



# ETUDE DE LA PERFUSION EN ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE

Gilles Renault

## ► To cite this version:

Gilles Renault. ETUDE DE LA PERFUSION EN ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE. Physique [physics]. Université Paris Sud - Paris XI, 2006. Français. NNT : . tel-00012175

**HAL Id: tel-00012175**

**<https://theses.hal.science/tel-00012175>**

Submitted on 24 Apr 2006

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

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

Faculté des Sciences d'Orsay



**SPECIALITE : PHYSIQUE**

Présentée par :

Sujet :

M □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ ..

M □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ ..

M □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ ..

[illegible]

M □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ ..

M □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ ..



# Table des matières :

|              |                                                                                             |           |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I</b>     | <b>INTRODUCTION</b>                                                                         | <b>11</b> |
| <b>II</b>    | <b>MESURE ET MODELISATION DE LA PERFUSION</b>                                               | <b>15</b> |
| <b>II.1</b>  | <b>La microcirculation</b>                                                                  | <b>16</b> |
| <b>II.2</b>  | <b>Mesure de la perfusion tissulaire et modélisation</b>                                    | <b>18</b> |
| II.2.1       | Mesures ex-vivo de la perfusion tissulaire                                                  | 19        |
| II.2.2       | Méthodes d'imageries pour la mesure de la perfusion                                         | 20        |
| <b>II.3</b>  | <b>Modélisation de la perfusion</b>                                                         | <b>23</b> |
| II.3.1       | Méthode de déconvolution                                                                    | 23        |
| II.3.2       | Modélisation compartimentale                                                                | 24        |
| <b>II.4</b>  | <b>Imagerie paramétrique conventionnelle</b>                                                | <b>37</b> |
| II.4.1       | Paramètres descriptifs                                                                      | 37        |
| II.4.2       | Paramètres issus de modèles                                                                 | 38        |
| <b>II.5</b>  | <b>Imagerie paramétrique issue de l'analyse statistique : AFSIM</b>                         | <b>40</b> |
| <b>II.6</b>  | <b>Obstacles à la mesure de la perfusion</b>                                                | <b>49</b> |
| II.6.1       | Relation entre la concentration de produit de contraste et le signal mesuré                 | 49        |
| II.6.2       | Effet de volume partiel                                                                     | 49        |
| II.6.3       | Phénomènes d'atténuation                                                                    | 50        |
| II.6.4       | Résolution temporelle trop basse                                                            | 50        |
| II.6.5       | Mouvement                                                                                   | 50        |
| II.6.6       | Bruit dans les images paramétriques                                                         | 51        |
| <b>II.7</b>  | <b>Conclusion</b>                                                                           | <b>52</b> |
| <b>III</b>   | <b>ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE</b>                                                             | <b>55</b> |
| <b>III.1</b> | <b>Caractéristiques ultrasonores d'un milieu</b>                                            | <b>56</b> |
| III.1.1      | Définition de grandeurs physiques utilisées en échographie                                  | 56        |
| III.1.2      | Réflexion d'une onde acoustique                                                             | 57        |
| III.1.3      | Diffusion                                                                                   | 57        |
| <b>III.2</b> | <b>Produits de contraste ultrasonore</b>                                                    | <b>60</b> |
| III.2.1      | Oscillations de la bulle unique                                                             | 60        |
| III.2.2      | Propriétés des microbulles en population                                                    | 62        |
| <b>III.3</b> | <b>Détection du produit de contraste en imagerie ultrasonore : échographie non-linéaire</b> | <b>65</b> |
| III.3.1      | Imagerie conventionnelle (mode B fondamental, mode linéaire)                                | 65        |
| III.3.2      | Imagerie harmonique simple                                                                  | 65        |
| III.3.3      | Inversion de pulse                                                                          | 66        |
| III.3.4      | Modulation de puissance                                                                     | 67        |
| III.3.5      | Combinaison de modulation de puissance et de phase                                          | 67        |
| III.3.6      | Autres Modes                                                                                | 68        |
| <b>III.4</b> | <b>Modèles cinétiques impliquant la destruction du PCUS</b>                                 | <b>70</b> |
| III.4.1      | Modèle compartimental                                                                       | 70        |
| III.4.2      | Mode de remplissage                                                                         | 71        |

|              |                                                                                                                                              |            |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| III.4.3      | Modes destructifs                                                                                                                            | 72         |
| <b>III.5</b> | <b>Conclusion</b>                                                                                                                            | <b>75</b>  |
| <b>IV</b>    | <b>EVALUATION DE L'IMAGERIE PARAMETRIQUE EN ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE</b>                                                                     | <b>77</b>  |
| <b>IV.1</b>  | <b>Perfusion cérébrale</b>                                                                                                                   | <b>79</b>  |
| IV.1.1       | Contexte                                                                                                                                     | 80         |
| IV.1.2       | Imagerie paramétrique                                                                                                                        | 84         |
| IV.1.3       | Limitations pour la quantification en échographie de contraste cérébrale                                                                     | 98         |
| <b>IV.2</b>  | <b>Perfusion hépatique</b>                                                                                                                   | <b>100</b> |
| IV.2.1       | Contexte                                                                                                                                     | 100        |
| IV.2.2       | Imagerie paramétrique sur données en bolus                                                                                                   | 104        |
| IV.2.3       | Limitations pour la quantification de la perfusion en échographie de contraste hépatique                                                     | 107        |
| <b>IV.3</b>  | <b>Echographie de contraste du petit animal : exploration de la perfusion rénale chez la souris</b>                                          | <b>109</b> |
| IV.3.1       | Contexte                                                                                                                                     | 109        |
| IV.3.2       | Imagerie paramétrique sur données en bolus                                                                                                   | 112        |
| IV.3.3       | Limitations pour la quantification en échographie de contraste du petit animal                                                               | 115        |
| <b>IV.4</b>  | <b>Stratégies pour la compensation des artefacts en échographie de contraste</b>                                                             | <b>116</b> |
| IV.4.1       | Stratégie pour la compensation du mouvement respiratoire                                                                                     | 116        |
| IV.4.2       | Stratégie pour l'exploration et la compensation des problèmes de masquage et de destruction                                                  | 117        |
| <b>V</b>     | <b>MISE EN OEUVRE DE L'AFSIM POUR L'ETUDE DE LA PERFUSION CEREbraLE EN ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE : ETUDE STANDARDISEE D'UN JEU DE DONNEES</b> | <b>119</b> |
| <b>V.1</b>   | <b>Données</b>                                                                                                                               | <b>120</b> |
| <b>V.2</b>   | <b>Méthodes</b>                                                                                                                              | <b>121</b> |
| V.2.1        | Adaptation de l'AFSIM à l'extraction de cinétiques en échographie de contraste cérébrale                                                     | 121        |
| V.2.2        | Conditionnement des données                                                                                                                  | 123        |
| V.2.3        | Imagerie paramétrique conventionnelle                                                                                                        | 127        |
| V.2.4        | Evaluation par les cliniciens                                                                                                                | 127        |
| <b>V.3</b>   | <b>Résultats</b>                                                                                                                             | <b>129</b> |
| V.3.1        | Sélection d'images pour la compensation des effets du mouvement                                                                              | 129        |
| V.3.2        | AFSIM                                                                                                                                        | 129        |
| V.3.3        | Images paramétriques conventionnelles                                                                                                        | 130        |
| <b>V.4</b>   | <b>Discussion</b>                                                                                                                            | <b>131</b> |
| <b>VI</b>    | <b>COMPENSATION DES MOUVEMENTS RESPIRATOIRES EN ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE</b>                                                                 | <b>133</b> |
| <b>VI.1</b>  | <b>Compensation des problèmes de mouvement respiratoire chez l'homme</b>                                                                     | <b>134</b> |
| VI.1.1       | Introduction                                                                                                                                 | 134        |
| VI.1.2       | Méthode de sélection d'images en échographie de contraste hépatique                                                                          | 135        |
| VI.1.3       | Validation de la méthode                                                                                                                     | 142        |
| VI.1.4       | Résultats                                                                                                                                    | 146        |
| VI.1.5       | Discussion                                                                                                                                   | 154        |
| <b>VI.2</b>  | <b>Adaptation au petit animal : définition d'un nouveau critère</b>                                                                          | <b>161</b> |

|              |                                                                                                         |            |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| VI.2.1       | Introduction : défauts de l'algorithme original                                                         | 161        |
| VI.2.2       | Méthodes                                                                                                | 162        |
| VI.2.3       | Résultats                                                                                               | 164        |
| VI.2.4       | Discussion sur l'adaptation au petit animal                                                             | 166        |
| <b>VI.3</b>  | <b>Perspectives</b>                                                                                     | <b>168</b> |
| <b>VII</b>   | <b>MODELISATION DE L'ATTENUATION ET DE LA RETRODIFFUSION HARMONIQUE DU PCUS EN ECHOGRAPHIE CLINIQUE</b> | <b>171</b> |
| <b>VII.1</b> | <b>Modèle numérique</b>                                                                                 | <b>173</b> |
| VII.1.1      | Hypothèses sur les interactions de l'onde ultrasonore avec le produit de contraste                      | 173        |
| VII.1.2      | Description                                                                                             | 174        |
| VII.1.3      | Formulation et notations                                                                                | 176        |
| <b>VII.2</b> | <b>Etat de l'art des expériences de la mesure des propriétés des PCUS et du Sonovue</b>                 | <b>179</b> |
| VII.2.1      | Etat de l'art sur les propriétés du Sonovue                                                             | 179        |
| VII.2.2      | Banc de mesure acoustique ou échographe clinique                                                        | 181        |
| VII.2.3      | Etudes du PCUS en volume : stratégies pour minimiser la décantation                                     | 182        |
| VII.2.4      | Principes de mesure par rapport à une référence.                                                        | 182        |
| VII.2.5      | Paramètres annexes à prendre en compte à défaut de les explorer                                         | 182        |
| <b>VII.3</b> | <b>Mesure expérimentale des propriétés du Sonovue</b>                                                   | <b>184</b> |
| VII.3.1      | Solutions retenues pour la conception du banc                                                           | 184        |
| VII.3.2      | Description du banc                                                                                     | 186        |
| VII.3.3      | Recueil des mesures                                                                                     | 188        |
| VII.3.4      | Résultats des mesures                                                                                   | 191        |
| VII.3.5      | Conclusions et recommandations pour l'étude clinique                                                    | 199        |
| <b>VII.4</b> | <b>Intégration dans un modèle numérique simplifié</b>                                                   | <b>201</b> |
| VII.4.1      | Principe de la compensation proposée                                                                    | 201        |
| VII.4.2      | Application à l'image échographique affichée                                                            | 202        |
| VII.4.3      | Hypothèses de linéarité de l'atténuation et de la rétrodiffusion en dB                                  | 205        |
| VII.4.4      | Identification du paramètre 'a' dans un jeu de données                                                  | 207        |
| VII.4.5      | Conclusion                                                                                              | 211        |
| <b>VII.5</b> | <b>Conclusion</b>                                                                                       | <b>213</b> |
| <b>VIII</b>  | <b>CONCLUSION</b>                                                                                       | <b>215</b> |
| <b>IX</b>    | <b>REFERENCES</b>                                                                                       | <b>219</b> |
| <b>X</b>     | <b>ANNEXES</b>                                                                                          | <b>229</b> |
| <b>X.1</b>   | <b>Annexe I : Nomenclature des données et exemples employés</b>                                         | <b>230</b> |
|              | Exemples employés :                                                                                     | 230        |
|              | Nomenclature du code :                                                                                  | 231        |
|              | Cerveau :                                                                                               | 231        |
|              | Centre de Lübeck :                                                                                      | 231        |
|              | Centre de Bochum                                                                                        | 232        |
|              | Centre de Mannheim :                                                                                    | 232        |

|                                                                                                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Centre de Tours                                                                                                     | 233        |
| Foie                                                                                                                | 233        |
| Centre de Tours                                                                                                     | 233        |
| Petit Animal                                                                                                        | 233        |
| <b>X.2 Annexe II : Liste des publications</b>                                                                       | <b>235</b> |
| Articles dans des revues à comité de lecture :                                                                      | 235        |
| Communications orales dans des congrès internationaux :                                                             | 235        |
| Communications orales dans des congrès nationaux :                                                                  | 235        |
| Conférences invitées :                                                                                              | 236        |
| Autres publications :                                                                                               | 236        |
| <b>X.3 Annexe III : Abréviations et notations</b>                                                                   | <b>237</b> |
| Abréviations :                                                                                                      | 237        |
| Unités                                                                                                              | 238        |
| Notations                                                                                                           | 238        |
| <b>X.4 Annexe IV : Article sur la compensation du mouvement respiratoire pour l'étude de la perfusion hépatique</b> | <b>241</b> |

# Table des illustrations

|                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURE II-1 : ARCHITECTURE DE LA MICROCIRCULATION _____                                                                                                                | 16 |
| FIGURE II-2 : MODELE COMPARTIMENTAL POUR UN TRACEUR TOTALEMENT DIFFUSIBLE____                                                                                          | 27 |
| FIGURE II-3 : MODELE COMPARTIMENTAL POUR UN TRACEUR EXTRAVASCULAIRE _____                                                                                              | 30 |
| FIGURE II-4 : MODELE COMPARTIMENTAL POUR UN TRACEUR INTRAVASCULAIRE _____                                                                                              | 32 |
| FIGURE II-5 : COURBES DE PRISE DE CONTRASTE MESUREES EN ECHOGRAPHIE CEREbraLE<br>POUR UN PATIENT SOUFFRANT D'UN AVC ISCHEMIQUE DE L'ARTERE CEREbraLE<br>MOYENNE. _____ | 35 |
| FIGURE II-6 : CARTES PARAMETRIQUES EXTRAITES EN TOMODENSITOMETRIE A RAYONS X :<br>ISCHEMIE CEREbraLE INDUITE CHEZ UN PRIMATE [19]. _____                               | 39 |
| FIGURE II-7 : ANALYSE EN COMPOSANTES PRINCIPALES D'UNE SEQUENCE DE PRISE DE<br>CONTRASTE DANS LE CERVEAU (PATIENT 1). _____                                            | 43 |
| FIGURE II-8 : SELECTION DES 4 PREMIERES COMPOSANTES DE L'ACP (PATIENT1). _____                                                                                         | 44 |
| FIGURE II-9 : ALGORITHME ITERATIF POUR LA RESOLUTION DE L'AFSIM. _____                                                                                                 | 46 |
| FIGURE II-10 : REPRESENTATION DES FACTEURS DE L'AFSIM (PATIENT1). _____                                                                                                | 47 |
| FIGURE III-1 : EMISSION CROISEE POUR L'INVERSION DE PULSE. _____                                                                                                       | 67 |
| FIGURE III-2 : REponse EN FREQUENCE DU SONOVUE™ POUR UNE EMISSION A 3,5MHZ. ____                                                                                       | 69 |
| FIGURE III-3 : PRINCIPE DE L'EMISSION ET DE LA RECEPTION EN BANDE ETROITE POUR<br>L'IMAGERIE ULTRAHARMONIQUE (TOSHIBA) [20]. _____                                     | 69 |
| FIGURE III-4 : MODIFICATION DU MODELE COMPARTIMENTAL VASCULAIRE : PRISE EN<br>COMPTE DE LA DESTRUCTION _____                                                           | 70 |
| FIGURE III-5 : MODELE CODIM _____                                                                                                                                      | 73 |
| FIGURE IV-1 : SYSTEME VASCULAIRE DU CERVEAU. _____                                                                                                                     | 80 |
| FIGURE IV-2 : PLANS DE COUPE UTILISES POUR LES ECHOGRAPHIES TRANS-CRANIENNES. __                                                                                       | 81 |
| FIGURE IV-3 : REPERES ANATOMIQUES EN ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE TRANSCRANIENNE82                                                                                         |    |
| FIGURE IV-4 : EXEMPLE DE REPERAGE DES STRUCTURES ANATOMIQUES EN ECHOGRAPHIE DE<br>CONTRASTE. _____                                                                     | 83 |
| FIGURE IV-5 : EXEMPLE D'ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE CEREbraLE AVEC INJECTION EN<br>BOLUS DE SONOVUE (PATIENT 1). _____                                                    | 83 |
| FIGURE IV-6 : IMAGES PARAMETRIQUES CONVENTIONNELLES. _____                                                                                                             | 86 |
| FIGURE IV-7 : CARTES PARAMETRIQUES D'AIRES SOUS LA COURBE ET DE MAXIMUM DU<br>GRADIENT POSITIF (PATIENT 1). _____                                                      | 86 |
| FIGURE IV-8 : RESULTATS DE L'AFSIM (PATIENT 1) _____                                                                                                                   | 87 |
| FIGURE IV-9 : IMAGERIE PARAMETRIQUE CONVENTIONNELLE EN APPROCHE<br>CONTROLATERALE (PATIENT 2). _____                                                                   | 88 |
| FIGURE IV-10 : ANALYSE PAR AFSIM EN APPROCHE CONTROLATERALE (PATIENT 2). _____                                                                                         | 88 |
| FIGURE IV-11 : INFLUENCE DE L'ATTENUATION DANS L'OS (PATIENT 2). _____                                                                                                 | 89 |



|                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| FIGURE IV-12 : EFFETS DU MASQUAGE SUR LES CARTES PARAMETRIQUES (VOLONTAIRE 1, DOSE 0,5ML).                                                    | 90  |
| FIGURE IV-13 : MISE EN EVIDENCE DES PHENOMENES DE MASQUAGES SUR LES CINETIQUES DE PRISE DE CONTRASTE (VOLONTAIRE 1 A DEUX DOSES DIFFERENTES). | 92  |
| FIGURE IV-14 : INFLUENCE DU MOUVEMENT DANS LES IMAGES PARAMETRIQUES (PATIENT 3).                                                              | 93  |
| FIGURE IV-15 : AFSIM D'UNE SEQUENCE SOUMISE AU MOUVEMENT (PATIENT 3).                                                                         | 93  |
| FIGURE IV-16 : AJUSTEMENT DU MODELE CODIM SUR UNE SEQUENCE DE DESTRUCTION (LU-DE-2).                                                          | 94  |
| FIGURE IV-17 : AFSIM EN MODE DESTRUCTIF : EFFET DE MASQUAGE (LU-DE-2).                                                                        | 95  |
| FIGURE IV-18 : IMAGES PARAMETRIQUES EN MODE REMPLISSAGE.                                                                                      | 97  |
| FIGURE IV-19 : ANALYSE PAR AFSIM D'UNE SEQUENCE DE REMPLISSAGE (LU-RE-2).                                                                     | 97  |
| FIGURE IV-20 : PHASES DE PRISE DE CONTRASTE DANS LE FOIE                                                                                      | 102 |
| FIGURE IV-21 : ETUDE DE LA PERFUSION HEPATIQUE : 4 IMAGES DE LA SEQUENCE ORIGINALE (PATIENT4) (TEMPS 3S, 13S, 24S, 34S).                      | 105 |
| FIGURE IV-22 : IMAGERIE PARAMETRIQUE CONVENTIONNELLE POUR L'ECHOGRAPHIE HEPATIQUE (PATIENT4).                                                 | 105 |
| FIGURE IV-23 : MESURE DE PARAMETRES SEMI-QUANTITATIFS SUR UN DECOURS TEMPOREL SOUMIS AU MOUVEMENT.                                            | 106 |
| FIGURE IV-24 : AFSIM D'UNE SEQUENCE EN BOLUS D'ECHOGRAPHIE HEPATIQUE (PATIENT 4).                                                             | 107 |
| FIGURE IV-25 : STRUCTURE ANATOMIQUE DU REIN                                                                                                   | 109 |
| FIGURE IV-26 : EXEMPLE DE MISE EN PLACE POUR L'ACQUISITION D'IMAGES POUR LE PETIT ANIMAL.                                                     | 110 |
| FIGURE IV-27 : PRISES DE CONTRASTE DANS LE REIN CHEZ LA SOURIS (PA-BS-1).                                                                     | 111 |
| FIGURE IV-28 : ILLUSTRATION DU MASQUAGE DANS LES DEUX REINS (PA-BS-1).                                                                        | 112 |
| FIGURE IV-29 : IMAGERIE PARAMETRIQUE CONVENTIONNELLE DU REIN DE LA SOURIS (PA-BS-1).                                                          | 113 |
| FIGURE IV-30 : ANALYSE PAR AFSIM DE LA SEQUENCE DE PRISE DE CONTRASTE EN BOLUS CHEZ LE PETIT ANIMAL (PA-BS-1).                                | 115 |
| FIGURE V-1 : INFLUENCE DE LA CONTRAINTE D'EXCLUSIVITE DANS LES IMAGES FACTORIELLES SUR LA SEPARATION DES CINETIQUES (PATIENT1).               | 122 |
| FIGURE V-2 : EXEMPLE D'AFSIM SUR UNE SEQUENCE DE PERFUSION CEREbraLE PRESENTANT UN MOUVEMENT D'ACQUISITION (PATIENT 3).                       | 124 |
| FIGURE V-3 : COMPARAISON ENTRE UNE AFSIM REALISEE SUR LA PHASE DE PREMIER PASSAGE SEULE (A) ET SUR TOUTE LA SEQUENCE (B) (PATIENT 1).         | 125 |
| FIGURE V-4 : EXTRACTION DE CINETIQUES APRES SUPPRESSION DES IMAGES MONTRANT UN MOUVEMENT (PATIENT 3).                                         | 126 |
| FIGURE V-5 : INTERET DE LA SOUSTRACTION DE L'IMAGE DE BASE (PATIENT 5).                                                                       | 127 |

|                                                                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| FIGURE VI-1 : REPRESENTATION 3D DU MODELE NUMERIQUE DE PARENCHYME HEPATIQUE.                                                    | 143 |
| FIGURE VI-2 : DEPLACEMENT SIMULES EN Y ET EN Z, LIES AU MOUVEMENT RESPIRATOIRE.                                                 | 143 |
| FIGURE VI-3 : PRISES DE CONTRASTE DANS L'IMAGE APRES COMPRESSION LOG ET DISCRETISATION EN 256 NIVEAUX DE GRIS.                  | 144 |
| FIGURE VI-4 : IMAGES DE LA SEQUENCE D'IMAGE GENEREE A PARTIR DU MODELE NUMERIQUE.                                               | 145 |
| FIGURE VI-5 : CORRECTION PROPOSEE PAR LA METHODE DE MAXIMISATION DE L'INFORMATION MUTUELLE, SUR LES AXES X ET Y.                | 147 |
| FIGURE VI-6 : ERREURS DE RECALAGE DES DIFFERENTES METHODES CONVENTIONNELLES                                                     | 147 |
| FIGURE VI-7 : DETECTION D'ENVELOPPE SUR LA COMPOSANTE ACI RETENUE.                                                              | 148 |
| FIGURE VI-8 : NORMALISATION DE LA COURBE ACI ET SEUILLAGE POUR IDENTIFICATION DES POSITIONS EXTREMES.                           | 149 |
| FIGURE VI-9 : COMPARAISON DU MOUVEMENT RESPIRATOIRE SIMULE ET DE LA COMPOSANTE ACI, APRES AVOIR EFFECTUE LA MEME NORMALISATION. | 149 |
| FIGURE VI-10 : AFSIM DE LA SEQUENCE SANS RECALAGE.                                                                              | 150 |
| FIGURE VI-11 : AFSIM DE LA SEQUENCE RECALEE PAR MAXIMISATION DE L'INFORMATION MUTUELLE.                                         | 150 |
| FIGURE VI-12 : AFSIM SUR LA SEQUENCE SYNCHRONISEE.                                                                              | 151 |
| FIGURE VI-13 : ANALYSE EN COMPOSANTES INDEPENDANTES D'UNE SEQUENCE DE PERFUSION HEPATIQUE (PATIENT 4).                          | 152 |
| FIGURE VI-14 : RESULTAT DE L'AFSIM APRES SELECTION DES IMAGES (PATIENT 4).                                                      | 153 |
| FIGURE VI-15 : AFSIM D'UNE SEQUENCE DE PERFUSION HEPATIQUE SOUS CONTRAINTES SPECIFIQUES (PATIENT 4).                            | 157 |
| FIGURE VI-16 : CAS DE METASTASES HEPATIQUES (PATIENT 6).                                                                        | 159 |
| FIGURE VI-17 : DELIMITATION DU SINUS SUR LA CARTE D'INTENSITE DU MAXIMUM (PA-BS-1).                                             | 164 |
| FIGURE VI-18 : ANALYSE PAR AFSIM D'UNE SEQUENCE DE PERFUSION RENALE CHEZ LA SOURIS (PA-BS-1).                                   | 165 |
| FIGURE VI-19 : AFSIM DE LA MEME SEQUENCE, APRES SELECTION D'IMAGES ET SOUSTRACTION DE L'IMAGE DE BASE (PA-BS-1).                | 166 |
| FIGURE VII-1 : MODELISATION DE LA PROPAGATION DE L'ONDE ULTRASONORE DANS L'IMAGE.                                               | 175 |
| FIGURE VII-2 : SCHEMA DE L'EXPERIENCE, POSITIONNEMENT DE LA SONDE, DU FANTOME DE DIFFUSION ET DES TUBES.                        | 187 |
| FIGURE VII-3 : IMAGE AVANT CONTRASTE DES CAVITES ET DU FANTOME DE DIFFUSION.                                                    | 189 |
| FIGURE VII-4 : REGIONS D'INTERET PLACEES DANS L'IMAGE.                                                                          | 190 |
| FIGURE VII-5 : ATTENUATION DU MODE FONDAMENTAL A 2MHZ (EN HAUT) ET A 4MHZ (EN BAS).                                             | 191 |

|                                                                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| FIGURE VII-6 : ATTENUATION DU MODE FONDAMENTAL A 2MHZ (EN HAUT) ET A 4MHZ (EN BAS) APRES MISE A ZERO D'UN POINT COMMUN. _____                                 | 193 |
| FIGURE VII-7 : AMPLITUDE DU MODE HARMONIQUE RETRODIFFUSE, EN INVERSION DE PULSE. _____                                                                        | 194 |
| FIGURE VII-8 : COEFFICIENTS DE RETRODIFFUSION HARMONIQUE ESTIMES POUR LES 3 CONCENTRATIONS. _____                                                             | 196 |
| FIGURE VII-9 : EFFET DE MASQUAGE A L'INTERIEUR DE LA CAVITE ET PHENOMENE DE DESTRUCTION EN MODE HARMONIQUE. _____                                             | 197 |
| FIGURE VII-10 : RAPPORT DE L'AMPLITUDE RETRODIFFUSEE EN HARMONIQUE A L'ATTENUATION AU FONDAMENTAL A 2MHZ EN DECIBELS. _____                                   | 198 |
| FIGURE VII-11 : INFLUENCE DE L'ATTENUATION DANS L'OS (PATIENT 2). _____                                                                                       | 202 |
| FIGURE VII-12 : MODELISATION DE L'ATTENUATION DANS LE CERVEAU (PATIENT 2) _____                                                                               | 203 |
| FIGURE VII-13 : SOMME DES IMAGES DE LA SEQUENCE EN DB (PATIENT 2). _____                                                                                      | 208 |
| FIGURE VII-14 : CARTE PARAMETRIQUE DU COEFFICIENT 'A' . _____                                                                                                 | 208 |
| FIGURE VII-15 : CARACTERISTIQUES DU PARAMETRE 'A' SUR LES LIGNES OU IL N'Y A PAS DE PROBLEME DE MESURE. ECART TYPE ET MOYENNE CALCULE POUR CHAQUE LIGNE. _    | 209 |
| FIGURE VII-16 : CARACTERISTIQUES DU PARAMETRE 'A' SUR LES LIGNES OU IL N'Y A PAS DE PROBLEME DE MESURE. ECART TYPE ET MOYENNE CALCULES POUR CHAQUE TEMPS. 210 |     |
| FIGURE VII-17 : COMPENSATION DE LA SEQUENCE POUR LE TEMPS 30 SECONDES (PATIENT 2). _____                                                                      | 210 |
| FIGURE VII-18 : MODIFICATION DU DECOURS TEMPOREL DANS LA ROI _____                                                                                            | 211 |

# I Introduction

La perfusion sanguine définit la façon dont est distribué le sang dans les tissus. Ce paramètre fonctionnel est important pour la détection et la caractérisation de nombreuses pathologies (accidents vasculaires) ou de leur évolution (lésions tumorales). La mesure de la perfusion *in vivo* est donc un enjeu important. Elle repose sur l'emploi de modalités d'imagerie qui permettent de suivre l'évolution d'un produit de contraste au sein d'un tissu au cours du temps.

Récemment, l'échographie de contraste s'est développée avec l'introduction de Produits de Contraste UltraSonore (PCUS), autorisant une imagerie fonctionnelle des tissus. Employée à l'origine pour le rehaussement du lit vasculaire et des cavités cardiaques, son application à l'étude de pathologies telles que les lésions hépatiques ou l'ischémie myocardique est actuellement en développement.

L'intérêt de l'échographie pour l'imagerie de perfusion par rapport aux autres modalités (imagerie de résonance magnétique, tomodensitométrie à rayons X, médecine nucléaire) réside en premier lieu dans son coût modéré et sa grande disponibilité. Ces deux caractéristiques en font une modalité intéressante pour le diagnostic précoce et le suivi des pathologies (thérapies anti-tumorales par exemple). En outre cette modalité n'est pas irradiante, ce qui autorise des examens répétés et son produit de contraste est bien toléré par le patient (pas d'effets secondaires significatifs pour la plupart des PCUS).

Bien que l'échographie de contraste ait par exemple prouvé son efficacité dans la caractérisation des lésions hépatiques, elle reste pénalisée par l'absence d'outils précis de quantification de la concentration du produit de contraste observé dans l'image.

L'objectif de cette thèse est de proposer des outils permettant d'approcher la quantification de la perfusion en échographie de contraste. La première partie du manuscrit présente un rappel des différents modèles et méthodes d'étude de la perfusion tissulaire disponibles. Le chapitre III introduit des rappels sur les grandeurs mesurées en échographie, ainsi que sur les modes d'imagerie dédiés et les principaux protocoles développés spécifiquement pour l'échographie de contraste.

Le chapitre IV propose une première analyse d'une base de données acquises sur différents organes (cerveau, foie, rein) et en utilisant différents protocoles d'acquisition (bolus au premier passage, modes de destruction et de reperfusion).

Cette étude permet d'expliciter les principales limitations de l'échographie de contraste : les problèmes de mouvement (communs à tous les modes d'imagerie) et les problèmes d'interprétation du signal mesuré dans l'image ainsi que celui de sa relation à la concentration de PCUS. Ce chapitre montre notamment que l'atténuation du PCUS peut entraîner des erreurs dans l'estimation des cartes paramétriques conventionnelles. L'utilisation d'une méthode d'analyse statistique, l'Analyse Factorielle des Séquences d'Images Médicales (AFSIM), permet une première interprétation quant à l'origine des artefacts observés dans ces images paramétriques.

Le chapitre V présente l'analyse standardisée d'un jeu de données d'échographies de contraste cérébrales par l'AFSIM. Un protocole d'acquisition et des contraintes spécifiques y sont définis pour limiter au maximum l'influence du mouvement dans les acquisitions et optimiser l'identification des cinétiques de prise de contraste dans l'image. Les images paramétriques obtenues ont été expertisées par des cliniciens et comparées aux images paramétriques conventionnelles. Les images et courbes factorielles issues de l'AFSIM apportent une information complémentaire à celle contenue dans les images paramétriques conventionnelles, permettant de mieux identifier les déficits de perfusion. Ce chapitre montre néanmoins la difficulté à extraire une information quantitative de perfusion à partir de l'intensité observée dans les séquences d'images, et la nécessité de compenser les mouvements observables dans celle-ci. La stratégie retenue pour pallier ce dernier problème consiste à retirer les images montrant un mouvement plutôt que de tenter de les recalculer, quant elles n'appartiennent pas au même plan de coupe.

Tirant parti de la cadence images élevée utilisée en échographie hépatique, une stratégie similaire consistant à ne retenir que les images correspondant au même plan de coupe est proposée chapitre VI pour y compenser les effets du mouvement respiratoire. Cette sélection étant faite *a posteriori*, l'enjeu est d'estimer, dans la séquence d'images, les positions extrêmes de l'organe. Deux critères d'identification de ce mouvement sont proposés. Le premier est fondé sur une hypothèse d'indépendance entre mouvement respiratoire et prise de contraste et le deuxième repose sur une connaissance *a priori* de la fréquence de ce mouvement.

Le chapitre VII s'intéresse au problème de l'atténuation du PCUS dans les images d'échographie. Un modèle numérique est développé pour modéliser ce phénomène. Des expériences *in vitro* sont menées pour en estimer les paramètres.

Enfin, une application à un cas particulier d'images pour lesquelles on dispose d'une structure réfléchissante située en profondeur est présentée, moyennant une hypothèse supplémentaire sur la relation entre l'atténuation et la rétrodiffusion de l'onde ultrasonore par le produit de contraste. Le modèle a été résolu sur une acquisition d'échographie cérébrale, pour illustrer la faisabilité d'une telle approche. Cette thèse a donc pour objectifs de décrire les principaux obstacles à la quantification de la perfusion en échographie de contraste et d'avancer des solutions concrètes pour les identifier et éventuellement les compenser.



## **II Mesure et modélisation de la perfusion**

La mesure de la perfusion sanguine permet de décrire la façon dont le sang est amené au sein d'un tissu. Les propriétés du système complexe que représente l'architecture de micro-vaisseaux irriguant un tissu sont synthétisées sous la forme de grandeurs de flux et volume de distribution équivalents. Les variations de ces paramètres peuvent traduire des phénomènes pathologiques.

La variation des propriétés hémodynamiques d'un tissu peut être le résultat d'un comportement normal du tissu à l'effort, mais elle peut également traduire un processus pathologique. Ainsi dans le cas des accidents vasculaires, un embolie peut obstruer une artère ou une artériole et introduire une baisse du débit sanguin. A l'inverse, on peut observer une augmentation du volume vasculaire ou du flux dans le développement de pathologies cancéreuses [1]. En effet le phénomène de néo-angiogénèse associé au développement des tumeurs implique une croissance anarchique de néo-vaisseaux nécessaires au développement des tumeurs.

L'imagerie fonctionnelle de la perfusion repose sur l'utilisation d'un produit de contraste dont la distribution au cours du temps est étudiée pour mesurer les paramètres hémodynamiques d'un tissu.

Ce chapitre présente les modèles et les méthodes permettant d'estimer la perfusion.



## II.1 La microcirculation

Le sang apporté par le système artériel à un organe est distribué au niveau du tissu par un système de micro-vaisseaux appelés capillaires qui permettent l'échange des molécules entre le sang et les tissus. Le sang est ensuite évacué par ce même réseau vers le système veineux.

Le sang arrive par une artériole dans le tissu (diamètre de l'ordre de 30  $\mu\text{m}$ ), qui va se répartir dans un réseau de capillaires (diamètre de l'ordre de 5 à 8  $\mu\text{m}$ ), les sphincters pré-capillaires permettant une régulation du volume de microcirculation (Figure II-1). La capacité des sphincters à faire varier ce volume en réponse à un stress (effort ou drogue) peut être évaluée notamment dans les pathologies cardiaques, permettant d'identifier des déficits de perfusion à l'effort.

Les capillaires ont un diamètre de l'ordre de 1  $\mu\text{m}$ . Le flux y est ralenti et permet l'échange de molécules (nutriments, oxygène) entre le lit vasculaire et l'interstitium. Les molécules peuvent alors diffuser de l'interstitium dans les cellules, suivant leur métabolisme. Les molécules peuvent également faire le trajet inverse et retourner dans l'interstitium puis dans le compartiment vasculaire. Le sang ayant transité par ces capillaires est alors restitué à la circulation veineuse par une architecture comparable (Figure II-1).

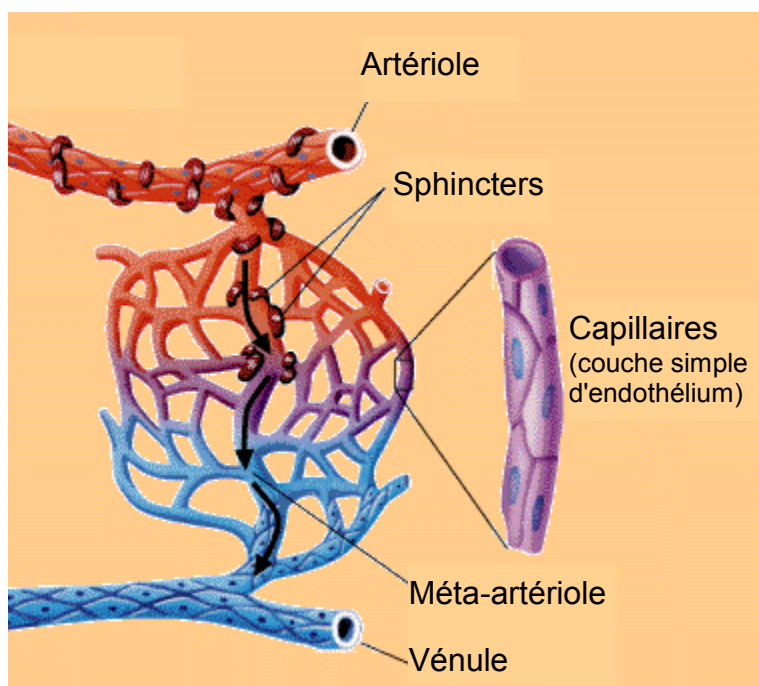


Figure II-1 : Architecture de la microcirculation

On peut caractériser la microcirculation sanguine au sein d'un tissu par le volume sanguin  $V_v$  (ou volume vasculaire, exprimé généralement en ml pour 100g de tissu). Celui-ci dépend de la densité de micro-vaisseaux (variable suivant les organes), mais également de l'influence des sphincters. Ce volume est un indicateur de l'irrigation d'un organe, mais il n'est pas suffisant. La vitesse de circulation du sang au sein d'un tissu est le deuxième paramètre mais n'est pas étudié directement. Par contre, le débit par unité de tissu  $F$  (exprimé en ml par min pour 100g de tissu) est plus souvent choisi. Enfin, le Temps de Transit Moyen (TTM, ou MTT pour Mean Transit Time), représentant le temps moyen que mettra un volume de sang à traverser le volume d'intérêt, est également employé. Il peut se déduire simplement des paramètres de flux et de volume, dans le cas d'un traceur strictement intra-vasculaire :

$$TTM = \frac{V_v}{F} \qquad \text{Équation II-1}$$

Les propriétés des compartiments cellulaires et interstitiels ne rentrent pas à proprement parler dans l'étude de la perfusion sanguine, celle-ci se limitant à la circulation du sang. Néanmoins pour mesurer la perfusion, suivant l'agent employé, il faut parfois tenir compte des échanges entre ces compartiments, faute de quoi ils peuvent être une source d'erreur dans l'estimation de la fonction sanguine.

## ***II.2 Mesure de la perfusion tissulaire et modélisation***

La mesure de la perfusion tissulaire se fait à l'aide de produits de contraste. Un produit de contraste peut être décomposé en deux sous unités fonctionnelles : le traceur et le vecteur. Le traceur est la molécule qui pourra être détectée par le système d'imagerie (élément radioactif en imagerie nucléaire, molécule paramagnétique en IRM par exemple). Le vecteur est la molécule qui porte le traceur et qui va déterminer la diffusion de l'agent de contraste dans l'organisme. Il est possible que le produit de contraste ne soit composé que d'un seul élément qui sera à la fois traceur et vecteur.

On peut classer les agents de contraste en trois types. Si l'agent de contraste est strictement intravasculaire, il ne passe pas dans l'interstitium. Il peut être extracellulaire, c'est à dire pénétrer dans l'interstitium mais pas dans les cellules. Enfin un produit de contraste intracellulaire pourra passer de l'interstitium aux cellules. Pour la mesure de la perfusion sanguine, l'idéal est de disposer d'un produit de contraste intravasculaire, puisque les hématies ne traversent pas les parois des vaisseaux. Cependant, en pratique, il est intéressant d'avoir des produits de contraste pouvant franchir cette barrière, il devient alors possible d'obtenir d'autres informations fonctionnelles à partir du même examen, telles que la perméabilité des vaisseaux et la diffusion d'une molécule d'intérêt dans les cellules. L'inconvénient est qu'il faut alors modéliser le phénomène de diffusion pour pouvoir établir une mesure fiable de la perfusion.

Il existe plusieurs moyens d'extraire des informations de perfusion tissulaire, nous présenterons succinctement les méthodes basées sur l'opération de déconvolution (§II.3.1) puis nous nous focaliserons sur les méthodes basées sur la modélisation compartimentale (§II.3.2). Le paragraphe II.4 présente les méthodes d'imagerie paramétrique basées sur les modèles présentés au chapitre précédent et couramment utilisées en clinique ou en recherche clinique. Enfin le paragraphe II.5 présente une méthode d'imagerie paramétrique développée au sein du laboratoire

pour l'analyse de la perfusion, basée sur l'analyse statistique des décours temporels<sup>1</sup> d'une séquence d'images.

### ***II.2.1 Mesures ex-vivo de la perfusion tissulaire***

Il existe une méthode indirecte de mesure de la perfusion tissulaire qui consiste à compter les micro-vaisseaux dans un élément de tissu. En effet, il est possible après un marquage immuno-histochimique d'estimer la densité de micro-vaisseaux dans un tissu et d'extrapoler un volume de microcirculation [2]. Cette approche est nécessairement appliquée *ex vivo*, assez lourde et donne une information anatomique et non pas fonctionnelle. En effet, si le marqueur peut être assez spécifique des vaisseaux, rien ne dit que les micro-vaisseaux, comptés par unités de volume, soient tous fonctionnels (comme cela peut être le cas pour les vaisseaux formés par néo-angiogénèse tumorale).

La méthode de référence dans l'évaluation de la perfusion reste l'injection de microbilles radiomarquées et la mesure de la radioactivité dans l'organe d'intérêt [3]. Ces microbilles radiomarquées ont une taille de l'ordre de 15µm ce qui en fait un agent strictement intravasculaire, qui va être piégé par le réseau capillaire et s'y accumuler. En pratique, le produit est injecté dans le ventricule gauche par cathétérisme, et arrive dans le secteur artériel. Un cathéter placé au niveau artériel va permettre de mesurer la quantité de microsphères présentes dans le sang artériel. Le prélèvement se fait par une seringue à aspiration contrôlée à flux fixe  $F_{ref}$ , accumulant le produit contraste de la même manière que celui-ci est piégé dans les capillaires. L'activité dans la seringue  $A_{ref}$  et dans l'échantillon  $A_{ech}$  est mesurée. Le flux dans l'échantillon  $F_{ech}$  peut être déduit du rapport suivant :

$$\frac{A_{ref}}{F_{ref}} = \frac{A_{ech}}{F_{ech}}$$

**Équation II-2**

---

<sup>1</sup> Décours temporel : évolution de la valeur d'un paramètre d'un ou plusieurs points physiques au cours du temps. Dans notre cas il s'agira le plus souvent de la variation d'intensité d'un pixel au cours du temps (trixel).

La mesure de radioactivité nécessite un découpage de l'organe en éléments d'intérêt, au sein desquels la radioactivité est mesurée.

Cette méthode reste à ce jour la méthode de référence pour mesurer la perfusion, mais elle nécessite de sacrifier le sujet d'étude. Le coût des procédures d'injection et de gestion des déchets en fait une méthode réservée à la validation de nouveaux protocoles chez l'animal. Une amélioration de cette technique, évitant de manipuler de la radioactivité a été proposée en utilisant des microsphères marquées avec des marqueurs fluorescents [4]. Néanmoins comme il n'est pas possible de quantifier le signal émis par des zones profondes, il faut alors découper l'organe en éléments puis utiliser un processus de digestion enzymatique des tissus pour procéder à la mesure de la fluorescence à l'aide d'un spectrophotomètre. Une alternative a été proposée par Bernard et al [5] consistant à mesurer directement la fluorescence dans l'organe au fur et à mesure de sa découpe dans un cryomicrotome.

Ces méthodes *ex vivo* n'ont pas d'intérêt pour la mesure en clinique de la perfusion et sont très lourdes pour l'expérimentation animale. En outre, elles n'apportent que l'information du flux de micro-circulation.

### ***II.2.2 Méthodes d'imageries pour la mesure de la perfusion***

Différentes méthodes ont été développées, dans quasiment toutes les modalités d'imagerie, pour mesurer la perfusion de manière moins invasive. Ces protocoles nécessitent l'injection de produits de contraste dans la circulation périphérique. La mesure est faite soit à l'état d'équilibre (mesure statique) soit au cours du temps, pour analyser la variation de sa distribution (mesure dynamique).

#### ***II.2.2.a Imagerie de perfusion en médecine nucléaire [6]***

En médecine nucléaire (que ce soit en Tomographie par Emission de Positons (TEP) ou en Tomographie par Emission MonoPhotonique, TEMP) le radiotraceur représente la source du signal mesuré. La possibilité de lier assez facilement un élément radioactif à une molécule d'intérêt fait que cette modalité peut être utilisée pour le suivi des molécules pour la mesure de la perfusion mais également pour le métabolisme des cellules. Pour la mesure de la perfusion, des traceurs de différents types sont utilisés. Ces traceurs ont des propriétés de diffusion très variables, suivant la taille de la molécule injectée. On distingue les traceurs hautement diffusibles, qui vont pouvoir diffuser du lit vasculaire vers les cellules dès le premier passage du

bolus. Ces molécules pourront servir à la quantification notamment par des méthodes de clairance, le flux de microcirculation étant estimé d'après la vitesse à laquelle celui-ci est évacué du tissu ( $^{133}\text{Xe}$ ,  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ , par exemple).

Certains traceurs peuvent être métabolisés par les cellules (FluoroDéoxyGlucose), et peuvent fournir une information sur leur métabolisme, ce qui va au-delà de la mesure de perfusion. Enfin, un avantage de la mesure de la perfusion en médecine nucléaire réside dans la relation linéaire qui lie la concentration de produit de contraste et le signal mesuré, lorsque les corrections nécessaires sont mises en place (atténuation, diffusion, etc).

La médecine nucléaire est une méthode de référence depuis de nombreuses années pour la mesure de la perfusion myocardique et de la perfusion cérébrale notamment. Ses principales limitations sont son coût et sa disponibilité, mais également sa sensibilité aux effets de volume partiel (problématique notamment pour la mesure de l'entrée artérielle), et l'imprécision de mesure liée aux problèmes de diffusion et d'atténuation des photons dans les tissus. Enfin, cette modalité implique une exposition du patient aux rayonnements gamma.

### *II.2.2.b Imagerie de perfusion en Tomodensitométrie à rayons X [7]*

En TomoDensitoMétrie à rayon X (TDM), les produits de contraste sont des molécules iodées, de faible poids moléculaire qui atténuent le faisceau de rayons X. La mesure de la prise de contraste se fait en imageant la variation d'intensité dans les voxels. Celle-ci est directement proportionnelle à la quantité de produit de contraste présente dans ce voxel, ce qui en fait une méthode fiable pour la quantification de la perfusion.

Du fait de sa taille, le produit de contraste n'est pas strictement intravasculaire. Il est injecté en intraveineux et si sa distribution paraît aux temps précoces se limiter au secteur vasculaire, il diffuse néanmoins assez rapidement dans l'interstitium comme cela devient plus visible après le premier bolus, aux temps plus tardifs. La durée d'acquisition conditionne ainsi le modèle d'analyse qui peut éventuellement négliger la perméabilité des capillaires aux temps précoces.

Les principales limitations de cette modalité pour la mesure de la perfusion concernent la mauvaise tolérance de certains patients aux produits de contraste iodés et la dose importante d'irradiation liée à l'examen.

### *II.2.2.c Imagerie de perfusion en Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) [8]*

La mesure de perfusion par IRM repose essentiellement sur l'injection d'un produit de contraste paramagnétique (complexe de gadolinium le plus souvent). Ce produit de contraste va induire une variation du signal mesuré en T1 ou T2. Les produits les plus courants sont de faible poids moléculaire et quittent le secteur vasculaire pour diffuser dans l'interstitium. La relation entre concentration du produit de contraste dans un voxel et l'intensité dans l'image affichée n'est pas totalement linéaire mais peut être corrigée par des méthodes de calibration. En outre, cette modalité permet d'acquérir des volumes avec une résolution temporelle raisonnable, de l'ordre de la seconde. Enfin l'injection du produit de contraste est bien tolérée par les patients et l'examen en lui-même n'est pas nocif. Les points faibles de cette méthode sont la nécessité de calibrations [9] pour la mesure quantitative de la perfusion, sa faible disponibilité pour les urgences et le suivi et son coût élevé.

### *II.2.2.d Imagerie de perfusion en échographie de contraste [10]*

L'imagerie de perfusion en échographie de contraste est une technique récente puisqu'il s'agit de la dernière modalité d'imagerie à disposer d'un agent de contraste. Le produit de contraste est constitué de microbulles de gaz enveloppées d'une coque est injecté en intraveineux. Ces bulles sont de taille comparable à celle des hématies et ne diffusent pas dans l'interstitium. Ce produit est donc strictement intravasculaire et son passage dans l'organe est a priori plus simple à modéliser que les produits qui diffusent dans l'interstitium. En pratique, la quantification est délicate, la relation dose/variation de contraste dans l'image reste en effet assez mal connue. En outre on assiste à des phénomènes de destruction du produit de contraste pour de fortes puissances acoustiques, et des phénomènes d'atténuation par le produit de contraste lui-même à hautes concentrations. Ce type d'artefacts fait que cette modalité est utilisée de manière essentiellement qualitative. Néanmoins, la grande sensibilité des nouveaux modes de détection du PCUS et sa bonne résolution spatiale et temporelle en font une modalité en plein développement pour l'étude de la perfusion notamment pour les tumeurs des organes abdominaux. Enfin, le matériel est en général disponible et cette technique reste peu onéreuse, même si l'injection de PCUS en augmente le coût.

## II.3 Modélisation de la perfusion

Les différentes modalités d'imagerie utilisent des traceurs ayant des propriétés de diffusion différentes et des cinétiques de distribution différentes. Il est donc nécessaire de prendre en compte ces propriétés pour estimer la perfusion. Nous présentons les différents modes d'estimation de la perfusion relevés dans la littérature, avec d'abord les méthodes de déconvolution puis les différents modèles compartimentaux utilisés pour estimer les paramètres de la perfusion.

### II.3.1 Méthode de déconvolution

Les approches par méthode de déconvolution supposent que l'on dispose d'une mesure de l'évolution temporelle du produit de contraste dans le tissu observé et l'artère afférente. Elles considèrent que le tissu observé agit comme une 'boite noire' pour ce qui est de la distribution du produit de contraste apporté par l'entrée artérielle. L'opération de transformation entre la fonction d'entrée artérielle et la résultante mesurée dans le voxel est formalisée par une opération de convolution.

Ainsi la concentration  $C_t(t)$  observée dans le tissu est exprimée par :

$$C_t(t) = F.[C_a(t) \otimes R(t)] \quad \text{Équation II-3}$$

où  $C_a(t)$  représente la concentration de produit de contraste au niveau de l'artère afférente,  $F$  le flux de microcirculation exprimé en ml par minute pour 100g de tissu, et  $R(t)$  la fonction de résidu, appelée également fonction de transfert du tissu.

En explicitant l'opérateur de convolution on obtient :

$$C_t(t) = F \cdot \int_0^t C_a(\tau) \cdot R(t - \tau) d\tau \quad \text{Équation II-4}$$

L'aire sous la courbe de la fonction de résidu  $R(t)$  donne le temps de transit moyen.

Cette méthode nécessite la mesure la moins bruitée possible et sans effets de volume partiel de la fonction d'entrée artérielle  $C_a(t)$  afférente au tissu étudié.

De nombreuses méthodes de déconvolution ont été développées pour estimer le flux et la fonction de résidu  $R(t)$ , de façon à s'affranchir des problèmes de bruit et de retard dans les courbes. Pour plus de précisions, on peut se reporter aux références [11-13].

La méthode de déconvolution est très répandue, puisqu'elle est souvent disponible sur les stations d'analyse d'image en IRM et en TDM.



## ***II.3.2 Modélisation compartimentale***

### ***II.3.2.a Principe général de la modélisation compartimentale***

La modélisation compartimentale appliquée à la mesure de la perfusion vise à expliquer les variations temporelles de concentration ou de quantité de produit de contraste dans un volume de tissu à partir d'un modèle décrivant les échanges entre plusieurs compartiments considérés. A la différence de l'approche par déconvolution, cette modélisation impose donc une description *a priori* de ce qui se passe dans un volume de tissu. Le choix du modèle et du nombre de paramètres à prendre en compte est lié à la nature des produits de contraste utilisés.

#### ***Compartiments***

Les compartiments représentent des volumes de distribution du produit de contraste ayant les mêmes propriétés hémodynamiques au sein de la région étudiée. Dans la pratique ils ne représentent pas nécessairement un ensemble continu et homogène mais sont modélisés par des volumes continus et homogènes ayant globalement le même comportement. Les compartiments sont donc des volumes virtuels ou apparents. La répartition de l'agent de contraste au sein de chaque compartiment à un temps donné est supposée homogène. Ces compartiments représentent des espaces qui sont hétérogènes à l'échelle microscopique, les caractéristiques exprimées pour chaque compartiment au niveau du volume étudié sont donc des grandeurs apparentes de flux et de volume pour un voxel donné.

En général le compartiment vasculaire, représentant l'ensemble de l'espace constitué par les micro-vaisseaux contenant le sang, le compartiment interstitiel (ou interstitium) et le compartiment cellulaire sont distingués. Le compartiment interstitiel représente l'espace intercellulaire où ont lieu les échanges de molécules. Le compartiment cellulaire représente l'ensemble des cellules du tissu.

Un compartiment peut être ouvert ou fermé à un produit de contraste. S'il est fermé, cela implique que le traceur ne peut y entrer ni en sortir, s'il est ouvert, cela devient possible. Cette propriété dépend pour chaque compartiment du produit de contraste employé.

Chaque compartiment est caractérisé par son volume et l'évolution de sa concentration de produit de contraste au cours du temps.

Chaque compartiment est défini par son volume apparent  $V_i$  dans lequel le produit de contraste va pouvoir diffuser, ou par sa fraction volumique  $v_i$ , rapport du volume apparent  $V_i$  du compartiment  $i$  sur le volume total étudié  $V_t$ .

$$v_i = \frac{V_i}{V_t} \quad \text{Équation II-5}$$

La distribution du produit de contraste dans le compartiment étudié  $i$  est traduite par la mesure de la quantité de produit de contraste  $Q_i$  ou par sa concentration  $C_i$ , obtenue en divisant cette quantité par son volume de distribution  $V_i$ .

### **Echanges entre les compartiments**

Les échanges entre les compartiments sont modélisés par différentes lois.

Il convient d'abord de définir si les compartiments sont liés entre eux et dans quel sens ont lieu les échanges. Par convention, une fonction d'échange du compartiment  $i$  vers le compartiment  $j$  sera nommée  $f_{ji}$ .

Ensuite il convient de définir à quel type de loi obéit le passage du produit de contraste d'un volume à l'autre.

#### **Flux unidirectionnel**

Dans ce cas, la loi de transfert est considérée comme étant linéaire. Le flux de particules par unité de temps  $D_{ji}$  d'un compartiment à l'autre peut s'écrire :

$$D_{ji} = \frac{\delta Q_{ji}}{\delta t} \quad \text{Équation II-6}$$

La quantité de produit de contraste échangée,  $\delta Q_{ji}$ , peut dépendre de plusieurs paramètres. Dans le cas d'un flux simple entre un compartiment donneur et un compartiment receveur, par exemple entre l'entrée artérielle et le compartiment vasculaire, la variation de quantité de contraste peut s'écrire :

$$\frac{\delta Q_{ji}}{\delta t} = k_{ji} \cdot Q_i \quad \text{Équation II-7}$$

Cette constante de transfert  $k_{ji}$  peut s'exprimer  $\text{min}^{-1}$ .

On utilise souvent la notion de flux exprimée en ml/min qui permet d'exprimer la variation de quantité en fonction de la concentration  $C_i$  (quantité de produit de contraste  $Q_i$  rapportée au volume  $V_i$ ) :

$$\frac{\delta Q_{ji}}{\delta t} = F_{ji} \cdot C_i \quad \text{Équation II-8}$$

### Flux de perméabilité capillaire

La diffusion à travers les capillaires vers l'interstitium est souvent modélisée par une loi linéaire elle aussi. La diffusion transcapillaire dépend de nombreux paramètres. Une modélisation simple et communément employée fait varier cet échange en fonction du gradient de concentration du produit de contraste entre les 2 compartiments ( $C_j - C_i$ ), de la surface d'échange  $S$  et de la perméabilité  $P$  de la paroi :

$$\frac{\delta q_{ji}}{\delta t} = P \cdot S \cdot (C_i - C_j) \quad \text{Équation II-9}$$

le produit  $P \cdot S$  étant homogène à un flux.

En fait ce flux est en général bidirectionnel et peut être décomposé en un flux allant de  $i$  vers  $j$  :  $\delta Q^+$  et d'un autre allant de  $j$  vers  $i$  :  $\delta Q^-$  en posant :

$$\frac{\delta Q_{ji}}{\delta t} = \frac{\delta Q^+}{\delta t} - \frac{\delta Q^-}{\delta t} \quad \text{Équation II-10}$$

avec :

$$\frac{\delta Q^+}{\delta t} = P \cdot S_v \cdot C_i \quad \text{et} \quad \frac{\delta Q^-}{\delta t} = P \cdot S_v \cdot C_j \quad \text{Équation II-11}$$

### Flux de perméabilité cellulaire

Enfin dans le cas de produits de contraste intracellulaires, il peut y avoir échange entre l'interstitium et les cellules. Ce fonctionnement peut ne pas être linéaire, notamment à cause d'effets de saturation dans les cellules. En outre, il peut y avoir une métabolisation du traceur par la cellule. Le modèle d'échange du produit de contraste entre les différents compartiments se complique et doit se baser sur des connaissances *a priori* relatives à la nature des échanges. On distingue donc deux fonctions  $f_{ci}$  et  $f_{ic}$  représentant les échanges entre cellule et interstitium, et une sortie du compartiment tissulaire  $f_{met}$  représentant la métabolisation du produit de contraste.

#### II.3.2.b Modélisation intracellulaire

Un produit de contraste intracellulaire va pouvoir se disperser totalement dans tout l'organisme, sa diffusion se faisant dans le volume interstitiel mais également dans le volume cellulaire. Cette dispersion peut être unidirectionnelle (du compartiment

vasculaire au compartiment interstitiel puis au compartiment cellulaire) ou bidirectionnelle (le traceur peut revenir vers le compartiment vasculaire). Enfin, il peut être également métabolisé par la cellule ou drainé vers le système lymphatique.

La modélisation de tels traceurs devient alors délicate et nécessite de bien connaître ses propriétés de diffusion. De tels traceurs sont disponibles en médecine nucléaire.

Le modèle d'échange pour un produit de contraste diffusible peut se modéliser par schéma Figure II-2 :

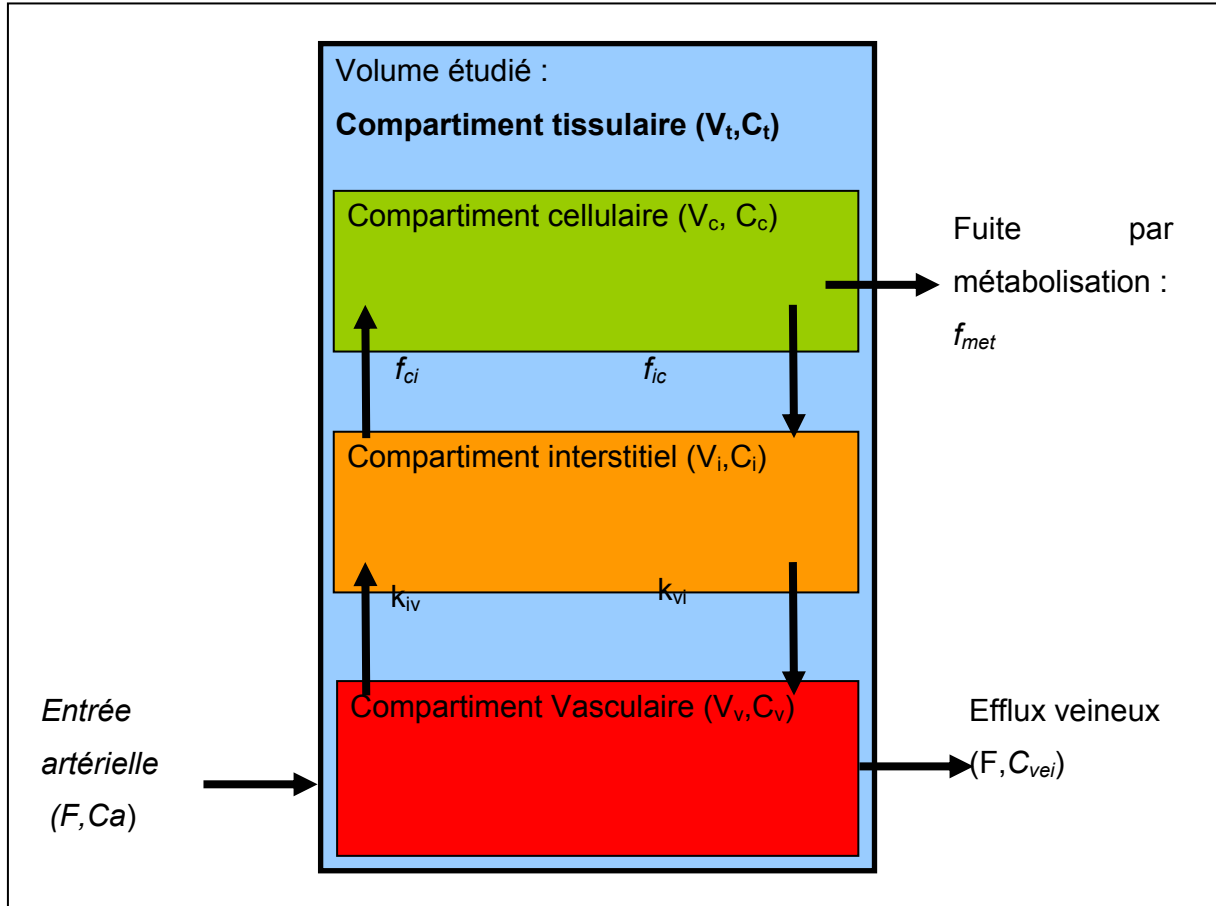


Figure II-2 : Modèle compartimental pour un traceur totalement diffusible

### Modélisation compartimentale

La variation de quantité de produit de contraste  $Q_t$  dans le volume étudié est décrite par la somme des variations de quantité de produit de contraste dans chacun des compartiments :

$$\frac{dQ_t}{dt} = \frac{dQ_v}{dt} + \frac{dQ_i}{dt} + \frac{dQ_c}{dt} \quad \text{Équation II-12}$$

Dans le compartiment vasculaire on peut écrire :

$$\frac{dQ_v}{dt} = F.C_a - PS(C_v - C_i) - F.C_v \quad \text{Équation II-13}$$

où la variation de quantité de contraste dépend de la quantité de produit de contraste provenant de l'entrée artérielle de concentration  $C_a$  par le flux  $F$ , du flux au niveau de la paroi vasculaire et enfin de l'efflux vers la veine qui suit le même flux  $F$ .

Au niveau du compartiment interstitiel on peut écrire la variation de quantité de produit de contraste comme :

$$\frac{dQ_i}{dt} = PS(C_v - C_i) - f_{ci} + f_{ic} \quad \text{Équation II-14}$$

où les fonctions d'échange entre l'interstitium et les cellules dépendent du traceur employé.

Et enfin, au niveau du volume cellulaire on pourra écrire :

$$\frac{dQ_c}{dt} = f_{ci} - f_{ic} - f_{met} \quad \text{Équation II-15}$$

où  $f_{met}$  représente une fonction de métabolisation là encore caractéristique du comportement des cellules vis à vis du traceur employé.

Il est alors possible de modéliser tous les échanges au niveau du voxel étudié, mais cela suppose une bonne connaissance des d'échanges entre les compartiments.

### Technique de Clairance

L'emploi de traceurs librement diffusibles et inertes (pas de métabolisation) permet de simplifier la mesure de la perfusion (krypton, xénon 133 ( $^{133}\text{Xe}$ ), eau marquée ( $\text{H}_2\text{O}_{15}$ )) et d'utiliser des méthodes de clairance pour estimer la perfusion [6].

Le traceur librement diffusible ayant la propriété de passer dans le compartiment cellulaire dès le premier passage, on peut extraire la valeur de la perfusion  $F$  en simplifiant les étapes de diffusion dans les différents compartiments. Dans ce cas particulier, il est possible de montrer que la perfusion peut s'exprimer comme le rapport du coefficient de partage du produit de contraste, exprimé en ml/g, sur  $\tau$  le temps de transit (exprimé en min) :

$$F = \frac{\lambda}{\tau} \quad \text{Équation II-16}$$

Le coefficient de partage représente le rapport de la concentration dans le tissu du traceur  $C_t$  (quantité par unité de masse) et de la concentration dans le sang à l'équilibre  $C_v$  (quantité par unité de volume) :

$$\lambda = \frac{C_t}{C_v} \quad \text{Équation II-17}$$

Pour mesurer le flux de micro circulation en ml/min/g, il suffit de calculer le temps de transit du traceur.

Celui-ci est estimé à partir de la courbe de décroissance de l'activité du traceur dans le voxel étudié ( $A(t)$ ) :

$$\tau = \frac{\int_0^{\infty} A(t) dt}{A(0)} \quad \text{Équation II-18}$$

$A(0)$  représentant l'activité juste après injection du bolus.

Pour un traceur ayant un coefficient de partition de 1ml/g (krypton par exemple), le calcul est quasiment direct.

### *II.3.2.c Traceur extracellulaire*

Les traceurs extracellulaires peuvent se propager dans l'interstitium mais n'atteignent pas le compartiment cellulaire. La modélisation de la prise de contraste dans le compartiment tissulaire se simplifie donc par rapport au modèle général. Le produit de contraste peut également retourner à la circulation sanguine. Ce modèle peut s'appliquer au Gd-DTPA utilisé en IRM et aux produits iodés en TDM.

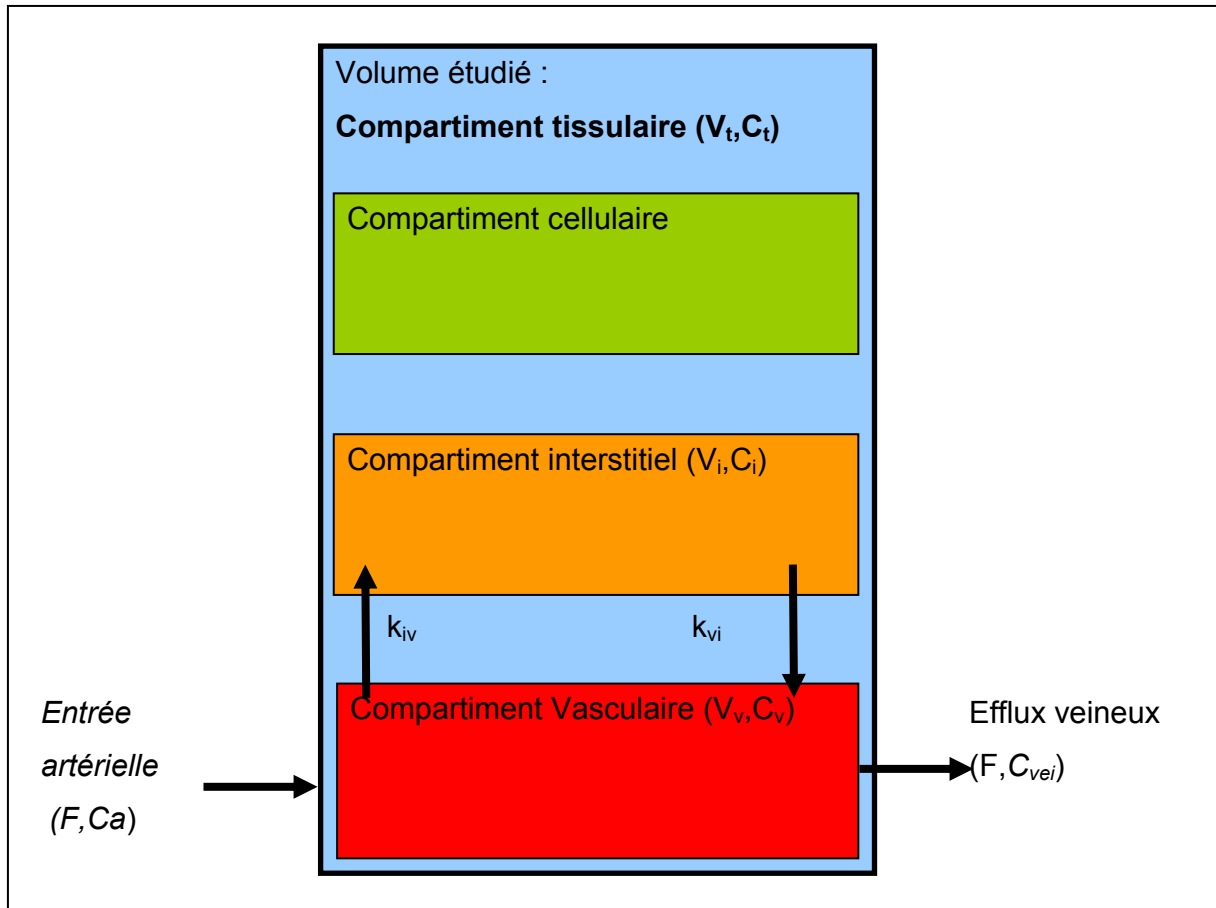


Figure II-3 : Modèle compartimental pour un traceur extravasculaire

**Modélisation compartimentale**

La variation de quantité de contraste dans le compartiment tissulaire peut être considéré comme la somme de la variation de la quantité de produit dans le compartiment vasculaire  $\frac{dQ_v}{dt}$  et de la variation de la quantité de produit dans le compartiment interstitiel  $\frac{dQ_i}{dt}$ , avec:

$$\frac{dQ_v}{dt} = F.C_a - PS(C_v - C_i) - F.C_v \quad \text{Équation II-19}$$

et

$$\frac{dQ_i}{dt} = PS(C_v - C_i) \quad \text{Équation II-20}$$

La variation de quantité de produit de contraste au niveau tissulaire  $\frac{dQ_t}{dt}$  s'obtient en additionnant les quantités dans les deux compartiments :

$$\frac{dQ_t}{dt} = \frac{dQ_v}{dt} + \frac{dQ_i}{dt} \quad \text{Équation II-21}$$

En passant aux concentrations on a :

$$\frac{dC_t}{dt} = \nu_v \frac{dC_v}{dt} + \nu_i \frac{dC_i}{dt} \quad \text{Équation II-22}$$

où la variation de concentration dans chacun des compartiments est pondérée par sa fraction volumique (fraction volumique vasculaire  $\nu_v$ , fraction volumique interstitielle  $\nu_i$ ).

Il est alors possible d'estimer les paramètres du modèle compartimental en faisant correspondre les données générées par le modèle aux données acquises.

### Méthode de Patlak

En considérant qu'il n'y a pas de retour du compartiment interstitiel vers le compartiment vasculaire, une approche pratique a été proposée par Patlak et al [14] afin d'estimer rapidement et simplement les paramètres de perméabilité et de perfusion avec une méthode de résolution graphique, développée à l'origine pour l'imagerie TEP.

Ce modèle décompose la quantité de produit de contraste présente dans un voxel comme la somme de la quantité contenue dans le compartiment vasculaire  $Q_v(t)$  et dans le compartiment interstitiel  $Q_i(t)$  :

$$Q_t(t) = Q_v(t) + Q_i(t) \quad \text{Équation II-23}$$

Ce modèle suppose un transfert unidirectionnel et constant du produit de contraste du compartiment vasculaire vers le compartiment interstitiel. Par hypothèse on peut poser :

$$Q_i(t) = \alpha \int C_a(t) \quad \text{Équation II-24}$$

Avec  $\alpha$  le taux de clairance du produit de contraste.

La méthode calcule le rapport de la concentration dans le sang  $C_a(t)$  et de la concentration moyenne dans le voxel :

$$\frac{C_t(t)}{C_a(t)} = \frac{V_v}{V_t} + \frac{\alpha}{V_t} \frac{\int_0^t C_a(t)}{C_a(t)} \quad \text{Équation II-25}$$



En traçant l'évolution de ce rapport en fonction du ratio  $\frac{\int_0^t C_a(t)}{C_a(t)}$ , on obtient une droite de pente  $\frac{\alpha}{V_t}$  indiquant la perméabilité de la paroi vasculaire, et ayant pour ordonnée à l'origine  $\frac{V_v}{V_t}$  indiquant la fraction capillaire du voxel considéré.

### II.3.2.d Modèle pour les traceurs intravasculaires

Les traceurs intravasculaires sont en théorie les mieux indiqués pour la mesure de la perfusion sanguine, puisqu'ils ont la même diffusion que les hématies. On ne prend donc pas en compte les échanges entre le compartiment vasculaire et le compartiment interstitiel, puisque cette frontière est supposée étanche. Le volume étudié  $V$  se décompose donc en volume vasculaire  $V_b$  et volume tissulaire  $V_t$ .

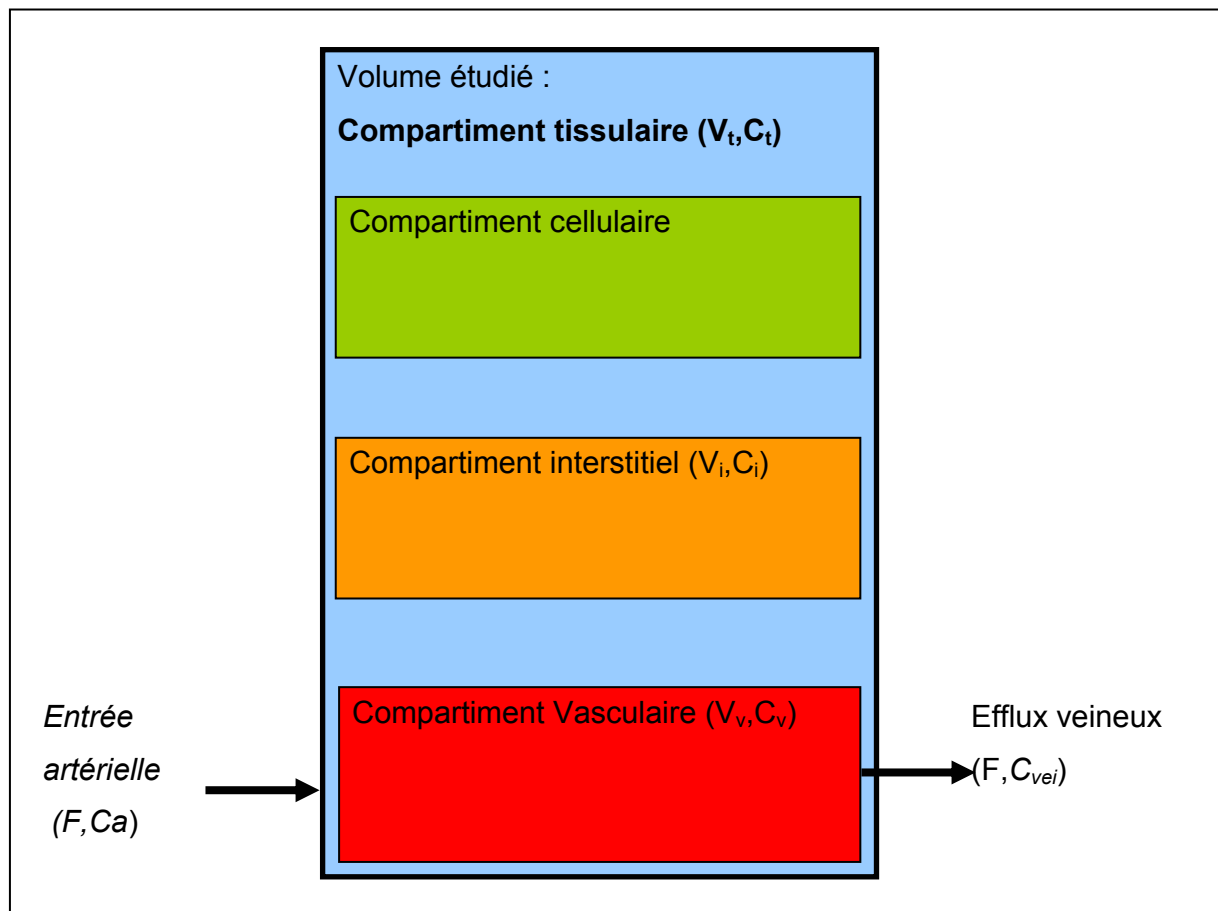


Figure II-4 : Modèle compartimental pour un traceur intravasculaire

Ce type de modèle s'applique directement aux produits de contraste ultrasonores, leur taille en faisant des produits de contraste intra-vasculaires. Dans une certaine

mesure, certaines macromolécules gadolinées utilisés en IRM peuvent rentrer dans cette catégorie, si l'on ne considère que les temps précoces, pendant lesquels le produit de contraste n'a pas encore eu le temps de diffuser dans l'interstitium.

### **Modélisation compartimentale**

La variation de quantité de produit de contraste dans le volume étudié peut s'exprimer comme la variation de quantité dans le compartiment vasculaire puisqu'il n'y a pas d'échange :

$$\frac{dQ_v}{dt} = F.C_a - F.C_v \quad \text{Équation II-26}$$

Dans le cas d'un traceur intravasculaire,  $Q_t$  est égal à  $Q_v$ , on peut montrer que la concentration de produit de contraste dans le volume considéré suit l'équation différentielle :

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{F}{V_v}.C_a.v_v - \frac{F}{V_v}.C_t \quad \text{Équation II-27}$$

Où  $v_v$  représente la fraction volumique vasculaire. Le rapport de la perfusion sur le volume vasculaire est également appelé vitesse de micro-circulation ( $\beta$ ).

Une approximation de la mesure a été proposée pour simplifier le calcul de la perfusion sans ajuster directement le modèle compartimental présenté ci-dessus (ce qui reste possible). Cette méthode repose sur une hypothèse d'efflux veineux tardif.

### **Méthode des pentes**

La concentration de produit de contraste dans le compartiment tissulaire est cette fois estimée à partir d'un efflux veineux théorique que l'on peut difficilement mesurer dans la pratique. Dans ces conditions, la variation de concentration de produit de contraste s'exprime simplement comme :

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{F}{V_t}.(C_a - C_{vei}) \quad \text{Équation II-28}$$

En intégrant on a une solution pour décrire l'évolution de la concentration dans le volume tissulaire :

$$C_t(t) = \frac{F}{V_t}.(\int_0^t C_a(t)dt - \int_0^t C_{vei}(t)dt) \quad \text{Équation II-29}$$

Le problème de cette approche est qu'elle nécessite de connaître la sortie veineuse du tissu observé, information qui est rarement disponible.

Des méthodes ont donc été développées pour contourner cette difficulté, en posant des hypothèses simplificatrices [7].

La première hypothèse consiste à considérer que quand un bolus assez rapide de produit de contraste est administré, on peut simplifier l'équation précédente en négligeant l'efflux veineux jusqu'à un temps  $t_{vej}$ . On peut alors simplifier l'expression de la perfusion par :

$$\frac{F}{V_t} = \frac{C_t(t)}{\int_0^t C_a(t) dt}, (t < t_{vei}) \quad \text{Équation II-30}$$

Ce rapport constant est a priori mieux déterminé quand la valeur de  $C_t(t)$  est maximum (au temps  $t_{max}$ ) :

$$\frac{F}{V_t} = \frac{C_t(t_{max})}{\int_0^{t_{max}} C_a(t) dt} \quad \text{Équation II-31}$$

Le problème de cette méthode est qu'elle suppose qu'il n'y a pas d'efflux veineux à  $t_{max}$ , ce qui peut ne pas être le cas, notamment pour des flux très élevés. Pour compenser ce problème une méthode basée sur la différentiation de l'équation précédente a été proposée. On estime le même paramètre à partir des mêmes grandeurs, seul le mode de calcul change et permet d'éviter le problème de l'efflux veineux.

On peut alors exprimer le rapport  $F$  sur  $V_t$  par :

$$\frac{F}{V_t} = \frac{\frac{d}{dt} C_t(t_{max}^*)}{C_a(t_{max}^*)} \quad \text{Équation II-32}$$

avec  $t_{max}^*$  le temps auquel la dérivée de  $C_t$  est maximum, appelé communément temps du maximum du gradient positif.

L'avantage de cette méthode est qu'au temps de maximum du gradient  $t_{max}^*$ , l'hypothèse de l'efflux veineux nul est plus facilement vérifiée. L'inconvénient de cette méthode est sa plus grande sensibilité au bruit, puisque le calcul est basé sur une dérivée et un point unique de la courbe de l'entrée artérielle.

- Détermination du volume de microcirculation

Pour estimer le volume de microcirculation, le volume sanguin peut être estimé en réalisant le rapport de l'aire sous la courbe de la zone étudiée sur celle de la fonction d'entrée.

Le volume relatif de microcirculation est donc défini comme :

$$V_v = \frac{\int_0^{\infty} C_t(t) dt}{\int_0^{\infty} C_a(t) dt} \quad \text{Équation II-33}$$

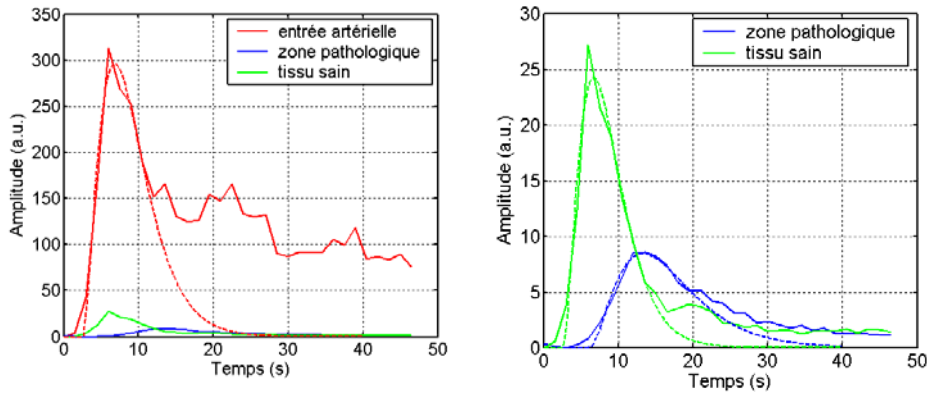
Néanmoins, comme l'aire sous la courbe est estimée sur un temps infini, la recirculation du produit de contraste peut fausser la mesure. Pour compenser ce biais, il est courant de modéliser la variation de concentration par une courbe gamma-variée.

Cette courbe gamma-variée est la combinaison d'un fonction puissance pour la prise de contraste (en fonction d'un paramètre  $\alpha$ ) et d'une exponentielle décroissante (en fonction d'un paramètre  $\beta$ ) pour la décroissance :

$$C_a^*(t) = k.(t - t_a)^\alpha e^{-\frac{(t-t_a)}{\beta}}, (t > t_a) \quad \text{Équation II-34}$$

avec  $t_a$  le temps d'apparition et  $k$  un facteur d'échelle.

Une estimation de ces courbes est proposée Figure II-5 sur des courbes issues d'échographie cérébrale. On peut y observer les écarts de temps du maximum et d'intensité maximum entre des cinétiques artérielles tissulaires et veineuses.



**Figure II-5 : Courbes de prise de contraste mesurées en échographie cérébrale pour un patient souffrant d'un AVC ischémique de l'artère cérébrale moyenne.**

**A droite, prise de contraste artérielle en regard des prises de contraste tissulaires et pathologiques. A gauche, courbes tissulaires et pathologiques seules. Les courbes peuvent être modélisées par des courbes Gamma (en pointillés), notamment pour les mesures d'aire sous la courbe.**



## ***II.4 Imagerie paramétrique conventionnelle***

Les études dynamiques de distribution du produit de contraste par imagerie se présentent sous forme de séquences d'images. L'opérateur peut placer des régions d'intérêt pour mesurer les décours temporels moyens dans des zones de l'image préalablement identifiées (structures anatomiques par exemple). Dans le cas de l'estimation des anomalies de perfusion, la zone altérée n'est pas facilement identifiée. Il est donc utile de disposer de cartes paramétriques permettant d'identifier les anomalies de perfusion en estimant pixel à pixel certains paramètres représentatifs de la perfusion. Nous présentons dans ce chapitre les méthodes d'imagerie paramétrique le plus souvent employées pour l'étude de la perfusion. Nous n'évoquerons pas les cartes paramétriques liées à la perméabilité tissulaire, car elles ne concernent pas le modèle compartimental simple envisagé pour l'échographie de contraste.

L'imagerie paramétrique conventionnelle utilise des cartes paramétriques de deux types pour étudier la perfusion :

- des cartes représentant des paramètres plutôt descriptifs (temps du pic de contraste, maximum de l'intensité). Ils n'ont pas de relation simple avec les grandeurs estimées par la modélisation compartimentale, même s'ils la reflètent indirectement.
- des cartes exprimant directement les paramètres des modèles compartimentaux (carte de flux de microcirculation ou de volume de microcirculation). Ces grandeurs sont approchées par les différentes méthodes présentées ci-dessus. Dans le cas de la méthode des pentes, les cartes de maximum du gradient positif ou d'aire sous la courbe sont souvent calculées comme mesure indirecte de ces paramètres.

### ***II.4.1 Paramètres descriptifs***

La carte des temps du pic de contraste est très utilisée en IRM et en scanner cérébral pour l'étude des accidents vasculaires cérébraux, puisqu'elle permet d'identifier les retards de perfusion éventuels [15] et aide à définir la zone de pénombre ischémique. En échographie de contraste cérébrale, cette information est exploitée de la même manière [16].

La carte de maximum d'intensité en échographie de contraste est souvent employée pour identifier les déficits de perfusion car elle est relativement spécifique [16], mais elle ne semble pas être utilisée dans les autres modalités.

### ***II.4.2 Paramètres issus de modèles***

Le modèle de perfusion intravasculaire a été appliqué pour extraire des informations moins descriptives et plus proches des quantités cliniques à mesurer.

En IRM de perfusion [17], les cartes de volume de microcirculation, de flux de microcirculation et de temps de transit sont employées, notamment pour la caractérisation des accidents vasculaires cérébraux. Le plus souvent ces cartes sont calculées à partir de méthodes de déconvolution présentées §II.3.1. Elles donnent une information rapide sur l'étendue de la zone hypo-perfusée (voir Figure II-6).

En imagerie de contraste ultrasonore, de telles cartes sont approchées par des cartes de maximum du gradient positif (proche du calcul de flux par la méthode des pentes précisé au chapitre précédent) et des cartes d'aire sous la courbe (approximation du volume de microcirculation) [18].

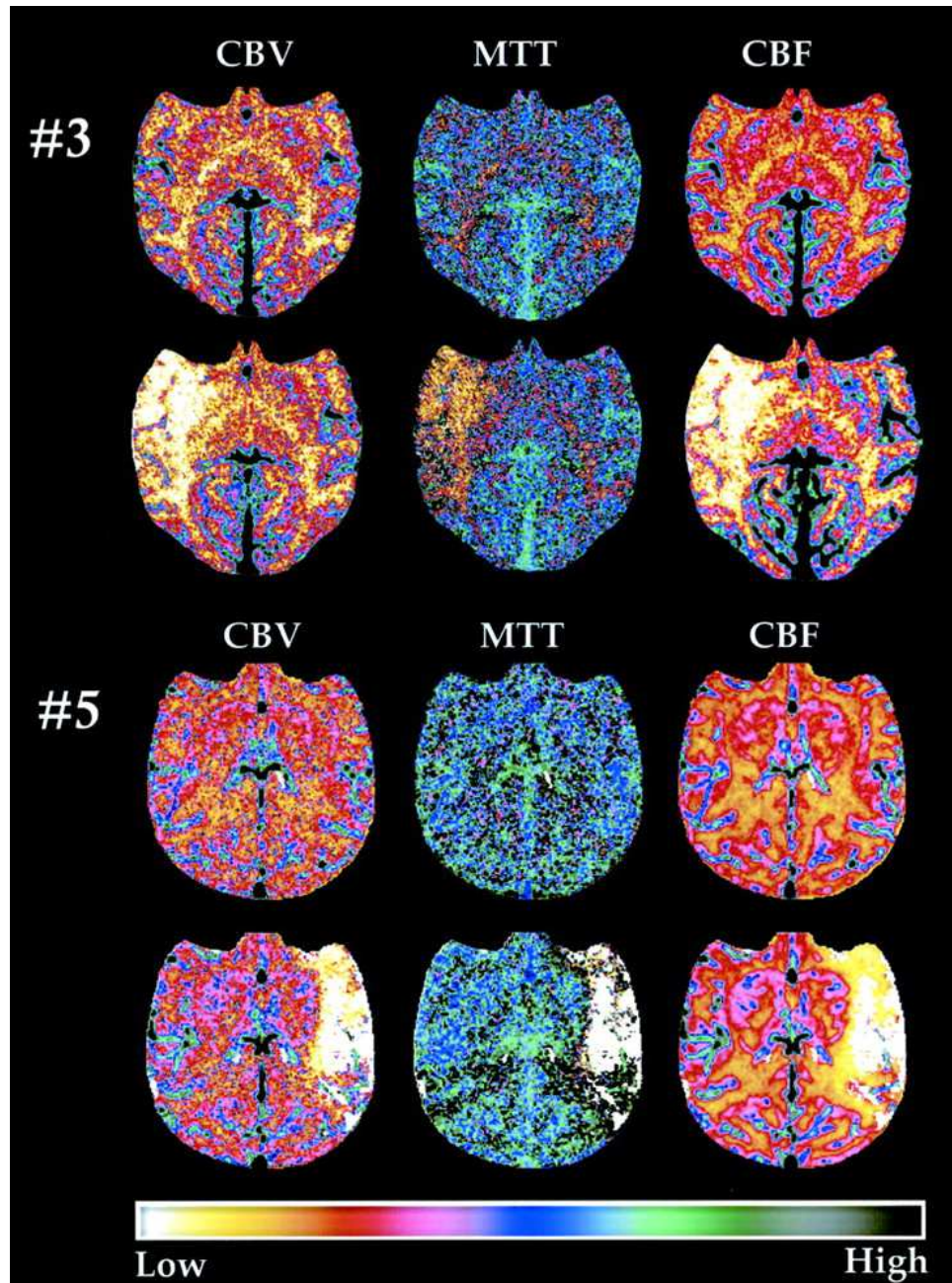


Figure II-6 : Cartes paramétriques extraites en Tomodensitométrie à rayons X : ischémie cérébrale induite chez un primate [19].

Les cartes paramétriques sont calculées avant (image du haut) et après (images du bas) induction d'une ischémie, chez deux sujets de l'étude (#3 : occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite et #5 : occlusion de l'artère cérébrale moyenne gauche). La comparaison des cartes paramétriques permet de constater la diminution du volume de microcirculation cérébrale (CBV) ainsi que du flux de microcirculation cérébrale (CBF). Le temps de transit moyen est allongé pour le sujet #3, chez le sujet #5 le rapport ( $MTT = CBV/CBF$ ) est mal déterminé.



## ***II.5 Imagerie paramétrique issue de l'analyse statistique : AFSIM***

Les mesures de paramètres présentées ci-dessus sont basées sur l'ajustement d'un modèle théorique bien déterminé, qu'il soit de convolution ou compartimental, et nécessitent la détermination d'une fonction d'entrée artérielle. D'autres approches ont été proposées en se basant non sur un modèle mais sur les données elles-mêmes [20]. Ces méthodes sont basées sur l'analyse statistique des décours temporels de chaque pixel (trixel) et permettent d'identifier des tendances générales dans les séquences d'images. Ce paragraphe présente l'Analyse des Séquences d'Images Médicales (AFSIM), une méthodologie développée au sein du laboratoire. L'application de cette méthode à l'étude des séquences dynamiques de perfusion a été réalisée dans différentes modalités d'imagerie. Cette méthodologie fait l'hypothèse qu'il existe un certain nombre de fonctions physiologiques (décours temporels appelés facteurs) présentes dans la séquence, qui se combinent linéairement pour former la séquence d'images. On peut alors représenter la séquence d'images comme la combinaison linéaire de décours temporels. Les poids des différentes courbes formant des images paramétriques associées (appelées images factorielles), qui indiquent la répartition spatiale des fonctions identifiées [21]. L'algorithme développé au sein de l'unité Inserm 66 puis de l'unité 494, a été implémenté et commercialisé par une société issue du laboratoire (*Apteryx*, [www.apteryx.fr](http://www.apteryx.fr)) sous la forme d'un logiciel (*Pixies*) permettant entre autres d'appliquer l'AFSIM à des jeux de données cliniques.

Ce chapitre détaille la méthodologie employée pour les séquences de perfusion et les contraintes appliquées.

### ***II.5.1.a Analyse en Composantes Principales***

L'AFSIM repose sur une première décomposition de la séquence d'images par Analyse en Composantes Principales (ACP). La décomposition par ACP des décours temporels de la séquence permet de concentrer l'information utile de la séquence sur les premières composantes, les dernières composantes étant essentiellement associées au bruit.

On considère une séquence d'images  $S(p,t)$  formée de  $T$  images  $t$  et de  $P$  pixels  $p$ . L'ACP peut s'appliquer sur la séquence d'images de manière simple, en considérant

tous les trixels  $Y(t)$  (le décours temporel d'un pixel  $p$  au cours du temps) de la séquence  $S(p,t)$  comme différents individus ( $P$  individus) et leur valeur dans le temps comme autant de variables ( $T$  paramètres) caractérisant chaque individu.

Le but de cette méthode est d'extraire des  $P$  individus redondants ( $Y_1 \dots Y_P$ ),  $Q$  nouvelles variables non-redondantes par combinaison linéaire des variables (avec  $Q \ll T$ ). Cette étape permet de réduire l'information contenue dans les  $P$  individus en  $Q$  composantes orthogonales  $U_Q(t)$ .

La méthode consiste à exprimer la matrice de covariance  $\mathbf{R}$  des données centrées  $\mathbf{Y}_s$  ( $\mathbf{R} = \mathbf{Y}_s \cdot \mathbf{Y}_s'$ ) sous la forme

$$\mathbf{R} = \mathbf{U}_T \mathbf{\Lambda}_T \mathbf{U}_T' \quad \text{Équation II-35}$$

par décomposition en vecteurs propres  $\mathbf{U}_T$  ( $\mathbf{U}_1 | \mathbf{U}_2 | \dots | \mathbf{U}_T$ ) et valeurs propres  $\sqrt{\lambda_T}$  avec :

$$\mathbf{\Lambda}_T = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \lambda_2 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda_T \end{pmatrix} \quad \text{Équation II-36}$$

La contribution relative de chaque vecteur propre se traduit par sa valeur propre associée.

Les coordonnées  $\mathbf{V}_T$  de chaque individu dans la nouvelle base orthogonale se calculent simplement par projection :

$$\mathbf{V}_T = \mathbf{Y}_s \mathbf{U}_T \quad \text{Équation II-37}$$

et déterminent le poids de chaque composante  $U_T(t)$  en chaque pixel. Les coordonnées  $V_T(p)$  forment donc  $T$  images factorielles de  $p$  pixels, associées aux décours temporels  $U_T(t)$ .

L'ensemble des données centrées peut alors s'exprimer :

$$\mathbf{Y}_s = \mathbf{V}_T \mathbf{\Lambda}_T \mathbf{U}_T \quad \text{Équation II-38}$$

et donc on peut exprimer l'ensemble des trixels  $\mathbf{Y}$  sous la forme :

$$\mathbf{Y} = \mathbf{1}_N \cdot \mathbf{Y}_{\text{moy}} + \mathbf{V}_T \mathbf{\Lambda}_T \mathbf{U}_T \quad \text{Équation II-39}$$

et si l'on ne retient que les premières composantes significatives (pour  $Q < T$ ) on peut exprimer les décours temporels approchés  $\tilde{Y}$  par

$$\tilde{Y} = \mathbf{1}_N \cdot Y_{\text{moy}} + V_Q \Lambda_Q U_Q \quad \text{Équation II-40}$$

Le fait de ne retenir que les premiers vecteurs propres les plus significatifs permet de réduire la dimension du problème. Dans ce cas on estime que l'essentiel de l'information est représenté par les  $Q$  premiers vecteurs propres, le reste de l'information non modélisée étant alors assimilée au bruit ou à l'erreur du modèle.

On peut simplifier l'écriture en posant en notation matricielle:

$$\tilde{Y} = V \Lambda U \quad \text{Équation II-41}$$

avec

$$V = \begin{pmatrix} \mathbf{1} & & \\ \dots & V_Q & \\ \mathbf{1} & & \end{pmatrix}, \quad U = \begin{pmatrix} \bar{y}_{\text{moy}_1} & \dots & \bar{y}_{\text{moy}_T} \\ & U_Q & \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad \Lambda = \begin{pmatrix} \mathbf{1} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \Lambda_Q \end{pmatrix} \quad \text{Équation II-42}$$

soit si l'on retourne à la notation non matricielle :

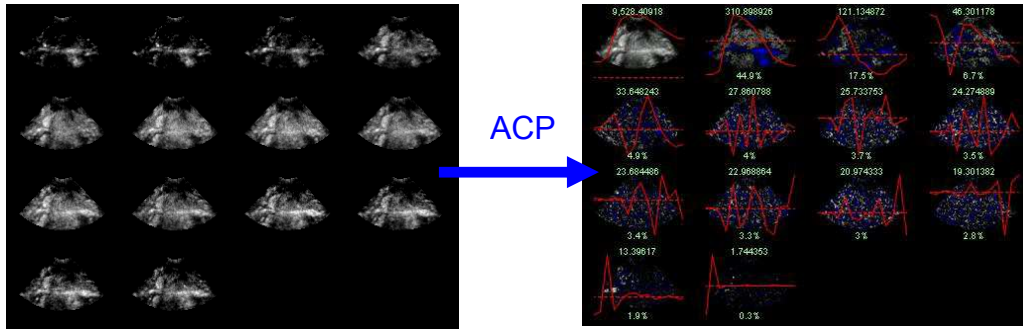
$$S(p, t) = S_{\text{moy}}(t) + \sum_{q=1}^Q \sqrt{\lambda_q} \cdot v_q(p) \cdot v_q(t) + \varepsilon(p, t) \quad \text{Équation II-43}$$

avec  $\varepsilon(p, t)$  l'erreur due au bruit du modèle (puisque le nombre de composantes est réduit).

Les cinétiques temporelles  $v_q(t)$  sont décorréliées entre elles et forment également une base orthogonale.

La séquence est donc décomposée en une combinaison linéaire d'images factorielles et de cinétiques associées. La Figure II-7 illustre une analyse en ACP d'une séquence d'images. Le résultat affiché correspond à la sortie écran disponible sous le logiciel Pixies. Les composantes ACP extraites sont affichées par ordre de valeur propre décroissante. La première composante est affichée en haut à gauche. La courbe représentée en rouge indique l'évolution temporelle moyenne de la séquence d'image. L'image associée en niveaux de gris représente l'image moyenne de la séquence. Le chiffre indiqué en haut indique la valeur propre de cette composante. La deuxième composante est affichée ensuite à sa droite. Le décours temporel  $v_1(t)$  est affiché en rouge et la ligne pointillée indique la valeur 0 sur l'axe

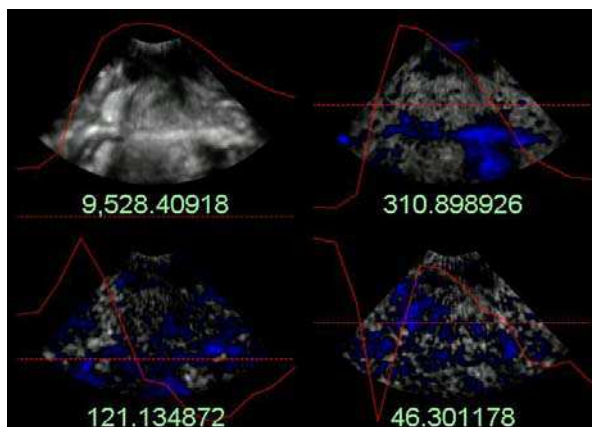
des ordonnées. Les points bleus de l'image factorielle associée  $v_1(p)$  indiquent des valeurs négatives de l'image factorielle de la première composante. La valeur propre  $\lambda_1$  est indiquée en haut, et la part de la variance totale expliquée par cette composante ( $\frac{\lambda_1}{\sum_{q=1}^Q \lambda_q}$ ) est indiquée en bas sous forme de pourcentages.



**Figure II-7 : Analyse en composantes principales d'une séquence de prise de contraste dans le cerveau (patient 1).**

**La séquence de 14 images est décomposée en 14 images paramétriques  $v_q(p)$  et décours temporels  $v_q(t)$ . La combinaison linéaire de ces images et courbes pondérées par la valeur propre permet de reconstruire la séquence originale.**

Ce mode de représentation a l'avantage d'être synthétique, car il résume l'essentiel des dynamiques dans l'image sur les premières composantes. En revanche, il ne permet pas à l'observateur d'appréhender facilement la séquence d'images. En effet les images associées  $v_q(p)$  contiennent des valeurs négatives et les courbes  $u_q(t)$  présentent également des valeurs positives et négatives (Figure II-8). La combinaison linéaire de ces poids et courbes peut devenir difficile à interpréter, notamment pour l'étude de la perfusion qui ne présente que des prises de contraste strictement positives. L'exploitation directe de l'ACP pour l'étude de la perfusion n'est pas possible et nécessite l'utilisation de contraintes spécifiques pour permettre une interprétation physiologique des composantes extraites.



**Figure II-8 : Sélection des 4 premières composantes de l'ACP (patient1).** Elles représentent 98% de l'information présente dans la séquence. La première composante représente la cinétique moyenne, les autres composantes ont dans les images des poids négatifs (en bleu) et des décours temporels associés à la fois positifs et négatifs (la ligne pointillée représentant la valeur 0). Les valeurs propres sont indiquées sous les images.

### *II.5.1.b Application de contraintes spécifiques: AFSIM*

La décomposition par ACP de la séquence, ne permet pas d'identifier des cinétiques et des images factorielles ayant un sens physiologique.

L'AFSIM fait alors l'hypothèse que les fonctions physiologiques recherchées sont présentes dans le sous-espace engendré par les premières composantes principales retenues. Le but de l'algorithme est alors de trouver la transformation linéaire permettant d'exprimer des composantes ayant un sens physiologique. Pour trouver la bonne transformation, il faut se baser sur des connaissances *a priori* sur la répartition des fonctions physiologiques ou sur leur décours temporel. Dans le cas de la mesure de perfusion, les cinétiques de prise de contraste sont strictement positives, une contrainte sera donc appliquée pour que les cinétiques soient positives et que les images factorielles associées le soient aussi.

L'application de contraintes spécifiques à l'ACP pour l'extraction de cinétiques à l'aide d'informations *a priori* a été introduite par Barber et al [22].

La méthode va opérer une analyse oblique pour obtenir des décours temporels et des images associées aussi positifs que possible.

Le modèle sous-jacent est donc toujours le même, à savoir que la séquence peut s'approximer par la combinaison linéaire de quelques images factorielles et décours temporels associés.

$$S_{estimée}(p, t) = S_{moy}(t) + \sum_{q=1}^Q \sqrt{\lambda_q} \cdot v_q(p) \cdot v_q(t) \quad \text{Équation II-44}$$

Le but est de modifier le repère défini par les composantes orthogonales par changement de repère pour que la séquence se décompose en images factorielles  $J_k(p)$  et décours temporels associés  $D_k(t)$  :

$$S(p, t) = \sum_1^N J_k(p) \cdot D_k(t) \quad \text{Équation II-45}$$

mais avec des contraintes sur les images et décours temporels :  $J_k(p) > 0$  et  $D_k(t) > 0$ .

On passe donc d'une représentation réduite à  $Q$  composantes par ACP :

$$\tilde{Y} = 1_N \cdot Y_{moy} + V_Q \Lambda_Q U_Q \quad \text{Équation II-46}$$

à une représentation toujours réduite mais respectant certaines contraintes:

$$\tilde{Y} = \mathbf{J}\mathbf{D} \text{ avec } \mathbf{J} > 0 \text{ et } \mathbf{D} > 0. \quad \text{Équation II-47}$$

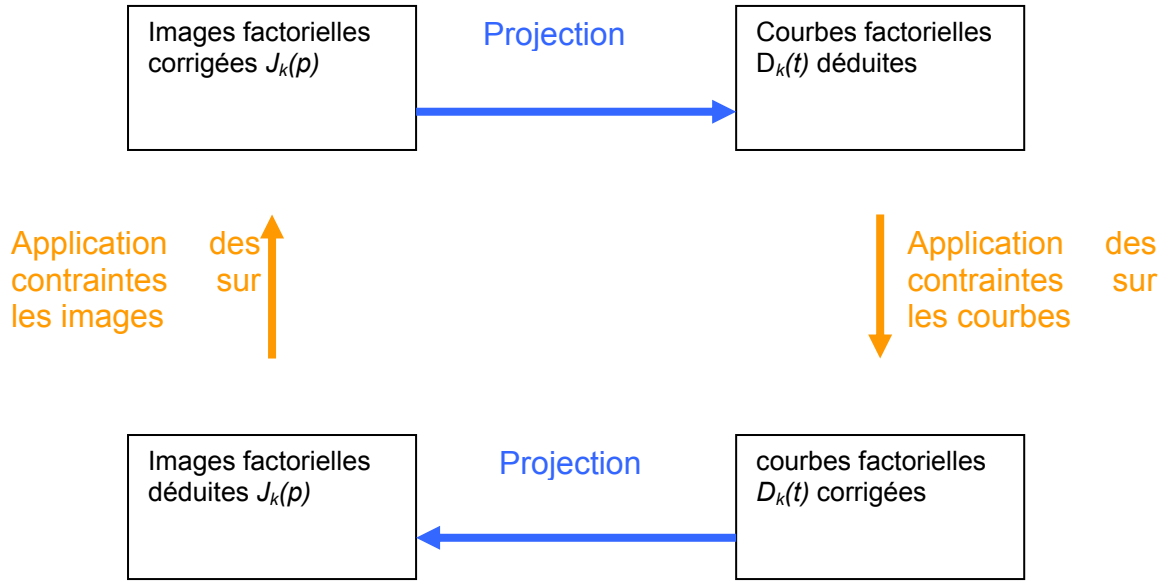
L'algorithme cherche en pratique une matrice de transformation  $\mathbf{T}$  qui résolve

$$\mathbf{J} = \mathbf{T}\mathbf{U} \text{ en respectant } \mathbf{J} > 0 \text{ et } \mathbf{D} > 0. \quad \text{Équation II-48}$$

$\mathbf{T}$  étant la transformation à appliquer aux coordonnées  $U$  et définie comme :

$$T = \begin{pmatrix} 1 & & \\ \dots & T_Q & \\ 1 & & \end{pmatrix} \quad \text{Équation II-49}$$

Le calcul de cette modification oblique du repère sous contrainte a été réalisé par un algorithme itératif optimisant à la fois les contraintes dans le domaine des décours temporels et dans le domaine des images [23]. Les contraintes sont appliquées aux images, ensuite, les courbes associées sont déduites par projection, et ainsi de suite jusqu'à convergence vers une solution stable.



**Figure II-9 : Algorithme itératif pour la résolution de l'AFSIM.**

L'application des contraintes de positivité ne constitue pas forcément une contrainte suffisante pour l'extraction des phénomènes de perfusion, plusieurs solutions pouvant être possibles pour une combinaison linéaire d'images et décours temporels positifs.

Dans les applications de mesure de perfusion, s'il y a peu de mélange entre les cinétiques de prise de contraste, une contrainte d'exclusivité sur les images factorielles peut être ajoutée, autorisant une meilleure séparation des cinétiques.

Celle-ci peut être exprimée de la manière suivante :

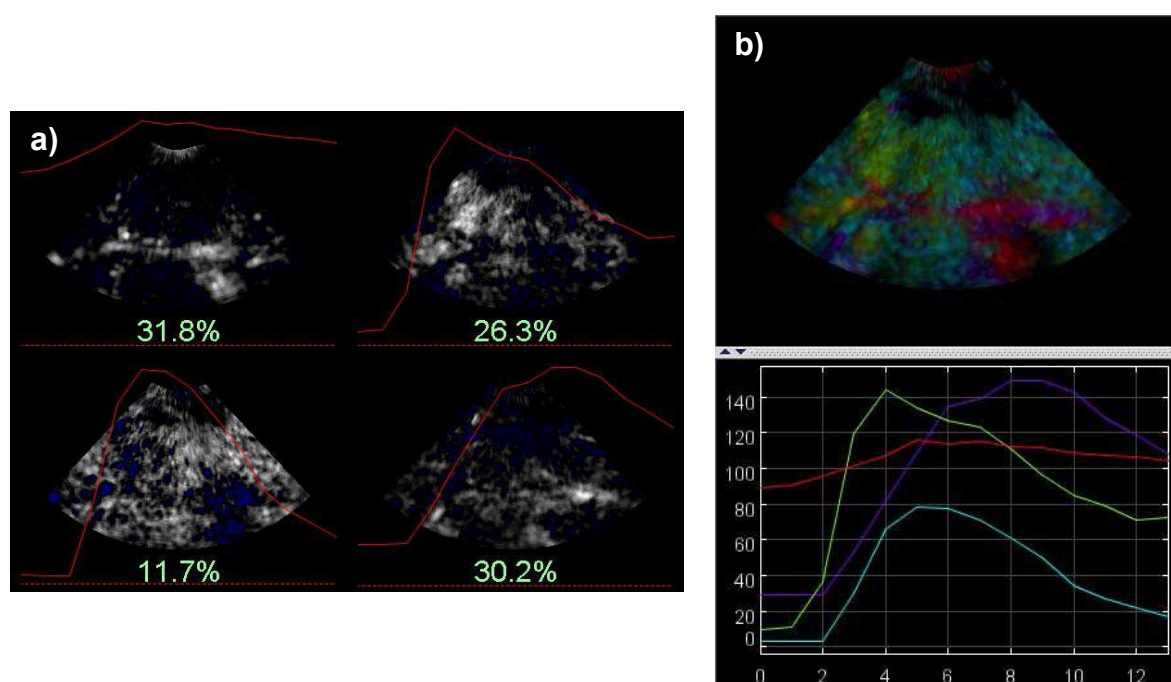
$$\forall p \text{ si } J_k(p) > 0, \sum_{i \neq k} J_i(p) \cong 0 \quad \text{Équation II-50}$$

Le résultat de l'AFSIM est présenté sous la forme d'images factorielles  $J_k$  et de courbes associées  $D_k$  (Figure II-11-a). Les images factorielles sont représentées en niveaux de gris pour les valeurs positives, et en niveaux de bleu pour les valeurs négatives.

Pour analyser de manière plus pratique les localisations spatiales des facteurs, le logiciel Pixies propose un mode multichrome, superposant les images factorielles et les courbes en différentes couleurs (Figure II-11-b). Chaque image factorielle en niveaux de gris (Figure II-11-a) est affectée d'une couleur qui est également employée pour tracer la courbe factorielle associée. Il est à noter que seules les valeurs positives des images sont affichées dans ce mode. La superposition des images factorielles colorées permet alors d'apprécier la répartition spatiale des

facteurs les uns par rapport aux autres et la superposition des courbes permet de mieux apprécier leur position relative dans le temps.

Pour l'étude de la perfusion en échographie de contraste, une contrainte d'exclusivité sur les images et une normalisation spécifique ont été introduites pour mettre à l'échelle les courbes, et sont appliquées à chaque facteur. L'échelle temporelle affichée par Pixies pour les courbes correspond aux indices des images. Dans l'exemple Figure II-10-b l'échantillonnage temporel de la séquence est constant et le délai entre chaque indice est de 1,5s. La valeur de l'amplitude des courbes dépend de la normalisation employée. Ici, celle-ci est rapportée aux niveau de gris dans l'image comme indiqué §V.2.1.b.



**Figure II-11 : Exemple de représentation des facteurs de l'AFSIM (patient1) dans le logiciel Pixies.**

**a) courbes factorielles  $D_k(t)$  (en rouge) et images associées  $J_k(p)$  (niveaux de gris et points négatifs en bleu)**

**b) affichage multichrome. Les images factorielles  $J_k(p)$  et les courbes  $D_k(t)$  sont superposées. , L'abscisse du graphique des courbes est indiquée en indice de temps des images (ici le délai entre les images est constant et de 1,5s). L'ordonnée dans cet exemple est rapportée au niveau de gris de la séquence d'image. Pour ce faire une normalisation spécifique (décrite §V.2.1.b) est appliquée au courbes factorielles  $D_k(t)$  et reportée sur les images associées  $J_k(p)$ .**

L'AFSIM appliquée à une séquence de perfusion permet d'identifier les principales cinétiques de prise de contraste observables dans la séquence. Les courbes factorielles estimées indiquent la forme des principales courbes de prise de contraste observable dans le tissu. Les images factorielles permettent d'apprécier leur localisation spatiale respective.



L'ensemble de ces deux informations permet par exemple d'identifier les territoires de prise de contraste précoce dans la Figure II-11. En effet les courbes factorielles montrent que le facteur vert représente la plus précoce des prises de contraste dans la séquence d'images. Sa localisation, observable dans l'image factorielle verte associée, correspond notamment à des zones artérielles connues dans le cerveau. Ces deux éléments permettent de conclure que ce facteur, dans cet exemple, peut représenter la prise de contraste artérielle. De la même manière, le facteur vert peut être associé à une prise de contraste de type tissulaire et le facteur violet à une prise de contraste tardive probablement veineuse. L'interprétation de ces cinétiques principales nécessite une connaissance a priori des cinétiques attendues et de leur localisation. Ces connaissances a priori concernant la prise de contraste en bolus dans le cerveau sont détaillées plus avant au chapitre IV.

## ***II.6 Obstacles à la mesure de la perfusion***

Les différentes modalités d'imagerie de perfusion ont des limitations communes, même si ces limites sont plus ou moins importantes suivant la modalité d'imagerie. Les méthodes d'imagerie paramétrique présentées ne peuvent en général au mieux qu'illustrer ces limitations sans permettre de les compenser.

### ***II.6.1 Relation entre la concentration de produit de contraste et le signal mesuré***

Les modèles présentés précédemment sont exprimés en termes de concentration ou en quantité de produit de contraste. L'imageur employé, quant à lui, restitue une mesure indirecte de la concentration.

D'une manière générale le signal lié à la prise de contraste dans l'image est défini par rapport à l'image de base (image avant contraste). L'écart entre l'intensité de l'image de base  $S(p, t_0)$  et de l'image avec contraste  $S(p, t_c)$  est une fonction de la concentration du produit de contraste au pixel  $p$  considéré.

$$f(C) = S(p, t_c) - S(p, t_0) \quad \text{Équation II-51}$$

La connaissance de cette loi est indispensable pour estimer correctement la perfusion.

Dans l'hypothèse d'une relation linéaire :

$$C = k(S(p, t_c) - S(p, t_0)) \quad \text{Équation II-52}$$

les calculs relatifs à l'estimation de la perfusion peuvent faire disparaître le facteur de conversion.

Si la relation  $f(C)$  n'est pas linéaire, il est alors nécessaire de corriger la variation de l'intensité dans l'image par cette relation en utilisant des méthodes de calibration (en IRM).

### ***II.6.2 Effet de volume partiel***

La résolution spatiale de l'appareil d'imagerie entraîne des effets de volume partiel. Ainsi un pixel représente la contribution de plusieurs éléments biologiques. Ceci n'est pas gênant lorsqu'il s'agit de tissus ayant approximativement les mêmes cinétiques. Par contre, le problème est réel lorsqu'il y a mélange entre un signal artériel et tissulaire, notamment si ce pixel est utilisé comme valeur de l'entrée artérielle. Non

seulement l'amplitude de la courbe peut être modifiée, mais également sa forme générale.

L'effet de volume partiel est très gênant notamment lorsqu'il intervient sur la mesure de la fonction d'entrée artérielle. Cette fonction d'entrée est essentielle pour déterminer les paramètres hémodynamiques (que ce soit par déconvolution ou par modélisation compartimentale), et une erreur sur sa mesure introduit un biais dans toutes les cartes paramétriques extraites. En outre, la mesure est idéalement réalisée dans une artère, dont le diamètre est en général de l'ordre de grandeur de la résolution spatiale de l'imageur.

### ***II.6.3 Phénomènes d'atténuation***

La quantification du signal renvoyé par le produit de contraste est soumise au problème classique de compensation des phénomènes d'atténuation du signal induit par les tissus notamment en médecine nucléaire [6] ou en échographie [24]. Une compensation de ces problèmes est donc nécessaire. Mais il peut également arriver que le produit de contraste lui-même soit à l'origine d'un phénomène d'atténuation du signal mesuré. Dans ce cas, le problème est plus complexe puisque cette atténuation évolue de manière dynamique avec une cinétique propre à chaque voxel. Ce problème a été évoqué en échographie de contraste [25] et pose de nombreux problèmes pour l'évaluation de la perfusion, notamment pour les tissus profonds.

### ***II.6.4 Résolution temporelle trop basse***

Le calcul de la perfusion par modélisation compartimentale et par déconvolution est sensible à l'échantillonnage temporel des mesures. En effet, avec un échantillonnage temporel bas, l'estimation de la courbe gamma-variée sur les données est faite sur peu de points, et certains points cruciaux tels que le temps d'apparition et le temps du pic peuvent être mal estimés. Ensuite, un échantillonnage temporel trop faible va induire une incertitude sur le temps d'arrivée du produit de contraste, et ce paramètre à une incidence directe sur l'estimation de la perfusion, conduisant à l'estimation de temps de transits trop long [11, 26].

### ***II.6.5 Mouvement***

L'imagerie paramétrique suppose l'immobilité du patient, pour qu'un même pixel dans chaque image représente toujours le même voxel physique, quel que soit le temps

où l'acquisition a été effectuée. S'il y a mouvement, la mesure de la perfusion n'est plus valide.

Toutefois certains mouvements peuvent être compensés. On peut par exemple tenter des méthodes de recalage si l'on dispose de l'information suffisante. Cela nécessite que la prise de contraste ne perturbe pas l'algorithme de recalage, et que l'acquisition soit faite en 3D puisque la plupart des mouvements sont tridimensionnels. Si on ne dispose que d'une acquisition 2D, toute composante du mouvement suivant une direction perpendiculaire au plan de coupe ne pourra pas être compensée.

Une autre approche est envisageable pour compenser un mouvement dont on estime qu'il se produit régulièrement, c'est à dire que l'organe étudié atteint toujours les mêmes positions extrêmes. Dans ce cas des techniques ont été développées pour synchroniser l'acquisition sur le cycle auquel est soumis l'organe, par exemple sur l'électrocardiogramme pour une acquisition cardiaque. Cette synchronisation cardiaque a été employé avec succès en IRM [27], médecine nucléaire [28], TDM [29] et échographie (cette synchronisation sur un rythme physiologique est plus connue sous son équivalent anglais : '*gating*' ; dans ce mémoire de thèse le terme *synchronisation* fera référence aux techniques dites de *gating* synchronisant l'acquisition d'un image sur un rythme physiologique).

Si le mouvement ne peut être recalé ou éliminé par synchronisation, l'évaluation de la perfusion est biaisée.

### ***II.6.6 Bruit dans les images paramétriques***

Les images paramétriques peuvent être très bruitées suivant les paramètres calculés. Ainsi, les images de temps du pic sont en général assez bruitées, notamment en échographie de contraste, où le bruit de speckle intervient. Le même phénomène peut être observé dans les cartes du gradient positif ou, dans une moindre mesure dans les cartes d'intensité maximale. Les images paramétriques sont alors difficiles à exploiter.

Ce bruit peut être filtré en modélisant le décours temporel et en ajustant ce modèle (typiquement une courbe gamma-variée). Mais l'ajustement au modèle peut également être une source d'erreurs.

## ***II.7 Conclusion***

Ce chapitre a présenté les modèles employés pour décrire les cinétiques de prise de contraste et les relier aux paramètres de perfusion tissulaire. Les images paramétriques calculées à partir de ces modèles permettent d'identifier des anomalies de perfusion et de les caractériser.

Certaines modalités d'imagerie (scanner, IRM) permettent de mesurer précisément les flux ou les volumes de microcirculation, mais d'autres doivent se contenter d'un indice semi-quantitatif. Néanmoins cela est souvent suffisant pour établir un diagnostic, notamment en comparant avec une zone supposée normale.

La quantification absolue de la perfusion devient par contre nécessaire lorsque le diagnostic doit être plus affiné ou une fois la pathologie identifiée, pour réaliser un suivi au cours d'un traitement par exemple. La quantification devient indispensable pour s'affranchir des variabilités liées aux conditions d'acquisition.





### **III Echographie de contraste**

L'échographie de contraste est apparue assez récemment, et elle se développe comme mode d'imagerie diagnostique depuis la fin des années 80. Elle repose sur l'injection d'un Produit de Contraste UltraSonore (PCUS) qui modifie les propriétés de rétrodiffusion de l'onde acoustique du volume qui le contient. Cette variation du signal rétrodiffusé dépend de la concentration de PCUS, mais également de la puissance de l'onde incidente ou de la fréquence de l'impulsion envoyée. Différents modes d'imagerie spécifiques à l'imagerie de contraste sont apparus en se fondant sur les propriétés spécifiques de cette rétrodiffusion. Ce chapitre présente dans un premier temps les principes des modes d'imagerie permettant une meilleure détection des microbulles de contraste (modes d'imagerie non-linéaire). Une deuxième partie est consacrée à la description des modèles d'oscillation des bulles, et plus spécifiquement du PCUS employé dans toutes nos expériences (le Sonovue, commercialisé par Bracco). Une troisième partie présente les modèles cinétiques spécifiques aux produits de contraste ultrasonores.



### **III.1 Caractéristiques ultrasonores d'un milieu**

Pour caractériser les propriétés ultrasonores d'un milieu on peut se baser sur la capacité de celui-ci à diffuser l'onde et à l'atténuer.

#### **III.1.1 Définition de grandeurs physiques utilisées en échographie**

En échographie, le signal  $S$ , affiché sur l'image en mode linéaire représente idéalement la puissance acoustique de l'onde acoustique reçue  $P$  (Watt).

$$S = k.P \quad \text{Équation III-1}$$

avec  $k$  un facteur de proportionnalité dépendant des caractéristiques de l'appareil et de la sonde employée. En pratique une conversion logarithmique du signal est effectuée pour l'affichage. Le signal sur l'image représente alors à une constante près la puissance acoustique en décibels (dB). Sur plusieurs appareils, le signal linéaire affiché est directement proportionnel à la pression acoustique mesurée par la sonde (et donc proportionnel à la racine de la puissance). Dans ce cas, le signal affiché en dB doit être multiplié par 2 pour s'approcher des dB en puissance.

On exprime souvent également l'intensité acoustique  $I$ , définie comme la puissance acoustique par unité de surface (Watt/m<sup>2</sup>). Elle est aussi appelée puissance surfacique.

Les caractéristiques d'atténuation et de rétrodiffusion sont souvent exprimées directement à partir de ces notions d'intensité acoustique et de puissance acoustique.

Enfin, en clinique, un index est utilisé pour caractériser la puissance émise par l'appareil. En effet une onde ultrasonore peut avoir des effets biomécaniques sur les tissus. Pour apprécier ce risque un index baptisé Index Mécanique (IM) sert de référence pour limiter la puissance acoustique envoyée dans un organe [30].

Cet index est défini comme le rapport du maximum de la pression négative d'une impulsion (en méga-pascal, MPa) sur la racine carrée de la fréquence (exprimée en MHz):

$$MI = \frac{P_{neg}}{\sqrt{f}} \quad \text{Équation III-2}$$

### III.1.2 Réflexion d'une onde acoustique

L'échographie conventionnelle est basée sur l'image de l'intensité de l'onde ultrasonore rétrodiffusée par un milieu diffusant.

La relation entre l'intensité de l'onde incidente et l'onde renvoyée vers la sonde dépend de la longueur d'onde  $\lambda$  employée. Lorsque la taille du diffuseur est très grande devant la longueur d'onde, la réflexion dépend de l'impédance acoustique des deux milieux constituant l'interface acoustique et de l'incidence du faisceau. Cette impédance acoustique (en onde plane) notée  $Z$  dépend de la vitesse de propagation  $c$  de l'onde du milieu traversé ainsi que de sa densité  $\rho$  :

$$Z = \rho \cdot c \quad \text{Équation III-3}$$

Pour la réflexion d'une onde perpendiculaire à l'interface, le coefficient de réflexion  $R$ , rapport de l'intensité réfléchie sur l'intensité incidente s'exprime comme :

$$R = \left( \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2 \quad \text{Équation III-4}$$

où  $Z_1$  représente l'impédance du milieu proximal à la sonde et  $Z_2$  l'impédance du milieu distal. Le coefficient  $R$  de réflexion est très grand pour une interface eau/air.

### III.1.3 Diffusion

Lorsque l'obstacle considéré a une taille inférieure à la longueur d'onde employée, on ne peut plus modéliser la propagation de manière aussi simple. Si on considère un diffuseur élémentaire sphérique, celui-ci va se comprimer et se dilater et se comporter comme une source secondaire, ré-émettant une fraction de l'onde incidente dans toutes les directions. Cette diffusion correspond à la diffusion de Rayleigh où l'intensité diffusée  $I_D$  peut s'exprimer sous la forme :

$$I_D = I_0 \cdot f(\beta) \cdot R^6 / \lambda^4 \quad \text{Équation III-5}$$

où  $I_0$  représente l'intensité de l'onde incidente,  $\lambda$  sa longueur d'onde,  $R$  le rayon du diffuseur considéré et  $f(\beta)$  une fonction de distribution de l'intensité suivant les différentes incidences (dans laquelle figurent également les impédances acoustiques des milieux concernés). Pour  $\beta = 180^\circ$  on parlera de rétrodiffusion, puisqu'il s'agit de l'intensité renvoyée vers la sonde.

### III.1.3.a Surface équivalente de rétrodiffusion et coefficient de rétrodiffusion

La surface équivalente de rétrodiffusion  $\sigma_{sc}$  est définie comme la puissance  $P_r$  renvoyée sur l'intensité de l'onde incidente  $I_0$  [31].

$$\sigma_{sc} = \frac{P_r}{I_0} \quad \text{Équation III-6}$$

Cette dimension s'exprime en unité de surface ( $m^2$ ). Cette puissance est rétrodiffusée dans toutes les directions. Il est donc possible de la rapporter par unité d'angle solide pour déterminer quelle proportion de cette puissance va atteindre le récepteur.

En outre, si on normalise cette grandeur par unité de volume, on peut exprimer le coefficient de rétrodiffusion  $\eta$  :

$$\eta = \frac{1}{4\pi.V} \int_V \sigma_{sc} \quad \text{Équation III-7}$$

qui s'exprime en  $sr^{-1}.m^{-1}$  et indique la proportion de puissance acoustique délivrée dans une direction donnée par un volume élémentaire dont la surface de rétrodiffusion équivalente est égale à la somme des surfaces de rétrodiffusion du volume  $V$ .

### III.1.3.b Atténuation

En mode linéaire on peut considérer que la puissance acoustique  $S(x + \delta x)$  qui atteint un point éloigné d'une distance  $\delta x$  du point  $x$  précédent peut s'écrire comme :

$$S(x + \delta x) = (1 - a(x).\delta x).S(x) \quad \text{Équation III-8}$$

où  $a(x)$  représente la fraction de signal atténuée lors du trajet dans le tissu d'épaisseur  $\delta x$ . Le signal affiché  $S(x)$  à l'image, proportionnel à la puissance acoustique atteignant le point de coordonnée  $x$ , dépend de la puissance émise par la sonde au point  $x_0$  et peut s'exprimer comme suit :

$$S(x) = S(x_0).e^{-\int_{x_0}^x a(u)du} \quad \text{Équation III-9}$$

où la puissance incidente est atténuée par la somme des effets atténuants  $a(x)$  des volumes traversés (exprimé en Néper/m).

Plus couramment cette atténuation est exprimée en dB/cm, lorsque l'on considère les intensités exprimées en échelle logarithmique :

$$10.\log(S(x)) = 10.\log(S(x_0)) + 10.\log(e^{-2\int_{x_0}^x a(u)du}) = 10.\log(S(x_0)) - \alpha(x).x \quad \text{Équation III-10}$$

Nous noterons donc  $\alpha(x)$  l'atténuation en dB/cm, avec  $\alpha(x) = 4.34.a(x)$ .

Ce coefficient d'atténuation a également une dépendance en fréquence qui dépend du milieu. Ainsi pour l'eau il varie avec le carré de la fréquence. Pour les tissus mous, la dépendance en fréquence se situe entre une relation quadratique et une relation linéaire.

### III.1.3.c Signal affiché à l'image

On peut considérer également qu'une fraction  $b(x)$  de la puissance incidente au point  $x$  est retournée vers la sonde. L'amplitude reçue  $R(x)$  est également atténuée lors de son trajet retour. On peut donc exprimer  $R(x)$  sous la forme :

$$R(x) = S_0.b(x).e^{-2\int_{x_0}^x a(u)du} \quad \text{Équation III-11}$$

$R(x)$  étant le signal finalement affiché sur l'échographe, et  $b(x)$  proportionnel au coefficient de rétrodiffusion  $\eta$  au point  $x$ .

## III.2 Produits de contraste ultrasonore

Les produits de contraste ultrasonore sont des micro capsules contenant un gaz.

L'idée est venue de l'observation de bulles dans les ventricules après injection d'une solution saline dans l'aorte ayant produit des bulles. Les premiers produits de contraste étaient simplement des bulles sans enveloppe mais ne passaient pas la barrière pulmonaire. Le premier produit de contraste utilisé en clinique avec succès fut l'Echovist (Schering) en 1982. Le Levovist permet en 1985 de passer la circulation pulmonaire pour rendre visible le ventricule gauche. Cette première génération de PCUS (Levovist, Albunex) contenait de l'air et offrait une durée de vie assez limitée, l'air ayant tendance à s'échapper des capsules et à se dissoudre dans le sang trop rapidement. La seconde génération de produit de contraste apparaît au début des années 1990 avec pour principales innovations l'utilisation de gaz moins solubles (Perfluorocarbène pour l'Optison ou le Definity, hexafluorure de soufre pour le Sonovue) et de capsules plus résistantes. Les microbulles ainsi produites présentent une plus grande longévité et une taille plus réduite. Cette plus grande longévité associée à des modes de détection de plus en plus spécifiques et disponibles sur les échographes cliniques a permis l'essor de la technique ces dernières années.

### III.2.1 Oscillations de la bulle unique

Il existe de nombreux modèles pour décrire les oscillations des microbulles de produit de contraste. Ils sont tous basés sur l'équation d'oscillation d'une bulle libre décrit par Leighton [32]. Ce modèle est ensuite modifié pour prendre en compte la capsule dans les équations décrivant son oscillation.

#### III.2.1.a Oscillations de la bulle unique

L'équation décrivant l'oscillation de la paroi d'une bulle d'air dans l'eau a été proposée par Leighton [32] :

$$\rho R \ddot{R} + \frac{3}{2} \rho \dot{R}^2 = p_L - p_\infty \quad \text{Équation III-12}$$

où  $R$  est le rayon,  $\rho$  la densité du liquide environnant,  $p_L$  la pression locale au niveau de la paroi et  $p_\infty$  la pression à distance de la sphère (idéalement à l'infini).

Cette bulle étant encapsulée dans une coque, des paramètres additionnels doivent être pris en compte pour modéliser l'oscillation de la microbulle. Le second membre de l'équation devient alors :

$$\rho R \ddot{R} + \frac{3}{2} \rho \dot{R}^2 = \underbrace{-K_{eff} \left( \left( \frac{R}{R_0} \right)^3 - 1 \right)}_{p_L} - \underbrace{\delta_{tot} \omega \rho R \dot{R}}_{p_d} - P(t) \quad \text{Équation III-13}$$

où  $p_L$  exprime la variation de pression déformant la sphère de rayon nominal  $R_0$ , et de module d'élasticité volumique équivalent<sup>2</sup>  $K_{eff}$ , où  $p_d$  représente la perte de pression due au système bulle-liquide (pour une onde de pression de fréquence angulaire  $\omega$  et un coefficient de perte  $\delta_{tot}$ ), et  $P(t)$  la variation de pression appliquée. Le coefficient de perte  $\delta_{tot}$  se décompose en plusieurs pertes d'origines différentes : une perte de re-radiation de l'onde incidente  $\delta_{rad}$ , une perte de viscosité  $\delta_{vis}$ , une perte thermique  $\delta_{th}$ , et une perte due aux frictions interne à la bulle  $\delta_{fr}$ , liées à la coque.

Cette équation générale doit prendre en compte les spécificités de chaque produit de contraste. Celles-ci apparaissent notamment dans l'expression du module d'élasticité volumique équivalent, ou des pertes de frottements.

### III.2.1.b Fréquence de résonance du Sonovue®

Pour le Sonovue® développé par Bracco, Gorce et associés [33] ont testé deux modèles simplifiés prenant en compte les propriétés spécifiques du produit de contraste. Dans le cas du Sonovue, l'épaisseur de la capsule peut être en partie négligée, puisque la monocouche de phospholipides est très fine, et les modèles prenant en compte la raideur de cette couche ont également été écartés puisque cette dernière est très souple.

Ce modèle décrit la variation de la surface équivalente de rétrodiffusion  $\sigma_{SC}$  en étudiant deux hypothèses : l'épaisseur de la capsule peut être considérée comme constante ou comme une fraction constante du rayon. Celle-ci peut s'exprimer comme suit, en fonction de la fréquence  $f$  de l'onde incidente et du rayon  $r$  de la microbulle.

---

<sup>2</sup> inverse de la compressibilité :  $K_{eff} = \frac{-\Delta P}{\Delta V/V}$

$$\sigma_{sc}(f, r) = \frac{4\pi \cdot r^2}{\left[ \left( \frac{f_{R(r)}}{f} \right)^2 - 1 \right]^2 + \delta_{tot}^2(r, f)} \quad \text{Équation III-14}$$

$\delta_{tot}(r, f)$  représente un coefficient de perte d'énergie, et  $f_R(r)$  est la fréquence de résonance d'une bulle de rayon  $r$ . La perte d'énergie  $\delta_{tot}(r, f)$  est ici décomposée en trois composantes : une perte due à la viscosité du milieu environnant, une perte due à la pression re-radiée et une perte due aux frottements internes à la capsule. La perte thermique est négligée. La fréquence de résonance est approximée par l'expression de la fréquence de résonance d'une bulle libre, à laquelle on ajoute un terme prenant en compte la rigidité  $S_p$  de la capsule.

$$f_R(r) = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{3 \cdot \gamma \cdot p_0}{\rho \cdot r^2} + \frac{2 \cdot S_p}{\rho \cdot r^3}} \quad \text{Équation III-15}$$

avec  $\gamma$  le rapport des chaleurs spécifiques de l'air<sup>3</sup> et  $p_0$  la pression statique.

Donc la fréquence de résonance d'une bulle de Sonovue dépend majoritairement de son diamètre, des propriétés du milieu, du gaz contenu mais aussi de sa rigidité.

### III.2.2 Propriétés des microbulles en population

Les modèles théoriques pour calculer les fréquences de résonance et les oscillations des microbulles permettent en principe de simuler la réponse d'un volume de produit de contraste à une onde ultrasonore. La principale hypothèse formulée est qu'il y a une distance suffisante entre les bulles pour supposer qu'il n'y pas d'interactions entre elles. Les différentes mesures et descriptions des comportements des bulles utilisent donc des concentrations de microbulles très basses pour valider cette hypothèse. Nous rappelons ci-dessous les facteurs influençant la résonance des microbulles, et la résonance d'un ensemble de microbulles.

---

<sup>3</sup> Le rapport des chaleurs spécifiques, est le rapport de la chaleur spécifique à pression constante  $C_p$  sur la chaleur spécifique à volume constant  $C_v$ , la chaleur spécifique, étant définie comme la quantité d'énergie nécessaire pour élever d'un degré une masse d'un élément. Pour un gaz cette chaleur peut se mesurer à volume constant ou à pression constante. Le produit de la masse par la chaleur spécifique donne la capacité thermique d'un corps.

**Dépendance en fréquence**

Les microbulles lorsqu'elles entrent en résonance génèrent des ondes aux harmoniques supérieures, mais également aux harmoniques inférieures [34].

Cette réflexion d'ondes aux harmoniques supérieures est maximale à la fréquence de résonance.

**Dépendance à la pression**

La relation entre l'onde fondamentale incidente et l'onde fondamentale rétrodiffusée a été explorée en fonction de la puissance acoustique [34-36], mais en pratique l'amplitude de l'onde rétrodiffusée au mode fondamental par le PCUS est rarement évaluée. Par contre, l'amplitude de l'onde harmonique rétrodiffusée a pu être étudiée et caractérisée. Ainsi, Shi et Frosberg [34] ont confirmé pour l'Optison, la relation non linéaire prédite par les modèles entre l'amplitude de l'onde incidente et l'amplitude de l'onde rétrodiffusée au mode harmonique, celle-ci dépendant du carré de l'amplitude fondamentale générée.

La dépendance en pression ne se limite pas à l'onde de pression incidente. En effet, la pression du liquide environnant intervient également dans l'équation de l'oscillation de la bulle. Certains auteurs [37-39] ont montré l'influence de la pression environnante sur la réponse du PCUS.

**Phénomènes destructifs**

Lorsque l'amplitude de l'onde de pression atteint des niveaux importants la capsule de la microbulle peut se rompre. Dans ce cas, la microbulle peut fusionner avec une autre bulle et en créer une plus grosse (phénomène de coalescence [40]), ou alors perdre son gaz et ses propriétés de rétrodiffusion [41]. Bouakaz et al [42] ont montré que cette destruction peut apparaître à des index mécaniques modérés (entre 0.5 et 1.5) mais que le diamètre de la microbulle est un paramètre important, les plus petites bulles étant moins susceptibles d'exploser.

**Effets de la concentration du PCUS**

La mesure de la perfusion se fait en observant la variation de l'intensité de l'onde harmonique rétrodiffusée. Celle-ci est supposée par beaucoup d'auteurs comme linéaire avec la variation de concentration. Cependant le produit de contraste atténue également l'onde incidente. La relation entre concentration de PCUS et atténuation a été largement étudiée [36, 43, 44].



### **Effet de la distribution en taille des microbulles**

La fréquence de résonance d'une microbulle dépend de sa taille. Or dans une suspension de produit de contraste, il existe une variabilité dans le diamètre des bulles. Gorce et al [33] ont montré l'influence de la distribution en taille des microbulles dans la réponse du PCUS, que ce soit dans l'atténuation ou dans la rétrodiffusion.

### ***III.3 Détection du produit de contraste en imagerie ultrasonore : échographie non-linéaire***

Les propriétés non-linéaires du PCUS ont été exploitées pour détecter le contraste de manière spécifique et sensible. Ces techniques sont font appel aux modes d'échographie non-linéaires, dont certains ont été utilisés pour visualiser certaines propriétés non-linéaires des tissus.

Cette partie présente les principaux modes d'échographie non-linéaires sans pouvoir être complètement exhaustif, chaque constructeur proposant régulièrement des variantes.

#### ***III.3.1 Imagerie conventionnelle (mode B fondamental, mode linéaire)***

L'échographie en mode fondamental permet d'imager le produit de contraste. Après injection du PCUS, on observe une augmentation du signal dans l'image. La surface équivalente de rétrodiffusion du PCUS dans le volume observé augmente le coefficient de rétrodiffusion.

Ce rehaussement dans l'image est de bonne qualité, mais la réflexion des tissus dans lesquels est injecté le PCUS est du même ordre de grandeur. Le rapport signal sur bruit est souvent jugé trop faible. En imagerie clinique, des techniques de détection plus sensible et plus spécifique du PCUS ont donc été développées.

#### ***III.3.2 Imagerie harmonique simple***

L'imagerie harmonique simple utilise la faculté qu'ont les bulles de contraste de renvoyer l'onde incidente à des harmoniques supérieures.

En utilisant un transducteur large bande, le signal RF est reçu en retirant la composante correspondant à la fréquence centrale de l'onde envoyée  $f_0$  [45]. Cela implique d'émettre une impulsion à bande étroite et d'utiliser en réception un filtre assez étroit, centré sur la fréquence  $2f_0$ . En pratique, on émet un signal large bande et on ne s'affranchit jamais totalement d'un recouvrement entre l'harmonique 1 et l'harmonique 2.

### III.3.3 Inversion de pulse

La méthode de filtrage et d'émission en bande étroite implique une perte de résolution axiale. L'inversion de pulse a été introduite pour compenser ce problème et augmenter le rapport signal à bruit de l'imagerie harmonique [46].

Cette méthode consiste à émettre deux impulsions ( $i_1$  et  $i_2$ ) successives, la seconde étant de même forme que la première mais avec un déphasage de  $180^\circ$ .

$$i_2(t) = -i_1(t - T) \quad \text{Équation III-16}$$

$T$  étant le délai entre les deux impulsions nécessaires à la réception de l'écho  $e_1$  du premier pulse  $p_1$ . Si on considère que l'écho renvoyé est la somme de réponses de différents ordres on peut poser :

$$e_1(t) = f(i_1(t)) = \sum_{i=1}^N \alpha_i [i_1(t)]^i \quad \text{Équation III-17}$$

$\alpha_i$  étant le poids respectif des différents modes, et

$$e_2(t) = \sum_{i=1}^N \alpha_i [i_2(t)]^i = \sum_{i=1}^N \alpha_i [-i_1(t - T)]^i \quad \text{Équation III-18}$$

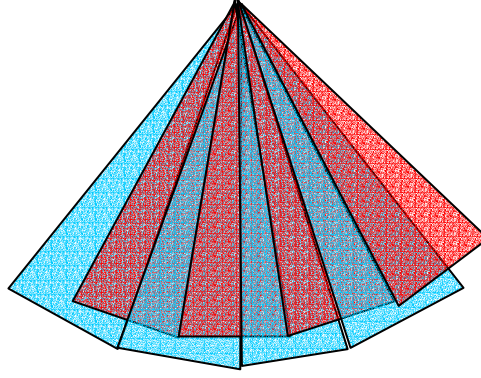
donc en réalisant la somme de  $e_2$  décalé de  $T$  et  $e_1$  on a :

$$e_1(t) + e_2(t - T) = \sum_{i=1}^N \alpha_i [i_1(t)]^i + \sum_{i=1}^N \alpha_i [-i_1(t)]^i = 2 \cdot \sum_{j=1}^{N/2} \alpha_{2j} [i_1(t)]^{2j} \quad \text{Équation III-19}$$

La somme des deux échos annule donc les composantes impaires de la réponse linéaire et additionne les composantes paires.

Ce mode d'imagerie impose que la transformation  $e(t) = f(p(t))$  soit la même pour les pulses 1 et 2. En pratique cela est vérifié, pourvu qu'il n'y ait pas de mouvement entre les deux pulses envoyés.

Cette méthode a bien sûr un retentissement direct sur la cadence image qui est réduite. Si l'inversion de pulse est faite simplement, la cadence image est divisée par deux puisqu'il faut deux impulsions pour imager chaque ligne. En pratique, il est possible d'augmenter la cadence image en émettant sur les lignes paires le signal non déphasé, et sur les lignes impaires, le signal déphasé. La largeur du faisceau dans le plan de l'image permet alors de superposer de proche en proche les lignes et de réaliser l'inversion de pulse (Figure III-1).



**Figure III-1 : Emission croisée pour l'inversion de pulse.**  
Les lignes non-déphasées sont émises en bleu, les lignes déphasées en rouge.

### III.3.4 Modulation de puissance

La modulation de puissance utilise les propriétés non linéaires en terme d'intensité acoustique du produit de contraste. En reprenant la formulation précédente, on peut générer la même impulsion originale  $p_1$  et une impulsion  $p_3$  modulée par un facteur d'amplitude  $a$  que l'on peut exprimer comme :

$$i_3(t) = a.i_1(t - T) \quad \text{Équation III-20}$$

dans ce cas, l'écho  $e_3$  associé pourra s'exprimer comme :

$$e_3(t) = f(i_3(t)) = \sum_{i=1}^N \alpha_i [i_3(t)]^i = \sum_{i=1}^N \alpha_i [a.i_1(t)]^i \quad \text{Équation III-21}$$

En réalisant l'opération  $e_3(t - T) - a.e_1(t)$  on obtient :

$$e_3(t - T) - a.e_1(t) = \sum_{i=1}^N \alpha_i [a.i_1(t)]^i - a.\sum_{i=1}^N \alpha_i [i_1(t)]^i = \alpha_i \sum_{i=1}^N [a.i_1(t)]^i - a.[i_1(t)]^i \quad \text{Équation III-22}$$

soit :

$$e_3(t - T) - a.e_1(t) = \alpha_i \sum_{i=1}^N [i_1(t)]^i .(a^i - a) \quad \text{Équation III-23}$$

Donc pour le mode fondamental on a  $i=1$ , ce qui annule sa réponse, mais pour les modes supérieurs on a une réponse de type  $(a^i - a)$ .

### III.3.5 Combinaison de modulation de puissance et de phase

La description de la modulation de pulse et de la réponse harmonique présentée ci-dessus est une vision simplifiée de ce qui se passe lors de la réponse harmonique.

En effet, si on considère une fonction d'impulsion basée sur une fonction sinus ou cosinus (comme c'est souvent le cas dans la pratique), on peut montrer qu'il peut y avoir une part d'énergie dans la résultante fondamentale de l'écho qui est la conséquence de la réponse non linéaire.

Ceci a été présenté notamment par Philips [47] pour introduire le mode CPS (Contraste Cadence Pulse Sequence) développé par Acuson.

Ainsi on peut décrire une impulsion ultrasonore  $i(t)$  comme la modulation d'une fonction sinusoïdale par une enveloppe  $a(t)$  :

$$i(t) = a(t) \cdot \cos(\omega_0 t + \phi) \quad \text{Équation III-24}$$

Si on développe la réponse non linéaire, telle qu'elle est introduite ci-dessus, à l'ordre 3, on peut montrer que la réponse peut s'exprimer sous la forme :

$$e(t) = \frac{\alpha_2}{2} a^2(t) + \left[ \alpha_1 a(t) + \left( \frac{3}{4} \right) \alpha_3 a^3(t) \right] \cos(\omega_0 t + \phi) + \left[ \frac{\alpha_2}{2} a^2(t) \right] \cos(2\omega_0 t + 2\phi) + \left[ \frac{\alpha_3}{4} a^3(t) \right] \cos(3\omega_0 t + 3\phi) \quad \text{Équation III-25}$$

On retrouve bien dans l'expression de la résultante au mode fondamentale des poids provenant de la réponse non-linéaire à l'ordre 3.

La combinaison des décalages temporels et de la modulation d'amplitude permet d'amplifier l'influence d'une des composantes de la réponse non-linéaire dans la résultante affichée à l'écran.

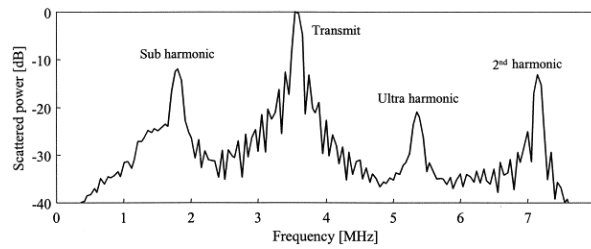
La formalisation de ces concepts et différentes combinaisons sont présentées dans la référence [47].

Le mode CPS envoie une série de 3 impulsions : une impulsion standard, une impulsion d'amplitude double, et une impulsion d'amplitude simple mais déphasée de  $180^\circ$ .

Ces trois impulsions sont ensuite recomposées pour former une image qui détecte de manière très sensible et très spécifique le produit de contraste dans les images, même à bas index mécanique.

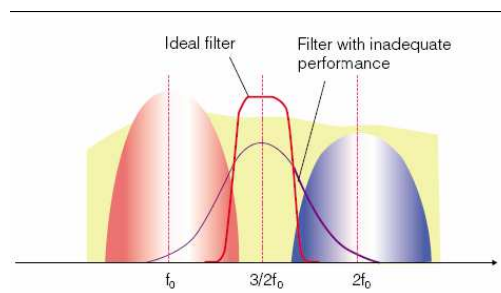
### III.3.6 Autres Modes

La réponse du produit de contraste dans le domaine fréquentiel ne se cantonne pas aux harmoniques. On peut observer une réponse également à des fréquences multiples de fractions de la fréquence centrale, comme cela est présenté Figure III-2.



**Figure III-2 : Réponse en fréquence du SonoVue™ pour une émission à 3,5MHz. Ce schéma montre la contribution des modes fondamentaux (Transmit) harmoniques (2<sup>nd</sup> harmonic) mais également les modes ultraharmoniques et subharmoniques [10]**

L'imagerie ultraharmonique est notamment utilisée pour la visualisation du PCUS dans le mode VRI (implémenté sur les échographes Applio, commercialisés par Toshiba). En émettant une impulsion fondamentale de bande étroite (Figure III-3), l'appareil obtient une réponse fondamentale (en rouge) et harmonique (en bleu) des tissus en bande étroite. Le PCUS a une réponse en fréquence beaucoup plus large bande (en jaune) qui peut être discriminée par un filtre fréquentiel, lui aussi très étroit. Celui-ci ('*Ideal Filter*'), centré autour de  $1,5f_0$  permet de ne mesurer à priori que la réponse du PCUS, en excluant les contributions fondamentales et harmoniques du tissu.



**Figure III-3 : Principe de l'émission et de la réception en bande étroite pour l'imagerie ultraharmonique (Toshiba) [48].**

Enfin, d'autres approches exploitant la destruction des microbulles ont été développées. On peut citer les modes Time Variance Imaging (TVI) et Contrast Burst Imaging (CBI) développés par Wilkening et al [49] qui, en envoyant plusieurs impulsions successives, induisent une destruction du PCUS. Cette destruction engendre un signal large bande qui est détecté par le mode CBI. Le mode TVI prend en plus en compte l'asymétrie du spectre du signal RF qui semble être spécifique de la destruction des bulles.

### III.4 Modèles cinétiques impliquant la destruction du PCUS

Outre le mode bolus, déjà décrit dans le chapitre sur la perfusion et utilisé également en imagerie ultrasonore, la possibilité de détruire localement le PCUS par une onde ultrasonore de forte intensité a été exploitée pour tenter de mesurer la perfusion tissulaire en utilisant des modèles différents. Cette propriété spécifique à l'échographie nécessite de modifier le modèle compartimental strictement vasculaire introduit au chapitre II.

#### III.4.1 Modèle compartimental

Le PCUS reste strictement intravasculaire. On peut modéliser la destruction comme une fuite au niveau du compartiment vasculaire. Cette fuite peut être comparée à une fuite de métabolisation, en ce sens que le produit de contraste qui suit ce trajet n'est plus mesuré dans le voxel étudié. Si on reprend le formalisme introduit au chapitre II, on peut modéliser le voxel étudié comme suit :

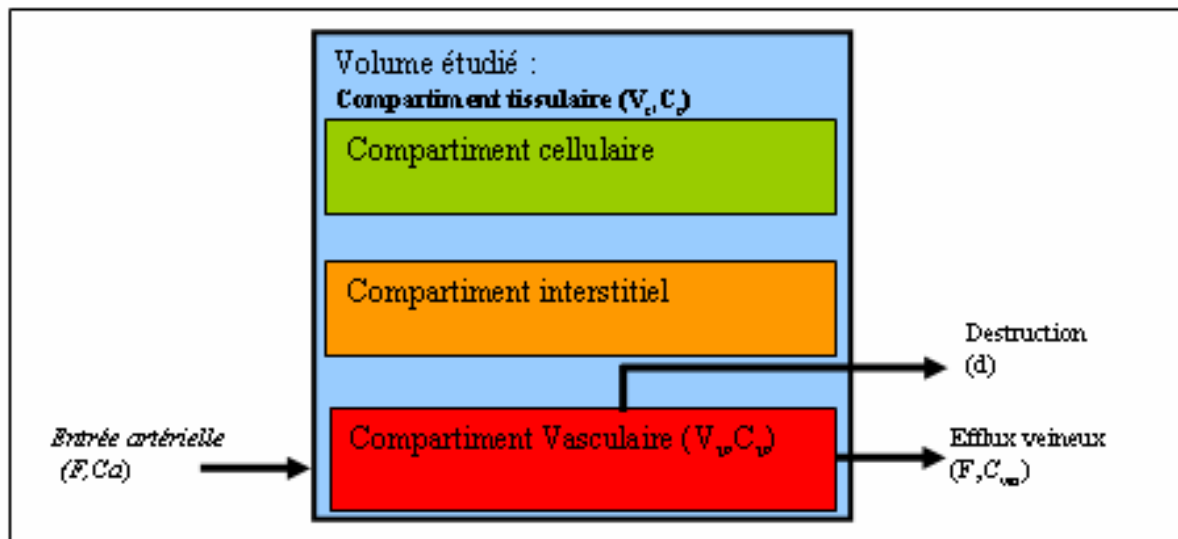


Figure III-4 : Modification du modèle compartimental vasculaire : prise en compte de la destruction

La variation de produit de contraste dans le compartiment vasculaire du volume étudié peut alors s'écrire comme :

$$V_v \cdot \frac{dC_v}{dt} = F \cdot C_a - F \cdot C_v - d \cdot C_v \cdot V_v \quad \text{Équation III-26}$$

La destruction est modélisée par un paramètre  $d$  représentant la fraction de PCUS détruite par l'impulsion ultrasonore.

En pratique cette destruction n'apparaît qu'à chaque fois qu'une d'impulsion de forte amplitude est envoyée. Il ne s'agit pas d'un phénomène continu comme le mécanisme de flux.

Les utilisations qui sont faites de ce modèle partent du principe que l'entrée artérielle peut être considérée comme constante. Ceci peut être obtenu en injectant de manière constante le PCUS. Mais certains auteurs estiment qu'en laissant le temps au PCUS de s'homogénéiser dans la circulation périphérique (après injection en bolus) la concentration du PCUS est considérée comme constante (pour peu que l'examen ne dure pas trop longtemps).

### III.4.2 Mode de remplissage

Le mode dit de "remplissage" développé par Wei et al [50] exploite un cas particulier du modèle, en partant d'une concentration nulle, le PCUS ayant été préalablement détruit par une série d'ondes acoustiques de forte amplitude.

Le PCUS est injecté de manière continue, pour assurer une concentration stable dans l'organisme, ou alors on attend que la concentration se soit homogénéisée dans la circulation périphérique après bolus. Le niveau stable de concentration atteint, le produit de contraste est détruit dans la zone d'intérêt (la zone de l'image) par des impulsions de forte intensité acoustique à haute cadence, puis le remplissage des tissus par le produit de contraste est observé à bas index mécanique, pour éviter la destruction des microbulles. Le champ de l'image où il ne reste plus de produit de contraste va se remplir de microbulles à partir des vaisseaux hors du champ. Cette cinétique de remplissage a été modélisée par une exponentielle croissante :

$$C_t(t) = A.(1 - e^{-Bt}) \quad \text{Équation III-27}$$

Vogel et al ont explicité dans l'annexe d'un article [51] la signification du plateau  $A$  et de la pente  $B$  de l'exponentielle, par rapport au modèle compartimental.

Si on reprend l'équation différentielle présentée §III.4.1, le terme de destruction peut être négligé. On peut alors exprimer la concentration mesurée dans un pixel  $C_t$ , en fonction de  $\beta$  vitesse de microcirculation, en  $\text{min}^{-1}$  ( $\beta = \frac{F}{V_v}$ ) :

$$\frac{dC_t}{dt} = \beta.(C_a.v_v - C_t) \quad \text{Équation III-28}$$



Or,  $C_a$  étant constante on peut résoudre l'équation de manière simple et obtenir une forme analytique de l'augmentation de PCUS dans le volume étudié, en prenant en compte que ce volume ne contient pas de produit de contraste à l'instant 0 ( $C_t(0) = 0$ ) :

$$C_t(t) = C_a \cdot v_v \cdot (1 - e^{-\beta \cdot t}) \quad \text{Équation III-29}$$

Dans ce modèle, la pente de l'exponentielle croissante  $\beta$  caractérise la vitesse de microcirculation ( $\beta = B$ ) et le plateau final atteint ( $C_a \cdot v_v = A$ ) permet d'identifier la fraction volumique d'un volume de tissu.

#### III.4.2.a Imagerie Paramétrique

L'imagerie paramétrique de ce protocole est basée sur l'estimation d'une fonction croissante de type :  $y(t) = A \cdot (1 - e^{-\beta \cdot t})$ . Une image du plateau  $A$  et de  $\beta$  peuvent alors être calculées, le flux étant directement lié au produit  $A\beta$ .

#### III.4.3 Modes destructifs

Le mode de destruction introduit par Eyding et al [52] étudie, à l'inverse de l'exemple précédent, la phase de destruction du PCUS sous l'effet d'une série d'impulsions destructrices. La cinétique de destruction des bulles de contraste est nécessairement fonction du nombre de bulles présentes dans un volume, elle permet donc de l'estimer de manière indirecte, et donc d'estimer un flux de microcirculation dans un voxel.

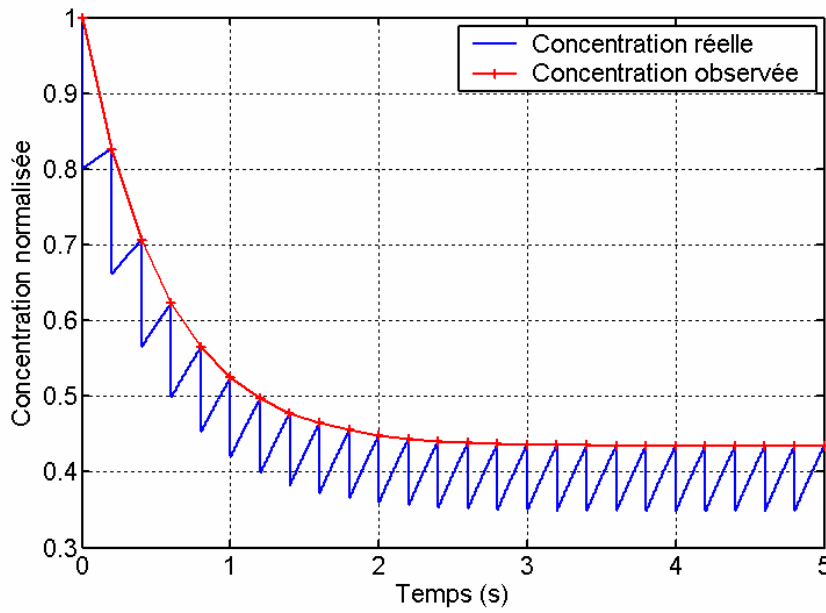
L'approche destructive présente l'intérêt majeur de pouvoir être réalisée dans un temps de l'ordre de la seconde, ceci permettant d'éviter les problèmes de quantification liés aux mouvements de la sonde.

La cinétique de destruction du produit de contraste n'a été modélisée que récemment. Eyding et associés ont proposé un modèle permettant de relier la destruction du produit de contraste au flux et au volume de micro-circulation [52]. Celui-ci est basé sur le modèle compartimental présenté plus haut, mais en prenant en compte le caractère discret de la destruction des bulles.

L'injection du PCUS se fait, là encore, de manière continue pour assurer une concentration constante au cours du temps dans l'ensemble des tissus.

Là encore le sang provenant des zones hors du champ de vue va apporter le produit de contraste. A la différence du mode précédent, le phénomène de destruction entre en concurrence avec le phénomène de perfusion.

En effet, l'acquisition d'une image va engendrer la destruction d'une certaine quantité de produit de contraste du fait de l'onde acoustique utilisée. Mais entre deux images, le flux de perfusion dans le tissu va amener du produit de contraste, suivant les constantes de temps de flux de circulation. Par ailleurs, le flux va également évacuer le PCUS présent dans le compartiment vasculaire. (Figure III-5)



**Figure III-5 : Modèle CODIM**

En absence de phénomène de perfusion, la destruction du PCUS peut se modéliser par une exponentielle décroissante, une fraction constante  $d$  du produit étant détruite à chaque image. L'intervention de la perfusion rend cette courbe plus complexe.

La modélisation compartimentale permet d'appréhender le phénomène, mais n'est pas très pratique pour exprimer une destruction du PCUS qui n'est pas continue. En effet celle-ci n'intervient qu'à chaque impulsion envoyée, alors que le phénomène de perfusion intervient de manière continue.

Eyding et al ont donc proposé un modèle discret, calculant l'évolution du PCUS dans le volume sous la forme d'une série.

Dans ce formalisme, la concentration de PCUS dans un élément peut s'exprimer sous la forme :

$$c(n+1) = c(n) \cdot \underbrace{e^{-p \cdot \Delta t}}_{\text{efflux}} \cdot \underbrace{e^{-d}}_{\text{destruction}} + \underbrace{c_0 \cdot (1 - e^{-p \cdot \Delta t})}_{\text{perfusion}}$$

**Équation III-30**

où la concentration à l'image  $c(n+1)$  est fonction de la concentration précédente  $c(n)$ , d'une part diminuée de l'effet destructif  $d$  et de l'efflux  $p$  du tissu et d'autre part augmentée de la perfusion  $p$  par les tissus environnants, dans un intervalle de temps  $\Delta t$  qui est le temps entre chaque image. Cette suite peut s'écrire sous une forme plus réduite :

$$c(n) = c_0 \cdot (x^{n-1} + y \cdot \frac{x^{n-1} - 1}{x - 1}) \quad \text{Équation III-31}$$

$$\text{avec } x = e^{-d} \cdot e^{-p \cdot \Delta t} \text{ et } y = (1 - e^{-p \cdot \Delta t})$$

Le profil de la courbe obtenu est indiqué Figure III-5 (en rouge).

D'un point de vue pratique, on voit qu'il est important de bien choisir le taux de destruction. Si l'on détruit trop vite le produit de contraste, la décroissance exponentielle va être difficile à observer, et on ne pourra estimer le modèle que sur le plateau final et le point de départ. A l'inverse, une destruction trop faible va entraîner des temps d'acquisition trop longs. Cette vitesse de destruction dépend de la puissance de l'onde acoustique d'une part, mais également du taux d'acquisition des images. L'optimisation de ces deux paramètres se fait par rapport aux flux que l'on envisage d'observer. En pratique, ces paramètres sont réglés de manière empirique.

#### III.4.3.a Imagerie paramétrique

L'imagerie paramétrique qui a été développée pour ce type d'approche est basée sur un ajustement du modèle. Les paramètres extraits sont l'indice de destruction et l'indice de perfusion. Concrètement, l'indice de destruction n'a pas d'intérêt sinon de mettre en lumière les variations de la destruction en chaque point (conséquence des inhomogénéités de champ ultrasonore qui conditionne le taux de destruction, voir Figure III-5). L'indice de perfusion a pu être relié à la vitesse de microcirculation [52] notamment en distinguant la matière blanche de la matière grise en échographie de contraste cérébrale.

### **III.5 Conclusion**

Les nouveaux modes d'imagerie non-linéaires tirent parti des fortes non-linéarités des microbulles vis-à-vis de la fréquence et de la puissance de l'onde incidente. Les dernières innovations combinant notamment la modulation de puissance et la modulation de phase permettent de faire des images de bonne qualité en baissant l'index mécanique employé, ce qui permet de moins détruire le produit de contraste. Dans le cas où un fort index mécanique est tout de même nécessaire, les utilisateurs réduisent la fréquence d'acquisition pour limiter la destruction des microbulles et donc d'éviter de fausser la mesure de la concentration de produit de contraste.

Néanmoins la relation entre la concentration et le signal affiché à l'écran reste très incertaine. En effet il est généralement considéré que le signal acoustique mesuré suit une relation linéaire avec la concentration de PCUS. Ceci peut être vrai lorsque l'on intègre toutes les composantes fréquentielles du signal RF d'un écho, mais peut ne pas être vrai pour les harmoniques par exemple. En outre, le signal affiché et issu des modes harmoniques peut avoir une relation non-linéaire avec la concentration de PCUS, notamment dans le cas des modes de modulation de puissance. Cette relation n'est pas bien documentée, parce qu'elle dépend de chaque appareil, de chaque produit de contraste et également de la fréquence employée.

Enfin, les conditions même d'injection de PCUS interviennent sur le signal mesuré. Ainsi la concentration de produit de contraste dans la dose injectée n'est pas toujours bien définie (elle peut varier de 1 à  $5 \cdot 10^8$   $\mu$ bulles/ml pour une dose de Sonovue par exemple). En outre, Gorce et al [33] ont montré pour une même concentration, l'importance de la distribution en taille des bulles du PCUS. Or, au cours de l'injection à un sujet, il suffit de très peu de temps pour que le produit de contraste décante et que les plus grosses bulles se retrouvent en haut de la seringue et les plus petites en bas. Les protocoles visant à quantifier la concentration dans cette modalité doivent donc porter une grande attention à ces différents aspects.

C'est pourquoi le développement de modèles permettant de mieux comprendre la réponse du PCUS à une onde incidente est important, dans la mesure où ils permettent d'approcher la quantification et les incertitudes de mesure.



## **IV Evaluation de l'imagerie paramétrique en échographie de contraste**

Trois applications de l'échographie de contraste ont été explorées au cours de cette thèse pour leur fort potentiel en clinique ou en recherche, ainsi que leur complémentarité en termes d'obstacles à la quantification de la perfusion.

L'estimation de la perfusion cérébrale en échographie de contraste est en phase d'évaluation dans le cadre du projet européen UMEDS. L'étude a pour objectif de définir d'éventuelles indications de dépistage précoce et de suivi des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) dans cette modalité. L'absence de prise de contraste dans une partie du cerveau est relativement bien mise en évidence. Mais l'estimation précise de l'étendue de l'ischémie et notamment de la zone de pénombre reste délicate et rend donc le suivi d'un AVC difficile. Les variations de contraste sont complexes à interpréter et à corrélérer avec les autres modalités. De nombreuses études ont été conduites pour déterminer d'un point de vue clinique le protocole d'imagerie ultrasonore permettant la meilleure interprétation des variations de contraste, et pour déterminer la méthode d'imagerie paramétrique associée la plus performante d'un point de vue clinique [18, 53-55].

L'échographie de contraste hépatique [56] est en passe de devenir un examen de référence en clinique, sa place par rapport aux autres modalités (IRM et scanner) est actuellement en cours d'évaluation. Toutefois, l'étude de cartes paramétriques pour les indications hépatiques n'est pas aussi développée que pour l'étude de la perfusion cérébrale, mais elle représentera une étape nécessaire pour envisager un suivi des pathologies.

Enfin, l'échographie de contraste du petit animal est un domaine en développement impliquant notamment un suivi des lésions. En effet l'échographie a une place importante du fait de sa bonne résolution spatiale et de son taux d'acquisition élevé. Néanmoins, son utilisation pour le suivi longitudinal et la comparaison entre sujets de la perfusion nécessite d'avoir des outils permettant une estimation robuste.

Les principaux obstacles à la quantification sont relativement bien connus, même si en pratique peu de publications abordent directement la question [36]. Les principales difficultés sont : la relation intensité du signal/concentration de PCUS, les phénomènes de masquage et les problèmes de mouvement.

Ce chapitre présente une exploration pratique d'acquisitions d'échographie de contraste à travers différents protocoles et organes et propose des stratégies pour limiter chacun de ces artefacts.

## ***IV.1 Perfusion cérébrale***

Les accidents vasculaires cérébraux constituent un enjeu de santé publique important. Les accidents hémorragiques représentent environ 20% des AVC et les accidents ischémiques les 80% restant. Dans cette part d'accidents ischémiques, on estime que 80% environ concernent le territoire sylvien, zone pouvant être explorée par échographie de contraste.

Les moyens de diagnostic sont actuellement basés sur l'IRM et la TDM, mais l'échographie Doppler possède déjà une place importante dans la prise en charge des AVC. Le Doppler trans-crânien permet en effet d'identifier les artères cérébrales dans lesquelles le flux sanguin est insuffisant. Dans le cas où les artères sont difficiles à observer (fenêtre de l'os temporal insuffisante par exemple), l'injection de produit de contraste peut être indiquée. L'amélioration des techniques de détection du PCUS (voir chapitre III) a permis de passer de la mesure des flux dans les artères cérébrales à la mesure de la perfusion tissulaire.

Les travaux que j'ai réalisés sur cette thématique ont été effectués dans le cadre du projet Européen UMEDS (Ultrasonic Monitoring and Early Diagnosis of Stroke). Ce projet vise à estimer si l'imagerie de contraste ultrasonore est une modalité suffisamment sensible et spécifique pour réaliser le diagnostic précoce des AVC et leur suivi. Le diagnostic précoce est important notamment pour caractériser le type d'AVC. Ces déficits peuvent être d'origine hémorragique ou d'origine ischémique, les ischémies pouvant être complètes (absence de prise de contraste) ou partielles (prise de contraste retardée ou de faible amplitude). Ensuite, l'image de la zone infarctée est également importante pour définir si une thérapie agressive vis à vis de l'embolie doit être tentée (thérapie thrombolytique), et notamment pour évaluer l'efficacité de l'acte thérapeutique.

L'échographie de contraste peut présenter un intérêt par rapport aux autres modalités d'imagerie bien établies pour le diagnostic des AVC. En effet, si le scanner (sans contraste) est très sensible pour les hémorragies, il ne permet, par contre, de détecter les ischémies que lorsque l'AVC est établi et qu'une thérapie n'est plus envisageable. L'IRM, quant à lui, n'est pas suffisamment disponible, notamment pour le suivi régulier d'un AVC en phase aigue.

Dans la pratique, les examens d'échographie de contraste cérébrale ont pour objectif d'identifier et de caractériser les déficits de perfusion cérébrale de manière précoce

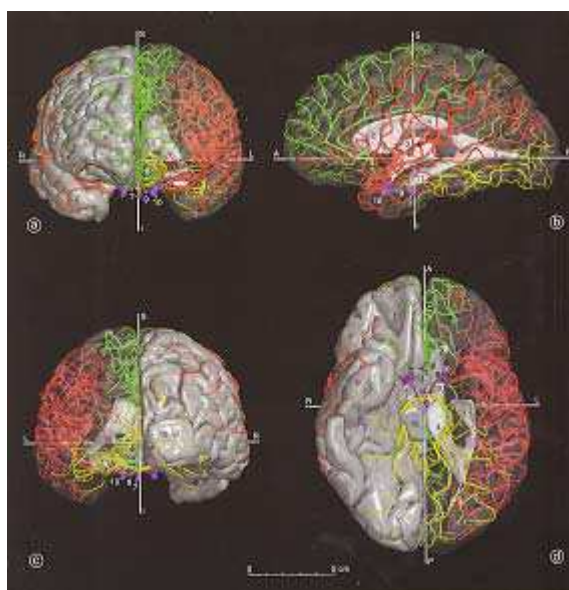


mais également de permettre un suivi, notamment après une thérapie thrombolytique.

### IV.1.1 Contexte

#### IV.1.1.a Aspects Pratiques

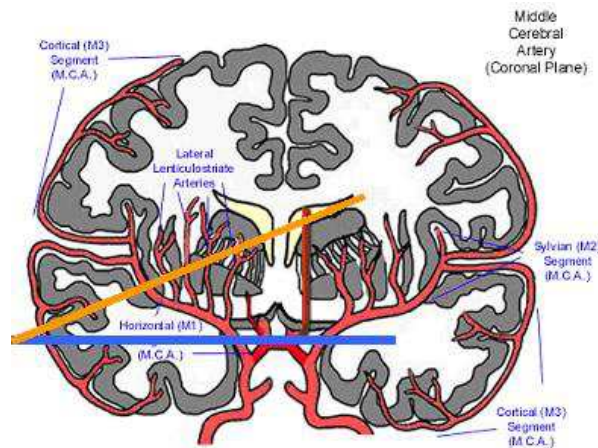
En terme de plans de coupe, l'échographie de contraste est relativement limitée. En effet chez l'adulte, l'os cortical empêche la propagation des ondes ultrasonores, sauf en quelques fenêtres. En routine clinique la sonde est appliquée au niveau de la fenêtre temporale, où l'os est plus fin. Il est à noter que cette fenêtre n'existe pas chez tous les patients, l'os pouvant être trop épais. Le plan de coupe exploré pour les études de perfusion n'est pas couramment utilisé dans les autres modalités. En effet, en Doppler transcranien, le clinicien cherche à visualiser les artères du polygone de Willis. Cet ensemble d'artères permet de répartir le flux sanguin entre les artères cérébrales antérieures, moyennes (ou sylviennes) et postérieures. En cas de sténose d'une de ces artères le flux sanguin provenant des carotides peut alors être redirigé vers les autres artères pour permettre une compensation du déficit de perfusion. Dans une certaine mesure, en effet les réseaux des artères non-atteintes peuvent apporter de l'oxygène dans la zone dépendant de l'artère sténosée et compenser un déficit de perfusion (Figure IV-1).



**Figure IV-1 : Système vasculaire du cerveau.**

En rouge, artères dépendant de l'artère cérébrale moyenne, en vert de l'artère cérébrale antérieure, en jaune de l'artère postérieure, en violet arrivées des carotides internes et polygone de willis. a) vue antérieure, b) vue latérale de l'hémisphère gauche uniquement, c) vue postérieure, d) vue inférieure.[57]

Pour l'étude de la perfusion cérébrale, la zone du polygone de Willis ne contient que peu de tissu. En pratique clinique le plan imagé par la sonde est donc remonté de 10° vers le haut par rapport au plan du polygone de Willis et permet d'étudier les tissus irrigués notamment par l'artère sylvienne (Figure IV-2) et de visualiser des structures anatomiques telles que les thalami, les noyaux lenticulaires, la glande pinéale, l'insula et le cortex en approche contro-latérale.



**Figure IV-2 : Plans de coupe utilisés pour les échographies trans-crâniennes. Doppler trans-crânien en bleu, Echographie de contraste trans-crânienne en orange (coupe coronale).**

Les repères anatomiques observables sont détaillés dans la Figure IV-3. Outre les zones dépendant directement de l'artère cérébrale moyenne (noyaux lenticulaires et une partie du segment M2 notamment), on peut identifier l'artère cérébrale antérieure lors de la phase de prise de contraste, ainsi que la zone de la glande pinéale caractérisée par une hyper-échogénicité dans l'image de base et une cinétique de prise de contraste de type veineux.

Bien que cette coupe reste limitée, elle offre tout de même un aperçu des principales zones impliquées dans les AVC sylvien, représentant 80% des AVC ischémiques (Figure IV-3).

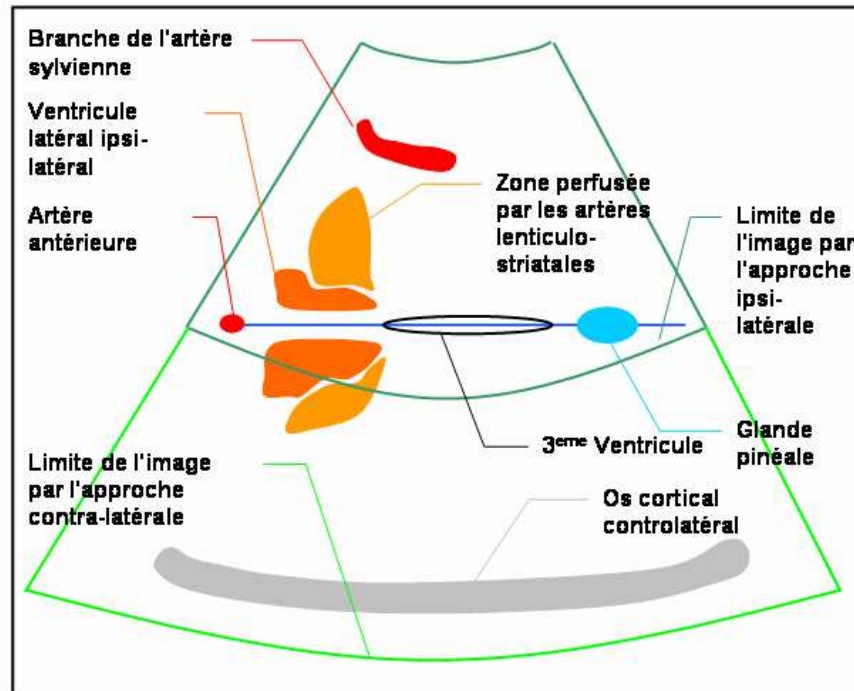


Figure IV-3 : Repères anatomiques en échographie de contraste transcranienne

L'étendue du champ de vue dépend de l'approche privilégiée par le clinicien. L'approche ipsi-latérale [18] consiste à placer la sonde du côté où la lésion est suspectée, alors que l'approche contro-latérale [54] consiste à placer la sonde du côté opposé à la lésion supposée. L'intérêt de cette approche est que la zone de champ proche ne concerne que l'hémisphère sain, celui qui n'est *a priori* pas intéressant, et permet de visualiser les zones proches de l'os temporal. A l'inverse, l'approche ipsi-latérale, si elle souffre d'une zone de champ proche empêchant toute observation du cortex ipsi-latéral, permet de réduire les éventuels phénomènes de masquage du PCUS que peut entraîner le parcours dans l'hémisphère sain [25].

Pour être exhaustif, l'examen du cerveau en coupe coronale est possible et a été proposé, mais pour l'instant il n'est pas très utilisé, du fait de la difficulté à se repérer dans ce plan. Pour plus de détails sur les repères anatomiques et les orientations disponibles pour l'échographie cérébrale, on pourra se reporter à l'article de Kern et al [58].

L'évaluation de la perfusion cérébrale a été envisagée d'abord en mode bolus, par analogie avec ce qui se fait en IRM ou TDM en employant des produits de contraste. Le clinicien observe alors les prises de contraste et détecte les éventuels déficits et retards de perfusion (Figure IV-5). Néanmoins comme cette approche n'est pas

totale satisfaisante, des protocoles impliquant la destruction du PCUS ont été tentés plus récemment, avec les modes de destruction et de reperfusion présentés au chapitre III. Pour ces modes, une injection continue de produit de contraste peut être utilisée pour assurer une concentration stable au cours du temps, ou alors attendre que le bolus injecté re-circule et que la concentration soit stabilisée.

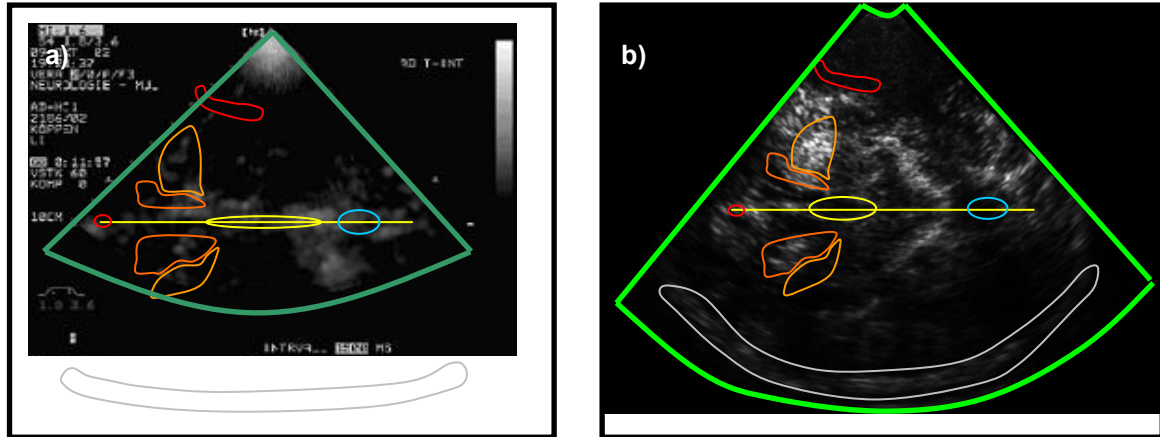


Figure IV-4 : Exemple de repérage des structures anatomiques en échographie de contraste.

a) approche ipsi-latérale (LU-BS-2)  
b) approche contro-latérale (BO-BS-1)

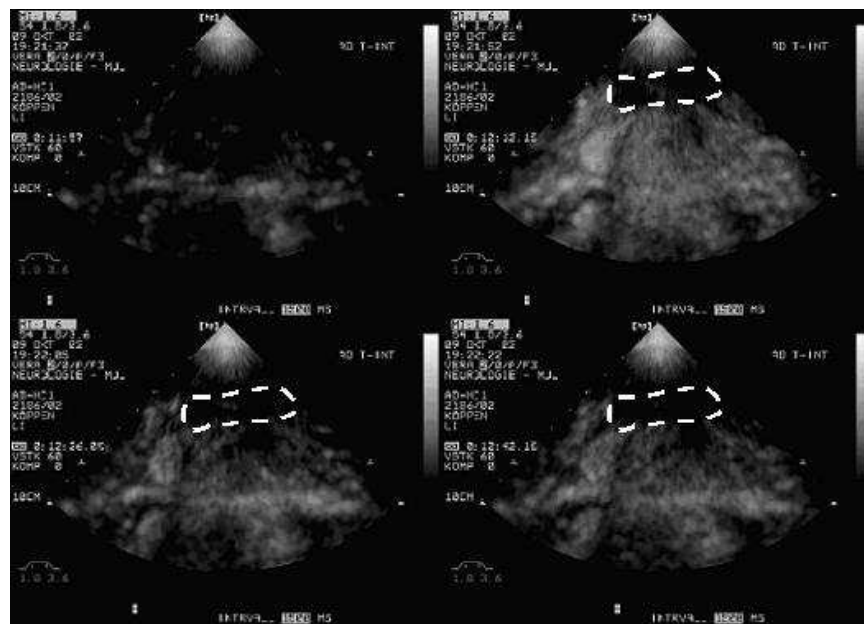


Figure IV-5 : Exemple d'échographie de contraste cérébrale avec injection en bolus de Sonovue (patient 1).

De gauche à droite :  $t=0s$  image de base,  $t=15s$  maximum de prise de contraste,  $t=30s$  et  $t=45s$  washout du PCUS. Zone infarctée entourée en blanc.

#### IV.1.1.b Spécificités de l'échographie de contraste cérébrale

Parce qu'elle implique le plus souvent d'émettre des ultrasons à travers l'os cortical (sauf dans le cas d'utilisations per-opératoires ou après craniectomie [59]),

l'échographie de contraste cérébrale possède quelques spécificités, par rapport aux indications plus conventionnelles, dans le paramétrage de l'acquisition et dans les images obtenues.

- Index mécaniques élevés et faible taux d'acquisition.

Pour réussir à imager le produit de contraste à travers l'os temporal, l'index mécanique utilisé doit être suffisamment élevé pour que les ondes incidentes et rétrodiffusées puissent traverser l'os cortical (l'atténuation due à l'os cortical a été estimée entre 8 et 21dB à 1.8MHz [60]). Malgré cette atténuation, les fortes intensités employées (entre 1,6 et 1,8 IM) entraînent une destruction du produit de contraste. Pour compenser ce phénomène le taux d'acquisition des images est réduit à une image par seconde ou toutes les deux secondes, pour les modes d'imagerie en bolus ou en remplissage. Pour les modes destructifs la cadence reste élevée.

Ce fort index mécanique a une incidence sur l'atténuation engendrée par le produit de contraste, comme cela sera discuté plus loin dans ce chapitre (IV.1.3).

L'image formée après avoir traversé l'os temporal est défocalisée, ce dernier déformant le front d'onde notamment à cause de son épaisseur variable. Il apparaît des raies sombres dans l'image, probablement dues à la morphologie du crâne qui induit des interférences destructives [61]. Enfin, les bords du champ image sont difficilement visibles, l'onde incidente étant déviée très fortement par l'os dès que l'angle d'incidence s'éloigne de la normale.

- Peu de mouvements physiologiques.

Cet examen a pour principal avantage la quasi-absence de mouvements physiologiques. Le mouvement respiratoire du patient n'a que peu de retentissement sur les images acquises, quant au mouvement cardiovasculaire, il n'a pas été mis en évidence dans les acquisitions dont nous disposons. Restent évidemment les artefacts de mouvement lors de l'acquisition provenant soit du patient (qui peut être agité en phase aiguë), soit de l'opérateur, qui peuvent être minimisés par un support de sonde par exemple [62].

### *IV.1.2 Imagerie paramétrique*

Des données acquises sur différents appareils (Acuson Sequoia 512, Siemens Elegra, HP Sonos 5500, Esaote Technos) dans les centres cliniques de Lübeck, Bochum, Mannheim et Tours ont été recueillies, en exploitant les protocoles d'étude

en bolus, en destruction et en reperfusion, utilisant des modes d'imagerie harmonique différents (mode harmonique simple, inversion de pulse, mode CPS). L'ensemble des jeux de données, leur mode d'acquisition, les produits de contraste utilisés et les patients étudiés sont résumés par des noms de code dont la nomenclature est détaillée dans l'Annexe I. Les jeux de données analysés et présentés ci-dessous illustrent les cas les plus typiques en termes d'artefacts et de types d'images.

#### *IV.1.2.a Bolus*

Nous avons d'abord exploré les études réalisées en bolus, car elles présentent des cinétiques de prise de contraste comparables à celles obtenues dans d'autres modalités. A partir des courbes de prise de contraste et d'évacuation, plusieurs cartes paramétriques sont habituellement calculées. Nous présentons plusieurs cas représentatifs des données disponibles, abordés par imagerie paramétrique conventionnelle et par AFSIM.

##### ***Patient 1 : cas idéal***

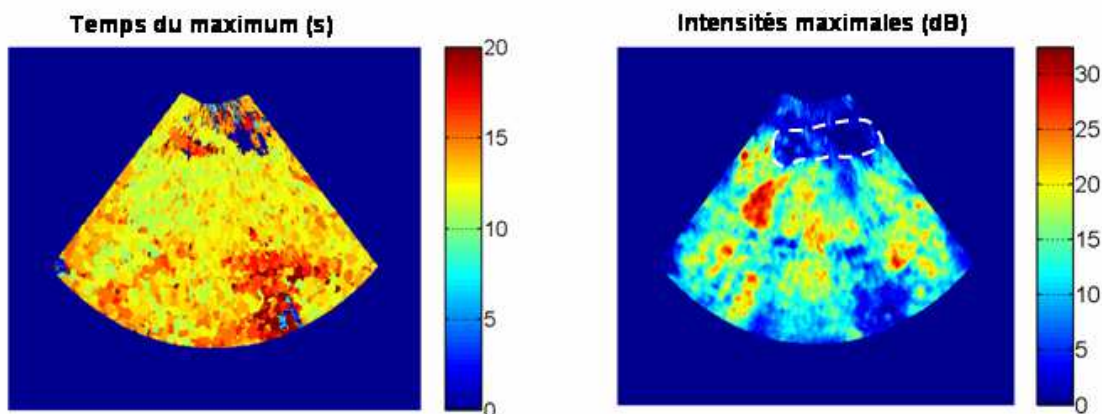
##### **Analyse paramétrique conventionnelle**

L'analyse paramétrique conventionnelle est réalisée de manière directe sur les données.

Celles-ci sont exploitées directement, sans linéarisation préalable. Des paramètres sont calculés sur des images dont l'intensité est proportionnelle à l'intensité en décibels. Par ailleurs, il est rare qu'une modélisation soit ajustée à la forme de la courbe, la courbe gamma théorique n'étant plus applicable en mode logarithmique. Eyding et al [63] ont proposé l'ajustement d'une courbe mère pour tenter de débruiter les décours temporels.

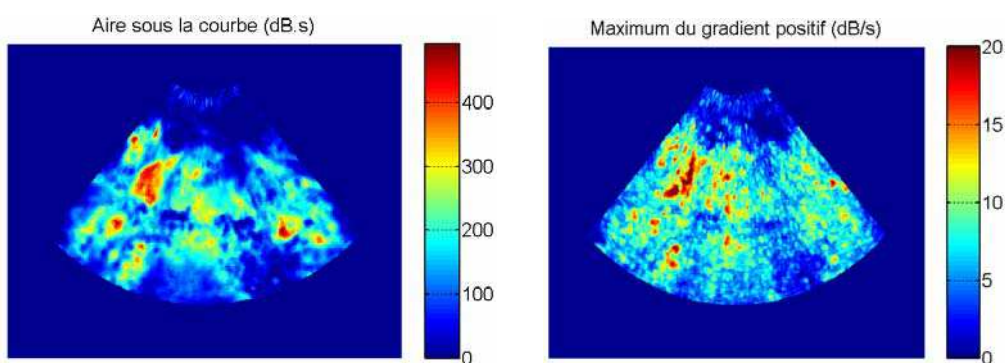
Concrètement l'analyse paramétrique repose sur deux types d'images : l'image des intensités maximales, et l'image des temps de l'intensité maximale.





**Figure IV-6 : Images paramétriques conventionnelles.**  
Défaut de prise de contraste identifiable dans la zone surlignée en blanc (patient 1).

L'image des intensités maximales permet de localiser facilement les zones présentant une absence de prise de contraste, la carte des temps des pics permet d'identifier les retards de perfusion, ceux-ci pouvant signer une anomalie de perfusion. La limite employée en IRM se situe autour de 4s [64], et dans la pratique en échographie de contraste, le même seuil semble pouvoir être employé [65]. L'analyse de ces cartes se fait de manière conjointe, et nécessite une bonne connaissance de l'anatomie du cerveau, notamment pour faire la différence entre un retard pathologique et un retard de type efflux veineux (par exemple localisé autour de la glande pinéale).



**Figure IV-7 : Cartes paramétriques d'aires sous la courbe et de maximum du gradient positif (patient 1).**

Les cartes d'aire sous la courbe et de maximum de gradient positif (Figure IV-7), potentiellement reliées aux paramètres hémodynamiques (respectivement volume de microcirculation et flux de microcirculation), ne sont pas très utilisées. La première ne présente que peu de différences par rapport à la carte de maximum d'intensité et la deuxième est très bruitée et peu informative.

Les phénomènes de masquage du produit de contraste peuvent être suspectés à partir de la carte de maximum de prise de contraste, en observant notamment une baisse du signal dans les zones profondes. Mais ce phénomène n'est pas spécifique du masquage, car il peut également être associé à une baisse de perfusion. L'analyse des cartes est donc assez délicate, puisqu'un masquage et une baisse de perfusion vont se traduire de façon analogue dans l'image paramétrique.

### AFSIM

Nous avons proposé une analyse par AFSIM de ces séquences d'images afin d'évaluer si une méthode d'imagerie paramétrique guidée par les données pouvait améliorer l'analyse des séquences. Cette AFSIM a été appliquée en utilisant à la fois des contraintes de positivité sur les images et les courbes factorielles et une contrainte d'exclusivité sur les images factorielles, comme précisé au paragraphe §II.5.1.b.

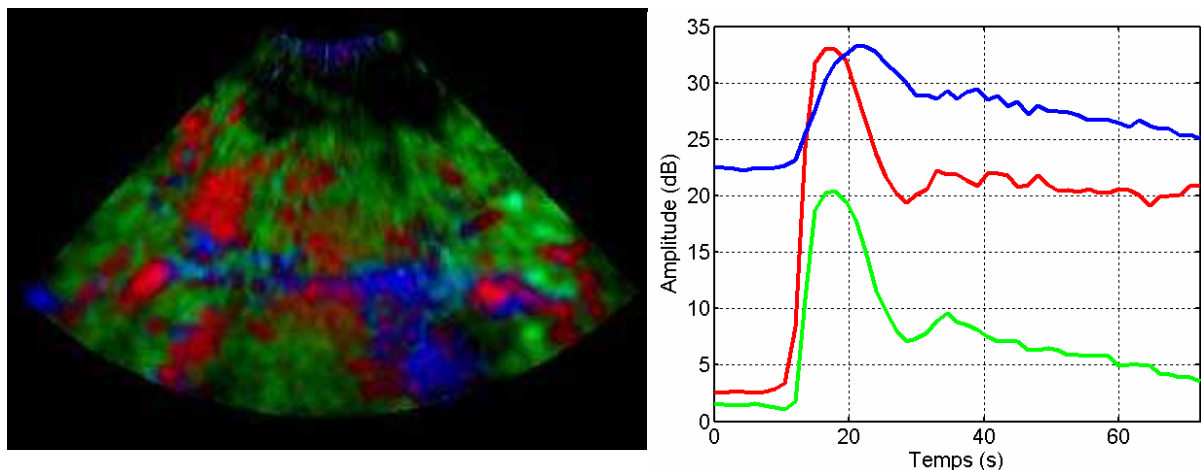


Figure IV-8 : Résultats de l'AFSIM (patient 1)

L'analyse par AFSIM de la séquence du patient 1, Figure IV-8, (jeu de données LU-BS-4) montre une prise de contraste précoce et de forte amplitude (en rouge) localisée notamment au niveau de l'artère cérébrale antérieure et du noyau lenticulaire, une prise de contraste intermédiaire en vert, localisée dans l'ensemble du parenchyme, et enfin une cinétique plus tardive en bleu, localisée notamment au niveau de la glande pinéale. La zone infarctée apparaît en noir dans le haut de l'image. Il n'apparaît pas de cinétique de prise de contraste pathologique, donc il n'y a pas, *a priori*, de pénombre ischémique identifiable.



**Patient 2 : Approche controlatérale et masquage dans l'os**

L'acquisition réalisée sur le patient 2 par approche controlatérale montre une lésion située dans la zone distale de l'image. L'os controlatéral est visible au fond de l'image.

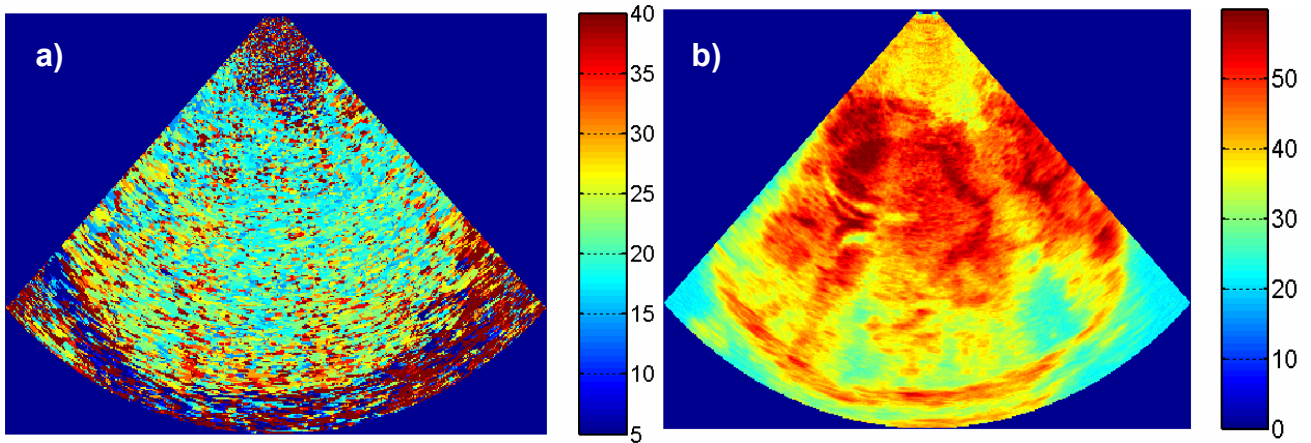


Figure IV-9 : Imagerie paramétrique conventionnelle en approche controlatérale (patient 2).

a) Image des temps du pic en secondes  
b) Intensités maximales en dB.

L'image des temps du pic ne montre pas de retard localisé de manière claire, mais des retards globalement plus importants dans la zone distale. L'image des intensités maximales présente des absences de prise de contraste potentiellement pathologiques, mais en général ces zones sont situées le long d'artefacts de raie (mentionnés plus haut).

L'image par AFSIM montre deux cinétiques différentes dans le parenchyme cérébral, et une cinétique paradoxale de décroissance localisée dans l'os controlatéral (en bleu).

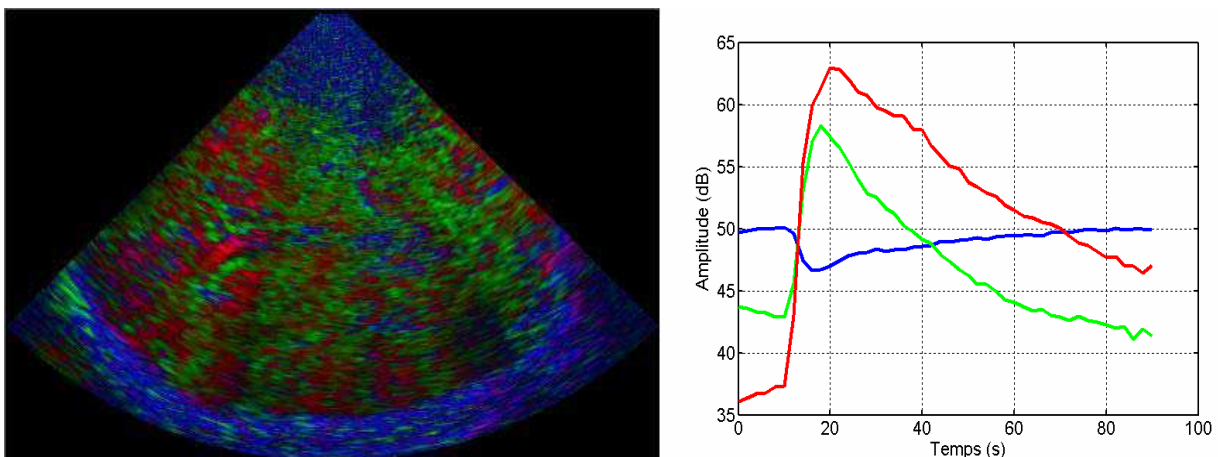


Figure IV-10 : Analyse par AFSIM en approche controlatérale (patient 2).

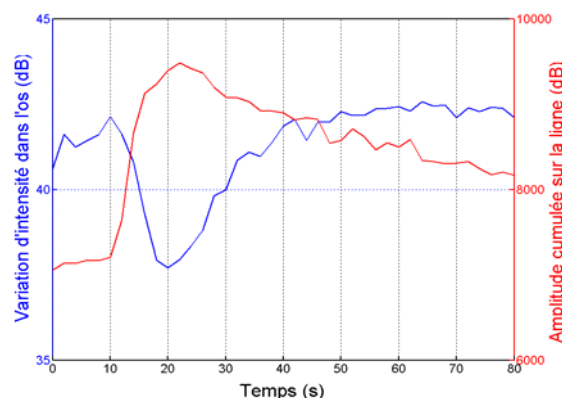
En principe le signal rétrodiffusé par l'os a une amplitude constante au cours du temps, mais dans l'exemple ci-dessous, l'AFSIM identifie une cinétique propre à l'os cortical, qui est opposée aux cinétiques de prise de contraste du parenchyme cérébral.

Cette décroissance de signal s'explique si on considère que la variation de l'intensité harmonique dans les tissus reflète l'évolution de la concentration du produit de contraste. On peut estimer que l'atténuation engendrée par le PCUS à travers le parenchyme cérébral suit une courbe comparable, entraînant une baisse d'intensité de l'onde incidente lorsqu'elle atteint l'os.

La variation d'intensité dans l'os cortical est donc liée à une variation d'intensité de l'onde incidente atteignant ce volume, et non à une variation de ses propriétés.

Par conséquent, suivant cette hypothèse, le signal qui atteint les tissus proches de l'os cortical doit également être atténué, induisant une baisse de l'intensité rétrodiffusée. Ainsi l'intensité mesurée dans ces zones ne dépend pas uniquement de la concentration de PCUS comme dans les zones proches de la sonde, mais également du phénomène de masquage des territoires situés en amont sur la ligne de tir.

La Figure IV-11 illustre la variation de signal dans l'os sur une ligne échographique. En regard a été tracée la somme des intensités mesurées sur la même ligne en amont de l'os. Cette mesure confirme l'analyse faite par l'AFSIM, à savoir que l'atténuation observable dans l'os est liée au cumul des concentrations de PCUS des points situés en amont (donc liée au cumul des intensités rétrodiffusées).



**Figure IV-11 : Influence de l'atténuation par le produit de contraste sur le signal renvoyé par l'os (patient 2).**

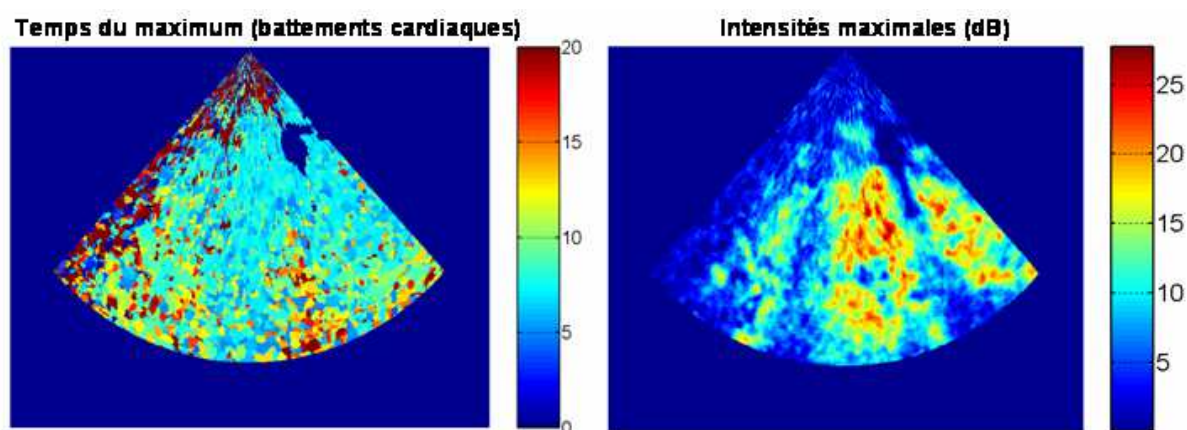
**Comparaison de la baisse de l'intensité dans l'os (en bleu) avec la somme des intensités cumulées (en rouge) sur la même ligne.**

Cet exemple démontre comment l'AFSIM peut mettre en évidence un phénomène de masquage dans l'os. Ce phénomène permet d'expliquer les retards de prise de contraste ou les intensités aberrantes que l'on peut observer.

### ***Volontaire 1: Masquage dans les courbes de prise de contraste***

L'exemple du patient 2 montre dans les zones profondes que les cinétiques de prise de contraste peuvent être modifiées par les effets d'atténuation du produit de contraste. Le volontaire 1 provient d'une étude sur un groupe de volontaires effectuée par l'équipe du Dr Seidel à Lübeck. Le but de cette étude visait à déterminer l'influence de la dose injectée dans les images paramétriques et leur sensibilité à la profondeur d'exploration [18]. L'étude conclut que tous les paramètres varient en fonction de la profondeur d'exploration, et que le plus fiable est l'aire sous la courbe.

Nous avons étudié ce jeu de données pour évaluer l'intérêt de l'AFSIM comme imagerie paramétrique, en complément des autres images paramétriques.



**Figure IV-12 : Effets du masquage sur les cartes paramétriques (volontaire 1, dose 0,5ml). Le masquage retarde les prises de contraste et diminue l'intensité maximale dans les zones distales.**

Déceler un phénomène de masquage dans les cartes paramétriques conventionnelles nécessite une bonne pratique et une étude attentive, comme on peut le voir dans la Figure IV-12. Ce qui alerte ici, c'est le retard de plusieurs cycles cardiaques entre les zones tissulaires profondes et les zones tissulaires proche de la sonde; retard qui ne peut pas être d'origine pathologique puisque les images proviennent d'un volontaire sain.

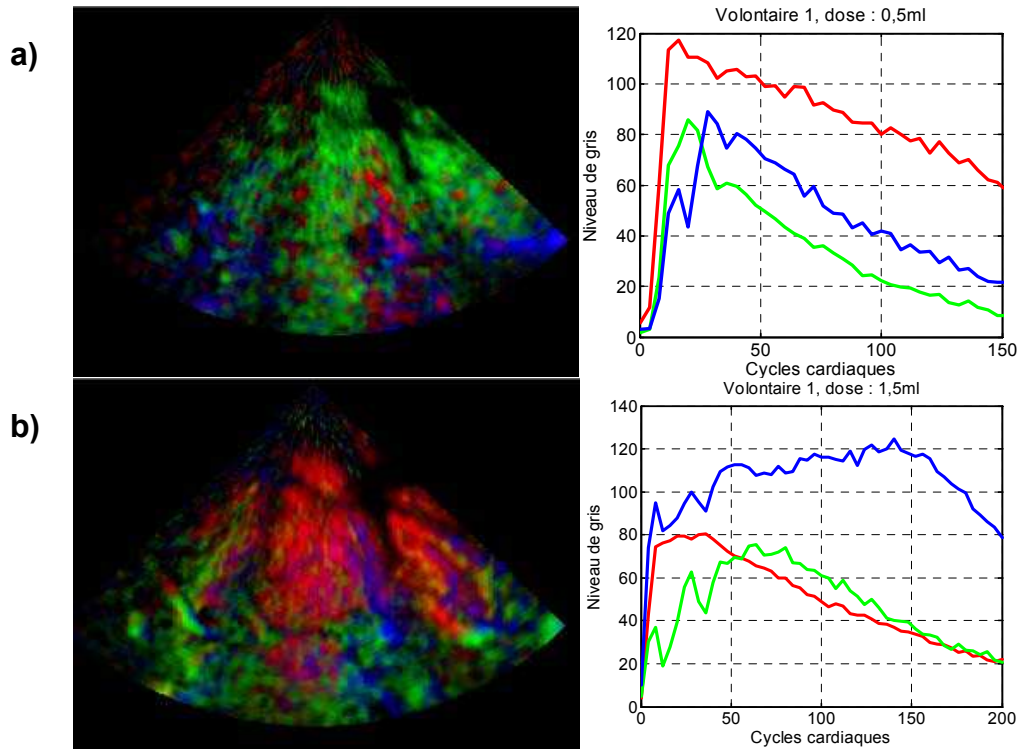
On voit donc que l'usage de cartes paramétriques conventionnelles peut amener des résultats erronés, (temps du pic retardé, intensité du maximum fausse, mais

également maximum du gradient positif sous évalué) difficiles à détecter de prime abord.

L'étude de ces données par AFSIM fait apparaître des cinétiques de prise de contraste paradoxales : une décroissance du signal est observable au fond de l'image, alors que la cinétique attendue chez un volontaire sain après une injection en bolus est au contraire une prise de contraste.

Dans ce cas, la diminution de l'intensité incidente due au masquage devient plus importante que l'augmentation du coefficient de rétrodiffusion.

La Figure IV-13 montre un exemple concret de l'influence du masquage sur les cinétiques de rehaussement dans l'image. Des cinétiques paradoxales apparaissent alors sous la forme de courbes de rehaussement aberrantes : le signal au moment du maximum de concentration dans les tissus décroît, pour croître à nouveau lorsque le produit de contraste s'évacue. Ces facteurs, localisés dans les zones profondes de l'image, reflètent donc un phénomène physique et non plus physiologique (puisque'il s'agit de volontaires sains). La comparaison de la Figure IV-13a avec la Figure IV-13b illustre l'importance de la concentration dans ce phénomène. Plus la concentration est élevée, plus le masquage est important.



**Figure IV-13 : Mise en évidence des phénomènes de masquages sur les cinétiques de prise de contraste (Volontaire 1 à deux doses différentes).**

Les cinétiques aberrantes sont localisées dans le fond de l'image, le rehaussement y apparaît après la décroissance de la prise de contraste.

a) dose de 0,5 ml, masquage apparaissant sur le facteur bleu

b) dose de 1,5 ml, masquage sur le facteur bleu et sur le facteur vert

L'existence de tels artefacts rend impossible l'analyse de la perfusion dans ces séquences.

L'AFSIM permet, dans ce cas, de réaliser simplement un contrôle de qualité sur les séquences de perfusion acquises. Cette fois encore, c'est la forme paradoxale des cinétiques (décroissance au lieu de prise de contraste) alerte l'utilisateur. L'extraction de cinétiques aberrantes permet de diagnostiquer rapidement le masquage et d'estimer quelles zones de l'image sont exploitables.

### ***Patient 3 : Mouvements d'acquisition***

L'acquisition réalisée sur le patient 3 présente des mouvements qui sont dus soit au patient soit à l'opérateur. Ceux-ci apparaissent majoritairement avant ou après le pic de prise de contraste.

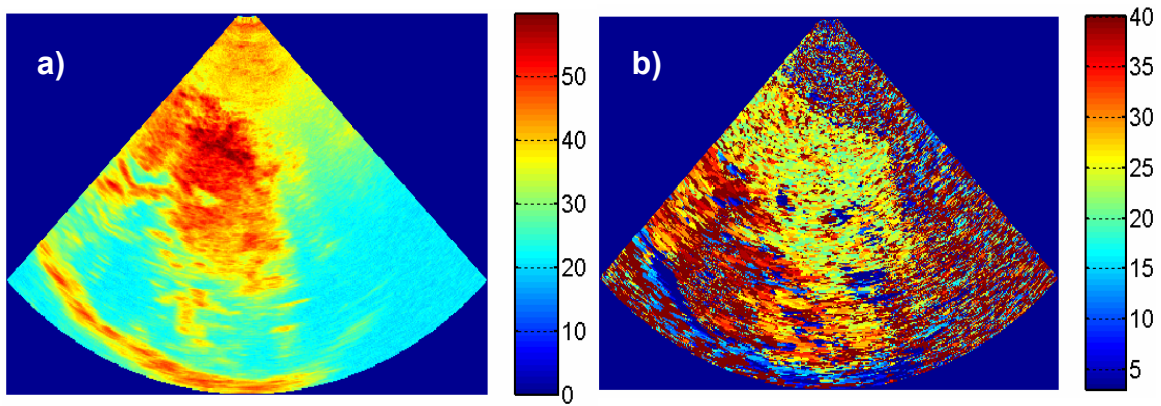


Figure IV-14 : Influence du mouvement dans les images paramétriques (patient 3).

a) image des intensités maximales  
b) image des temps du pic.

Ces mouvements ne sont pas mis en évidence dans les images paramétriques conventionnelles (Figure IV-14). Par contre, ils sont visibles après étude par AFSIM (Figure IV-15).

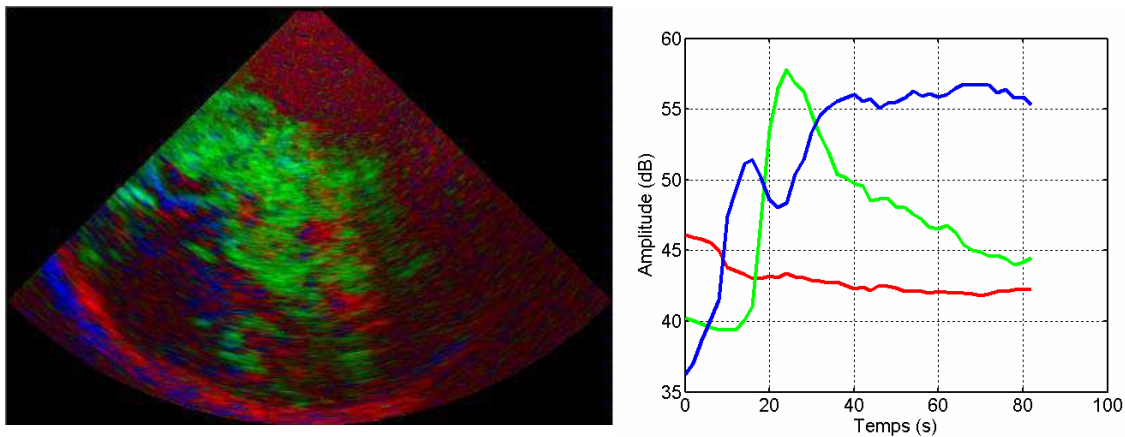


Figure IV-15 : AFSIM d'une séquence soumise au mouvement (patient 3).

Le facteur bleu notamment présente une cinétique *a priori* non physiologique et localisée au niveau de l'os cortical où le mouvement est bien visible dans la séquence originale.

Les mouvements ne sont donc pas forcément visibles dans les images paramétriques conventionnelles mais peuvent être repérés sur les images factorielles, cependant les images paramétriques peuvent être biaisées comme le mouvement intervient dans la variation d'intensité de chaque pixel.

**Conclusion sur l'intérêt de l'AFSIM pour le contrôle qualité des séquences en bolus**



Cette partie montre l'intérêt d'une approche autre que l'imagerie paramétrique conventionnelle pour estimer la perfusion dans les séquences de prise de contraste en bolus dans le cerveau.

L'AFSIM propose une association d'images et décours temporels associés permettant d'estimer sans modèle *a priori* les principales cinétiques présentes dans la séquence d'images. Elle présente un intérêt pour l'évaluation de la qualité des séquences de prise de contraste en bolus, car elle permet d'identifier rapidement des cinétiques aberrantes qu'elles soient dues au mouvement ou au masquage.

Néanmoins l'information estimée par l'AFSIM reste essentiellement qualitative, tout comme les images d'intensité du maximum. La quantification exacte de la concentration dans chaque pixel est empêchée par les artefacts de masquage et l'inhomogénéité du champ dans les échographies de contraste cérébrales.

#### IV.1.2.b Destruction

Pour tenter de s'affranchir des problèmes de quantification en mode bolus, l'imagerie de destruction propose un modèle plus simple pour évaluer la perfusion tissulaire.

##### **Analyse paramétrique conventionnelle : modèle CODIM**

Les séquences de destruction du PCUS sont modélisées par une cinétique de décroissance présentée au paragraphe §III.4.3, soit de manière descriptive (exponentielle décroissante [62]), soit en essayant de modéliser les échanges (modèle CODIM [55]).

Nous avons ajusté le modèle CODIM sur les données de destruction provenant du jeu de données LU-DE-2.

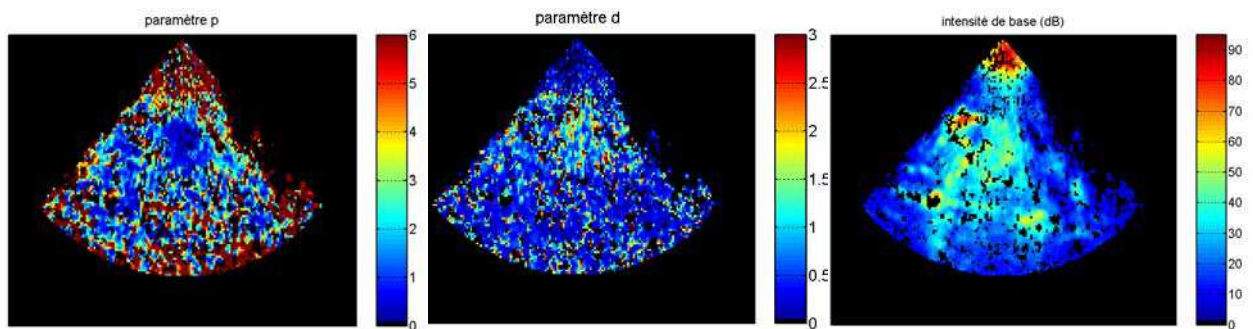


Figure IV-16 : Ajustement du modèle CODIM sur une séquence de destruction (LU-DE-2).

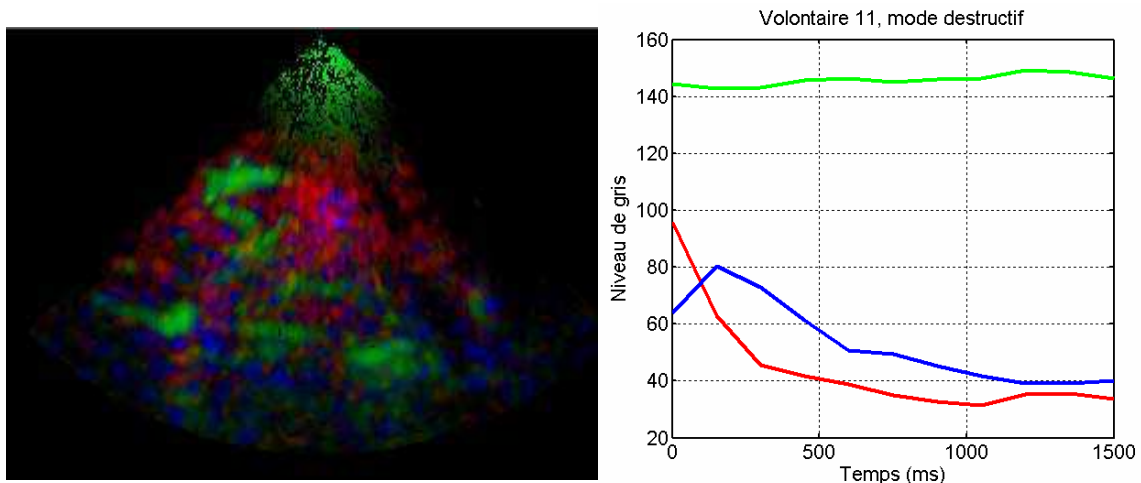
Le résultat donne des images paramétriques du paramètre de perfusion, de destruction et de l'image de base. Ce modèle n'est pas toujours bien ajusté pour chaque trixel, notamment au fond de l'image. En outre les images paramétriques ne

sont pas simples à interpréter, les cinétiques étant bruitées. Il existe donc un bruit important dans les cartes paramétriques obtenues, alors que les paramètres eux-mêmes ne semblent pas trop varier.

### ***Exploration des phénomènes de masquage et de destruction par AFSIM***

L'AFSIM a été appliquée sur les mêmes séquences, en utilisant des contraintes de positivité et d'exclusivité sur les images. Il n'y a pas eu de pré-traitement spécifique.

L'application de cette approche a mis en évidence des cinétiques aberrantes présentes dans toutes les acquisitions et essentiellement distribuées au fond de l'image. En effet, les modes destructifs, sont caractérisés par des cinétiques de type exponentielle décroissante. Mais après AFSIM sur des acquisitions sur volontaires sains, on retrouve des cinétiques paradoxales, situées dans les zones profondes de l'image (Figure IV-17).



**Figure IV-17 : AFSIM en mode destructif : effet de masquage (LU-DE-2).**

Dans la Figure IV-17, on peut constater que l'AFSIM permet d'identifier :

- un facteur constant (vert) représentant soit les tissus naturellement échogènes soit les zones du cerveau où le PCUS ne peut être détruit du fait de sa forte concentration et du flux important (i.e. dans les structures vasculaires).
- un facteur décroissant rouge correspondant au modèle de Wilkening et al [52].
- un facteur bleu à l'aspect plus difficile à interpréter mais localisé essentiellement dans le fond de l'image.

Cette dernière cinétique s'explique par le fait que lorsque la première image est acquise, le tissu est saturé de produit de contraste. L'atténuation due aux microbulles



est telle que seules les microbulles proches de la sonde sont effectivement détruites. Les zones profondes ne vont être atteintes que lors des tirs successifs. En outre, l'intensité acoustique reçue par ces zones profondes va être atténuée par les microbulles restant dans les zones proches de la sonde. Le coefficient de destruction ne sera pas le même en tout point de l'image, (ce que le modèle CODIM permet d'ajuster) mais il ne sera surtout pas constant au cours du temps, puisqu'il dépend de l'évolution de la concentration dans les zones situées en amont, ce que le modèle ne prend pas en compte.

### ***Conclusion***

Le modèle de destruction, s'il est séduisant théoriquement, souffre d'artefacts de masquage, notamment en échographie de contraste cérébrale. Le modèle ne semble donc valable que dans une zone restreinte, proche de la sonde. L'AFSIM permet de définir globalement la zone de validité du modèle (zone où le facteur rouge est prédominant). Ce modèle destructif doit donc être modifié pour prendre en compte le phénomène de masquage, afin de pouvoir quantifier la perfusion dans les zones plus profondes du cerveau.

#### ***IV.1.2.c Reperfusion***

L'étude de la reperfusion a été introduite en imagerie cardiaque notamment pour disposer d'un modèle ne dépendant pas de la forme du bolus et moins sensible aux problèmes de quantification.

### ***Imagerie paramétrique conventionnelle***

L'imagerie paramétrique utilisée se réfère au modèle introduit par Wei et al [50], bien que d'autres modèles aient été proposés plus récemment [51] (voir §III.4.2).

Nous avons ajusté une courbe de type exponentielle croissante telle qu'elle est présentée dans la partie §III.4.2, sur des données acquises sur des volontaires sains par l'équipe du Dr Seidel à Lübeck et dont une partie a été publiée dans la référence [66].

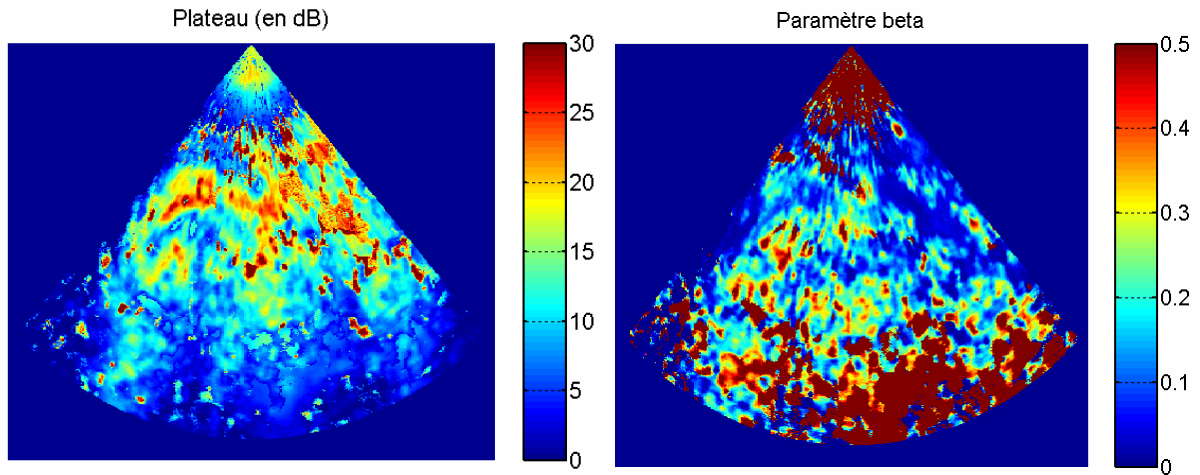


Figure IV-18 : Images paramétriques en mode remplissage.  
Coefficient  $\beta$  de l'exponentielle et plateau  $A$  (LU-RE-2).

Les images obtenues ne sont pas facilement exploitables. Le coefficient  $\beta$  est difficile à interpréter directement. En outre on observe que le modèle ne semble pas bien modéliser les zones où il n'y a pas de prise de contraste, mais également les zones situées au fond de l'image.

### Imagerie par AFSIM

Une analyse par AFSIM a été réalisée pour identifier les différentes cinétiques de prise de contraste afin d'aider à la lecture de la séquence de reperfusion.

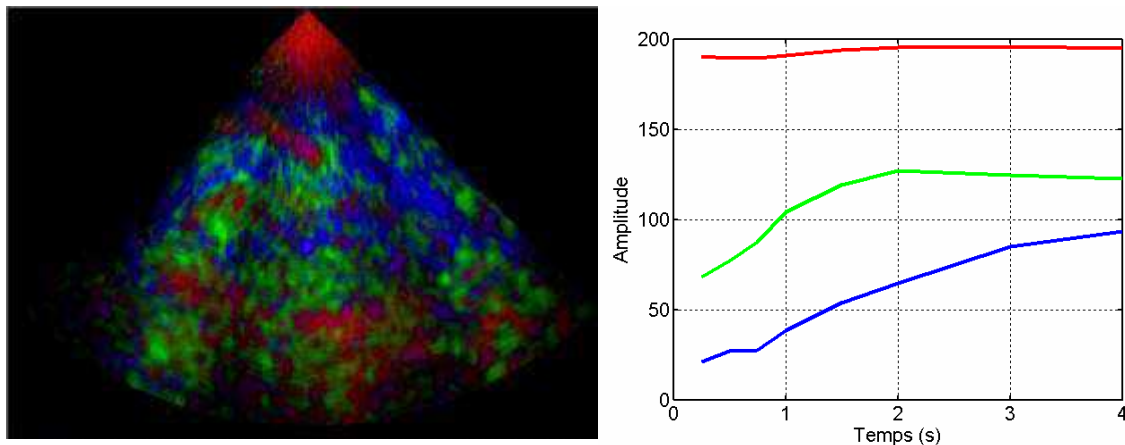


Figure IV-19 : Analyse par AFSIM d'une séquence de remplissage (LU-RE-2).  
Identification de deux types de cinétiques : prise de contraste plus rapide en vert et plus lente en bleu

L'AFSIM identifie deux types de cinétiques croissantes, ainsi qu'une constante localisée dans les zones artérielles (où le produit de contraste n'a pas pu être détruit, et où on n'observe donc pas de prise de contraste) et dans les zones naturellement échogènes (Figure IV-19). Les deux cinétiques identifiées ne correspondent pas exactement au modèle décrit d'exponentielle croissante, mais cela peut provenir de

l'échelle logarithmique employée pour le codage des niveaux de gris de l'image. Il semble bien qu'il y ait deux motifs de prise de contraste différents, mais il est difficile de dire si cela correspond à une réalité physiologique. En effet, dans la séquence d'image on distingue un artefact de raie, dû à la morphologie de l'os cortical. Or le facteur bleu est essentiellement distribué le long de cette raie.

### **Conclusion**

Le mode de reperfusion présente des images qui ne semblent pas souffrir du masquage autant que les modes destructifs ou bolus. Toutefois il est difficile de dire si ce modèle convient à l'analyse de la perfusion cérébrale, les cinétiques extraites par AFISM étant difficiles à interpréter, et les images paramétriques ajustant le modèle de Wei l'étant encore plus.

### ***IV.1.3 Limitations pour la quantification en échographie de contraste cérébrale***

Il existe plusieurs limitations empêchant l'échographie de contraste d'être un outil de mesure quantitatif de la perfusion cérébrale.

Tout d'abord, les examens d'échographie de contraste cérébrale, s'ils sont peu sujets aux mouvements physiologiques tels que les mouvements cardio-vasculaires ou les mouvements respiratoires, sont tout de même susceptibles de présenter des mouvements lors de l'acquisition. Ces mouvements peuvent survenir soit parce que le patient est agité, soit parce que la position de la sonde ne peut être maintenue par l'opérateur durant l'examen, puisque celui-ci dure relativement longtemps (de l'ordre de 1 minute et demie). Il convient donc de définir une stratégie pour limiter l'influence de ces artefacts.

Les images paramétriques sont calculées sur des données dont le niveau de gris est compressé de manière logarithmique. Ce point peut être pris en compte pour certaines images paramétriques simples tel le maximum d'intensité, mais il peut avoir une importance notamment pour l'ajustement de courbes de type exponentiel pour les modèles destructifs. Pour les courbes issues des examens en bolus par exemple, les mesures d'aire sous la courbe et de maximum du gradient positif ne sont plus directement reliées aux paramètres hémodynamiques. Dans le cas idéal, il conviendrait donc de 'délogger' les séquences d'images afin d'extraire des cartes théoriquement plus proches de la physiologie.

Dans la pratique, une telle approche est délicate parce que les caractéristiques de la conversion du signal RF en image par l'échographe sont rarement disponibles. Ensuite, une fois qu'une telle conversion est réalisée, l'image convertie est moins lisible par le clinicien. En supposant que ces différents points ont été résolus, il reste encore le problème du bruit. Celui-ci est multiplicatif en échographie conventionnelle. En échographie de contraste, il présente *a priori* une composante multiplicative, mais celle-ci peut être modifiée par le mode d'imagerie non-linéaire employé. La phase de linéarisation va donc augmenter l'amplitude du bruit dans les cinétiques, ce qui va rendre difficile une approche par déconvolution, très sensible au bruit, mais également l'approche par modélisation compartimentale.

Enfin, et c'est là le problème majeur, la relation entre l'intensité mesurée dans l'image et la concentration dans l'image n'est pas linéaire et varie d'un pixel à l'autre et d'un temps à l'autre. En effet, il existe des inhomogénéités de champ ultrasonore dans l'image, dues à la morphologie de l'os temporal et à la focalisation de la sonde, mais comme on l'a montré ci-dessus, il existe aussi une atténuation du signal ultrasonore qui est dynamique puisqu'elle est due au produit de contraste lui-même.

Les phénomènes d'atténuation dans l'image dus au masquage ne sont pas négligeables. Ils sont notamment mis en évidence grâce à l'os temporal controlatéral, mais peuvent être invisibles dans l'image pour des zones au contraste variable. Ce masquage est bien sûr dépendant de la fréquence employée et de la concentration du PCUS, mais il est également fonction de l'amplitude de l'onde employée. Ainsi dans des conditions comparables en termes de fréquence et de concentration de PCUS dans les tissus, les examens hépatiques ne montrent pas de tels artefacts. Il convient donc de mieux comprendre comment ce masquage se forme et quelle influence il exerce sur les courbes de prise de contraste (temps de retard et maxima d'intensité), sachant que cette atténuation évolue de manière dynamique. Ce masquage a également une influence importante sur les prises de contraste utilisant les modes destructifs, que ce soit en mode de reperfusion ou en mode de destruction. Là encore la modélisation de cet artefact est importante, notamment pour définir la zone de validité des modèles proposés dans la littérature.

En l'état, l'échographie de contraste cérébrale ne peut prétendre à la quantification.

## ***IV.2 Perfusion hépatique***

L'échographie de contraste hépatique est actuellement en plein essor. Si le protocole standard d'étude de la perfusion est comparable à celui employé en échographie de contraste cérébrale, les conditions d'insonation comme les obstacles à la quantification sont très différents.

### ***IV.2.1 Contexte***

L'échographie est très utilisée pour caractériser les lésions hépatiques. Néanmoins, cette modalité ne permet pas de détecter et de caractériser toutes les lésions. L'apparition des produits de contraste échographiques a permis de mieux caractériser les lésions par l'étude de leur comportement hémodynamique. Cette modalité est probablement amenée à prendre une place centrale dans les années à venir du fait de sa spécificité et sensibilité pour la détection des lésions hépatiques et de sa bonne résolution spatiale [56] et temporelle.

#### ***IV.2.1.a Aspects pratiques***

L'échographie de contraste est utilisée pour caractériser les lésions hépatiques en complément de l'observation faite en échographie conventionnelle. Les tumeurs hépatiques peuvent être alors caractérisées par la façon dont le contraste est capté après injection d'un bolus et par la rapidité avec laquelle il est évacué.

Le foie présente une double alimentation en sang par le tronc porte et l'artère hépatique. Trois phases d'apparition du PCUS se succèdent dans l'image après l'injection de PCUS en bolus :

- une phase artérielle (de 0 à 30s après l'injection),
- une phase portale qui apparaît un peu après (de 30 à 120 secondes),
- une phase veineuse (au-delà de 2 minutes).

Ces trois cinétiques de prise de contraste se combinent pour donner l'allure générale de la prise de contraste dans le foie, illustrée Figure IV-20.

Le mode opératoire pour diagnostiquer les lésions hépatiques en échographie de contraste fait l'objet d'un consensus récent [67]. Les cinétiques de remplissage puis d'évacuation sont observées pour déterminer la nature de la lésion. La caractérisation des lésions hépatiques se fait en référence à ces trois phases, l'hyper

ou hypo-échogénicité de ces lésions aux différentes phases permettant de les distinguer (voir Tableau 1).

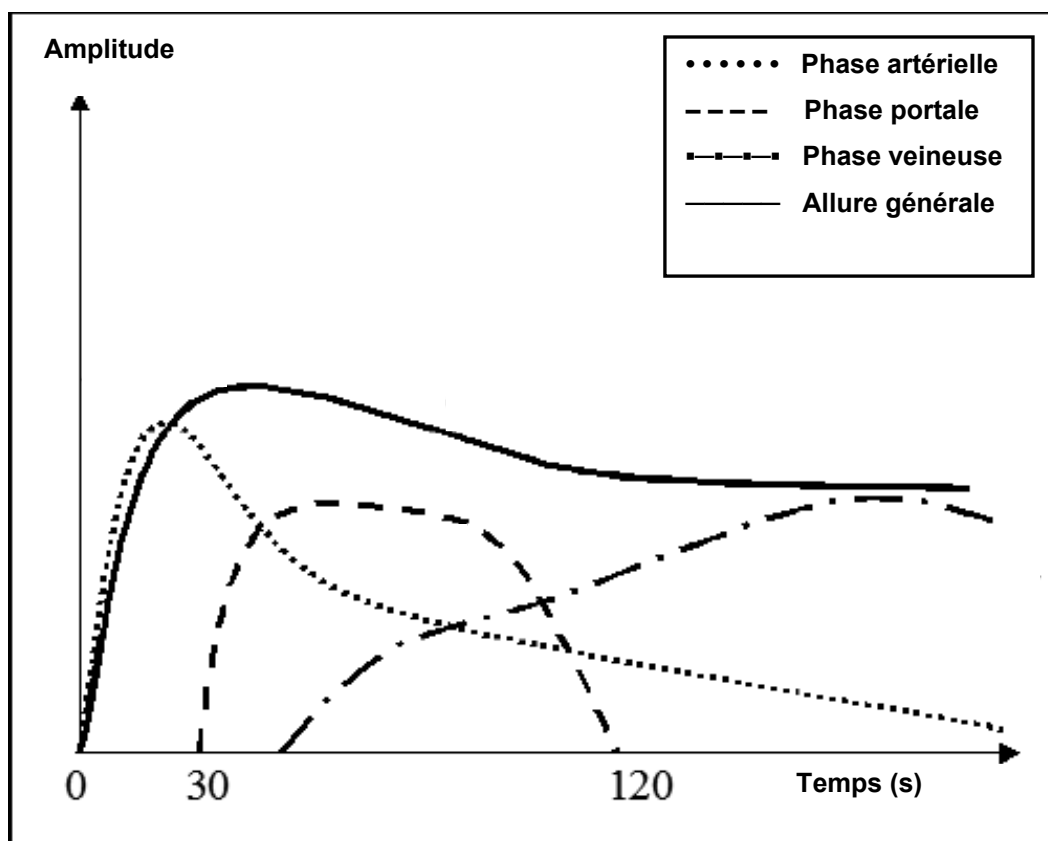


Figure IV-20 : Phases de prise de contraste dans le foie

| Imaging Phase                   | HCC                                                      | Metastasis                                             |                         | Hemangioma                                                          | FNH                                                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                          | More Common                                            | Less Common             |                                                                     |                                                                        |
| Arterial (vascular pattern)     | Hypervascular, dysmorphic vessels                        | Hypovascular, marginal vessels                         | Hypervascular           | Marginal vessels, peripheral puddles and pools, no linear vessels   | Hypervascular, stellate vessels, tortuous feeding artery               |
| Enhancement Arterial            | Greater than that of liver, diffuse, often heterogeneous | Less than that of liver, marginal, often heterogeneous | More than that of liver | Greater than that of liver, peripheral nodules, often heterogeneous | Greater than that of liver, diffuse and homogeneous, nonenhancing scar |
| Portal venous-late              | Less than that of liver                                  | Less than that of liver                                | Less than that of liver | Equal to or greater than that of liver, centripetal progression     | Greater than or equal to that of liver, nonenhancing scar              |
| Change in enhancement over time | Washout                                                  | Washout                                                | Washout                 | Sustained enhancement                                               | Sustained enhancement                                                  |

Tableau 1 : Caractéristiques de différentes lésions hépatiques (d'après [68]).

#### *IV.2.1.b Spécificités de l'échographie de contraste hépatique*

L'échographie de contraste hépatique présente les mêmes caractéristiques que l'échographie de contraste abdominale en général. La différence essentielle étant que les modes non-linéaires sont plus souvent utilisés pour évaluer la prise de contraste.

- Index mécanique bas, taux d'acquisition élevé

Les conditions d'insonation de l'organe sont assez différentes de celles des examens cérébraux. L'index mécanique nécessaire pour un examen correct est nettement plus faible que celui employé en échographie cérébrale (de l'ordre de 0,1 IM), puisqu'il n'y a pas d'obstacle particulier sur le trajet de l'onde ultrasonore. Le taux d'acquisition des images peut donc être augmenté (typiquement entre 10 et 20Hz) sans risque de destruction des bulles.

- Mouvements

Il est souvent demandé au patient de maintenir une apnée durant l'examen pour éviter les mouvements respiratoires. En pratique, celle-ci ne peut durer plus de 40 secondes, ce qui permet d'observer la phase artérielle et éventuellement le début de la phase portale. Au-delà le patient recommence à respirer, et la mesure de la variation de contraste en un point fixe est impossible. Le mouvement se produisant à la fois dans le plan mais et hors du plan de l'image, les méthodes de recalage (en admettant qu'elles puissent être efficaces dans une image où le niveau de gris varie au cours du temps) entraînent un effet de volume partiel en recalant des images provenant de plans différents. Le mouvement cardio-vasculaire peut également être observé, lorsqu'une artère est dans le champ de vue [69], mais son retentissement dans les séquences d'images est plutôt faible que ce soit pour l'évaluation visuelle ou pour le calcul des images paramétriques.

- Modes de destruction et de reperfusion

Les modes impliquant la destruction du produit de contraste (destruction et reperfusion) sont encore peu utilisés en échographie abdominale, même si leur transposition vers le rein ou le foie a été étudiée. Ceci tient sans doute à ce que l'analyse quantitative de la perfusion des lésions est relativement récente, et que la quantification n'y a pas encore toute sa place. En outre, la complexité des modèles de perfusion hépatique [70] et rénale [71] rendent le modèle simple de reperfusion plus compliqué que celui envisagé par Wei et al [50] dans le myocarde. Le mode destructif n'a, à notre connaissance, pas encore été utilisé dans l'étude de la



perfusion hépatique alors qu'il présente l'avantage de peu souffrir des problèmes de mouvement, puisque la durée d'acquisition est de l'ordre de la seconde.

### ***IV.2.2 Imagerie paramétrique sur données en bolus***

La Figure IV-21 montre quatre images de prise de contraste après injection en bolus de PCUS. Ce cas présente une métastase hypervascularisée. L'acquisition est tirée du jeu de données TO-BS-2 acquis au service de radiologie de l'hôpital Bretonneau de Tours, dont les conditions d'acquisition sont présentées en Annexe I.

Après injection en bolus, on voit apparaître sur la Figure IV-21 la tumeur, qui prend le contraste durant la phase artérielle et évacue rapidement le produit de contraste, comme décrit dans le Tableau 1, avec en fin de séquence une corolle hypervasculaire qui reste visible.

L'acquisition dure environ 40 secondes, et l'apnée n'a pas été demandée au patient. La séquence d'image présente donc un mouvement respiratoire qui se traduit par un mouvement dans le plan de l'image, mais également hors du plan, repérable par le fait que certaines structures apparaissent et disparaissent de l'image en fonction du cycle respiratoire.

Comme il n'existe pour l'instant pas de consensus sur les modalités d'une analyse quantitative de ces séquences d'images, nous présenterons d'abord une approche comparable à celle employée en échographie de contraste cérébrale, puis une approche par AFSIM.

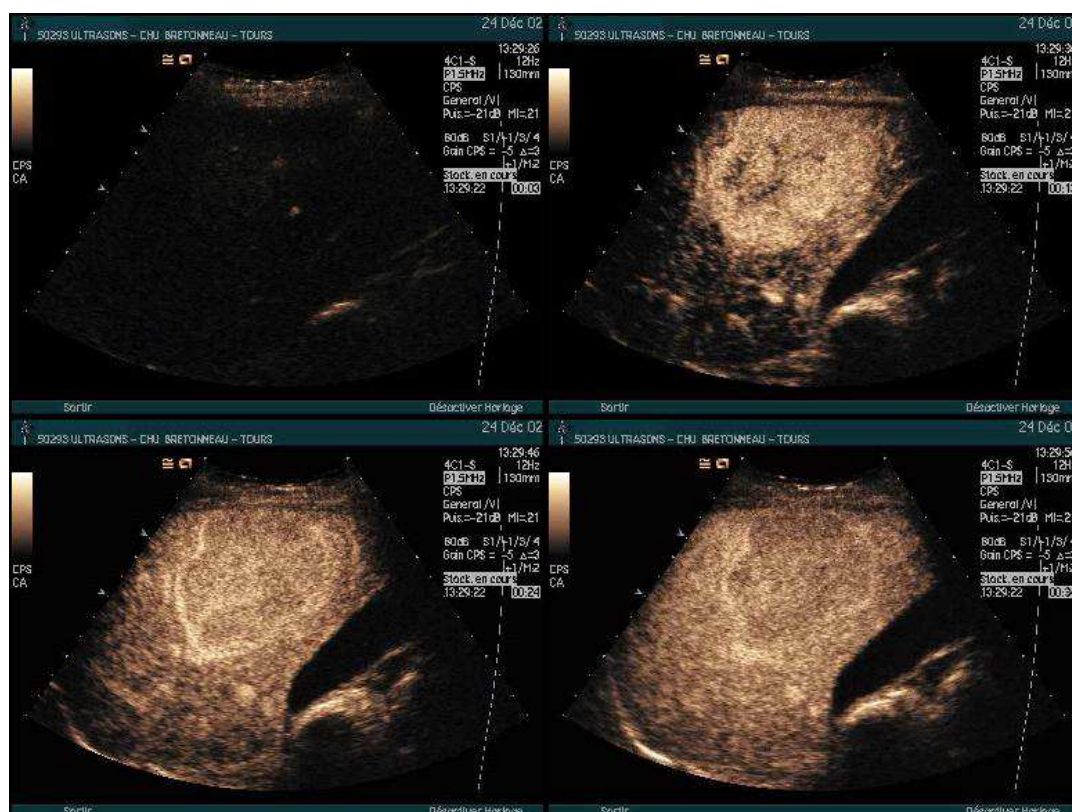


Figure IV-21 : Etude de la perfusion hépatique : 4 images de la séquence originale (patient4) (temps 3s, 13s, 24s, 34s).

#### IV.2.2.a Analyse paramétrique conventionnelle

L'analyse paramétrique des séquences d'images d'échographie de contraste est perturbée par le mouvement respiratoire. Ci-dessous sont présentées deux images paramétriques conventionnelles : temps du maximum et intensité du maximum.

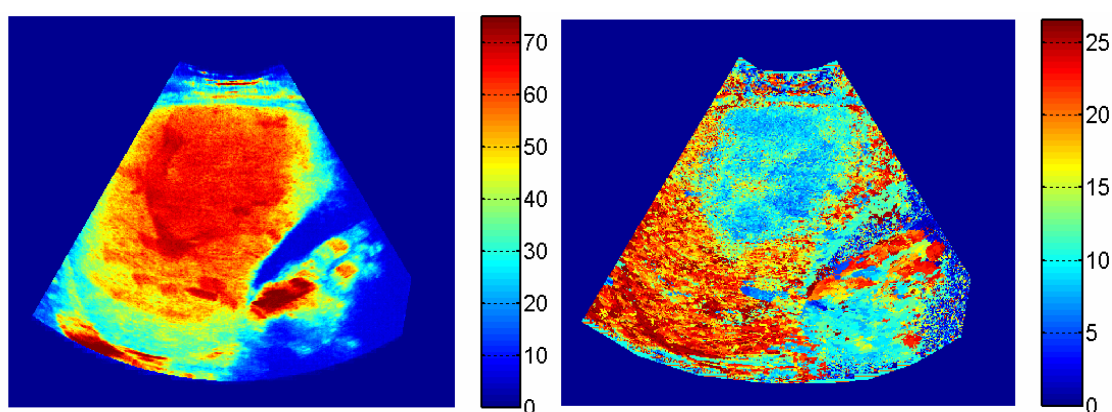
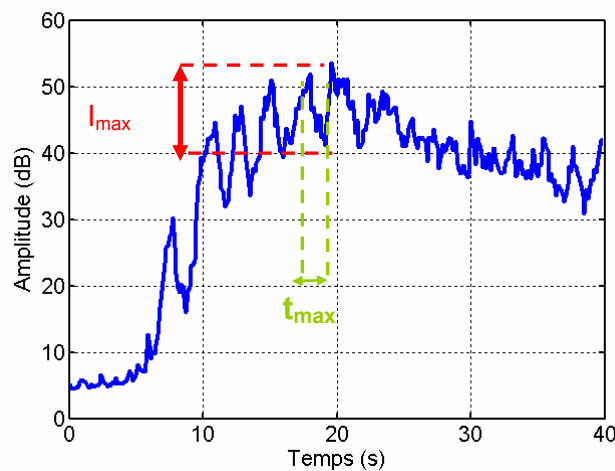


Figure IV-22 : Imagerie paramétrique conventionnelle pour l'échographie hépatique (patient4). Image des maxima d'intensité (en dB) à gauche, image des temps du maximum (en secondes) à droite.

L'image des maxima d'intensité est floue à cause des mouvements respiratoires. Par exemple, on ne distingue pas très clairement la corolle hypervascularisée qui devrait apparaître de manière plus nette sur les images de la séquence. L'image des temps

du maximum semble plus précise, le centre nécrotique est par exemple visible de manière claire. Mais la mesure n'est précise qu'à une période respiratoire près puisque le mouvement va entraîner des oscillations respiratoires sur la courbe de prise de contraste (voir Figure IV-23). En outre il est difficile de préciser à quel plan de coupe correspond cette image puisqu'elle est la résultante de toute la séquence. Le flou dans l'image résulte du fait qu'un élément de tissu sera visualisé dans plusieurs pixels de l'image au cours de la séquence. La valeur maximum de cet élément de tissu peut donc être présente sur plusieurs pixels de l'image, en particulier si les éléments de tissu connexes sont d'intensité inférieure.



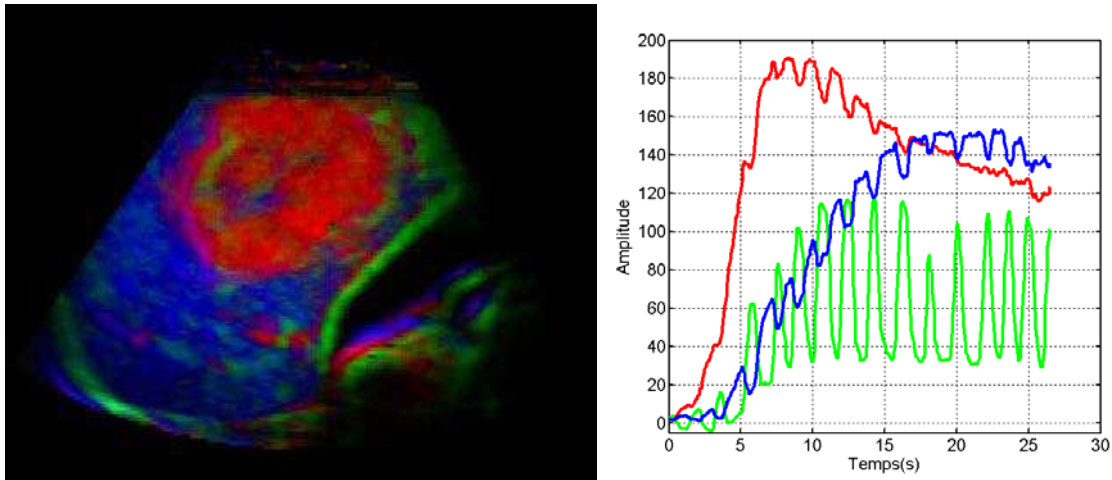
**Figure IV-23 : Mesure de paramètres semi-quantitatifs sur un décours temporel soumis au mouvement.**  
**Incertitude sur l'intensité maximale et le temps du maximum.**

Il est donc délicat de mesurer des paramètres semi-quantitatifs sur ce genre de courbes, sans correction du mouvement. Cela reste possible mais entraîne des effets de flou et d'imprécision sur les mesures, notamment parce que l'on ramène sur une même image des informations provenant de plusieurs plans différents.

#### *IV.2.2.b Analyse par AFSIM*

Une analyse par AFSIM a été effectuée dans l'objectif d'extraire la composante de mouvement des composantes de prise de contraste.

L'analyse par AFSIM de cette séquence a été tentée pour extraire les cinétiques de prise de contraste tumorales et tissulaires. Si l'on applique les contraintes d'exclusivité et de positivité employées pour l'analyse de la perfusion cérébrale, on obtient une décomposition illustrée Figure IV-24.



**Figure IV-24 : AFSIM d'une séquence en bolus d'échographie hépatique (patient 4).  
Effet du mouvement sur la décomposition.**

Les cinétiques extraites ne sont pas exploitables directement. Les cinétiques rouge et bleue montrent une forme générale proche, respectivement, des cinétiques de prise de contraste tumorale et tissulaire. Néanmoins celles-ci sont perturbées par le mouvement respiratoire. Ce dernier est concentré en majorité sur le facteur vert, localisé notamment sur les frontières de différentes structures subissant le mouvement (diaphragme, en bas à gauche en vert, et frontières de la vésicule biliaire en noir), mais également présent sur les autres facteurs.

La séparation entre mouvement et perfusion n'est donc pas optimale.

En outre, il existe un risque de voir apparaître un phénomène de volume partiel. La cinétique de prise de contraste en rouge sera, par exemple, portée par des pixels qui dans la séquence apparaissent et disparaissent du plan de coupe imagé. Il devient donc difficile de dire à quel plan de coupe appartient cette image factorielle, puisqu'elle est la résultante d'un calcul prenant en compte les différents plans de coupe traversés.

### *IV.2.3 Limitations pour la quantification de la perfusion en échographie de contraste hépatique*

Dans cet exemple la principale limite pour la quantification de la perfusion, se situe en amont des problèmes de relation concentration/intensité acoustique. Le phénomène de mouvement rend la mesure peu fiable et difficilement exploitable. En outre ce mouvement 3D vu à travers une modalité d'imagerie 2D implique des phénomènes de volume partiel, lorsque l'on tente de mesurer un paramètre d'un

trixel de l'image. Les méthodes d'imagerie paramétrique conventionnelles ne permettent pas de s'affranchir de ces artefacts de mouvement.

Une méthode d'analyse statistique telle que l'AFSIM illustre le phénomène mais ne permet pas de compenser cet artefact et de le séparer des phénomènes de prise de contraste dans l'image, les contraintes appliquées n'étant vraisemblablement pas adaptées.

Une compensation du mouvement respiratoire doit d'abord être proposée avant d'envisager une analyse de la perfusion.

### ***IV.3 Echographie de contraste du petit animal : exploration de la perfusion rénale chez la souris***

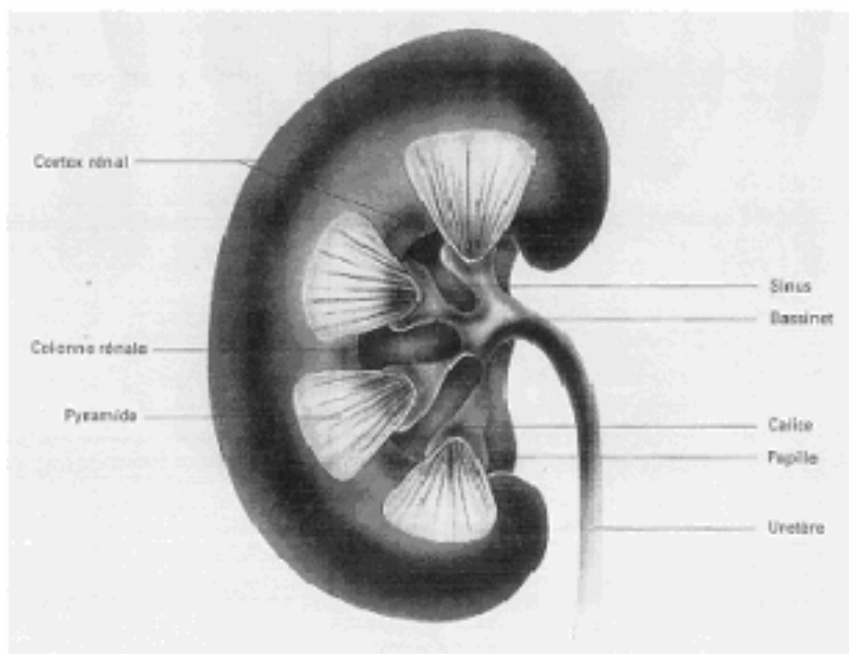
L'imagerie du petit animal est une méthodologie en plein développement. L'échographie de contraste est notamment évaluée conjointement au sein du LIF, du Laboratoire d'Imagerie Paramétrique et du service de radiologie du CHU Pitié-Salpêtrière pour l'étude de la perfusion de modèles murins de tumeurs de Wilms.

Le but est, à terme, de quantifier par échographie de contraste l'évolution de la perfusion de la tumeur après une chimiothérapie qui cible les processus de néo-angiogénèse.

#### ***IV.3.1 Contexte***

##### ***IV.3.1.a Aspects pratiques***

Les reins sont des organes rétropéritonéaux pairs, situés dans les fosses lombaires. Leur fonction est associée au filtrage du sang et à la production de certaines hormones. En échographie de contraste, on distingue notamment le cortex et le sinus (Figure IV-25). Le rein est alimenté par les artères rénales et drainé par les veines rénales.



**Figure IV-25 : Structure anatomique du rein**

Lors de l'acquisition la souris est anesthésiée et la sonde est fixée à un porte-sonde pour limiter les mouvements de l'opérateur.



**Figure IV-26 : Exemple de mise en place pour l'acquisition d'images pour le petit animal.**

Le produit de contraste est injecté par voie rétro-orbitaire, l'acquisition est réalisée sur un échographe clinique (Acuson Sequoia 512) en utilisant le mode CPS. Le Sequoia permet d'afficher deux images en simultané (mode dual). Dans ce cas, l'image CPS est affichée à gauche de l'écran (en teintes jaunes-orangées) et l'image utilisant le mode B conventionnel est affichée à droite en niveau de gris, permettant une imagerie fonctionnelle et anatomique simultanée (Figure IV-27).

L'étude a porté sur la mise au point du meilleur protocole pour visualiser les tumeurs. Deux concentrations de PCUS ont notamment été évaluées afin de déterminer le meilleur rehaussement :

- une concentration préconisée pour l'utilisation clinique ( $2 \cdot 10^8 \mu\text{bulles/ml}$ , Figure IV-27a),
- une concentration 5 fois supérieure ( $10^9 \mu\text{bulles/ml}$ , Figure IV-27b).

Le rehaussement à concentration supérieure est donc de meilleure qualité, mais avec une conséquence directe en terme de masquage puisqu'on peut voir le rein controlatéral disparaître au fur et à mesure que le rein ipsi-latéral prend le produit de contraste.



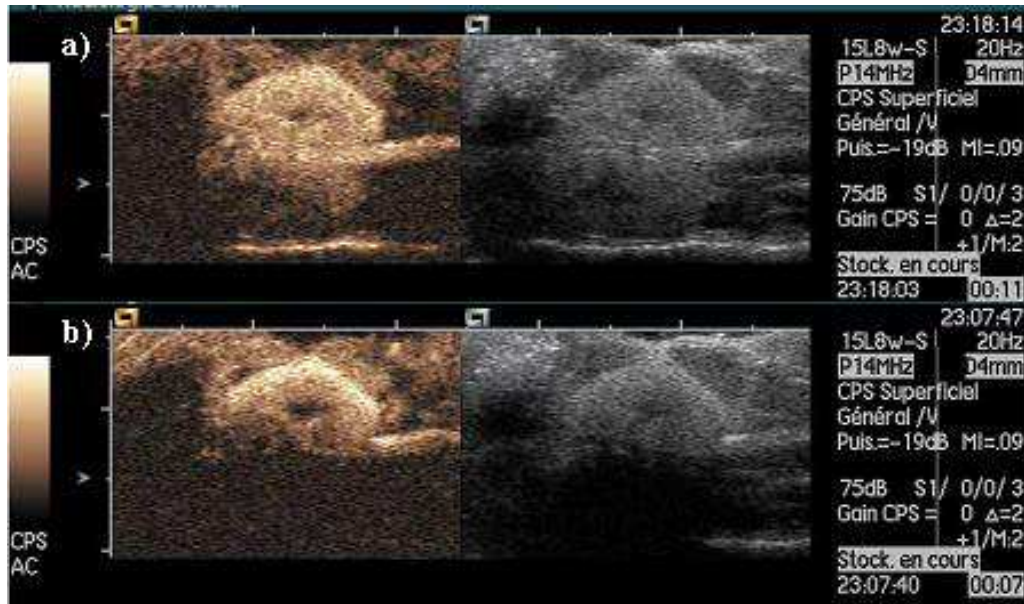


Figure IV-27 : Prises de contraste dans le rein chez la souris (PA-BS-1).

A gauche mode CPS, à droite mode B fondamental.

a) Injection avec concentration standard

b) Injection avec 5 fois la dose standard : le masquage fait complètement disparaître le rein controlatéral.

#### IV.3.1.b Spécificités de l'échographie de contraste pour le petit animal

Les conditions d'exploration du petit animal en échographie de contraste sont très proches de celles utilisées en pratique clinique. L'index mécanique est comparable à celui employé en clinique pour des examens abdominaux (0,1 IM) et la fréquence d'acquisition des images est également du même ordre (20Hz). Par contre la sonde employée utilise une fréquence nettement plus élevée que pour les indications abdominales classiques. Dans les examens que nous avons étudiés, la fréquence de la sonde était de 14MHz, avec une profondeur d'exploration réglée à 3 cm. La conséquence principale de l'utilisation d'une telle fréquence est que les propriétés du produit de contraste ne sont plus les mêmes. D'après l'équation reliant le rayon des microbulles de Sonovue à la fréquence de résonance (§III.2.1.b), seules les microbulles de petites tailles entrent en résonance de manière importante à la fréquence émise.

Enfin les examens abdominaux chez la souris sont confrontés aux mêmes limites que chez l'homme en ce qui concerne le mouvement respiratoire. Celui-ci apparaît à une fréquence plus élevée chez la souris. Par contre, à notre connaissance, il n'existe pas de moyen de forcer la souris à maintenir une apnée durant l'acquisition,



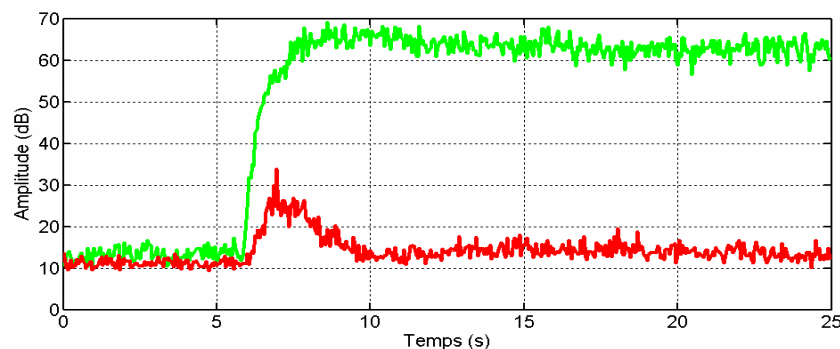
il est donc nécessaire de compenser ce mouvement par des systèmes de synchronisation respiratoire.

### IV.3.2 Imagerie paramétrique sur données en bolus

#### IV.3.2.a Imagerie paramétrique conventionnelle

L'imagerie paramétrique conventionnelle a été appliquée sur la séquence d'images. L'image des temps du pic présente des valeurs différentes pour les deux reins, alors qu'ils devraient normalement prendre le contraste de manière simultanée. Ce retard est dû au masquage dans la séquence.

Des mesures réalisées dans des régions d'intérêt placées dans chaque rein, au même niveau, illustrent ce phénomène (Figure IV-28).



**Figure IV-28 : Illustration du masquage dans les deux reins (PA-BS-1).**  
Prise de contraste dans le rein ipsilatéral en vert et dans le rein controlatéral en rouge. Le masquage au début retarde la prise de contraste en rouge, et lorsque celui-ci devient trop massif (après 7s), il la fait redescendre pratiquement au niveau de base.

La courbe rouge représentant la prise de contraste dans le rein controlatéral montre en fait un retard de prise de contraste, probablement déjà dû au masquage. Ensuite la croissance de la courbe est arrêtée beaucoup plus tôt, puisque la prise de contraste dans les zones proches de la sonde atténue le signal incident. En conséquence, la courbe retombe, et son maximum apparaît artificiellement plus tôt que celui qui serait observé si on pouvait suivre la concentration véritable. Ceci est confirmé dans l'image du temps du pic (Figure IV-29 à droite), ainsi que la baisse de l'intensité maximale (Figure IV-29 à gauche).

Le sinus des deux reins apparaît clairement de manière retardée dans l'image des temps du pic, mais il n'est pas visible de manière claire dans l'image des intensités du maximum. Ceci est dû au mouvement respiratoire qui, on l'a vu pour le foie chez l'homme, va avoir tendance à masquer les zones de faible prise de contraste dans

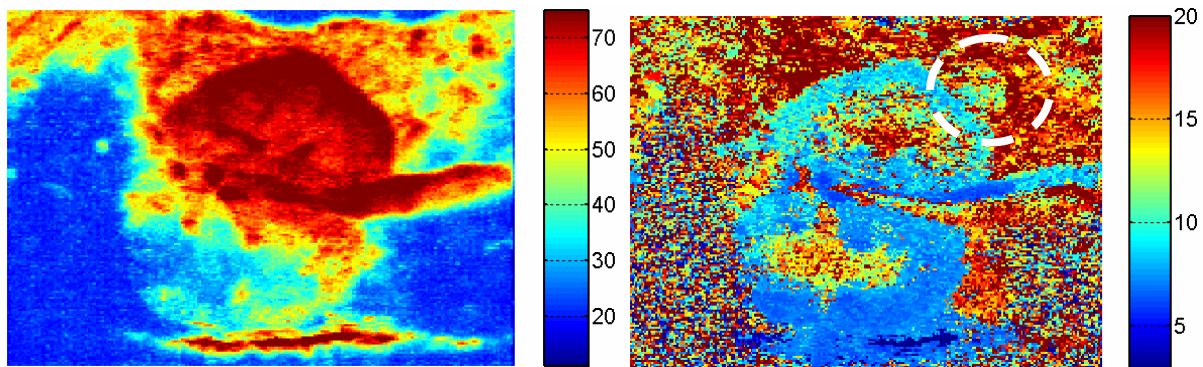
lorsqu'il y a du mouvement. La détection du temps du pic, elle, est imprécise à cause de ce mouvement, mais permet de faire apparaître le retard.

La tumeur est caractérisée par un retard de prise de contraste. Elle apparaît comme une boule située en haut à gauche du rein sur l'image des temps du pic alors qu'elle n'est pas identifiable sur l'image des maxima d'intensité.

On constate que même avec une dose standard il existe un fort masquage qui fait presque disparaître le rein controlatéral.

L'imagerie paramétrique conventionnelle permet, dans ce cas d'identifier facilement le masquage, celui-ci étant vraiment prononcé. Il est impossible à partir de ces images de déterminer où dans l'image le masquage est suffisamment faible pour que la mesure ait un sens.

Quand bien même cela serait possible, le mouvement respiratoire perturbe le calcul des images paramétriques, et rend les mesures imprécises.



**Figure IV-29 : Imagerie paramétrique conventionnelle du rein de la souris (PA-BS-1). Image du maximum d'intensité à gauche et du temps du pic à droite (concentration standard).**

#### *IV.3.2.b AFSIM*

L'analyse par AFSIM de la séquence permet d'identifier 3 facteurs de manière claire (Figure IV-30).

L'AFSIM permet dans ce cas de mieux identifier le sinus du rein et la tumeur, par leurs décours temporels. Néanmoins, comme dans le cas du foie, l'AFSIM crée une image qui est la résultante de phénomènes se produisant sur des plans différents.

Pour l'analyse qualitative, l'image trichrome permet d'identifier les différentes zones fonctionnelles. Par contre pour l'imagerie quantitative, il devient difficile de préciser la taille exacte de chacune des structures, puisque l'image est la résultante de plusieurs plans de coupe. Plus simplement, on observe un phénomène de volume partiel que l'AFSIM ne permet pas de compenser, de même que les autres images paramétriques.

Un facteur précoce en rouge semble être localisé notamment au niveau de l'interface de la peau/table d'examen, à l'opposé de la sonde. Mais cette cinétique est également présente au niveau des artères rénales au centre de l'image. Cette cinétique assez inhabituelle pour une prise de contraste en bolus semble indiquer un masquage. En effet, sa décroissance apparaît alors que le facteur vert, massivement localisé au dessus, atteint sa plus forte amplitude.

Le facteur vert est localisé dans les artères et le cortex du rein ipsilatéral et de manière plus faible dans le cortex controlatéral, ceci étant dû au masquage. Ce facteur vert représente plusieurs cinétiques légèrement décalées puisque le PCUS arrive par la droite dans les artères et se diffuse ensuite dans le cortex. En augmentant le nombre de composantes, on peut effectivement distinguer les différentes phases de retard. L'AFSIM décompose alors en plusieurs cinétiques les prises de contraste décalées dans le rein. Celles-ci constituent en effet un continuum de courbes de plus en plus retardées. Cette composante verte est donc une résultante globale de la prise de contraste artérielle et corticale.

La composante bleue permet d'identifier une prise de contraste plus tardive dans le sinus qui est cette fois bien visible ainsi que dans les tissus entourant le rein.

On peut alors également distinguer en vert, la tumeur au milieu de ces tissus bleus, au-dessus à droite du cortex sain.

Enfin la composante bleue permet d'identifier la veine qui évacue le produit de contraste en dehors du rein et qui est située juste en dessous de l'artère.

L'AFSIM permet dans ce cas de mieux identifier le sinus du rein et la tumeur, par leurs décours temporels. Néanmoins, comme dans le cas du foie, l'AFSIM crée, comme l'imagerie paramétrique conventionnelle, une image qui est la résultante de phénomènes se produisant sur des plans différents.

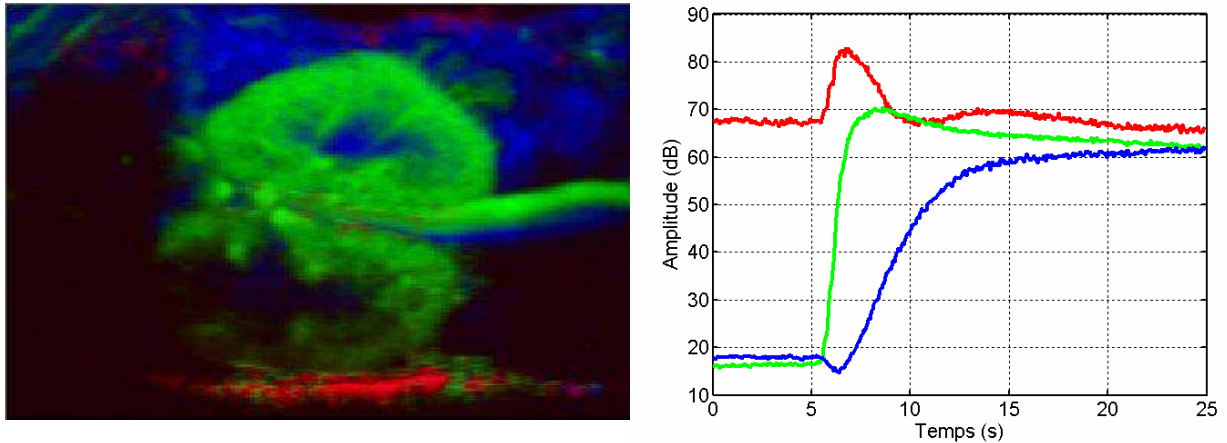


Figure IV-30 : Analyse par AFSIM de la séquence de prise de contraste en bolus chez le petit animal (PA-BS-1).

### IV.3.3 Limitations pour la quantification en échographie de contraste du petit animal

Les séquences d'images de prise de contraste en bolus chez le petit animal présentent donc les limitations des deux précédents exemples : des artefacts de masquage prononcés, associés à des artefacts de mouvement respiratoire.

Le masquage observé dans le cerveau et le masquage observé dans le rein, pour le petit animal, sont de natures différentes. Dans le premier cas, l'index mécanique semble en cause puisqu'à même fréquence dans le foie, il n'existe pas de masquage. Par contre, pour le petit animal, l'index mécanique est le même que pour le foie, mais la fréquence émise est nettement plus élevée. Or on sait que la réponse harmonique est très dépendante de la fréquence employée et du rayon des microbulles. Le Sonovue est conçu pour fonctionner chez l'homme pour la plupart des examens qui utilisent essentiellement une fréquence d'émission autour de 2MHz. La majorité des bulles présentes dans le Sonovue n'entre donc pas en résonance à 14MHz, mais de par leur taille et leur nombre élevé, elles contribuent certainement beaucoup à l'atténuation de l'onde incidente.

Le problème du mouvement respiratoire est comparable à celui observé chez l'homme et les mêmes conclusions peuvent être faites : le mouvement perturbe la mesure dans l'image et le recalage n'a pas de sens si ce mouvement a une composante hors du plan de coupe. Mais il est indispensable de le compenser pour réaliser une mesure quantitative de la perfusion.

## ***IV.4 Stratégies pour la compensation des artefacts en échographie de contraste***

Suite à l'analyse par imagerie paramétrique conventionnelle et statistique des séquences de perfusion, plusieurs obstacles majeurs apparaissent pour la quantification de la perfusion. Celle-ci passe par l'étude des variations de concentration de traceurs comme expliqué dans la partie III. Or l'estimation de celles-ci se heurte à deux problèmes : des problèmes de mouvements et des problèmes de quantification de la concentration. Cette thèse est organisée autour de la compensation de ces deux artefacts. Pour ce faire on dispose de trois types d'acquisitions assez complémentaires : des acquisitions cérébrales qui présentent peu de mouvements mais beaucoup d'artefacts de masquage du PCUS, des acquisitions hépatiques qui présentent un mouvement respiratoire de forte amplitude mais peu de problèmes de masquage et des acquisitions sur le petit animal qui combinent les deux problèmes.

### ***IV.4.1 Stratégie pour la compensation du mouvement respiratoire***

Le recalage des séquences acquises en 2D présente, on l'a vu, plusieurs problèmes :

- La prise de contraste dans l'image perturbe les algorithmes de recalage.
- Les mouvements hors du plan rendent le recalage 2D hasardeux, les structures à recalculer n'étant pas les mêmes entre deux plans de coupe.

Le chapitre V présente une analyse standardisée d'un jeu de données d'échographies cérébrales. Une stratégie vis-à-vis des mouvements d'acquisition ponctuels y est définie ainsi que différents prétraitements visant à optimiser l'imagerie paramétrique par AFSIM.

Le problème des mouvements cycliques sera abordé dans la partie VI avec le développement d'un algorithme de compensation d'un mouvement très particulier : le mouvement respiratoire.

Une stratégie basée sur le principe de la synchronisation sur un rythme physiologique lors de l'acquisition y est proposée pour compenser le mouvement et éviter les effets de volume partiel dans ce type d'étude (sous réserve de certaines hypothèses). L'originalité de la démarche provient de ce que l'information sur le

mouvement respiratoire permettant la synchronisation est extraite directement de la séquence d'image, sans mesures externes (capteurs de position ou systèmes optiques). Deux méthodes visant à extraire le mouvement respiratoire global sont présentées pour réaliser cette synchronisation.

La validation de cette approche est difficile à réaliser à partir de séquences cliniques puisqu'il n'existe pas de méthode de référence. Des simulations ont donc été développées pour évaluer la pertinence des méthodes de sélection d'images par rapport au signal pilotant le mouvement du fantôme.

L'estimation de l'intérêt clinique de ces méthodes pour l'échographie hépatique est ensuite réalisée. Les méthodes de sélection d'images sont appliquées à un jeu de données d'échographies hépatiques, et leur validité est estimée par un expert.

Enfin, ces méthodes sont également appliquées à des échographies de contraste réalisées sur des souris, afin d'estimer leur robustesse par rapport au modèle physiologique.

#### *IV.4.2 Stratégie pour l'exploration et la compensation des problèmes de masquage et de destruction*

Les imprécisions sur la mesure de la concentration de PCUS interviennent en partie dans la difficulté à lire les images paramétriques d'échographie de contraste. Le chapitre V propose un protocole d'analyse standardisé mettant en œuvre l'AFSIM pour une meilleure identification des zones hypoperfusées en échographie de contraste.

Néanmoins les obstacles à la quantification de la perfusion sont complexes et nécessitent une modélisation précise. Ceux-ci sont de plusieurs ordres :

- La relation entre l'intensité du signal harmonique rétrodiffusé et la concentration doit être explorée pour exclure les risques de fortes non-linéarités suivant les paramètres de l'acquisition.
- L'atténuation produite par le produit de contraste lui-même est un problème majeur dans certaines explorations. Il est nécessaire de déterminer les paramètres influençant le masquage, de définir si possible les plages de fonctionnement limitant ces artefacts.
- Enfin, les phénomènes destructifs (dus à l'intensité de l'onde incidente) doivent être quantifiés de la même manière, afin de définir les risques

d'erreurs dans la mesure de la concentration, dus à une trop forte intensité acoustique.

Pour caractériser et compenser ces phénomènes, des acquisitions *in vitro* sont nécessaires pour évaluer les paramètres les influençant. La partie VII présente une série de mesures expérimentales visant à définir dans quelles proportions varient les différentes sources d'erreurs.

Un modèle numérique simulant la propagation de l'onde incidente et la génération d'harmoniques dans un tissu est présenté chapitre VII. Un ajustement de ce modèle aux données acquises en échographie cérébrale est tenté afin de déterminer dans quelle mesure celles-ci sont exploitables.

## **V Mise en oeuvre de l'AFSIM pour l'étude de la perfusion cérébrale en échographie de contraste : Etude standardisée d'un jeu de données**

Le chapitre précédent a montré l'intérêt que peut avoir l'AFSIM pour l'étude de la perfusion, quels que soient le mode utilisé et l'organe étudié.

Afin de déterminer l'apport potentiel de l'AFSIM pour la localisation d'anomalies de perfusion, la méthode a été appliquée de manière systématique à un ensemble de séquences d'échographie de contraste cérébrale.

L'objectif n'était pas de quantifier la perfusion de manière précise mais de déterminer si l'AFSIM, associée aux images paramétriques conventionnelles, permet au clinicien de mieux localiser les zones présentant des anomalies de perfusion. Pour optimiser la séparation et l'identification des courbes de perfusion, un ensemble de prétraitements a été appliqué. Ensuite, les contraintes d'exclusivité et de positivité ont été utilisées pour extraire les cinétiques d'AFSIM.

L'étude a été réalisée sur un jeu de données (LU-BS-4) précédemment acquis et expertisé dans le service de neurologie de l'hôpital universitaire de Lübeck, sous la direction du professeur G. Seidel [16].

La procédure de traitement a été optimisée sur quelques cas puis appliquée de manière systématique, en suivant les mêmes critères pour un ensemble de 22 patients. Les résultats ont été analysés et comparés aux autres cartes paramétriques par des cliniciens.



## **V.1 Données**

- Patients

L'étude a été menée sur 22 patients (7 femmes, 15 hommes, âge moyen : 64 ans) souffrant exclusivement d'accidents de type ischémique, dont les premiers signes cliniques (aphasie, hémiparésie, signe précoce d'AVC ischémique après scanner), sont apparus moins de 24 heures avant le premier examen de contraste et dont la fenêtre temporelle était suffisante pour réaliser un doppler transcranien. En moyenne, le temps entre la survenue des symptômes et l'examen échographique a été de 7,1 heures (+/- 5,2 h).

Un scanner sans contraste a été réalisé à l'admission pour exclure les AVC hémorragiques (délai moyen après apparition des symptômes : 2,4 heures), puis un scanner de suivi a pu être réalisé sur 21 patients (délai moyen : 54,5 heures).

- Protocole d'acquisition des images

Une dose de 2,4 ml de Sonovue a été injectée en bolus. L'acquisition des séquences a été réalisée avec un échographe SONOS 5500 (Philips), en utilisant une sonde S4 émettant à une fréquence de 1,8 MHz et recevant à 3,6 MHz, en mode AD-T-INT (mode permettant une quantification du signal après acquisition [72]). Le taux d'acquisition des images a été fixé à une image toutes les 1,5 secondes (0,67 Hz), l'index mécanique étant placé au maximum (1,6 IM).

## **V.2 Méthodes**

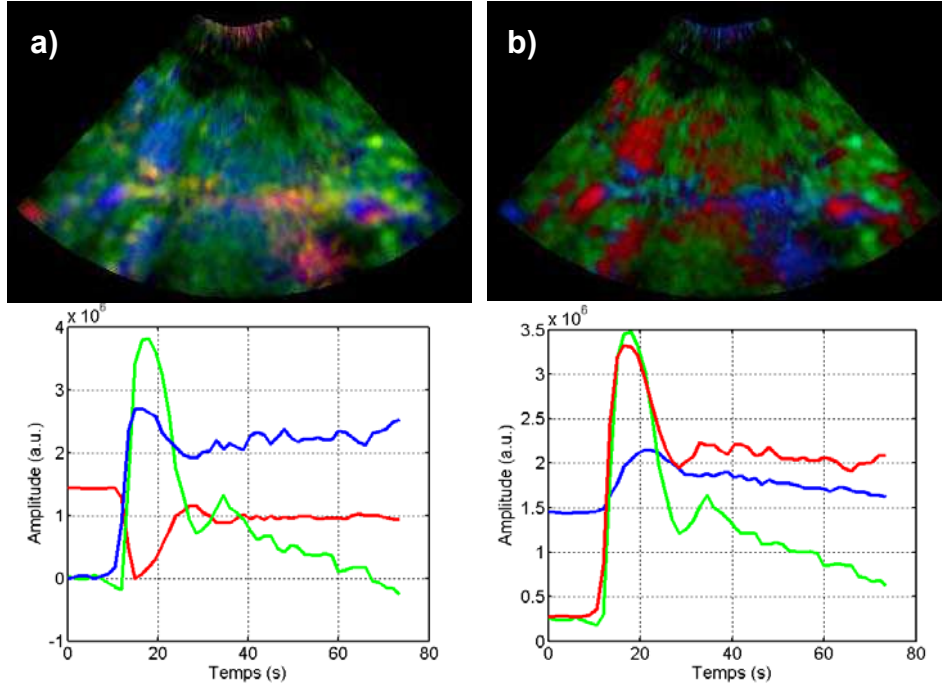
Afin de prendre en compte les limitations dues aux mouvements pendant l'acquisition et d'optimiser l'extraction des cinétiques par AFSIM, plusieurs prétraitements et paramétrages de l'AFSIM ont été appliqués. Ils sont détaillés ci-dessous. Ces prétraitements, l'application de l'AFSIM, ainsi que le calcul des images paramétriques conventionnelles ont été ensuite automatisés dans un plug-in dans le logiciel Pixies, pour une utilisation facilitée pour les partenaires cliniques du projet UMEDS. Ces traitements sont appliqués directement à la séquence d'images, en échelle logarithmique, les modalités de conversion en échelle linéaire n'étant pas disponibles pour cet appareil.

### ***V.2.1 Adaptation de l'AFSIM à l'extraction de cinétiques en échographie de contraste cérébrale***

Cette partie détaille les paramètres employés pour appliquer l'AFSIM aux séquences d'images de perfusion cérébrale et standardiser au maximum la lecture des cartes et courbes obtenues.

#### ***V.2.1.a Contrainte d'exclusivité***

Les contraintes de positivité seules ne sont pas suffisantes pour une extraction correcte des cinétiques de perfusion. La combinaison linéaire optimale suivant ces seules contraintes ne fournit pas de courbes interprétables physiologiquement (observer notamment la courbe rouge Figure V-1-a). L'ajout d'une contrainte d'exclusivité sur les images factorielles permet d'obtenir une séparation plus pertinente des cinétiques de prise de contraste (Figure V-1-b). L'application de cette contrainte, contredit l'*a priori* de combinaison linéaire, puisque idéalement, des images exclusives impliquent une absence de combinaison de différents facteurs. Néanmoins comme les contraintes de positivité et d'exclusivité sont optimisées de manière globale, un certain mélange entre les cinétiques est tout de même autorisé.



**Figure V-1 : Influence de la contrainte d'exclusivité dans les images factorielles sur la séparation des cinétiques (patient1).**  
**a) sans contraintes d'exclusivité**  
**b) avec contraintes d'exclusivité**

#### V.2.1.b Normalisation des facteurs et code de couleur

Dans la figure précédente, l'amplitude des facteurs dépend de l'algorithme de normalisation employé. La norme fréquemment employée normalise la somme des valeurs absolues des  $P$  pixels des  $N$  images factorielles soit :

$$\sum_{k=1}^N \sum_{i=1}^P |J_k(i)| = 1 \quad \text{Équation V-1}$$

Pour ramener les courbes aux ordres de grandeur des niveaux de gris mesurés dans l'image, une normalisation utilisant le fait que les composantes sont spatialement exclusives a été développée.

Un algorithme réalisant cette normalisation a été implémenté dans le plug-in. Celui-ci recherche pour chaque facteur les décours temporels représentés de manière exclusive par le facteur considéré. Parmi ces décours temporels, l'algorithme recherche celui de plus grande amplitude. La valeur maximale de la courbe du facteur considéré est ramenée à cette valeur. Le facteur d'échelle employé est utilisé pour diviser les valeurs de l'image factorielle, afin que le produit de l'image factorielle et de la courbe factorielle associée reste constant.

Pour simplifier la lecture des images, le code de couleur a été standardisé. La courbe et l'image factorielle associée à la prise de contraste la plus précoce sont

représentées en rouge, l'intermédiaire en vert et la dernière en bleu. Le code de couleur stabilisé permet une interprétation plus rapide des images paramétriques.

### *V.2.1.c Estimation du nombre de facteurs*

L'estimation du nombre de facteurs optimal est toujours délicate car lié à l'interprétation des composantes. Le poids relatif des valeurs propres et la distribution spatiale des composantes principales peuvent servir d'indicateur pour déterminer le nombre adapté de composantes ACP à retenir. Ce nombre de composantes ACP peut alors être utilisé comme nombre de composantes d'AFSIM à estimer. Si deux facteurs extraits par AFSIM ont tendance à avoir la même localisation spatiale, on peut considérer qu'un facteur de trop a été estimé. Dans la pratique, trois cinétiques sont souvent extraites des séquences d'échographie cérébrale, un facteur en plus ou en moins pouvant être extrait suivant les données.

## *V.2.2 Conditionnement des données*

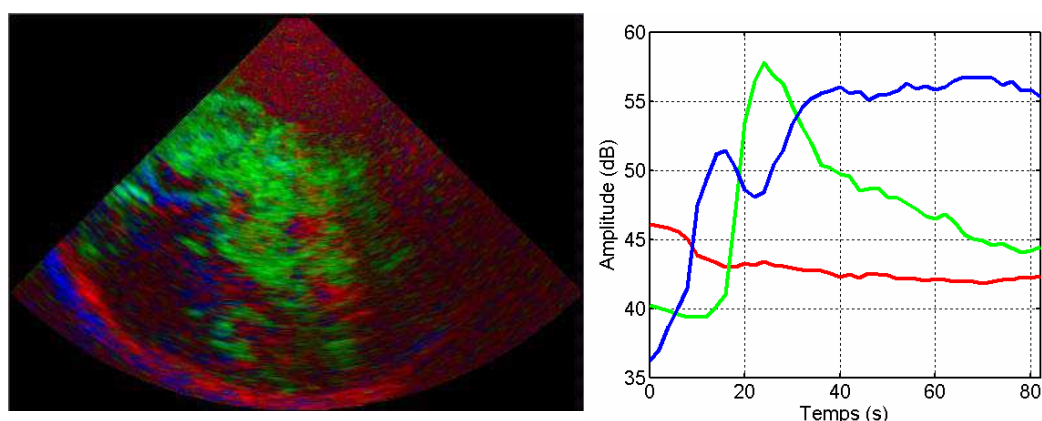
Cette partie détaille les différentes étapes de prétraitement pour optimiser l'analyse par AFSIM des données.

### *V.2.2.a Mouvement d'acquisition*

Le problème des mouvements d'acquisition a été évoqué dans le chapitre précédent. Il a été notamment expliqué qu'un recalage de la séquence d'images est difficile à cause de la prise de contraste et n'a pas de sens lorsque le mouvement implique des changements de plan.

La première étape pour l'analyse par imagerie paramétrique d'une séquence d'images consiste à identifier d'éventuels mouvements pendant de l'acquisition. Cette détection peut se faire par une lecture de la boucle vidéo, le clinicien pouvant déterminer les images sur lesquelles se produisent des mouvements. Cette tâche est néanmoins subjective et délicate étant donné le manque de repères fixes. L'analyse par AFSIM peut révéler un mouvement, notamment par l'identification de cinétiques non-physiologiques (présentant par exemple des discontinuités), lesquelles sont identifiables après un certain apprentissage. Ainsi une cinétique dont les valeurs au cours du temps sont inférieures à la valeur initiale ne traduit pas un comportement physiologique (facteur rouge dans la Figure V-2 par exemple). L'exception dans le cas de l'échographie de contraste concerne le phénomène de masquage illustré au chapitre précédent. Une courbe qui présente un rebond (facteur bleu Figure V-2 par

exemple) correspond en général à un mouvement. En effet la courbe attendue est de type gamma-variée et les deux maxima locaux observés ne correspondent pas aux courbes de prise de contraste rencontrées habituellement. Par contre un mouvement lors de l'acquisition peut entraîner ce genre de forme atypique. Les autres hypothèses pouvant expliquer cette forme sont soit un bolus mal injecté (en deux pressions successives par exemple), soit un phénomène de circulation collatérale (l'apport de PCUS par la circulation collatérale se produit en effet de manière retardée par rapport à la circulation normale et peut se superposer à une prise de contraste normale), mais ces cas sont assez rares. L'observation conjointe des facteurs et des images factorielles permet en général de confirmer l'hypothèse de mouvement. Deux facteurs illustrant le mouvement auront souvent une répartition proche, à un décalage près et seront localisés près de structures échogènes telles que l'os (observer la Figure V-2, notamment au niveau de l'os cortical au fond de l'image où les facteurs bleu et rouge apparaissent décalés spatialement).

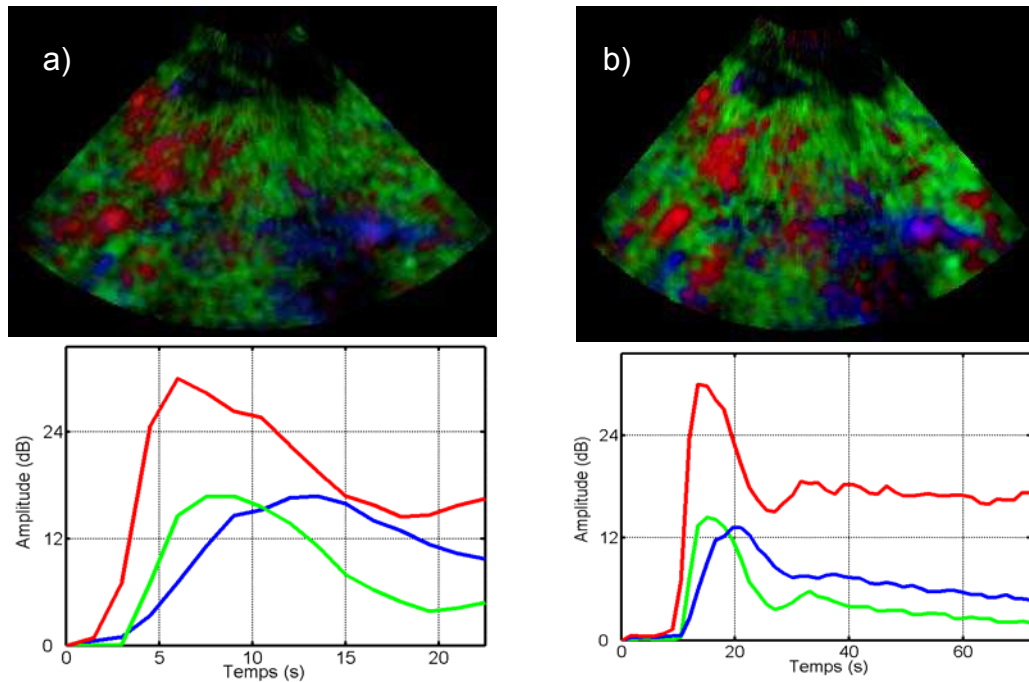


**Figure V-2 : Exemple d'AFSIM sur une séquence de perfusion cérébrale présentant un mouvement d'acquisition (patient 3).**

Une fois le mouvement identifié, il faut limiter son influence. Comme les conditions pratiques de l'acquisition rendent *a priori* difficile la compensation du mouvement par recalage, l'approche privilégiée a consisté à retirer les images décalées.

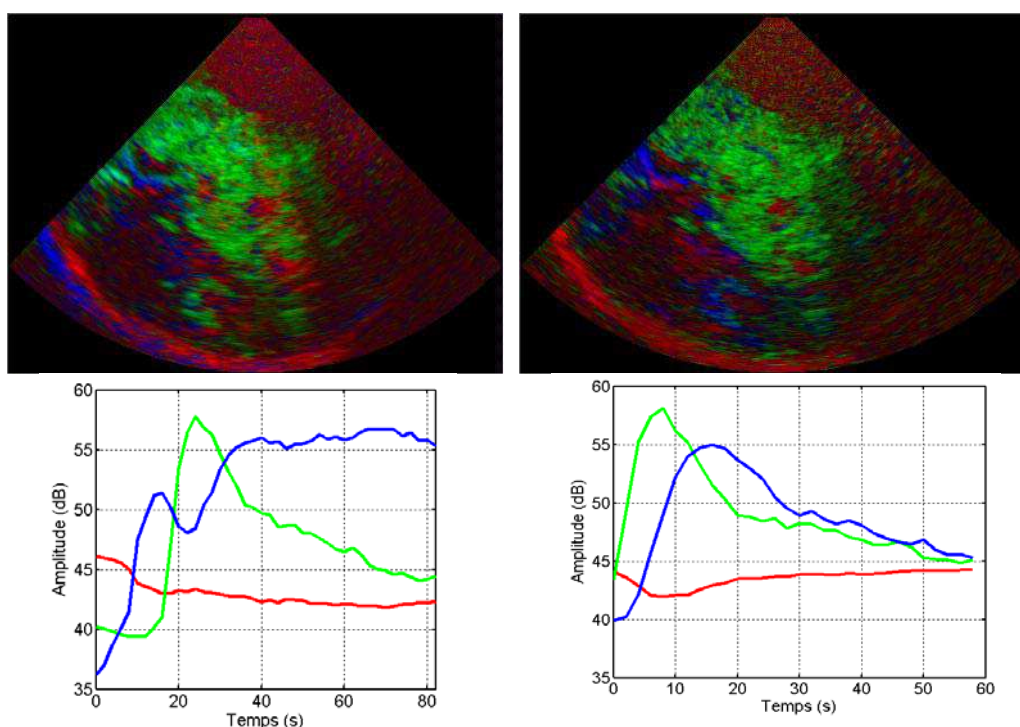
La partie la plus informative sur la perfusion concerne la phase de premier passage du bolus. Une étude sur certaines acquisitions ne présentant pas de mouvements a montré que retirer la phase de re-circulation (que l'on observe après le bolus) ne modifie pas l'aspect des images factorielles (Figure V-3). La phase de prise de contraste au premier passage représente moins de 15 secondes, donc une dizaine d'images. Mais l'information présente est suffisante pour distinguer les principales

cinétiques de perfusion. A l'exception des zones veineuses, les retards supérieurs à 3s [16, 73] après le pic de prise de contraste artériel sont liés à un flux de microcirculation réduit et indiquent donc un déficit de perfusion. En restreignant l'étude à une sous séquence d'images d'une durée de 7 secondes après le pic de contraste artériel, il est possible faire apparaître des cinétiques retardées (Figure V-3).



**Figure V-3 : Comparaison entre une AFSIM réalisée sur la phase de premier passage seule (a) et sur toute la séquence (b) (patient 1).**

Grâce à ces observations, il a donc été défini une stratégie vis à vis du mouvement : elle consiste à conserver les images de la séquence proche de la prise de contraste artérielle. Ainsi, si le mouvement apparaît avant la prise de contraste, cette partie de la séquence ne présente aucun intérêt du point de vue de la perfusion et peut donc être retirée. Si le mouvement apparaît quelques secondes après le maximum de la prise de contraste, on peut également retirer les images suivantes sans craindre pour l'identification des différentes cinétiques (Figure V-4). Si par contre le mouvement apparaît pendant la prise de contraste, on ne peut *a priori* rien faire.



**Figure V-4 : Extraction de cinétiques après suppression des images montrant un mouvement (patient 3).**

**A gauche avant suppression des images, à droite après suppression des images.**

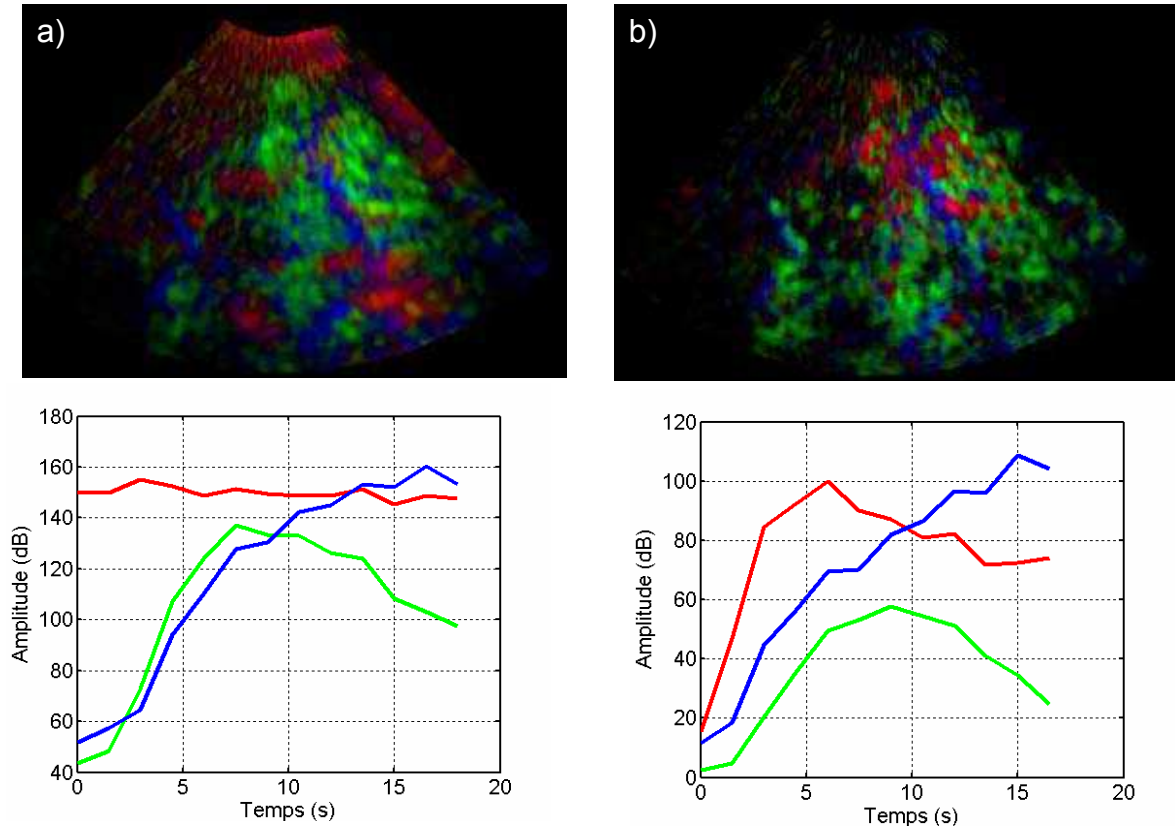
#### *V.2.2.b Optimisation de la séparation des cinétiques*

L'image de base (l'image avant contraste) des séquences d'images pose un problème en terme d'identification des prises de contraste. En effet, le niveau de base de chaque prise de contraste intervient dans la séparation des cinétiques, alors qu'il n'a pas de lien avec l'amplitude de la prise de contraste ou le décalage temporel. On mélange alors une information anatomique et une information fonctionnelle, ce qui perturbe l'identification des cinétiques de perfusion.

Une première solution pour séparer l'image de base des différentes prises de contraste consiste à contraindre l'AFSIM et à estimer une cinétique constante dans toute l'image. Cette constante n'est pas localisée de manière exclusive par rapport aux autres facteurs. Le facteur constant ne doit pas donc subir de contrainte d'exclusivité vis à vis des facteurs représentant les prises de contraste. Sinon, les faibles prises de contraste qui apparaissent sont intégrées à la constante, et se distinguent mal sur les images factorielle (Figure V-5a). Toutefois, ces contraintes utilisées par l'algorithme font qu'il converge difficilement vers une solution stable.

La solution retenue consiste à soustraire cette image de base à la séquence d'image, ce qui évacue le problème de l'évaluation de l'image de base par AFSIM et permet

de faire ressortir les prises de contraste de faible amplitude notamment celles apparaissant dans les zones échogènes avant contraste (Figure V-5b).



**Figure V-5 : Intérêt de la soustraction de l'image de base (patient 5).**

- a) sans soustraction, une constante est identifiée ainsi que deux prises de contraste (tissulaire en vert, veineuse en bleu),**
- b) avec soustraction, on identifie une troisième cinétique de type artériel en rouge et les zones naturellement échogènes ne sont plus visibles.**

### V.2.3 *Imagerie paramétrique conventionnelle*

Les images paramétriques de Temps du Pic d'Intensité (TPI), du Pic d'Intensité (PI) d'Aire Sous la Courbe (ASC) et de maximum du Gradient Positif (GP) ont été calculées par le laboratoire de traitement du signal de la faculté des Sciences de Lübeck et ont été comparées aux images d'AFSIM. Leur calcul a également été intégré au plug-in développé sous Pixies.

### V.2.4 *Evaluation par les cliniciens*

Les images paramétriques conventionnelles, les images factorielles et courbes associées estimées par AFSIM ont été évaluées par deux cliniciens et corrélées aux



diagnostics finalement établis par scanner. Pour les images de temps du maximum (TTP), un retard supérieur à 3 secondes par rapport à la prise de contraste artérielle a été considéré comme pathologique ; pour les cartes d'intensité du maximum, d'aire sous la courbe, de maximum du gradient positif, une baisse de signal de plus de 50% a été considérée comme pathologique. L'analyse des résultats de l'AFSIM par les cliniciens a été surtout basée sur les cinétiques extraites, selon que celles-ci étaient jugées physiologiques ou non. Dans le cas où elles étaient jugées physiologiques, le temps de retard et la localisation spatiale de celles-ci ont été pris en compte pour déterminer si l'une d'entre elle était de type pathologique. Enfin, l'absence de signal à un endroit de l'image trichrome (zone sombre) a été interprétée comme une absence de prise de contraste et donc potentiellement comme une zone pathologique.

### **V.3 Résultats**

Le diagnostic porté sur 22 patients a conclu à une ischémie de l'artère cérébrale antérieure et à 21 ischémies du territoire sylvien. Les ischémies du territoire sylvien se distribuent comme suit : 17 AVC cortico-subcorticaux, 1 AVC subcortical, 1 AVC cortical et 2 AVC lacunaires. Pour trois de ces patients le scanner réalisé en suivi a montré que la zone infarctique n'était pas située dans le plan diencephalique, plan imagé par l'échographie de contraste cérébrale. Ce qui fait qu'*a priori* 3 acquisitions constituent des témoins.

#### ***V.3.1 Sélection d'images pour la compensation des effets du mouvement***

En moyenne, l'analyse a porté sur 16 images des séquences (min : 11, max : 33), soit une durée moyenne de 24 secondes.

#### ***V.3.2 AFSIM***

Trois facteurs en moyenne ont pu être estimés pour 18 cas. Deux séquences n'ont permis l'estimation que de 2 facteurs, et deux autres ont permis l'analyse de 4 facteurs.

Pour 18 patients, le premier facteur identifié a pu être associé à une prise de contraste de type artériel. Dans tous les cas le facteur intermédiaire a pu être interprété comme prise de contraste tissulaire. Enfin le facteur le plus tardif a pu être interprété comme veineux de par sa localisation et la forme du décours temporel pour 5 cas.

Un déficit de perfusion (absence ou retard de perfusion) a pu être identifié pour 19 des 22 patients. Pour deux patients, l'AFSIM n'a pas permis d'identifier de déficit de perfusion dans la zone identifiée sur le scanner réalisé en suivi (faux négatif). Par contre, deux zones pathologiques ont été identifiées sur deux patients pour lesquels la lésion n'était *a priori* pas visible (faux positifs).

Les cinétiques extraites par l'AFSIM ont été interprétées comme suit par les cliniciens:

Le retard moyen entre le deuxième et le premier facteur était de 3,4s (+/- 2,2) et celui entre le premier et le troisième était de 7,8s (+/- 3,6 secondes).

Dans tous les cas, l'imagerie par AFSIM permet de définir les zones sans perfusion. Dans 4 cas, une prise de contraste retardée pouvant être associée à une cinétique pathologique a été identifiée.

### ***V.3.3 Images paramétriques conventionnelles***

L'analyse des images d'intensité du pic a permis d'identifier un déficit de perfusion dans 20 des 22 patients. Les patients pour lesquels on s'attendait à voir un déficit de perfusion ont été correctement identifiés. Par contre, un patient semble montrer un déficit de perfusion alors qu'en principe il n'est pas visible sur ce plan.

La carte des temps du pic a permis d'identifier 9 lésions sur les 19 attendues. Aucun faux positif n'a été identifié.

La carte de l'aire sous la courbe a conclu à un déficit de perfusion pour 21 des patients, concluant à tort pour deux patients à un déficit de perfusion.

Enfin la carte de maximum du gradient positif a identifié 17 déficits de perfusion, dont deux des cas pour lesquels la lésion n'est pas dans le plan.

## **V.4 Discussion**

Le protocole de traitement des données par AFSIM permet d'extraire des cinétiques de prise de contraste ayant un sens physiologique dans la plupart des cas. L'interprétation de certaines cinétiques, notamment tardives, reste difficile. Dans ce cas, la méthode n'est pas en jeu mais l'incertitude sur le sens à donner à de telles cinétiques, les informations anatomiques notamment pouvant manquer.

L'interprétation des facteurs estimés par AFSIM offre des résultats comparables aux meilleures des cartes paramétriques (ASC, PI), avec une sensibilité comparable. Dans tous les cas, l'absence de prise de contraste est visible dans les images paramétriques d'AFSIM, et permet d'identifier les zones totalement ischémiées. La spécificité de la méthode est difficile à estimer étant donné le faible nombre de cas (3) pour lesquels, *a priori*, on ne doit pas voir de déficit de perfusion. Il convient en effet d'être prudent sur la signification de ces cas. Ainsi ils ne constituent pas réellement des témoins, puisque ces patients souffrent d'AVC. La localisation définitive des déficits de perfusion est établie longtemps après, par le scanner de suivi (plus de deux jours en moyenne), et il n'est pas impossible qu'il y ait des anomalies de perfusion transitoires dans les zones explorées en échographie de contraste cérébrale. En outre le plan d'acquisition utilisé en scanner cérébral n'est pas exactement le même que celui utilisé pour l'échographie de contraste, puisque la sonde est orientée de 10° vers le haut (voir chapitre IV). L'idéal serait de disposer de sujets sains en nombre comparable aux patients afin d'avoir des mesures de spécificité plus fiables, et de disposer de plans de coupe comparables entre les examens en scanner et en échographie de contraste.

Relativement peu de cinétiques sont identifiées comme pathologiques, sans doute parce qu'il en existe peu dans le jeu de données étudié. Il aurait fallu des examens avec injection de produit de contraste dans une autre modalité pour déterminer si une zone de retard de perfusion pouvait être diagnostiquée en échographie de contraste. En effet, si l'AVC ischémique est stabilisé, il ne reste souvent qu'un foyer ischémique, où il n'y a pas de prise de contraste du tout, et un tissu normalement perfusé, sans zone de pénombre ischémique.

Enfin, le taux d'acquisition des images est assez lent. Il permet d'identifier les retards supérieurs à 3 secondes en théorie. Un taux d'acquisition double permettrait d'identifier des retards de l'ordre de la seconde. Par contre, les hauts index

mécaniques employés entraînent une destruction du PCUS, et l'augmentation du taux d'acquisition impliquerait donc une destruction accrue avec une conséquence sur les intensités absolues mais aussi sur les décours temporels. Il convient donc d'évaluer plus précisément l'impact de la destruction avant de préconiser une augmentation de la fréquence d'acquisition.

L'AFSIM étant une méthode pilotée par les données, l'extraction des cinétiques est donc spécifique à la séquence étudiée. Il est alors difficile de comparer les résultats d'AFSIM d'une séquence à l'autre autrement que qualitativement, les facteurs extraits étant spécifiques à chaque séquence. En effet, l'identification de chaque cinétique par l'AFSIM reste dépendante des cinétiques disponibles dans la séquence d'images. Ainsi sur une même séquence, si on retire une partie de l'image pour en étudier les décours temporels, l'extraction réalisée ne sera pas la même que si l'ensemble de la séquence est pris en compte. Il devient alors difficile de trouver des critères communs pour comparer deux AFSIM provenant de deux acquisitions différentes.

Les données présentées dans ce chapitre sont assez particulières puisque aucun masquage n'est a priori visible dans aucune des séquences.

Néanmoins, si le masquage n'est pas visible cela ne veut pas dire qu'il n'existe pas, mais simplement qu'on ne sait pas le détecter, même par AFSIM. Ainsi des régions d'intérêt au niveau des thalami montrent une différence d'intensité constante, le thalamus ipsilatéral ayant un pic d'intensité supérieur à celui observé en controlatéral, traduisant un phénomène d'atténuation. Reste à déterminer si cette atténuation est constante et due à l'atténuation des tissus ou si elle est dynamique et représente un phénomène de masquage.

En conclusion l'AFSIM permet de mieux appréhender globalement les principales cinétiques présentes dans d'une séquence d'images. Elle permet de localiser les baisses d'intensité et les retards de perfusion présents dans l'image. Elle combine des informations temporelles et d'amplitude, contrairement aux autres images paramétriques. Elle peut être un outil intéressant pour une analyse plus pertinente des temps de retard ou des baisses de signal observés dans les autres images paramétriques.

## **VI Compensation des mouvements respiratoires en échographie de contraste**

## ***VI.1 Compensation des problèmes de mouvement respiratoire chez l'homme***

Dans le chapitre IV, les artefacts dus aux mouvements respiratoires ont pu être mis en évidence. Ce chapitre présente une méthode originale pour compenser ce type de mouvement particulier qu'est le mouvement respiratoire abdominal.

### ***VI.1.1 Introduction***

En général les mouvements entre deux images peuvent être compensés par des algorithmes de recalage classiques, sous réserve que l'information nécessaire au recalage soit présente dans l'image. Dans le cas d'un mouvement 2D, cela suppose que le mouvement se produise dans le même plan que le plan que l'image. Un mouvement hors du plan va introduire l'apparition de nouvelles structures, et un recalage 2D va tenter de superposer des images provenant de plans différents. Ceci entraîne au minimum des effets de volume partiel (mélange de deux plans différents) et au pire un recalage aberrant.

Plutôt que de tenter de garder toutes les images d'une séquence, même si elles présentent un mouvement, on a montré au chapitre V, que les retirer peut être plus efficace.

Ainsi, dans le cas où le mouvement est régulier (mouvement cardiaque ou respiratoire), il est possible de ne sélectionner que les images correspondant au même plan de coupe, en ne conservant que les images correspondant à la même partie du cycle.

Cette technique connue dans la littérature sous le nom de '*gating*' est bien connue pour l'observation du myocarde (en échocardiographie, en médecine nucléaire ou en IRM par exemple). La sélection des images se fait à partir de l'ElectroCardioGramme (ECG), acquis de manière simultanée à l'image. Ce signal permet de synchroniser l'acquisition sur le cycle cardiaque, en faisant l'hypothèse que, d'un cycle cardiaque à l'autre, le cœur atteint la même position pour la même phase du cycle cardiaque. La séquence d'image peut alors être stabilisée par cette approche, la sélection pouvant se faire après ou pendant l'acquisition.

La synchronisation sur le rythme respiratoire est un peu moins répandue en imagerie, l'acquisition du cycle respiratoire étant un peu plus compliquée que l'acquisition de l'ECG. Les stratégies pour mesurer ce cycle respiratoire varient suivant les modalités. En IRM la synchronisation sur le rythme respiratoire peut se

faire par l'identification du diaphragme et le suivi de cette interface facile à identifier [27]. Le logiciel de reconstruction permet alors de "naviguer" dans les différentes phases du cycle respiratoire. En radiothérapie, il existe des systèmes plus variés et plus ou moins directs (déclenchement par la mesure du flux expiré par spiromètre, par sa température ou par capteur de traction [74]), pour synchroniser le faisceau irradiant la tumeur.

En échographie de contraste, des systèmes utilisant un repérage optique existent [75] et permettent d'acquérir les mouvements de la paroi abdominale, mais ils ne sont pas utilisés en routine clinique. Par ailleurs, l'acquisition d'un signal externe à la surface de la peau est critiquable car elle n'est qu'un reflet imparfait du mouvement interne de l'organe, et notamment des zones profondes.

Lors de l'analyse visuelle des séquences d'échographie de contraste hépatique, l'opérateur est capable d'intégrer ces différents mouvements et de les séparer de l'effet de prise de contraste. L'information concernant le cycle respiratoire (amplitude, fréquence) est donc présente de manière sous-jacente dans la séquence puisque l'opérateur le compense visuellement. C'est pourquoi nous avons fait l'hypothèse qu'il devait être possible de l'extraire à partir des séquences d'images.

Deux hypothèses sont formulées sur les propriétés du mouvement respiratoire. Nous proposons un algorithme basé sur ces deux hypothèses pour identifier les positions extrêmes du foie. Un modèle numérique a été conçu pour valider cette méthode et la comparer à une référence connue et aux techniques de recalage classiques. La méthode est ensuite appliquée à des acquisitions d'échographie hépatique. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Physics in Medicine and Biology* (article figurant en annexe).

La suite du chapitre présente une modification de cet algorithme, développé pour l'échographie de contraste du petit animal. Cette méthode a permis de traiter le mouvement respiratoire de souris de manière plus spécifique sur la base d'un critère fréquentiel.

### ***VI.1.2 Méthode de sélection d'images en échographie de contraste hépatique***

#### ***VI.1.2.a Hypothèses***

La première hypothèse retenue est celle de l'indépendance statistique des phénomènes de mouvement et de perfusion. On peut en effet considérer que ces



deux phénomènes sont peu liés, les cinétiques de prise de contraste sont en effet *a priori* indépendantes du mouvement respiratoire dans l'image. Plus explicitement, on peut considérer que détenir une information sur la localisation spatiale des phénomènes de perfusion ne permet pas de déterminer dans quelle zone de l'image le mouvement a le plus d'influence. Cela est également vrai dans le domaine temporel, puisque connaître la forme des décours temporels ne permet pas de tirer de conclusion sur la phase de prise de contraste dans l'image à un temps donné.

La deuxième hypothèse retenue est que les organes atteignent les mêmes positions extrêmes au cours du cycle respiratoire. Cette hypothèse n'est sans doute pas toujours vraie mais réaliste pour nombre d'examens, notamment si le cycle respiratoire est régulier (ce qui est souvent le cas lors d'examens de contraste abdominaux réalisés dans la position allongée).

#### VI.1.2.b Analyse en Composantes Indépendantes

L'Analyse en Composantes Indépendantes (ACI) est une méthode d'analyse statistique qui propose une solution pour ce genre de problèmes. Elle est une des approches proposées pour la séparation de sources aveugle. Ces méthodes visent à identifier de manière aveugle les différents signaux sources à l'origine de signaux mesurés par des capteurs, en supposant que chaque échantillon de donnée est la combinaison linéaire de sources indépendantes. Un exemple simple est le '*cocktail party problem*', ou comment à partir de plusieurs enregistrements sonore de la même conversation (enregistrements que l'on peut nommer  $\mathbf{X}$ ), il est possible de séparer les différentes sources  $\mathbf{S}$  (par exemple la musique, les bruits des verres, les paroles des différents invités) [76].

Le volume sonore de telle ou telle source dans l'enregistrement d'un micro va être fonction de l'endroit où il est placé. Il y a donc une pondération de chaque signal source pour chaque micro. Cette pondération peut s'exprimer sous la forme d'une matrice de mixage  $\mathbf{A}$ .

On peut alors exprimer l'ensemble des  $n$  enregistrements effectués, contenant chacun  $M$  échantillons de la manière suivante :

$$\mathbf{X} = \mathbf{A}.\mathbf{S} \quad \text{Équation VI-1}$$

Où  $\mathbf{X}$  est la matrice  $[n,m]$  contenant les enregistrements,  $\mathbf{S}$   $[n,k]$  la matrice contenant les sources à estimer et  $\mathbf{A}$   $[n,n]$  la matrice de mixage des signaux sources.

On peut alors tenter d'approcher  $\mathbf{S}$  par  $\mathbf{Y}$  ( $\hat{\mathbf{S}} = \mathbf{Y}$ ) en estimant une matrice de démixage  $\mathbf{W}$  telle que :

$$\mathbf{Y} = \mathbf{W}.\mathbf{X} \quad \text{Équation VI-2}$$

$\mathbf{W}$  étant la pseudo inverse de  $\mathbf{A}$ .

Le problème est que l'on ne connaît ni  $\mathbf{A}$  ni  $\mathbf{Y}$ . On peut tenter de résoudre le problème en considérant que les sources sont indépendantes statistiquement, ce qui est vrai dans beaucoup de situations. Les méthodes basées sur l'analyse en composantes indépendantes vont tenter de maximiser l'indépendance entre les sources estimées.

Cette indépendance s'exprime de manière simple en exprimant les probabilités d'une variable aléatoire. La probabilité de réalisation d'un couple de variables aléatoires  $(x,y)$  s'exprime comme:

$$p(x,y) = p(y).p(x|y) \quad \text{Équation VI-3}$$

Si les deux variables sont indépendantes, la probabilité  $p(x|y)$  est égale à  $p(x)$ , c'est à dire que la réalisation de  $x$  ne nous renseigne pas sur la réalisation de  $y$ .

L'information mutuelle permet de mesurer cette dépendance entre  $x$  et  $y$ . Dans notre cas, rechercher des sources indépendantes, c'est considérer que leur information mutuelle est nulle. De manière moins stricte, on peut considérer que trouver les sources les plus indépendantes, c'est trouver les sources ayant une information mutuelle minimale.

L'information mutuelle  $I(y_1, y_2, y_3, \dots, y_m)$  entre les sources peut s'exprimer comme la somme des entropies différentielles pour chaque variable, où  $H(y)$  représente l'entropie globale des sources et  $H(y_i)$  l'entropie d'une source considérée :

$$I(y_1, y_2, y_3, \dots, y_m) = \sum_{i=1}^m H(y_i) - H(y) \quad \text{Équation VI-4}$$

Pour minimiser cette valeur Hyvärinen et Oja [77] ont proposé d'utiliser la notion de negentropie. Celle-ci est exprimée comme la différence entre l'entropie d'une variable gaussienne  $y_{gauss}$  de même variance que la variable mesurée  $y$  et l'entropie de la variable mesurée :

$$J(y) = H(y_{gauss}) - H(y) \quad \text{Équation VI-5}$$

Cette valeur est toujours positive. Une negentropie élevée indique donc une source  $y$  fortement non gaussienne, une entropie nulle indique que la variable  $y$  est gaussienne.

Les auteurs démontrent que trouver la transformation  $\mathbf{Y} = \mathbf{W}.\mathbf{X}$  qui minimise l'information mutuelle entre les sources  $y_i$  revient à trouver une transformation qui maximise la non-gaussianité de ces sources. En effet pour des sources non corrélées et de variance unitaire, l'information mutuelle peut alors s'exprimer ainsi :

$$I(y_1, y_2, y_3, \dots, y_m) = \sum_{i=1}^m H(y_i) - H(x) - \log|\det \mathbf{W}| \quad \text{Équation VI-6}$$

Or pour une variable décorrélée et de variance unique, l'entropie de  $y$  devient une constante moins sa negentropie et le déterminant de  $\mathbf{W}$  est nécessairement constant.

On a alors :

$$I(y_1, y_2, y_3, \dots, y_m) = \text{const} - \sum_{i=1}^m J(y_i) \quad \text{Équation VI-7}$$

Donc pour minimiser l'indépendance des sources  $y_i$  de variance unique et décorrélée, il faut maximiser leur negentropie.

Cette negentropie peut être approximée par les moments d'ordre 3 et 4 [78] :

$$J(y) \approx \frac{1}{12} E\{y^3\}^2 + \frac{1}{48} \text{kurt}(y)^2 \quad \text{Équation VI-8}$$

où *kurt* désigne le kurtosis. L'estimation directe de ces moments peut être délicate de par le faible nombre de réalisations de la variable. C'est pourquoi Hyvärinen et Oja ont proposé l'utilisation de fonctions de contraste qui permettent une estimation plus robuste de la negentropie [77] :

$$J(y) \propto [E\{G(y)\} - E\{G(v)\}]^2 \quad \text{Équation VI-9}$$

valable pour  $G$  étant n'importe quelle fonction non-quadratique. Une fonction de contraste proposée peut être par exemple une fonction cubique :

$$G(y) = y^3 \quad \text{Équation VI-10}$$

La negentropie est alors maximisée par un algorithme de type *fast fixed point* [79].

La matrice de transformation obtenue en minimisant  $J(y)$  permet de définir les sources estimées  $y$ .

### VI.1.2.c Application à l'analyse de séquences d'images

Dans le cas d'analyse de séquences d'images, cette approche est largement utilisée pour les études d'IRM fonctionnelle [80] et d'électroencéphalographie. L'hypothèse d'indépendance des sources est alors appliquée aux différents signaux d'activation mesurés par les modalités.

Dans notre cas de séquences d'images mêlant prise de contraste et mouvement respiratoire, il est possible d'estimer l'indépendance aussi bien dans le domaine temporel que dans le domaine spatial, c'est-à-dire d'estimer des sources indépendantes images ou courbes.

Dans le domaine temporel on peut estimer que la cinétique temporelle d'un trixel qui se déplace est *a priori* indépendante de la cinétique d'un trixel montrant une prise de contraste.

Le problème de cette approche est que pour un système de  $m$  trixels dont chacun est constitué de  $n$  échantillons, la matrice de mixage  $\mathbf{W}$  à estimer est de taille  $m$  fois  $m$ , et que notamment la diagonalisation de cette matrice va nécessiter des espaces mémoire importants (taille d'image typique en échographie :  $500 \times 700 = 350\,000$  sources) qui rendent cette approche laborieuse.

Cependant, on peut considérer la contrainte d'indépendance de manière duale, puisque *a priori* on peut supposer que la localisation spatiale des phénomènes de mouvement n'apporte aucune information quant à la distribution spatiale des phénomènes de perfusion. On a donc une matrice  $n \times n$  à diagonaliser pour le calcul de l'Analyse en Composantes Principales, ce qui devient plus raisonnable.

Au final comme pour l'ACP ou l'AFSIM, la séquence d'images  $S(p,t)$  est résumée par la combinaison linéaire d'images factorielles  $J_k(p)$  et de décours temporels associés  $D_k(t)$  :

$$S(p,t) = \sum_1^N J_k(p) \cdot D_k(t) \quad \text{Équation VI-11}$$

### VI.1.2.d Choix de la composante candidate

Le nombre de composantes indépendantes retenues a été fixé à 3 de manière empirique. D'une manière générale, dans les séquences de perfusion hépatique, on recherche : une composante contenant l'essentiel du mouvement respiratoire, une composante de perfusion tissulaire, et on peut estimer que l'on trouvera une composante de type vasculaire ou tumoral dans la plupart des cas. Ce nombre est

empirique, il n'a donc pas de justification théorique sûre, mais correspond à une efficacité optimale dans les séquences étudiées.

Une fois ces composantes indépendantes estimées l'opérateur recherche dans les décours temporels associés, la composante associée la plus susceptible de contenir le mouvement respiratoire.

Cette composante respiratoire doit avoir un maximum d'amplitude autour de 0,3Hz dans sa puissance spectrale, une forme de décours temporel présentant des plateaux sur au moins l'un des extrêmes. Sa répartition spatiale est aussi très caractéristique puisque le mouvement respiratoire est surtout visible au niveau des interfaces entre zones hyper-échogènes et hypo-échogènes.

#### *VI.1.2.e Identification des positions extrêmes*

La deuxième hypothèse concernant les positions extrêmes atteintes au cours du cycle respiratoire est utilisée pour exploiter la composante indépendante retenue. En effet, estimer que l'organe atteint les mêmes positions extrêmes implique que l'on peut considérer que chaque minimum local de la courbe respiratoire identifie les images qui correspondent au même plan. Il en est de même pour les maxima locaux de la courbe.

En faisant l'approximation que la courbe  $D_k(t)$ , associée à la composante indépendante image  $J_k(p)$ , représente indirectement les variations de position au cours du mouvement respiratoire. Détecter ses minima et maxima locaux équivaut donc à détecter les positions extrêmes du cycle respiratoire.

La courbe candidate présente malheureusement des variations d'amplitude de l'enveloppe, même dans le cas où l'amplitude du mouvement respiratoire est constante. En effet la variation d'intensité des pixels due à la prise de contraste implique une variation de l'enveloppe de la courbe.

L'application de seuils fixes est donc impossible directement.

La solution retenue consiste à d'étendre la courbe entre ses deux enveloppes, afin d'obtenir une courbe dont les valeurs minimales et maximales sont comprises entre 0 et 1.

La détection des deux enveloppes se fait par la détection des minima et maxima locaux dans une fenêtre glissante de largeur temporelle  $T_{resp}$ , la période respiratoire estimée. Cette période respiratoire est estimée à 3,3 secondes, la fréquence respiratoire observée au repos se situant en général autour de 0,3Hz. Les minima et

maxima locaux sont interpolés séparément pour donner l'enveloppe minimale  $E_{min}$  et l'enveloppe maximale  $E_{max}$ , par une interpolation de type PCHIP (Picewise Cubic Hermite Interpolation).

La courbe est alors redressée comme suit :

$$D_k^{norm}(t) = \frac{[D_k(t) - E_{min}(t)]}{[E_{max}(t) - E_{min}(t)]} \text{ avec } t \in \{0, \dots, T_{max}\} \quad \text{Équation VI-12}$$

La détection des niveaux haut et bas de la courbe  $D_k^{norm}(t)$  est alors possible en employant deux seuils empiriques fixés à 5%.

On obtient alors deux sous-ensembles d'indices temporels  $T_{Min}$  et  $T_{Max}$

$$\begin{aligned} T_{max} &= \{t, \text{ tel que } D_k^{norm}(t) > 0,95\} \\ T_{min} &= \{t, \text{ tel que } D_k^{norm}(t) < 0,05\} \end{aligned} \quad \text{Équation VI-13}$$

Les deux sous-séquences imagent pour l'une le plan  $P_{Max}$ , correspondant aux maxima de la courbe ( $S_{Max}(p,t)$ ), et pour l'autre le plan  $P_{Min}$ , correspondant aux minima ( $S_{Min}(p,t)$ ) de la courbe. Ils sont donc créés tels que :

$$\begin{aligned} S_{Min}(p,t) &= S(p,t) \text{ pour } p \in P_{min} \text{ et } t \in T_{Min} \\ S_{Max}(p,t) &= S(p,t) \text{ pour } p \in P_{max} \text{ et } t \in T_{Max} \end{aligned} \quad \text{Équation VI-14}$$

Les deux sous-séquences  $S_{Min}$  et  $S_{Max}$  obtenues constituent des séquences dont l'échantillonnage temporel est irrégulier et correspondent à deux plans de coupe différents. En outre, du fait de la technique d'imagerie, il ne sera jamais possible d'avoir, au même instant  $t$ , une image du plan supérieur et du plan inférieur, l'échantillonnage des deux plans de coupe étant alternatif.

Néanmoins, on peut considérer que les phénomènes de perfusion visibles sur les deux plans sont les mêmes, ont un décours temporel identique dans chaque plan de coupe et doivent donc être analysés conjointement.

Une analyse des cinétiques de perfusion par AFSIM peut donc être envisagée de manière globale en prenant en compte les données acquises comme faisant partie d'un même ensemble. Cette analyse conjointe permettra de comparer notamment la localisation spatiale des cinétiques extraites sur les deux plans.

### *VI.1.2.f Le problème de l'analyse par méthodes statistiques de données acquises de manière alternative*

Les méthodes d'analyse statistique des données sont basées sur l'étude de la covariance des courbes. Elles ne peuvent donc pas être appliquées directement à l'analyse de décours temporels dont l'échantillonnage est exclusif.

En effet,  $S_{Min}$  n'est définie que pour les temps  $t_{Min}$  et  $S_{Max}$  pour les temps  $t_{Max}$ , or  $t_{Min}$  et  $t_{Max}$  sont deux sous ensembles disjoints. Le calcul de la covariance entre un trixel de la sous-séquence  $S_{Min}$  et un trixel de la sous-séquence  $S_{Max}$  est donc impossible directement en raison des données manquantes. Dans ce cas, la seule possibilité d'estimer la covariance entre deux trixels de sous-séquences différentes est d'estimer l'information manquante, à savoir estimer  $S_{Min}(p, t_{Max})$  et  $S_{Max}(p, t_{Min})$ .

Pour résoudre ce point, les valeurs manquantes de chaque trixel sont interpolées linéairement. La sous-séquence totale comprend au final une séquence temporelle où chaque image de la séquence est composée de deux images, une image provenant de la séquence originale, l'autre image étant interpolée à partir des images précédentes et suivantes de l'autre plan. A chaque instant de la séquence correspondent deux images : une provenant de la sélection de la séquence originale, la seconde étant interpolée.

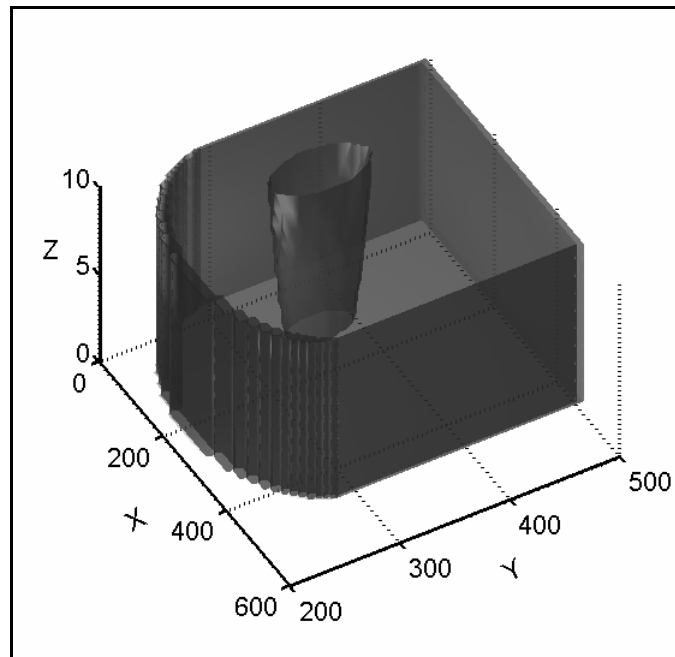
## *VI.1.3 Validation de la méthode*

### *VI.1.3.a Données*

#### **Modèle Numérique**

Pour évaluer l'intérêt de méthode de synchronisation *a posteriori*, un modèle numérique simple a été conçu. Il simule un organe et une lésion en 3 dimensions prenant le contraste suivant deux dynamiques différentes et animé d'un mouvement régulier simulant la respiration.

Ce modèle consiste en un volume 3D qui schématise un parenchyme hépatique contenant une inclusion tumorale dont la forme varie avec la profondeur  $z$  (Figure VI-1). Les images composant la séquence sont des images de 200x200 pixels acquis dans un plan parallèle au plan  $XY$ , représentant un champ de vue de 5x5cm.

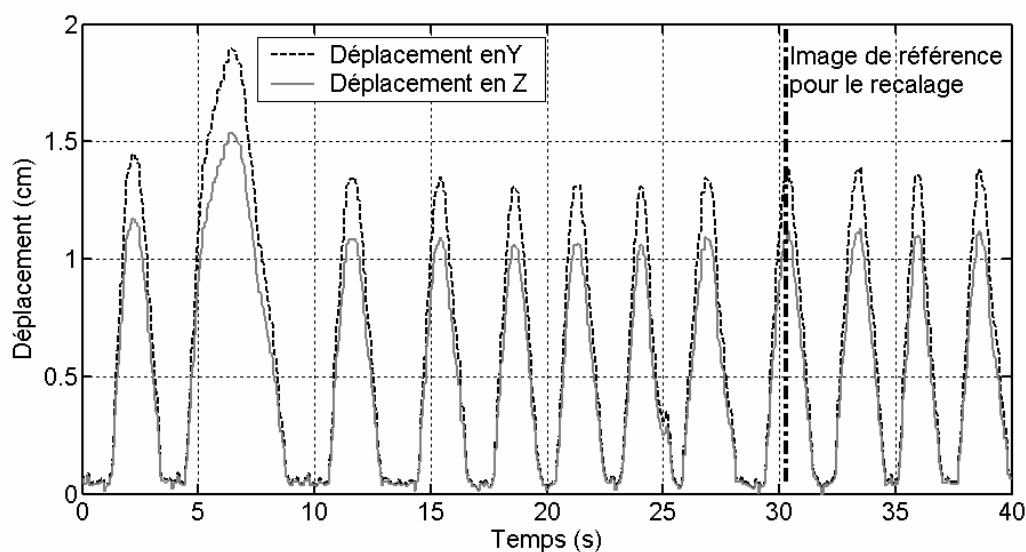


**Figure VI-1 : Représentation 3D du modèle numérique de parenchyme hépatique.**  
L'inclusion tumorale a une forme conique, dont le diamètre augmente avec la hauteur Z.

Le mouvement respiratoire a été simulé en déplaçant le plan image selon les axes Y (mouvement dans le plan) et Z (mouvement hors du plan).

L'amplitude des déplacements au cours du temps (voir Figure VI-2) suit les variations d'une courbe respiratoire acquise à l'aide d'un capteur lors de plusieurs cycles de respiration régulière (ceinture ventrale contenant un capteur de traction).

Le changement de plan le long de l'axe Z implique une variation du diamètre apparent de l'inclusion tumorale.



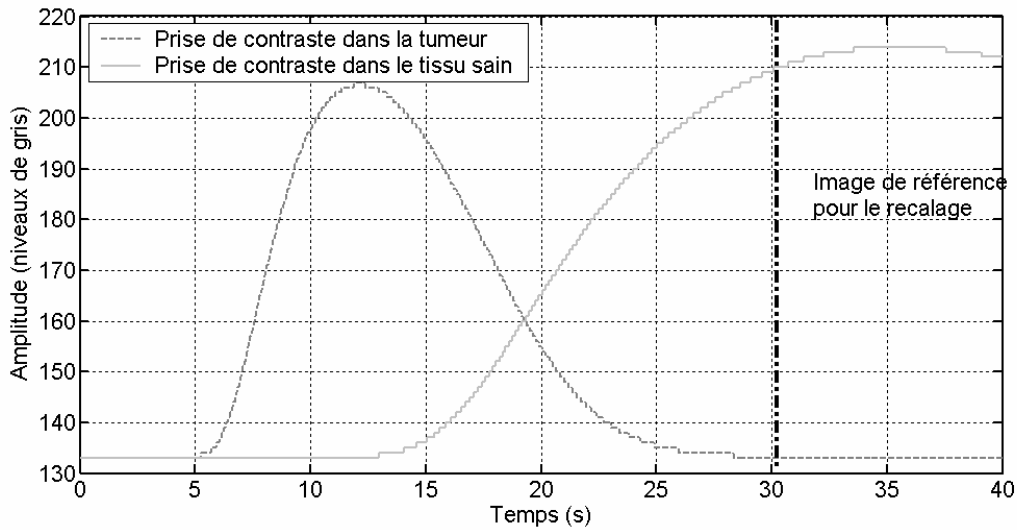
**Figure VI-2 : Déplacement simulés en Y et en Z, liés au mouvement respiratoire.**



Deux cinétiques de prise de contraste sont appliquées à la tumeur et au parenchyme hépatique sain. Le profil de prise de contraste a été modélisé par des courbes gamma définies par l'équation suivante :

$$C(t) = \begin{cases} 0 & \text{for } t < t_a \\ A + k \cdot (t - t_a)^\alpha \cdot e^{-\frac{(t-t_a)}{\beta}} & \text{for } t \geq t_a \end{cases} \quad \text{Équation VI-15}$$

A étant la valeur de l'image de base avant la prise de contraste,  $t_a$  le temps d'apparition du PCUS,  $\alpha$  et  $\beta$  étant des paramètres de forme. Les paramètres de ces courbes ont été définis d'après les courbes observées dans des acquisitions de contraste hépatique. La courbe  $C_t(t)$  simule la prise de contraste de la zone tumorale qui se caractérise par une prise de contraste précoce et une vidange rapide. La courbe  $C_h(t)$  simulant la prise de contraste dans le parenchyme hépatique sain, présente une prise de contraste plus tardive (voir Figure VI-3). Il est à noter que le niveau de base A des deux courbes avant prise de contraste est le même, ce qui ne permet pas de différencier les deux structures dans les premières images.



**Figure VI-3 : Prises de contraste dans l'image après compression log et discrétisation en 256 niveaux de gris.**

Pour constituer la séquence d'image  $S(p,t)$ , la courbe  $C_t(t)$  a été affectée aux pixels  $J_t(p)$  représentant l'inclusion tumorale, et la courbe  $C_h(t)$  aux pixels  $J_h(p)$  représentant le parenchyme hépatique sain dans les images de coupe créées.

Un bruit de speckle stochastique a été introduit dans les images, puis les niveaux de gris de l'image ont été compressés de manière logarithmique pour simuler la formation de l'image échographique.

La séquence résultante est présentée Figure VI-4.

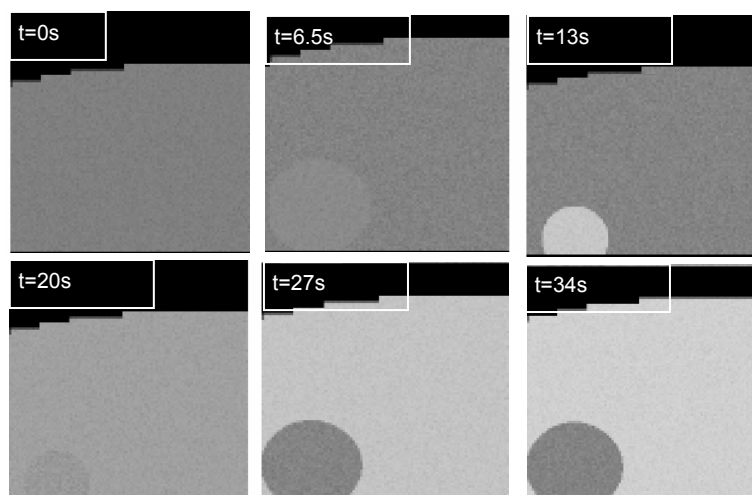


Figure VI-4 : Images de la séquence d'image générée à partir du modèle numérique.

Ce modèle est certes très simplifié mais suffit à représenter les deux principaux phénomènes visibles dans une échographie de contraste.

### **Acquisitions sur les patients**

#### **Conditions d'examen**

Les données sur patients ont été acquises au sein du service de radiologie de l'hôpital Bretonneau de Tours. L'acquisition a été effectuée à l'aide d'un échographe Sequoia 512 (Acuson, Blue Mountain, Etats Unis), utilisant le mode CPS (Contrast Cadence Pulse Sequence) et la sonde 4C1, centrée à 2MHz (fréquence d'émission), à bas index mécanique (0,1), et à haute cadence image (25Hz). La durée des examens varie de 20 à 40 secondes. L'injection du produit de contraste est faite en bolus, la lésion à étudier ayant été préalablement identifiée. Les séquences traitées par notre méthode répondent à la première hypothèse, à savoir un rythme respiratoire régulier. Celui-ci peut être approché en demandant au patient de ne pas tenter de tenir l'apnée, et également en demandant à l'opérateur de conserver la même inclinaison de la sonde au cours de l'examen.

#### **Caractéristiques de la population**

Le jeu de données étudié consiste en 1 volontaire sain et 10 patients souffrant de diverses lésions hépatiques confirmées par un autre examen de référence (IRM ou scanner). Les types de lésions étudiés sont répartis comme suit : 1 hémangiome, 1 kyste hydatique, 3 Hyperplasies Nodulaires Focales (HNF), 1 Carcinome Hépatocellulaire (CHC), 1 adénome et 3 métastases.

### *VI.1.3.b Validation sur simulation numérique*

#### **Mise en œuvre de techniques de recalage**

Pour démontrer l'intérêt d'une technique de synchronisation comparée à un recalage rigide simple, nous avons appliqué six méthodes de recalage 2D conventionnelles à la séquence synthétisée. Les algorithmes de recalage suivant ont été utilisés : maximisation de la corrélation, maximisation de l'information mutuelle, maximisation de la corrélation des contours, minimisation de la différence au carré, de la différence absolue et minimisation du ratio de la variance. Ces six méthodes ont été appliquées à partir de la boîte à outils de recalage du logiciel Pixies, en utilisant pour image de référence une image située à un temps où le PCUS est évacué de la tumeur et apparaît dans le tissu sain, au maximum de la phase d'inspiration (voir Figure VI-2 et Figure VI-3).

### *VI.1.3.c Analyse des cinétiques par AFSIM*

Les séquences d'images recalées ou synchronisées *a posteriori* ont été analysées par AFSIM, selon le même protocole d'analyse que celui présenté au chapitre V.

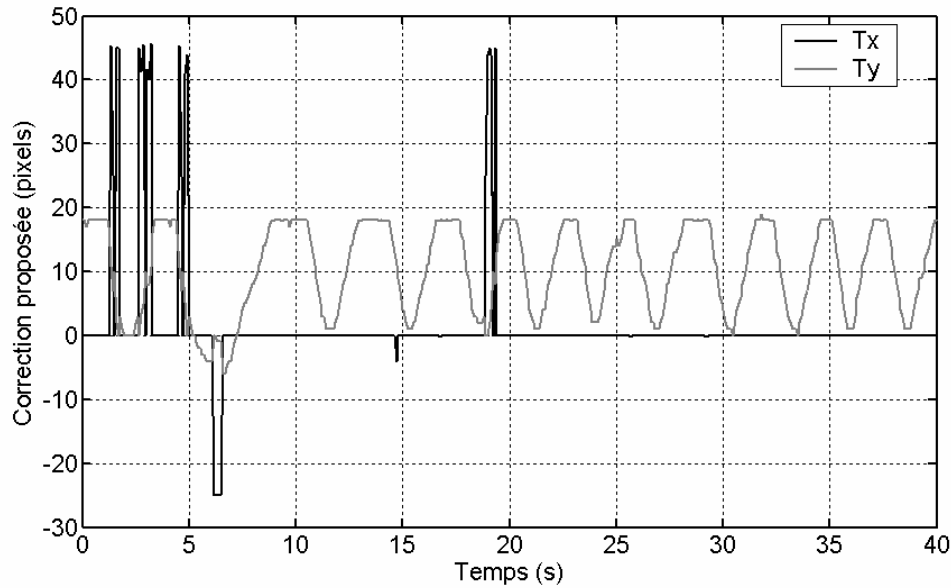
Les résultats de l'AFSIM sur les patients ont été évalués par les cliniciens et comparés aux cinétiques de prise de contraste attendues pour les différents types de lésions.

## *VI.1.4 Résultats*

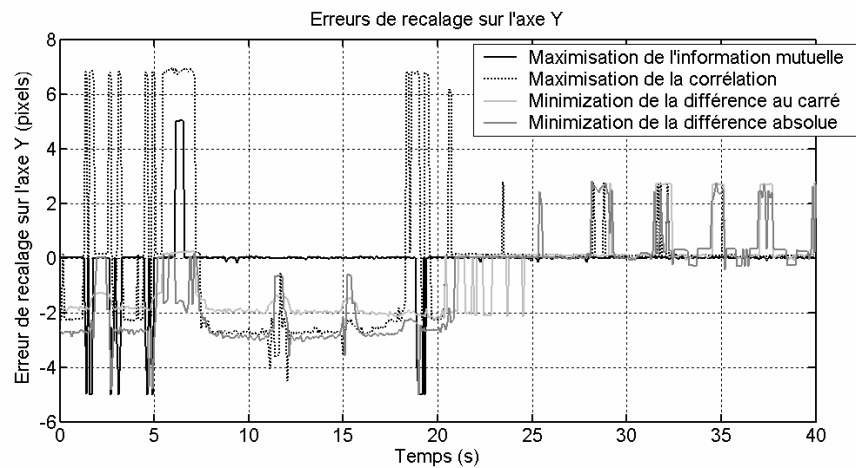
### *VI.1.4.a Simulations*

#### **Méthodes de recalage conventionnelles**

Les algorithmes de recalage basés sur les méthodes de maximisation de corrélation des contours et la minimisation du ratio de la variance ont échoué à converger vers une solution stable. Les méthodes de minimisation des différences au carré et absolues ainsi que celles visant à maximiser la corrélation ou l'information mutuelle entre les images ont convergé. L'image de référence ayant été choisie à un instant où le niveau de gris dans la tumeur est inférieur à celui du tissu sain, un biais négatif peut être observé sur certains recalages proposés, pour des temps où ces niveaux de gris sont inversés (5-17s) (voir Figure VI-6).



**Figure VI-5 : Correction proposée par la méthode de maximisation de l'information mutuelle, sur les axes X et Y.**



**Figure VI-6 : Erreurs de recalage des différentes méthodes conventionnelles**

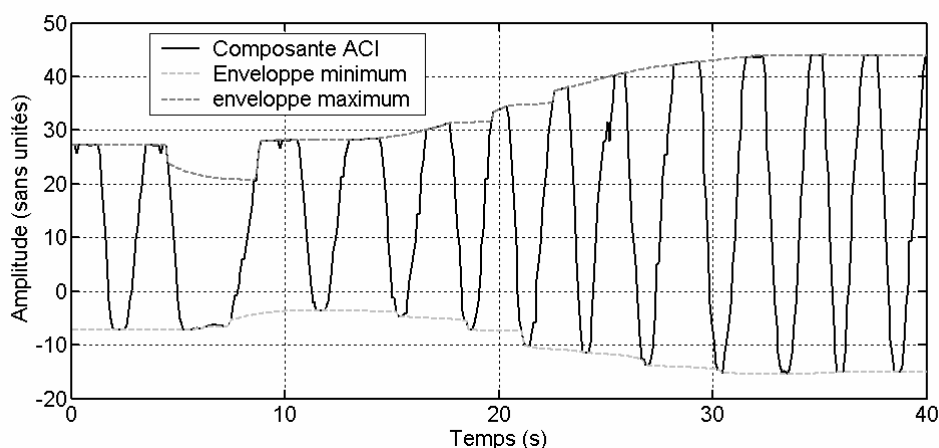
Des pics d'erreur peuvent également être observés lorsque le plan recalé ne correspond pas au plan de l'image de référence (entre 25 et 40 secondes notamment). La meilleure technique de recalage reste le recalage basé sur la minimisation de l'information mutuelle, comme on peut le voir dans la Figure VI-6. Malgré tout il reste quelques pics d'erreur illustrant un recalage aberrant correspondant à des instants où le contraste entre la tumeur et le tissu est nul (temps entre 0 et 5s, et vers 18 secondes, voir Figure VI-6), ou lorsque la prise de contraste apparaît de manière brusque dans la tumeur (autour de 7 secondes). Ces recalages aberrants sur Y correspondent à des recalages aberrants sur X (Figure VI-5), alors

qu'aucun mouvement n'a été appliqué le long de l'axe X, et illustrent les limites de la méthode.

Pour conclure, aucun des recalages proposés ne donne de réponse satisfaisante, notamment parce qu'une correction le long de l'axe X est proposée par toutes les méthodes.

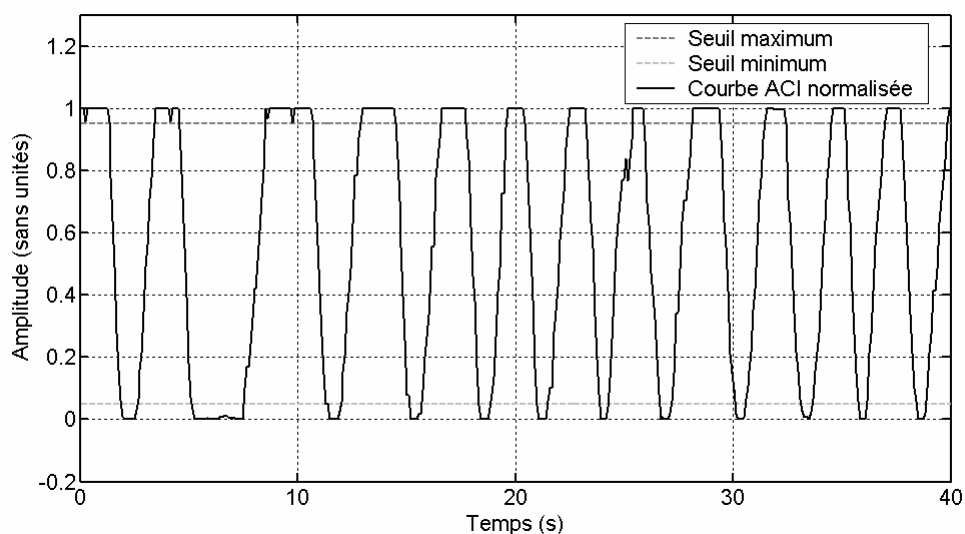
### **Sélection des images par synchronisation a posteriori**

La méthode de sélection d'images par Analyse en Composantes Indépendantes (ACI) a été appliquée sur le modèle numérique. L'ACI permet d'identifier une composante proche du mouvement respiratoire (Figure VI-7) appliqué sur l'axe Y. Mais son amplitude varie suivant l'évolution du contraste dans l'image. Les deux enveloppes de la courbe sont extraites comme mentionné plus haut.



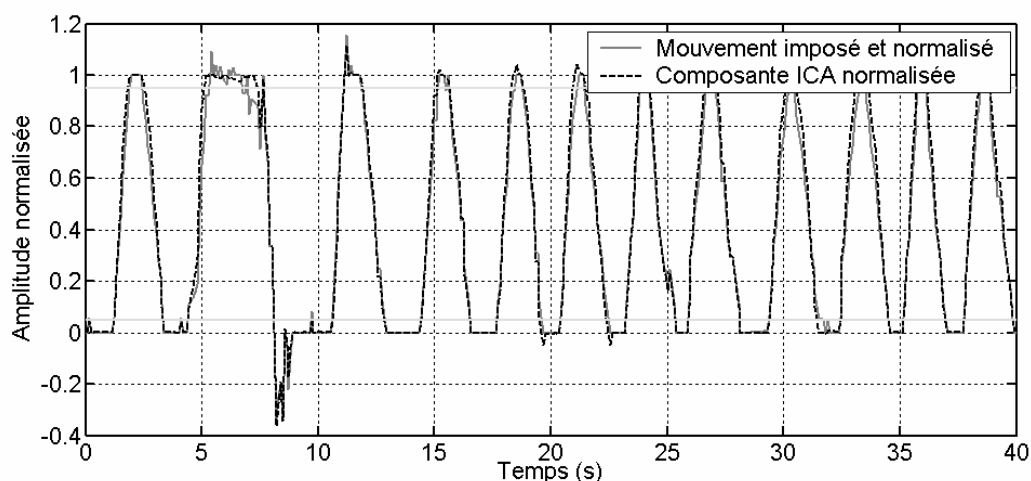
**Figure VI-7 : Détection d'enveloppe sur la composante ACI retenue.**

La courbe est alors étirée entre ses deux enveloppes et les seuils à 5% permettent d'identifier les positions extrêmes (Figure VI-8).



**Figure VI-8 : Normalisation de la courbe ACI et seuillage pour identification des positions extrêmes.**

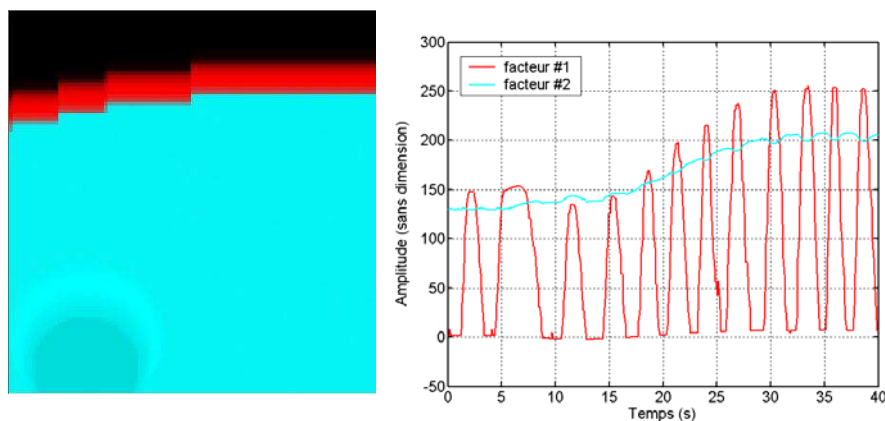
Cette composante normalisée a été comparée à la courbe de mouvement introduite dans le modèle (Figure VI-9). Avec la méthode de sélection d'images, 98% des images sélectionnées à l'aide de la courbe du mouvement appliqué ont été retenues grâce à la courbe identifiée par ACI (sensibilité de 98%). 16 % de ces images n'auraient pas été sélectionnées en utilisant la courbe de mouvement simulé, ce qui correspond à une spécificité de la méthode de 84%. Ces 16% d'images retenues en trop sont essentiellement consécutives d'images devant être retenues. En effet, si on applique une tolérance de  $\pm 1$  image à la méthode, la sensibilité passe à 100% et la spécificité à 93%. Globalement, cette méthode a permis de retenir 58% des images de la séquence originale pour effectuer des analyses relatives à la perfusion.



**Figure VI-9 : Comparaison du mouvement respiratoire simulé et de la composante ACI, après avoir effectué la même normalisation.**

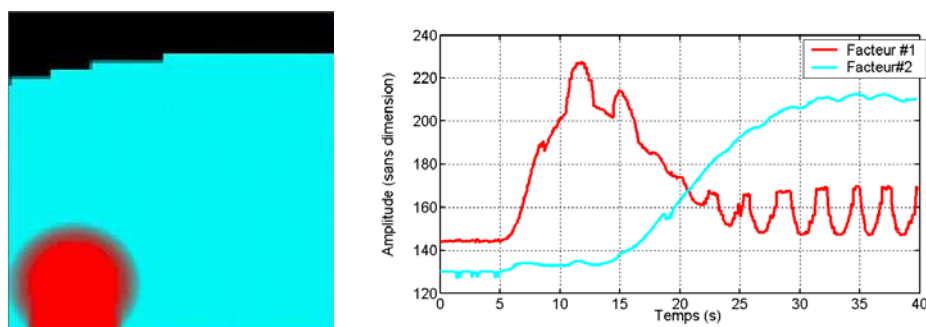
### **Analyse par AFSIM**

L'AFSIM a été appliquée à la séquence originale, à la séquence recalée par maximisation de l'information mutuelle et à la sous-séquence synchronisée. L'AFSIM a été paramétrée pour rechercher deux composantes, puisqu'une composante de prise de contraste tumorale et une prise de contraste tissulaire ont été introduites.



**Figure VI-10 : AFSIM de la séquence sans recalage.**

L'AFSIM de la séquence sans recalage montre que la séparation se fait surtout entre la zone de l'image prenant le contraste et la zone située à la frontière entre le tissu et la zone non-perfusée. Le mouvement respiratoire empêche toute analyse pertinente des données de perfusion et entraînera un effet de volume partiel au niveau des frontières de l'image quand on calculera une image paramétrique (aire sous la courbe par exemple).



**Figure VI-11 : AFSIM de la séquence recalée par maximisation de l'information mutuelle.**

L'AFSIM de la séquence recalée par maximisation de l'information mutuelle montre qu'il reste un mouvement résiduel, notamment au niveau de l'inclusion tumorale, visible sur le facteur rouge. Le flou autour de cette structure illustre le phénomène de volume partiel dû à la superposition de niveaux de coupe différents.

Enfin l'AFSIM de la séquence sur deux plans de coupe, résultant de la méthode de sélection d'images proposée, montre des structures tumorales de tailles différentes sur chacun des deux plans. Celles-ci ont des bords bien délimités, confirmant la bonne sélection des images effectuée (pas de volume partiel). Les courbes de prise de contraste extraites ne montrent pas d'oscillations. Les images des positions extrêmes de la séquence ont été correctement identifiées.

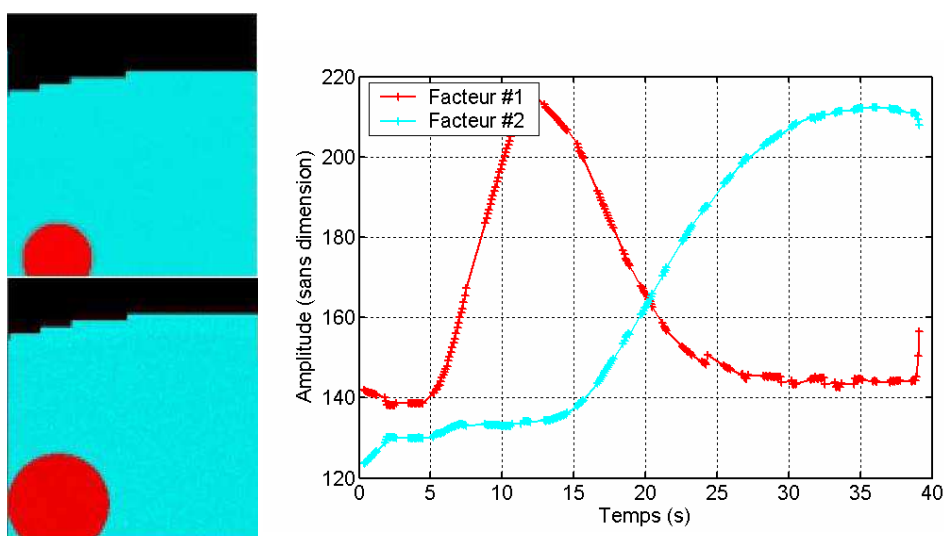


Figure VI-12 : AFSIM sur la séquence synchronisée.

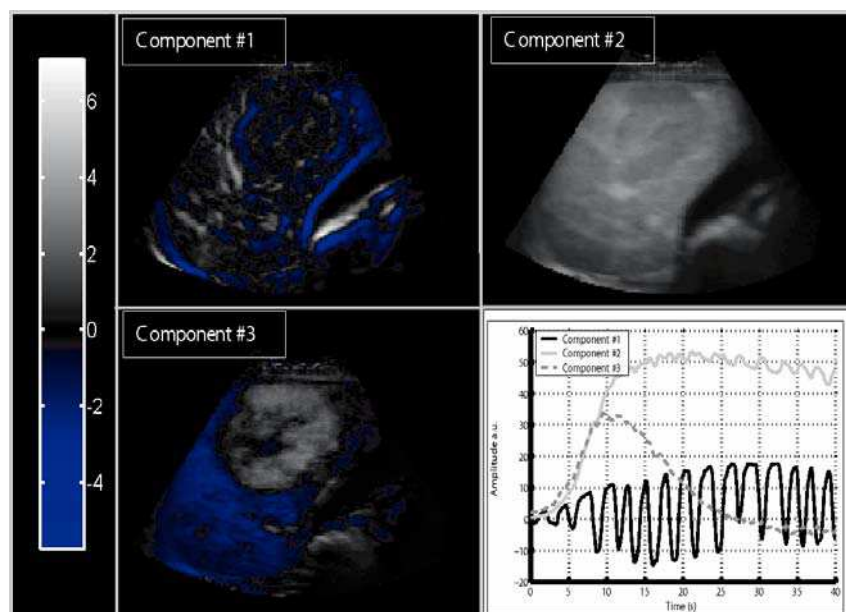
### ***Patients***

Une fois démontrée l'efficacité de la méthode sur simulations, l'application a été faite au jeu de données des patients.

### ***Exemple d'application de la méthode à un patient***

La Figure VI-13 illustre le résultat de l'ACI d'une séquence de perfusion hépatique obtenue pour un patient. La séquence montre une prise de contraste précoce dans la tumeur (métastase hypervasculaire), puis une prise de contraste retardée dans le reste du parenchyme hépatique sain. L'ACI estime une composante localisée principalement sur les frontières des structures de l'image, dont la courbe associée montre des oscillations régulières. De plus sa fréquence d'oscillation est proche de la fréquence respiratoire (typiquement 0,3 Hz). Comme attendu, la courbe associée à cette première composante a une amplitude variant avec la prise de contraste au cours du temps.



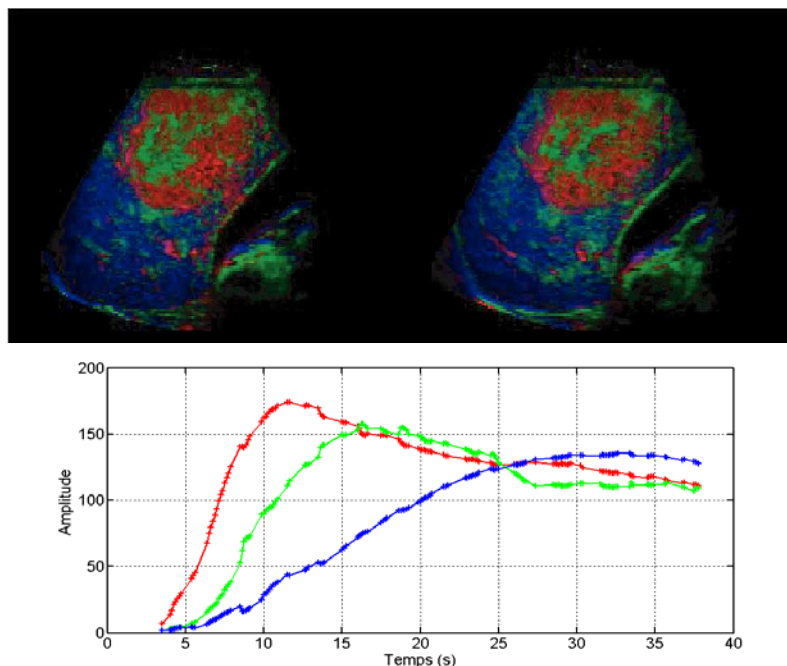


**Figure VI-13 : Analyse en Composantes Indépendantes d'une séquence de perfusion hépatique (patient 4).**

La deuxième composante extraite est présente dans l'ensemble du parenchyme hépatique, avec un moindre poids dans la zone tumorale. La courbe associée montre une prise de contraste un peu plus tardive que la troisième composante qui, elle, semble associée à la zone tumorale. Néanmoins, l'existence de valeurs négatives dans l'image de la composante #3 rend difficile toute interprétation clinique. Par ailleurs, on peut constater que la courbe associée à la composante #2 présente des oscillations résiduelles montrant que la séparation entre mouvement et prise de contraste n'est pas optimale.

La courbe associée à l'image indépendante #1 a été normalisée, et la sous-séquence bi-plan obtenue a été interpolée comme mentionné précédemment.

Les résultats de l'analyse par AFSIM sont présentés Figure VI-14.



**Figure VI-14 : Résultat de l'AFSIM après sélection des images (patient 4).**

Trois cinétiques de prise de contraste ont pu finalement être extraites par l'AFSIM. Une première prise de contraste précoce (rouge) située dans la tumeur, une prise de contraste intermédiaire (verte) localisée dans le centre de la tumeur et dans certaines zones périphériques, et une troisième cinétique plus tardive (bleue) localisée dans le parenchyme hépatique sain. On peut noter des différences dans les structures mises en évidence par l'AFSIM (notamment la petite structure verte, localisée sous la tumeur) indiquant des changements de forme d'un plan à l'autre.

### ***Analyse du jeu de données complet***

La méthode de sélection d'images a été appliquée aux 11 acquisitions de perfusion hépatique, après estimation de 3 composantes indépendantes d'après la séquence originale. En moyenne, 33% (min 20%, max 40%) du nombre total d'images de la séquence originale ont pu être retenues. La moyenne de la fréquence de chaque mouvement estimé est de 0,35Hz (min 0,25Hz, max 0,46Hz), ce qui correspond à des fréquences respiratoires typiques.

L'AFSIM a été appliquée sur les 11 sous-séquences bi-plan générées. Le nombre de facteurs physiologiques a été ajusté pour chaque patient : 2 pour 5 séquences et 3 pour les 6 autres (2 HNF, 1 adénome, et 3 cas de métastases). La séquence acquise sur un parenchyme hépatique sain montre une prise de contraste précoce dans les structures artérielles et une prise de contraste retardée dans le reste du parenchyme hépatique. Les trois cas de métastases hépatiques montrent une prise de contraste

très précoce sur les bords de la tumeur, puis un remplissage rapide de la lésion nettement plus précoce que la prise de contraste du parenchyme hépatique sain (voir Figure VI-14). Le même comportement a été observé dans le cas de l'adénome. Les trois cas d'hyperplasies nodulaires focales présentent une prise de contraste plus précoce dans la tumeur. Le carcinome hépatocellulaire présente une prise de contraste simultanée dans le parenchyme sain et dans la lésion, mais plus intense dans cette dernière. L'hémangiome montre une prise de contraste précoce à la périphérie de la tumeur, mais pas de prise de contraste dans la tumeur. Le kyste hydatique ne présente pas de prise de contraste.

Dans un cas, une petite métastase a pu être identifiée par AFSIM sur l'un des deux plans alors qu'elle n'était pas visible sur l'autre.

### **VI.1.5      *Discussion***

L'étude des lésions hépatiques en échographie de contraste nécessite des temps d'acquisition supérieurs à 20s pour pouvoir étudier la phase précoce et la phase tardive de la prise de contraste. Dans ces conditions, il n'est pas possible d'obtenir une apnée des patients. Lorsque l'acquisition est faite dans 2 dimensions et que le mouvement se décompose sur les 3 dimensions, il devient difficile de recalcr les images, le mouvement apparaissant dans le plan mais également hors du plan. La simulation numérique réalisée illustre bien les artefacts apparaissant alors avec des méthodes de recalage 2D. En effet, malgré une bonne estimation du mouvement apparent, le mélange d'images issues de plusieurs plans de coupe différents entraîne d'importants artefacts et des effets de volume partiel. De tels artefacts sont visibles également *in vivo*, surtout lorsque que le plan de l'image traverse beaucoup de petites structures telles que les vaisseaux ou les petites lésions.

Notre méthode de sélection d'images *a posteriori* permet l'analyse simultanée de deux plans correspondant aux plans des positions extrêmes atteintes lors de la respiration : le maximum d'inspiration et le maximum d'expiration. L'identification de ces plans est possible grâce au bon échantillonnage temporel réalisé par les échographes. Une étude a été réalisée par simulations pour déterminer l'influence de ce paramètre sur l'efficacité de la méthode. Celle-ci a montré que le taux d'échantillonnage minimum pour sélectionner correctement les images avec cette méthode doit être 5 fois supérieur à la fréquence du mouvement respiratoire, soit approximativement 1,5 Hz, ce qui est aisément faisable en échographie.

La méthode repose sur deux hypothèses : l'indépendance des phénomènes de perfusion et de respiration et le fait que les organes atteignent toujours les mêmes positions extrêmes d'un cycle respiratoire à l'autre.

La première hypothèse n'est pas toujours vérifiée dans les acquisitions sur patients. En effet, on constate que l'amplitude de la courbe identifiée par ACI dépend de la luminosité moyenne dans l'image. Pour compenser ce problème, la courbe extraite par ACI est étendue entre ses deux enveloppes afin de pouvoir identifier simplement les positions extrêmes. Pour limiter l'influence de la prise de contraste sur l'extraction de la courbe de mouvement, une alternative pourrait être de travailler sur l'image obtenue au mode fondamental (souvent disponible simultanément sur les échographes récents). La prise de contraste induit en effet un plus faible rehaussement en mode fondamental que dans les séquences acquises en mode CPS.

La deuxième hypothèse n'a pu être vérifiée pour toutes les acquisitions. Il est en effet possible que le rythme respiratoire ne soit pas régulier et fasse apparaître des états intermédiaires. Cependant, l'analyse par AFSIM des sous-séquences obtenues permet de vérifier *a posteriori* que cette hypothèse est suffisante et conduit à des résultats plus faciles à analyser.

Etant donné que le mouvement est estimé globalement, des mouvements de sonde réguliers dus au mouvement de la peau sur la zone de contact sont intégrés dans l'estimation du mouvement et donc pris en compte. Dans la pratique, de tels mouvements ne sont pas gênants dans la mesure où ils se reproduisent de façon identique d'un cycle à l'autre. Par contre, si l'angle d'insonation change d'un cycle respiratoire à l'autre, l'hypothèse permettant la synchronisation n'est plus valable et la sélection d'images devient impossible. Cette méthode nécessite donc une position constante de la sonde et de l'angle d'insonation. Un recalage des sous-séquences pourrait être envisagé pour compenser le mouvement respiratoire résiduel et vérifier l'efficacité de la sélection d'images.

Les méthodes de recalage rigide sont inefficaces pour recaler les séquences de perfusion hépatique puisque le modèle sous-jacent d'un recalage 2D rigide est l'invariance des structures dans l'image. Cette invariance n'est pas respectée dans les séquences analysées à cause de deux phénomènes : la variation de l'intensité des pixels due à la prise de contraste, et les mouvements hors du plan de l'image qui modifient la forme des structures dans l'image. La prise en compte de ces deux

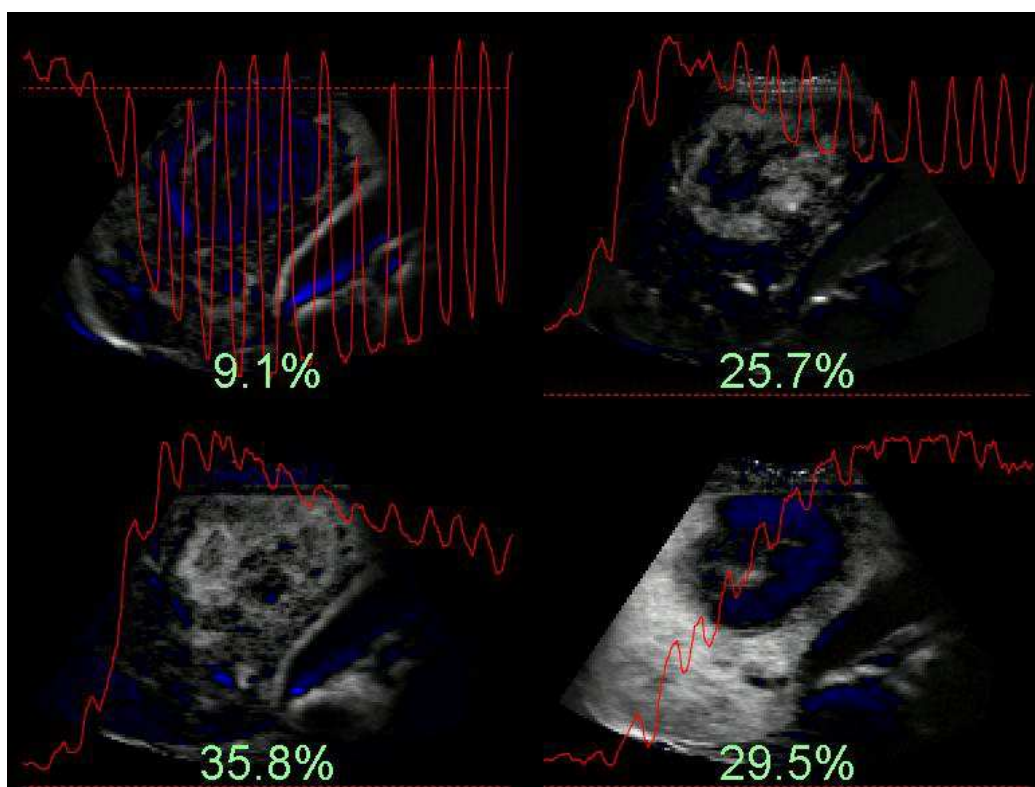
phénomènes nécessiterait un modèle beaucoup plus complexe pour estimer une variation de forme continue dans l'espace.

Notre méthode de sélection d'images semi-automatique vise à estimer globalement les extrema du cycle respiratoire. Une méthode basée sur l'étude de la variation d'un petit groupe de pixels situés à l'interface d'une structure en mouvement et relativement invariante à la prise de contraste (par exemple le diaphragme ou les bords de la vésicule biliaire) a été envisagée comme première solution. Mais, on est vite confronté à deux problèmes majeurs : tout d'abord une forte dépendance de l'estimation du mouvement par rapport à la zone d'intérêt choisie, et ensuite, le placement automatique d'une telle région d'intérêt dans une image n'est pas aisé. C'est pourquoi une estimation globale du mouvement par ICA a été préférée et semble plus stable.

Concernant l'ACI et l'AFSIM, on peut constater que ces deux méthodes sont très proches. Elles recherchent une combinaison linéaire d'un nombre réduit de facteurs. Le critère et la méthode pour l'optimiser ne sont pas les mêmes dans les deux cas. En outre l'AFSIM optimise le critère à la fois dans le domaine spatial et temporel, là où fastICA ne peut optimiser que l'un des deux. Néanmoins, ces méthodes sont toutes les deux basées sur le principe de la décomposition de la séquence d'images sur une base orthogonale, puis d'une analyse oblique dans cette sous-base. La différence essentielle réside dans le critère optimisé : indépendance (via la notion de negentropie) pour séparer le mouvement de la prise de contraste, et positivité (et exclusivité des images) pour identifier des composantes cinétiques.

Le critère d'indépendance, s'il a un sens pour le mouvement physiologique, n'est pas adapté pour identifier les cinétiques de perfusion, ses images et décours temporels ne supportant pas de contraintes de positivité. D'un autre côté, l'AFSIM n'est pas pertinente pour identifier le mouvement respiratoire, puisque cette cinétique peut être négative, et par ailleurs, aucune contrainte d'indépendance ne peut être appliquée.

On peut alors imaginer une méthode hybride appliquant à la fois une contrainte d'indépendance entre un facteur 'mouvement' d'une part et les facteurs 'perfusion' d'autre part, et une contrainte de positivité et d'exclusivité placée sur les courbes et les images des facteurs 'perfusion' (la composante mouvement ayant nécessairement un poids ou un décours temporel négatifs par endroits). Une tentative de séparation du mouvement par AFSIM est présentée Figure VI-15.



**Figure VI-15 : AFSIM d'une séquence de perfusion hépatique sous contraintes spécifiques (patient 4).**

**Aucune contrainte sur la première composante, positivité sur les courbes et les images, exclusivité sur les images sur les 3 dernières.**

Les contraintes de positivité et d'exclusivité ont été appliquées seulement sur les 3 dernières composantes représentant les facteurs de perfusion. Aucune contrainte n'a été explicitement appliquée sur le premier facteur. D'après cet essai, on pourrait penser qu'une solution est atteignable en intégrant la contrainte d'indépendance, mais on se heurte à certaines limitations.

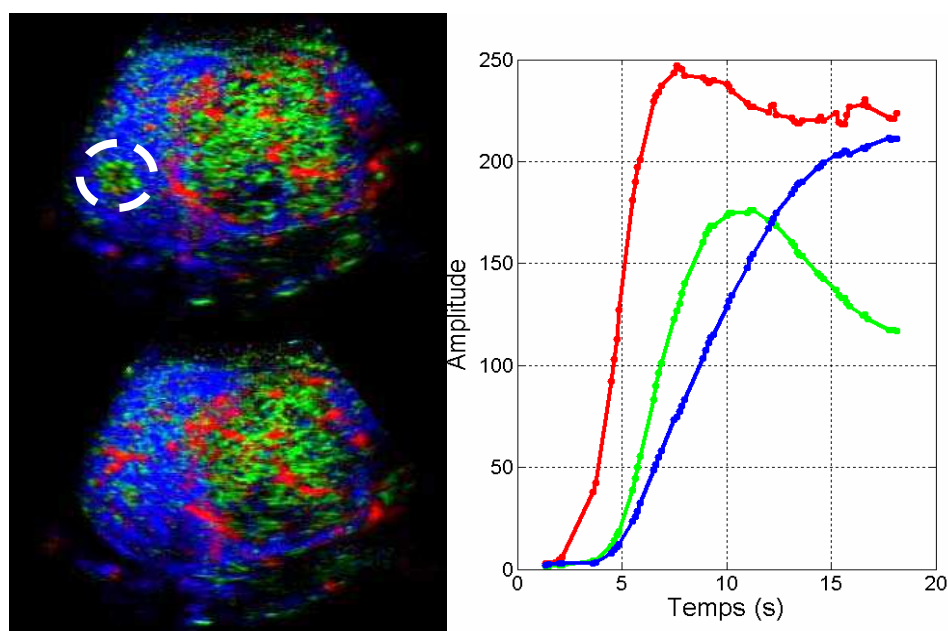
En effet, un tel critère reste difficile à estimer de manière stable, et par ailleurs, on retrouverait le problème de l'effet de volume partiel apparaissant lorsque l'on tente d'analyser globalement un jeu de données contenant des structures variant d'un plan de coupe à l'autre. On ne peut donc pas s'affranchir d'une séparation du jeu de données en deux sous-ensembles différents si on veut éviter les effets de volume partiel et l'oscillation des courbes de perfusion.

La normalisation de la courbe d'ACI relative au mouvement reste un point délicat, notamment au début de la séquence, avant l'arrivée du produit de contraste. Mais, comme cette période de la séquence n'est pas cruciale pour l'étude des cinétiques de prise de contraste, cela ne constitue pas un problème majeur. L'emploi de seuils à 5% est assez sélectif, mais c'est un compromis qui permet de retenir suffisamment

d'images sans introduire trop de mouvement résiduel dû à une sélection trop large. En utilisant l'approche en deux plans, environ un tiers des images de la séquence originale peuvent être conservées, permettant ainsi l'étude des cinétiques de perfusion, et la séparation de celles qui ne sont décalées que de quelques secondes. Cette méthode montre que l'étude de la perfusion hépatique est possible chez des patients respirant de manière régulière. Ce point est important car cela permet de dépasser une limitation bien connue des études de perfusion hépatique. Par exemple, dans une étude précédente [81] il a été demandé aux patients de tenir l'apnée, et les séquences où cette condition n'a pu être remplie ont dû être retirées de l'étude. De plus l'apnée ne signifie pas forcément l'immobilité des organes : juste avant la fin de l'apnée, un mouvement du diaphragme peut être observé, le patient reprenant sa respiration peu de temps après.

Notre stratégie requiert à l'opposé que l'apnée ne soit pas tentée : la reprise du mouvement respiratoire entraînant de multiples changements de plan, l'hypothèse des positions extrêmes identiques n'est plus valide. Il convient donc de demander au patient de conserver une respiration libre, aussi régulière que possible.

La perte d'information représentée par la sélection des images n'empêche pas une différenciation correcte des lésions. En effet, les cinétiques extraites correspondent à celles décrites dans les études cliniques précédemment publiées [81]. En outre, la séparation de la séquence en deux sous-séquences, correspondant à deux plans différents, a permis d'identifier des lésions n'apparaissant que de manière alternative dans la séquence (Figure VI-16).



**Figure VI-16 : Cas de métastases hépatiques (patient 6).**  
**Mise en évidence d'une métastase sur l'un des deux plans de coupe extrême de la séquence (entouré en blanc).**

La plupart des études portent actuellement sur la phase artérielle précoce, mais notre approche devrait permettre d'étendre facilement l'étude des courbes de prise de contraste aux phases portales et tardives.

L'arrivée des techniques d'acquisition 3D en échographie devrait permettre de compenser les problèmes de mouvement hors du plan par recalage 3D. Néanmoins, il restera toujours le problème de la variation des niveaux de gris due à la prise de contraste. La synchronisation respiratoire proposée par notre technique pourrait avoir un intérêt dans ces conditions.

Cet algorithme constitue un premier pas nécessaire pour la quantification de la perfusion en échographie de contraste hépatique. L'application de cette technique pour les autres organes abdominaux est assez directe. Une première étude sur la perfusion rénale a déjà montré des résultats encourageants.

Une autre application à envisager concerne le petit animal. L'échographie figure comme un outil adapté et relativement peu onéreux pour l'imagerie du petit animal. L'application de produit de contraste pour le suivi de la perfusion chez le petit animal commence à être employée.

Le mouvement respiratoire de la souris est de faible amplitude mais peut entraîner une incertitude sur les mesures. Comme il est difficile d'obtenir une apnée de la part



d'une souris, notre méthode de synchronisation sur la respiration semble avoir une application directe chez le petit animal.

## ***VI.2 Adaptation au petit animal : définition d'un nouveau critère***

Le mouvement respiratoire est difficilement évitable pour des souris vivantes, une technique de synchronisation semble nécessaire pour une mesure précise des prises de contraste chez le petit animal.

### ***VI.2.1 Introduction : défauts de l'algorithme original***

La méthode de sélection des images est basée sur l'algorithme *fastICA* développé par Hyvärinen et al [77]. Cet algorithme propose des solutions stables pour les échographies hépatiques, mais dans le cas des études de perfusion chez le petit animal, une instabilité de l'algorithme a pu être mise en évidence. *FastICA* identifie des composantes indépendantes correspondant à un minimum local de la fonction de negentropie. L'algorithme *fast-fixed point* [78] utilisé semble identifier des minima locaux différents suivant l'initialisation de l'algorithme. Ce risque a été identifié par les inventeurs, qui ont alors proposé une méthode basée sur la répétition des estimations (ICASSO) afin d'estimer une solution qui ne soit pas un minimum local [82]. Cette approche semble efficace, mais impose des temps de calcul beaucoup plus longs, puisque l'algorithme *fastICA* est répété plusieurs fois. De ce fait, cette méthode perd un peu de son intérêt par rapport à des algorithmes plus lents tels que *runICA* [76].

Le principe de l'indépendance entre le mouvement respiratoire et la prise de contraste est toujours pertinent mais semble difficile à exploiter concrètement dans les séquences d'images.

L'*a priori* concernant la fréquence de la respiration n'apparaît qu'après la phase d'identification des composantes indépendantes. L'idée a donc été de développer un nouveau critère, basé sur la fréquence attendue du mouvement respiratoire, à partir d'une analyse globale des cinétiques, réalisée par ACP. Cet algorithme décompose d'abord la séquence en composantes principales, et combine linéairement les différentes composantes afin de maximiser l'énergie concentrée dans la bande de fréquence supposée contenir le mouvement respiratoire. Cette méthode a été testée sur des séquences de perfusion rénale, sur le modèle murin de tumeur de Wilms dont les conditions d'acquisition sont détaillées chapitre IV.

## VI.2.2 Méthodes

L'algorithme d'estimation de la composante respiratoire a été modifié et est présenté ci-dessous. Les prétraitements appliqués les mêmes que ceux employés pour l'extraction de la composante respiratoire chez l'homme, à ceci près que dans ce protocole on dispose de deux images différentes. L'image fondamentale sera exploitée pour identifier le mouvement respiratoire, l'image CPS pour exploiter l'information de perfusion.

Les séquences recueillies sont donc divisées en deux jeux de données : une séquence comprenant les images acquises au mode fondamental et une seconde comprenant les images acquises au mode CPS. L'estimation du mouvement se fait dans la séquence fondamentale, la correction de mouvement est alors réalisée dans la séquence CPS, et les mesures de prise de contraste y sont effectuées.

### VI.2.2.a Algorithme de sélection d'images basé sur l'optimisation d'un critère fréquentiel

L'algorithme décompose les  $p$  décours temporels de la séquence  $S(p,t)$  par ACP.

L'algorithme recherche alors les poids  $\eta(i)$  à affecter aux  $i$  premières composantes principales  $U_i(t)$  pour obtenir une résultante  $R(t)$  dont l'énergie dans la bande de fréquence  $[freq\_max, freq\_min]$  est maximale. La résultante s'exprimant comme :

$$R(t) = \eta(1).U_1(t) + \eta(2).U_2(t) + \eta(3).U_3(t) + \dots + \eta(i).U_i(t) \quad \text{Équation VI-16}$$

Les décours temporels associés  $U_i(t)$  sont normalisés comme suit :

$$U_i^*(t) = \frac{U_i(t)}{\|U_i(t)\|} \quad \text{Équation VI-17}$$

Une fonction de coût  $Q$  est alors définie comme la somme de l'énergie des composantes ACP normalisées  $U_i^*(t)$ , pondérées par un paramètre  $\eta(i)$  dans la bande de fréquence  $[freq\_max, freq\_min]$  :

$$Q = \sum_{i=1}^{i_{lim}} \left[ \sum_{freq\_min}^{freq\_max} \left\langle TF(\eta(i) \cdot U_i^*(t)) \right\rangle^2 \right] \quad \text{Équation VI-18}$$

Les composantes ACP retenues pour ce calcul vont de  $i=1$  à  $i_{lim}$ , dernière composante améliorant significativement le critère. Le but est de trouver le vecteur de paramètre  $\eta$  maximisant  $Q$ .

Cette optimisation est réalisée de manière itérative en calculant successivement le poids  $\eta(i)$  à appliquer à chaque composante, en commençant par les composantes de plus fort poids (ou valeur propre associée) et en s'arrêtant lorsque le poids à affecter est nul.

Le choix des fréquences minimum et maximum est réalisé en 2 temps. Dans un premier temps, la combinaison des composantes ACP est calculée pour maximiser le spectre dans la fréquence 2-4MHz. Puis la fréquence cible est affinée en recherchant la fréquence ayant un pic dans cette fenêtre  $f_{centre}$ . Les bornes définitives sont placées à 10% autour de cette fréquence ( $f_{min}=0.9*f_{centre}$  et  $f_{max}=1.1*f_{centre}$ ), et l'algorithme est relancé après cette précision des bornes.

#### *VI.2.2.b Adaptation aux séquences d'images du petit animal*

Dans les séquences d'images du petit animal que nous avons étudiées, il existe un mouvement cardio-vasculaire (lié à l'artère rénale) non négligeable, à la différence des acquisitions chez l'homme. Celui-ci perturbe la sélection d'images avec les deux critères.

Pour pallier à ce problème, une région d'intérêt a été située dans une zone où seul le mouvement respiratoire est prédominant. Le protocole d'acquisition étant assez strict, cette zone est toujours située au même endroit. Il n'est donc pas nécessaire de la replacer manuellement pour chaque séquence, et peut donc être utilisée pour estimer la fréquence respiratoire.

#### *VI.2.2.c Sélection des images*

Le principe de sélection d'images est le même que celui présenté ci-dessus. La dimension de la fenêtre d'identification des positions extrêmes est adaptée à la fréquence respiratoire de la souris.

#### *VI.2.2.d Evaluation de l'efficacité de la sélection par segmentation du sinus*

Afin de définir un critère le plus objectif possible de l'efficacité de la sélection d'images, la mesure de la surface du sinus du rein sur les images paramétriques a été effectuée.

Cette zone ne prend pas le contraste, et donc peut être vue sur des images paramétriques d'intensité maximale. Pour cette image paramétrique, lorsqu'il y a un mouvement respiratoire, celui-ci entraîne une disparition des zones de faible prise de

contraste au profit de celles de forte prise de contraste (voir §IV.2.2.a). Ainsi, à cause du mouvement respiratoire, la zone du sinus du rein ne prenant pas le contraste est systématiquement sous-estimée dans les images d'intensité du pic. La compensation de mouvement permet d'approcher la véritable taille du sinus dans les images du maximum d'intensité, dans les deux sous-séquences. La zone du sinus a donc été délimitée manuellement dans cette image paramétrique avant et après sélection d'images. L'augmentation de la surface obtenue, convertie en  $\text{cm}^2$  d'après les indications de l'échographe, a été utilisée comme index d'efficacité, et permet de déduire l'augmentation de résolution sur ce type d'image. En outre, si une seule image est mal sélectionnée, elle va tout de suite polluer l'image paramétrique. Ce critère est donc très sensible aux erreurs de sélection d'images, même sur une seule image.

### VI.2.3 Résultats

La méthode a été appliquée à 21 acquisitions d'échographies de contrastes réalisées en bolus. Deux acquisitions ont été retirées de l'étude, un mouvement de la souris ayant été observé lors de l'injection du PCUS.

La compensation a été jugée satisfaisante visuellement dans les 19 séquences restantes. La respiration moyenne estimée pour les souris est de l'ordre de 2,5Hz ( $\pm 0,30$ ), l'amplitude moyenne du mouvement dans le plan de l'image de 0,10cm ( $\pm 0,05$ ).

Les surfaces des sinus avant et après compensation de la respiration ont été calculées et comparées. Un exemple est présenté Figure VI-17.

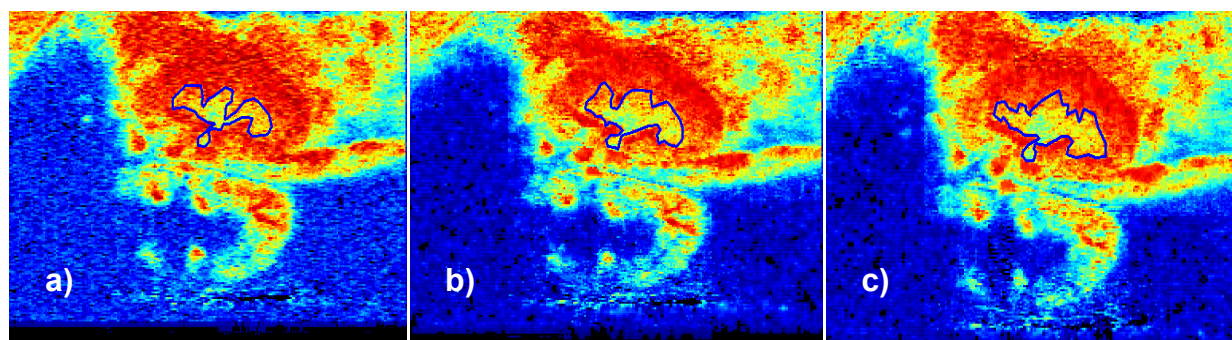


Figure VI-17 : Délimitation du sinus sur la carte d'intensité du maximum (PA-BS-1).

- a) Image calculée à partir de la séquence originale,
- b) Image calculée sur la sous-séquence des maxima de respiration,
- c) Image calculée sur la sous-séquence des minima de respiration.

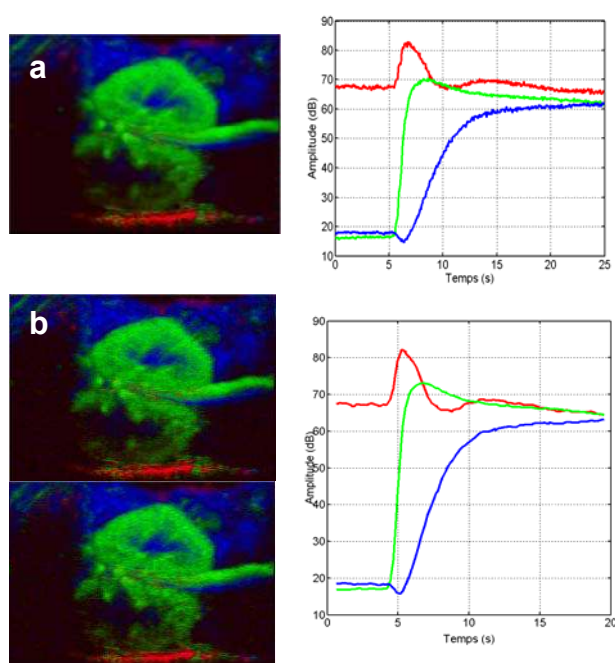
On observe à chaque fois une augmentation de la surface du sinus après compensation du mouvement.

La surface moyenne mesurée avant correction est de  $0,42 \text{ cm}^2 (\pm 0,09)$  et s'élève à  $0,55 \text{ cm}^2 (\pm 0,11)$  et  $0,54 \text{ cm}^2 (\pm 0,10)$  dans les séquences du maximum et du minimum de respiration, respectivement. L'augmentation moyenne de la surface pour chaque acquisition est de 33% et 31% pour les séquences du maximum et du minimum respectivement.

Ceci s'explique par la diminution des effets de volume partiel dans les cartes paramétriques d'intensité du maximum. Les cartes paramétriques sont donc interprétables de manière plus précise. La petite différence de surface du sinus entre les séquences du minimum et du maximum est essentiellement due au fait que l'on n'observe pas le même plan d'image.

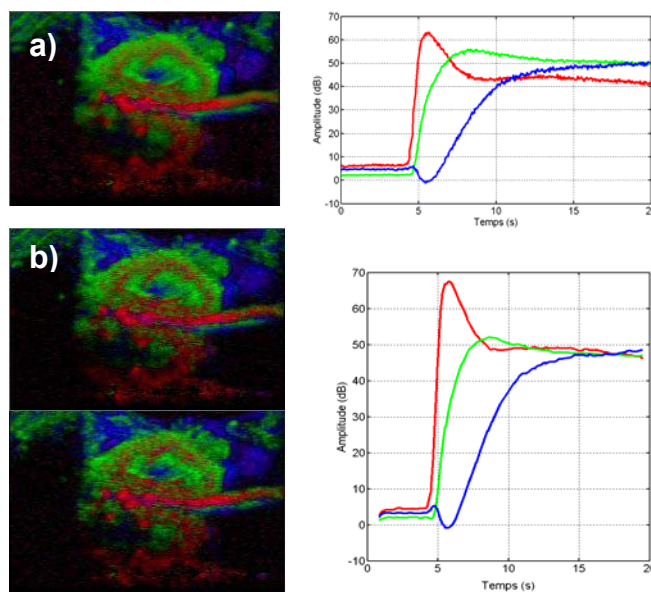
L'intérêt de la sélection d'images se retrouve dans l'analyse par AFSIM que l'on peut faire sur les séquences recalées.

La Figure VI-18 montre la différence sensible qu'il y a entre l'AFSIM sans synchronisation sur la respiration (présentée chapitre IV) et après synchronisation des images. Les décours temporels présentent moins d'oscillations, et l'image trichrome associée est légèrement moins floue.



**Figure VI-18 : Analyse par AFSIM d'une séquence de perfusion rénale chez la souris (PA-BS-1).**  
**a) avant sélection de images**  
**b) après sélection de images**

De plus la soustraction de l'image de base devient possible puisque le mouvement est compensé. Comme cela a été exposé chapitre V, cette soustraction permet une meilleure séparation des cinétiques de prise de contraste, ce qui est confirmé dans la Figure VI-19. La zone tumorale, notamment, apparaît plus clairement à la surface du cortex à gauche.



**Figure VI-19 : AFSIM de la même séquence, après sélection d'images et soustraction de l'image de base (PA-BS-1).  
a) sans synchronisation  
b) après sélection d'images**

#### VI.2.4 Discussion sur l'adaptation au petit animal

Le nouveau critère introduit pour exploiter l'*a priori* concernant la fréquence du mouvement respiratoire permet d'identifier correctement ses deux positions extrêmes. Cette méthode permet donc de réduire les effets de volume partiel dans les images paramétriques, ainsi que les oscillations observées sur les décours temporels de la séquence.

Le mouvement respiratoire de la souris est d'amplitude réduite (de l'ordre de 1mm dans le plan de l'image), mais ramené à la résolution spatiale des images, celui-ci n'est pas négligeable, car il approche la taille de certaines structures biologiques. Ainsi l'artère rénale (qui apparaît en rouge dans les images d'AFSIM, à droite) a un diamètre de cet ordre de grandeur. Le mouvement respiratoire a donc un effet important sur toute mesure sur cette région, notamment lorsque l'utilisateur cherche à mesurer la fonction d'entrée artérielle pour l'estimation de la perfusion par déconvolution ou modélisation compartimentale.

Une correction du mouvement respiratoire est donc indispensable pour les études de perfusion du petit animal. En effet, si les effets de masquage sont importants, leur détection et leur éventuelle compensation nécessitent une absence de mouvement.



### **VI.3 Perspectives**

Ce chapitre a présenté deux approches basées sur le principe de la synchronisation pour compenser le mouvement respiratoire.

Les deux méthodes font l'hypothèse que les organes atteignent les mêmes positions extrêmes au cours du cycle respiratoire. Un mouvement irrégulier constitue une limite commune aux deux méthodes, puisque l'hypothèse de base n'est plus vérifiée, et qu'il n'existe pas de moyen objectif, dans les séquences d'images, d'estimer la position du plan de coupe.

Les deux méthodes présentées suppriment également les images des phases transitoires du mouvement respiratoire plutôt que de tenter un recalage.

Par contre elles diffèrent au niveau du critère retenu pour identifier une courbe reflétant le mouvement respiratoire.

L'hypothèse d'indépendance statistique entre perfusion et mouvement est toujours valable pour les examens de perfusion du petit animal. Le problème se situe au niveau de l'estimation de l'indépendance. Ceci tient à l'initialisation aléatoire de l'algorithme, mais dépend également de la fonction de contraste utilisée. Enfin, l'indépendance entre les composantes peut ne pas être complète et il est possible qu'il existe alors plusieurs solutions proches, qui seront retenues suivant l'initialisation de l'algorithme.

L'évaluation par l'algorithme ICASSO des composantes indépendantes montre qu'effectivement l'algorithme fastICA étant initialisé de manière aléatoire, l'optimisation du critère d'indépendance avec certains jeux de données ne converge pas vers la même solution suivant l'initialisation. La répétition du nombre d'estimation permet alors de définir les meilleures solutions de manière plus stable. Mais on perd alors le principal intérêt de l'algorithme qui est sa rapidité d'exécution.

Le choix d'un critère utilisant une information *a priori* moins difficile à estimer, à savoir la fréquentiel, a donc été envisagé, afin d'éviter une complexité théorique et pratique trop grande.

Le critère fréquentiel est plus simple à appréhender que la notion d'indépendance statistique et plus rapide à calculer. Il n'y a pas de phase d'identification du nombre de composantes à estimer. Par contre, cette approche nécessite de placer une zone d'estimation du mouvement dans l'image, pour éviter l'influence du mouvement cardio-vasculaire dans ces séquences d'images.

Dans le cas des échographies hépatiques, le mouvement cardio-vasculaire ne pose pas de problème, et la composante respiratoire qui est dominante, apparaît de manière nette dans l'une des trois premières composantes de l'ACP, alors que dans le rein de la souris, il rend l'algorithme instable. Enfin, ce critère fonctionne bien notamment lorsqu'on dispose de l'image fondamentale, ce qui n'est pas le cas dans nombre d'applications cliniques.

Il reste à valider ce critère fréquentiel sur les acquisitions hépatiques, afin de vérifier que la prise de contraste ne perturbe pas l'identification d'une composante respiratoire.

En l'état, le critère d'indépendance statistique a été validé sur un échantillon de 11 patients, ce qui représente une première évaluation mais devra être confirmé sur un plus grand nombre d'études. Le critère fréquentiel a pu être validé, sur 19 séquences et nécessite également une validation sur un plus grand nombre d'acquisitions.

Une validation de ces deux méthodes pourrait être poursuivie acquérant une mesure externe du mouvement respiratoire, même si ce signal ne constitue qu'une mesure indirecte et en surface du mouvement des organes abdominaux. Néanmoins, si plusieurs types de capteurs ont été développés et évalués pour la radiothérapie [74], il n'en existe pas de disponible sur les appareils cliniques. La validation pourrait par contre se faire plus facilement sur des appareils dédiés au petit animal et disposant de ce type capteurs (le Vevo 660 de VisualSonics par exemple).

Cette méthode de sélection d'images peut théoriquement s'appliquer à n'importe quel organe affecté d'un mouvement respiratoire. Chez l'homme, la faisabilité a été démontrée pour le foie, et des études préliminaires ont été réalisées sur le rein avec succès. On peut donc envisager une extension à d'autres organes abdominaux tels que la rate par exemple.

L'application au coeur serait une perspective intéressante pour la détection et la compensation du mouvement respiratoire dans les séquences de perfusion myocardique en échographie.



## **VII Modélisation de l'atténuation et de la rétrodiffusion harmonique du PCUS en échographie clinique**

Les phénomènes de masquage dus au PCUS ont été mis en évidence dans le Chapitre IV. La complexité de ces phénomènes rend difficile leur estimation à partir du signal observé dans l'image. On a vu que c'était impossible en imagerie paramétrique conventionnelle. Le modèle proposé par l'AFSIM, basé sur l'hypothèse d'une combinaison linéaire de plusieurs courbes principales, n'est pas non plus adapté pour décrire un phénomène dont la forme et l'amplitude varient en chaque point en fonction des caractéristiques des points situés en amont.

Une modélisation plus précise des artefacts de masquage et de destruction doit donc être envisagée pour les simuler et les compenser.

Si l'oscillation d'une bulle de PCUS induite par une onde acoustique est de plus en plus précisément modélisée [37, 39, 40, 83, 84], il est difficile de l'étendre à une population de bulles réparties dans un tissu biologique. Ainsi, l'extrapolation directe des résultats sur bulle unique à une population de bulles impose de supposer que l'interaction entre les micro-bulles est nulle. Ceci suppose donc de travailler à de faibles concentrations, pour que la distance entre chaque bulle respecte cette hypothèse. Il semble pourtant qu'en pratique clinique, les concentrations employées (de l'ordre de  $10^5$   $\mu$ bulles par ml pour le Sonovue) ne correspondent pas à cette hypothèse. Outre la radiation d'ondes ultrasonores d'une bulle à une autre, des phénomènes de coalescence entre les bulles peuvent apparaître [40]. Les bulles n'oscillent pas dans un ensemble liquide sans contraintes, celles-ci étant souvent confinées dans une structure vasculaire qui, lorsque le flux est relativement faible, est étroite (micro-vaisseaux) ou inversement, plus large dans les artères où le flux est beaucoup plus important (de l'ordre de 250ml/min pour les carotides). La pression du sang environnant change suivant la structure vasculaire considérée, et suit les variations de pression cycliques dues au rythme cardio-vasculaire (dont l'influence sur la mesure de perfusion a pu être explorée par Li et al [85]).

Une limitation plus pratique à une exploration rigoureuse des interactions bulles/onde de pression est la nécessité de disposer de moyens de mesure à l'échelle du phénomène exploré. Si l'on veut connaître précisément le comportement d'une bulle, ses oscillations ou la façon dont la forme de l'onde est affectée, un banc de mesure

calibré, des transducteurs bien caractérisés et des conditions expérimentales très éloignées de la pratique clinique sont nécessaires.

Notre objectif étant de proposer des solutions applicables en clinique implique que la caractérisation a été faite au niveau des images et non des signaux recueillis par la sonde.

Le problème a donc été abordé de manière phénoménologique. Le but est de décrire les cinétiques observées dans les séquences en proposant une estimation des phénomènes artefactuels.

Pour ce faire, un modèle numérique simple basé sur quelques hypothèses et observations dans les images cliniques est proposé. Des expériences *in vitro* ont été réalisées pour déterminer les ordres de grandeur des paramètres du modèle, mais également pour étudier la variance des mesures avec un échographe clinique dans des conditions contrôlées. Enfin, le modèle a été adapté pour la détection et la modélisation des phénomènes d'atténuation pour certains cas particuliers rencontrés en échographie clinique. Une correction a été proposée et appliquée de façon préliminaire à une donnée de perfusion cérébrale.

## ***VII.1 Modèle numérique***

Pour simuler les effets de masquage du produit de contraste, un modèle numérique simplifié décrivant les interactions entre produit de contraste et onde ultrasonore est proposé. Les interactions prises en compte concernent d'une part, l'influence de l'intensité de l'onde incidente sur la destruction du PCUS, et d'autre part, la variation de l'atténuation du mode fondamental et de la rétrodiffusion harmonique en fonction de la concentration du PCUS et de l'amplitude de l'onde incidente. Les paramètres retenus ne suffisent pas à décrire dans leur intégralité les nombreux facteurs influençant la réponse harmonique, mais devraient permettre d'expliquer l'essentiel des artefacts de masquage et de destruction observés.

### ***VII.1.1 Hypothèses sur les interactions de l'onde ultrasonore avec le produit de contraste***

Cette partie détaille les hypothèses employées pour définir le modèle, en considérant que la fréquence de l'onde incidente est fixe.

#### ***VII.1.1.a Atténuation***

Tout d'abord on supposera que l'atténuation est fonction de la concentration bien sûr, mais dépend également de l'intensité incidente. En effet, l'influence de la pression du liquide environnant les micro-bulles a déjà été remarquée [37, 38, 83, 84, 86], et l'influence de l'intensité de l'onde incidente a été explorée pour quelques PCUS [35, 36, 39, 87, 88]. Les forts index mécaniques utilisés en échographie cérébrale justifient la prise en compte de ce paramètre, qui est probablement à l'origine du masquage observé. En effet, à concentrations équivalentes, les échographies hépatiques (index mécanique 0,1) ne présentent pas de masquage aussi marqué qu'en échographie cérébrale (index mécanique 1,8).

Dans un premier temps, l'atténuation de l'onde fondamentale sera supposée équivalente à celle de l'onde harmonique rétrodiffusée. La validité de cette approximation dépend du PCUS employé. D'après les références, pour le Sonovue la variation d'atténuation est de l'ordre de 1dB/cm entre une impulsion centrée à 2MHz et une impulsion centrée à 4MHz, mais cette variation dépend probablement également de la concentration de microbulles et de l'intensité acoustique.

### *VII.1.1.b Rétrodiffusion*

La rétrodiffusion harmonique sera considérée comme étant essentiellement due à l'intensité de l'onde fondamentale incidente et à la concentration de PCUS du volume considéré [43, 89-91]. De nombreux travaux font implicitement l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre l'intensité de l'onde acoustique rétrodiffusée et la concentration du PCUS. Mais pour les nouveaux modes de détection, notamment ceux basés sur la modulation d'amplitude, une telle hypothèse n'est pas nécessairement valide. L'amplitude de l'onde incidente a également un effet sur la réponse harmonique d'un ensemble de microbulles de contraste qu'il convient de prendre en compte [35, 36, 86, 87]. Par contre, la part de rétrodiffusion d'ondes harmoniques due aux harmoniques générées par la propagation de l'onde ultrasonore (dans les volumes traversés en amont) est négligée.

### *VII.1.1.c Destruction*

On supposera que le phénomène de destruction est essentiellement dû à l'intensité de l'onde fondamentale incidente. Il a été démontré dans quelques publications que non seulement l'intensité acoustique de l'onde incidente a un rôle dans la destruction des microbulles, mais également la taille des microbulles (effet variable selon la fréquence centrale de l'impulsion envoyée) [41, 42, 92]. En toute rigueur il conviendrait donc de prendre en compte la distribution en taille du PCUS injecté, mais dans un premier temps l'hypothèse de destruction d'une fraction constante du nombre de bulles à une intensité donnée sera posée.

Ces hypothèses visant à modéliser l'interaction de l'onde ultrasonore avec un nuage de micro-bulles de contraste sont très simples et sans doute partiellement éloignées de la réalité. Mais elles constituent des hypothèses minimales faciles à vérifier. La validité de chacune de ces hypothèses et leur degré de fiabilité pouvant être plus facilement étudié une fois que les ordres de grandeurs des différents phénomènes sont établis.

## *VII.1.2 Description*

La Figure VII-1 illustre ce modèle numérique ainsi que les grandeurs étudiées.

Chaque volume élémentaire transmet l'onde incidente au volume suivant ( $n+1$ ). Chaque volume réfléchit également l'onde incidente. Dans ce modèle on ne considère que l'onde harmonique de puissance  $P_r'$  retournée vers le capteur, l'onde

fondamentale n'étant pas imagée en mode harmonique en général. Cette onde  $Pr_n'$  rétrodiffusée va également être atténuée par les volumes qu'elle doit traverser au retour pour atteindre le capteur ( $Pr_n$ ). Le signal affiché par l'échographe en mode linéaire est proportionnel à cette puissance. Les propriétés d'atténuation et de rétrodiffusion sont liées à la concentration du PCUS. Cette concentration varie en fonction du comportement hémodynamique des tissus, mais également en fonction de l'intensité acoustique incidente. En effet, celle-ci peut induire une destruction du PCUS qu'il conviendra de modéliser.

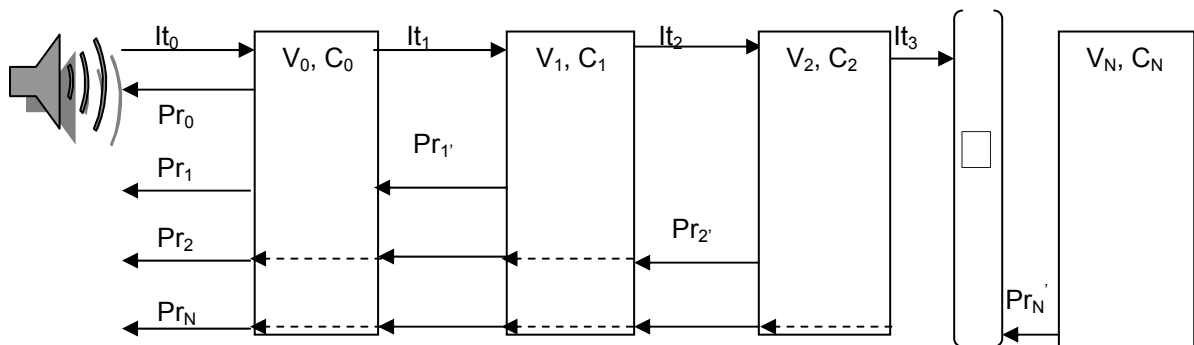


Figure VII-1 : Modélisation de la propagation de l'onde ultrasonore dans l'image.

Ce modèle de propagation nécessite la caractérisation de plusieurs phénomènes :

- Le phénomène de rétrodiffusion harmonique, ou dans quelle mesure une onde incidente fondamentale rencontrant un volume de PCUS va générer une onde harmonique. Ce phénomène intègre les caractéristiques du mode d'imagerie et les prétraitements spécifiques propres à l'échographe employé.
- Le phénomène d'atténuation, à savoir dans quelle proportion l'onde incidente est atténuée à travers un volume donné lors du trajet aller mais également lors du trajet retour.
- Le phénomène de variation de la concentration de PCUS du volume considéré, dû aux phénomènes destructifs d'une part et à la variation de concentration due à la perfusion d'autre part.



### VII.1.3 Formulation et notations

Pour exprimer les variations des niveaux de gris mesurés dans l'image et les relier aux signaux acoustique mesurés, il convient de définir les notations utilisées dans le modèle numérique.

#### VII.1.3.a Formulation en mode linéaire et espace continu

A chapitre III, on a vu que l'on pouvait exprimer l'intensité affichée par l'échographe en mode linéaire  $R(x)$  sous la forme :

$$R(x) = S_0 \cdot b(x) \cdot e^{-2 \int_{x_0}^x a(u) du} \quad \text{Équation VII-1}$$

avec  $S_0$  le signal proportionnel à la puissance acoustique de l'onde générée par la sonde, et  $a(x)$  la fonction décrivant l'atténuation en fonction de la profondeur  $x$ .

Dans notre cas, l'intensité affichée est directement reliée à la puissance du mode harmonique, puisque seul celui-ci est imagé.

On considérera donc que  $R(x)$  est proportionnel à la puissance harmonique atteignant la sonde et  $S_0$  proportionnelle à la puissance surfacique de l'onde incidente générée par la sonde, au mode fondamental. Nous noterons donc  $b(x)$ , comme étant le rapport de la puissance de l'onde harmonique rétrodiffusée par le point  $x$  sur l'intensité incidente au mode fondamental  $S(x)$ .

#### VII.1.3.b Formulation dans l'espace discret d'une image convertie en décibels

L'image est affichée en échelle logarithmique et discrétisée en pixels. Si l'on prend en compte ces deux paramètres, on peut réécrire les équations précédentes en considérant que chaque pixel constitue un volume élémentaire  $V_k$  de profondeur  $\delta x$  et que l'intensité renvoyée vers la sonde est convertie en dB. Le pixel le plus proche de la sonde sera nommé 1 et le plus éloigné  $N$ .

L'intensité incidente sera nommée  $It_0$  et définie comme :

$$It_0 = 10 \cdot \log_{10} \left( \frac{S_0}{S_{ref}} \right) \quad \text{Équation VII-2}$$

$S_{ref}$  étant la puissance utilisée pour normaliser l'expression de la puissance émise.

L'intensité  $Pr_k$  provenant du pixel  $k$  (situé à une distance  $x = k \cdot \delta x$ ) et reçue par la sonde sera alors définie comme :

$$Pr_k = 10 \cdot \log_{10} \left( \frac{R(k.\delta x)}{R_{ref}} \right) \quad \text{Équation VII-3}$$

Avec  $R_{ref}$  la puissance utilisée pour normaliser les puissances acoustiques reçues.

Le modèle numérique considère donc l'image comme le résultat de la propagation de l'onde ultrasonore incidente d'intensité  $It_0$ . Celle-ci va traverser plusieurs volumes ( $V_0$  à  $V_N$ ), et être atténuée par les diffuseurs présents dans chaque volume.

Ainsi en échelle logarithmique, l'intensité mesurée au point  $k$  pourra s'exprimer comme :

$$Pr_k = 10 \cdot \log_{10} \left( \frac{R(k.\delta x)}{R_{ref}} \right), \text{ soit :} \quad \text{Équation VII-4}$$

$$Pr_k = It_0 + 10 \cdot \log_{10} (b(k.\delta x)) - 2 \cdot \sum_{i=1}^{k-1} 10 \cdot \log_{10} (a(i.\delta x)) - 10 \cdot \log_{10} (P_{ref}) - 10 \cdot \log_{10} (S_{ref})$$

La coefficient d'atténuation  $a(x)$  initialement exprimé en Néper/cm, peut s'exprimer en dB/cm à un facteur de conversion près (voir chapitre III). L'atténuation en dB d'un point  $k$  de l'image sera notée :

$$\alpha_k = 4,34 \cdot \int_{(k-1).\delta x}^{k.\delta x} a(u) \cdot du \quad \text{Équation VII-5}$$

Et donc  $P_r$  sera définie à une constante près par :

$$Pr_k = It_0 + B_k - 2 \cdot \sum_{i=1}^{k-1} \alpha_i \quad \text{Équation VII-6}$$

avec  $B_k = 10 \cdot \log_{10} (b(k.\delta x))$  coefficient de rétrodiffusion harmonique en dB.

La constante manquante concerne  $P_{ref}$  et  $S_{ref}$ , paramètres qui ne sont pas fournis par le constructeur.

### VII.1.3.c Variations des paramètres

Par hypothèse, les paramètres mentionnés ci-dessus ( $B$  et  $\alpha$ ) sont supposés varier en fonction de la concentration de produit de contraste au point considéré, mais également en fonction de l'amplitude de l'onde acoustique incidente.

Ainsi la rétrodiffusion harmonique en un point  $B_k$  s'exprimera comme :

$$B_k = f_1(C_k, It_k) \quad \text{Équation VII-7}$$

et l'atténuation du volume  $k$  sous la forme :

$$\alpha_k = f_2(C_k, It_k) \quad \text{Équation VII-8}$$

La destruction du PCUS à un temps  $t$  sera modélisée par la destruction d'une fraction des microbulles. Cette fraction sera nommée  $d$ . La concentration du PCUS au point  $k$  au cours du temps  $C_k(t)$  variera selon une loi du type :

$$C_k(t+1) = C_k(t) \cdot (1 - d(It_n(t))) \quad \text{Équation VII-9}$$

On considérera que ce paramètre  $d$  dépend uniquement de l'intensité incidente  $It_n$ . Sachant que la perfusion dans le volume considéré modifie la concentration au cours du temps également.

#### VII.1.3.d Résolution

La propagation de l'onde ultrasonore dans plusieurs volumes contenant du PCUS doit prendre en compte tous ces phénomènes. Pour résoudre le modèle on calcule donc successivement pour chaque volume et pour chaque temps la variation d'intensité incidente dans le volume considéré, les coefficients d'atténuation et de rétrodiffusion, la puissance rétrodiffusée et la variation de concentration de PCUS, soit le système suivant :

$$\begin{aligned} It_k(t) &= It_0 - \sum_{i=1}^{k-1} \alpha(C_i(t), It_i(t)) \\ Pr_k(t) &= It_k(t) + B(C_k(t), It_k(t)) - \sum_{i=1}^{n-k-1} \alpha(C_i(t), It_i(t)) \\ \text{avec} \\ C_k(t+1) &= C_k(t) \cdot (1 - d(It_n(t))) \end{aligned} \quad \text{Équation VII-10}$$

Il reste à définir dans ce modèle des lois phénoménologiques décrivant la variation de  $\alpha, B, d$  en fonction de la concentration  $C_n$  et de l'onde incidente  $It_n$ .

## ***VII.2 Etat de l'art des expériences de la mesure des propriétés des PCUS et du Sonovue***

La mise au point d'expériences visant à caractériser un PCUS se heurte à plusieurs obstacles techniques, même *in vitro*. De nombreuses expériences ont déjà été montées pour l'étude de divers PCUS. Les propriétés acoustiques du Sonovue sont d'abord présentées. Les données disponibles étant insuffisantes, nous présentons une revue des différents moyens utilisés pour caractériser les PCUS afin de réaliser des mesures *in vitro* pour préciser notre modèle.

### ***VII.2.1 Etat de l'art sur les propriétés du Sonovue***

Pour déterminer les tendances et les ordres de grandeurs de ces lois, les informations sur les propriétés du Sonovue disponibles dans la littérature ont été utilisées.

Il existe peu de données sur les propriétés du Sonovue, du moins si on compare le volume de publications le concernant à d'autres produits tels que l'Optison, l'Albunex ou le Definity. Il existe néanmoins deux publications de référence sur l'exploration expérimentale de ses propriétés. Une première publication précise la forme globale de l'atténuation et de la rétrodiffusion du produit [93], avant qu'une modélisation de l'oscillation de la bulle ne soit proposée par Gorce et al [33], faisant l'hypothèse que l'épaisseur de la coque de la bulle peut être considérée comme constante.

#### ***VII.2.1.a Relation intensité rétrodiffusée/concentration***

La première étude montre que le coefficient de rétrodiffusion à 7 MHz varie linéairement avec la concentration de microbulles, pour une gamme de concentrations proche de celles employées en clinique. Néanmoins, il faut relativiser ce résultat. Tout d'abord, la fréquence utilisée dans les examens cliniques (si l'on excepte les études sur petit animal) est voisine de 2 MHz. Or, comme le montre le second article [33], les propriétés acoustiques des microbulles varient beaucoup en fonction de la fréquence utilisée, la distribution en taille étant déterminante pour le calcul de la réponse acoustique (plus que la concentration). Ensuite, seule la rétrodiffusion en mode fondamental a été investiguée alors que la réponse harmonique seule nous intéresse.

Enfin, la réponse du PCUS aux modes harmoniques récemment développés n'a pas, à notre connaissance, été étudiée de manière spécifique. En effet, si le mode

d'inversion de phase simple est utilisé, *a priori* l'intensité mesurée doit être de l'ordre du double de l'amplitude de la deuxième harmonique générée par une bulle. Par contre avec les modes combinant la modulation d'amplitude à la modulation de phase (mode CPS d'Acuson [47] par exemple), il est plus difficile de déterminer la relation liant l'intensité du signal généré à la concentration de bulles de contraste. Cela est d'autant plus délicat que le détail précis des opérations effectuées sur le signal est rarement disponible. Ces dernières techniques de détection sont donc susceptibles d'induire de fortes non-linéarités dans la réponse du PCUS.

#### *VII.2.1.b Atténuation du signal*

L'atténuation du signal au mode fondamental, à travers une suspension de Sonovue, a été étudiée assez largement dans les deux études citées. Gorce et al [33] ont montré l'influence de la distribution en taille des suspensions de PCUS sur l'atténuation. L'adéquation entre la fréquence de l'onde incidente et la fréquence de résonance des microbulles apparaît comme un point essentiel. Néanmoins, cette dépendance a été étudiée dans le domaine fréquentiel, alors que dans notre cas, la fréquence est fixée. La dépendance de l'atténuation en fonction de la concentration n'a pas été détaillée. Il convient donc de caractériser la dépendance du coefficient d'atténuation par rapport aux gammes de concentration que nous utilisons.

#### *VII.2.1.c Destruction du produit de contraste*

Les effets destructifs de l'onde incidente sur le PCUS ont été explorés pour d'autres PCUS que le Sonovue [41, 42]. Une estimation spécifique de ce phénomène reste indispensable pour déterminer les limites de fonctionnement des études à haut index mécanique.

#### *VII.2.1.d Bilan des données manquantes et stratégie*

Il n'existe pas actuellement de données disponibles dans la littérature sur l'intensité de l'onde harmonique en fonction de l'intensité incidente et de la concentration. De même, il n'existe que peu d'information sur l'atténuation d'un nuage de Sonovue, et aucune information sur sa dépendance à l'intensité incidente. Enfin, il n'existe pas à notre connaissance de données sur la relation entre intensité incidente et taux de destruction de microbulles pour le Sonovue. Ces trois relations devront être explorées de manière expérimentale afin de proposer un modèle réaliste.

### ***VII.2.2 Banc de mesure acoustique ou échographe clinique***

Deux approches sont possibles pour caractériser un PCUS : la première est basée sur un banc de mesure ultrasonore, utilisant des transducteurs simples et acquérant le signal RF directement en sortie de sonde. La deuxième approche consiste à utiliser des échographes cliniques afin de bénéficier de conditions proches de la clinique pour permettre une extension plus facile à ce domaine.

Dans la littérature, la majorité des expérimentations ont été menées à l'aide de bancs de mesure acoustique. Les mesures des coefficients de rétrodiffusion et d'atténuation se font sur le signal extrait, corrigé de la fonction de transfert du transducteur. La mesure est calibrée le plus souvent par une technique dite de substitution. Elle consiste à comparer l'onde reçue après propagation dans l'eau à l'onde reçue après propagation à travers le volume de PCUS [34]. Cette méthode présente plusieurs avantages : la mesure du signal issu de la sonde permet de s'affranchir d'éventuels post-traitements appliqués sur les échographes cliniques. L'utilisation de sondes calibrées en laboratoire permet de relier les tensions mesurées à des valeurs de pression en MPa. Les inconvénients de ce type d'approche sont multiples : tout d'abord les sondes les plus couramment utilisées en laboratoire n'offrent pas de grandes puissances acoustiques et leur focalisation n'est pas contrôlable. Les modes d'imagerie harmonique ne sont pas faciles à implémenter sur de telles structures et nécessitent la conception d'une électronique dédiée (pulse inversion par exemple). Enfin il faut disposer d'un banc permettant de déplacer les points de mesure de manière fiable (il faut par exemple piloter les déplacements avec des moteurs pas à pas de précision).

A l'inverse, le signal issu d'un échographe clinique est difficilement contrôlable. On peut parfois avoir accès au signal linéaire, mais celui-ci n'est pas exempt de compensations (profondeur), la conversion d'intensité affichée en MPa devient hasardeuse. Néanmoins, on se rapproche des conditions d'utilisation clinique, le matériel permettant d'atteindre des index mécaniques élevés, de faire varier la profondeur de focalisation et de disposer de modes harmoniques performants. Sboros et al [44] ont présenté un banc de mesure basé sur un échographe clinique. La difficulté à quantifier le signal affiché est compensée par l'insertion d'un matériel de référence. Ses propriétés acoustiques sont bien caractérisées et permettent de normaliser les mesures sur produit de contraste à cette référence.

### ***VII.2.3 Etudes du PCUS en volume : stratégies pour minimiser la décantation***

Un des difficultés à liées à l'utilisation de PCUS est leur vitesse élevée de décantation [94]. En moins d'une minute on peut déjà observer un dépôt dans la partie supérieure du contenant. Il convient donc d'homogénéiser le PCUS par agitation. Dans nombre de publications, la stratégie consiste à placer le PCUS dans un récipient agité par un barreau aimanté. Néanmoins le réglage de l'agitation reste délicat : trop faible, elle n'empêche pas la décantation, trop forte elle crée un vortex perturbant la mesure. Les études pour caractériser la perfusion *in vitro* au sein d'une cartouche de dialyse ont introduit des systèmes utilisant un flux (en mode ouvert ou fermé). L'avantage de cette approche est de maintenir un bon mélange du PCUS, l'inconvénient est qu'il faut mettre le circuit en flux ce qui soulève d'autres difficultés détaillées (§VII.3.1.a).

### ***VII.2.4 Principes de mesure par rapport à une référence.***

On l'a vu dans les mesures sur banc, la référence est le plus souvent constituée par un réflecteur 'parfait'. L'inconvénient de ce type de réflecteur est qu'il n'est pas toujours aisé de régler l'interface 'parfaitement'. Cela nécessite un matériel précis de mise en position, et également un réflecteur ne produisant que peu d'artefacts (comme par exemple des ondes de surface). Certains auteurs ont alors proposé d'utiliser des matériaux de référence diffusants [95] ou des suspensions de micro-sphères de tailles équivalentes au PCUS [96]. Ces matériaux ont une atténuation bien caractérisée et une réponse linéaire à l'onde incidente. Il est alors possible d'étalonner la mesure dans l'image ou sur un tir, en corrigeant éventuellement le signal par rapport à l'écart d'atténuation mesuré. La mesure est plus fiable car elle peut être intégrée sur la profondeur, et elle est moins sensible à l'orientation de la référence. Si cette référence est placée à la même profondeur que les échantillons à mesurer, il est alors possible de comparer des acquisitions d'une mesure à l'autre.

### ***VII.2.5 Paramètres annexes à prendre en compte à défaut de les explorer***

Plusieurs études ont porté sur des paramètres annexes à ceux qui sont habituellement caractérisés (concentration, rétrodiffusion, atténuation), mais qui influent tout de même sur les grandeurs mesurées. Ainsi Marsh et al [43] ont spécifié

la température à laquelle leurs mesures ont été réalisées pour prendre en compte la variation des propriétés acoustiques des microbulles par rapport à la température. Forsberg et al ont pu mettre en évidence l'influence de la réponse harmonique à la pression du liquide [38].



### ***VII.3 Mesure expérimentale des propriétés du Sonovue***

Pour déterminer les dépendances des paramètres de rétrodiffusion, atténuation et destruction en fonction de l'intensité acoustique et de la concentration, un banc de mesure *in vitro* utilisant un échographe clinique a été développé.

#### ***VII.3.1 Solutions retenues pour la conception du banc***

Le but des expériences est de se rapprocher le plus possible des conditions d'examen clinique. L'approche par banc de mesure acoustique avec des transducteurs calibrés a donc été écartée. De même l'étude des propriétés du produit de contraste s'est fait à des concentrations proches des conditions cliniques, ce qui implique des interactions entre les bulles. Le choix des solutions retenues est détaillé ci-dessous.

##### ***VII.3.1.a Etude du PCUS en flux***

Le premier obstacle pour la mesure des propriétés acoustiques d'un produit de contraste ultrasonore concerne la disposition de celui-ci.

Pour parer aux problèmes de décantation et de destruction (en cas d'agitation), nous avons choisi d'étudier le produit de contraste en flux, cette solution assurant une homogénéisation tout en limitant la destruction. Le produit de contraste est injecté de manière constante par un pousse-seringue dans un flux d'eau. Le rapport de dilution est obtenu par le rapport des débits d'eau et de la seringue. Le mélange entre l'eau et la solution comprenant le PCUS s'effectue dans les tuyaux et dans une chambre de mixage placée en amont de la zone d'observation.

Un système en circuit ouvert a été retenu, notamment pour éviter que le produit ne soit détruit lors de son passage dans la pompe.

Pour créer le flux principal la solution a été d'utiliser la gravité, la vitesse du flux étant établie en mesurant le temps d'écoulement d'un volume. L'avantage de cette approche est qu'elle évite les flux pulsatiles ou l'achat de pompes coûteuses. Le flux a été fixé à 250ml/min, flux comparable au flux sanguin au niveau des carotides internes irriguant le cerveau.

##### ***VII.3.1.b Mise en place de 2 cavités de section carrée***

L'observation du signal dans les tuyaux pose problème du fait de la forte diffraction due à leur section circulaire.

Une cavité de section plate est plus intéressante puisqu'elle évite les problèmes de diffraction. Des cavités de section carrée de 1cm de côté ont donc été conçues en utilisant un matériel peu atténuant et peu réfléchissant. Elles permettent une bonne vision de ce qui se passe dans la cavité et derrière, même si on ne peut pas s'affranchir des phénomènes d'échos multiples dus aux réflexions dans la cavité.

Pour observer les effets destructifs durant les acquisitions, deux de ces cavités ont été placées côte à côte. Le produit de contraste passe en série d'une cavité à l'autre. Celles-ci sont placées dans le champ ultrasonore. Ainsi, la cavité située en aval (celle de droite) contient un produit de contraste qui a été détruit deux fois plus que dans la cavité amont (celle de gauche), puisqu'il a traversé deux fois le champ ultrasonore. La différence d'intensité mesurée entre les cavités amont et aval est donc imputable à la destruction.

Cette destruction dépend de l'intensité acoustique employée, du taux d'acquisition image mais aussi du flux dans le circuit. Le flux retenu permet une bonne homogénéisation du PCUS notamment lors de son mélange dans la chambre de mixage. En contrepartie, les effets destructifs ne deviennent visibles qu'à haut index mécanique et haute fréquence de balayage, puisque le PCUS reste peu de temps dans le champ de l'image.

### *VII.3.1.c Fantôme de diffusion*

Un fantôme acoustique de diffusion (Computerized Imaging Reference Systems, Norfolk, Etats Unis) a été placé derrière les cavités pour pouvoir mesurer l'atténuation due au produit de contraste. Ce fantôme de diffusion possède des propriétés acoustiques bien déterminées qui permettent de normaliser les mesures au mode fondamental. Il est composé d'un gel contenant des microbilles de verre et présente une atténuation de 1dB/cm/MHz au mode fondamental.

Il n'existe par contre aucune documentation sur les éventuelles propriétés non-linéaires de ce fantôme. A bas index mécanique en mode CPS le fantôme est transparent comme attendu, par contre à haut index mécanique, le fantôme a une réponse. Cette réponse peut être la réflexion linéaire d'ondes harmoniques générées par la sonde et/ou lors du trajet de l'onde dans l'eau, ou enfin être une onde non-linéaire générée par des interférences entre les différentes billes de verre.

Pour normaliser les mesures en mode CPS ou en mode harmonique (inversion de pulse classique) on ne dispose pas d'une référence calibrée. A notre connaissance il

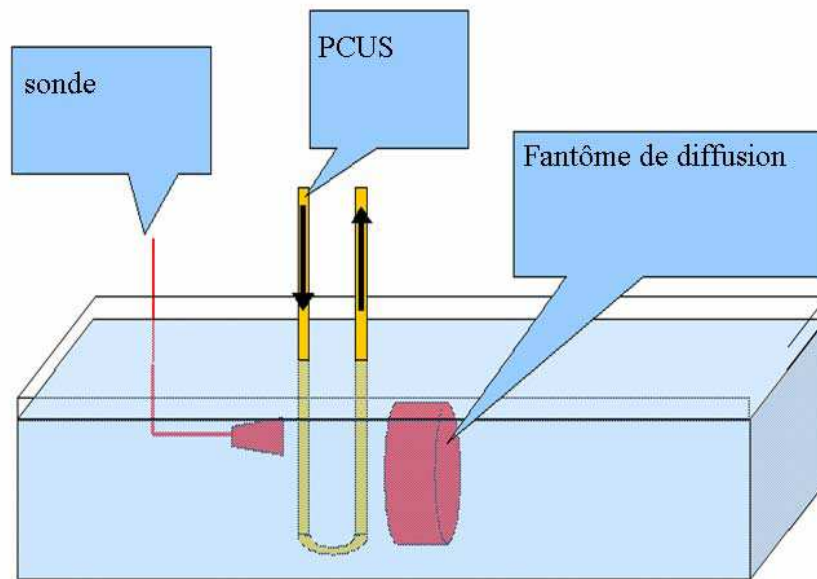
n'existe pas de matériau commercialisé générant une harmonique dont l'intensité varie linéairement avec la puissance incidente. On ne dispose donc pas de matériau de normalisation pour les modes harmoniques.

#### *VII.3.1.d Modes d'imagerie*

L'échographe employé était un Séquoia 512 (Acuson, Blue Mountain). Cet appareil est optimisé pour l'emploi en clinique. Il est utilisé dans le service de radiologie de la Pitié Salpêtrière essentiellement pour des indications abdominales. De ce fait il ne dispose pas de trigger externe pour déclencher l'acquisition comme cela est possible pour les indications en cardiologie. Le taux d'acquisition image dépend donc uniquement de l'horloge interne. Ce taux d'acquisition est optimisé suivant le mode d'imagerie employé et la profondeur de champ, il n'est pas directement contrôlable. La sonde utilisée (4C1) est une sonde curviligne à focalisation numérique destinée aux indications abdominales. Elle permet d'émettre à une fréquence de 2MHz ou de 4MHz en mode fondamental, et de disposer du mode d'inversion de pulse décrit chapitre III lorsque la fréquence d'émission est réglée à 2MHz. En outre, elle permet de disposer du mode CPS présenté également chapitre III. Les index mécaniques disponibles varient de 0,08 à 1,8 IM. Enfin, l'échographe permet pour les modes non-linéaires un double affichage : CPS ou harmonique sur une moitié de l'image et mode fondamental sur la deuxième moitié, ou en superposition.

### *VII.3.2 Description du banc*

Un schéma du dispositif expérimental reprenant quelques éléments présentés ci-dessus est proposé Figure VII-2.



**Figure VII-2 : Schéma de l'expérience, positionnement de la sonde, du fantôme de diffusion et des tubes.**

Pour réaliser le circuit de circulation, des tubes souples de diamètre 10 mm ont été utilisés. Le flux a été obtenu en plaçant un récipient gradué en hauteur (2m), et contrôlé par un robinet placé en aval. Il a été vérifié que la variation du flux entre les phases où le récipient est plein et où il est presque vide est négligeable. Le flux a été réglé à 250 ml/min avant chaque expérience.

Les cavités ont été placées comme décrit dans la partie précédente, et immergées dans un bassin, une troisième chambre étant placée en amont pour assurer un mixage. La position de la zone focale a été réglée de manière à ce que le fantôme et les cavités se trouvent dedans (Figure VII-3), à une profondeur constante. Le fond du récipient a été recouvert d'un matériau absorbant (Aptflex F28, Precision Acoustics Ltd, Royaume uni) afin de minimiser les échos de réflexion.

L'ensemble du circuit a fonctionné en circuit ouvert, le reste de l'eau étant récupéré dans un autre bassin. Le produit de contraste a été injecté en amont de la chambre de mixage par un injecteur contrôlé (Program1, Vial Medical Infusion Systems, Brézin, France). Le rapport de la vitesse d'injection et du flux principal établit le taux de dilution de la dose de PCUS.

Le fantôme de diffusion acoustique a été placé derrière les deux cavités. Son atténuation à 1dB/cm/Mhz a été confirmée après mesures dans les images acquises par l'échographe.

Le Sonovue a été préparé suivant la notice fournie par le fabricant en veillant à ne pas détruire les bulles par surpression au moment de l'injection de la solution saline. La solution obtenue d'après le fabricant a une concentration de  $2 \cdot 10^8$  microbulles/ml (compris entre 1 et  $5 \cdot 10^8$  microbulles).

Avant injection du PCUS dans le circuit, une grande attention a été portée à son homogénéisation dans la seringue. L'agitation a été ensuite réalisée manuellement, à raison d'une rotation de l'injecteur toutes les 3 secondes (pour les protocoles d'agitation du PCUS se reporter à [94]).

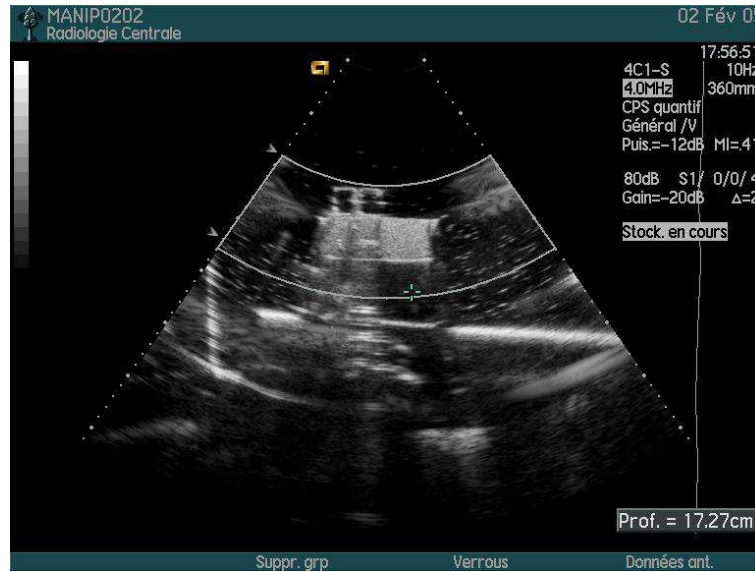
Des concentrations de  $5 \cdot 10^4$ ,  $10^5$  et  $5 \cdot 10^5$  microbulles par ml ont été employées pour correspondre approximativement aux concentrations auxquelles on peut s'attendre en clinique. Ce nombre relativement limité de valeurs de concentration se justifie par la forte variabilité du nombre de bulles obtenues après la mise en suspension du produit.

La séquence d'acquisition s'est déroulée comme suit : après rinçage du circuit, le produit est injecté à la concentration souhaitée, l'acquisition est déclenchée lorsque les deux cavités sont remplies de produit de contraste. L'opérateur fait alors varier l'intensité acoustique (index mécanique), et acquiert une image pour chaque valeur étudiée, en laissant le temps au produit de la première cavité d'atteindre la seconde cavité (2s). L'opération est répétée pour les différents modes explorés (2MHz, 4MHz, Harmonique, CPS).

### ***VII.3.3 Recueil des mesures***

#### ***VII.3.3.a Standardisation des mesures et réglage de l'échographe***

L'échographe a été réglé de manière identique à chaque expérience de manière à minimiser les distorsions entre le niveau de gris affiché et l'amplitude en dB du signal, d'après les indications du constructeur. Ainsi les paramètres de prétraitement ont été réglés au minimum (amélioration des contours désactivée, divers gains mis à 0). L'échelle de couleur retenue est linéaire (affichée à gauche Figure VII-3). La compensation de gain en profondeur (Depth Gain Compensation, DGC) a été réglée à la même position (au milieu, la plus linéaire possible) avant chaque acquisition et est affichée dans les images acquises (voir Figure VII-3, trait vertical dans les commentaires à gauche).



**Figure VII-3 : Image avant contraste des cavités et du fantôme de diffusion.**  
**La zone focale a été dessinée. On peut voir les traînées induites par les cavités dans le fantôme.**

Les cavités et le fantôme de diffusion ont été placés à la même profondeur à chaque expérience pour minimiser les variations d'intensité acoustique qui pourraient apparaître soit à cause des compensations en profondeur de l'échographe soit à cause de la déformation de l'onde incidente dans l'eau.

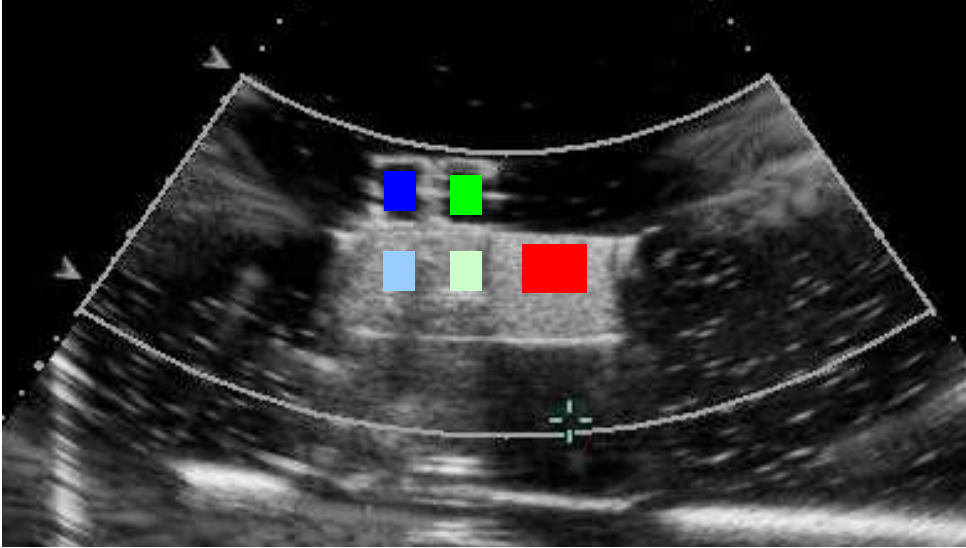
### *VII.3.3.b Principe des normalisations*

On l'a vu au chapitre III, les niveaux de gris de l'image correspondent à une compression logarithmique de la puissance acoustique reçue par le transducteur. Cette compression implique qu'une soustraction entre des valeurs de l'image revient à un rapport dans le domaine des intensités linéaires :

$$I_1^{dB} - I_{ref}^{dB} = 10 \cdot \log_{10} \left( \frac{I_1}{I_{ref}} \right) \quad \text{Équation VII-11}$$

Cette propriété sera exploitée pour normaliser les mesures de rétrodiffusion et d'atténuation.

Plusieurs zones d'intérêt sont placées dans l'image pour mesurer les atténuations, les prises de contraste, évaluer la destruction, mais également pour disposer d'une référence (Figure VII-4).



**Figure VII-4 : Régions d'intérêt placées dans l'image.**

**La rétrodiffusion est mesurée dans les cavités (bleu et vert foncé), l'atténuation derrière (bleu et vert clair), la région d'intérêt rouge servant de référence.**

La référence (zone rouge) est placée dans le fantôme, décalée par rapport aux cavités. En mode fondamental (2 ou 4MHz), le signal qu'elle renvoie varie linéairement avec l'intensité acoustique émise.

En mode harmonique, la relation entre intensité émise et signal rétrodiffusé n'est plus connue *a priori*. Dans ces conditions utiliser le fantôme comme référence n'a plus de sens. Pour les mesures dans ces modes, la compensation utilisée reprend les informations que nous a fourni le constructeur, à savoir que pour chaque dB ajouté à la puissance émise, l'intensité de chaque pixel de l'image est diminuée d'autant.

Pour mesurer l'atténuation due au produit de contraste au mode fondamental, l'intensité acoustique rétrodiffusée par le fantôme placé derrière les cavités a été mesurée (zones bleu et vert clair). Cette atténuation est mesurée derrière chaque cavité et normalisée par rapport à l'intensité mesurée dans la zone de référence du fantôme de diffusion (zone rouge) :

$$\alpha_{norm}(C, It_0) = I_{att}(C, It_0) - I_{ref}(It_0) \quad \text{Équation VII-12}$$

Cette normalisation doit permettre de s'affranchir des quelques variations de positionnement des différents objets et offre une référence dont on sait que sa réponse est linéaire.

Les mesures de rétrodiffusion aux modes harmoniques (réalisées dans les cavités, zones bleu et vert foncé) ne peuvent être normalisées par rapport au fantôme et la

seule compensation appliquée est l'inverse de la correction réalisée par l'appareil (1dB pour 1dB).

$$\eta_{norm}(C, It_0) = I_{att}(C, It_0) - It_0 \quad \text{Équation VII-13}$$

La destruction est estimée à partir de la différence d'intensité dans les cavités de droite et de gauche. Cette mesure est indirecte, puisque l'on ne connaît pas encore la relation liant l'intensité acoustique mesurée dans l'image avec la concentration de PCUS.

$$f(d(It_0)) = I_{gauche}(C, It_0) - I_{droite}(C, It_0) \quad \text{Équation VII-14}$$

### VII.3.4 Résultats des mesures

Les résultats présentés prennent en compte 3 séries d'expériences.

#### VII.3.4.a Atténuation

L'atténuation a été mesurée suivant le protocole décrit ci-dessus dans les deux cavités pour des fréquences émises de 2 et 4MHz. Les expériences ont pu être répétées 3 et 2 fois respectivement, derrière les 2 cavités, soit 6 et 4 mesures pour chacune des 3 concentrations, pour tous les index mécaniques.

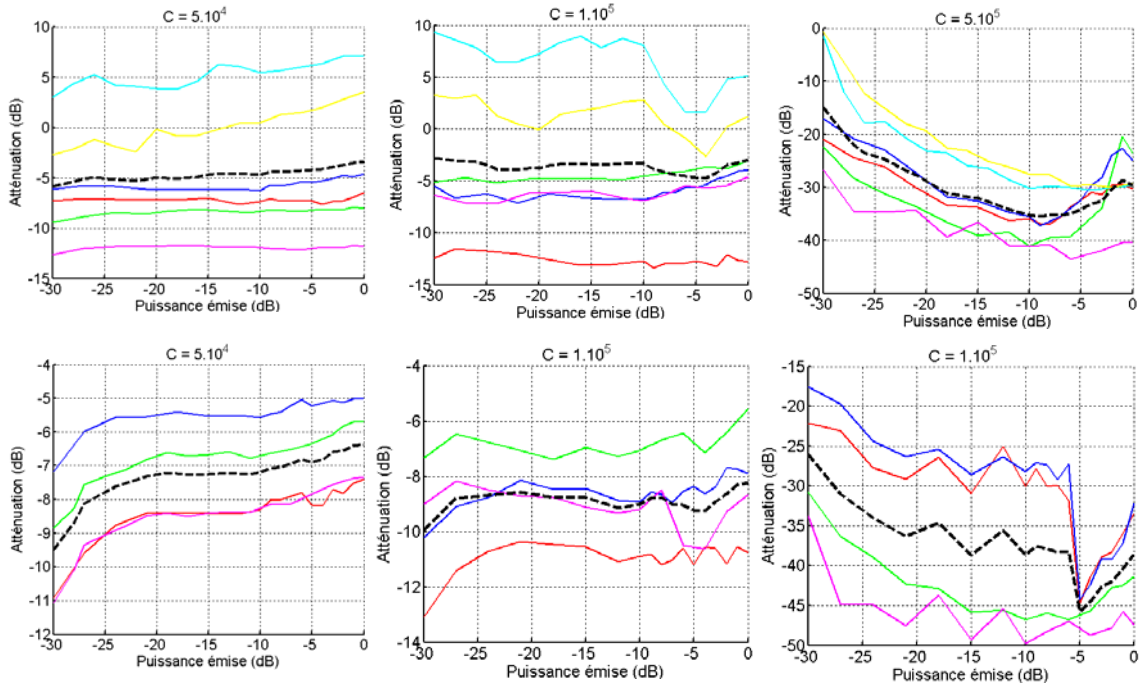


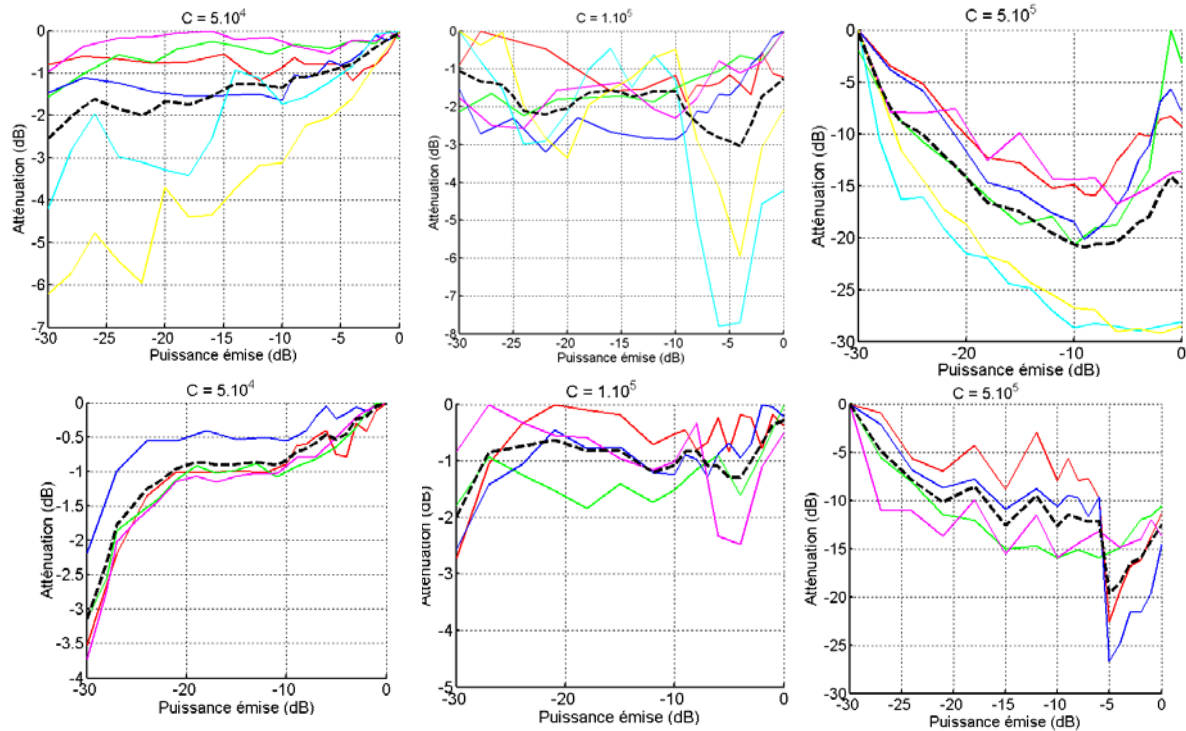
Figure VII-5 : Atténuation du mode fondamental à 2MHz (en haut) et à 4MHz (en bas).  
La ligne noire indique la courbe moyenne.

L'atténuation est mesurée derrière chaque cavité. Son intensité est soustraite à celle mesurée dans le fantôme de référence comme décrit précédemment.



Un point perturbant concerne certaines valeurs positives d'atténuation (courbes bleues et jaunes de la première ligne de la Figure VII-5) suggérant qu'en fait d'atténuation on observe un gain. En fait cela est dû aux traînées visibles derrière les cavités. Dans certaines de nos expériences, l'intensité observée derrière les cavités est effectivement supérieure à celle mesurée dans le fantôme au point de référence. Nous n'expliquons pas complètement la formation de ces traînées, celles-ci peuvent varier d'une expérience à l'autre, alors que les conditions d'acquisitions sont strictement contrôlées. Nous pensons que leur amplitude peut augmenter avec la fixation de bulles sur les bords internes de la cavité, malgré nos efforts pour les supprimer. Les valeurs d'atténuation mesurées en valeur absolue sont donc difficiles à commenter. Un point important peut toutefois être avancé au regard des expériences à 2 et à 4 MHz, puisque l'atténuation d'un même volume de Sonovue à ces deux fréquences semble doubler.

La forme des courbes en fonction de l'intensité acoustique ne semble pas trop varier entre les deux fréquences. Par contre la forme générale de l'atténuation en fonction de l'intensité incidente semble varier beaucoup en fonction de la concentration de PCUS. Pour explorer plus simplement ces tendances, chacune des courbes d'atténuations mesurées a été normalisée à son point maximal ( $I(C, I_t) - \max(I(C, I_t))$ ) ce qui permet d'observer si les gammes de variation entre les différentes courbes sont du même ordre et d'identifier plus clairement la tendance de la réponse à l'intensité acoustique.



**Figure VII-6 : Atténuation du mode fondamental à 2MHz (en haut) et à 4MHz (en bas) après mise à zéro d'un point commun.**  
La ligne noire indique la courbe moyenne.

La Figure VII-6 montre les courbes obtenues après cette 'normalisation'. Le premier point à observer est que la normalisation ne s'applique pas avec le même point suivant les gammes de concentration. Ainsi à  $5 \cdot 10^4$  l'atténuation maximale est mesurée au plus fort index mécanique, alors qu'à  $5 \cdot 10^5$  c'est au contraire le point de plus faible index mécanique qui présente la plus forte atténuation.

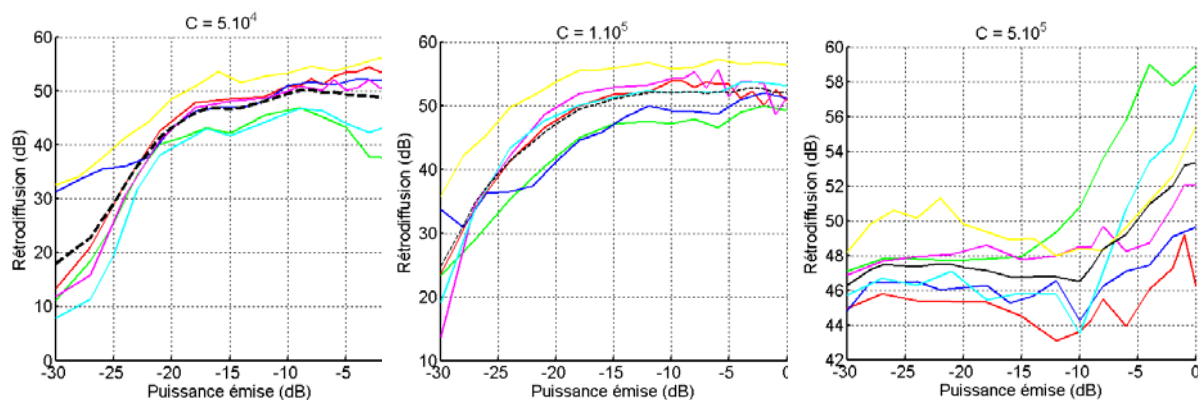
Les formes de courbes sont comparables entre 2 et 4 MHz, et l'amplitude des variations liées à l'intensité incidente semble comparable à basse concentration mais à haute concentration, cette variation est deux fois moindre.

Par ailleurs, la forme des tendances de l'atténuation semble assez différenciée entre ces deux concentrations extrêmes. Ainsi pour la première concentration la dépendance de l'atténuation à l'intensité incidente semble assez faible, et ceci que l'on observe la Figure VII-5 ou la Figure VII-6 (de l'ordre de 3 dB). Elle décroît au fur et à mesure que l'intensité de l'onde incidente croît. Pour la concentration intermédiaire, il semble que l'intensité de l'onde incidente n'ait que peu d'influence sur l'atténuation. Par contre à haute concentration, l'atténuation augmente de manière très nette avec la puissance émise, puisqu'elle augmente de 20 dB, entre -

30 et -10dB de puissance émise. Un phénomène paradoxal apparaît entre -10 et 0dB de puissance émise puisque l'atténuation décroît. Nous avons attribué ces variations à l'influence de la destruction des microbulles qui apparaît à très haut index mécanique. Le nombre de microbulles diminuant l'atténuation devrait diminuer. Mais cette hypothèse reste à vérifier.

### VII.3.4.b Rétrodiffusion harmonique

La rétrodiffusion harmonique a été explorée à l'aide du mode harmonique. Cette fois il n'y a pas de normalisation par rapport au fantôme mais une simple compensation du gain automatique employé par le constructeur.



**Figure VII-7 : Amplitude du mode harmonique rétrodiffusé, en inversion de pulse.  
(moyenne en noir)**

On peut constater que la rétrodiffusion augmente logiquement avec la concentration de PCUS à faible index mécanique.

A faibles concentrations, on observe une grande dépendance vis-à-vis de la puissance incidente. On peut distinguer deux phases : entre -30 et -20 dB de puissance émise, le gain augmente très vite (+25 dB) avec la puissance émise, alors qu'au-delà le gain croît moins vite (de l'ordre de 5dB). La même tendance est observable à la concentration supérieure, le point d'inflexion entre les deux régimes de fonctionnement semble décalé vers une puissance émise de -15 dB. La variation du gain reste du même ordre, même si en valeur absolue le gain à faible puissance émise semble plus élevé qu'à la concentration précédente (on passe de 18 à 25 dB en moyenne pour une puissance d'émission de -30dB). A haute puissance, il semble n'y avoir que peu de variation de gain en fonction de la puissance incidente.

Le comportement à forte concentration ( $5.10^5$  microbulles/ml) est très différent. Le gain ne semble pas dépendre de l'intensité incidente. Jusqu'à -10dB de puissance émise il reste constant, au-delà il n'augmente que de quelques dB (5dB en

moyenne). Nous n'avons pas d'explication *a priori* pour la légère augmentation de ce gain à haute puissance. Si on reprend l'hypothèse qu'à cette puissance on peut observer des phénomènes destructifs, on peut supposer que l'explosion des bulles génère un signal harmonique additionnel (comparable à celui observé dans les modes d'imagerie destructifs tels que le mode CBI ou TVI présentés Chapitre III). Mais cette hypothèse implique qu'un phénomène comparable devrait être visible aux autres concentrations, ce qui n'est pas le cas.

On peut tenter d'approcher le coefficient de rétrodiffusion harmonique en rapportant la puissance mesurée dans les cavités à la puissance de l'onde émise. Ce qui donne en décibels :

$$10.\log_{10}(b(C, It_0)) \approx P_{cavité} - I_{émis} \quad \text{Équation VII-15}$$

En effet, l'amplitude mesurée dans la cavité est une mesure approchée de la puissance au mode harmonique.

$$P_{cavité} \approx 10.\log_{10}\left(\frac{\langle R_{retro}(2f, n) \rangle}{R_{ref}}\right) \quad \text{Équation VII-16}$$

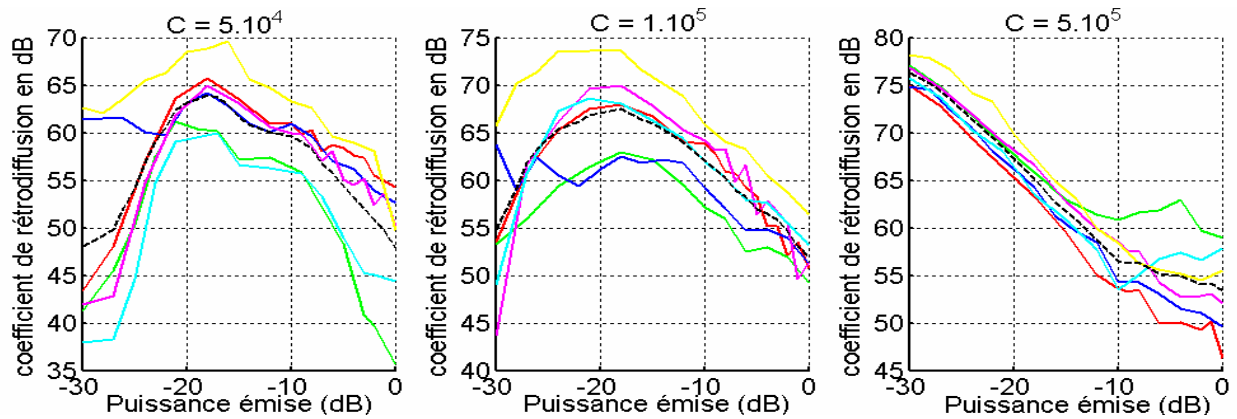
La puissance émise varie quant à elle de  $-30\text{dB}$  à  $0\text{dB}$ .

$$I_{émis} \approx 10.\log_{10}\left(\frac{\langle S_{retro}(2f, n) \rangle}{S_{ref}}\right) \quad \text{Équation VII-17}$$

Par contre, on ne connaît pas *a priori* les niveaux de base  $S_{ref}$  et  $R_{ref}$  sur lesquels sont basées les intensités émises et rétrodiffusées mesurées en dB. Le coefficient de rétrodiffusion tel qu'il est mesuré est donc défini à une constante près : la valeur en dB du rapport  $\frac{R_{ref}}{S_{ref}}$ .

En outre, ce coefficient intègre le gain de l'échographe pour la mesure du signal harmonique  $K_1$  qui dépend notamment du mode d'imagerie utilisé et *a priori* inconnu. Enfin, il ne s'agit pas à proprement parler d'un coefficient de rétrodiffusion car, la puissance rétrodiffusée est rapportée à la puissance émise, et non à la puissance surfacique émise.

Les courbes obtenues et présentées Figure VII-8 sont donc définies à une constante près et intègrent le gain réalisé par le mode d'imagerie employé.



**Figure VII-8 : Coefficients de rétrodiffusion harmonique estimés pour les 3 concentrations.  
(la moyenne est affichée en noir)**

On peut déjà constater que le coefficient de rétrodiffusion augmente logiquement en valeur absolue en fonction de la concentration.

Les deux modes de fonctionnement décrits plus haut pour les deux premières concentrations apparaissent plus clairement sur ces graphiques. Il semble logique qu'en accroissant la pression incidente, l'amplitude des harmoniques générées augmente. Cela correspond à ce qui est généralement décrit sur l'oscillation de la bulle de contraste, qui intervient à partir d'une certaine pression.

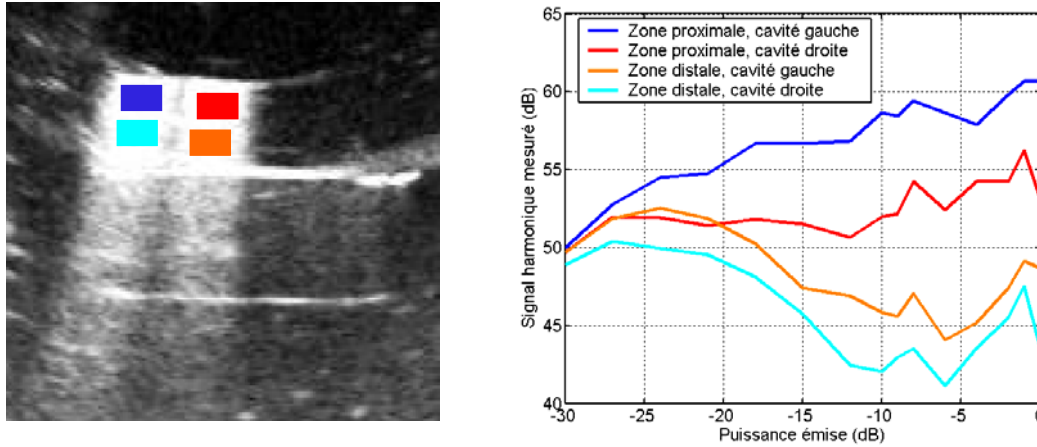
La décroissance du coefficient à plus hauts index mécaniques indique qu'il ne sert à rien d'augmenter la pression de l'onde incidente, l'amplitude de l'harmonique rétrodiffusée ne semblant pas augmenter. Enfin, pour la dernière concentration, la réponse harmonique semble constante quelle que soit la puissance employée, la courbe du coefficient décroît donc logiquement.

Il semble donc exister un phénomène de saturation du niveau de la réponse harmonique en fonction de l'amplitude de l'onde incidente employée, cette saturation intervenant de manière plus marquée à forte concentration.

#### **VII.3.4.c Destruction**

En ce qui concerne la destruction, le flux retenu pour les expériences, s'il permet une bonne homogénéisation, ne permet pas de voir les phénomènes destructifs de manière claire. Ils sont soupçonnés d'intervenir dans les courbes d'atténuation ou de rétrodiffusion, mais ce n'est pas établi. La comparaison entre les cavités droite et gauche montre effectivement une différence entre les deux courbes mesurées, par contre, elle est de faible amplitude et n'apparaît que pour des index élevés.

En outre cette mesure est réalisée de manière globale dans la cavité et effectue une moyenne entre ce qui se passe dans la zone proximale de la cavité et la zone profonde. Or à fortes concentrations, un phénomène de masquage est déjà observable à l'intérieur de la cavité comme le montre la Figure VII-9.



**Figure VII-9 : Effet de masquage à l'intérieur de la cavité et phénomène de destruction en mode harmonique.**

Avec l'augmentation de la puissance acoustique, l'atténuation du PCUS augmente aussi. Au-delà d'une puissance de  $-25\text{dB}$ , l'intensité au fond de la cavité décroît, alors que l'intensité dans la zone proximale croît. On observe pourtant une différence de signal rétrodiffusé entre les zones proximales des deux cavités, qui reflète la destruction du PCUS.

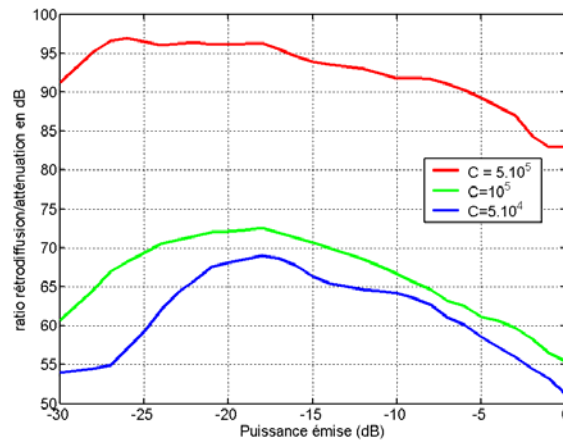
Il est donc difficile de conclure définitivement sur l'amplitude du phénomène destructif dans les expériences réalisées. Il conviendrait d'une part de réduire le flux afin de laisser le temps au phénomène de se produire de manière plus marquée, mais tout en s'assurant que le flux est suffisant pour homogénéiser le produit de contraste. D'autre part, il ne faudrait ne comparer la variation de signal que dans les zones proximales des cavités pour éviter les effets de masquage.

#### *VII.3.4.d Synthèse*

A la suite de ces expériences, il apparaît que l'amplitude de l'onde incidente a une influence sur son atténuation et sa rétrodiffusion par le PCUS.

L'influence de l'amplitude de l'onde incidente sur l'atténuation est surtout observée pour des concentrations de l'ordre de  $5 \cdot 10^5$  microbulles par ml. A des concentrations moindres, la dépendance à la puissance incidente peut être négligée (quelques dB). En ce qui concerne la rétrodiffusion, on a vu qu'à faible puissance, la puissance

rétrodiffusée augmente selon deux modes. A hauts index mécaniques, la puissance émise influence peu l'harmonique rétrodiffusée. Si l'on mesure le rapport de l'intensité rétrodiffusée sur l'atténuation du mode harmonique, on observe les courbes présentées Figure VII-10.



**Figure VII-10 : Rapport de l'amplitude rétrodiffusée en harmonique à l'atténuation au fondamental à 2MHz en décibels.  
(en fonction de la concentration et de la puissance de l'onde incidente)**

Là encore il existe une constante indéterminée provenant du coefficient de rétrodiffusion harmonique. On retrouve les deux modes de fonctionnements décrits pour la rétrodiffusion, notamment pour les deux premières valeurs de concentration. On peut en déduire qu'*a priori* le meilleur compromis entre le gain obtenu en harmonique et le masquage se situe autour de -20dB de puissance émise (soit un index mécanique de 0,17), et qu'à forte concentration, il n'y pas d'intérêt à augmenter la puissance de l'onde incidente, puisque la rétrodiffusion n'augmentera que peu et qu'à l'inverse l'atténuation augmentera assez vite.

Il existe néanmoins plusieurs limites à ces mesures. La première concerne la mesure de l'atténuation qui est biaisée notamment à cause de l'effet de traînée des cavités. Ce signal parasite la mesure au point parfois que le fantôme mesuré derrière les cavités a un signal plus élevé que le fantôme qui n'est pas masqué par les cavités.

La mesure de rétrodiffusion harmonique est faussée par l'incertitude qui existe sur les puissances affichées par l'échographe. Les puissances de référence employées pour normaliser la puissance émise ou la puissance mesurée dans l'image ne sont pas définies et impliquent que la mesure reste relative.

Ensuite, la grande variabilité des mesures obtenues incite à la prudence sur ces résultats. Si les tendances mesurées sont assez stables d'une expérience à l'autre, les valeurs absolues sont par contre assez variables.

Les valeurs de concentration sont assez approximatives. On l'a vu, la dose mise en suspension, en dehors d'erreurs de manipulation est elle-même source d'incertitudes de l'ordre de 100% sur la concentration de PCUS obtenu.

Une solution pour compenser cette incertitude consisterait à quantifier précisément la concentration des microbulles, notamment en utilisant un compteur de particule (type Beckman Coulter), ce qui permettrait de mieux placer les différentes courbes les unes par rapport aux autres. En ce qui concerne les conditions d'expérimentation, l'idéal serait de réaliser les mesures en une seule fois, pour éviter les variations dues aux déplacements des éléments du banc.

Enfin, il conviendrait de prendre en compte les effets d'atténuation du PCUS qui apparaissent au sein même des cavités pour de fortes concentrations. L'idéal serait donc de ne mesurer le signal rétrodiffusé que dans les zones proximales des cavités et d'exclure les zones distales, notamment à fortes concentrations.

### *VII.3.5 Conclusions et recommandations pour l'étude clinique*

En conclusion, les recommandations pour l'utilisation clinique des PCUS sont assez proches de ce qui se fait en pratique. Ainsi l'index mécanique doit être assez faible pour éviter les phénomènes de masquage qui apparaissent à forte puissance, sans parler des phénomènes de destruction. En outre, des concentrations aussi basses que possible doivent être employées afin de minimiser les problèmes de masquage.

Ces conditions ne sont pas respectées en échographie cérébrale, en grande partie à cause des mauvaises conditions d'insonation. L'apparition de modes de détection plus sensibles tels que le CPS devrait néanmoins permettre de réduire la puissance émise et éventuellement d'utiliser moins de PCUS.

Dans le cas où la puissance émise ne peut être réduite, il convient de définir une stratégie pour détecter et éventuellement compenser l'impact des phénomènes d'atténuation. Or, l'échographie cérébrale permet de disposer en approche controlatérale d'une référence : l'os cortical controlatéral. L'étude de la variation dans cette référence peut être exploitée pour s'assurer de la qualité des acquisitions et



éventuellement indiquer une compensation. La partie suivante présente un cas particulier pour lequel une correction a été tentée.

## ***VII.4 Intégration dans un modèle numérique simplifié***

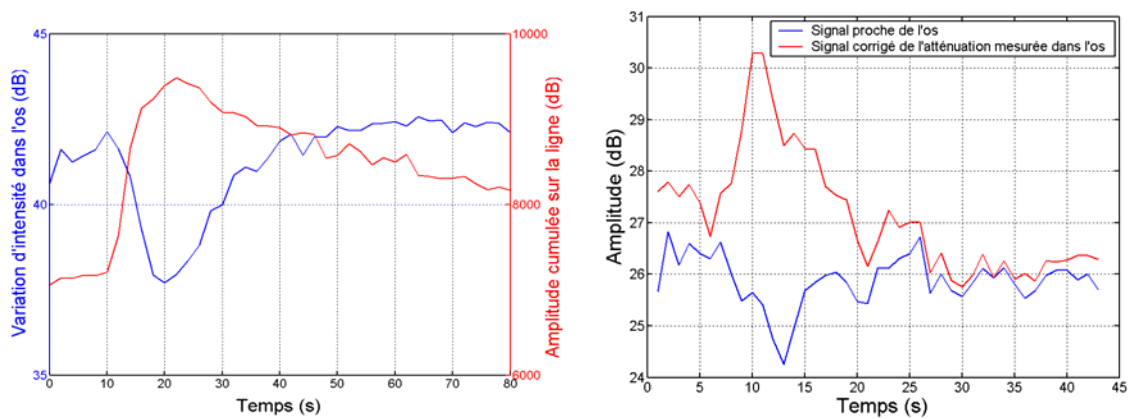
Hughes et al [24] ont proposé en 1997 de compenser l'atténuation en supposant que plus un pixel de l'image est brillant, plus il va atténuer les pixels suivants dans l'image. Ce principe assez simple a été repris pour l'appliquer à l'échographie de contraste. Cette méthode suppose que l'on connaisse la relation qui relie la rétrodiffusion à l'atténuation. Le chapitre précédent a montré que l'estimation de la relation reliant l'atténuation fondamentale et la rétrodiffusion harmonique est délicate en partie parce qu'il est difficile de relier de manière quantitative l'intensité rétrodiffusée à la concentration exacte de concentration de PCUS. En outre, à la différence de l'approche de Hughes et al, ce coefficient ne peut être considéré comme constant puisque la relation varie avec la concentration de PCUS.

Cependant, pour certaines acquisitions, on peut disposer d'une mesure de référence située au fond de l'image, dont la variation d'intensité représente la somme des atténuations de tous les pixels situés en amont. Cette dernière partie présente une méthode pour tenter de compenser cette atténuation en chaque pixel en exploitant cette information.

### ***VII.4.1 Principe de la compensation proposée***

Pour les échographies pour lesquelles on dispose d'une référence au fond de l'image, on peut estimer la somme des atténuations générées par chaque élément de tissu placé en amont. La Figure VII-11-a reprend la mesure dans l'os présentée dans le chapitre IV, avec pour comparaison les intensités cumulées sur la ligne.

Dans ce cas, si on considère un point situé juste avant l'os dans une ligne de tir, on peut supposer que la baisse d'intensité mesurée dans l'os s'applique au trixel situé juste devant l'os. En effet, on peut constater que l'intensité dans le trixel précédent l'os avant correction ne représente pas une prise de contraste, mais au contraire une décroissance (Figure VII-11-b en bleu). Dans ce cas, il est envisageable de corriger l'intensité de ce trixel en lui soustrayant la variation d'intensité dans l'os, représentant l'atténuation cumulée des points de la ligne. Une telle compensation est proposée (Figure VII-11-b en rouge).



**Figure VII-11 : Influence de l'atténuation dans l'os (patient 2).**

**a) comparaison de la baisse de l'intensité dans l'os (bleu) et de la somme des intensités cumulées (rouge)**

**b) compensation (en rouge) du signal original (en bleu) mesuré juste devant l'os.**

Il est plus difficile de compenser le signal mesuré en un point situé encore plus en amont puisque l'atténuation qu'il subit n'est plus égale à celle mesurée dans l'os. Il convient donc de modéliser le signal affiché en chaque point de l'image pour pouvoir proposer une compensation de chaque point de la ligne échographique.

Le modèle présenté au début de ce chapitre peut être repris pour modéliser le signal en amont de l'os. Des hypothèses simplificatrices sont néanmoins nécessaires pour résoudre le problème. Cependant, l'image étant exprimée en dB et la linéarisation des données n'étant pas nécessairement simple, les calculs ont été développés en échelle logarithmique.

#### ***VII.4.2 Application à l'image échographique affichée***

Pour évaluer comment l'atténuation totale mesurée dans l'os doit être répartie dans l'image, il faut reprendre les équations décrites en début de chapitre.

On considérera que le dernier point de la ligne est la valeur de l'intensité mesurée dans l'os.

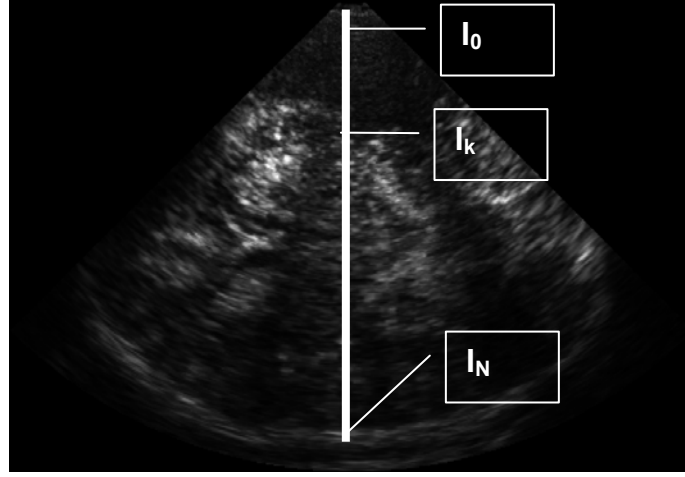


Figure VII-12 : Modélisation de l'atténuation dans le cerveau (patient 2)

D'une manière générale, la puissance mesurée dans un point de l'image à un temps  $t$  s'écrit :

$$\text{Pr}_k(t) = It_0 + B_k(t) - 2 \cdot \sum_{i=1}^{k-1} \alpha_k(t) \quad \text{Équation VII-18}$$

$\text{Pr}_k(t)$  étant exprimé en dB. Le cas particulier de l'os étant que sa rétrodiffusion  $B_N(t)$  est supposée constante. On peut donc noter :

$$\text{Pr}_N(t) = It_0 + B_N - 2 \cdot \sum_{i=1}^{N-1} \alpha_k(t) \quad \text{Équation VII-19}$$

Si on soustrait l'image de base à la séquence, on observe la variation due au contraste dans les tissus, mais aussi dans l'os. Cette soustraction revient à une normalisation dans le domaine linéaire, et cela implique de faire quelques hypothèses sur le coefficient de rétrodiffusion.

En effet, dans ces conditions, si on revient à la notation pour le mode linéaire, pour exprimer la variation d'intensité observée dans l'os sous la forme d'un rapport, on obtient :

$$\frac{R(x,t)}{R(x,t_0)} = \frac{S_0 \cdot (b(x,t) + b(x,t_0)) \cdot e^{-2 \int_{x_0}^x (a(u,t) + a(u,t_0)) du}}{S_0 \cdot b(x,t_0) \cdot e^{-2 \int_{x_0}^x a(u,t_0) du}}, \forall t \neq t_0 \quad \text{Équation VII-20}$$

où  $R(x, t_0)$  représente le signal retourné vers la sonde au temps  $t_0$  qui est défini comme le temps avant contraste, de même que  $b(x, t_0)$  est la rétrodiffusion harmonique du point  $x$  avant contraste et que  $a(x, t_0)$  est l'atténuation fondamentale du point  $x$  avant contraste.  $b(x, t)$ , et  $a(u, t)$  sont définis pour un instant situé après  $t_0$ , et représentent la contribution du produit de contraste seul à la rétrodiffusion et à l'atténuation au point  $x$  considéré.

Ce qui dans l'image, en échelle logarithmique, peut se noter :

$$P_k(t) - P_k(t_0) = 10 \cdot \log_{10} \left( \frac{b(k, t) + b(k, t_0)}{b(k, t_0)} \right) - 2 \sum_{i=0}^{K-1} \alpha_i(t), \forall t \neq t_0 \quad \text{Équation VII-21}$$

Où  $P_k(t_0)$  représente la puissance au point  $k$  avant contraste et en dB, et  $P_k(t)$  représente la puissance au même point, après contraste.

L'atténuation est alors exprimée en dB par pixel, le coefficient de rétrodiffusion  $b(x)$  n'étant pas directement simplifiable.

Le coefficient  $10 \cdot \log_{10} \left( \frac{b(k, t) + b(k, t_0)}{b(k, t_0)} \right)$  représente le gain dans l'image au point  $k$  considéré, entre son niveau de base et le niveau avec contraste. Dans le cas où  $b(k, t_0)$  est petit devant l'amplitude mesurée après contraste, on peut estimer que cette valeur en dB est proche de la rétrodiffusion harmonique due au produit de contraste. En posant

$$\beta_k(t) = 10 \cdot \log_{10} \left( \frac{b(k, t) + b(k, t_0)}{b(k, t_0)} \right) \quad \text{Équation VII-22}$$

on simplifie l'écriture de l'intensité en décibel dans l'image :

$$P_k(t) - P_k(t_0) = \beta_k(t) - 2 \sum_{i=0}^{K-1} \alpha_i(t) \quad \text{Équation VII-23}$$

Le pixel  $N$  (localisé dans l'os), devrait présenter une rétrodiffusion constante au cours du temps et égale donc à  $b(k, t_0)$ , puisque l'os ne prend pas le contraste. Ce qui simplifie l'équation précédente et permet de noter :

$$P_N(t) - P_N(t_0) = -2 \cdot \sum_{i=1}^{N-1} \alpha_i(t) \quad \text{Équation VII-24}$$

Ainsi la baisse d'intensité mesurée dans un point invariant à la prise de contraste reflète la somme des atténuations cumulées de tous les points situés en amont sur la ligne.

Ce type de point de référence est intéressant à plus d'un titre. D'abord parce qu'il permet d'évaluer s'il y a eu masquage ou non le long de la ligne de manière simple (soustraction de l'image de base à l'image observée, sans linéarisation des données), et ensuite parce que connaissant l'atténuation cumulée, on peut tenter de compenser l'intensité de chaque pixel de l'atténuation subie par les points situés en amont.

On dispose alors d'un système d'équations pour décrire l'intensité observable le long d'une ligne échographique.

Après soustraction de l'image de base on peut décrire l'évolution de chaque pixel de la ligne (en posant  $P_{k_{Norm}}(t) = P_k(t) - P_k(t_0)$ ):

$$P_{k_{Norm}}(t) = \beta_k(t) - 2 \sum_{i=0}^{K-1} \alpha_i(t) \quad \text{Équation VII-25}$$

avec pour condition limite :

$$P_{N_{norm}}(t) = -2 \cdot \sum_{i=1}^{N-1} \alpha_i(t) \quad \text{Équation VII-26}$$

Pour chaque indice temporel, il faut donc estimer les paramètres  $\beta_k$  et  $\alpha_k$  en chaque point.

### ***VII.4.3 Hypothèses de linéarité de l'atténuation et de la rétrodiffusion en dB***

Pour résoudre le système, une solution est de définir la relation entre le coefficient  $\beta_k$  et le coefficient  $\alpha_k$ .

Nous avons vu dans la partie précédente qu'il était difficile d'établir une relation entre la concentration du PCUS et ses propriétés acoustiques. Le ratio entre le coefficient de rétrodiffusion harmonique et le coefficient d'atténuation au mode fondamental est loin de présenter une relation linéaire, aussi bien en fonction de la concentration qu'en fonction de la puissance de l'onde incidente. Néanmoins, on a pu constater qu'il n'existe pas de discontinuité franche sur la courbe. On peut donc supposer qu'autour d'un point de fonctionnement  $(C_k, It_k)$ , ce rapport varie linéairement selon un paramètre  $a$ .

Dans le cas de notre séquence d'image, les intensités acoustiques varient beaucoup d'une ligne à l'autre à cause de l'épaisseur variable de l'os temporal. Toutefois, l'atténuation maximum, liée à la prise de contraste, mesurée dans l'os est de l'ordre de 4dB, ce qui est peu en regard des intensités mesurées dans l'image (de l'ordre de 10 dB). On peut donc considérer que pour une ligne donnée, la variation d'intensité incidente pour chaque pixel de la ligne est relativement faible et que l'hypothèse de variation linéaire locale est valable pour chaque ligne prise séparément.

En ce qui concerne la prise de contraste, à un temps donné, elle apparaît de manière presque simultanée dans toute l'image. On peut donc estimer qu'à un temps donné, on observe des concentrations de PCUS du même ordre de grandeur, et que l'hypothèse de linéarité par rapport à la concentration peut être vérifiée.

Nous ferons donc l'hypothèse d'une relation linéaire entre les paramètres de rétrodiffusion et d'atténuation, en chaque ligne et à chaque instant.

Nous poserons alors sur chaque ligne et à chaque instant

$$\beta = a.\alpha \quad \text{Équation VII-27}$$

ce qui donne :

$$P_{k_{Norm}}(t) = a.\alpha_k(t) - 2\sum_{i=0}^{K-1} \alpha_i(t) \quad \text{Équation VII-28}$$

La condition limite est que la somme des atténuations calculées est égale à l'atténuation mesurée dans l'os ce qui peut s'écrire autrement :

$$\sum_{i=1}^{N-1} \alpha_i(t) = -\frac{1}{2} P_{N_{norm}} \quad \text{Équation VII-29}$$

On peut exprimer  $\alpha_k(t)$  en fonction de l'intensité normalisée :

$$\alpha_k(t) = \frac{1}{a} \left( P_{k_{Norm}}(t) + 2\sum_{i=0}^{K-1} \alpha_i(t) \right) \quad \text{Équation VII-30}$$

Ce qui d'après l'équation ci-dessus peut s'exprimer sous forme analytique et définit la fonction à optimiser.

$$\sum_{k=1}^{N-1} \left[ \frac{1}{a} \left( P_{k_{Norm}}(t) + 2\sum_{i=0}^{k-1} \alpha_i(t) \right) \right] + \frac{1}{2} P_{N_{norm}} = 0 \quad \text{Équation VII-31}$$

Il convient donc de déterminer pour chaque ligne échographique et pour chaque indice temporel la valeur du paramètre  $a$  reliant l'atténuation en dB à la rétrodiffusion harmonique en dB.

#### ***VII.4.4 Identification du paramètre 'a' dans un jeu de données***

Cette fonction a été optimisée pour chaque ligne et chaque indice temporel sur une acquisition d'échographie cérébrale montrant un masquage dans certains points de l'os cortical controlatéral, pour tester la faisabilité de cet algorithme et la variation du paramètre identifié.

L'algorithme convertit alors l'image originale en coordonnées cartésiennes, pour pouvoir analyser chaque ligne échographique plus facilement.

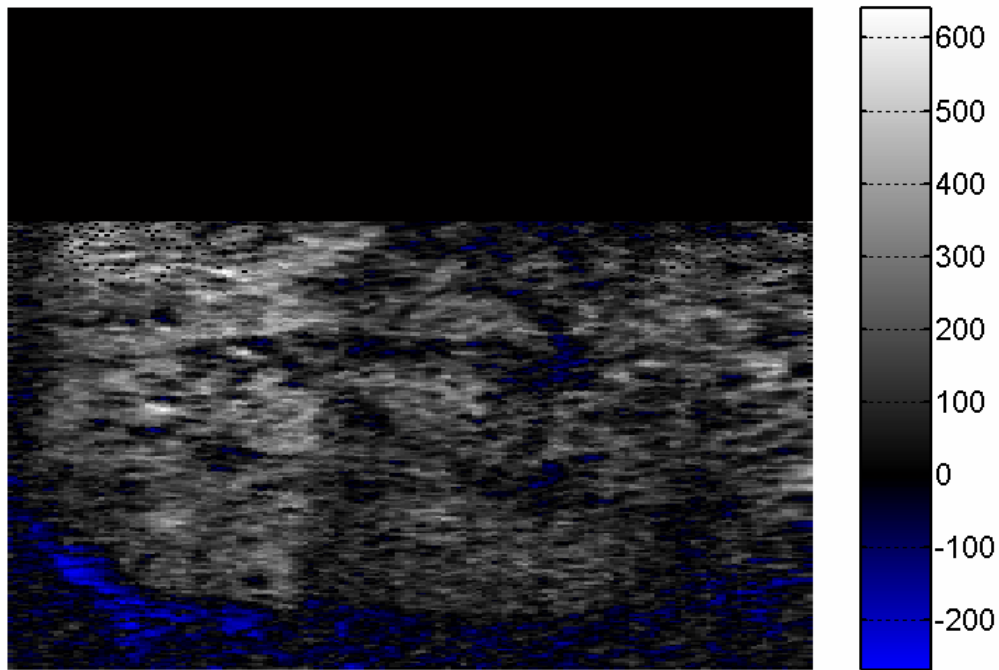
La Figure VII-13 présente la somme des images de la séquence (moins l'image de base), pour montrer la distribution spatiale du PCUS, le tout en coordonnées cartésiennes.

Les images montrant un mouvement lors de l'acquisition ont été retirées de la séquence. En effet, l'os a été délimité manuellement sur la première image de la séquence, et un mouvement impliquerait des variations dans la mesure.

Une soustraction de l'image de base est alors opérée Figure VII-13. Certaines parties de l'os subissant une atténuation deviennent alors négatives avec l'arrivée du produit de contraste, ceci étant une conséquence du masquage.

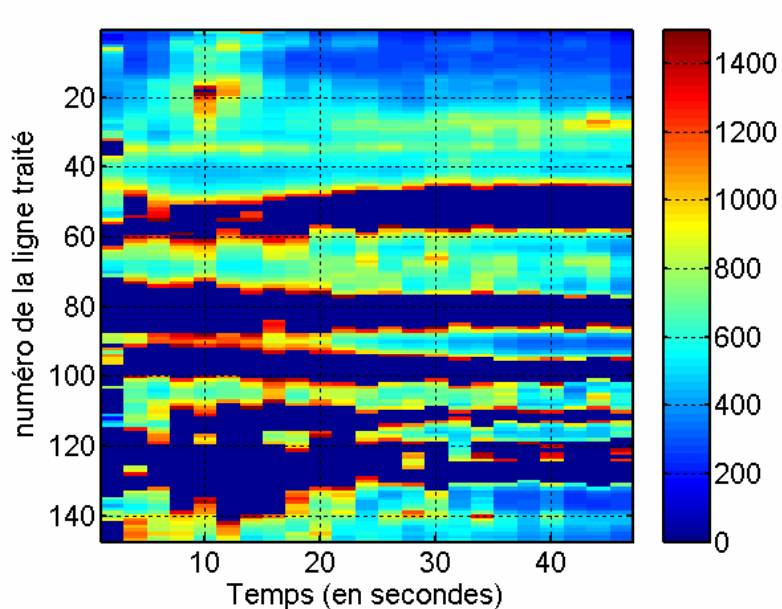
A l'inverse certaines parties de l'os montrent une augmentation du signal là où est attendue une diminution, ou au pire un niveau 0. Ceci peut être expliqué par la mauvaise segmentation de l'os, mais également par d'éventuels mouvements d'acquisition qui n'ont pas été détectés.





**Figure VII-13 : Somme des images de la séquence en dB (patient 2).**  
 (après soustraction de l'image de base et conversion en coordonnées cartésiennes).  
 L'os apparaît en négatif puisqu'il y a une baisse de l'intensité dans l'os.

La carte paramétrique des valeurs de  $a$  obtenues est présentée ci-dessous. L'instant  $t$  auquel  $a$  a été optimisé le paramètre  $a$  est indiqué en abscisse, la ligne échographique pour laquelle  $a$  a été optimisé le paramètre est indiquée en ordonnée.

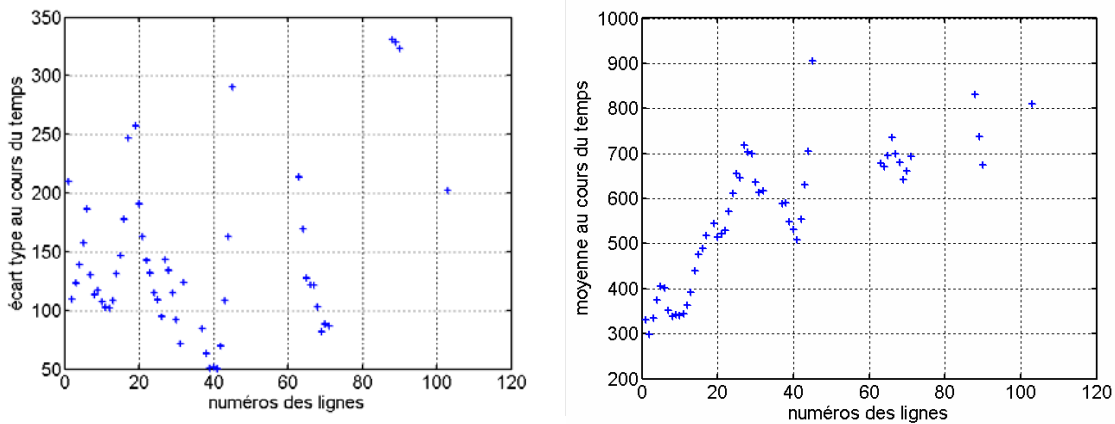


**Figure VII-14 : Carte paramétrique du coefficient 'a'.**  
 (obtenue après optimisation en fonction du temps et de la ligne considérée)

Des valeurs aberrantes de  $a$  ont été mises à 0 et apparaissent sous la forme de raies bleues. En fait il s'agit des lignes pour lesquelles l'intensité de l'os augmente au lieu de diminuer, ceci étant probablement dû à une mauvaise segmentation ou un mouvement résiduel. Dans ces conditions, il n'existe pas de solution pour minimiser la fonctionnelle définie ci-dessus.

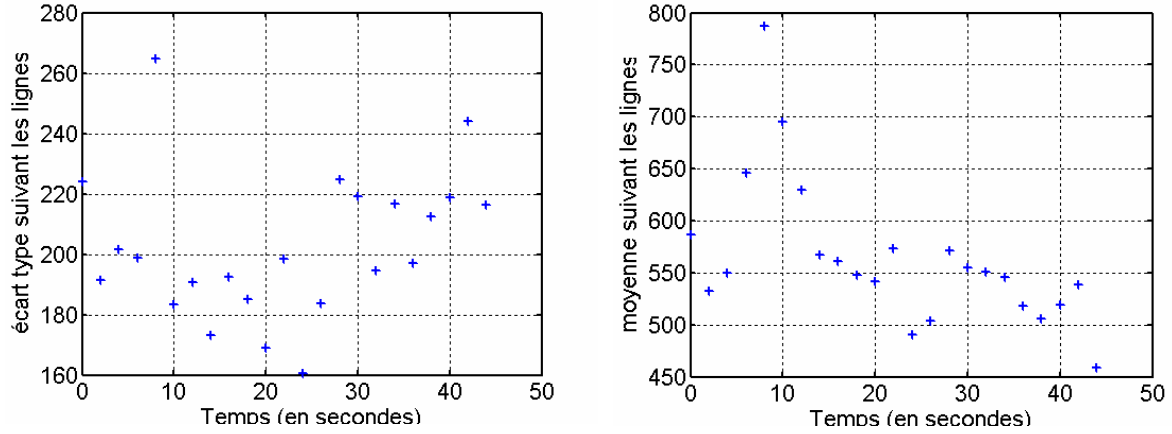
En ce qui concerne les valeurs non aberrantes, le paramètre  $a$  varie entre des valeurs de 500 à 1500 environ, pour l'ensemble des lignes traitées.

Il existe une variation du coefficient  $a$  en fonction de la ligne ou du temps traité. Les figures, suivantes rendent compte de ces variabilités en excluant bien sûr les valeurs aberrantes de  $a$ .



**Figure VII-15 : Caractéristiques du paramètre 'a' sur les lignes où il n'y a pas de problème de mesure. Ecart type et moyenne calculé pour chaque ligne.**

On peut constater que la moyenne du coefficient varie beaucoup avec la ligne observée, ce qui n'est pas surprenant étant donnée la répartition inhomogène du champ ultrasonore selon les lignes (due à la morphologie de l'os cortical). L'écart-type au cours du temps est assez important. Si on prend le point de vue complémentaire, on observe que la moyenne du paramètre varie beaucoup au moment de la prise de contraste et que donc la concentration du PCUS influe sur la relation linéaire attendue.



**Figure VII-16 : Caractéristiques du paramètre 'a' sur les lignes où il n'y a pas de problème de mesure. Ecart type et moyenne calculés pour chaque temps.**

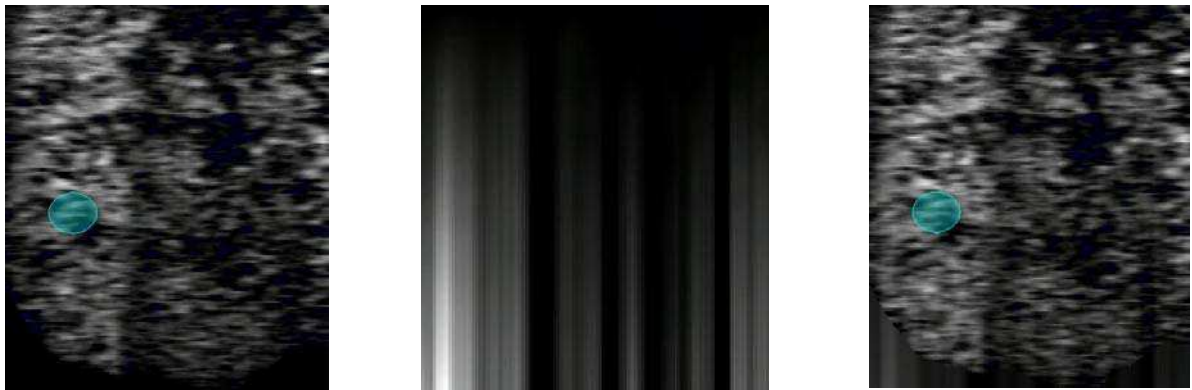
L'atténuation engendrée par chaque point et à chaque instant de la séquence d'image a été obtenue en inversant la relation reliant l'intensité mesurée et l'atténuation :

$$\alpha_k(t) = \frac{1}{a} \left( P_{k_{Norm}}(t) + 2 \sum_{i=0}^{K-1} \alpha_i(t) \right) \quad \text{Équation VII-32}$$

La compensation à appliquer à chaque image de la séquence consiste à additionner cette atténuation au point de la séquence normalisée (séquence moins son image de base), en n'oubliant pas que l'atténuation de chaque pixel s'accumule au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la sonde.

La compensation obtenue a ensuite été appliquée à la séquence d'images.

Un exemple de compensation pour un temps donné est montré Figure VII-17. On peut noter l'accumulation de la correction en fonction de l'éloignement de la sonde.



**Figure VII-17 : Compensation de la séquence pour le temps 30 secondes (patient 2). A l'image originale (à gauche) est additionnée la somme cumulée des atténuations estimées de chaque ligne (au milieu), ce qui donne la séquence compensée (à droite).**

L'effet est mesuré dans l'image, en plaçant une région d'intérêt dans une zone de l'image qui n'est pas trop profonde. La Figure VII-18 montre la correction obtenue sur la cinétique résultante.

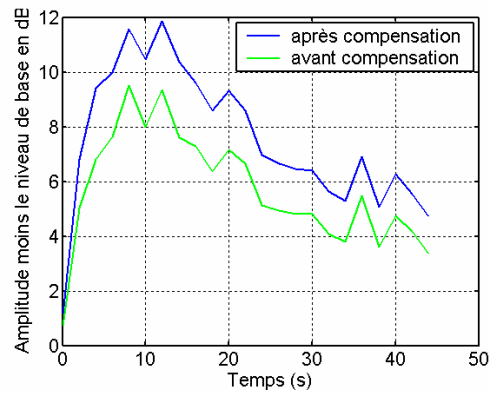


Figure VII-18 : Modification du dérours temporel dans la ROI

La modification a donc un sens pour cette zone qui commence à souffrir du masquage sans que le dérours temporel en soit trop altéré. Pour une zone plus profonde, la compensation appliquée étant plus importante que le signal mesuré, on peut se poser la question de la validité d'une telle compensation.

#### VII.4.5 Conclusion

Il est possible sous certaines hypothèses de corriger les phénomènes d'atténuation dynamique liés à la prise de contraste, si l'on dispose d'un matériau de référence au fond de l'image.

L'os peut constituer cette référence, étant supposé qu'il ne prend pas le contraste et que sa rétrodiffusion harmonique ne varie pas au cours du temps.

La deuxième hypothèse concerne la linéarité entre rétrodiffusion harmonique en dB et atténuation fondamentale, qui peut être envisagée sur un nombre de points, pour des variations réduites d'intensité acoustique et de concentration de produit de contraste.

Néanmoins, les variations du paramètre  $a$  en fonction du temps montrent que l'hypothèse de relation linéaire entre atténuation et rétrodiffusion n'est pas optimale notamment, lorsque sur une même ligne échographique l'onde incidente traverse une zone ischémique (contenant peu de contraste) et une zone artérielle.

Il faudrait donc affiner le modèle pour mieux rendre compte de la concentration dans les tissus. Il doit être possible de tirer partie du fait que l'on dispose de plusieurs données temporelles pour un même point de mesure. Il serait envisageable de

compliquer la relation entre les deux paramètres et d'optimiser non plus une ligne et un indice de temps à la fois, mais l'ensemble des décours temporels de la ligne pour déterminer une loi possédant un degré de liberté supplémentaire. On peut enfin tenter d'introduire une troisième variable en optimisant la relation globalement sur tous les décours temporels de toutes les lignes à la fois.

Une optimisation plus globale nécessite néanmoins que les hypothèses de base sur la nature de la relation reliant rétrodiffusion harmonique et atténuation du PCUS soient validées de manière plus précise.

## **VII.5 Conclusion**

Ce chapitre a proposé une solution pour la compensation des phénomènes d'atténuation du produit de contraste. Ce phénomène se traduit de manière complexe dans l'image parce que d'une part il existe une variation de l'intensité mesurée dans chaque point de l'image, lié à la prise de contraste des tissus, et que d'autre part cette même variation de concentration de produit de contraste va entraîner une baisse dans le signal mesuré. Cette baisse de signal dépendant des volumes précédents.

La première partie de ce chapitre a relevé les principaux facteurs influençant ce phénomène de masquage. D'après les jeux de données étudiés il apparaît que la concentration du PCUS a une importance mais également l'amplitude de l'onde incidente. Les mesures réalisées avec un échographe clinique ont confirmé ces dépendances. Ainsi il semble qu'il y ait une forme de saturation dans le signal harmonique formé par l'échographe lorsque de fortes puissances sont employées. La mesure de l'atténuation a montré relativement peu de variations par rapport à l'amplitude de l'onde incidente, sauf pour des concentrations très élevées.

Ces mesures expérimentales montrent une grande variabilité. Cette variabilité est due notamment à la mauvaise maîtrise de la concentration en PCUS.

Toutefois, en observant ces courbes, on peut considérer que pour des valeurs de concentrations relativement proches et pour des valeurs de puissance émise du même ordre, une relation linéaire peut exister entre la rétrodiffusion harmonique du PCUS et son atténuation au mode fondamental.

Sur cette hypothèse un modèle est présenté dans un deuxième temps, qui permet d'estimer très simplement l'atténuation que chaque point génère, sous la condition qu'il existe un point de référence au fond de l'image (sa variation d'intensité reflétant les phénomènes de masquage ayant lieu en amont).

Il reste néanmoins à valider ce modèle. Pour ce faire, des expériences *in vitro* semblent l'approche la plus sûre. Le développement de telles expériences nécessite néanmoins de mieux maîtriser les conditions d'acquisition. En effet, à cause notamment des raies présentes derrière les cavités dans les images expérimentales, ce modèle n'a pu être testé sur nos acquisitions. Une amélioration consisterait à utiliser des cavités ne produisant pas ces traces, afin de valider l'algorithme.

Le modèle n'a pas pris en compte les phénomènes destructifs qui apparaissent à haut index mécanique. Une telle destruction peut être estimée de manière empirique à partir des échographies en mode destructif. Mais l'accès au signal RF permettrait peut être d'identifier des signaux indiquant l'amplitude du phénomène. Il ne faut pas oublier que cette destruction a un impact plus élevé dans les zones de flux lent, le produit de contraste étant présent dans le champ de l'image plus longtemps. Enfin, il faut être sûr que le sang visible dans l'image provient d'un autre plan que celui de l'image, sans quoi les cinétiques de prise de contraste sont modifiées par le phénomène d'entrée en coupe [97].

## VIII Conclusion

L'objectif de ce travail était d'expliciter les principaux artefacts qui font obstacle à l'analyse quantitative de la perfusion en échographie de contraste.

L'analyse d'une base de données constituée d'images cérébrales, hépatiques et rénales a permis de mettre en évidence leurs répercussions sur l'imagerie paramétrique conventionnelle.

Le chapitre V a présenté un processus optimisé et standardisé de l'analyse des séquences d'images de perfusion cérébrale et l'introduction d'une méthode d'analyse statistique pour une meilleure compréhension de ces séquences. L'AFSIM est adaptée à l'analyse des séquences de perfusion notamment parce que les contraintes de positivité qu'elle emploie correspondent aux propriétés des prises de contraste. Elle permet une lecture synthétique de la séquence d'images.

Le protocole d'analyse introduit a permis de définir quelques prétraitements conduisant à une meilleure interprétation des données. Ainsi la restriction de l'analyse de la perfusion au premier passage du bolus permet de réduire l'influence des mouvements se produisant pendant l'acquisition, tout en conservant une information suffisante pour l'étude de la perfusion, et la soustraction de l'image de base améliore l'identification des cinétiques de prise de contraste. Ce protocole a, par ailleurs, mis en évidence que pour les acquisitions bidimensionnelles que constituent les échographies de contraste, un mouvement potentiellement tridimensionnel ne peut être recalé de manière conventionnelle. La meilleure solution pour compenser un mouvement de ce type consiste à retirer les images montrant un mouvement.

Le chapitre VI a repris cette idée en l'appliquant aux acquisitions de perfusion hépatique sur l'homme et rénale sur le petit animal. Ces deux types d'acquisitions présentent en effet un mouvement régulier lié à la respiration. Le principe retenu est d'opérer une synchronisation sur la respiration *a posteriori* sur la séquence. La difficulté provient de ce qu'on ne dispose pas d'une mesure de référence pour le réaliser, et que le cycle respiratoire doit donc être estimé à partir de la séquence d'images.

A l'aide de méthodes d'analyse statistique, il a été possible d'identifier les positions extrêmes du cycle respiratoire en exploitant des connaissances *a priori* sur ce dernier. La méthode employée doit cependant être adaptée à l'identification des



propriétés statistiques recherchées. Par exemple, le modèle de l'AFSIM (combinaison linéaire de décours temporels et d'images factorielles positifs) ne peut pas modéliser un mouvement qui se traduit par une cinétique alternativement positive et négative en chaque point. A l'inverse, le critère d'indépendance statistique à un sens dans ce cas particulier, puisque le phénomène de prise de contraste intervient de manière indépendante du phénomène de mouvement respiratoire dans la séquence d'images. De la même manière, le critère fréquentiel utilisé pour estimer le mouvement à partir composantes temporelles issus de l'ACP correspond à une propriété bien identifiée du mouvement respiratoire.

Cependant le critère d'indépendance statistique n'a pas pu être estimé de façon stable sur les acquisitions sur petit animal. Quant au critère fréquentiel, il reste le tester sur des séquences hépatiques cliniques.

Une solution aux problèmes de mouvements aurait pu être l'emploi de modes destructifs dont le temps d'acquisition (de l'ordre de la seconde) limite les effets des mouvements. Néanmoins, ces modes d'imagerie qui utilisent de forts index mécaniques soulèvent le problème du masquage, le modèle théorique utilisé n'ayant alors plus de sens au-delà d'une certaine profondeur.

Les effets de masquage du produit de contraste semblent beaucoup plus complexes à compenser que les effets du mouvement. Ils sont notamment liés à la concentration et à l'atténuation du produit de contraste, au régime d'oscillation et de rétrodiffusion des bulles, ainsi qu'à l'accumulation des atténuations de chaque point au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la sonde. Cela en fait un phénomène qui se traduit différemment sur chaque ligne échographique, qui varie en fonction de la profondeur et également en fonction de la concentration de PCUS en chaque point et au cours du temps.

Si les méthodes d'analyse statistique présentées permettent d'identifier le masquage lorsqu'il est massif dans l'image, elles ne sont pas adaptées pour l'extraire en chaque point de la séquence d'image.

L'approche proposée est donc basée sur une modélisation plus déterministe et simplifiée de la propagation de l'onde ultrasonore à travers des volumes successifs contenant le PCUS. Le phénomène de destruction du PCUS par l'onde incidente a également été introduit pour simuler les artefacts de masquage visibles en mode destructif.

Ce modèle nécessitant des lois phénoménologiques pour modéliser cette propagation, des mesures ont été réalisées *in vitro* pour les recueillir.

La conception du banc de mesure basé sur un échographe clinique permet d'approcher les conditions rencontrées dans les séquences d'images analysées. La contrepartie est que la maîtrise des conditions expérimentales et notamment de l'acquisition du signal acoustique est moins contrôlée que sur un banc acoustique conventionnel, ce qui se traduit notamment par une dispersion assez importante des mesures. Celles-ci permettent néanmoins d'estimer les tendances des variations des paramètres du modèle, suivant la puissance de l'onde incidente et de la concentration du PCUS. Il a été possible de conclure de ces expériences que la combinaison de fortes concentrations et de hauts index mécaniques induit des phénomènes de masquage et de rétrodiffusion assez différents de ceux observés pour des valeurs plus faibles de ces deux grandeurs.

Ces résultats ont également permis de formuler l'hypothèse d'une relation linéaire entre atténuation et rétrodiffusion harmonique, pour peu que l'intensité acoustique et la concentration ne varient que légèrement. Cette hypothèse a été estimée valide en chaque ligne et chaque instant des séquences d'images cérébrales. La présence sur ces images de l'os controlatéral, dont l'échogenicité est constante au cours du temps, permet de lever des indéterminations du modèle.

Une simplification du modèle est alors introduite et sa résolution est proposée pour ce cas particulier. Les valeurs estimées du paramètre reliant atténuation et rétrodiffusion acoustique sont du même ordre de grandeur pour chaque ligne mais varient pour les temps où la concentration est élevée. Ceci indique que l'hypothèse linéaire n'est sans doute plus valable pour ces concentrations, et qu'il faudra probablement affiner le modèle en simulant de manière plus réaliste la relation liant rétrodiffusion et atténuation.

L'échographie de contraste est une modalité encore récente, et qui nécessite encore beaucoup de travaux avant d'en envisager l'utilisation réellement quantitative pour la mesure de la perfusion.

Toutefois sa place en tant qu'outil diagnostique de première intention devrait être amenée à se développer notamment grâce à son faible coût et sa forte disponibilité (c'est déjà le cas pour la caractérisation des lésions hépatiques).

Si cette modalité souffre encore de la présence d'artefacts encore trop importants pour devenir un outil fiable pour tous les protocoles (perfusion cérébrale, utilisation des modes destructifs), ce travail a néanmoins montré que l'on peut compenser assez simplement certains artefacts couramment rencontrés dans les acquisitions cliniques.

La modalité est en outre amenée à se développer, avec l'apparition de nouveaux modes permettant d'imager le PCUS à bas index mécanique, autorisant ainsi à contourner certaines des difficultés abordées dans ce travail.

L'acquisition de volumes 3D en échographie de contraste est également amenée à se développer, permettant probablement un recalage des mouvements.

Les méthodes développées dans cette thèse devraient avoir un intérêt pour ces derniers développements, notamment parce que le recalage devra s'affranchir de la variation de signal liée à la prise de contraste et que l'on a proposé une approche pour séparer le mouvement de la prise de contraste.

Enfin, la modélisation de la variation de concentration du PCUS et de sa réponse à l'onde incidente sera également indispensable pour l'imagerie 3D, puisque cette innovation risque de rendre l'analyse de la perfusion plus complexe. En effet, le phénomène de destruction du PCUS par l'onde incidente dans les artères afférentes a été décrit par Lucidarme et al [97], lorsque l'artère est dans le même plan que le tissu observé. Cette destruction modifie la concentration de PCUS qui arrive par l'artère dans les tissus observés situés en aval. En échographie 3D, les microbulles de PCUS dans les artères afférentes seront soumises plusieurs fois aux effets destructifs du champ ultrasonore. La concentration artérielle de PCUS atteignant les tissus sera donc modifiée dynamiquement et risque de compliquer l'estimation de la perfusion.

Ce travail a permis de progresser vers la quantification de la perfusion en échographie de contraste. Il reste néanmoins encore beaucoup à faire pour que l'échographie de contraste autorise une approche quantitative et prenne sa place parmi les autres modalités d'imagerie de la perfusion.

## IX Références

1. Miles K. A., *Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review*, in *Eur J Radiol*. 1999. p. 198-205.
2. Lucidarme O., Nguyen T., Kono Y., Corbeil J., Choi S. H., Varner J. and Mattrey R. F., *Angiogenesis model for ultrasound contrast research: exploratory study*. *Acad Radiol*, 2004. **11**(1): p. 4-12.
3. Heymann M. A., Payne B. D., Hoffman J. I. and Rudolph A. M., *Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles*. *Prog Cardiovasc Dis*, 1977. **20**(1): p. 55-79.
4. Glenny R. W., Bernard S. and Brinkley M., *Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion*, in *J Appl Physiol*. 1993. p. 2585-2597.
5. Bernard S. L., Ewen J. R., Barlow C. H., Kelly J. J., McKinney S., Frazer D. A. and Glenny R. W., *High spatial resolution measurements of organ blood flow in small laboratory animals*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000. **279**(5): p. H2043-52.
6. Simon R. Cherry James A. Sorenson, and Michael E. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine, 3rd Edition*. 3rd ed. Saunders. 2003: Elsevier.
7. Miles K Dawson P, Blomley M, *Functional Computed Tomography*. 1997, Oxford: Isis Medical Media Ltd.
8. Luytjens R., Boujraf S., Sourbron S. and Osteaux M., *Diffusion and perfusion MRI: basic physics*, in *Eur J Radiol*. 2001. p. 19-27.
9. Balvay Daniel, Frouin Frédérique, Calmon Guillaume, Bessoud Bertrand, Kahn Edmond, Siauve Nathalie , Clément Olivier and Cuenod Charles A., *New criteria for assessing fit quality in dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI for perfusion and permeability imaging.*, in *Magnetic Resonance in Medicine*. 2005. p. 868-877.
10. Frinking P. J., Bouakaz A., Kirkhorn J., Ten Cate F. J. and de Jong N., *Ultrasound contrast imaging: current and new potential methods*, in *Ultrasound Med Biol*. 2000. p. 965-75.
11. Calamante F., Gadian D. G. and Connelly A., *Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitations, and potential implications for clinical use*. *Stroke*, 2002. **33**(4): p. 1146-51.

12. Ostergaard L., Weisskoff R. M., Chesler D. A., Gyldensted C. and Rosen B. R., *High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis.* Magn Reson Med, 1996. **36**(5): p. 715-25.
13. Andersen I. K., Szymkowiak A., Rasmussen C. E., Hanson L. G., Marstrand J. R., Larsson H. B. and Hansen L. K., *Perfusion quantification using Gaussian process deconvolution.* Magn Reson Med, 2002. **48**(2): p. 351-61.
14. Patlak C. S., Blasberg R. G. and Fenstermacher J. D., *Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data.* J Cereb Blood Flow Metab, 1983. **3**(1): p. 1-7.
15. Thomalla G. J., Kucinski T., Schoder V., Fiehler J., Knab R., Zeumer H., Weiller C. and Rother J., *Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging.* Stroke, 2003. **34**(8): p. 1892-9.
16. Seidel G., Meyer-Wiethe K., Berdien G., Hollstein D., Toth D. and Aach T., *Ultrasound perfusion imaging in acute middle cerebral artery infarction predicts outcome.* Stroke, 2004. **35**(5): p. 1107-11.
17. Grandin Cecile B., Duprez Thierry P., Smith Anne M., Oppenheim Catherine, Peeters Andre, Robert Annie R. and Cosnard Guy, *Which MR-derived Perfusion Parameters are the Best Predictors of Infarct Growth in Hyperacute Stroke? Comparative Study between Relative and Quantitative Measurements,* in *Radiology.* 2002. p. 361-370.
18. Seidel Gunter, Algermissen Christian, Christoph Arnd, Claassen Lars, Vidal-Langwasser Marion and Katzer Tobias, *Harmonic Imaging of the Human Brain : Visualization of Brain Perfusion With Ultrasound.* Stroke, 2000. **31**(1): p. 151-154.
19. Hamberg L. M., Hunter G. J., Maynard K. I., Owen C., Morris P. P., Putman C. M., Ogilvy C. and Gonzalez R. G., *Functional CT perfusion imaging in predicting the extent of cerebral infarction from a 3-hour middle cerebral arterial occlusion in a primate stroke model.* AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(6): p. 1013-21.
20. Delzescaux T, Frouin F, de Cesare A, Philipp-Foliguet S, Todd-Pokropek A, Herment A and Janier M, *Using an adaptive semiautomated self-evaluated*

- registration technique to analyze MRI data for myocardial perfusion assessment.* J Magn Reson Imaging., 2003. **18**(6): p. 681-90.
21. Frouin F., Bazin J. P., Di Paola M., Jolivet O. and Di Paola R., *FAMIS: a software package for functional feature extraction from biomedical multidimensional images*, in *Comput Med Imaging Graph.* 1992. p. 81-91.
  22. Nijran K. S. and Barber D. C., *Factor analysis of dynamic function studies using a priori physiological information.* Phys Med Biol, 1986. **31**(10): p. 1107-17.
  23. Benali H Buvat I, Frouin F, Bazin JP, Di Paola R, *Foundations of Factor Analysis of Medical Image Sequences: A Unified Approach and Some Practical Implications.* Image and vision computing, 1994. **12**(6): p. 375-385.
  24. Hughes D. I. and Duck F. A., *Automatic attenuation compensation for ultrasonic imaging*, in *Ultrasound Med Biol.* 1997. p. 651-64.
  25. Seidel G., Meyer K., Algermissen C. and Broillet A., *Harmonic imaging of the brain parenchyma using a perfluorobutane-containing ultrasound contrast agent.* Ultrasound Med Biol, 2001. **27**(7): p. 915-8.
  26. Calamante F., Gadian D. G. and Connelly A., *Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition.* Magn Reson Med, 2000. **44**(3): p. 466-73.
  27. Ehman R. L. and Felmlee J. P., *Adaptive technique for high-definition MR imaging of moving structures.* Radiology, 1989. **173**(1): p. 255-63.
  28. Mansoor M. R. and Heller G. V., *Gated SPECT imaging.* Semin Nucl Med, 1999. **29**(3): p. 271-8.
  29. Kopp A. F., Kuttner A., Trabold T., Heuschmid M., Schroder S. and Claussen C. D., *Multislice CT in cardiac and coronary angiography.* Br J Radiol, 2004. **77 Spec No 1**: p. S87-97.
  30. Abbott J. G., *Rationale and derivation of MI and TI--a review.* Ultrasound Med Biol, 1999. **25**(3): p. 431-41.
  31. Morse M P Ingard K U, *Theoretical Acoustics.* 1968, Mc Graw Hill. p. 407.
  32. Leighton TG, *The Acoustic Bubble.* 1997: Academic Press. 613.
  33. Gorce J. M., Arditi M. and Schneider M., *Influence of bubble size distribution on the echogenicity of ultrasound contrast agents: a study of SonoVue.* Invest Radiol, 2000. **35**(11): p. 661-71.

34. Shi W. T. and Forsberg F., *Ultrasonic characterization of the nonlinear properties of contrast microbubbles*. Ultrasound Med Biol, 2000. **26**(1): p. 93-104.
35. Tang M. X., Eckersley R. J. and Noble J. A., *Pressure-dependent attenuation with microbubbles at low mechanical index*. Ultrasound Med Biol, 2005. **31**(3): p. 377-84.
36. Sboros V., Ramnarine K. V., Moran C. M., Pye S. D. and McDicken W. N., *Understanding the limitations of ultrasonic backscatter measurements from microbubble populations*. Phys Med Biol, 2002. **47**(23): p. 4287-99.
37. Adam D., Sapunar M. and Burla E., *On the relationship between encapsulated ultrasound contrast agent and pressure*. Ultrasound Med Biol, 2005. **31**(5): p. 673-86.
38. Forsberg F., Liu J. B., Shi W. T., Furuse J., Shimizu M. and Goldberg B. B., *In vivo pressure estimation using subharmonic contrast microbubble signals: proof of concept*. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2005. **52**(4): p. 581-3.
39. Macdonald C. A., Sboros V., Gomatam J., Pye S. D., Moran C. M. and Norman McDicken W., *A numerical investigation of the resonance of gas-filled microbubbles: resonance dependence on acoustic pressure amplitude*. Ultrasonics, 2004. **43**(2): p. 113-22.
40. Postema M., Marmottant P., Lancee C. T., Hilgenfeldt S. and de Jong N., *Ultrasound-induced microbubble coalescence*. Ultrasound Med Biol, 2004. **30**(10): p. 1337-44.
41. Stride E. and Saffari N., *On the destruction of microbubble ultrasound contrast agents*. Ultrasound Med Biol, 2003. **29**(4): p. 563-73.
42. Bouakaz A., Versluis M. and de Jong N., *High-speed optical observations of contrast agent destruction*. Ultrasound Med Biol, 2005. **31**(3): p. 391-9.
43. Marsh J. N., Hughes M. S., Brandenburger G. H. and Miller J. G., *Broadband measurement of the scattering-to-attenuation ratio for Albunex at 37 degrees C*. Ultrasound Med Biol, 1999. **25**(8): p. 1321-4.
44. Sboros V., Moran C. M., Pye S. D. and McDicken W. N., *An in vitro study of a microbubble contrast agent using a clinical ultrasound imaging system*. Phys Med Biol, 2004. **49**(1): p. 159-73.

45. Simpson D.H.; Burns, P.N.; Averkiou, M.A.; *Techniques for perfusion imaging with microbubble contrast agents*. Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on, 2001. **48**(6): p. 1483-194.
46. Simpson D.H. Burns, P.N. *Pulse inversion Doppler: a new method for detecting nonlinear echoes from microbubble contrast agents*. in *Ultrasonics Symposium, 1997. Proceedings., 1997 IEEE*. 1997. Toronto, Ont.
47. Phillips P.J., *Contrast pulse sequences (CPS): imaging nonlinear microbubbles*. IEEE Ultrasonics Symposium, 2001. **2**: p. 1739-1745.
48. Kawagishi Tetsuya, *Technical Description of 1.5-Harmonic Imaging, an Effective Technique for Contrast-Enhanced Ultrasound Diagnosis*, in *Cardiology special issue, Cardiac imaging and Networking*, Toshiba, Editor. 2003.
49. Wilkening W Lazenby JC, Ermert H. *A new method for detecting echoes from microbubble contrast agent based on time-variance*. in *Proc IEEE Ultrasonics Symp*. 1998.
50. Wei K., Jayaweera A. R., Firoozan S., Linka A., Skyba D. M. and Kaul S., *Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion*. Circulation, 1998. **97**(5): p. 473-83.
51. Vogel R., Indermuhle A., Reinhardt J., Meier P., Siegrist P. T., Namdar M., Kaufmann P. A. and Seiler C., *The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(5): p. 754-62.
52. Eyding J., Wilkening W., Reckhardt M., Schmid G., Meves S., Ermert H., Przuntek H. and Postert T., *Contrast burst depletion imaging (CODIM): a new imaging procedure and analysis method for semiquantitative ultrasonic perfusion imaging*. Stroke, 2003. **34**(1): p. 77-83.
53. Wiesmann Martin, Meyer Karsten, Albers Thomas and Seidel Gunter, *Parametric Perfusion Imaging With Contrast-Enhanced Ultrasound in Acute Ischemic Stroke*. Stroke, 2004. **35**(2): p. 508-513.
54. Eyding J., Krogias C., Wilkening W., Meves S., Ermert H. and Postert T., *Parameters of cerebral perfusion in phase-inversion harmonic imaging (PIHI) ultrasound examinations*, in *Ultrasound Med Biol*. 2003. p. 1379-85.



55. Eyding J., Wilkening W., Reckhardt M., Meves S. and Postert T., *Reliability of semiquantitative ultrasonic perfusion imaging of the brain*. J Neuroimaging, 2004. **14**(2): p. 143-9.
56. Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, Wilson S , Harvey CJ , Leen E, Claudon M , Calliada F, Correas JM , LaFortune M , Campani R, Hoffmann CW, Cosgrove DO and Lefevre F, *Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study*. Radiology, 2003. **227**(2): p. 361-70.
57. Kretschmann H. J. and W. Weinrich, *Neurofunctional Systems*. 1998, Thieme Medical Publishers. p. 160.
58. Kern R., Perren F., Kreisel S., Szabo K., Hennerici M. and Meairs S., *Multiplanar transcranial ultrasound imaging: standards, landmarks and correlation with magnetic resonance imaging*. Ultrasound Med Biol, 2005. **31**(3): p. 311-5.
59. Meairs S., Daffertshofer M., Neff W., Eschenfelder C. and Hennerici M., *Pulse-inversion contrast harmonic imaging: ultrasonographic assessment of cerebral perfusion*, in *Lancet*. 2000. p. 550-1.
60. Pfaffenberger S., Devcic-Kuhar B., Kollmann C., Kastl S. P., Kaun C., Speidl W. S., Weiss T. W., Demyanets S., Ullrich R., Sochor H., Wober C., Zeitlhofer J., Huber K., Groschl M., Benes E., Maurer G., Wojta J. and Gottsauner-Wolf M., *Can a commercial diagnostic ultrasound device accelerate thrombolysis? An in vitro skull model*, in *Stroke*. 2005. p. 124-8.
61. Aubry J. F., Tanter M., Pernot M., Thomas J. L. and Fink M., *Experimental demonstration of noninvasive transskull adaptive focusing based on prior computed tomography scans*. J Acoust Soc Am, 2003. **113**(1): p. 84-93.
62. Meyer K. and Seidel G., *Transcranial contrast diminution imaging of the human brain: a pilot study in healthy volunteers*. Ultrasound Med Biol, 2002. **28**(11-12): p. 1433-7.
63. Krogias C., Postert T., Meves S., Wilkening W., Przuntek H. and Eyding J., *Semiquantitative analysis of ultrasonic cerebral perfusion imaging*. Ultrasound Med Biol, 2005. **31**(8): p. 1007-12.
64. Sobesky J., Zaro Weber O., Lehnhardt F. G., Hesselmann V., Thiel A., Dohmen C., Jacobs A., Neveling M. and Heiss W. D., *Which time-to-peak threshold best identifies penumbral flow? A comparison of perfusion-weighted*

- magnetic resonance imaging and positron emission tomography in acute ischemic stroke*, in *Stroke*. 2004. p. 2843-7.
65. Eyding Jens, Krogias Christos, Meves Saskia, Przuntek Horst, Postert Thomas, Seidel Gunter and Meyer-Wiethe Karsten, *Quantitative Ultrasonographic Evaluation of Cerebral Perfusion in Acute Stroke Is Possible*, in *Stroke*. 2004. p. 2432-2433.
  66. Seidel G., Claassen L., Meyer K. and Vidal-Langwasser M., *Evaluation of blood flow in the cerebral microcirculation: analysis of the refill kinetics during ultrasound contrast agent infusion*. *Ultrasound Med Biol*, 2001. **27**(8): p. 1059-64.
  67. Albrecht T., Barr R., Blomley M., Burns P., Calliada F., Campani R., Claudon M., Correas J. M., Lafortune M., Leen E., Robbin M., Weber T. and Wilson S., *Seeking consensus: contrast ultrasound in radiology*. *Invest Radiol*, 2002. **37**(4): p. 205-14.
  68. Brannigan Margot, Burns Peter N. and Wilson Stephanie R., *Blood Flow Patterns in Focal Liver Lesions at Microbubble-enhanced US*, in *Radiographics*. 2004. p. 921-935.
  69. Kolen AF, Miller NR , Ahmed EE and Bamber JC, *Characterization of cardiovascular liver motion for the eventual application of elasticity imaging to the liver in vivo*. *Phys Med Biol.*, 2004. **49**(18): p. 4187-206.
  70. Krix M., Plathow C., Kiessling F., Herth F., Karcher A., Essig M., Schmitteckert H., Kauczor H. U. and Delorme S., *Quantification of perfusion of liver tissue and metastases using a multivessel model for replenishment kinetics of ultrasound contrast agents*. *Ultrasound Med Biol*, 2004. **30**(10): p. 1355-63.
  71. Schlosser Thomas, Pohl Christoph, Veltmann Christian, Lohmaier Stefan, Goenechea Jon, Ehlgren Alexander, Kster Jrg, Bimmel Dieter, Kuntz-Hehner Stefanie, Becher Harald and Tiemann Klaus, *Feasibility of the flash-replenishment concept in renal tissue: which parameters affect the assessment of the contrast replenishment?* *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2001. **27**(7): p. 937-944.
  72. D'Sa A, *Acoustic Densitometry*, in *White paper*. 1999: Coopertino, Calif: Hewlett-Packard Co.
  73. Seidel G. and Meyer-Wiethe K., *Response*, in *Stroke*. 2004.

74. Kubo H. D. and Hill B. C., *Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study*, in *Phys Med Biol*. 1996. p. 83-91.
75. Penney G. P., Blackall J. M., Hamady M. S., Sabharwal T., Adam A. and Hawkes D. J., *Registration of freehand 3D ultrasound and magnetic resonance liver images*, in *Med Image Anal*. 2004. p. 81-91.
76. Comon P, *Independent Component Analysis: a new concept ?* Signal Processing, 1994. **36**(3): p. 287-314.
77. Hyvarinen A and Oja E, *Independent component analysis: algorithms and applications*. Neural Netw, 2000. **13**(4-5): p. 411-30.
78. Hyvarinen A and Oja E, *A fast fixed-point algorithm for independent component analysis*. Neural computation, 1997. **9**(7): p. 1483-1492.
79. Hyvarinen A, *Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis*. IEEE Trans Neural Netw, 1999. **10**(3): p. 626-634.
80. McKeown MJ, Makeig S, Brown GG , Jung TP, Kindermann SS, Bell AJ and Sejnowski TJ, *Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components*. Hum Brain Mapp, 1998. **6**(3): p. 160-88.
81. Klein D, Jenett M, Gassel HJ, Sandstede J and Hahn D., *Quantitative dynamic contrast-enhanced sonography of hepatic tumors*. Eur Radiol, 2004. **14**(6): p. 1082-91.
82. Himberg J., Hyvarinen A. and Esposito F., *Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization*. Neuroimage, 2004. **22**(3): p. 1214-22.
83. Krasovitski B., Kimmel E., Sapunar M. and Adam D., *Ultrasound attenuation by encapsulated microbubbles: time and pressure effects*. Ultrasound Med Biol, 2004. **30**(6): p. 793-802.
84. Postema M., Bouakaz A. and de Jong N., *Noninvasive microbubble-based pressure measurements: a simulation study*. Ultrasonics, 2004. **42**(1-9): p. 759-62.
85. Li P. C. and Yang M. J., *Transfer function analysis of ultrasonic time-intensity measurements*. Ultrasound Med Biol, 2003. **29**(10): p. 1493-500.
86. Shi W. T., Forsberg F., Raichlen J. S., Needleman L. and Goldberg B. B., *Pressure dependence of subharmonic signals from contrast microbubbles*. Ultrasound Med Biol, 1999. **25**(2): p. 275-83.

87. Chen Q., Zagzebski J., Wilson T. and Stiles T., *Pressure-dependent attenuation in ultrasound contrast agents*. *Ultrasound Med Biol*, 2002. **28**(8): p. 1041-51.
88. Chatterjee D., Sarkar K., Jain P. and Schreppler N. E., *On the suitability of broadband attenuation measurement for characterizing contrast microbubbles*. *Ultrasound Med Biol*, 2005. **31**(6): p. 781-6.
89. Marsh J.N, Hughes M. S., Hall C.S., Lewis S. H. and Trousil R. L., *Frequency and concentration dependence of the backscatter coefficient of the ultrasound contrast agent Albunex®*. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 1998. **104**(3): p. 1654-1666.
90. Krishna P. D. and Newhouse V. L., *Second harmonic characteristics of the ultrasound contrast agents albunex and FSO69*. *Ultrasound Med Biol*, 1997. **23**(3): p. 453-9.
91. de Jong N., Bouakaz A. and Ten Cate F. J., *Contrast harmonic imaging*. *Ultrasonics*, 2002. **40**(1-8): p. 567-73.
92. Tiemann K., Veltmann C., Ghanem A., Lohmaier S., Bruce M., Kuntz-Hehner S., Pohl C., Ehlgen A., Schlosser T., Omran H. and Becher H., *The impact of emission power on the destruction of echo contrast agents and on the origin of tissue harmonic signals using power pulse-inversion imaging*. *Ultrasound Med Biol*, 2001. **27**(11): p. 1525-33.
93. Schneider M., Arditi M., Barrau M. B., Brochot J., Broillet A., Ventrone R. and Yan F., *BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles*. *Invest Radiol*, 1995. **30**(8): p. 451-7.
94. Lohmaier Stefan, Ghanem Alexander, Veltmann Christian, Sommer Torsten, Bruce Matt and Tiemann Klaus, *In vitro and in vivo studies on continuous echo-contrast application strategies using SonoVue in a newly developed rotating pump setup*, in *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2004. p. 1145-1151.
95. Soetanto K. and Chan M., *Fundamental studies on contrast images from different-sized microbubbles: analytical and experimental studies*. *Ultrasound Med Biol*, 2000. **26**(1): p. 81-91.
96. Sboros V., Moran C. M., Anderson T., Gatzoulis L., Criton A., Averkiou M., Pye S. D. and McDicken W. N., *An in vitro system for the study of ultrasound contrast agents using a commercial imaging system*. *Phys Med Biol*, 2001. **46**(12): p. 3301-21.

97. Lucidarme O., Franchi-Abella S., Correas J. M., Bridal S. L., Kurtisovski E. and Berger G., *Blood flow quantification with contrast-enhanced US: "entrance in the section" phenomenon--phantom and rabbit study*. Radiology, 2003. **228**(2): p. 473-9.
98. Wiesmann M. and Seidel G., *Ultrasound perfusion imaging of the human brain*. Stroke, 2000. **31**(10): p. 2421-5.
99. Seidel G., Meyer K., Metzler V., Toth D., Vida-Langwasser M. and Aach T., *Human cerebral perfusion analysis with ultrasound contrast agent constant infusion: a pilot study on healthy volunteers*. Ultrasound Med Biol, 2002. **28**(2): p. 183-9.

## **X Annexes**

## ***X.1 Annexe I : Nomenclature des données et exemples employés***

Cette annexe vise à décrire les différents jeux de données explorés au cours de la thèse et détaille les exemples employés pour illustrer ce document.

Les conditions d'acquisition et les protocoles évoluant dans le temps et variant d'un centre à l'autre, il m'a en effet semblé nécessaire de faire le point sur les données et les protocoles utilisés. Tous les jeux de données étudiés ne sont pas cités dans la thèse.

### ***Exemples employés :***

*Patient 1* : Séquence d'échographie de contraste cérébrale provenant du jeu de données LU-BS-3. Acquisition en mode ipsi-latéral et en bolus sur un patient souffrant d'une sténose de l'artère cérébrale moyenne. La zone ischémisée est visible dans la zone proche de la sonde.

*Patient 2* : Séquence d'échographie de contraste cérébrale provenant du jeu de données BO-BS-1. Acquisition par approche controlatérale, en mode bolus. Le patient souffre d'une sténose de l'artère cérébrale moyenne, qui se traduit par une ischémie du côté controlatéral.

*Patient 3* : Séquence d'échographie de contraste cérébrale provenant du jeu de données BO-BS-1. Acquisition par approche controlatérale, injection en Bolus. Le patient présente une sténose de l'artère cérébrale moyenne qui se traduit par une ischémie visible du côté controlatéral. Ce patient présente un mouvement d'acquisition.

*Patient 4* : Séquence d'échographie de contraste hépatique provenant du jeu de données TO-BS-2. La séquence montre une métastase hypervasculaire prenant le contraste en phase artérielle. Le patient respire normalement.

*Patient 5* : Séquence d'échographie de contraste cérébrale provenant du jeu de données LU-BS-3. Acquisition en mode ipsi-latéral et en bolus sur un patient souffrant d'une sténose de l'artère cérébrale moyenne. La zone ischémisée est visible dans la zone proche de la sonde.

*Patient 6* : Séquence d'échographie de contraste hépatique provenant du jeu de données TO-BS-2. La séquence montre deux métastases hypervasculaires prenant le contraste en phase artérielle. Une des deux n'est visible que sur l'un des

deux plans extrême. On peut voir également apparaître la structure vasculaire dans la tumeur. Le patient respire normalement.

*Volontaire 1* : Séquence d'échographie de contraste cérébrale provenant du jeu de données LU-BS-1. Acquisition en mode ipsi-latéral et en bolus sur un volontaire sain. Deux acquisitions sont présentées. Le protocole impliquait en effet l'injection de deux doses de PCUS de concentrations différentes, et l'acquisition de la séquence de perfusion de chaque côté (droit et gauche), pour étudier la répétabilité des mesures.

### *Nomenclature du code :*

#### *Centre :*

LU : Données du centre de Lübeck

BO : Bochum

MA: Mannheim

TO : Tours

PA : Paris, Pitié-Salpêtrière

#### *Protocole :*

BS : Protocole d'injection en bolus

DE : Protocole en destruction (injection continue, ou après premier passage du bolus).

RE : Protocole de reperfusion (injection continue, ou après premier passage du bolus).

Chaque jeu de données est ensuite numéroté arbitrairement.

### *Cerveau :*

#### *Centre de Lübeck :*

Le service de neurologie de l'hôpital universitaire de Lübeck dispose d'un échographe SONOS 5500 (Philips-ATL). Les acquisitions ont été réalisées par Günter Seidel et Karsten Meyer principalement. L'approche privilégiée est ipsilatérale à la lésion. Le mode utilisé est le mode Harmonique (AD-Tint) disponible sur cette machine. La sonde utilisée a une fréquence centrale à 1,8MHz, l'harmonique est donc reçue à 3,6MHz. L'index mécanique est toujours réglé à 1.6 IM.



LU-BS-1 : Injection en Bolus d'Optison à 10 volontaires sains. (publié dans[18, 98]. Comparaison entre côté gauche et côté droit. Test de dose 1ml ou 0,5ml, déclenchement sur l'ECG, une image tous les 3 battements de cœur. (DVD1)

LU-BS-2 : Données acquises entre octobre 2001 et novembre 2003. Injection en Bolus de 2,4ml de Sonovue. Déclenchement de l'acquisition par l'ECG, taux d'acquisition 0,67 Hz (CD1/2). 17 patients. Publié dans [16]

LU-BS-3 : Acquisitions dans le cadre du protocole SOFI, corrélation entre IRM et échographie de contraste. 7 patients, injection en bolus de 2,4ml de Sonovue (CD2/2).

LU-BS-4: Injection en Bolus de 2,4ml de Sonovue, échantillonnage : 0,5Hz. 22 patients. (DVD2). Partiellement publié dans [16], regroupant en fait les jeux LU-BS-2 et LU-BS-3.

LU-DE-1: Injection continue de Sonovue dans un fantôme (cartouche de dialyse). Flux 0,5mm/s, taux d'acquisition de 6,67Hz. (DVD1)

LU-DE-2 : Injection continue d'Optison sur volontaires, pour étudier le mode destructif, injection à 1ml/min, taux d'acquisition à 6,67Hz (DVD1)[99].

LU-RE-1 : Injection continue d'Optison sur volontaires pour étudier le mode reperfusion après destruction. 2 témoins issus de la série LU-DE-2 (DVD1) (patient 3 et 4), avec deux doses différentes (0,5ml/min et 1ml/min)[99].

### *Centre de Bochum*

Le centre de Bochum dispose d'un échographe Siemens Sonoline Elegra (Siemens Medical Systems). L'interface permet de récupérer l'image avant divers post-processing, mais la compression logarithmique est déjà opérée. Les modes disponibles sont le mode inversion de pulse classique ainsi que des modes développés par Wilko Wilkening (CBI et TVI) qui n'ont pas été exploités finalement.

BO-BS-1 : 12 patients, 1 volontaire sain. Approche controlatérale. Injection de Sonovue en Bolus. Taux d'acquisition : 0,5Hz, Index mécanique élevé.

### *Centre de Mannheim :*

L'échographe utilisé au centre de Mannheim est un Philips HDI 5000. Le mode utilisé pour les acquisitions a varié d'une étude à l'autre. Le produit de contraste employé est toujours le Sonovue.

MA-RE-1 : 1 patient examiné en mode power-doppler. Taux d'acquisition et puissance non précisée.

MA-BS-1 : jusqu'à maintenant 4 données en bolus, mode pulse inversion classique.

### *Centre de Tours*

Le centre de Tours a fourni une acquisition transcraniale à haute fréquence d'acquisition mais dans le plan du polygone de Willis. L'échographe employé est un Esaote

TO-BS-1 : Echographie transcraniale de contraste, 1 volontaire sain. Acquisition à 11Hz, injection en bolus de 2,4ml de Sonovue.

### *Foie*

#### *Centre de Tours*

Les données de perfusion hépatique provenant de Tours ont été acquises en utilisant un échographe Acuson Séquoia 512, en mode CPS, en utilisant la sonde 4C1 (curviligne).

TO-BS-2 : Echographie de contraste hépatique, sur 22 données originales, 12 ne présentent pas de mouvement de sonde et ont pu être analysées. Injection en bolus de 1,2ml de Sonovue, acquisition sans apnée du patient, variant de 20 à 40 secondes, avec une fréquence d'acquisition de 12Hz. Acquisition en mode CPS seul, index mécanique de l'ordre 0.1IM.

### *Petit Animal*

#### *Service de radiologie de la Pitié-Salpêtrière*

Les acquisitions réalisées sur le petit animal ont été effectuées à l'aide d'un échographe Acuson Séquoia 512.

PA-BS-2 : Acquisition de perfusion rénale dans un modèle animal de tumeur de Wilms (souris nude). La sonde utilisée (15L8) opère à une fréquence centrale de 14MHz, pour une harmonique recueillie à 28MHz.



## ***X.2 Annexe II : Liste des publications***

### **Articles dans des revues à comité de lecture :**

**G. Renault;**F. Tranquart;V. Perlberg;A. Bleuzen;A. Herment;F. Frouin, ***A posteriori respiratory gating in contrast ultrasound for assessment of hepatic perfusion.*** Physics in Medicine and Biology, 2005, 50(19): 4465-4480.

### **Communications orales dans des congrès internationaux :**

**G. Renault;**A. De Oliveira;F. Frouin;A. Herment;O. Lucidarme, ***Frame selection method for respiratory gating in contrast ultrasound studies of small animals.*** RSNA, 2005 (sous presse).

**G. Renault;**F. Frouin;F. Tranquart;A. Bleuzen;A. Herment, ***A posteriori navigator echo for perfusion imaging of the liver with contrast ultrasound.*** In Second 2004 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro (ISBI'04), 2004, CD-ROM: 316-319.

G. Renault;G. Seidel;S. Meairs;F. Tranquart;F. Frouin;A. Herment, ***FAMIS: a new method for parametric imaging of ultrasound contrast agent kinetics within the brain.*** 8th meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, 2003, Alicante.

### **Communications orales dans des congrès nationaux :**

S. Mulé;**G. Renault;**F. Frouin;S. Lori Bridal;A. Herment;O. Lucidarme, ***Etude expérimentale pour quantifier la distribution d'un produit de contraste ultrasonore.*** Journées Françaises de Radiologie, 2005

**G. Renault;**F. Frouin;F. Tranquart;A. Bleuzen;A. Herment, ***Compensation du mouvement respiratoire par sélection de trames en échographie de contraste du foie.*** Journées Françaises de Radiologie, 2004

G. Renault;F. Tranquart;F. Frouin;G. Seidel;A. Herment, ***Etude des cinétiques des agents de contraste par AFSIM en échographie cérébrale***. J Radiol, 2003, 84: 1428, 10.

**G. Renault**;F. Frouin;G. Seidel;F. Tranquart;A. Herment, ***Etude des cinétiques des agents de contraste par AFSIM en échographie cérébrale***. 12ème Forum Jeunes Chercheurs en Génie Biologique et Médical, Journées de Recherche en Imagerie Médicale, 2003 160-161, Nantes.

### Conférences invitées :

**G. Renault**;S. Mulé;G. Seidel;S. Meairs;F. Tranquart;F. Frouin;A. Herment, ***Evaluation of brain perfusion in ultrasound contrast imaging***. Black Forest Doppler Meeting, 2005, Titisee

S. Mulé;**G. Renault**;F. Frouin;S. Lori Bridal;A. Herment;O. Lucidarme, ***In vitro study for UCA destruction and shadowing characterization***. Black Forest Doppler Meeting, 2005, Titisee.

**G. Renault**; F. Frouin; F. Tranquart; A. Bleuzen; G. Seidel; A. Herment, ***Méthodes d'analyse statistique des séquences d'images pour étudier la perfusion en échographie de contraste***. Journées Françaises de Radiologie, 2004, Paris.

### Autres publications :

**G. Renault**; O. Lucidarme; S. Mulé; F. Frouin; S. Lori Bridal; A. Herment, ***Etude expérimentale pour quantifier la distribution d'un produit de contraste ultrasonore (Communication orale)***. Journée Scientifique Annuelle de l'IFR 14, 2005 33, Paris.

### ***X.3 Annexe III : Abréviations et notations***

#### ***Abréviations :***

|         |                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACI     | : Analyse en composantes Indépendantes.                                                       |
| ACP     | : Analyse en Composantes Principales.                                                         |
| AFSIM   | : Analyse Factorielle des Séquences d'Images Médicales.                                       |
| ASC     | : Aire Sous la Courbe.                                                                        |
| AVC     | : Accident vasculaire cérébral.                                                               |
| CBF     | : Cerebral Blood Flow, Flux Sanguin Cérébrale en ml/min/100g.                                 |
| CBI     | : Contrast Burst Imaging.                                                                     |
| CBV     | : Cerebral Blood Volume, Volume Sanguin Cérébrale en ml/100g.                                 |
| CHC     | : Carcinome Hépatocellulaire.                                                                 |
| CODIM   | : COntラスト Destruction IMaging.                                                                |
| CPS     | : Contraste Cadence Pulse Sequence.                                                           |
| ECG     | : ElectroCardioGramme.                                                                        |
| gating  | : Méthode de sélection d'images basée sur un rythme physiologique (ECG, rythme respiratoire). |
| gd-DTPA | : Complexe Gadolinium (III) - DiethyltriaminePentaacetic Acid.                                |
| GP      | : Gradient Positif.                                                                           |
| HNF     | : Hyperplasie Nodulaire Focale.                                                               |
| IM      | : Index mécanique.                                                                            |
| IRM     | : Imagerie par Résonance Magnétique.                                                          |
| PCHIP   | : Piecewise Cubic Hermite Interpolation.                                                      |
| PCUS    | : Produit de Contraste Ultrasonore.                                                           |
| PI      | : Pic d'Intensité.                                                                            |
| Pixel   | : Surface élémentaire d'une image 2D.                                                         |
| RdI     | : Région d'intérêt.                                                                           |
| RF      | : Radio Fréquence.                                                                            |
| TDM     | : TomoDensitoMétrie à rayons X.                                                               |
| TEMP    | : Tomographie par Emission MonoPhotonique.                                                    |
| TEP     | : Tomographie par Emission de Positons.                                                       |
| TPI     | : Temps du Pic d'Intensité.                                                                   |

|        |                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------|
| Trixel | : Décours temporel d'un point d'une séquence d'image.                   |
| TVI    | : Time Variance Imaging.                                                |
| UMEDS  | : Projet européen, Ultrasonic Monitoring and Early Diagnosis of Stroke. |
| Voxel  | : Volume élémentaire d'une image en 3D.                                 |
| VRI    | : Vascular Recognition Imaging.                                         |

## *Unités*

|               |                                  |
|---------------|----------------------------------|
| cm            | : centimètre ( $10^{-2}$ mètre). |
| dB            | : Décibel.                       |
| g             | : Gramme.                        |
| h             | : Heure.                         |
| Hz            | : Hertz.                         |
| m             | : Mètre.                         |
| MHz           | : Méga Hertz ( $10^6$ Hertz).    |
| min           | : Minute.                        |
| ml            | : millilitre ( $10^{-3}$ litre). |
| mm            | : millimètre ( $10^{-3}$ mètre). |
| MPa           | : Méga Pascal ( $10^6$ Pascal).  |
| $\mu\text{m}$ | : Micromètre ( $10^{-6}$ mètre). |
| Pa            | : Pascal.                        |
| s             | : Seconde.                       |
| sr            | : Stéradian.                     |

## *Notations*

*Perfusion (Chapitre II) :*

|           |                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $A(t)$    | : Activité d'un voxel (en becquerels par exemple, Bcq).                                                                                                                                                                               |
| $A_{ref}$ | : Activité dans la seringue d'aspiration.                                                                                                                                                                                             |
| $A_{ech}$ | : Activité dans l'échantillon.                                                                                                                                                                                                        |
| C         | : Concentration de produit de contraste. Selon le produit de contraste elle peut s'exprimer en microbulles par ml (Sonovue), plus couramment en mg/ml (en IRM, TDM et médecine nucléaire, également pour le Levovist en échographie). |

|            |                                                                                                                                                                        |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $C_a$      | : Concentration artérielle de produit de contraste.                                                                                                                    |
| $C_t$      | : Concentration tissulaire de produit de contraste.                                                                                                                    |
| $C_v$      | : Concentration plasmatique de produit de contraste (dans le compartiment vasculaire, donc dans le sang).                                                              |
| $C_{vei}$  | : Concentration veineuse de produit de contraste.                                                                                                                      |
| $D_{ji}$   | : Débit de particules de contraste du compartiment j vers i en unité de masse par temps (mg/min par exemple) ou en nombre de particules (microbulles/min par exemple). |
| $F$        | : Flux de microcirculation (ml/min/100g).                                                                                                                              |
| $F_{ref}$  | : Flux fixe de la seringue d'aspiration.                                                                                                                               |
| $F_{ech}$  | : Flux dans l'échantillon.                                                                                                                                             |
| $f_{ji}$   | : Fonction d'échange entre du compartiment i vers j.                                                                                                                   |
| $f_{met}$  | : Fonction de métabolisation.                                                                                                                                          |
| $\lambda$  | : Coefficient de partition (ml/g).                                                                                                                                     |
| $MTT$      | : Mean Transit Time (min).                                                                                                                                             |
| $P$        | : Perméabilité capillaire (ml/mm <sup>2</sup> /min par exemple).                                                                                                       |
| $Q_i, q_i$ | : Quantité de contraste dans le compartiment i. (en unité de masse : mg par exemple, ou en nombre de bulles pour le Sonovue).                                          |
| $Q_c$      | : Quantité de produit de contraste dans le compartiment cellulaire $Q_i$ : Quantité de produit de contraste dans le compartiment interstitiel.                         |
| $Q_t$      | : Quantité de produit de contraste dans le volume étudié.                                                                                                              |
| $Q_v$      | : Quantité de produit de contraste dans le compartiment vasculaire.                                                                                                    |
| $R(t)$     | : Fonction de résidu pour l'estimation de la perfusion par déconvolution.                                                                                              |
| $S$        | : Surface d'échange au niveau capillaire (mm <sup>2</sup> par exemple).                                                                                                |
| $TTM$      | : Temps de Transit Moyen (min).                                                                                                                                        |
| $\tau$     | : Temps de transit.                                                                                                                                                    |
| $V$        | : Volume de microcirculation, en volume par unité de masse (ml/100g).                                                                                                  |
| $V_i$      | : Volume du compartiment i.                                                                                                                                            |



|       |                                                              |
|-------|--------------------------------------------------------------|
| $V_t$ | : Volume total étudié.                                       |
| $v_i$ | : Fraction volumique du compartiment $i$ , (sans dimension). |
| $v_v$ | : Fraction volumique de plasma dans un tissu.                |

*Analyse de séquences d'images (Tous chapitres) :*

|          |                                                              |
|----------|--------------------------------------------------------------|
| $p$      | : Coordonnées d'un pixel.                                    |
| $S(p,t)$ | : Séquence d'images de $p$ pixels.                           |
| $D_k(t)$ | : Cinétique factorielle du facteur $k$ .                     |
| $J_k(p)$ | : Image factorielle du facteur $k$ , composée de $p$ pixels. |

*Echographie (Chapitre III) :*

|           |                                                                                                     |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $f$       | : Fréquence centrale de l'impulsion (en MHz).                                                       |
| $I$       | : Intensité acoustique (ou puissance surfacique) Watt/m <sup>2</sup> .                              |
| $P$       | : Puissance acoustique en Watt.                                                                     |
| $p$       | : Pression acoustique (en Pascals).                                                                 |
| $p_{neg}$ | : Pression négative maximale (peak negative pressure ou peak rarefractional pressure) (en Pascals). |
| $S$       | : Intensité lumineuse du signal affiché à l'écran (unités arbitraires).                             |
| $Z$       | : Impédance acoustique.                                                                             |

***X.4 Annexe IV : Article sur la compensation du mouvement  
respiratoire pour l'étude de la perfusion hépatique***

## ***A posteriori* respiratory gating in contrast ultrasound for assessment of hepatic perfusion**

**G Renault<sup>1,3</sup>, F Tranquart<sup>2</sup>, V Perlberg<sup>1</sup>, A Bleuzen<sup>2</sup>, A Herment<sup>1</sup>  
and F Frouin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> INSERM U678, University Pierre et Marie Curie, CHU Pitié-Salpêtrière,  
91 Boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13, France

<sup>2</sup> Centre d'Innovation Technologique, Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé,  
37044 Tours Cedex 9, France

E-mail: [gilles.renault@imed.jussieu.fr](mailto:gilles.renault@imed.jussieu.fr)

Received 2 May 2005, in final form 24 June 2005

Published 14 September 2005

Online at [stacks.iop.org/PMB/50/4465](http://stacks.iop.org/PMB/50/4465)

### **Abstract**

An original strategy is proposed to minimize the impact of respiratory motion on hepatic contrast-enhanced ultrasound studies. It is based on the *a posteriori* triggering of dynamic image sequences. It was tested on perfusion studies acquired with a high temporal resolution (8 images s<sup>-1</sup>) to enable parametric imaging. A respiratory component was first estimated by independent component analysis. The estimation of the local minima and maxima of this curve enabled us to select two subsets of frames, corresponding to the end-of-inspiration plane and to the end-of-expiration plane. Both subsets were simultaneously analysed using factor analysis of medical image sequences. This method identified the main contrast uptake kinetics and their associated localizations. The global strategy was validated firstly on a simulated study and then applied to 11 patients' studies. In both cases, the frame selection was judged relevant and a necessary preliminary step before applying methods of parametric imaging. In conclusion, the *a posteriori* gating method that is proposed is a first step towards local quantification of hepatic contrast-enhanced ultrasound studies.

### **1. Introduction**

Recently, contrast ultrasound imaging of the liver has proved to be very sensitive and very specific for liver lesion characterization, including primary tumours and metastases (Albrecht *et al* 2003, Bleuzen and Tranquart 2004, Isozaki *et al* 2003, Bryant *et al* 2004, Klein *et al* 2004). Tumours are diagnosed and characterized by observing the wash-in and wash-out kinetics of

<sup>3</sup> Address for correspondence: UMRS-678 Inserm, Faculté de Médecine de la Pitié-Salpêtrière, 91 Boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13, France.

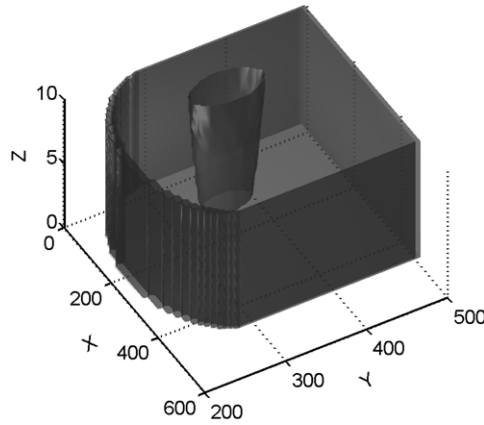
the contrast product during arterial, portal and venous phases. Although respiratory motion can be taken into account by the operator when establishing a visual diagnosis, it becomes an artefact when quantitative evaluation is required. Respiratory gating methods for abdominal or thoracic studies have been investigated in MRI (Ehman and Felmlee 1989) and in radiotherapy (Wu *et al* 2004) for several years, but this has not been the case for routine abdominal contrast ultrasound examinations, which most often use breath-hold acquisitions. However the breath-hold condition is difficult to realize during a perfusion examination, owing to the length of the acquisition (from at least 20 or 30 s up to 2 min). Therefore, contrast agent kinetics in the liver remain difficult to assess quantitatively without motion compensation. The respiratory motion could be monitored in ultrasound through acquisition of external information using either belt sensors or optical landmark tracking systems (Atkinson *et al* 2001), but these devices are not routinely available clinically, and thus not widely accepted by practitioners. For this reason, we focused on methods of motion assessment based on conventionally acquired data, that is, image sequences without any additional external device. Image registration methods were first considered, but discarded because, despite the large number of available registration methods, it was difficult to find one which was perfectly adapted to this type of acquisition. Indeed, the registration was made difficult by the non-uniform contrast uptake in the organ and the associated grey-level variation in the image sequence. Moreover, the motion was most of the time a three-dimensional (3D) motion, whereas the acquisition was only bi-dimensional (2D). As a consequence, a 2D registration of the sequence could generate artefacts, because information from different planes was mixed.

Thus, in a first trial, the potential of a frame selection method that selects frames belonging to the same phase of the respiratory cycle was investigated. The respiratory cycle was estimated directly from the image sequence. Assuming that the liver reached almost the same position at each extreme phase of the respiratory cycle and that the high frame rate used for liver ultrasound contrast imaging allowed accurate respiratory cycle sampling, separation of the respiratory motion from the contrast uptake kinetics was investigated. As respiratory motion and contrast uptake were considered to be statistically independent, the motion component was estimated applying independent component analysis (ICA) (McKeown *et al* 1998, Stone 2002) to the image sequence. Then two subsets of frames were selected using the estimated respiration component and the resulting frames were further analysed using factor analysis of medical image sequences (FAMIS) (Frouin *et al* 1992). This parametric imaging method estimated the main contrast uptake kinetics and their spatial localizations, allowing a synthetic depiction of the contrast uptake sequence. The frame selection method was first evaluated on a numerical model designed to simulate the contrast uptake in a moving organ containing a lesion. Then it was tested on 11 liver contrast ultrasound acquisitions and the FAMIS results were analysed by experts. The localization of lesions and the shape of the extracted contrast uptake kinetics were compared with those expected, for each type of lesion.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Material

**2.1.1. Simulated data.** A numerical model was designed to simply simulate perfusion, in-plane motion and out-of-plane motion and compare the frame selection algorithm and the conventional registration techniques to a well-established reference. The sequence consisted of 450 frames, each of a  $200 \times 200$  pixel image, representing a  $5 \times 5$  cm field of view, sampled at 11.25 Hz, for 40 s.



**Figure 1.** Three-dimensional view of the numerical phantom.

The liver was simulated by a 3D cylindrical structure, including a conical structure, showing a radial variation along the  $z$ -axis, representing a lesion. Figure 1 shows this 3D model in perspective. Respiratory motion was simulated by moving the imaging plane within this structure, parallel to the  $xy$ -plane. The displacements along the  $y$ -axis (in-plane motion) and the  $z$ -axis (out-of-plane motion) were similar and followed a real respiratory curve acquired using a belt sensor (figure 2(a)), involving a maximal displacement of about 2 cm along both axes. The  $z$ -motion implied a variation of the diameter of the lesion between 1.3 and 2.3 cm. No motion was applied along the  $x$ -axis.

Contrast uptake intensities were simulated using gamma-curves, without recirculation tails:

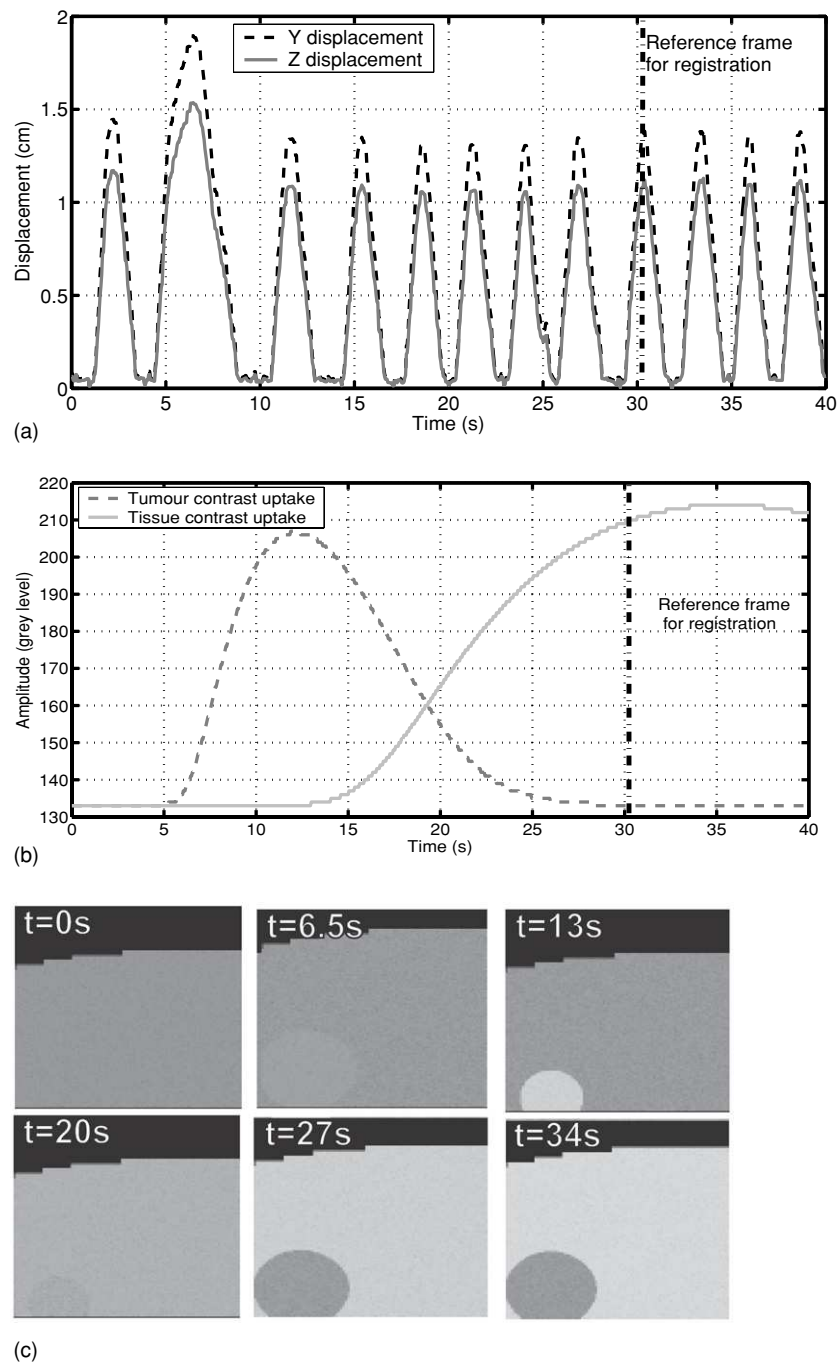
$$C(t) = \begin{cases} 0 & \text{for } t < t_a \\ A + k \cdot (t - t_a)^\alpha \cdot e^{-\frac{(t-t_a)}{\beta}} & \text{for } t \geq t_a, \end{cases} \quad (1)$$

$A$  being the baseline value,  $k$  the amplitude parameter,  $t_a$  the apparition time,  $\alpha$  and  $\beta$  two shape parameters.

The parameters used to simulate healthy and pathological kinetics were chosen after fitting real data (figure 2(b)). The healthy parenchyma kinetics  $C_h(t)$  simulated a standard contrast uptake ( $k_h = 0.0014$ ,  $\alpha_h = 5.69$ ,  $\beta_h = 4.52$ ,  $t_{ah} = 9.80$ ), the kinetics in the lesion  $C_l(t)$  simulated an earlier contrast uptake ( $k_l = 0.0384$ ,  $\alpha_l = 8.047$ ,  $\beta_l = 1.06$ ,  $t_{al} = 3.58$ ). Identical values for  $A_h$  and  $A_l$  ( $A_h = A_l = 128$ ) were chosen. An image sequence  $S(p, t)$ ,  $p$  being the pixel variable, was generated by combining the two kinetics  $C_h(t)$  and  $C_l(t)$  with the corresponding 2D structures  $I_h(p)$  (the cylinder) and  $I_l(p)$  (the conical structure). These structures were defined for each time sample, using the 3D model and the motion curve. Stochastic multiplicative noise was added and the final grey-level amplitude was log-compressed to mimic ultrasound image formation.

### 2.1.2. Patients' database

**Population characteristics.** One healthy subject and ten patients with lesions characterized within two weeks by conventional ultrasound and a reference imaging examination (CT or MRI) were studied. The underlying liver lesions were: haemangioma ( $n = 1$ ), hydatid cyst ( $n = 1$ ), focal nodular hyperplasia (FNH;  $n = 3$ ), hepatocellular carcinoma ( $n = 1$ ), adenoma ( $n = 1$ ), metastasis ( $n = 3$ ).



**Figure 2.** Settings of the simulation: (a) respiratory motion amplitude applied to the phantom on the  $y$  and  $z$  axes; (b) contrast uptake kinetics applied to the phantom after log compression and conversion to unsigned 8 bits integer; (c) frames of the simulated sequence, after application of respiratory motion, addition of the multiplicative noise and log compression of the time intensity amplitude. The size of the simulated tumour inclusion varies according to the respiratory input, whereas the effect of motion in healthy tissue is along the  $y$ -axis only.

*Sonography technique.* Scanning was performed by an experienced physician using a Sequoia ultrasound system (Siemens-Acuson, USA) with a curved 4C1 transducer and Cadence Contrast Pulse Sequencing<sup>TM</sup> (CPS) (Bleuzen and Tranquart 2004). The CPS mode was developed to maximize the contrast-to-tissue ratio by enhancing bubble response, limiting bubble disruption and reducing tissue response (Phillips 2001).

One or two boluses of Sonovue<sup>®</sup> (2.4 ml) were injected intravenously. Real-time contrast-enhanced scanning using a low mechanical index (between 0.16 and 0.21) and a frame rate of 8 images s<sup>-1</sup> was started as soon as the contrast agent was injected. Data were recorded for 20–40 s following the injection. The clinician verified through a visual control of the lesions that the orientation of the transducer was stable during the acquisition.

## 2.2. Methods

Image processing was performed on a desktop computer, using a Matlab<sup>®</sup> FastICA package (Hyvarinen and Oja 2000), and Pixies<sup>®</sup> software (Apteryx 2004) for registration and FAMIS packages.

*2.2.1. ICA.* ICA was proposed for signal processing for blind source separation (Common 1994). It is commonly used in functional MRI studies to separate task-related activity from other brain phenomena (McKeown *et al* 1998). Assuming the problem of blind source separation, ICA aims at estimating  $L$  source vectors  $\mathbf{s}$ , with  $N$  data points from  $M$  mixed signal  $\mathbf{x}$ , the sources being as much as possible independent from a statistical point of view. It is assumed that the  $(M, N)$  matrix  $\mathbf{X}$  of observed signals  $\mathbf{x}$  is a linear combination of the independent sources  $\mathbf{s}$ , represented by the  $(L, N)$  matrix  $\mathbf{S}$ . Using a mixing  $(M, L)$  matrix,  $\mathbf{A}$ , this is expressed by equation (2):

$$\mathbf{X} = \mathbf{A} \cdot \mathbf{S}. \quad (2)$$

The aim of ICA is to estimate  $L$  independent sources  $\mathbf{y}$ , defining a  $(L, N)$  matrix  $\mathbf{Y}$ , estimates of the sources  $\mathbf{s}$ , which are related to the observed signals  $\mathbf{x}$  by an un-mixing matrix  $\mathbf{W}$ , of size  $(L, M)$ :

$$\mathbf{Y} = \mathbf{W} \cdot \mathbf{X}. \quad (3)$$

A conventional pre-processing step for the estimation of  $\mathbf{Y}$  consists in reducing the data dimension. The so-called whitening pre-processing step is achieved by a principal component analysis performed on the matrix  $\mathbf{X} \cdot \mathbf{X}^t$ . The first  $L$  principal components, uncorrelated and of unit variance, are retained. The most independent vectors  $\mathbf{y}$  are estimated within the basis defined by the  $L$  principal components.

Many ways of estimating independence have been proposed, such as the information-maximization criterion (Bell and Sejnowski 1995), or the non-Gaussianity maximization (Hyvarinen and Oja 2000). Assuming that the most independent sources were uncorrelated sources having non-Gaussian probability density functions, Hyvarinen and Oja (1997) proposed the use of kurtosis to evaluate non-Gaussianity. As this measure proved to be very sensitive to outliers, they introduced the concept of differential entropy, also called negentropy, to better estimate non-Gaussianity.

Indeed, the informational contents of a variable  $\mathbf{y}$  can be estimated by its entropy  $H(\mathbf{y})$ :

$$H(\mathbf{y}) = - \sum_k \text{Prob}(\mathbf{y} = a_k) \cdot \log(\text{Prob}(\mathbf{y} = a_k)), \quad (4)$$

where  $a_k$  are all the possible values of  $\mathbf{y}$  and  $\text{Prob}(\mathbf{y} = a_k)$  is the probability that  $\mathbf{y}$  takes the value  $a_k$ .

The differential entropy of this variable can be expressed by the negentropy  $J(\mathbf{y})$ , which is the difference between the entropy of a Gaussian variable  $\mathbf{y}_{\text{gauss}}$  having the same covariance matrix as the variable  $\mathbf{y}$  and the entropy of the variable  $\mathbf{y}$ :

$$J(\mathbf{y}) = H(\mathbf{y}_{\text{gauss}}) - H(\mathbf{y}). \quad (5)$$

Since the entropy of a Gaussian variable is the highest, the negentropy is always positive (and equals zero, when the variable has a Gaussian distribution).

The FastICA algorithm (Hyvarinen and Oja 2000) approximates the value of negentropy using the following expression:

$$J(\mathbf{y}) \approx c[E\{G(\mathbf{y})\} - E\{G(v)\}]^2, \quad (6)$$

where  $G$  can be any non-quadratic contrast function,  $v$  a Gaussian variable of zero mean and unit variance, and  $c$  is a constant. In the application, the default contrast function,

$$G(u) = u^3, \quad (7)$$

was retained, since it provided equivalent results as compared to other functions. The maximal value of  $J(\mathbf{y})$  was estimated iteratively using the fast fixed point algorithm described by Hyvarinen (1999). It was practically based on the iterative estimation of the un-mixing matrix  $\mathbf{W}$  of size  $(L, M)$ , assuming that the different sources are uncorrelated.

This method was applied to the image sequence  $S(p, t)$ , where  $p$  is the pixel number and  $t$  is the time, by considering each image  $S_t(p)$  of the sequence as a mixture of  $L$  independent images  $k_l(p)$ . The sequence could thus be expressed as follows:

$$S(p, t) = \sum_{l=1}^L K_l(p) \cdot D_l(t) + e(p, t), \quad (8)$$

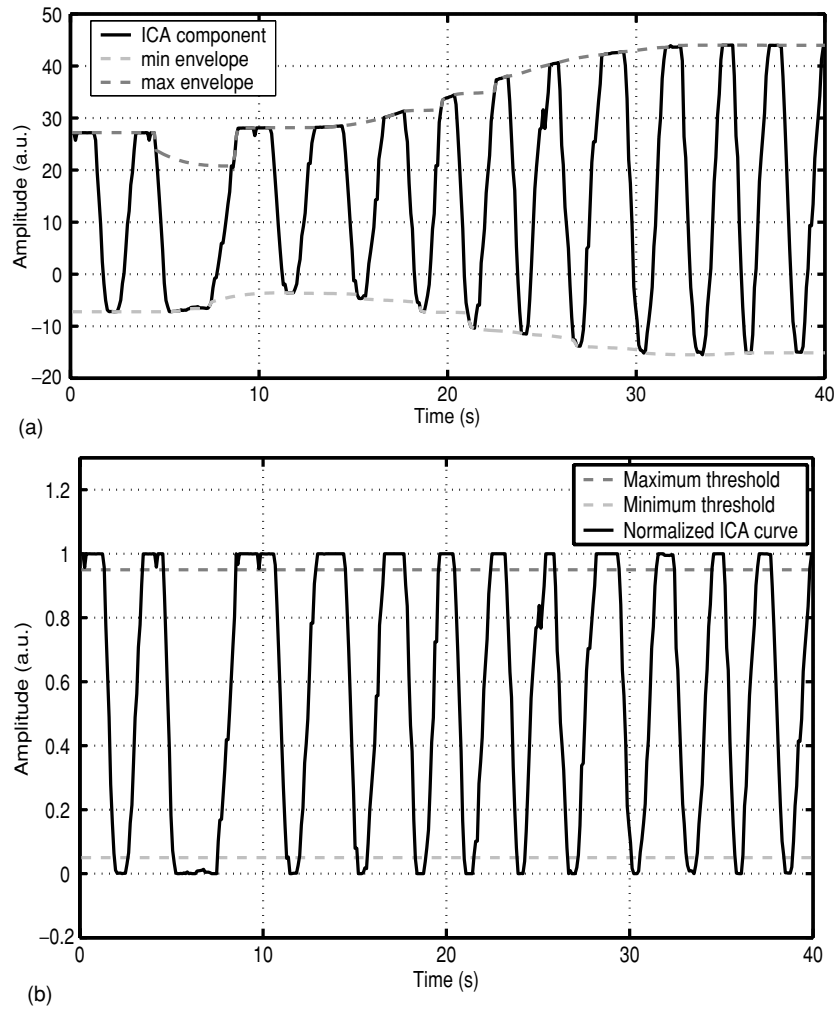
where  $K_l(p)$  are the estimated image sources,  $D_l(t)$  their associated time curves,  $e(p, t)$  the model and noise error terms.

The underlying assumption was that the localization of the motion artefacts was independent from the localization of the contrast uptake. It implies that having information about the localization of the perfusion does not give any information about the spatial distribution of motion. This assumption is similar to the one made in functional MRI studies (McKeown *et al* 1998). The independent component representing the best motion component was the one with the associated time curve that had oscillations close to a respiratory component (central frequency around 0.3 Hz).

**2.2.2. Identification of the respiratory cycle and frame selection.** The best candidate curve for respiratory motion,  $D_m(t)$ , was selected interactively among the  $L$  estimated components,  $D_l(t)$ , as the curve showing the highest amplitude oscillations with a frequency,  $1/T_{\text{resp}}$ , around 0.3 Hz, which is a typical value for a respiratory frequency. The number  $L$  of estimated components was set to 3 for the following reasons: firstly, it was expected that there would be at least two major contrast uptake patterns and one motion component to separate; and secondly, the contribution of motion to the sequence was expected to be large and to be present in the first three principal components retained before ICA. In practice tests on the whole dataset showed that three principal components (as opposed to 2 or 4) provided stable results.

As the amplitude of the curve  $D_m(t)$  varied with the amount of contrast in the image, a correction was applied to stretch it between its two envelopes (figure 3). The local maxima  $l_{\text{Max}}$  and minima  $l_{\text{Min}}$  were detected within a sliding window the size of which was the respiratory period  $T_{\text{resp}}$ , estimated by fast Fourier transform.





**Figure 3.** Normalization of the estimated respiratory component estimated on simulated data: (a) envelope detection; (b) normalization and threshold.

These local maxima and minima were interpolated along time using a piecewise cubic Hermite interpolating polynomial to estimate the minimum and maximum envelope curves,  $E_{\text{Max}}(t)$  and  $E_{\text{Min}}(t)$ . A normalized curve  $D_n(t)$  was then calculated as follows:

$$D_n(t) = \frac{[D_m(t) - E_{\text{Min}}(t)]}{[E_{\text{Max}}(t) - E_{\text{Min}}(t)]} \quad \text{for } t \in \{0, \dots, T_{\text{Max}}\}. \quad (9)$$

Thresholds of 5% were applied to identify the frames corresponding to each extreme of the respiratory cycle. Let  $T_{\text{Min}}$  and  $T_{\text{Max}}$  be the two subsets of time samples such as

$$\begin{aligned} T_{\text{Max}} &= \{t, \text{ such as } D_n(t) > 0.95\} \\ T_{\text{Min}} &= \{t, \text{ such as } D_n(t) < 0.05\}. \end{aligned} \quad (10)$$

Two image sub-sequences were thus generated  $S_{\text{Min}}(p, t)$  and  $S_{\text{Max}}(p, t)$  corresponding to the end-of-inspiration plane  $I_{\text{Min}}$ , and to the end-of-expiration plane,  $I_{\text{Max}}$ :

$$\begin{aligned} S_{\text{Min}}(p, t) &= S(p, t) & \text{for } p \in I_{\text{Min}} & \text{ and } t \in T_{\text{Min}}, \\ S_{\text{Max}}(p, t) &= S(p, t) & \text{for } p \in I_{\text{Max}} & \text{ and } t \in T_{\text{Max}}. \end{aligned}$$

**2.2.3. Motion compensation using registration techniques.** Six conventional 2D rigid registration techniques, mutual information maximization, correlation maximization, absolute difference minimization, squared difference minimization, correlation of edge maximization and ratio of variance minimization, were applied to the simulated image sequence, using the registration toolbox of the Pixies software (Apteryx 2004). Each registration was estimated using a reference frame selected at a time (30 s) when contrast flushed out of the tumour and increased in the normal area, at the end of inspiration (see figures 2(a) and (b)). The registered sequences were visually evaluated and the estimated motion vectors were compared with the simulated motion vectors.

**2.2.4. FAMIS.** FAMIS (Frouin *et al* 1992) was applied to the generated subsets,  $S_{\text{Min}}$  and  $S_{\text{Max}}$ . This method synthesized one image sequence into a reduced number of factor images and associated curves, called factors, under positivity constraints. It has been shown to be pertinent to estimate perfusion kinetics from time image sequences obtained after the injection of contrast agents (e.g., Delzescaux *et al* 2003). To allow a better separation of the different contrast uptake curves, the baseline image was subtracted from the whole image sequence and an exclusivity constraint was added to the factor images, meaning that these factor images were, as far as possible, unmixed. The estimation, based on a principal component analysis, followed by an oblique analysis, was done using the Pixies software.

Moreover, assuming that both sub-sequences  $S_{\text{Min}}$  and  $S_{\text{Max}}$  reflect the same contrast uptake kinetics, they were jointly analysed. To achieve this, the missing frames were interpolated: a global dataset containing data on both planes,  $I_{\text{Min}}$  and  $I_{\text{Max}}$ , for each time sample selected  $T_g$  ( $T_g = T_{\text{Min}} \cup T_{\text{Max}}$ ) was generated by temporal interpolation of the missing frames in both planes, i.e.  $S_{\text{Min}}(p, t)$ , for  $p \in I_{\text{Min}}$  and  $t \in T_{\text{Max}}$ , and  $S_{\text{Max}}(p, t)$ , for  $p \in I_{\text{Max}}$  and  $t \in T_{\text{Min}}$ . Thus both sequences constituted a dual plane time sequence, which was globally analysed by FAMIS.

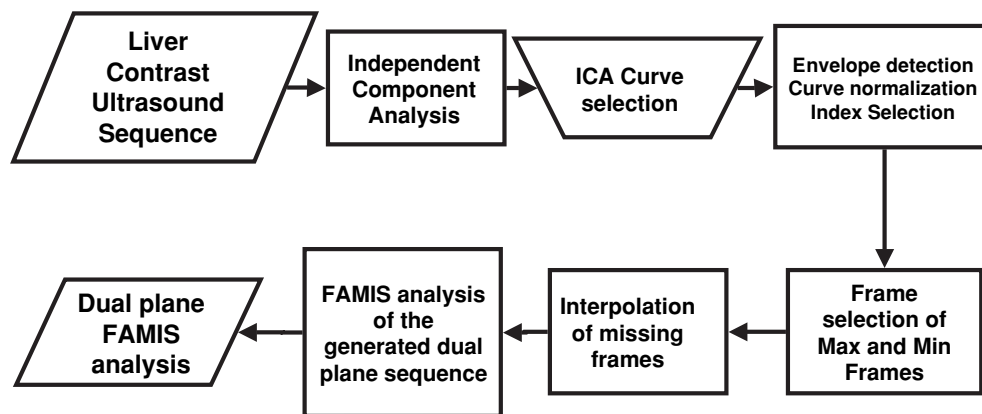
$$S^g(t) = \begin{bmatrix} S_{\text{Min}}^g(p, t) \\ S_{\text{Max}}^g(p, t) \end{bmatrix} = \sum_{k=1}^K \begin{bmatrix} I_{\text{Min}}^g(p) \\ I_{\text{Max}}^g(p) \end{bmatrix} \cdot C_k(t) + e_f(p, t). \quad (11)$$

Figure 4 summarizes the main steps of data processing.

### 3. Results

#### 3.1. Simulation

**3.1.1. Conventional registration.** Registration algorithms based on correlation of edge maximization and ratio of variance minimization failed to converge towards a stable solution. Squared differences minimization, absolute differences maximization, correlation and mutual information maximization algorithms did converge towards a stable solution. The reference frame was chosen when the tumour level had a lower signal than the tissue (figures 2(b) and (c)). This can explain the negative bias observed for correlation maximization, squared and absolute differences minimization, when the intensity was higher in the tumour than in

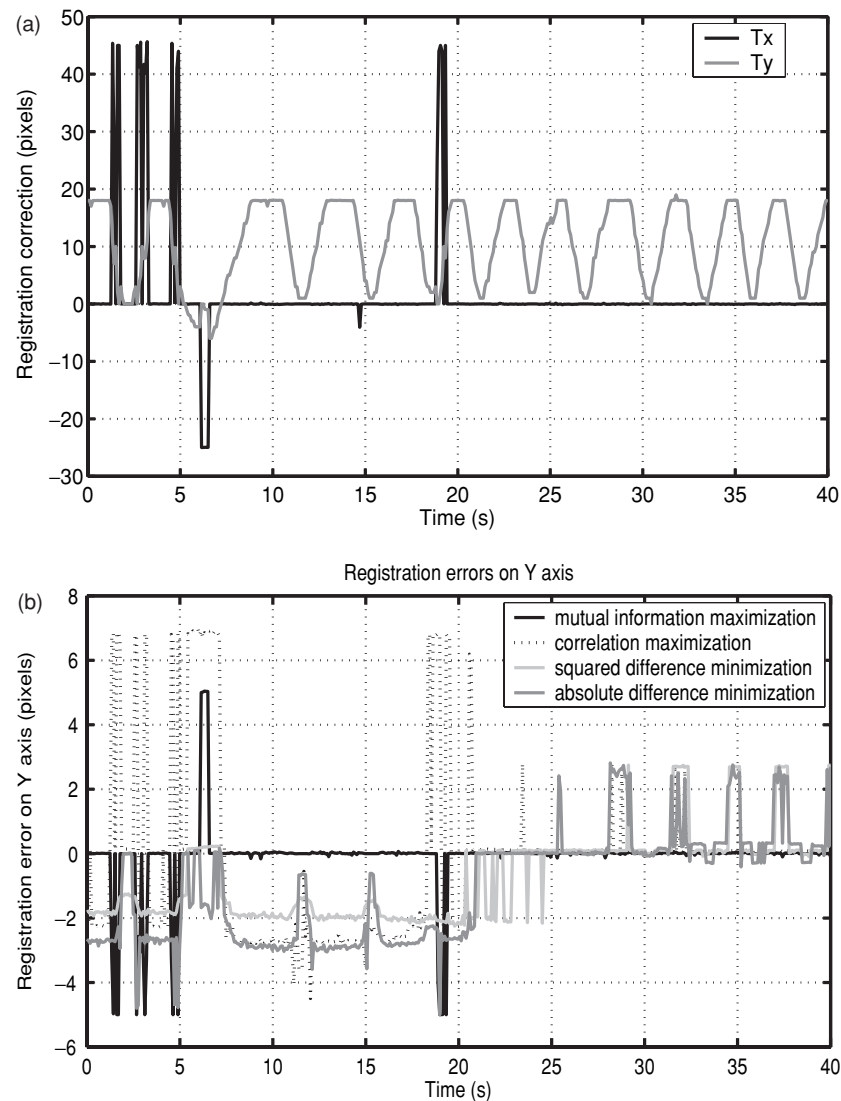


**Figure 4.** Process overview of the frame selection method and the subsequent analysis of the perfusion.

the tissue (5–17 s). Additional inaccuracies were observed with these methods when the insonation plane was not the same as that chosen for the reference frame (times of expiration between 25 and 40 s; figure 5(b)). The motion error along the y-axis proved to be minimal when using mutual information maximization (figure 5(b)). Indeed, it nearly equalled zero except for some scarce spikes, occurring when tumour and tissue have the same grey level (0–5 s; 18–19 s). Nevertheless, visual evaluation of registered sequences showed that registration was never satisfactory because all algorithms proposed a motion correction along the x-axis, while there was motion only along the y- and z-axes (see, e.g., figure 5(a)).

**3.1.2. Frame selection using ICA.** The frame selection algorithm was then applied to the numerical model. ICA identified a component (figure 3), which was close to the simulated motion along the y-axis (figure 2(a)), but the amplitude of oscillations was influenced by the amount of contrast. The normalized component (figure 3(b)) was compared with the normalized simulated motion (figure 2(a)). Using the frame selection algorithm, 98% of the frames selected using the simulated motion curve were selected using the normalized independent component (98% sensitivity), and 16% of the frames selected using this curve would not have been selected using the simulated motion (84% specificity). The over-selected frames were consecutive true selected frames: the sensitivity reached 100%, and the specificity 93%, if an error of  $\pm 1$  frame was accepted. Using the ICA motion component, 54% of the original frames were selected.

**3.1.3. FAMIS results.** FAMIS analysis was then applied to the original sequence (figure 6(a)), to the registered sequence after mutual information maximization (figure 6(b)) and to the dual plane sequence (figure 6(c)), searching for two contrast uptake components (lesion and tissue). Figure 6 compares the factor images (first column) and the associated factor curves (second column) that have been estimated for the three configurations. Compensation of motion through registration was not sufficient to estimate perfusion kinetics correctly (figure 6(b)). Indeed some oscillating component, related to motion, remained visible on one of the kinetics. Moreover, the enlarged region around the inclusion of the lesion was the consequence of a partial volume effect on the estimation of factor images. Finally, the frame selection approach (figure 6(c)) was the only one that correctly estimated the two-perfusion kinetics (figure 2)

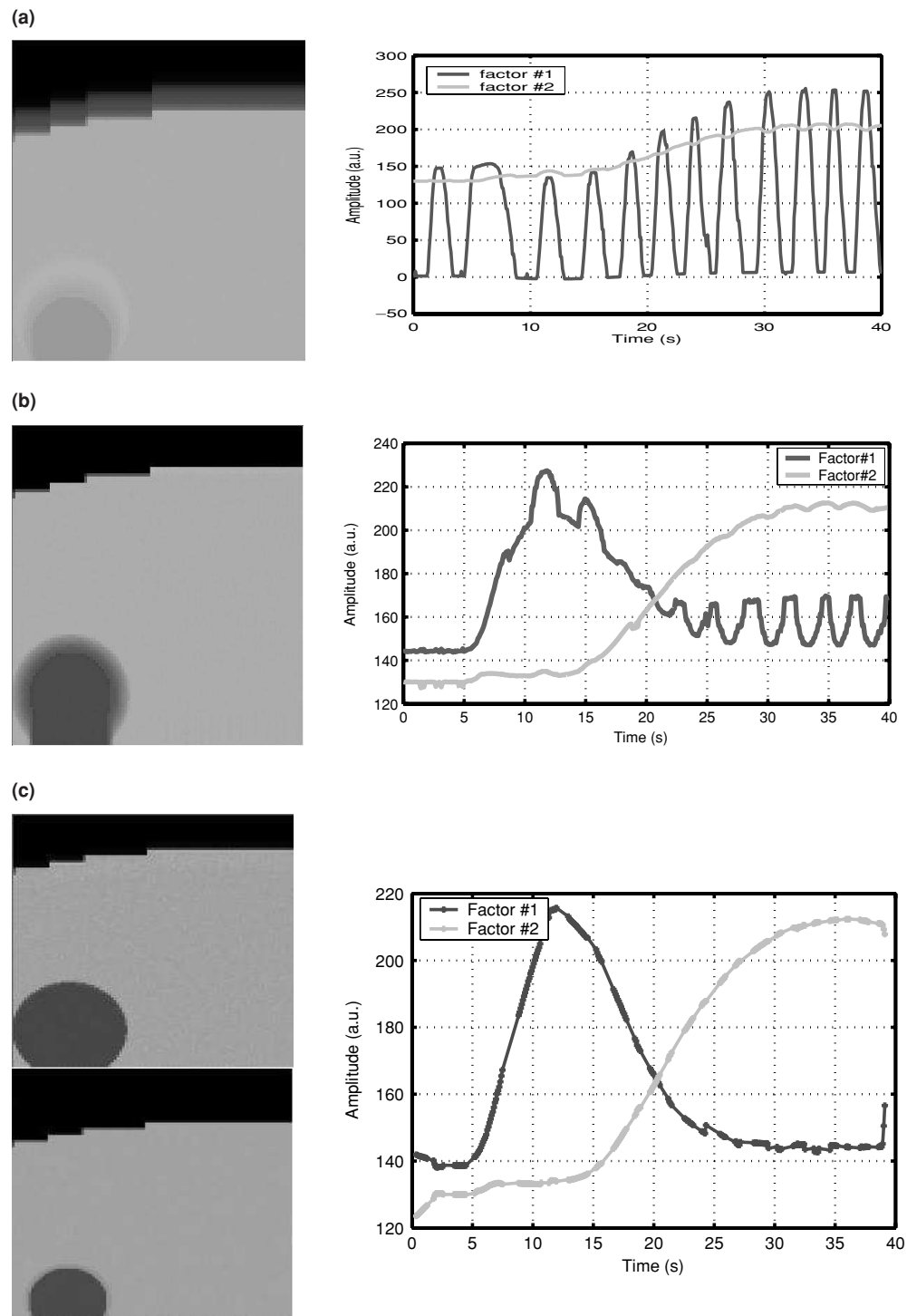


**Figure 5.** Results related to the estimation of motion on the simulated data: (a) motion correction estimated by the algorithm of mutual information maximization along the  $x$  and  $y$  axes; (b) errors in the estimation of the motion along the  $y$ -axis provided by the different registration algorithms.

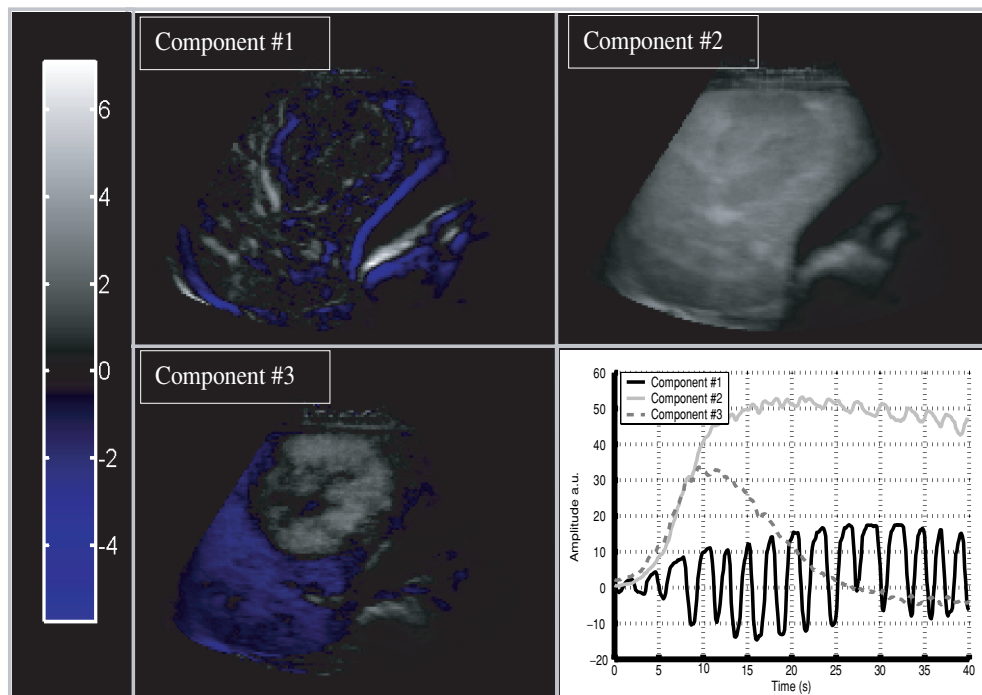
in the dual plane sequence. The root-mean-squared difference between the reference curves shown in figure 2 and the estimated curves shown in figure 6 confirmed that frame selection was the best approach for perfusion estimation. The root-mean-squared error per point (for curves ranging between 0 and 255) was 19.1 for mutual information (figure 6(b)) and decreased to 9.92 for the selection method (figure 6(c)).

### 3.2. Patients

**3.2.1. Application of the frame selection to one patient.** Figure 7 shows the three independent components when ICA was applied to one study from the patients' database. Contrast uptake



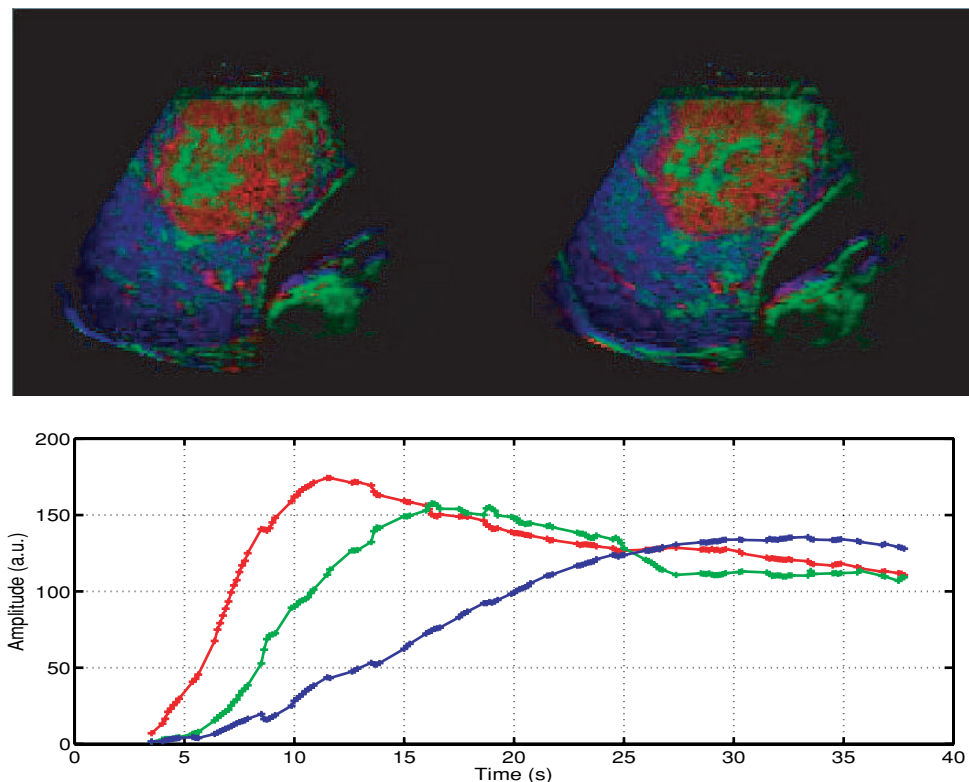
**Figure 6.** Factor images and factors estimated by FAMIS when applied to the simulated sequence: (a) before registration; (b) after mutual information-maximization registration; (c) after frame selection on the two extreme planes.



**Figure 7.** Independent components estimated by ICA when applied to one patient's study: independent images extracted using ICA are displayed, and their associated time curves are plotted in the lower right corner. Negative values of the independent images are displayed in blue, positive values in grey. The first component is the best candidate for motion extraction (curve showing high amplitude oscillations, image enhanced along the borders due to motion artefacts), whereas the two others are related to the contrast uptake kinetics.

was found in the tumour (hypervascular metastasis) earlier than in the healthy parenchyma. The first independent component showed high amplitude oscillations that were compatible with respiratory motion (similar frequency range) and its spatial localization was accentuated along the frontiers, for instance around the metastasis, or at the interface between the liver and the gallbladder. As expected, the amplitudes of the oscillations were partially related to the amount of contrast. The two other components showed the contrast uptake, the images indicating the tumour and some 'background', which were difficult to interpret further, owing to negative values and spatial overlap. Some oscillations on the independent curves due to motion could be observed, indicating a non-complete separation between respiratory motion and perfusion kinetics. The frames corresponding to the extremes of the respiratory cycle were then selected and interpolated as explained in the method section. Results of FAMIS, applied to the generated dual plane dataset, are shown in figure 8. Three contrast uptake kinetics could finally be identified: an early uptake, with a fast wash-out at the periphery of the tumour; an intermediate uptake localized in the tumour; and a delayed uptake in the normal parenchyma.

**3.2.2. Database results.** Frame selection was performed on the 11 studies, after three independent components had been estimated on the initial image sequence. On average, 33% of the total number of frames (minimum 20%, maximum 44%) were selected. The respiratory motion identified showed typical respiratory frequency values: 0.35 Hz (minimum 0.25 Hz, maximum 0.46 Hz).



**Figure 8.** Dual plane factor images and factors estimated by FAMIS when applied to the patient's study shown in figure 6, after the frame selection method. Early contrast uptake at the periphery of the tumour (coded in red), intermediate contrast uptake inside the metastasis (coded in green) and delayed contrast uptake in the healthy parenchyma (coded in blue).

FAMIS was performed on the 11 dual sequences. The number of physiological factors was adjusted for each patient: two factors were estimated for five sequences and three factors were identified for the six remaining ones (two FNH, one adenoma, and three cases of metastases). The healthy liver showed an earlier arterial uptake in some vessels and a delayed contrast uptake in the parenchyma. Hepatic metastases showed the earliest uptake at the periphery of the tumour, and an uptake earlier in the tumour than in the surrounding parenchyma (figure 8), as did the adenoma which also showed an early uptake within the tumour. The three FNH showed the earliest uptake inside the lesion. Hepatocellular carcinoma showed a contrast uptake kinetic in the lesion similar to the uptake kinetics in the remaining tissue, but with a higher intensity. With the haemangioma, there was some early uptake at the periphery, but no uptake inside the lesion. The hydatid cyst showed no enhancement.

In one case, one small metastasis could be identified by FAMIS in the lower plane, whereas it could not be distinguished in the upper one.

#### 4. Discussion

To investigate hepatic lesions, long acquisitions are required to study both early and late perfusion phases but it is too much to expect patients to hold their breath when examination

is longer than 20 s. For abdominal and thoracic studies, it is well known that compensation for respiratory motion is critical in improving the final quality of images. However, when the motion is three dimensional and the acquisition is only two dimensional, it is difficult to register the images properly, since the motion is both in-plane and out-of-plane. The numerical simulation illustrated the limitation of conventional 2D registration methods in such a case: indeed, despite the relatively good quality of motion estimation, the mixing of different planes generated important partial volume artefacts. Such artefacts occur in *in vivo* studies too, especially when the field of view encompasses small structures such as large vessels or small lesions.

When respiratory motion leads to a modification of the ultrasonic scan view, our frame selection method allows the simultaneous analysis of two views, corresponding to the positions that are reached at the end of inspiration, and at the end of expiration. This triggering is made possible because of the high frame rate of the acquisition, and provided that two main assumptions are valid: firstly, the respiratory motion is independent of the contrast uptake, and secondly, the extreme positions reached by the liver are identical for each respiratory cycle.

The first assumption is not fully verified, since the amplitude of the independent component related to motion is partially related to the amount of contrast. To overcome this problem, the independent component corresponding to the motion was stretched, after the detection of the local extreme. To reduce potential interference of contrast uptake, an alternative way would be to acquire data using both fundamental and CPS modes simultaneously, and to detect motion from the images acquired in fundamental mode, since they are less sensitive to contrast uptake than CPS.

The second assumption cannot truly be verified on patients' studies. However, the quality of FAMIS results allows us to verify *a posteriori* that frame selection yields more interpretable results. As motion was estimated globally in the sequence, potential changes in the orientation of the probe owing to skin displacement were taken into account. In practice, this effect was not a problem, as long as this motion was the same from one cycle to another. If the insonation angle changes within the sequence, the gating assumption would no longer be relevant and the triggering method pointless. Some further verification could be implemented, such as residual motion estimation through the use of conventional registration techniques, to test the quality of the gating.

Rigid registration techniques proved to be inaccurate because the underlying model of 2D motion of invariant objects is not relevant. Grey-level variation due to ongoing contrast uptake and out of plane motion necessitate a more complex model which can be difficult to assess, whereas our highly automated method for respiratory motion estimation is data driven and only aims at estimating globally the extreme position of the respiratory cycle. An alternative method of tracking respiratory motion would have been to choose one pixel or one small region of interest, at the interface between two structures (the liver and the gallbladder, for instance), or to follow the diaphragm (which is frequently tracked in MR by echo navigators) when it is present in the field of view. However, two main drawbacks are observed when considering this approach. Firstly, a local measurement is influenced more by artefacts than is a global estimation. Secondly, the appropriate placement of one region along the border is not easy to automate. Therefore a global estimation using ICA is preferable.

A further comment concerns the similarities and the complementarities between ICA and FAMIS. Although both methods rely on a mixture model: the observed process (curve or image) is a linear combination of a reduced number of source processes, curves and images, (see equations (8) and (11)); the constraints that they solve are quite different and yield a different interpretation of the underlying components. Indeed if the statistical independence assumption is relevant for respiratory motion estimation, the negative weighting



in the independent component images make the perfusion-related components difficult to interpret. On the other hand, if FAMIS constraints requiring positive values make sense in perfusion analysis, since contrast uptake kinetics are always positive, the same assumption is not relevant for the motion component which can only be modelled by the combination of negative and positive values, as can be seen in figure 7. Therefore, as both fast ICA and FAMIS are based on principal component analysis, a more integrated software could be written to speed up computation time. The whole analysis is already performed in less than 1 min on a personal computer, while registration based on mutual information maximization requires more than 3 min.

The normalization of the independent component relative to motion remains a sensitive task, particularly before the arrival of contrast in the field of view. However, as this time is not critical for hepatic perfusion assessment, some imprecision has a reduced impact on the final results. The threshold of 0.05 applied to the normalized motion component is rather selective. It is chosen as a compromise between the total number of frames and some residual artefacts due to motion (visible on the perfusion curves, for instance). Using the approach of dual frame selection, about one third of the acquired frames are kept for perfusion study, allowing us an adequate estimation of different uptake behaviours, even those which are separated by only a few seconds.

The perfusion patterns observed from the preliminary patients' database are in good agreement with the expected ones (Klein *et al* 2004). For instance, the three cases of metastases show the earliest uptake at the periphery of the lesion, while the three cases of FNH show an earlier uptake at the centre of the lesion. Thus, the differential diagnosis of lesions is potentially reinforced, using our approach. This needs to be confirmed on a larger number of studies.

This paper indicates that the assessment of hepatic perfusion is possible when patients breathe freely. This is particularly interesting, since it overcomes some known limitations of hepatic contrast ultrasound studies: in a previous study (Klein *et al* 2004) patients were asked to hold their breath during the acquisition and studies with motion artefacts were removed from the evaluation. In our study, the constraints that were induced by free breathing, i.e. a reduction of the number of frames for the analysis of perfusion, did not prevent the differentiation of different types of hepatic lesions according to their uptake kinetics. Moreover, the frame selection followed by FAMIS could help us to identify small lesions, which were detectable on the scan only intermittently, depending on the field of view. Although the clinical study focused on early enhancement, which is mainly arterial, it could easily be extended to portal and late enhancement studies.

Measurement of perfusion in hepatic lesions is an important issue in clinical investigation to enable an accurate therapeutic follow-up. 3D ultrasound devices will probably help us to solve the 2D out-of-plane motion artefacts and provide a reproducible evaluation of tumour size. Nevertheless, the ongoing contrast uptake will still be a problem for registration and respiratory gating through ICA might be a help.

Our method is a first step towards a quantitative or semi-quantitative assessment of perfusion for 2D studies, and may have implications for future 3D examinations. The application of the frame selection method to other abdominal organs is very straightforward and preliminary trials on renal ultrasound contrast sequences showed encouraging results.

## 5. Conclusion

Retrieving respiratory cycle information from contrast ultrasound sequences of the liver was shown to be feasible through adapted image processing methods. A frame selection method

based on ICA yielded a dual plane sequence corresponding to the end-of-inspiration plane and to the end-of-expiration plane. Contrast uptake was further analysed using FAMIS, a parametric imaging method, making possible a differential diagnosis of hepatic lesions, according to the uptake behaviour inside the lesion.

## Acknowledgments

This work is part of the European project UMEDS (No. QLG1-CT-2002-01518), <http://www.umed.org>.

## References

- Albrecht T *et al* 2003 Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study *Radiology* **227** 361–70
- Apteryx 2004 Pixies: image sequence processing software, version 1.11, <http://imagerie.apteryx.fr/pixies>
- Atkinson D, Burcher M, Declerck J and Noble J 2001 Respiratory motion compensation for 3-D freehand echocardiography *Ultrasound Med. Biol.* **27** 1615–20
- Bell A and Sejnowski T 1995 An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution *Neural Comput.* **7** 1129–59
- Bleuzen A and Tranquart F 2004 Incidental liver lesions: diagnostic value of cadence contrast pulse sequencing (CPS) and SonoVue *Eur. Radiol.* **14** (Suppl. 8) 53–62
- Bryant T *et al* 2004 Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study *Radiology* **232** 799–809
- Common P 1994 Independent component analysis: a new concept? *Signal Process.* **36** 287–314
- Delzescaux T, Frouin F, de Cesare A, Philipp-Foliguet S, Todd-Pokropek A, Herment A and Janier M 2003 Using an adaptive semiautomated self-evaluated registration technique to analyze MRI data for myocardial perfusion assessment *J. Magn. Reson. Imaging* **18** 681–90
- Ehman R and Felmlee J 1989 Adaptive technique for high-definition MR imaging of moving structures *Radiology* **173** 255–63
- Frouin F, Bazin J, Di Paola M, Jolivet O and Di Paola R 1992 FAMIS: a software package for functional feature extraction from biomedical multidimensional images *Comput. Med. Imaging Graph* **16** 81–91
- Hyvarinen A 1999 Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis *IEEE Trans. Neural Netw.* **10** 626–34
- Hyvarinen A and Oja E 1997 A fast fixed-point algorithm for independent component analysis *Neural Comput.* **9** 1483–92
- Hyvarinen A and Oja E 2000 Independent component analysis: algorithms and applications *Neural Netw.* **13** 411–30
- Isozaki T *et al* 2003 Differential diagnosis of hepatic tumors by using contrast enhancement patterns at US *Radiology* **229** 798–805
- Klein D, Jenett M, Gassel H, Sandstede J and Hahn D 2004 Quantitative dynamic contrast-enhanced sonography of hepatic tumors *Eur. Radiol.* **14** 1082–91
- McKeown M, Makeig S, Brown G, Jung T, Kindermann S, Bell A and Sejnowski T 1998 Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components *Hum. Brain Mapp.* **6** 160–88
- Phillips P J 2001 Contrast pulse sequences (CPS): imaging nonlinear microbubbles *IEEE Ultrason. Symp.* **2** 1739–45
- Stone J 2002 Independent component analysis: an introduction *Trends Cogn. Sci.* **6** 59–64
- Wu H, Sharp G, Salzberg B, Kaeli D, Shirato H and Jiang S 2004 A finite state model for respiratory motion analysis in image guided radiation therapy *Phys. Med. Biol.* **49** 5357–72