est-à-dire avec des degrés de liberté définis et limités). La cible est donc atteinte par angulation, c'est-à-dire en déplaçant électroniquement la focale acoustique par ajout de lois de retard lors de l'émission des ultrasons. La position du réseau peut être adaptée manuellement pour optimiser le ciblage en évitant éventuellement des régions de la voûte crânienne problématiques (sinus frontaux, calcifications de la table interne). La procédure est renouvelée pour la  $2^{eme}$  cible et les simulations de la propagation d'onde à travers le crâne sont effectuées.

#### 2.3.8.5 Séance ultrasonore sous contrôle thermique IRM

La tête est alors mise en place dans la position optimale de tir (déterminée lors de la planification), en réglant manuellement les 6 degrés de liberté (Figure 40). Pour éviter la présence d'air à l'interface, du gel échographique est appliqué entre les surfaces du scalp et de la membrane. Pour assurer un

couplage acoustique correct entre la sonde ultrasonore et le scalp des sujets, une membrane recouvre la coupole de transducteurs. L'espace sous cette membrane est rempli avec une eau préalablement dégazée (< 1 ppm d'oxygène dissous).



Figure 40 : Mise en place de la tête sur le système de thérapie (à gauche). Imagerie IRM du dispositif en pondération T1 : coupe sagittale (au centre) et coronale (à droite)

Une séquence de thermométrie IRM, semblable à celle décrite en 2.3.7 est appliquée afin de contrôler le traitement en temps réel, à raison d'une image toutes les 2 sec. Les tirs ultrasonores ont une puissance acoustique émise de 1500 W et une durée de 10 sec.



Figure 41 : Coupe transversale d'IRM de température du sujet 7. L'élévation maximale de température est ici de 10,6°C.

L'un des intérêts du contrôle IRM est de vérifier le positionnement du spot d'hyperthermie avec la cible prédéfinie, par une étude comparative des coordonnées de stéréotaxie. Les coordonnées Leksell des cibles ont été comparées avec les coordonnées IRM des pixels correspondant au maximum de température. Les résultats préliminaires obtenus sur les images interpolées montrent un écart moyen sur 7 mesures de 1.1±0.7mm dans le plan axial (correspondant au plan de coupe de la Figure 41) et de 3.1±2.3mm le long de l'axe du faisceau (perpendiculairement au plan de coupe de la Figure 41). Il est à noté que cet écart est comparable à la taille d'un voxel des images de température (1.5mm×1.5mm×3mm<sup>3</sup>). Le système semble donc bien respecter la précision millimétrique demandée par nos collaborateurs neurochirurgiens.

#### 2.3.8.6 Conclusion

Les résultats préliminaires obtenus laissent présager la possibilité à court terme d'une première investigation clinique de cette nouvelle approche thérapeutique du cerveau. Le caractère non invasif, non-irradiant, la précision de la localisation et la dimension millimétrique de la focalisation, l'effet immédiat sur les tissus de la nécrose par ablation thermique, le coût et l'encombrement modéré de la technologie ultrasonore permettent d'envisager un avenir prometteur à cette nouvelle technologie. Les premières applications envisagées concernent le traitement des métastases cérébrales et de pathologies neurologiques telles que le tremblement essentiel. Deux articles sont en cours de rédaction à propos de cette étude.

#### 2.3.9 Système de thérapie du cerveau pour petit animal

Dans le cadre de la thèse de Benoit Larrat, que j'ai co-encadrée avec Mathieu Pernot et Mickael Tanter, nous avons développé un système d'ultrasons focalisé guidé par IRM dédié au petit animal (rat et souris). Ce système a été conçu pour la thérapie du cerveau non invasive en focalisant les ultrasons à travers la boite crânienne. Ce système est visible sur la Figure 42. Le transducteur ultrasonore (en bleu) est monté sur une articulation mécanique qui permet son positionnement sur l'animal. Le système complet comporte également un support stéréotaxique pour fixer l'animal, un système de circulation d'isoflurane pour l'anesthésie, un système de refroidissement et une électronique de puissance pour piloter l'ensemble. Le tout est compatible IRM et ses dimensions ont été ajustées pour s'insérer parfaitement dans l'IRM petit animal Brucker à 7 tesla que possède l'ESPCI.



Figure 42 : schématisation du système ultrasonore pour petit animal (gauche), qui est adapté pour aller dans un système d'imagerie IRM petit animal (droite)

En parallèle à ce développement mécanique et électronique, nous avons également développé une méthode de détection du point ciblé basée sur la détection des mouvements des tissus sous l'action des ultrasons (pression de radiation). Cette méthode utilise des énergies faibles et inoffensives pour les tissus et permet donc de vérifier que la zone visée est correcte, avant d'émettre des signaux à des puissances thérapeutiques. Lors de l'émission des signaux thérapeutiques, une séquence IRM a été développée pour mesurer en temps réel l'élévation de température des tissus (Figure 43), donnant lieu à une publication en 2010 dans Physics in Medicine and Biology [7].



Figure 43 : Validation du contrôle du traitement par IRM dans le cerveau de rat in vivo. (A) image de magnitude de la séquence MR-ARFI dans le plan coronal correspondant au plan focal du transducteur. (B) image de déplacement correspondante permettant la localisation du foyer. (C) carte d'élévation de température dans le même plan coronal que (B) durant une chauffe par ultrasons.

Ce système est actuellement utilisé pour nécroser des tumeurs implantées dans des rats, dans le cadre de la thèse d'Elvis Dervishi que je co-encadre avec Anne-Laure Boch, neurochirurgienne à la Pitié Salpétrière, sous la direction du professeur Jean-Yves Delattre. Nous avons testé des lignées de tumeurs C6, RG2 et 9L. Après avoir comparé leur cinétique croissance respective avec notre IRM, nous avons retenu les lignées RG2 pour la suite du projet (Figure 44).



Figure 44 : Cinétique de la croissance typique d'une lignée RG2

10 rats ont ensuite été traités par ultrasons puis analysés par anatomopathologie (Figure 45). Une publication est en cours de rédaction.



Figure 45 : Traitement par ultrasons focalisés. En haut a gauche : élévation de température mesurée par IRM pendant le traitement. En haut à droite : images T2 anatomiques après traitement. En bas : histologie correspondante.

Ce système petit animal est complémentaire du système de thérapie clinique présenté précédemment et nous permet de tester dans un premier temps toutes nos nouvelles séquences IRM de température ou de détection de mouvement avant toute implémentation sur le système clinique. De plus, les tests sur rats vivants présentant des tumeurs implantées sont également complémentaires des études de ciblage sur cadavres. Les deux systèmes nous permettent de conserver une approche complète allant de la recherche fondamentale jusqu'à l'application pré-clinique et clinique : bien que nous cherchions à aller jusqu'à la validation clinique de notre approche de la thérapie du cerveau par ultrasons focalisés en collaboration avec la société SuperSonic Imagine, nous continuons à travailler sur le plan fondamental afin de parfaire la technique avec des aller retours entre le fondamental et l'appliqué.

Jean-François Aubry

#### 2.4 Sonothrombolyse

Les deux projets de thérapie et d'imagerie du cerveau ont récemment trouvé une application commune : la sonothrombolyse. Dans le cadre du diagnostique précoce des accidents vasculaires cérébraux (AVC, seconde cause de mort dans les pays développés), il a été montré que les patients souffrant d'une ischémie et traités par anti-coagulant récupéraient plus vite s'ils étaient sous monitoring ultrasonore [8]. Parmi les AVC, rappelons que 15% sont hémorragiques et 85% sont ischémiques (vaisseau sanguin obstrué). Dans les cas des ischémies, à partir de l'occurrence des symptômes (en général perte de connaissance de patient), de larges parties du cerveau ne sont plus vascularisées et la dégradation du cerveau va s'accentuer au cours du temps. La prise en charge et le traitement du patient doit se faire le plus vite possible (« Time is brain »). Aussi, une technique permettant d'accélérer le traitement pourrait avoir des répercussions cliniques et sociales considérables, non seulement sur la diminution de la mortalité mais également sur la diminution des séquelles neurologiques en cas de survie. Plusieurs équipes ont alors cherché à utiliser des sondes ultrasonores spécifiques. Mais bien que de basse énergie comparée aux HIFU, ces systèmes ce sont révélés ne pas être aussi inoffensifs que prévu : l'étude TRUMBI (Transcranial Low-Frequency Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia) a du être arrêtée prématurément car 12 des 14 patients suivis ont présenté des hémorragies controlatérales au traitement, dont 8 étaient très probablement liées à l'utilisation des ultrasons [9]. Il est donc indispensable d'ajuster précisément les temps de cycles, les fréquences et les puissances utilisées. La difficulté est de prévoir les répartitions de pression dans le cerveau après déformation par la boite crânienne. Or nous avons développé un outil parfaitement adapté : nos simulations aux différences finies basées sur les données rayons X. En collaboration avec Stephen Meairs (Universitätsklinikum Mannheim, Allemagne), nous avons simulé la configuration du système TRUMBI afin de mieux comprendre la cause éventuelle des hémorragies. Nous avons ainsi mis en évidence deux phénomènes majeurs :

d'une part la pression dans le cerveau peut paradoxalement atteindre des niveaux de pression comparables à ceux mesurées dans l'eau en l'absence de crâne par les auteurs de l'étude TRUMBI : la faible atténuation du crâne à ces fréquences basses peut être surcompensée par des effets de lentilles acoustiques induites par les concavités du crâne et par l'établissement d'ondes stationnaires en raison de la longueur temporelle des excitations ultrasonores utilisées (elles correspondent à plus de trois fois la durée d'une traversée du cerveau dans toute sa largeur)

d'autre part, le dispositif peut produire des ondes stationnaires dans le cerveau. Il est connu qu'avec ce type d'onde des microbulles peuvent coalescer dans les ventres de pression et conduire à la formation de bulles de plus grande taille susceptibles de provoquer des hémorragies au moment de leur collapse



Figure 46 : zones de pression supérieure au seuil de cavitation dans la simulation de l'étude TRUMBI

La Figure 46 représente les zones du cerveau où la pression est supérieure au seuil de cavitation dans notre simulation de l'étude TRUMBI : ces zones ne sont pas confinées à la zone traitée et peuvent expliquer les complications survenues dans cette étude. Par nos simulations, nous pouvons aider à développer de nouveaux appareils de sonothrombolyse testés précédemment de façon numérique avant tout essai clinique. Cette étude a donné lieu à une publication dans UMB [ 10 ].

# 2.5 Nouvelle technique de focalisation transcrânienne : l'étoile acoustique

#### 2.5.1 La cavitation acoustique dans les tissus biologiques

Au passage d'une onde acoustique de forte intensité dans un liquide pur, la partie négative de l'onde peut entraîner une dépression suffisamment importante pour que la pression devienne inférieure à la pression de vapeur saturante du liquide. Sous l'effet de l'onde acoustique, une bulle peut alors se former puis osciller radialement. Dans un milieu biologique, le mécanisme exact de la formation de bulles par cavitation acoustique fait toujours actuellement l'objet de controverse, mais des bulles sont également créées au passage d'ondes de pressions acoustiques, comme cela est observé fréquemment en thérapie par ultrason (par exemple en hystotripsie [11] ou en thérapie thermique assistée par cavitation [12]). Il est admis que les bulles sont initiées à partir de nucléi gazeux de taille submicrométrique qui grossissent sous l'effet d'une dépression acoustique. La formation d'une bulle à partir d'un nucléus suppose son grossissement au-delà d'une taille critique, ce qui induit alors sa déstabilisation comme inclusion gazeuse de petite taille. Une bulle ayant subi un grossissement explosif de plusieurs fois sa taille initiale (à partir d'un petit nucléus), va ensuite s'effondrer naturellement sous effet de la pression hydrostatique du liquide environnant une fois son rayon maximal atteint (vitesse d'expansion nulle). On parle alors de collapse inertiel. Ce collapse est suivi de rebonds, dont l'amplitude décroît à chaque nouvelle expansion due aux pertes d'énergie par dissipation (visqueuse, thermique, radiation ...). Si la phase d'expansion de l'inclusion gazeuse est suivie par une phase de recompression de l'onde acoustique, le collapse est alors accéléré. L'amplitude de l'onde de pression et le rayon initial de la bulle déterminent sa dynamique, et la durée de vie de la bulle peut être plus ou moins longue. On distingue principalement deux régimes : cavitation stable et cavitation instable.

Lors du collapse d'une bulle, la vitesse atteinte par ses parois peut être de l'ordre de la vitesse du son dans l'eau (Nombre de Mach  $\approx$  1) [13], une onde de choc sphérique divergente est alors émise dans le milieu. Les collapses des rebonds successifs émettent aussi des ondes de choc. Ces différentes ondes de choc ont été mises en évidence et mesurées expérimentalement sur une bulle isolée [14].

Il nous est apparu que la génération d'une bulle de cavitation au point visé pouvait présenter des propriétés intéressantes pour réaliser la première étape du processus de focalisation transcrânienne par retournement temporel. En effet, les émissions acoustiques résultant de la génération d'une bulle dans les tissus en font une source acoustique active et quasi-ponctuelle. La bulle générée est de plus transitoire car elle tend à se dissoudre. Sa durée de vie est estimée à la dizaine ou centaine de millisecondes. Ainsi les interférences avec le champ acoustique utilisé pendant la thérapie thermique sont limitées, et il n'y a pas d'implantation à long terme de la bulle dans les tissus. De même, la

génération d'une bulle unique ou un petit nombre de bulles se dissolvant rapidement ne présente pas de risque d'induire un accident vasculaire cérébral.

Nous avons montré dans les chapitres précédents qu'une méthode basée sur l'acquisition préalable de la structure du crâne par tomodensitométrie rayons X avait été développée au laboratoire et testée *in vivo* sur des singes. Des nécroses thermiques ont ainsi pu être réalisées à travers un crâne intact, et ce de façon totalement non invasive. L'emplacement des nécroses correspondait aux points visés mais les erreurs liées à l'utilisation d'un modèle acoustique et des difficultés de repositionnement conduisaient à une correction sous optimale (typiquement 85% de l'optimum en terme d'amplitude de pression acoustique au foyer, soit 73% en terme énergétique) des aberrations par rapport à une technique entièrement expérimentale reposant sur l'introduction d'un hydrophone au point visé. Cela signifie que le dépôt d'énergie au foyer n'est pas optimum et qu'une partie de l'énergie acoustique (environ 30%) est dissipée ailleurs qu'au point visé.

Nous avons alors proposé d'utiliser les simulations précédentes pour créer une bulle de cavitation à l'endroit visé. Cette bulle agit alors comme une véritable source acoustique ('étoile acoustique') dont notre réseau de thérapie peut enregistrer la signature pour ensuite la retourner temporellement et focaliser de façon optimale sur le point visé.

#### 2.5.2 Détection à travers le crâne

Afin de s'approcher des propriétés acoustiques des tissus, nous avons cherché à générer et détecter des bulles dans un gel d'agar. Dans un tel gel, détecter le signal des bulles crées par une impulsion acoustique de forte puissance est une gageure car l'enregistrement du signal de la bulle est masqué par la rétrodiffusion de l'impulsion excitatrice de puissance. Afin d'améliorer le rapport signal sur bruit, les signaux calculés avec la simulation sont émis deux fois (Figure 47) :

- à basse puissance (20% de l'amplitude maximale)
- puis à forte puissance (amplitude maximale).

La pression acoustique obtenue au foyer à basse puissance est mesurée avec un hydrophone derrière le crâne. Son amplitude est de 0.6 MPa. Cette impulsion acoustique est focalisée dans un gel d'agar et les échos rétrodiffusés par le milieu sont enregistrés lors d'une phase de détection passive qui suit l'excitation (Figure 47 et Figure 48 a)). Ces signaux sont interprétés comme provenant des réflexions sur le crâne et/ou résultant de la présence naturelle de diffuseurs structurels dans le gel (liés à des inhomogénéités locales). Aucun signal correspondant à un diffuseur fort et pouvant être utilisé directement dans le processus de retournement temporel n'est identifié. Ces signaux de détection sont considérés comme les signaux de référence : ils sont enregistrés dans le milieu non nucléé, c'est-à-dire sans bulle de cavitation induite.



Figure 47 : Schéma de détection et d'enregistrement des émissions acoustiques d'une bulle

A l'amplitude maximale d'excitation, la pression acoustique au foyer atteint derrière le crâne 3 MPa en pic négatif. Un front d'onde cohérent peut être identifié sur les signaux enregistrés pendant la détection passive (Figure 47 et Figure 48 b)). Celui-ci est encore plus visible lorsque l'on soustrait, avec compensation d'amplitude, les signaux de référence enregistrés précédemment (Figure 48 c)). On peut remarquer que du fait de la géométrie sphérique du réseau les signaux enregistrés ont des temps d'arrivée proches.



Figure 48 : Signaux de détection passive à travers le crâne pour : une excitation à basse amplitude (a), à amplitude maximale (b). La différence après correction d'amplitude (c). Les signaux enregistrés sont présentés au dessus en échelle de gris. L'échelle est adaptée à chaque sous-figure.

Le milieu étant statique entre les deux insonifications, la différence entre les signaux de détection passive est signe qu'une nouvelle source acoustique a été générée dans le milieu.

#### 2.5.3 Correction d'aberration en régime harmonique

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

#### 2.5.4 Comparaison des techniques de focalisation

La focalisation adaptative en régime harmonique obtenue avec la signature de bulle est comparée à celles obtenues avec la simulation numérique, et en utilisant l'hydrophone comme source acoustique. Pour ces deux dernières méthodes, la correction d'aberration en régime harmonique est déduite des signaux impulsionnels, comme décrit dans 2.5.3. La méthode utilisant l'hydrophone comme source acoustique est considérée comme étant la référence absolue (« Gold standard ») pour la focalisation adaptative par retournement temporel. C'est en effet une méthode entièrement expérimentale qui ne souffre donc pas des erreurs liées à la modélisation et au repositionnement du crâne.

Les champs acoustiques mesurés sont présentés sur la Figure 49.

Sans correction d'aberration, c'est-à-dire en excitant les éléments du réseau en phase (Figure 49a)), le maximum de pression acoustique est mesuré 6mm en arrière du point focal géométrique. L'amplitude correspondant à ce maximum est de plus 2.5 fois plus faible (42%) que celle accessible avec la focalisation optimale (Figure 49 d)). La comparaison de la forme des tâches focales fait d'autre part apparaître que celle obtenue sans correction d'aberration est très distordue et étendue. La correction de phase déduite de la simulation restore la position du focus au centre géométrique du réseau (Figure 49b)). L'amplitude du maximum de pression atteint 83% de la pression optimale. Cependant, la tâche focale est asymétrique. En utilisant une signature de bulle, la forme de la tâche focale obtenue est similaire à celle obtenue avec la focalisation optimale (Figure 49c)).



Figure 49 : Comparaison des corrections d'aberration en régime harmonique obtenues à partir de : (a) sans correction, (b) la simulation numérique basée sur les images rayon X, (c) une signature de bulle, (d) l'utilisation de l'hydrophone. La colonne de gauche présente les signaux transmis, celles du centre et de droite, les champs de pression obtenus respectivement dans le plan focal de la sonde et dans le plan xz (pour y=0). Le foyer de la sonde a pour coordonnées (x,y,z)=(0,0,0). Les amplitudes de pression acoustique sont normalisées par rapport au maximum atteint avec la focalisation de référence (hydrophone).

L'amplitude et la position du maximum de pression obtenu dépendent de la signature de bulle enregistrée. Une étude statistique a donc été conduite (60 générations de bulles et repropagation) et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 1.

Correction d'aberration en régime harmonique basée sur	Rati	o de	Erreur de positionnement	
	la pression optimale	l'intensité optimale	1	
Sans correction	42%	18%	≈6 mm	
Simulation	83%	69%	Référence	
Signature de bulle	97.5±1.1%	95%	1.1±0.7mm	
Hydrophone	Référence	Référence	Pas d'erreur	

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

Cette étude *in vitro* montre ainsi que pour une application de thérapie thermique ultrasonore transcrânienne à 1MHz, une correction optimale des aberrations de phase pour focaliser au foyer géométrique du réseau de thérapie peut être obtenue de manière non-invasive en combinant une

première correction calculée numériquement à partir d'un modèle acoustique du crâne, et la génération d'une bulle.

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

#### 2.6 Cavitation et cerveau : un nouvel enjeu

Au cours des différents projets, la cavitation acoustique s'est progressivement imposée comme un point clef. Elle est en effet le point de départ de la méthode de focalisation transcrânienne par 'étoile acoustique', où elle est induite par application d'ultrasons impulsionnels. Elle est de plus potentiellement à l'origine des hémorragies constatées dans l'étude TRUMBI, où elle peut être générée par l'application d'ultrasons continus de basse fréquence. Or les seuils d'apparition de la cavitation *in vivo* restent à l'heure actuelle peu documentés. Dans le cadre de la thèse de Jérôme Gâteau, nous avons donc cherché à développer une nouvelle technique de détection de cavitation de haute sensibilité applicable *in vivo*. Nous avons utilisé cette technique *in vitro* dans le muscle de brebis *ex vivo*, le sang de porc et de brebis et *in vivo* dans le cerveau de brebis, afin de déterminer les seuils de cavitation acoustique dans ces milieux biologiques.

#### 2.6.1 Nouvelle technique de détection de cavitation

#### 2.6.1.1 Rappel : état de l'art

Les méthodes optiques d'observation directe ou par strioscopie du milieu permettent d'atteindre des résolutions spatiales inférieures au micromètre, et donc de distinguer des bulles uniques (par contraste d'indice de réfraction entre air et eau). De plus l'utilisation de caméras ultrarapides (jusqu'à 25 millions d'image par seconde avec la Brandaris 128 (www.brandaris128.nl) permet de résoudre temporellement la dynamique des bulles. Il n'y a par ailleurs pas d'interférence entre la méthode optique de détection et le phénomène de création de bulles. Ces techniques permettent donc une étude poussée des phénomènes liés à la cavitation. Elles requièrent cependant l'utilisation d'un milieu transparent optiquement, ce qui exclu la plupart des tissus animaux, qui sont diffusant optiquement. Pour réaliser la détection d'évènements de cavitation induits acoustiquement en profondeur dans les tissus biologiques (> 4cm), une méthode acoustique et à des fréquences courantes en acoustique médicale (jusqu'à environ 7MHz) est le plus appropriée. Les méthodes de détection acoustique se divisent en deux classes : détection passive et détection active. La détection active utilise la bulle en tant que diffuseur fort. La détection de cavitation inertielle avec cette méthode nécessite donc que l'onde de détection sonde le milieu alors que la bulle se forme. L'influence de cette onde de détection sur les valeurs de seuil d'apparition de la cavitation, même à haute fréquence [16], a été démontrée. Pour éviter ce biais, la détection active est généralement utilisée pour détecter des bulles libres ou en régime de cavitation stable. Dans les tissus biologiques, la formation de zones hyperéchogènes sur les images B-mode a été reliée à la génération de bulles [17] en utilisant des barrettes de transducteurs multiéléments. Ce critère est très utilisé pour détecter l'apparition de cavitation in vivo, notamment en thérapie. Il requiert cependant que les bulles formées soient suffisamment grosses et/ou nombreuses pour être plus échogènes que les diffuseurs du milieu présents dans la même zone. Pour la détection acoustique, un transducteur unique est généralement utilisé, préfocalisé ou non. Cependant, l'utilisation d'un transducteur unique pour la détection active conduit à un seuil de détection surévalué, par rapport à l'utilisation simultanée de plusieurs transducteurs. C'est particulièrement vrai si le transducteur est non-focalisé [ 16 ], car la sensibilité est alors moindre. En revanche, Rabkin et al [ 17 ] ont également montré qu'une détection passive de la cavitation, même avec un transducteur non focalisé, est plus sensible que la visualisation de l'apparition d'une zone hyperéchogène car la faible échogénéicité des petites bulles de cavitation est masquée par le speckle ultrasonore en provenance des tissus eux-mêmes.

En résumé, les méthodes de détection acoustique utilisées classiquement dans les tissus biologiques (imagerie B-mode classique en actif, et détection avec un monoélément en passif) sont en général peu sensibles à des évènements de cavitation individuels à cause de la présence de diffuseurs dans le milieu.

Nous avons proposé plusieurs méthodes pour améliorer la sensibilité, et se rapprocher de la détection d'évènements individuels de nucléation de bulles et de cavitation. Elles seront utilisées ici pour détecter des évènements générés par des excitations courtes (quelques cycles).

### 2.6.1.2 Apports de la détection combinée active/passive par imagerie ultrarapide

Afin d'augmenter la sensibilité et de pouvoir localiser les éléments de cavitation dans les tissus, nous avons choisis d'utiliser des réseaux de détection multi éléments, en l'occurrence une barrette échographique de fréquence centrale 5 MHz. La localisation des évènements de nucléation peut être alors réalisée en détection passive ou active. Afin de bénéficier des avantages de chaque technique, nous avons proposé d'implémenter les imageries passives et actives et de les utiliser toutes deux dans l'analyse des résultats. L'implémentation de l'imagerie active est directe en utilisant une imagerie B-mode par exemple. En imagerie passive, différents algorithmes ont été utilisés récemment pour localiser des évènements de cavitation [18],[19]. Contrairement à ces algorithmes basés sur des repropagations numériques et une intégration temporelle importante des signaux (qui dégrade la résolution axiale de l'image), nous avons choisit de ne pas sacrifier la résolution axiale, et avons préféré une méthode de synchronisation précise de l'imagerie avec les des signaux excitateurs générant la cavitation.

De plus, les événements de cavitations étant transitoires et potentiellement très brefs (moins de 10ms), nous avons proposé d'utiliser des séquences d'imagerie ultrasonores ultrarapides : en effet, en imagerie active B-mode standard, la formation des lignes de l'image est réalisée séquentiellement et non simultanément, permettant typiquement la réalisation de 30 images par seconde. Nous proposons ici de réaliser une acquisition simultanée en utilisant une technique d'imagerie active ultrarapide mise au point au laboratoire [20]. Cette technique est basée sur l'émission d'ondes planes dans le milieu et

permet d'obtenir une image B-mode complète de la zone à chaque émission. La détection active peut donc intervenir directement après l'excitation haute amplitude du milieu et elle est capable de détecter les bulles formées avant leur potentielle dissolution. Ce type d'émission permet d'autre part d'atteindre des cadences d'imagerie jusqu'à 20 000 images par secondes (suivant la profondeur). Elle offre donc en sus la possibilité de suivre les bulles au cours de la dissolution.

#### 2.6.1.3 Amélioration du niveau de détection actif

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

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

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

#### 2.6.2 Systèmes expérimentaux et méthodes

Un système comportant un transducteur mono-élément focalisé (fréquence centrale 660kHz) et un détecteur multiélément linéaire sont pilotés par un prototype V1 d'imagerie développé par SuperSonic Imagine (Aix en Provence, France).

Le détecteur est placé sur le coté de façon à ce que le point focal du transducteur de thérapie soit dans le plan médian du détecteur linéaire (Figure 50).



Figure 50 : Schémas et photos du système confocal : mono-élément focalisé de fréquence centrale : 660kHz avec la barrette associée.

#### 2.6.2.1 Etude de la cavitation acoustique dans du muscle ex vivo

Une première série d'expériences a été menée pour démontrer la faisabilité de la technique en milieu diffusant en vue de préparer les campagnes *in vivo*.

Plusieurs pièces musculaires ont été prélevées sur des brebis moins d'une heure après leur sacrifice. Ils ont une épaisseur typique de 5 cm, les autres dimensions étant de l'ordre de 10 cm. Ces morceaux nous sont fournis gracieusement par l'équipe de l'IMM Recherche et proviennent d'animaux sacrifiés à l'issu d'études précliniques, telles que celles que nous avons conduites dans ce centre d'expérimentation animale dans le passé, concernant la thérapie du cerveau (brebis et singes).

Chaque pièce anatomique est ensuite placée avec une petite quantité de sérum physiologique dans un sac plastique pour emballage sous vide. Une machine à emballer sous vide (Figuine, FI.VS50) aspire ensuite l'air contenu dans le sac et le scelle. Les échanges gazeux avec le milieu extérieur sont ainsi rendus impossibles une fois le morceau emballé. Les tests sont effectués sur les échantillons dans leur sac scellé et immergés dans de l'eau dégazée.

Le ciblage avec cette géométrie peut se faire en superposant la tâche focale du transducteur de puissance sur l'image B-mode, comme présenté sur la Figure 51. Afin de pouvoir suivre l'évolution de l'évènement de cavitation et de pouvoir exploiter au maximum les informations d'origine active et passive, chaque tir effectué par le transducteur focalisé est suivi par une succession ultrarapide d'imageries actives et passives alternées.



Figure 51 : (Morceau de muscle ) B-mode standard en niveaux de gris. La détection est réalisée entre les deux lignes pointillées blanches verticales. La tache focale du monoélément peut être utilisée ici pour le ciblage, elle est tracée en contours de couleur. Les contours représentent les limites à de la tâche focale dans le plan d'imagerie de 0 dB jusqu'à -6 dB (du blanc au rouge)

L'exemple typique donné sur la Figure 52 illustre la difficulté de détecter un évènement de cavitation par visualisation directe d'images active : les images avant nucléation et juste après nucléation (par imagerie ultrarapide) paraissent identiques à l'œil nu.



Figure 52 : Exemple typique de l'évolution des images B-mode avant création d'une bulle de cavitation (à gauche) et après création (à gauche). Seule la soustraction cohérente des deux images permet de mettre en évidence l'évènement de cavitation.

Seule la soustraction cohérente des deux images permet de mettre en évidence l'évènement de cavitation. L'utilisation d'une cadence ultra-rapide est particulièrement adaptée à l'application in vivo de ces imageries de soustraction car à une cadence de plus de 1000 images par secondes, les mouvements naturels des tissus sont faibles d'une image à l'autre. Dans la suite, les images actives de

soustractions seront systématiquement présentées sous la dénomination ADC (pour images <u>a</u>ctives de <u>d</u>étection de <u>c</u>hangement, ou <u>a</u>ctive <u>d</u>etection <u>c</u>hange).

Les images de détection correspondant à quatre tirs successifs par détecteur focalisé sont présentées sur la Figure 53. On observe une bonne correspondance entre les images passives et actives. Le contour de la tâche focale à -6dB du monoélement est superposée (en rouge) aux images passives et ADC, et montre que les événements de cavitation sont tous inclus dans la tâche à -6dB.



Figure 53 : (Morceau de muscle) Images de détections liées aux différentes excitations. (a) image passive synchronisée. (b) seconde image active sans soustraction de la référence et (c) image ADC correspondante après chaque excitation. La position du point focal est indiquée par un losange noir ou blanc. Pour (a) et (b) on ajoute la tache focale à -6dB en rouge. Les amplitudes des images sont normalisées par rapport au maximum de la série.

Grâce à la cadence d'imagerie atteinte, il est possible de suivre l'évolution de l'amplitude de diffusion sur les images ADC (Figure 54). On constate sur cet exemple qu'après chaque tir les amplitudes de diffusion décroissent jusqu'à atteindre le niveau de base avant l'arrivée du tir suivant. Cependant, des bulles sont reformées aux positions de bulle 2, 3 et 4 par les tirs successifs.



Figure 54 : (Morceau de muscle) Evolution de l'amplitude de diffusion des régions identifiées sur la Figure 53. Les tirs de forte amplitude sont indiqués par les traits verticaux.

La mise au point de cette technique et sa validation dans des gels de gélatine (non présentés ici) ainsi que dans du muscle de brebis a été accepté pour publication dans IEEE TUFFC en décembre 2010[21]. Elle permettait de poser les bases pour une évaluation du seuil d'apparition de bulles *in vivo*.

#### 2.6.2.2 Evaluation du seuil de cavitation acoustique dans le sang

Pour notre étude, les échantillons de sang sont prélevés sur des animaux (brebis et porc) par l'équipe de l'IMM Recherche, à l'issu d'études scientifiques et juste au moment du sacrifice de l'animal. De l'héparine est injectée à l'animal avant le prélèvement, à raison de 2 mg/kg. Cette substance a de puissantes propriétés anticoagulantes. Le sang ainsi traité ne coagulera pas. Avant d'être insonifié, le sang est reconditionné dans un préservatif de latex d'épaisseur 65µm, lavé à l'eau pour éliminer le lubrifiant. L'échantillon est ensuite immergé dans une cuve remplie d'eau dégazée à température ambiante, en regard du système ultrasonore précédemment décrit, de manière à ce que le point focal du monoélément se situe loin des parois (Figure 55). Les parois présentent en effet des sites potentiels de nucléation (crevasses stabilisant de nucléi gazeux) qui lorsqu'ils sont excités forment des bulles pour des pressions négatives plus faibles que dans le volume de sang. Une insonification proche des parois fausse donc les mesures.



Figure 55 : B-mode standard. La détection de bulle est réalisée entre les deux lignes pointillées blanches verticales. Le point focal du monoélement est marqué par un losange blanc et permet un ciblage.

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

Les excitations de haute amplitude sont générées en utilisant un amplificateur 5kW et un signal de consigne composé de deux cycles à 660kHz. Les formes d'ondes mesurées dans l'eau à l'interféromètre hétérodyne au foyer du monoélément sont données sur la Figure 56. On fait varier l'amplitude du pic négatif entre 1.6 MPa et 15.8MPa soit sur une décade.



Figure 56 : Formes d'onde utilisées pour insonifier les échantillons de sang (mesure dans l'eau). Elles sont obtenues au point focal de l'élément focalisé pour une excitation de 2 cycles. Les formes d'onde résultent de la moyenne sur 15 acquisitions successives. Les valeurs des pics de pression négative sont données en ordonnée.

Malgré la cadence ultra-rapide, le sang est perpétuellement en mouvement et les images échographiques peuvent fluctuer d'une acquisition à l'autre. Pour gagner en rapidité de traitement, vu

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

#### 2.6.2.3 Probabilité de nucléation d'une bulle

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

Un estimateur de la probabilité de nucléation de bulle pour un pic de pression négative fixé est donc donné par le nombre d'acquisitions ayant conduit à un succès sur le nombre d'acquisitions total à cette amplitude d'excitation. On évalue l'intervalle de confiance à 95% pour cet estimateur. Vu le petit nombre de réalisations que l'on considère (<<1000), nous utilisons une méthode basée sur une loi binomiale non asymptotique et un algorithme de calcul mis à disposition sur internet par le Southwest Oncology Group Statistical Center (http://www.swogstat.org/stat/public/binomial\_conf.htm).

#### 2.6.2.4 Résultats

La probabilité de nucléation de bulles en fonction de la valeur du pic de pression négative atteinte au foyer du monoélément est tracée sur la Figure 57 pour le sang de brebis et pour le sang de porc. Au total, 779 acquisitions ont été réalisées pour le sang de porc, et 282 acquisitions pour le sang de brebis.



Figure 57 : Probabilité de nucléation de bulles en fonction du pic de pression négative au point focal. L'estimation de la probabilité de nucléation est indiquée par un marqueur. Les barres d'erreurs symbolisent les intervalles de confiance à 95%.

Le nombre d'acquisitions réalisées pour le sang de brebis étant plus faible, les intervalles de confiance

sont plus grands. Ces données soulignent le caractère probabiliste de l'occurrence de la cavitation dans les milieux biologiques. On constate de plus que le seuil de probabilité de nucléation à 50% pour le sang de brebis (7.8MPa) est plus élevé que pour le sang de porc (3.4MPa). Ces résultats sont toujours en cours d'étude, mais on peut supposer que la différence entre les seuils de nucléation peut être d'ordre physiologique car les protocoles expérimentaux étaient identiques pour les échantillons de sang de porc et de brebis. Il apparaît dans la littérature que le phénomène d'agrégation érythrocytaire est faible voir indétectable dans le sang de brebis [22] alors qu'il est important dans le sang de porc que pour sang de brebis [22].

#### 2.6.2.5 Comparaison du seuil de nucléation en pression dans la littérature

Pour le sang entier, on trouve dans la littérature les seuils de nucléation acoustique de bulles suivants :

Type de sang	Conservation	Fréquence	Durée des excitations	Fréquence de répétition	Pression de première détection	Méthode de détection	Réf.
Humain, in vitro	Avec EDTA, issu d'une banque de sang, et prélevé deux	2.5 MHz	20 cycles	1 kHz	4 MPa 3 MPa	Active uniquement, sans soustraction : détecteur focalisé à 30MHz à 90° de l'axe du transducteur haute intensité.	[ 24]
	jours avant				(plasma seul)		
Humain, <i>in vitro</i> Avec (antico et utiliso 12h a prélèv	Avec EDTA (anticoagulant) et utilisé dans les	2.5 MHz	- 20 cycles	1 kHz	> 5.2 MPa		
	12h après le prélèvement	4.3 MHz			> 6.2 MPa		
Chien, Ai in vivo d	Anesthésié, et	1.8 MHz	$12 ms (2.10^4 cycles)$		24 MPa (1. 9 10 <sup>4</sup> W.cm <sup>-2</sup> ) Extrapolation linéaire	Active uniquement sans soustraction : B-mode standard à 5MHz et Power Doppler à 6MHz	[ 25]
	d'isoflurane		250 ms (4.5 10 <sup>5</sup> cycles)	-	11 MPa (4300 W.cm <sup>-2</sup> ) Extrapolation linéaire		

On note que les pressions pour lesquelles les premières bulles sont détectées dans l'étude menée *in vitro* sur du sang humain de banque [24] sont du même ordre de grandeur de celles mesurées dans nos expériences. C'est l'étude qui se rapproche le plus de la notre car le sang est conservé plus de 48 h, et les insonifications sont brèves.

Pour les études sur du sang plus frais ou in vivo, les pressions pour lesquelles les premières bulles sont

détectées sont supérieures à celles mesurées dans nos expériences. Aucune interprétation physiologique de la différence entre les seuils trouvés pour le sang frais et de banque n'est donnée dans [25]. Pour l'étude sur le chien *in vivo* les pressions et les durées d'insonification données sont proches de celles conduisant à du « boiling » *in vitro* [26]. Il se peut donc que le mécanisme générant les bulles soit l'augmentation de température plutôt que le niveau de pression acoustique. Pour les deux études, les auteurs mettent en avant leur faible niveau de sensibilité attribué à la présence de diffuseurs (globules rouges) dans le sang qui masquent les bulles. Aucune méthode de soustraction pour s'affranchir des signaux liés au milieu non nucléé n'est utilisée.

Il est difficile de comparer les résultats de notre étude aux données disponibles dans la littérature, car les conditions expérimentales et les échantillons de sang diffèrent. Cependant, la plus grande sensibilité de notre méthode pourrait expliquer en partie les amplitudes de pression acoustique plus faibles pour lesquelles des bulles sont détectées. Cette sensibilité accrue s'explique par la méthode utilisée : à des cadences ultrarapides il est possible, pendant la phase de nucléation d'enregistrer les émissions acoustiques, et pendant la phase transitoire de dissolution rapide, d'utiliser des séquences de soustraction de champs ultrasonores entre deux tirs consécutifs pour l'ensemble du champ de vue bidimensionnel.

#### 2.6.3 Expérimentation *in vivo* sur cerveau de brebis :

Pour déterminer *in vivo* la pression acoustique négative à atteindre à travers le crâne afin d'induire des évènements de cavitation et générer à distance des sources acoustiques, nous avons étudié la nucléation de bulles dans des tissus cérébraux *in vivo* sur huit brebis anesthésiées et trépanées. Le projet a été financé par la Fondation de l'Avenir pour la Recherche Médicale Appliquée et les expériences sur animaux se sont déroulées en bloc de chirurgie à l'IMM recherche. Ces expériences ont nécessité la collaboration avec des personnes issues de différentes spécialités médicales : Anne-Laure Boch et Dorian Chauvet (neurochirurgie, AP-HP Groupe hospitalier Pitié–Salpêtrière), et l'équipe de l'IMM recherche (chirurgie vétérinaire et anesthésie). Huit brebis ont été traitées au total. Le crâne des brebis est épais (5–6 mm, similaire à l'homme adulte). Les aberrations et l'atténuation des ultrasons par l'os sont donc fortes pour les fréquences ultrasonores utilisées. Afin de mieux évaluer les pressions acoustiques in situ, on choisit de s'affranchir de la barrière osseuse en réalisant une craniotomie pariétale, évitant les sinus frontaux et découvrant une surface maximale de l'encéphale (Figure 58(a)). Celle-ci est réalisée par un neurochirurgien, et conduit à une ouverture de 6 cm de diamètre environ. La surface du transducteur focalisé et celle du réseau linéaire de détection

sont immergées dans de l'eau dégazée.



Figure 58 : Etapes de la mise en place du montage expérimental: (a) encéphale recouvert par la craniotomie, (b) couplage acoustique avec le cerveau réalisé au moyen de gel Centographique et d'un bain d'eau dégazée, (c) positionnement du système confocal.

Le positionnement des systèmes confocaux se fait ensuite au moyen d'un bras mécanique (Figure 58(c)). Les expériences de génération de bulles se déroulent sur une durée de 5 heures environ par animal.

#### 2.6.3.1 Apport in vivo de la soustraction d'image

Une image de référence est réalisée juste avant un tir ultrasonore de puissance destiné à créer une bulle de cavitation. Grâce à la soustraction de cette image de référence à chacune des images réalisées après le tir, il est possible d'atteindre une sensibilité suffisante pour détecter la génération d'une bulle unique, représenté en couleur sur la Figure 59 (droite). Sans soustraction d'image, la bulle est invisible après sa nucléation, masquée par les diffuseurs acoustiques du cerveau.



Figure 59 : Image échographique avant tir de haute intensité ultrasonore (gauche) et bulle de cavitation détectée après le tir (droite)

La puissance du tir ultrasonore qui crée la bulle de cavitation est variée d'un tir à l'autre afin de déterminer l'amplitude de pression nécessaire à la création de bulles de cavitation *in vivo*. A basse puissance, aucune bulle n'est créée. Lorsque la puissance augmente, une bulle (Figure 59) ou plusieurs bulles (Figure 60) peuvent être crées.



Figure 60 : résultats expérimentaux : création de 2 bulles de cavitation (gauche) et 3 bulles de cavitation (droite)

#### 2.6.3.2 Seuil de cavitation

Il est difficile d'obtenir des estimations précises de la probabilité de nucléation de bulle dans les tissus cérébraux avec ce système car le nombre de positions indépendantes par cerveau est faible. La Figure 61 présente les résultats obtenus en regroupant uniquement les acquisitions constituant une première insonification sur une position donnée. Un total de 120 acquisitions est pris en compte ici.



Figure 61 : Probabilité de nucléation de bulles en fonction du pic de pression négative au point focal. L'estimation de la probabilité de nucléation est indiquée par un marqueur. Les barres d'erreurs symbolisent les intervalles de confiance à 95%.

En ce qui concerne l'influence des structures anatomique du cerveau sur la probabilité de nucléation, les acquisitions réalisées ne nous permettent pas de mettre en évidence une dépendance du seuil avec la position ciblée. On note cependant que lorsque que le point focal se situe proche d'une zone fortement vascularisée (détectée sur des images « power doppler »), les évènements de nucléation détectés se situent généralement en dehors de cette zone.

On observe, comme dans le cas du sang, que la probabilité de nucléation ne passe pas brutalement d'une probabilité nulle à une probabilité certaine lorsque la pression négative au foyer diminue. On peut donc en déduire que les tissus cérébraux vivants ne comportent pas une concentration importante d'un seul type de nucléi.

On constate d'autre part que pour détecter des évènements de nucléation de façon répétée, nous avons été conduits à utiliser des pressions négatives extrêmes en ultrasons médicaux et qui ne sont atteintes d'ordinaire qu'en thérapie et dans les régimes d'histotripsie et de lithotripsie. On note d'autre part que la pression acoustique négative nécessaire pour atteindre une probabilité de 50% est plus de deux fois plus élevée que dans le sang de brebis *in vitro*.

Nous avons également procédé à des acquisitions multiples en une même position afin d'augmenter la statistique. L'amplitude des excitations de forte amplitude est augmentée d'une acquisition à l'autre jusqu'à ce qu'un évènement de nucléation soit détecté. L'augmentation du pic de pression négative d'une acquisition à l'autre suit la succession : [-12.7MPa, -15MPa, -17.2MPa, -19.3MPa, -21.5MPa, et -22.4MPa] (mesure dans l'eau). Pour chaque acquisition un nombre restreint ( $\leq$ 16) de tirs est utilisé afin d'impacter le moins possible sur le milieu si aucun évènement de nucléation n'est détecté.

L'estimation de la probabilité ainsi réalisée est représentée sur la Figure 62 (courbe rouge). Elle est comparée avec la probabilité estimée lorsque l'on considère uniquement les premières insonifications sur des positions indépendantes.



Figure 62 Comparaison des estimations de probabilité de nucléation de bulles réalisées pour des premières insonifications (évènements indépendants, Figure 61), et à partir des données issues des acquisitions utilisant des rampes de pression.

On constate que les deux estimations de la probabilité sont compatibles. Le seuil de nucléation pour une position est donc vraisemblablement indépendant des excitations d'amplitude de pression inférieure.

#### 2.6.4 Conclusion de l'étude sur la cavitation acoustique

Ces expérimentations ont permis de révéler un seuil d'apparition de cavitation dans le cerveau extrêmement élevé *in vivo* (environ 40MPa, extrapolation linéaire) pour des signaux ultrasonores impulsionnels (2 périodes). De septembre 2009 à juin 2010, des centaines de tirs ont été réalisés en différents endroits des cerveaux de chacun des animaux.

Ces signaux impulsionnels correspondent aux signaux initialement envisagés pour créer une bulle de cavitation destinée à guider le traitement ultrasonore (étoile acoustique). Les résultats ainsi obtenus dans ce présent projet sont donc cruciaux : ils montrent qu'il n'est pas envisageable de créer de telle bulles dans un cerveau uniquement par utilisation da cavitation acoustique, mais qu'au contraire il faudra utiliser des promoteurs, comme des agents de contrastes ultrasonores ou des gouttelettes vaporisables acoustiquement (connues sous le nom de acoustic droplet vaporization). Il est tout à fait envisageable injecter de tels promoteurs.

D'autre part, les signaux impulsionnels utilisés dans ce projet correspondent également aux signaux utilisés en échographie en routine clinique. Une conséquence indirecte mais très importante du projet consiste donc à mettre en évidence que le seuil de sécurité actuellement recommandé par la législation pour l'imagerie du cerveau est très faible en comparaison du seuil de pression correspondant à l'apparition de la cavitation *in vivo*. D'un point de vue pratique et par mesure de précaution vis-à-vis d'induction de cavitation inertielle dans les tissus humains, la FDA (Food and Drug Administration,

organisme de norme américain) impose à l'heure actuelle (2010) que, pour les échographes diagnostiques, l'index mécanique n'excède pas 1.9.

Rappelons que l'index mécanique est définit par

$$MI = \frac{\left|P_{neg}\right|}{\sqrt{f_c}}$$
 Eq. 28

Avec  $P_{neg}$  le pic de pression négatif en MPa, et  $f_c$  la fréquence centrale de l'onde ultrasonore en MHz. Pour une fréquence centrale de 660kHz, et un indice mécanique de 1.9, on obtient ainsi un pic de pression négatif de : ~ -1.5MPa. Des évènements de nucléation ont pu être observés *in vitro* sur du sang de porc avec un tel niveau de pression négative. Cependant *in vivo* des pressions négatives bien plus fortes ont dû être utilisées pour détecter des évènements de nucléation. Des évènements de nucléation ont en effet pu être détectés seulement pour des pressions négatives  $\leq$  -12.7MPa, soit un index mécanique supérieur à 15.

#### 2.7 Thérapie du foie par ultrasons

En parallèle à l'axe de recherche 'cerveau', j'ai également travaillé sur la thérapie du foie par ultrasons. Nous avons en particulier cherché à améliorer la précision du traitement par deux moyens :

- suivi ultrasonore du mouvement de respiration et compensation de ce mouvement
- focalisation entre les cotes, en prenant soin de ne pas insonifier sur les côtes pour éviter leur échauffement excessif et inutile.

## 2.7.1 Suivi ultrasonore du mouvement de respiration et compensation de ce mouvement

#### 2.7.1.1 Principe

Le principe de la mesure ultrasonore en trois dimensions du déplacement d'échantillons échogènes a été développé au laboratoire dans la thèse de Mathieu Pernot. Elle repose sur quatre estimations de déplacements axiaux réalisés dans quatre directions différentes, selon le schéma de la Figure 63. Trois sont théoriquement nécessaires mais l'ajout d'une quatrième offre plus de précision ; de plus, lorsque le déplacement est perpendiculaire à l'axe d'une sous-ouverture, cette dernière ne peut estimer le déplacement.



Figure 63 : Principe de la détection de mouvement.

La technique a été implémentée sur le prototype de thérapie du cerveau (visible pour rappel sur la Figure 64).



Figure 64 : Prototype d'hyperthermie (à gauche vue d'ensemble, à droite : distribution semi-aléatoire des transducteurs sur la face avant)

Quatre sous-ouvertures de transducteurs sont définies sur le réseau, positionnées comme le montre la Figure 63. Plusieurs éléments sont utilisés pour chaque sous-ouverture afin que les faisceaux émis soient préfocalisés.

Une impulsion ultrasonore est tout d'abord focalisée dans le tissu par l'une des sous-ouvertures, puis l'onde rétrodiffusée en provenance de la distribution aléatoire de diffuseurs (speckle) est reçue par l'élément central de la même sous-ouverture. Ainsi de suite pour toutes les sous-ouvertures. Ces quatre différents signaux sont alors stockés en mémoire et le processus est réitéré 100 ms plus tard. On choisit une seule réception par sous-ouverture pour diminuer le temps de traitement par la boucle de calcul.

Chaque sous-ouverture estime ainsi le déplacement axial d'ensemble le long de sa direction normale, c'est-à-dire la projection du vecteur déplacement  $\vec{d}(dx, dy, dz)$ , en vert sur la Figure 63, selon la direction de propagation de l'impulsion ultrasonore  $\vec{a}_i(a_{xi}, a_{yi}, a_{zi})$  où i est le numéro de la sous-ouverture.

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

$$t_{i} = \frac{2}{c} \left( a_{xi} d_{x} + a_{yi} d_{y} + a_{zi} d_{z} \right)$$
 Eq. 29

où c est la célérité du son dans le tissu biologique. Après estimation de tous les décalages temporels par inter-correlation, le système d'équation 4 est pseudo-inversé afin de remonter au déplacement élémentaire.

Nous avons mené des expérimentations *in vivo* sur des porcs en 2006 et 2007 lors de la thèse de Fabrice Marquet que j'ai codirigé avec Mickael Tanter. La Figure 65a) montre le dispositif expérimental et la Figure 65b) présente les mouvements respiratoires mesurés en profondeur dans les

tissus, à 4cm de la surface de la peau : les déplacements sont mesurés à 3 dimensions, la courbe rouge correspondant au mouvement supérieur-inférieur, la courbe bleue au mouvement latéral et la courbe verte au mouvement antérieur-postérieur). Contrairement aux marqueurs traditionnellement utilisés, cette technique permet de mesurer non seulement les mouvements en surface mais également les mouvements des organes et des tissus à l'intérieur du corps.



Figure 65 : détection des mouvements par ultrasons : a) dispositif expérimental : sur la gauche, le réseau de thérapie avec son système de couplage. Sur la droite, l'animal est préparé, du gel échographique lui est appliqué sur l'abdomen pour assurer une meilleure transmission des ultrasons b) mouvements respiratoires à 4cm dans les tissus (déplacements à 3 dimensions, une couleur par axe : Courbe rouge :mouvement supérieur-inférieur. Courbe bleue : mouvement latéral. Courbe verte : mouvement antérieur-postérieur)

Une publication dans International Journal of Hyperthermia a été publiée sur ces expériences [34]. Afin d'estimer l'erreur commise dans ces expérimentations, ces déplacements mesurés ont été ensuite reproduits en cuve au laboratoire en déplaçant des échantillons de foie avec des moteurs. Ces données déterministes mais réalistes nous ont permis d'évaluer la précision de l'évaluation du déplacement :  $0.091 \text{ mm} \pm 0.097$ . L'erreur maximale était de 0,4mm.

Nous avons également utilisé ces données pour tester notre capacité à compenser les mouvements lors d'une chauffe ultrasonore. La Figure 66 démontre l'efficacité de la correction. Différents traitements de 10s ont été utilisés, de puissance croissante de droite à gauche, en haut avec la correction de mouvement et en bas sans correction. Avec correction de mouvement, une nécrose localisée est visible pour chaque tir et à puissance maximale on remarque un trou, significatif de l'apparition de bulles d'air au cours de la chauffe, probablement dues à l'ébullition des tissus. Sans correction, aucune nécrose n'est visible pour les faibles puissances, et les nécroses obtenues à plus forte puissance ne sont plus sphériques mais oblongues en raison du déplacement des tissus.



Figure 66 : Expériences in vitro de focalisation transcostale avec et sans correction de mouvement : deux séries de tirs d'amplitude variable (de 60% à 30% de la puissance maximale de gauche à droite). La ligne supérieure est réalisée avec correction de mouvement, la ligne inférieure sans correction. Le pied à coulisse mesure 1 cm.

D'autres séquences de thérapie ont été testées afin de vérifier la reproductibilité et tester la possibilité de réaliser des nécroses larges avec cette technique. Photographie de gauche : nécroses obtenues avec correction de mouvement. Séquence pour la ligne supérieure : 45% à 60% par pas de 5% pour 5 s d'exposition. Séquence pour les deux lignes inférieures : 30% à 45% par pas de 5% pour 15 s d'exposition. Photographie du milieu : Séquence identique à celle des deux lignes inférieures, sans correction de mouvement. Photographie de droite : Quatre séquences de traitement en spirale (avec correction à gauche, sans correction à droite), 30% d'amplitude, 5 s d'exposition par point. Les cercles noirs représentent la taille théorique des nécroses.



Figure 67 : Photographie de gauche : nécroses obtenues avec correction de mouvement. Séquence pour la ligne supérieure : 45% à 60% par pas de 5% pour 5 s d'exposition. Séquence pour les deux lignes inférieures : 30% à 45% par pas de 5% pour 15 s d'exposition. Photographie du milieu : Séquence identique à celle des deux lignes inférieures, sans correction de mouvement. Photographie de droite : Quatre séquences de traitement en spirale (avec correction à gauche, sans correction à droite), 30% d'amplitude, 5 s d'exposition par point. Les cercles noirs représentent la taille théorique des nécroses.

#### 2.7.2 Focalisation inter-costale

La présence des côtes a deux effets. Elles sont d'une part réfléchissantes et bloquent donc le passage des ultrasons. Il ne sert à rien d'envoyer de l'énergie sur les cotes puisque cette énergie n'ira pas jusqu'au point visé dans le foie. Les os sont d'autre part plus absorbants que les tissus mous. Les côtes vont donc fortement s'échauffer si elles sont insonifiées, et risquent de brûler les tissus environnant. Il est donc dangereux d'envoyer de l'énergie sur les cotes.

#### 2.7.2.1 Focalisation transcostale par imagerie pulse-echo

Afin, d'éviter d'insonifier les côtes, nous avons montré dans la thèse de Fabrice Marquet qu'il était possible par imagerie de déterminer la localisation des côtes. En éteignant les transducteurs en regard des côtes, on peut ainsi éviter d'envoyer de l'énergie sur les côtes, ce qui permet d'éviter les brûlures de la peau souvent observées cliniquement lors des traitements actuels [ 28 ],[ 29 ],[ 30 ]. Ceci est illustré dans la Figure 68.



Figure 68 : focalisation transcostale. A droite : sans correction, à gauche : extinction des transducteurs en regard des côtes (les cotes ne sont pas insonifiée)

#### 2.7.2.2 Focalisation transcostale automatique non invasive

Plus récemment, en collaboration avec Claire Prada, de l'Institut Langevin, nous avons proposé d'utiliser une variante de la méthode DORT (Décomposition de l'Opérateur de Retournement Temporel) afin de focaliser automatiquement entre les côtes (Figure 69).

Cette méthode de focalisation élégante repose sur l'acquisition de la matrice de réflexion **K** sur les côtes : le transducteur j de la barrette échographique enregistre le signal réfléchi sur les côtes quand le transducteur i de la barrette émet une impulsion ultrasonore. Cette matrice correspond à la matrice de propagation **H** présentée en première partie sur la focalisation par filtre inverse, mais en réflexion et non en transmission.


Figure 69 : Dispositif expérimental pour la méthode DORT appliquée à la focalisation transcostale.

L'ensemble des vecteurs singuliers de cette matrice de réflexion K correspond à tous les signaux qui focalisent à la surface des côtes. On projette donc les signaux d'émission qui seront utilisés en thérapie du foie sur l'espace orthogonal à l'espace des vecteurs singuliers pour obtenir des faisceaux qui focalisent dans le foie sans passer par les côtes.

$$A_{projected}(\omega) = A(\omega) - \sum_{i=1}^{i_{max}} (V_i^{\dagger}(\omega) A(\omega)) V_i(\omega)$$
 Eq. 30

Où *A* est une loi d'émission (typiquement une loi cylindrique),  $V_i$  est le i<sup>ième</sup> vecteur singulier et  $i_{max}$  l'index du dernier vecteur singulier associé avec les réflecteurs forts situés devant la barrette (c'est-àdire les côtes)



Figure 70 : Effet de la projection sur l'espace orthogonal : à gauche la loi cylindrique de départ ; à droite la même loi projectée

L'approche a été validée dans une géométrie 2D et elle est en cours de validation avec un réseau 3D. A deux dimensions, le gain sur l'efficacité du dépôt d'énergie au foyer par rapport au dépôt d'énergie sur les côtes est au minimum d'un facteur 20 et au maximum d'un facteur 100 selon la position des côtes devant le réseau. Ce travail s'inscrit dans le cadre de la thèse d'Etienne Cochard dirigée par Claire Prada et a mené à la publication [31].

# 2.8 Références

[1] F. J. Fry, J. E. Barger, 'Acoustical properties of the human skull', J. Acoust. Soc. Am., vol. 65, pp.1576-1590 (1978).

[2] Optimal adaptive focusing through heterogeneous media with the Minimally Invasive Inverse Filter

François Vignon, Julien de Rosny, Jean-François Aubry and Mathias Fink J. Acoust. Soc. Am. 122 (5), 2715-2724 (2007)

[3] Adaptive focusing for transcranial ultrasound imaging using dual arrays F. Vignon, J.-F. Aubry, M. Tanter, A. Margoum and M. Fink J. Acoust. Soc. Am. 120, 2737 2745 (2006)

[4] The Stokes relations linking time reversal and the inverse filter
F. Vignon, J.-F. Aubry, A. Saez, M. Tanter, D. Cassereau, G. Montaldo, and M. Fink
J. Acoust. Soc. Am. 119, 1335 (2006)

[5] Reflection and time-reversal of ultrasonic waves in the vicinity of the Rayleigh angle at a fluid-solid interface

François Vignon, Fabrice Marquet, Didier Cassereau, Mathias Fink, Jean-François Aubry and Pierre Gouedard, J. Acoust. Soc. Am. 118, 3145 (2005)

[6] Aubry, J.-F., Marsac, L., Pernot, M., Robert, B., Boch, A.-L., Chauvet, D., Salameh, N., Souris, L., Darasse, L., Bittoun, J., Martin, Y., Cohen-Bacrie, C., Souquet, J., Fink, M., Tanter, M., High intensity focused ultrasound for transcranial therapy of brain lesions and disorders, 31 (2) IRBM 87-91 (MAY 2010)

[7] Larrat B, Pernot M, Aubry JF, et al. MR-guided transcranial brain HIFU in small animal models, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY 55 (2) 365-388, JAN 2010

[8] Alexandrov, A. V., Molina, C. A., Grotta, J. C., Garami, Z., Ford, S. R., Alvarez-Sabin, J., Montaner, J., Saqqur, M., Demchuk, A. M., Moyé, L. A., Hill, M. D. and Wojner, A. W. (2004). "Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke." The New England Journal of Medecine 351: 2170-2178.

[9] Daffertshofer, M., Gass, A., Ringleb, P., Sitzer, M., Sliwka, U., Els, T., Sedlaczek, O., Koroshetz, W. J. and Hennerici, M. G. (2005). "Transcranial Low-Frequency Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia. Increased Risk of Hemorrhage With Combined Ultrasound and Tissue Plasminogen Activator. Results of a Phase II Clinical Trial." Stroke 36: 1441-1446.

[ 10 ] Baron C, Aubry J-F, Tanter M., Meairs S. and Fink M. Simulation of Intracranial Acoustic Fields in Clinical Trials of Sonothrombolysis, Ultrasound in Medicine and Biology, 35(7) : 1148-1158 (2009)

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

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

[13] K. R. Weninger, B. P. Barber, and S. J. Putterman Phys. Rev. Lett. 78, 1799–1802 (1997) Pulsed Mie Scattering Measurements of the Collapse of a Sonoluminescing Bubble

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

[15] Gateau J, Marsac L, Pernot M, et al. Transcranial Ultrasonic Therapy Based on Time Reversal of Acoustically Induced Cavitation Bubble Signature, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING 57 (1) 134-144, (JAN 2010)

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

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

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

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

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

[21] Gateau, Jerome; Aubry, Jean-Francois; Pernot, Mathieu; Fink, Mathias; Tanter, Mickael Combined passive detection and ultrafast active imaging of cavitation events induced by short pulses of high intensity ultrasound ; accepté pour publication dans IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL, 2010

[22] WINDBERGER, U; BARTHOLOVITSCH, A; PLASENZOTTI, R; et al., Whole blood viscosity, plasma viscosity and erythrocyte aggregation in nine mammalian species: reference values and comparison of data, EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY, 88 (3): 431-440, MAY 2003

[23] YOUNT, DE; YEUNG, CM; INGLE, FW, Determination of the radii of gas cavitation nuclei by filtering gelatine, JOURNAL OF THE ACOUSTICAL SOCIETY OF AMERICA, 65 (6): 1440-1450, 1979

[24] DENG, CX; XU, QH; APFEL, RE; et al., In vitro measurements of inertial cavitation thresholds in human blood, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 22 (7): 939-948, 1996

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

[ 26 ] CANNEY, MS; KHOKHLOVA, VA; BESSONOVA, OV; et al., Shock-induced heating and millisecond boiling in gels and tissue due to high intensity focused ultrasound, ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 36 (2): 250-267, FEB 2010

[27] PETERS, M; JASPERS-FAYER, F, A laboratory manual for dissection of sheep brain, THE UNIVERSITY OF GUELPH, 2002, http://131.104.216.80/faculty/peters/labmanual/PrintSheepBrain.html

[28] Wu F, Zhi-Biao W, Wen-Zhi C, Hui Z, Jin B, Jian-Zhong Z, Ke-Quan L, Cheng-Bing J, Fang-Lin X, Hai-Bing S, Extracorporeal High Intensity Focused Ultrasound Ablation in the Treatment of Patients with Large Hepatocellular Carcinoma Annals of Surgical Oncology 11 1061-9 (2004) [29] Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumours Ultrasonics 42 931–5 (2004)

[ 30 ] Li JJ, Xu GL, Gu MF, Complications of high intensity focused ultrasound in patients with recurrent and metastatic abdominal tumors *World Journal of Gastroenterology* 13 (19) 2747-51 (2007)

[31] Etienne Cochard et al. Ultrasonic focusing through the ribs using the DORT method. Medical Physics 36 8 3495-503 (2009)

[ 32 ] F. Marquet, M. Pernot, J.-F. Aubry, G. Montaldo, L. Marsac, M. Tanter and M. Fink, Non-invasive transcranial ultrasound therapy guided by 3D CT-scans: protocol validation and in-vitro results Phys Med Biol 54(9): 2597-2613 (2009)

[ 33 ] Transcostal high-intensity-focused ultrasound: ex vivo adaptive focusing feasibility study Aubry JF, Pernot M, Marquet F, et al. Physics in Medicine and Biology 53 (11) 2937-2951 (2008)

[ 34 ] Compensating for bone interfaces and respiratory motion in High Intensity Focused Ultrasound Mickael Tanter, Mathieu Pernot, Jean-François Aubry, Gabriel Montaldo ,Fabrice Marquet and Mathias Fink

International Journal of Hyperthermia 23 (2) 141-51 (2007)

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

[ 36 ] Experimental demonstration of non invasive transskull adaptive focusing based on prior CT scans.

J.-F. Aubry, M. Tanter, J.-L. Thomas, M. Pernot, M. Fink. Journal of the Acoustical Society of America, 113 (1), pp 84-94, 2003.

[ 37 ] High power transcranial beamsteering for non invasive brain therapy M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, J.-L. Thomas, M. Fink. Physics in medicine and biology, Vol 48 (16), pp 2577-2589, Août 2003.

[ 38 ] Réseaux de transducteurs ultrasonores : nouvelles avancées thérapeutiques, J-F Aubry, M Pernot, M Tanter, G Montaldo et M Fink Journal de radiologie 11 2007 FMC (Formation médicale continue)

# **3** Perspectives : Thérapie, Activation cérébrale et Exploration fonctionnelle

Mes recherches sont à l'heure actuelle à une étape cruciale : celle qui précède l'expérimentation clinique.

Nous avons développé de nombreuses méthodes permettant de focaliser de façon non invasive des ondes ultrasonores à travers des structures osseuses, dans un but d'imagerie ou de thérapie. Sur un plan technique un prototype de thérapie du cerveau a été développé et sera installé à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière en février 2011. D'autre part, l'échographe clinique développé pour l'imagerie du sein et de la thyroïde par SuperSonic Imagine en collaboration avec notre laboratoire pourrait être modifié (reprogrammé) pour réaliser des images échographiques du cerveau.

Cela ouvre des potentialités fascinantes pour les médecins, et nous sommes précisément en train de mettre en place une importante collaboration avec l'Institut du Cerveau et de la Moelle (ICM) afin de réaliser les premiers tests pré-cliniques et cliniques (<u>http://icm-institute.org/actualites/guerir-le-cerveau-par-les-ultrasons</u>).

L'un des grands potentiels des ultrasons dans le domaine de la neurochirurgie et des neurosciences réside dans le fait qu'un faisceau ultrasonore focalisé à travers la paroi crânienne peut interagir de multiples manières avec les tissus cérébraux suivant les paramètres d'émission utilisés, et ces différentes possibilités constitueront le cœur de mon activité future :

 Lors d'une émission pendant plusieurs secondes à forte intensité, le faisceau ultrasonore augmente fortement la température dans la zone focale et détruit les cellules par effet thermique. Cette caractéristique sera utilisée pour le traitement des lésions focales (dont l'étendue spatiale est bien délimitée). En collaboration avec la neurochirurgienne Anne-Laure Boch (hôpital de la Pitié Salpêtrière), nous avons choisi de concentrer nos efforts sur les métastases multiples du cerveau, qui constituent la pathologie la plus appropriée pour les premiers tests cliniques.

- 2. Lors de l'émission répétitive de faisceaux de faible intensité et durée modérée (quelques centaines de μs), il est possible de stimuler électriquement les neurones situés dans la zone focale. En neuro-chirurgie fonctionnelle, cette neurostimulation permettrait de neurostimuler à distance le cerveau au lieu d'introduire de manière invasive des électrodes dans la zone d'intérêt. En collaboration avec la neurochirurgienne Carine Karachi (hôpital de la Pitié Salpêtrière), nous concentrons nos efforts pour un traitement futur des tremblements essentiels.
- 3. Lors d'émission répétitive de faisceaux de faible intensité et durée très modérée (quelques dizaines de μs), il est possible de perméabiliser temporairement et de manière réversible la barrière hémato-encéphalique et ainsi permettre le passage de médicaments à ce jour inopérants dans le cerveau. Cette approche pourrait être évaluée pour le traitement des tumeurs non focales, notamment en utilisant de l'Avastin, en association avec des chimiothérapies pour les tumeurs cérébrales (collaboration avec le docteur J-C Corvol, CR-ICM, hôpital de la Pitié Salpêtrière ).
- 4. En augmentant légèrement l'intensité (et toujours avec une durée de quelques centaines de microsecondes), il est possible d'accélérer l'action du rt-PA dans le cadre du traitement des accidents vasculaires cérébraux. L'ajustement des paramètres d'insonification ce fera en collaborations avec Stephen Meairs (Universitätsklinikum Mannheim, Allemagne) et Thilo Hoelsher (University of California San Diego, USA).
- 5. Enfin, en utilisant des émissions très courtes (quelques microsecondes), il est possible d'imager par ultrasons les flux sanguins dans le cerveau. L'avènement d'échographes ultrarapides devrait permettre dans un avenir proche de réaliser une imagerie fonctionnelle par ultrasons de très grande sensibilité, en utilisant des séquences ultrasonores extrêmement innovantes. Je travaillerai ainsi avec Gabriel Montaldo (MCF, Institut Langevin) sur une mutualisation de nos travaux de recherche antérieurs respectifs afin de pouvoir utiliser pour l'imagerie du cerveau l'échographe Aixplorer ® initialement développé par SuperSonic Imagine pour l'imagerie du sein. Il s'agit de modifier les séquences d'imagerie de l'échographe pour intégrer les techniques de correction d'aberration et pouvoir proposer des images B-mode en niveaux de gris, des images Doppler ultrarapides et des images élastographiques du cerveau à travers un crâne intact.

Notons que la faisabilité technique de la délivrance d'ultrasons de puissance à travers la boite crânienne avec une précision millimétrique est désormais acquise sur des cadavres. Mais démontrer la possibilité technique de réaliser une telle prouesse ne signifie pas que des patients peuvent être traités dès aujourd'hui. A l'heure actuelle, il est impossible de déterminer laquelle des 5 applications possibles sera mature en premier, et sera suffisamment sécure pour donner lieu aux premiers tests cliniques et il nous importe de tout mettre en place d'ici là pour optimiser le rapport bénéfice sur risque en toute conscience.

Je continuerai ainsi à développer des projets plus amont sur petit animal avec deux objectifs :

- Ajuster les paramètres ultrasonores et évaluer leur l'efficacité et étudier les effets

- secondaires potentiels. Ceci s'inscrit en complément des tests déjà réalisés sur la brebis et le singe (sujets sains) et sur le rat (avec tumeur implantée).
- Poursuivre les investigations plus long terme afin d'élargir à terme la palette des traitements offerts par ces approches ultrasonores.

La mise en place des premiers tests cliniques et la poursuite des recherches fondamentales s'effectueront en concertation avec les médecins de l'ICM, afin de proposer un continuum entre la recherche fondamentale et les tests cliniques.

# 4 Notice Bibliographique

# 4.1 CURRICULUM VITAE

AUBRY Jean-François 22, avenue des Cottages 92340 Bourg la Reine jean-francois.aubry@espci.fr téléphone : 06 26 20 18 94 né le 5 mai 1973 à Marseille Marié, 2 enfants dégagé des obligations militaires

### ACTIVITE PROFESSIONNELLE

Chargé de recherche depuis oct. 2002 : Institut Langevin (anciennement Laboratoire Ondes et Acoustique), ESPCI, France

Domaine de recherche : Applications médicales des ultrasons : Imagerie échographique du cerveau et thérapie des tumeurs cérébrales et hépatiques

Depuis octobre 2006 : Chargé de recherche 1ère classe au LOA.

#### FORMATION

1999-2002: thèse de doctorat de l'Université Paris 7 au Laboratoire Ondes et Acoustique (10, rue Vauquelin, ESPCI, 75005 Paris) soutenue le 15 mars 2002:
« Focalisation ultrasonore adaptative : application à l'échographie du cerveau et à la thérapie des tumeurs cérébrales »

1998-1999 : Service militaire en tant que Scientifique du Contingent au CEA. Instrumentation ; Développement d'un spectromètre de masse.

1994-1998 : Elève de l'Ecole Normale Supérieure de Cachan
97-98 : DEA de champs, particules, matières (Université Paris XI)
96-97 : Préparation à l'agrégation de Physique, Agrégé de physique en juillet 1997
95-96 : Magistère et maîtrise de physique mention Très Bien (Université Paris XI)

94-95 : Magistère et licence de physique mention Bien (Université Paris XI)

1991-1994 : Mathématiques Spéciales P' et Mathématiques Supérieures au Lycée Paul Cézanne d'Aix-en-Provence

#### PUBLICATIONS ET BREVETS

Publications : - 25 publications dans des revues internationales à comité de lecture.

- 34 publications dans des actes de conférences.

- 12 conférences invitées dans des congrès internationaux

Brevets : co-inventeur de trois brevets déposés par le CNRS.

# 4.2 Production Scientifique

#### 4.2.1 Publications dans des revues internationales à comité de lecture

[1] Gateau J, Aubry J-F, Pernot M, Fink M, Tanter, M, Combined passive detection and ultrafast active imaging of cavitation events induced by short pulses of high intensity ultrasound, accepted for publication in IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control. (2010)

[2] Pinton GF, Aubry J-F, Fink M, and Tanter M, Effects of nonlinear ultrasound propagation on high intensity brain therapy, accepted for publication in Medical Physics. (2010)

[3] Aubry, J.-F., Marsac, L., Pernot, M., Robert, B., Boch, A.-L., Chauvet, D., Salameh, N., Souris, L., Darasse, L., Bittoun, J., Martin, Y., Cohen-Bacrie, C., Souquet, J., Fink, M., Tanter, M., High intensity focused ultrasound for transcranial therapy of brain lesions and disorders, 31 (2) IRBM 87-91 (MAY 2010)

[4] Gateau J, Marsac L, Pernot M, et al. Transcranial Ultrasonic Therapy Based on Time Reversal of Acoustically Induced Cavitation Bubble Signature, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING 57 (1) 134-144, (JAN 2010)

[5] Larrat B, Pernot M, Aubry JF, et al. MR-guided transcranial brain HIFU in small animal models, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY 55 (2) 365-388, JAN 2010

[6] Etienne Cochard et al. Ultrasonic focusing through the ribs using the DORT method. Medical Physics 36 8 3495-503 (2009)

[7] Couture O, Aubry JF, Tanter M, et al., Time-reversal focusing of therapeutic ultrasound on targeted microbubbles , APPLIED PHYSICS LETTERS 94 (17) , (APR 27 2009)

[8] Funke AR, Aubry JF, Fink M, et al., Photoacoustic guidance of high intensity focused ultrasound with selective optical contrasts and time-reversal, APPLIED PHYSICS LETTERS 94 (5), Article Number: 054102, FEB 2 (2009)

[9] F. Marquet, M. Pernot, J.-F. Aubry, G. Montaldo, L. Marsac, M. Tanter and M. Fink, Non-invasive transcranial ultrasound therapy guided by 3D CT-scans: protocol validation and in-vitro results Phys Med Biol 54(9): 2597-2613 (2009)

[ 10 ] Simulation of Intracranial Acoustic Fields in Clinical Trials of Sonothrombolysis Baron C, Aubry J-F, Tanter M., Meairs S. and Fink M. Ultrasound in Medicine and Biology, 35(7) : 1148-1158 (2009)

[11] Suppression of tissue harmonics for pulse-inversion contrast imaging using time reversal Olivier Couture, Jean-François Aubry, Gabriel Montaldo, Mickael Tanter and Mathias Fink Phys. Med. Biol. 53 5469-5480 (2008)

[ 12 ] Transcostal high-intensity-focused ultrasound: ex vivo adaptive focusing feasibility study Aubry JF, Pernot M, Marquet F, et al. Physics in Medicine and Biology 53 (11) 2937-2951 (2008)

 [ 13 ] Optimal adaptive focusing through heterogeneous media with the Minimally Invasive Inverse Filter
 François Vignon, Julien de Rosny, Jean-François Aubry and Mathias Fink

J. Acoust. Soc. Am. 122 (5), 2715-2724 (2007)

[ 14 ] Compensating for bone interfaces and respiratory motion in High Intensity Focused Ultrasound Mickael Tanter , Mathieu Pernot, Jean-François Aubry, Gabriel Montaldo ,Fabrice Marquet and Mathias Fink

International Journal of Hyperthermia 23 (2) 141-51 (2007)

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

[16] Time-reversal of photoacoustic waves E. Bossy, K. Daoudi, A.-C. Boccara, M. Tanter, J.-F. Aubry, G. Montaldo, M. Fink Appl. Phys. Lett. 89, 184108 (2006)

[17] Adaptive focusing for transcranial ultrasound imaging using dual arrays F. Vignon, J.-F. Aubry, M. Tanter, A. Margoum and M. Fink J. Acoust. Soc. Am. 120, 2737 2745 (2006)

[18] The Stokes relations linking time reversal and the inverse filter F. Vignon, J.-F. Aubry, A. Saez, M. Tanter, D. Cassereau, G. Montaldo, and M. Fink J. Acoust. Soc. Am. 119, 1335 (2006)

[19] Reflection and time-reversal of ultrasonic waves in the vicinity of the Rayleigh angle at a fluidsolid interface François Vignon, Fabrice Marquet, Didier Cassereau, Mathias Fink, Jean-François Aubry and Pierre Gouedard, J. Acoust. Soc. Am. 118, 3145 (2005)

[ 20 ] Spatio-temporal coding in complex media for optimum beamforming: the iterative time-reversal approach Montaldo G.; Aubry J.-F.; Tanter M.; Fink M IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control. . Vol 52. 2. 220–230. 10. Janvier 2005

[21] Experimental demonstration of non invasive transskull adaptive focusing based on prior CT scans.

J.-F. Aubry, M. Tanter, J.-L. Thomas, M. Pernot, M. Fink. Journal of the Acoustical Society of America, 113 (1), pp 84-94, 2003.

[22] High power transcranial beamsteering for non invasive brain therapy M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, J.-L. Thomas, M. Fink. Physics in medicine and biology, Vol 48 (16), pp 2577-2589, Août 2003.

[23] Optimal focusing by spatio-temporal inverse filter : Part I. Basic principles M. Tanter, J.-F. Aubry, J. Gerber, J.-L. Thomas, M. Fink Journal of the Acoustical Society of America, Vol. 101, pp 37-47, July 2001.

[24] Optimal focusing by spatio-temporal inverse filter : Part II. Experiments J.-F. Aubry, M. Tanter, J. Gerber, J.-L. Thomas, M. Fink Journal of the Acoustical Society of America, Vol. 101,pp 48-58, July 2001.

#### 4.2.2 Publications dans des revues nationales à comité de lecture

[ 25 ] Réseaux de transducteurs ultrasonores : nouvelles avancées thérapeutiques, J-F Aubry, M Pernot, M Tanter, G Montaldo et M Fink Journal de radiologie 11 2007 FMC (Formation médicale continue)

#### 4.2.3 Conférences invitées dans des congrès internationaux

[1] Targeting the Brain with Ultrasound: Old Dreams, New Hopes <u>Aubry J.-F.</u>, Marsac L., Pernot M., Chauvet D., Salameh N., Souris L., Boch A., Robert B., Darrasse L., Fink M., Tanter M. 26th Annual Meeting of the EUROPEAN SOCIETY for HYPERTHERMIC ONCOLOGY, Rotterdam, Pays Bas, mai 2010

[2] Fundamentals of transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound
J.-F. Aubry
15th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics Madrid, Espagne, mai 2010

[3] Focused Ultrasound: applications to brain imaging and brain therapy <u>J.-F. Aubry</u>, M. Pernot, M. Tanter, F. Vignon, G.Montaldo, F. Marquet, A.-L. Boch, M. Kujas, D. Seilhan, C. Baron, S. Meairs and M. Fink Corso Ecocolordoppler Transcranico, Novara, Italie, January 2009

[4] Transcranial MRgFUS – high frequency approach *J.-F. Aubry*, M Pernot, A.-L. Boch, L. Marsac, F. Marquet, G. Montaldo, M. Tanter, D. Seilhean and M. Fink

MR guided Focused Ultrasound Surgery Symposium, Washington, October 2008

[5] Simulating ultrasound thrombolysis through the skull <u>J.-F. Aubry</u>, C. Baron, M. Tanter, S. Meairs, M. Fink International Sonothrombolysis Conference, Mannheim, July 2008

[6] Neurosonology symposium, Reggio Emilia, September 2007
two talks: 1) Focused Ultrasound: applications to brain imaging and brain therapy
2) High intensity focused ultrasound: application to brain therapy
<u>J.-F. Aubry</u>, M. Pernot, M. Tanter, F. Vignon, G.Montaldo, F. Marquet, A.-L. Boch, M. Kujas, D. Seilhan, C. Baron, S. Meairs and M. Fink

[7] Ultrasonic brain therapy: dream or reality? <u>*J.-F. Aubry*</u>, M. Pernot, M. Tanter, G.Montaldo, F. Marquet and M. Fink 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Seoul, june 2007

[8] Therapy of brain tumours with high intensity focused ultrasound <u>*J.-F. Aubry*</u>, F. Marquet, G. Montaldo, A.-L. Boch, M. Kujas, D. Seilhan, M. Tanter, M. Fink 11th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics Dusseldorf, Allemagne, mai 2006

[9] High Resolution ultrasonic brain imaging: adaptive focusing based on twin arrays F.Vignon, <u>J.-F. Aubry</u>, M. Tanter and M. Fink ICASSP 2005 Philadelphie, mars 2005

[10] A novel ultrasound brain scanner using time reversal mirrors
 <u>J.-F. Aubry</u>, F. Vignon, M. Tanter, M. Fink
 10th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics Padoue, Italie, mai 2005

#### 4.2.4 Conférences invitées dans des workshops internationaux

[11] 2<sup>nd</sup> Brain Workshop, Washington, Avril 2010
 Cadaver models for FUS applications in the brain
 <u>JF Aubry</u>, D. Chauvet, M. Tanter, L. Marsac, A-Laure Boch, M. Pernot, B. Robert, R. La Grecca, Y. Martin, C. Cohen-Bacrie, J. Souquet, M Fink

[ 12 ] 4<sup>th</sup> Autumn school on Therapeutic Ultrasound, Cargese, September 2009 Clinical devices: extracorporeal approach J.-F. Aubry

[13] 1<sup>st</sup> Brain Workshop, Washington, April 2009 Large animal models J.-F. Aubry

[14] 3<sup>rd</sup> Summer school on Therapeutic Ultrasound, Cargese, April 2007 Clinical devices: extracorporeal approach <u>J.-F. Aubry</u>, M. Pernot, M. Tanter, G.Montaldo, F. Marquet and M. Fink

 [15] The First France-Taiwan Workshop on Bilateral Cooperation in Health Technologies: Diagnostic Imaging, Telemedicine & Homecare, Taipei, March 2008
 Biomedical Ultrasound: Elasticity imaging of the human body and treatment of brain disorders *J.-F. Aubry*, Mathieu Pernot, Gabriel Montaldo, Mickael Tanter, Ralph Sinkus and Mathias Fink

### 4.2.5 Séminaires

Seminars of the Royal Marsden Hospital, Novembre 2010 Brain Therapy with Ultrasound: old dreams, new hopes

Cycle de conférences de l'ENS Cachan, France, mars 2006 Miroirs à retournement temporel : applications à l'imagerie et la thérapie du cerveau.

Colloque de l'axe « Imagerie » (axe 5) du cancéropôle Ile-de-France, janvier 2006 Focalisation Transcranienne : Application à la thérapie non invasive et à l'imagerie du cerveau.

Séminaires EPOM, janvier 2006 Focalisation Transcranienne : Application à la thérapie non invasive et à l'imagerie du cerveau.

Séminaires du LPNHE (Physique Nucleaire et des Hautes Energies) à Jussieu, février 2005 Miroirs à retournement temporel : applications à l'imagerie et la thérapie du cerveau.

Colloque de la montagne Sainte Geneviève 'Infrastructure et Innovation en Imagerie', Institut Curie, France, juin 2002 Vers l'imagerie ultrasonore du cerveau

Cycle de conférences de l'ENS Cachan, France, mars 2001 Imagerie échographique du cerveau: du retournement temporel au filtre inverse spatio-temporel

Duke University, Durham, North Carolina, USA, octobre 2001 Experimental focusing and numerical simulation through the skull: towards ultrasonic brain imaging

Hypothèse, IPN Orsay, France, juin 2000 Imagerie par résonance magnétique nucléaire: du basculement du spin à la reconstruction de l'image

## 4.2.6 Congrès avec acte

[1] Mechanisms of attenuation and heating dissipation of ultrasound in the skull bone : Comparison between simulation models and experiments

G. Pinton, M. Pernot, E. Bossy, J.-F. Aubry, M. Muller, M. Tanter, Proceedings of the IEEE International Ultrasonics Symposium San Diego oct 2010

[2] Adaptive focusing of transcranial therapeutic ultrasound using MR Acoustic Radiation Force Imaging in a clinical environment

L. Marsac, B. Larrat, M. Pernot, B. Robert, M. Fink, J.-F. Aubry, M. Tanter, Proceedings of the IEEE International Ultrasonics Symposium San Diego oct 2010

[3] Numerical prediction of frequency dependent 3D maps of mechanical index thresholds in ultrasonic brain therapy

G. Pinton, J.-F. Aubry, M. Fink, M. Tanter, Proceedings of the IEEE International Ultrasonics Symposium San Diego oct 2010

[4] Combined synchronized passive detection and ultrafast active imaging of single cavitation events, J. Gâteau , J.-F. Aubry , M. Pernot, M. Fink and M. Tanter, Proceedings of the 10th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Tokyo, June 2010

[5] Validation of High frequency MR-guided ultrasonic brain therapy : preliminary experiments on fresh cadavers

L. Marsac, D. Chauvet, B. Robert, B. Larrat, M. Pernot, AL Boch, N. Salameh, L. Souris, L. Darrasse, M Fink, JF Aubry, M. Tanter, Proceedings of the 10th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Tokyo, June 2010

[6] MR-guided ultrasonic brain therapy : high frequency approach, JF Aubry, L. Marsac, M. Pernot, M. Tanter, B.Robert, P. Annic, M. Brentnall, Y. Martin, C. Cohen-Bacrie, J. Souquet, M Fink, Proceedings of the 9th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Aix en Provence, Sept 2009.

[7] Acoustically induced and controlled micro-cavitation bubbles as active source for transcranial adaptive focusing , J. Gateau, M. Pernot, J.-F. Aubry, L. Marsac, M. Tanter, M. Fink CAV2009: 7th International Symposium on Cavitation Ann Arbor (Etats-Unis), aout 2009

[8] MR-guided ultrasonic brain therapy : high frequency approach, JF Aubry, L. Marsac, M. Pernot, M. Tanter, B.Robert, P. Annic, M. Brentnall, Y. Martin, C. Cohen-Bacrie, J. Souquet, M Fink, IEEE International Ultrasonics Symposium, Roma, oct 2009

[9] Ultrasonic adaptive transrib focusing using the decomposition of the time reversal operator, E. Cochard, C. Prada, J.-F. Aubry and M.Fink IEEE International Ultrasonics Symposium, Roma, oct 2009

[10] J. Gateau, L. Marsac, M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, M. Fink, Reaching the optimal focusing and steering capabilities of transcranial HIFU arrays based on time reversal of acoustically induced cavitation bubble signature, Proceeding IEEE IUS Beijin oct 2008 (student paper competition finalist)

[11] J. Gateau, L. Marsac, M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, M. Fink, Cavitation bubble generation and control for HIFU transcranial adaptive focusing, Proceeding ISTU Minneapolis sept 2008

[12] B. Larrat, M. Pernot, J-F Aubry, R Sinkus, M Tanter, M. Fink Radiation force localization of HIFU therapeutic beams coupled with Magnetic Resonance-Elastography treatment monitoring In vivo application to the rat brain Proceeding IEEE IUS Beijin oct 2008

[ 13 ] 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, august 2007

High Power Phased Array Prototype for Clinical High Intensity Focused Ultrasound : Applications to Transcostal and Transcranial Therapy

M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, F. Marquet, G. Montaldo, A.-L. Boch, M. Kujas, D.Seilhean and M. Fink

[14] 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Seoul, june 2007 Ultrasonic brain therapy: dream or reality? J.-F. Aubry, M. Pernot, M. Tanter, G.Montaldo, F. Marquet and M. Fink

[15] 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Seoul, june 2007 Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia : safety control Cecile Baron, Jean-François Aubry, Mickael Tanter, Stephen Meairs and Mathias Fink

[ 16 ] IEEE International Ultrasonics Symposium, Vancouver, oct 2006 3D non-invasive motion tracking and correction in High Intensity Focused Ultrasound therapy par F. Marquet, M. Pernot, J. F. Aubry, G. Montaldo, M. Tanter and M. Fink

[17] IEEE International Ultrasonics Symposium, Vancouver, oct 2006

Non invasive ultrasonic transcranial brain therapy based on CT scan: in vivo investigation on monkeys F. Marquet, M. Pernot, J.–F. Aubry, G. Montaldo, M. Tanter, A.–L. Boch, M. Kujas and M. Fink

[ 18 ] IEEE International Ultrasonics Symposium, Vancouver, oct 2006 Guiding ultrasonic time reversal therapy using induced cavitation bubbles Mathieu Pernot, Gabriel Montaldo, Jean–François Aubry, Mickael Tanter, Mathias Fink

[ 19 ] 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Oxford, august 2006 In vivo non-invasive 3D motion tracking with ultrasound par F. Marquet, M. Pernot, J.-F. Aubry, G. Montaldo, M.Tanter and M. Fink

[ 20 ] 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Oxford, august 2006
Non invasive transcranial brain therapy guided by CT scans: an in vivo monkey study par F. Marquet,
M. Pernot, J.–F. Aubry, G. Montaldo, M. Tanter, A.–L. Boch, M. Kujas, D. Seilhean and M. Fink

[21] IEEE International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society, New York, 2006

In-vivo non-invasive motion tracking and correction in High Intensity Focused Ultrasound therapy F. Marquet, M. Pernot, J. F. Aubry, G. Montaldo, M. Tanter and M. Fink

[ 22 ] IEEE International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society, New York, 2006

Non-invasive transcranial ultrasound therapy guided by CT-scans F. Marquet, M. Pernot, J.F. Aubry, G. Montaldo, M. Tanter, M. Fink

[23] F. Marquet, M. Pernot, J.-F. Aubry, G. Montaldo, M. Tanter, A.-L. Boch, M. Kujas, D. Seilhean and M. Fink

Non invasive transcranial brain therapy guided by CT scans: an *in vivo* monkey study Proceedings of the 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Oxford, August 2006.

[24] M. Tanter, J.-F. Aubry, M. Pernot, G. Montaldo and M. Fink New devices and promising approaches for clinical HIFU applications Proceedings of the 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Oxford, August 2006.

[25] F. Marquet, M. Pernot, J.-F. Aubry, G. Montaldo, M. Tanter and M. Fink In vivo non-invasive 3D motion tracking with ultrasound Proceedings of the 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Oxford, August 2006.

[26] F. Marquet, M. Pernot, J.-F. Aubry, G. Montaldo, M. Tanter, A.-L. Boch, M. Kujas, D. Seilhean and M. Fink

Non invasive ultrasonic transcranial brain therapy based on CT scan: *in vivo* investigation on monkeys Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Vancouver, Oct. 2006.

[27] Mathieu Pernot, Gabriel Montaldo, Jean-François Aubry, Mickael Tanter, Mathias Fink Guiding ultrasonic time reversal therapy using induced cavitation bubbles Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Vancouver, Oct. 2006.

[28] F. Marquet, M. Pernot, J. F. Aubry, G. Montaldo, M. Tanter and M. Fink 3D non-invasive motion tracking and correction in High Intensity Focused Ultrasound therapy Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Vancouver, Oct. 2006.

[29] Dual-arrays brain imaging prototype: experimental in vitro results. F.Vignon, J.-F. Aubry, M. Tanter, A. Margoum, J.M. Lecoeur, M. Fink Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Rotterdam, Oct. 2005.

[ 30 ] The Stokes Relations Linking Time Reversal and the Inverse Filter F. Vignon, A. Saez, J. F. Aubry, M. Tanter and M. Fink Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Montreal, Aout 2004. [31] High Resolution Ultrasonic Brain Imaging: Noninvasive Adaptive Focusing Based on Twin Arrays

F. Vignon, J. F. Aubry, M. Tanter and M. Fink Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Montreal, Aout 2004.

[ 32 ] Prediction of the Skull Overheating During High Intensity Focused Ultrasound Transcranial Brain Therapy
M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, F. Andre and M. Fink

Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Montreal, Aout 2004.

[ 33 ] Ultrasonic Transcranial Brain Therapy: First In Vivo Clinical Investigation on 22 Sheep Using Adaptive Focusing

M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, A. L. Boch, M. Kujas and M. Fink Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Montreal, Aout 2004.

[ 34 ] Adaptive focusing for ultrasonic transcranial brain therapy: first in vivo investigation on 22 sheep

M. Pernot, J.–F. Aubry, M. Tanter, A.–L. Boch, M. Kujas, M. Fink Proceedings of the International Symposium on therapeutic ultrasound, Kyoto, septembre 2004.

[ 35 ] Predicting and preventing skull overheating in non invasive brain HIFU therapyM. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, M. FinkProceedings of the International Symposium on therapeutic ultrasound, Kyoto, septembre 2004.

[ 36 ] New developments in ultrasonic adaptive focusing through the human skull : Application to non invasive brain therapy and imaging
M. Tanter, J.-F. Aubry, M. Pernot, J.-L. Thomas, F. Vignon and M. fink

Proceedings of the 27th Intl. Symp. on Acoustical Imaging, 2003

[ 37 ] 3D finite differences simulation of coupled acoustic wave and bio-heat equations : Application to skull overheating prediction for non invasive brain HIFU therapy.
M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter and M. Fink
Proceedings of the World Congress on Ultrasonics, 2003

[ 38 ] 200 elements fully programmable sparse array for brain therapy : simulations and first ex vivo experiments M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, C. Dorme, M. Fink.

Proceedings of the International Symposium on therapeutic ultrasound, Seattle, Juillet 2002.

[ 39 ] Dual-arrays brain imaging prototype: experimental in vitro results. F.Vignon, J.-F. Aubry, M. Tanter, M. Fink Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Munich, Oct. 2002.

[ 40 ] Skull surface detection algorithm to optimize time reversal focusing though a human skull J.-F. Aubry, D. Cassereau, M. Tanter, M. Fink.Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Munich, Oct. 2002.

[41] A new method of aberration correction for brain imaging J.-F. Aubry, J. Gerber, M. Tanter, J.-L. Thomas, M. Fink Proceedings of SPIE symposium, San Diego, Février 2001.

[ 42 ] Comparison between time reversal and spatio temporal inverse filter: application to focusing through a human skullM. Tanter, J.-F. Aubry, J.-L. Thomas, M. FinkSymposium of the Acoustical Society of America, Chicago, 4-8 Juin 2001.

[ 43 ] New technique for flaws detection behind plates and tubes: suppression of intra-plate echoes by spatio temporal inverse filter

J.-F. Aubry, M. Tanter, J. Gerber, J.-L. Thomas, M. Fink.

Proceedings of the International Congress of Acoustics, Rome, Septembre 2001.

[ 44 ] Comparison between time reversal and spatio temporal inverse filter in absorbing and non-absorbing media: application to focusing through a human skull
M. Tanter, J.-F. Aubry, J. Gerber, J.-L. Thomas, M. Fink
Proceedings of the International Congress of Acoustics, Rome , Septembre 2001.

[ 45 ] Experimental validation of finite differences simulations of the ultrasonic wave propagation through skull
M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, J.-L. Thomas, M. Fink
Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Atlanta, 7 – 10 Octobre 2001.

[46] Pulse Echo imaging through a human skull : in vitro experiments J.-F. Aubry, M. Tanter, J.-L. Thomas, M. Fink Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Atlanta, 7 – 10 Octobre 2001.

[47] Towards Brain Imaging
J.-F. Aubry, J. Gerber, M. Tanter, J.-L. Thomas, M. Fink
Proceedings IEEE Ultr. Ferr. And Freq. Ctrl, Porto Rico ,22 – 25 Octobre 2000, Vol 2., pp 1623-1627.

### 4.2.7 Communications à des congrès, sans acte

[1] 3D focusing through the ribs using the DORT method
Etienne Cochard, Claire Prada, Jean-François Aubry and Mathias Fink
160th Meeting of the Acoustical Society of America, Cancun, Mexique, Dec 2010

[2] Combined Passive Detection and Ultrafast Active Imaging of single cavitation events using Ultrafast ultrasound scanners J. Gateau, J.-F. Aubry, M. Pernot, D. Chauvet, A.-L. Boch, M. Fink, M. Tanter IEEE International Ultrasonics Symposium San Diego oct 2010

[3] Adaptive focusing of transcranial therapeutic ultrasound using MR Acoustic Radiation Force Imaging in a clinical environment

L. Marsac, B. Larrat, M. Pernot, B. Robert, M Fink, JF Aubry, M. Tanter IEEE International Ultrasonics Symposium San Diego oct 2010

[4] Pre-clinical evaluation of a 1MHz ultrasonic brain therapy device on human cadavers L. Marsac, D. Chauvet, B. Robert, M. Pernot, AL Boch, N. Salameh, L. Souris, B. Larrat, L. Darrasse, M Fink, JF Aubry, M. Tanter IEEE International Ultrasonics Symposium San Diego oct 2010

[5] Human cadaver model for pre-clinical evaluation of a 1MHz ultrasonic brain therapy device L. Marsac, D. Chauvet, B. Robert, M. Pernot, AL Boch, N. Salameh, L. Souris, B. Larrat, L. Darasse, M Fink, JF Aubry, M. Tanter <sup>2nd</sup> MB, guided Featured Litrageund Surgery Surgery Mashington, October 2010

2<sup>nd</sup> MR guided Focused Ultrasound Surgery Symposium, Washington, Octobre 2010

[6] Transcranial High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) therapy guided by MRI in a rat brain tumor model: A feasibility study
E. Dervishi, J.-F. Aubry, A.-L. Boch, M. Pernot, B. Larrat, M. Fink and M. Tanter 10th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Tokyo, June 2010

[7] Optimal Ultrasonic Focusing through Strongly Aberrating Media using Radiation Force Magnetic Resonance Guidance
 B Larrat, M Pernot, L Marsac, B Robert, G Montaldo, JF Aubry, M Fink, M Tanter ISMRM, Stockholm, mai 2010

 $\left[ \ 8 \ \right]$  MR guidance, monitoring and control of brain focused ultrasound therapy: in vivo demonstration in rats at  $7 \mathrm{T}$ 

B Larrat, M Pernot, E Dervishi, D Seilhean, Y Marie, AL Boch, JF Aubry, M Fink, M Tanter ISMRM, Stockholm, mai 2010

[9] Magnetic Resonance - Acoustic Radiation Force Imaging: a Unique Technique for the Guidance of Focused Ultrasound Therapy through an Aberrating Medium
B Larrat, M Pernot, L Marsac, B Robert, E Dervishi, G Montaldo, D Seilhean, Y Marie, AL Boch, JF Aubry, M Fink, M Tanter
ISMRM, Stockholm, mai 2010
[10] Photoacoustic Guidance of HIFU by Time-Reversal
A.Funke, J.-F. Aubry, A.-C. Boccara, E. Bossy
10th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Aix en Provence, Sept 2009.

[11] Non invasive transcostal focusing based on the decomposition of the time reversal operator: in vitro validation, E. Cochard, J.F. Aubry, C. Prada, M. Fink
9th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Aix en Provence, Sept 2009.

[12] Acoustic fields involved in clinical trials of sonothrombolysis: investigation of the TRUMBI device, J.F. Aubry, J. Gateau, M Tanter, M. Fink, S Meairs, 9th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Aix en Provence, Sept 2009.

[13] Real time motion correction for transcostal liver therapy: in vitro experimentsF. Marquet, J.F. Aubry, M Pernot, M Tanter, M. Fink9th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Aix en Provence, Sept 2009.

[14] J. Gateau, L. Marsac, M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, M. Fink, Reaching the optimal focusing and steering capabilities of transcranial HIFU arrays based on time reversal of acoustically induced cavitation bubble signature, IEEE International Ultrasonics Symposium Beijin oct 2008 (student paper competition finalist)

[15] J. Gateau, L. Marsac, M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, M. Fink, Cavitation bubble generation and control for HIFU transcranial adaptive focusing, ISTU conference Minneapolis sept 2008

[16] B. Larrat, M. Pernot, J-F Aubry, R Sinkus, M Tanter, M. Fink Radiation force localization of HIFU therapeutic beams coupled with Magnetic Resonance-Elastography treatment monitoring In vivo application to the rat brain Proceeding IEEE International Ultrasonics Symposium Beijin oct 2008

[17] 3D non-invasive motion tracking and correction in High Intensity Focused Ultrasound therapy par F. Marquet, M. Pernot, J. F. Aubry, G. Montaldo, M. Tanter and M. Fink IEEE International Ultrasonics Symposium, New York, oct 2007

[18] Focused Ultrasound Brain Surgery: In Vivo Investigation on 22 Sheep Using Adaptive Focusing par J.–F. Aubry, M. Pernot, A.–L.Boch, M. Tanter, M. Kujas, M. Dhenain, A. Volk, M. Fink RSNA, Chicago, December 2004.

[ 19 ]Design of a High Focused Intensity Ultrasound System for Tumor Treatment and Real-Time Control by Sonography: Three-dimensional Characterization of the Ultrasound Beam Using a Test Tank

V. Rouffiac, J.-S. Duret, P.Peronneau, J.-F. Aubry, A. Roche, N. Lassau RSNA, Chicago, December 2004.

[20] Ultrasonic brain therapy: first trans-skull in vivo experiments on sheep using adaptive focusing. M. Pernot, J.-F. Aubry, M. Tanter, A.-L. Boch, M. Kujas and M. Fink 147th ASA Meeting, J. Acoust. Soc. Am.,New York, May 2004

[21] High resolution ultrasonic brain imaging: non invasive adaptive focusing based on twin-arrays
 F.Vignon, J.-F. Aubry, M. Tanter, M. Fink
 147th ASA Meeting, J. Acoust. Soc. Am., New York, May 2004

[22] Revisiting the Stokes relations in a time reversal cavity: suppression of intra-plate echoes induced by a titanium Fabry Perot.

J.-F. Aubry, F.Vignon, M. Tanter, G. Montaldo, M. Fink 147th ASA Meeting, J. Acoust. Soc. Am., New York, May 2004 [23] High-Resolution Ultrasonic Brain Imaging Prototype: In Vitro Images Based on Twin-arrays par J.-F. Aubry, F.Vignon, M. Tanter, M. Fink RSNA, Chicago, decembre 2004.

[24] Le retournement temporel en acoustique ultrasonore D. Cassereau, M. Pernot, J.-F. Aubry, G. Montaldo, M. Tanter et M. Fink Journées JAPSUS, 2003

[25] Thérapie ultrasonore non intrusive du cerveau J.-F. Aubry, M. Tanter, M. Pernot et M. Fink 8<sup>ième</sup> Colloque de la section 22, avril 2003

[26] Time reversal focusing through a human skull optimized by skull surface detection algorithm J.-F. Aubry, D. Cassereau, M. Tanter and M. Fink, 1st Pan-American/Iberian Meeting on Acoustics, Acoust. Soc. Am., 2002

[27] Optimal transmit/receive focusing through skull for ultrasonic brain imaging J.-F. Aubry, J. Gerber, M. Tanter, J.-L. Thomas and M. Fink Ultrasonic Imaging and Tissue Characterization, Washington, Mai 2001.

[ 28 ]Comparison between time reversal and spatio temporal inverse filter: application to focusing through a human skull M. Tanter , J.-F. Aubry , J.-L. Thomas, M. Fink Acoustical Society of America, Chicago , Juin 2001.

## 4.2.8 Brevets

[1] Brevet n° FR 00 13501 en Octobre 2000 (C.N.R.S) : "Imagerie échographique du cerveau" Brevet US : US7101337

[2] Brevet n° FR02 10682 déposé le 28 Août 2002 (C.N.R.S) : "Focalisation ultrasonore guidée par rayons X", brevet PCT étendu au monde : WO0232316.

[3] Brevet n° FR 07 02135 déposé le 21 février 2007 par Supersonic Imagine et le CNRS (inventeurs: M. Pernot, M. Fink, M. Tanter, G. Montaldo, J.-F. Aubry, R. Sinkus) : « Procédé d'optimisation de la focalisation d'ondes au travers d'un élément introducteur d'aberrations »

# 4.3 Encadrement

#### 4.3.1 Encadrement de thèses :

Co-direction (60%) de la thèse de Laurent Masac : « Thérapie ultrasonore du cerveau », Thèse débutée en septembre 2009.

Co-direction (60%) de la thèse de Jérôme Gateau : « Etude de la cavitation et ses applications en thérapie ultrasonore », Thèse débutée en Octobre 2008, soutenance prévue le 24 janvier 2011.

Co-direction (20%) de la thèse de Benoit Larrat : « Méthodes de quantification des déplacements en IRM : Applications pour la caractérisation mécanique des tissus mous et le guidage de la thérapie par ultrasons focalisés », soutenue le 26 Janvier 2010.

Co-direction (50%) de la thèse de Fabrice Marquet : « Méthodes échographiques de correction et de suivi des traitements thérapeutiques par ultrasons focalisés de forte intensité », Thèse soutenue en Juin 2009. Fabrice Marquet est actuellement en post-doc à Columbia University, Etats-Unis.

Co-direction (60%) de la thèse de François Vignon : « L'imagerie échographique du cerveau », soutenue le 30 Septembre 2005.

Co-direction (40%) de la thèse de Mathieu Pernot : « Thérapie ultrasonore contrôlée par imagerie échographique », soutenue le 12 Octobre 2004.

## 4.3.2 Encadrement de post-doctorants :

Co- Direction (20%) du post-doc d'Olivier Couture en 2008 et 2009, sur l'étude des agents de contraste ultrasonores. Olivier Couture travaille toujours actuellement au Laboratoire sur cette thématique. Il a candidaté au CNRS au concours 2010.

Co-Direction (80%) du post-doc de Gian Marco Pinton en 2009, sur la modélisation de la propagation nonlinéaire dans les milieux biologiques. Gian Marco Pinton travaille toujours actuellement au Laboratoire sur cette thématique. Il a candidaté au CNRS au concours 2010.

#### 4.3.3 Encadrement de stages de M1 et M2 :

Co-Direction (50%) du stage de Magistère d'Emmanuel Marcq : « Correction d'aberrations d'aberration en focalisation ultrasonore transcrânienne : expériences et modélisations », Juillet 2000. Diplôme obtenu en 2000.

Co-Direction (50%) du stage de DEA (Acoustique Physique) de Mathieu Pernot : « Thérapie ultrasonore contrôlée par imagerie échographique », Janvier 2001 - Juillet 2001. Diplôme obtenu en Juillet 2001.

Co-Direction (50%) du stage de DEA (Acoustique Physique) de Cécile Germond : « Imagerie ultrasonore intracrânienne », Janvier 2001 - Juillet 2001. Diplôme obtenu en Juillet 2001.

Co-direction (50%) du stage de DEA (Interface Physique Biologie) de François Vignon : « Focalisation adaptative : application à la focalisation transcranienne non invasive », Janvier 2001 – Juin 2001. Diplôme obtenu en Juin 2001.

Direction (100%) du stage de DEA (Physique des Liquides) de Yonathan Freund : « Focalisation ultrasonore intracrânienne: applications au diagnostic cérébral. », Janvier 2002 - Juin 2002. Diplôme obtenu en Juin 2002.

Co-Direction (50%) du stage de Mastère (spécialité Bio-Ingénierie) de Céline Sainte Olive : « Détection de contour osseux : application à la thérapie ultrasonore du cerveau. », Janvier 2003 - Mai 2003. Diplôme obtenu en Juin 2003.

Co-Direction (50%) du stage de DEA (Interface Physique Biologie) d'Alexandre Saez : « Focalisation ultrasonore intracrânienne: applications au diagnostic cérébral. », Mars 2003 - Juin 2003. Diplôme obtenu en Juin 2003.

Direction (100%) du stage de dernière année d'école d'ingénieur (ESME Sudria) d'Aurélie Schneider : «Echographie du cerveau», Avril 2004 - Septembre 2004. Diplôme obtenu en Septembre 2004.

Co-Direction (50%) du stage de dernière année d'école d'ingénieur (ESME Sudria) de Florent André : « Thérapie ultrasonore non invasive », Avril 2004 - Septembre 2004. Diplôme obtenu en Septembre 2004. Co-direction (50%) du stage de DEA (Acoustique physique) de Fabrice Marquet : « Thérapie ultrasonore : correction de mouvement temps réel », Janvier 2005 – Juin 2005. Diplôme obtenu en Juin 2005.

Co-direction (50%) du stage de DEA (Acoustique physique) de Dominique Doiteau : « Focalisation adaptative : application à la focalisation transcranienne non invasive », Janvier 2004 – Juin 2004. Diplôme obtenu en Juin 2005.

Co-Direction (50%) du stage de dernière année d'école d'ingénieur (ESME Sudria) de Abdelakrim Margoum : « Focalisation ultrasonore intracrânienne: applications au diagnostic cérébral. », Avril 2005 - Septembre 2005. Diplôme obtenu en Septembre 2005.

Direction (100%) du stage de dernière année d'école d'ingénieur (ESME Sudria) de Jean Creuzé des Châtellier : « Prise en charge des AVC : vers une sonothrombolyse sans danger », Avril 2006 -Septembre 2006. Diplôme prévu en Septembre 2006.

Direction (100%) du stage de dernière année d'école d'ingénieur (ESME Sudria) de Jerôme Kirchheim : « Focalisation ultrasonore intracrânienne: applications à l'imagerie cérébrale », Avril 2006 -Septembre 2006. Diplôme prévu en Septembre 2006.

#### 4.3.4 Encadrement de stages de L2 et L3 :

Direction (100%) du stage de licence (Physique et Applications) de Vincent Vanel : « Focalisation ultrasonore intracrânienne: applications à l'imagerie du cerveau », Avril 2002 - Juin 2002. Diplôme obtenu en Juin 2002.

Direction (100%) du stage de première année de l'ENS Cachan de Bénédicte Hingant : « Retournement temporel dans les plaques : application aux claviers tactiles », Mai 2006 - Juin 2006.

## 4.4 Responsabilités collectives et management de la recherche

#### 4.4.1 Instances scientifiques

Je suis membre du Groupe d'Experts Thématique interface physique biologie de l'université paris 7 : Expertise sur les demandes de poste et de financements internes. (depuis septembre 2008)

Je suis également membre du Research Advisory Committee de la Focused Ultrasound Surgery Foundation : évaluation des projets scientifiques soumis (grants) :

http://www.fusfoundation.org/Research-Program/research-advisory-committee depuis octobre 2008).

### 4.4.2 Vie du laboratoire

J'ai organisé et animé les séminaires hebdomadaires du laboratoire de 2002 à 2005 en duo avec Christophe Barrière, maître de conférences au laboratoire.

De nombreuses personnes du laboratoire ont participé aux écoles que j'ai organisées. Ces écoles ont une composante de formation importante, mais contribuent également au renforcement des interactions entre les différents doctorants, post-doctorants, et chercheurs du laboratoire.

## 4.4.3 Contrats de recherche

2009-2010 : rédaction et obtention d'un contrat de recherche de la FUS Foundation sur la simulation des champs acoustiques dans le cerveau afin d'étudier la formation éventuelle d'ondes stationnaires en thérapie du cerveau à basse fréquence. Gestion du contrat en tant qu'investigateur principal.

2006-2010 : participation au projet ANR-TecSan (TUCCIRM) en tant que responsable de la partie ultrasons du projet. Le but est de construire un système de thérapie du cerveau compatible IRM.

2008-2010 : Rédacteur d'une demande de financement auprès de la Fondation de l'Avenir pour des mesures de seuil de cavitation dans des cerveaux de brebis. Le projet a été accepté en 2007. Les expérimentations ont débuté en 2008 et se sont achevées en 2010. J'y ai participé en tant que chercheur-coordinateur, le responsable du projet était Mathias Fink.

2004-2007 : Rédacteur d'une demande de financement auprès de la Fondation de l'Avenir pour des expérimentations sur le singe. Le projet a été accepté en 2004. Les expérimentations ont débuté en 2005 et se sont achevées en décembre 2007. J'y ai participé en tant que chercheur-coordinateur, le responsable du projet était Mathias Fink.

2003-2004 : Rédacteur d'une demande de financement auprès de la Fondation de l'Avenir pour réaliser des expériences in vivo de thérapie ultrasonore du cerveau sur 20 brebis. Financement accepté en juillet 2003. Début des expériences fin 2003. J'y ai participé en tant que chercheur-coordinateur, le responsable du projet était Mathias Fink.

2002-2005 : en charge d'un work package (work package leader) dans le cadre du contrat européen UMEDS (Ultrasonographic Monitoring and Early Diagnosis of Stroke). Il s'agissait au sein de ce work package de coordonner les travaux de trois laboratoires (Le LUSSI à Tours, Philips Research à Eindhoven et notre laboratoire), de rédiger les rapports intermédiaires, de participer aux réunions trimestrielles et d'établir les bilans financiers.

2002-2005 : Participation en tant que chercheur au projet SESAME dans le cadre des financements de la recherche par la Région Ile de France : "Développements de nouvelles techniques d'imagerie du système nerveux central de l'homme et du petit animal".

2001-2003 : Participation en tant que chercheur au projet UTIM (Ultrasons de Très forte Intensité pour la Médecine), lauréat en 2001 dans le cadre du Réseau National des Technologies de la Santé (RNTS).

## 4.5 Transfert technologique, relations industrielles et valorisation

Les deux brevets déposés par le CNRS sur l'imagerie et la thérapie du cerveau ont été licenciés de façon exclusive à la société SuperSonic Imagine. Cette société, créée en 2005, commercialise depuis fin 2007 un échographe intégrant la fonctionnalité d'imagerie d'élasticité. L'enjeu principal est la détection précoce des cancers du sein. En avril 2007, la société s'est également lancée dans la thérapie du cerveau par ultrasons : suite à l'accord cadre avec le CNRS, SuperSonic Imagine est en effet des licences exclusives sur les brevets d'imagerie et de thérapie du Laboratoire Ondes et Acoustique. A cette date, une demande de concours scientifique a été déposée auprès du CNRS. Depuis octobre 2007, ce concours a été finalisé et j'apporte mon expertise auprès de SuperSonic Imagine dans le cadre de la thérapie du cerveau par ultrasons.

Une partie importante des recherches sur la thérapie s'effectue au laboratoire en collaboration avec Supersonic Imagine et avec son soutient financier au sein d'un accord cadre avec le CNRS.

## 4.6 Organisation d'écoles et de workshops internationaux :

Workshops internationaux : organisateur de 5 workshops internationaux (trois écoles organisées à l'institut d'études scientifiques de Cargèse et deux à l'école de physique des Houches).

J'ai co-organisé avec Mathias Fink et Mickael Tanter en juillet 2005 une école d'été à Cargèse sur l'imagerie acoustique des milieux complexes : applications en médecine, sismologie et océanographie. J'étais en charge de la rédaction des demandes de financement, de l'élaboration du site web de l'école et de l'organisation pratique de l'école.

Un temps non négligeable de mon activité a été consacré à l'organisation de cette école en 2005 mais l'enthousiasme des participants à l'issus de l'école m'a encouragé à participer à nouveau à l'organisation d'une école sur un thème similaire en octobre 2007.

Nous avons également eu l'opportunité d'organiser en avril 2007 une école d'été sur la thérapie par ultrasons conjointement avec Gail ter Haar, ex présidente de la société internationale de thérapie par ultrasons ISTU.

J'ai co-organisé une école d'hiver d'acoustique non linéaire aux Houches en Mars 2008.

J'ai co-organisé avec Jean-Luc Gennisson (CR 1 CNRS à l'Institut Langevin) en octobre 2009 une école d'automne à Cargèse sur la thérapie par ultrasons : <u>http://www.loa.espci.fr/therapeutic2009.htm</u> J'ai également eu l'opportunité d'organiser une école d'hiver d'acoustique non linéaire aux Houches en Mars 2008 : <u>http://www.loa.espci.fr/LOA\_Houches2008.htm</u>.

Ces deux dernières écoles donnent lieu à l'organisation d'une école en mars 2011 sur la thérapie par ultrasons (incluant une composante d'acoustique non linéaire) : <u>https://www.institut-langevin.espci.fr/-</u> Therapeutic-Ultrasound,48-

Ecole des nouveaux chargés de recherche du département SPM

J'ai participé à l'organisation de l'école des nouveaux chargés de recherche du département SPM (école 'ENCRE 2003'), qui a eu lieu à Aussois du 1<sup>er</sup> au 7 juin 2003. Membre du 'Shadow Committee', je m'occupais plus particulièrement des nouveaux entrants pluridisciplinaires travaillant à l'interface Physique/Biologie/Médecine.

L'organisation de l'école était en majeure partie assurée par le comité d'organisation composé d' anciens' du CNRS (Jean-Michel Lemaire, Angel Alastuey, Louis Bonpunt et Anna Da Costa), de sorte que ma participation s'est limitée à 5 journées de réunions au siège de la délégation Paris Michel Ange. J'étais ensuite en charge de contacter tous les nouveaux entrants du département SPM en interface physique/biologie/médecine, de les inciter à participer à l'école, et à animer le groupe durant l'école.

### 4.7 Enseignement

J'ai enseigné un total de 420 heures, dans les universités Paris 6 et Paris 7, dont 211 heures en M2, 91 heures en M1 et 118 heures en L1.

Les enseignements concernaient principalement l'encadrement de travaux pratiques au DEA Interfaces Physique Biologie; l'enseignement de l'imagerie et de la thérapie ultrasonores en M1 d'acoustique (Paris 6) et M1 Parcours Santé (Paris 7); et l'enseignement en tutorats Ondes et Acoustique à l'ESPCI. Le détail de mes enseignements se trouve ci-dessous.

2000/2010 et 2010/2011 :

2h de cours sur l'imagerie et la thérapie par ultrason au M1-acoustique de Paris 6.

De 2006 à 2011 (5 années scolaires)

Tutorats Ondes et Acoustique à l'ESPCI (15heures par an).

#### De 2007 à 2010 (3 années scolaires) :

Cours d'imagerie et thérapie ultrasonore (4 heures) en 4<sup>ème</sup> année de médecine à Paris 7 site Bichat : UE 23 M1 parcours Santé : TECHNIQUES D'IMAGERIE MORPHO-FONCTIONNELLES

#### De 2006 à 2009 (3 années scolaires)

2h de Cours sur les oscillations en L1.

#### 2003 à 2006 (3 années scolaires) :

Quatre heures de cours au DEA Interface Physique Biologie sur le retournement temporel et ses applications médicales.

Co-encadrement avec Mathilde Badoual (Maître de conférences Université Paris VII) des TPs du DEA Interface Physique Biologie : mise en place d'une expérience de retournement temporel (60 heures, en partie rémunérées).

#### De 2002 à 2006 (4 années scolaires)

TD de 'Projet personnel et professionnel' : définition d'un projet professionnel par chaque élève : choix d'un métier, étude du cursus à suivre pour se préparer à ce métier et interview de personnes exerçant ce métier. Je suis particulièrement intervenu auprès des élèves se destinant à l'enseignement, à la recherche, et aux professions médicales et paramédicales. (20 heures de TD, non rémunérées) Encadrement des séminaires d'intérêt général: aide aux étudiants à l'interface physique/biologie/médecine. Thèmes traités : Echographie ultra-sonore, Imagerie du cerveau, Imagerie fonctionnelle biomédicale, Détection des tumeurs cancéreuses, Traitement des tumeurs, Biologie des tumeurs : genèse. Environ 8 heures d'encadrement au total, non rémunérées.

2002/2003 : Durant l'année scolaire 2002/2003, j'ai dispensé les enseignements suivant :

Quatre heures de cours au DEA Interface Physique Biologie sur le retournement temporel et ses applications médicales.

Co-encadrement avec Roland Mastrippolitto (Maitre de conférences Université Paris XI) des TPs du DEA Interface Physique Biologie : mise en place d'une expérience de retournement temporel (15 heures, non rémunérées).

# 4.8 Diffusion de l'information scientifique et technique

Participation aux Rencontres de l'IHP (05 décembre 2002) : ' Le corps défragmenté – La vie en transparence' : projections de films CNRS sur l'imagerie médicale et débat avec le public.

Participation aux 13ièmes Rencontres CNRS 'Sciences et Citoyens' (25-26 octobre 2003) : débat avec 450 étudiants européens sur les thèmes : 'Recherche, progrès et développement' et 'Biologie et demande sociale'.

Participation aux Rencontres du café des techniques : « Quand la physique nous soigne » (20 octobre 2005, Musée des arts et métiers). Débat rapporté dans les Publications du Café des techniques.

# 5 Sélection de publications