



Développement d'un applicateur transoesophagien à Ultrasons Focalisés de Haute Intensité à guidage échographique intégré pour le traitement de la fibrillation atriale

Élodie Constanciel

► To cite this version:

Élodie Constanciel. Développement d'un applicateur transoesophagien à Ultrasons Focalisés de Haute Intensité à guidage échographique intégré pour le traitement de la fibrillation atriale. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français. NNT : 2014LYO10026 . tel-00985628

HAL Id: tel-00985628

<https://theses.hal.science/tel-00985628>

Submitted on 30 Apr 2014

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.



N° d'ordre 26 - 2014



Année 2014

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON
Spécialité Ingénierie biologique et médicale, Biotechnologie

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTÉ

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 14 février 2014

par

CONSTANCIEL Elodie

Développement d'un applicateur transœsophagien à Ultrasons Focalisés
de Haute Intensité à guidage échographique intégré pour le traitement de
la fibrillation atriale

Directeur de thèse : M. LAFON Cyril
Co-directeur de thèse : M. CHAPELON Jean-Yves

JURY

M. DILLENSEGER Jean-Louis	Maître de conférences de l'Université de Rennes 1, <i>Rapporteur</i>
M. GENNISSON Jean-Luc	Chargé de recherche CNRS, <i>Rapporteur</i>
M. CHAPELON Jean-Yves	Directeur de recherche INSERM, <i>Co-directeur de thèse</i>
M. DE JONG Nico	Professeur
M. LAFON Cyril	Directeur de recherche INSERM, <i>Directeur de thèse</i>
M. REVEL Didier	Professeur des Universités Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme le Professeur H. PARROT

Département GEP

Directeur : M. N. SIAUVE

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : Mme S. FLECK

Département Sciences de la Terre

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. C. COLLIGNON

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. C. VITON

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Administrateur provisoire : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Je n'aurais jamais pu réaliser l'ensemble de ces travaux de thèse sans le soutien d'un certain nombre de personnes que je souhaiterais remercier.

Je souhaiterais donc en tout premier lieu remercier monsieur Cyril Lafon, mon directeur de thèse, de m'avoir confié ce sujet de thèse complexe mais passionnant. Grâce à la confiance et l'aide qu'il a su m'accorder tout au long de ces quatre années, j'ai pu appréhender de nombreuses facettes du métier de chercheur dans le domaine biomédical. Je le remercie aussi de m'avoir permis de travailler au sein du projet ANR CardioUSgHIFU en collaboration avec différents acteurs du domaine.

Je tiens ensuite à remercier monsieur Jean-Yves Chapelon, mon co-directeur de thèse, directeur du LabTAU INSERM Unité 1032, de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire mais aussi pour ses conseils notamment en termes de valorisation industrielle du projet.

Je remercie également monsieur Philippe Chevalier de soutenir ce projet du côté médical et de m'avoir accueillie pendant deux semaines dans son service de rythmologie afin de mieux identifier le besoin des praticiens mais aussi des patients. Je souhaite aussi le remercier de nous avoir mis en relation avec monsieur Francis Bessière.

Je remercie l'ensemble des membres du jury (messieurs Chapelon, De Jong, Dillenseger, Gennisson, Lafon, Revel) d'avoir accepté de venir examiner mon travail. En particulier messieurs Dillenseger et Gennisson d'avoir accepté les rôles de rapporteurs de mon mémoire.

Je souhaite tout particulièrement remercier monsieur Apoutou N'Djin pour son aide et ses conseils précieux mais aussi pour sa capacité à affronter les problèmes avec sang-froid et humour. Je suis admirative de sa capacité de self-control !

Je remercie également monsieur Francis Bessière de son engouement pour ce projet. Notre collaboration lors des essais sur animaux a été très agréable et très riche d'enseignements. Je lui souhaite une bonne continuation sur ce projet.

Merci à l'ensemble de mes collaborateurs au sein du projet ANR CardioUSgHIFU, en particulier, messieurs Tanter, Pernot et Kwiecinski de l'Institut Langevin, monsieur Dillenseger et madame Sandoval du LTSI, monsieur Nguyen Dinh et madame Bantignies de l'entreprise Vermon. J'ai beaucoup apprécié notre collaboration.

Je tiens ensuite à remercier monsieur Mathieu Pioche pour son aide lors des essais sur animaux et ses conseils en matière d'insertion de sonde. Merci également à madame Françoise Chavrier, à monsieur Samuel Pichardo et à monsieur Jean-Martial Mari pour leur aide lors de mes travaux de simulation numérique mais aussi pour leur gentillesse et leur soutien. Merci aussi à monsieur Alexandre Vignot pour son aide lors de la conception de la sonde et à monsieur Alain Birer pour ses conseils en matière de comportement des transducteurs.

Je souhaite également remercier les équipes de l'Institut Claude Bourgelat, en particulier madame Laure Vinit, et de l'Institut de Chirurgie Expérimentale du centre Léon Bérard ainsi que l'équipe d'expérimentation animale de monsieur Timour Quadiri, pour l'ensemble des expérimentations animales que nous avons pu conduire.

Je remercie également l'entreprise Imasonic de m'avoir permis de mettre un pied dans le domaine des ultrasons lors de mes études d'ingénieur mais aussi d'avoir accepté de réaliser le premier prototype de sonde de cette thèse qui, malgré les embûches, nous a permis de réaliser les premiers essais *in vivo* du projet. En particulier, je souhaite remercier monsieur Olivier Le Baron, pour sa disponibilité et sa réactivité tout le long du projet.

J'adresse de plus mes remerciements à tous mes collègues et ex-collègues pour nos discussions plus ou moins techniques mais aussi de façon plus générale, pour tous les bons moments passés en leur compagnie que ce soit à table, autour d'une grille de « mots croisés du Canard » ou ailleurs. Merci en particulier à Adrien Matias, Adrien Poizat, Arash, Bernard, Charlène, Claude, Frédéric Fustin, Isabelle, Izella, Jacqueline, Manuela, Mike, Noémie, Pauline, Pol et Sophie.

Enfin je remercie ma famille pour son soutien et en particulier, mon mari, Guillaume, pour sa gentillesse et sa confiance.

Financement

Cette thèse a bénéficié d'un contrat doctoral. Les travaux réalisés ont été en partie financés par l'Agence Nationale de la Recherche dans le cadre du projet TecSan 2011 CardioUSgHIFU : *Traitement des arythmies cardiaques par ultrasons focalisés guidés par échographie* (n°ANR-11-TECS-0004).

RESUME en français

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente. Elle touche près de 750 000 personnes en France. La technique de traitement la plus courante est l'ablation intracardiaque par radiofréquence (RF). Son principe consiste à isoler électriquement les veines pulmonaires du reste de l'oreillette. Cependant cette technique est invasive et a une efficacité limitée. Les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) permettent de léser à distance de façon précise les tissus biologiques. Un traitement de la FA par HIFU transœsophagiens aurait l'avantage d'être mini-invasif et plus efficace qu'un traitement par RF intracardiaque de par la possibilité de générer des lésions transmursales sans nécessiter de contact entre la sonde et la zone à traiter.

Un applicateur HIFU transœsophagien à guidage échographique intégré a donc été développé pour le traitement de la FA. Le transducteur peut focaliser le faisceau ultrasonore de 17 mm à 55 mm de profondeur avec une intensité acoustique maximale à sa surface de $12 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$. Une procédure de traitement HIFU préservant les tissus adjacents a été simulée numériquement sur un modèle anatomique réaliste. Des lésions HIFU transœsophagiennes ont été obtenues *ex vivo* dans du myocarde dans des conditions anatomiques et physiologiques proches de l'*in vivo*. Des essais préliminaires d'élastographie par ondes de cisaillement ont permis d'évaluer la faisabilité d'un contrôle de la formation des lésions à l'aide du transducteur d'imagerie intégré. Une première série d'expérimentations *in vivo* sur le modèle porcin a finalement permis de valider la procédure de traitement et d'induire des dommages biologiques dans le tissu cardiaque.

TITRE en anglais

Design of an ultrasound-guided transesophageal High Intensity Focused Ultrasound applicator for atrial fibrillation treatment

RESUME en anglais

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia. This pathology affects more than 750,000 persons in France. Radiofrequency (RF) endocardial ablation is performed to treat this disease and involves the generation of transmural thermal lesions, to isolate electrically the pulmonary veins (PV) from the left atrium. The technique is, however, invasive and has a limited efficiency, especially for ensuring transmural lesions which requires a perfect contact between the RF probe and cardiac tissues. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) allows the creation of precise thermal lesions, deep within biological tissues. A transesophageal HIFU approach could provide a minimally-invasive alternative for AF treatment, since deep transmural lesions could be generated at distance from the HIFU probe. In this work, an ultrasound-guided transesophageal applicator has been developed for AF treatment. The HIFU transducer, embedding a transesophageal echocardiography (TEE) probe, can focus the acoustic beam from 17 to 55 mm axially and generate a surface acoustic intensity up to $12 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$. A complex treatment plan, the HIFU Mini-Maze (HIFUMM), was successfully simulated on a realistic anatomical human model. Transesophageal HIFU lesions were induced experimentally in static myocardium, under *ex vivo* configurations reflecting an increasing complexity in anatomical and physiological conditions. Investigations conducted on shear wave elastography confirmed the feasibility of using TEE to control the formation of HIFU lesions. Finally, *in vivo* experiments in a porcine model allowed validating the treatment procedure by inducing biological damages in beating heart.

DISCIPLINE

Ingénierie biologique et médicale, Biotechnologie

MOTS-CLES

HIFU, transœsophagien, guidage échographique intégré, fibrillation atriale, thérapie, cœur, élastographie dynamique par ondes de cisaillement

HIFU, transesophageal, ultrasound-guided, atrial fibrillation, therapy, heart, shear wave elastography

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Laboratoire de Thérapies et Applications Ultrasonores (LabTAU INSERM U1032)

LabTAU INSERM U1032

151 Cours Albert Thomas

69424 Lyon Cedex 03

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	5
FINANCEMENT.....	7
TABLE DES MATIERES.....	11
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	15
INTRODUCTION GENERALE	23
CHAPITRE 1 : ETAT DE L'ART	27
I. LA FIBRILLATION ATRIALE	27
I.1 Définition	27
I.2 Epidémiologie	29
I.3 Pronostique	30
I.4 Les mécanismes de la FA	30
I.4.1 Les facteurs déclenchants d'une FA.....	30
I.4.2 Le substrat arythmogène de la FA.....	30
I.4.3 Les facteurs modulateurs de la FA	31
I.4.4 Conclusion	32
II. LES TRAITEMENTS EXISTANTS ET EMERGENTS	33
II.1 Pharmacologie.....	33
II.2 La chirurgie épicaudique	34
II.3 L'ablation endocavitaire par cathéter.....	36
II.3.1 Les techniques.....	36
II.3.2 Les moyens technologiques	38
II.4 Conclusion	41
III. LES ULTRASONS THERAPEUTIQUES	42
III.1 Les ultrasons.....	42
III.2 Le transducteur piézoélectrique	44
III.3 Interactions des ultrasons avec les tissus biologiques	45
III.3.1 Les effets thermiques.....	45
III.3.2 Les effets mécaniques.....	49
III.4 Les différentes géométries de transducteur.....	50
III.4.1 Les transducteurs divergents	50
III.4.2 Les transducteurs plans.....	50
III.4.3 Les transducteurs focalisés	51
III.4.4 Les transducteurs multi-éléments	52
III.5 Guidage et monitoring des traitements HIFU	52
III.5.1 L'IRM	53
III.5.2 L'échographie.....	55
III.5.3 L'élastographie dynamique par ondes de cisaillement.....	56
III.6 Conclusion	58

IV. CONCLUSION	59
CHAPITRE 2 : DESIGN D'UN APPLICATEUR HIFU TRANSCŒSOPHAGIEN AVEC GUIDAGE ULTRASONORE POUR LE TRAITEMENT DE LA FA	61
I. CONCEPTION DE L'APPLICATEUR	61
<i>I.1 Stratégies de traitement</i>	<i>61</i>
I.1.1 L'approche transœsophagienne	61
I.1.2 La procédure de traitement	62
I.1.3 L'intégration du guidage ultrasonore.....	63
<i>I.2 Choix d'une géométrie pour le transducteur de thérapie</i>	<i>64</i>
I.2.1 La contrainte œsophagienne	64
I.2.2 Intégration du transducteur ETO	65
<i>I.3 Détermination des spécifications géométriques restantes : Etude numérique</i>	<i>65</i>
I.3.1 Méthode.....	65
I.3.2 Résultats	67
I.3.3 Discussion.....	71
<i>I.4 Description du prototype.....</i>	<i>72</i>
II. CARACTERISATION ACOUSTIQUE DU PROTOTYPE.....	74
<i>II.1 Champs de pression.....</i>	<i>74</i>
II.1.1 Comparaison entre les champs simulés et les champs expérimentaux	74
II.1.2 Etude de l'influence du ballonnet et de l'œsophage sur l'allure du champ de pression.....	77
<i>II.2 Adaptation d'impédance.....</i>	<i>78</i>
<i>II.3 Mesure de la puissance acoustique.....</i>	<i>79</i>
II.3.1 Méthode.....	79
II.3.2 Résultats	81
<i>II.4 Discussion</i>	<i>83</i>
III. CONCLUSION	84
CHAPITRE 3 : REALISATION D'UNE PROCEDURE HIFU « MINI-MAZE » (HIFUMM) SUR CŒUR STATIQUE	85
I. SIMULATION NUMERIQUE D'UNE PROCEDURE HIFUMM SUR CŒUR STATIQUE.....	85
<i>I.1 Programme de simulation Ablasim en milieux hétérogènes.....</i>	<i>85</i>
<i>I.2 Modélisation d'un milieu de propagation réaliste</i>	<i>87</i>
<i>I.3 Méthode de simulation d'une procédure HIFUMM</i>	<i>88</i>
<i>I.4 Résultats</i>	<i>89</i>
<i>I.5 Discussion</i>	<i>91</i>
II. EXPERIMENTATIONS EX VIVO	93
<i>II.1 Matériel et méthodes.....</i>	<i>93</i>
II.1.1 Réalisation de lésions élémentaires à différentes distances focales dans le tissu cardiaque.....	93
II.1.2 Réalisation de lignes de lésions transœsophagiennes sous guidage ultrasonore	93

II.1.3	Réalisation de lésions transœsophagiennes sous guidage ultrasonore dans un milieu complexe	94
II.1.4	Réalisation de lignes de lésions transœsophagiennes <i>ex vivo/in situ</i> sur le modèle porcin.....	96
II.2	<i>Résultats</i>	97
II.2.1	Réalisation de lésions élémentaires à différentes distances focales dans le tissu cardiaque.....	97
II.2.2	Réalisation de lignes de lésions transœsophagiennes sous guidage ultrasonore	98
II.2.3	Réalisation de lésions transœsophagiennes sous guidage ultrasonore dans un milieu complexe	100
II.2.4	Réalisation de lignes de lésions transœsophagiennes <i>ex vivo/in situ</i> sur le modèle porcin.....	101
II.3	<i>Discussion</i>	103
III.	EXPERIMENTATIONS PRELIMINAIRES D'ELASTOGRAPHIE PAR IMAGERIE ULTRARAPIDE DES ONDES DE CISAILEMENT	105
III.1	<i>Matériel et Méthode</i>	105
III.1.1	Visualisation d'une lésion HIFU <i>ex vivo</i> à l'aide d'un « push » HIFU	105
III.1.2	Visualisation d'une lésion HIFU <i>ex vivo</i> par shear compounding.....	106
III.2	<i>Résultats</i>	107
III.2.1	Visualisation d'une lésion HIFU <i>ex vivo</i> à l'aide d'un « push » HIFU	107
III.2.2	Visualisation d'une lésion HIFU <i>ex vivo</i> par shear compounding.....	109
III.3	<i>Discussion</i>	111
IV.	CONCLUSION	113
CHAPITRE 4 : REALISATION DE LESIONS HIFU TRANSŒSOPHAGIENNES SUR CŒUR BATTANT		115
I.	SIMULATION DE LESIONS HIFU DANS UN MILIEU DYNAMIQUE.....	115
I.1	<i>Introduction</i>	115
I.2	<i>Méthodes</i>	115
I.2.1	Méthode générale de calcul.....	115
I.2.2	Estimation du mouvement 3D de l'oreillette gauche à partir de données patient 4D par fitting d'ellipsoïde	117
I.2.3	Simulations de lésions simples dans un milieu dynamique	119
I.3	<i>Résultats</i>	121
I.4	<i>Discussion</i>	125
I.5	<i>Conclusion</i>	125
II.	REALISATION DE LESIONS HIFU TRANSŒSOPHAGIENNES DANS LE MYOCARDE : ESSAIS PRECLINIQUES <i>IN VIVO</i> SUR LE MODELE PORCIN	126
II.1	<i>Introduction</i>	126
II.2	<i>Protocole</i>	126
II.3	<i>Matériel</i>	127
II.4	<i>Méthode</i>	127
II.4.1	Insertion de la sonde.....	127

II.4.2	Visualisation des cavités cardiaques et repérage des zones à traiter.....	128
II.4.3	Réalisation des tirs HIFU.....	129
II.5	<i>Résultats</i>	130
II.5.1	Insertion de la sonde.....	130
II.5.2	Visualisation des cavités cardiaques et repérage des zones à traiter.....	133
II.5.3	Réalisation des tirs HIFU.....	134
II.6	<i>Discussion</i>	137
II.7	<i>Conclusion</i>	138
III.	FAISABILITE D'UN TRAITEMENT HIFU TRANSŒSOPHAGIEN SUR LE MODELE PORCIN AVEC LE NOUVEAU PROTOTYPE.....	139
III.1	<i>Description du prototype</i>	139
III.2	<i>Insertion de la nouvelle sonde</i>	139
III.3	<i>Visualisation des cavités cardiaques</i>	140
III.4	<i>Comparaison de l'anatomie humaine et porcine</i>	140
III.5	<i>Conclusion</i>	142
IV.	CONCLUSION.....	143
	CONCLUSION GENERALE	145
	REFERENCES DE L'AUTEUR SUR LE SUJET DE LA THESE	147
	RÉFÉRENCES	149

Table des illustrations

Figure 1-1 : Représentation schématique de la conduction de l'influx électrique cardiaque.	27
Figure 1-2 : Principe d'une réentrée	28
Figure 1-3 : ECG types obtenus pour un cœur atteint de FA (en haut) et pour un cœur sain (en bas). La flèche rouge montre la trémulation de la ligne isoélectrique. La flèche bleue montre une onde P.	29
Figure 1-4 : Mécanismes de la FA extrait de (Calkins et al. 2007) avec la permission de Elsevier. A : Anatomie des oreillettes droite et gauche. Les plexus ganglionnaires sont représentés en jaune. En bleu sont représentés le sinus coronaire, la veine et le ligament de Marshall (IVC : Veine cave inférieure, LIPV : Veine pulmonaire inférieure gauche, LSPV : Veine pulmonaire supérieure gauche, RIPV : Veine pulmonaire inférieure droite, RSPV : Veine pulmonaire supérieure droite, SVC : Veine cave supérieure). B : Boucles de micro- et macro- réentrées. C : Principaux foyers de FA. En rouge sont représentés les foyers se trouvant au niveau des VP. En vert sont représentés les autres foyers de FA. D : Vue d'ensemble des mécanismes de la FA.....	32
Figure 1-5 : Procédure Maze III extrait de (Cox 2003) avec la permission de Elsevier	34
Figure 1-6 : Procédure « mini-Maze » extrait de (Cox 2003) avec la permission de Elsevier..	35
Figure 1-7 : Le cathéter-ballon HIFU ProRhythm extrait de (Meininger et al. 2003) avec la permission de Springer Science and Business Media : A : Schéma de principe du cathéter, B : Photographie du cathéter.	40
Figure 1-8 : Dommages créés dans les tissus en fonction de la température et de la durée d'exposition (Lele 1977)	47
Figure 1-9 : Tache focale générée par un transducteur sphérique.....	51
Figure 1-10 : Principe du Supersonic Shear Imaging extrait de (Chenot 2011). (A) Une série rapide d'impulsions ultrasonores à différentes profondeurs entraîne la création d'une onde plane. (B) L'onde se propage à une vitesse dépendant de la rigidité du milieu. (C) Une carte de vitesses est établie permettant d'identifier les zones de rigidité différente.....	57
 Figure 2-1 : Coupe axiale CT montrant la position de l'œsophage par rapport à la paroi postérieure de l'oreillette gauche (OG) extrait de (Lemola et al. 2004) avec la permission de Wolters Kluwer. L'œsophage est séparé de l'OG par une fine couche de graisse. (Ao : Aorte, FL : Couche de graisse, LA : OG, LAA : Auricule gauche, LAwall : Paroi postérieure de l'OG, LS : Veine pulmonaire supérieure gauche, Lum : Œsophage, RS : Veine pulmonaire supérieure droite).....	62
Figure 2-2 : Sondes ETO extrait de (Shah et al. 2008) avec la permission de Elsevier. Omni3 est une sonde 2D multiplan. Elle contient une barrette de 64 éléments qui peut subir une rotation mécanique pouvant aller jusqu'à 180° pour pouvoir imager tout un volume. mTEE est une sonde 3D temps réel disposant d'un transducteur matriciel de plus de 2500 éléments.....	64

Figure 2-3 : Spécifications géométriques du transducteur HIFU à déterminer (D : Diamètre du transducteur HIFU, Fréquence, N_{anneaux} : Nombre d'anneaux, R_c : Rayon de courbure) et déjà fixées (D_{trou} : Diamètre du trou pour le transducteur ETO, T_{HIFU} : Troncature du transducteur HIFU).....	66
Figure 2-4 : Localisation des deux zones extrêmes de traitement (étoiles rouges) par rapport au centre de l'œsophage recalculé (point rouge). A : Zone à 17 mm de profondeur ; B : Zone à 55 mm de profondeur. (AO : Aorte, OD : Oreillette droite, OG : Oreillette gauche, VCS : Veine cave supérieure, VD : Ventricule droit, VG : Ventricule gauche, VP : Veine pulmonaire)	67
Figure 2-5 : Influence du diamètre D sur les champs de pression pour une focalisation $F = 17$ mm. Exemple de coupes sagittales de champs de pression simulés dans l'eau normalisés en décibel pour $F = 17$ mm, $R_c = 40$ mm, $f = 3$ MHz et 8 anneaux : a) pour $D = 30$ mm, b) pour $D = 32$ mm. Pour $D = 32$ mm, un lobe d'intensité équivalente au lobe principal apparaît en aval de la tache focale	68
Figure 2-6 : Influence du rayon de courbure R_c sur les champs de pression pour les deux focalisations extrêmes. Exemple de coupes sagittales de champs de pression simulés dans l'eau normalisés en décibel pour $D = 30$ mm, $f = 3$ MHz et 8 anneaux : a) Pour une focale à 17 mm : i) pour un $R_c = 30$ mm, ii) pour $R_c = 35$ mm, iii) pour $R_c = 40$ mm ; b) Pour une focale à 55 mm : i) pour $R_c = 30$ mm, ii) pour $R_c = 35$ mm, iii) pour $R_c = 40$ mm.	69
Figure 2-7 : Influence de la fréquence f sur les champs de pression pour les deux focalisations extrêmes. Exemple de coupes sagittales de champs de pression simulés dans l'eau normalisés en décibel pour $D = 30$ mm, $R_c = 40$ mm et 8 anneaux : a) Pour une focale à 17 mm : i) pour une fréquence $f = 2$ MHz, ii) pour $f = 3$ MHz, iii) pour $f = 4$ MHz ; b) Pour une focale à 55 mm : i) pour $f = 2$ MHz, ii) pour $f = 3$ MHz, iii) pour $f = 4$ MHz.	70
Figure 2-8 : Influence du nombre d'anneaux sur les champs de pression pour les deux focalisations extrêmes. Exemple de coupes sagittales de champs de pression simulés dans l'eau normalisés en décibel pour $D = 30$ mm, $R_c = 40$ mm et $f = 3$ MHz : a) Pour une focale à 17.....	71
Figure 2-9 : Le prototype. (a) Schéma du prototype ; (b) Photographie de la tête de sonde ; (c) Caractéristiques géométriques du transducteur HIFU (D : Diamètre du transducteur HIFU, D_{trou} : Diamètre du trou pour le transducteur ETO, R_c : Rayon de courbure, T_{HIFU} : Troncature)	73
Figure 2-10 : Comparaison des champs de pression expérimentaux et simulés normalisés obtenus dans l'eau le long de l'axe y : a) à 17 mm de profondeur pour une focale à 17 mm, b) à 31 mm de profondeur pour une focale à 31 mm, c) à 40 mm de profondeur pour une focale à 40 mm, d) à 55 mm de profondeur pour une focale à 55 mm.	75
Figure 2-11 : Champs de pression normalisés (en décibel) obtenus dans l'eau en coupe sagittale : (a) Champs simulés : i) pour une focale à 17 mm, ii) pour une focale à 31 mm, iii) pour la focale naturelle (40 mm), iv) pour une focale à 55 mm ; (b) Champs expérimentaux : i) pour une focale à 17 mm, ii) pour une focale à 31 mm, iii) pour la focale naturelle (40 mm), iv) pour une focale à 55 mm	76
Figure 2-12 : Réalisation des mesures de champs de pression avec la sonde recouverte d'un ballonnet rempli d'eau et d'un œsophage de porc	77

Figure 2-13 : Influence du ballonnet et de l'œsophage sur la focalisation du faisceau ultrasonore. Coupes sagittales des champs de pression obtenus dans l'eau normalisés en décibel : a) Pour une focale à 17 mm : i) sans ballonnet ni œsophage, ii) avec un ballonnet, iii) avec un ballonnet et un œsophage ; b) Pour une focale à 55 mm : i) sans ballonnet ni œsophage, ii) avec un ballonnet, iii) avec un ballonnet et un œsophage.	78
Figure 2-14 : Mesure de la puissance acoustique : a) Définition de l'angle d'incidence au point focal d'un élément de la sonde, b) Photographie du montage.....	80
Figure 2-15 : Rendement électroacoustique moyen de la sonde avec ou sans ballonnet	81
Figure 2-16 : Puissance acoustique générée par la sonde complète en fonction de la focalisation utilisée.....	82
Figure 2-17 : Evolution de la température en face arrière du transducteur lors de tirs HIFU à différentes focales (17 mm, 31 mm, 40 mm, 55 mm). Les conditions d'excitations et de refroidissement sont identiques.	82
Figure 3-1 : Une coupe transversale du thorax de l'individu masculin du VHP (à gauche) et son équivalent (à droite) dans le programme Ablasim recentré sur la partie postérieure du cœur encadrée en rouge sur la coupe du VHP. Une lésion HIFU est représentée en bleu foncé.....	88
Figure 3-2 : Planning de traitement selon la procédure "mini-Maze" : a) Description anatomique de la vue postérieure du cœur (OD : Oreillette droite, OG : Oreillette gauche, VCI : Veine cave inférieure, VCS : Veine cave supérieure, VD : Ventricule droit, VG : Ventricule gauche, VP : Veines pulmonaires) ; b) Planning de traitement sur la vue postérieure du cœur ; c) Vue gauche du planning de traitement avec la position de la sonde (SC : Sinus coronaire) ; d) Vue droite du planning de traitement.	88
Figure 3-3 : Lésions thermiques résultant de la simulation d'une procédure HIFUMM transœsophagienne sur cœur humain : a) Vue gauche (SC : Sinus coronaire) ; b) Vue postérieure du cœur ; c) Vue droite. Les lésions obtenues sont très précises et correspondent bien au planning de traitement HIFUMM.	89
Figure 3-4 : Lésions HIFUMM typiques : a) Coupe transversale montrant la finesse de la lésion de l'isthme gauche et sa proximité avec l'œsophage ; b) Coupe sagittale du haut de la lésion de l'isthme gauche montrant la transmuralité de la lésion et sa proximité avec l'œsophage ; c) Coupe transversale de la « box lesion » montrant une de ses lésions se trouvant derrière le flux sanguin par rapport à l'œsophage	90
Figure 3-5 : Première expérimentation ex vivo. a) Planning de traitement. Réalisation de lignes de lésions HIFU transœsophagiennes sous guidage ultrasonore ; b) Image échographique fournie par la sonde TEE intégrée (B : Ballonnet de refroidissement, O : Œsophage, C : Tissu cardiaque, R: Repère).....	94
Figure 3-6 : Montage de l'expérimentation n°2 : a) Représentation schématique du montage de l'expérimentation, b) Bloc cœur/Poumons/Œsophage alimenté en eau et en air.	95
Figure 3-7 : Planification du traitement : a) repérage échographique de la zone à traiter, ici du septum interventriculaire (SIV) (VD : Ventricule droit, VG : Ventricule gauche), b) Représentation schématique du traitement (T : tir, α : angle de rotation de la sonde).	96

Figure 3-8 : Schéma représentant le traitement réalisé ex vivo/in situ sur le modèle porcin 97

Figure 3-9 : Analyse macroscopique des 6 lésions obtenues ex vivo dans du myocarde de bœuf et réalisées à 3 distances focales différentes : 21, 31 et 40 mm. Le transducteur était positionné au-dessus du tissu parallèlement à la règle. (F = Distance focale) 97

Figure 3-10 : Analyses macroscopiques du tissu cardiaque après traitement HIFU. Un tracé précis de lésions est obtenu sous guidage ultrasonore. Les lignes blanches en trait plein représentent le planning de traitement. Les plans de découpe utilisés pour visualiser les lésions sont représentés par des lignes noires. Sur les photos, les lésions sont entourées en traits pointillés blancs. Aucune lésion thermique n'a été observée sur l'œsophage..... 98

Figure 3-11 : Visualisation des lésions thermiques sur les échographies obtenues pendant l'expérimentation avec le transducteur ETO intégré : a) Echographies d'une lésion élémentaire de la ligne à droite du repère (cf. schéma Figure 3-10) : i) avant les tirs HIFU, ii) après les tirs HIFU, iii) Soustraction des 2 échographies (après – avant) ; b) Echographies d'une lésion élémentaire de la ligne en-dessous du repère (cf. schéma Figure 3-10) : i) avant les tirs HIFU, ii) après les tirs HIFU, iii) Soustraction des 2 échographies (après – avant) ; c) Echographies d'une lésion élémentaire de la ligne à gauche du repère (cf. schéma Figure 3-10) : i) avant les tirs HIFU, ii) après les tirs HIFU, iii) Soustraction des 2 échographies (après – avant). La zone ciblée est entourée en pointillés rouges sur les images de soustraction. Les images de soustraction montrent un changement d'échogénicité au niveau de l'œsophage (partie supérieure des images) qui est dû au mouvement du ballonnet provoqué par la circulation d'eau de refroidissement. 99

Figure 3-12 : Analyse macroscopique du bloc CPO après tirs HIFU transœsophagiens : a) Vue générale du bloc CPO après traitement. Le cœur est incisé dans le plan sagittal (SIV : Septum interventriculaire, VD : Ventricule droit, VG : Ventricule gauche) ; b) Zoom sur les zones traitées. Des lésions HIFU sont réalisées avec succès dans le tissu cardiaque sans endommager l'œsophage ; c) Coupes transversales du tissu cardiaque. Les flèches noires indiquent l'emplacement des lésions. 100

Figure 3-13 : Analyse anatomopathologique d'une lésion obtenue après tirs HIFU transœsophagiens sur un bloc CPO de porc ex vivo : a) Des zones de tissu nécrosé sont clairement délimitées. Ces zones sont hyper éosinophiles et les cellules s'y trouvant présentent des noyaux pycnotiques. Elles sont entourées en traits pointillés blancs et indiquées par des flèches blanches ; b) Présence d'œdème interstitiel synonyme de destruction cellulaire entouré en traits pointillés noirs et indiqué par des flèches noires... 101

Figure 3-14 : Lésions HIFU transœsophagiennes obtenues sur du myocarde porcin ex vivo/in situ : a) Première lésion obtenue du côté de la base du cœur : i) Localisation de la zone de traitement sur les images ETO, ii) Analyse macroscopique de la lésion HIFU ; b) Deuxième lésion obtenue du côté de l'apex du cœur : i) Localisation de la zone de traitement sur les images ETO, ii) Analyse macroscopique de la lésion HIFU. Les lésions sont entourées en pointillés blancs. L'angle total de rotation de la sonde nécessaire à la réalisation des lésions est représenté en traits pointillés blancs..... 102

Figure 3-15 : Analyse anatomopathologique de la lésion la plus proche de la base du cœur par coloration HES (zoom x20) : Présence d'œdème interstitiel, de noyaux difformes, de cytoplasmes coagulés. Disparition des striations. Les fibres myocardiques ont un aspect « délavé ». 102

Figure 3-16 : Propagation de l'onde de cisaillement dans le tissu (a) avant traitement HIFU et (b) après traitement HIFU. L'onde de cisaillement est entourée en pointillés noirs sur les images. L'échelle en noire à gauche des images indiquant la profondeur est graduée tous les 1 cm.	107
Figure 3-17 : Evolution de l'onde de cisaillement au cours du temps (a) avant traitement HIFU et (b) après traitement HIFU. Les droites noires schématisent la propagation de l'onde de cisaillement au cours du temps dans chaque cas. Sur la figure (b) les droites en pointillés noires schématisent la propagation de l'onde avant traitement HIFU. On constate une augmentation de la pente de ces droites et donc de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement après traitement.	108
Figure 3-18 : Cartographies du module de cisaillement en Pa (a) avant traitement HIFU et (b) après traitement HIFU.....	108
Figure 3-19 : Analyse macroscopique de la lésion HIFU réalisée dans le blanc de poulet	109
Figure 3-20 : Visualisation de l'élasticité de la zone traitée à l'aide d'une sonde Supersonic Imagine commerciale	109
Figure 3-21 : Analyse des images B-mode avant et après traitement HIFU. La soustraction des deux images permet de visualiser un changement d'échogénicité dans la zone ciblée.	109
Figure 3-22 : Evolution de l'onde de cisaillement au cours du temps (a) avant traitement HIFU et (b) après traitement HIFU. α est l'angle d'inclinaison du « push ».....	110
Figure 3-23 : Cartographies du module de cisaillement en Pa (a) avant traitement HIFU et (b) après traitement HIFU.....	111
Figure 3-24 : Analyse macroscopique de la lésion obtenue dans du blanc de poulet.....	111
 Figure 4-1 : Méthode de calcul des champs de température et de dose thermique dans un milieu dynamique.....	117
Figure 4-2 : Représentation 3D de l'oreillette gauche obtenue par segmentation de données patient : a) Vue du dessus ; b) Vue postérieure (VP : veines pulmonaires) ; c) Vue de droite.	118
Figure 4-3 : Description des composantes de l'ellipsoïde E lors d'un changement de phase comprenant une translation, une dilatation et une rotation autour de l'axe z.	118
Figure 4-4 : Définition des quatre phases du cycle de la cavité.....	120
Figure 4-5 : L'ellipsoïde est inscrit dans la cavité pour les 4 phases définies	121
Figure 4-6 : Exemples de champs de la norme du déplacement obtenus par interpolation du champ de déplacement de l'ellipsoïde : a) Mouvement de contraction entre P1 et P2. L'œsophage O est représenté en rose. L'ellipsoïde est représenté à l'état P2. ; b) Mouvement de rotation entre P2 et P3. Plan parallèle à l'œsophage comprenant le centre de l'ellipsoïde. L'ellipsoïde est représenté à l'état P3.....	121
Figure 4-7 : Champ de la norme du déplacement obtenu par interpolation du champ de déplacement de l'ellipsoïde lors de la contraction de la cavité entre P1 et P2. L'œsophage O est représenté en rose	122

Figure 4-8 : Coupes transversales du milieu montrant les lésions obtenues lorsque la cavité est proche de l'œsophage : a) Tir réalisé en statique ; b) Tir réalisé en dynamique..... 123

Figure 4-9 : Lésion obtenue en simulation suite à un tir synchronisé sur la phase P1 : a) Coupe transversale du milieu montrant l'absence de lésion au niveau de la tache focale, b) Représentation 3D de la lésion qui s'est formée dans la graisse (non représentée). L'œsophage est représenté en bleu marine. Seul l'intérieur de la cavité rempli de sang est représenté en bleu clair. La lésion est représentée en violet..... 123

Figure 4-10 : Coupes transversales du milieu montrant les lésions obtenues lorsque la cavité est loin de l'œsophage : a) Tir réalisé en statique ; b) Tir réalisé en dynamique. 124

Figure 4-11 : Représentation 3D de la formation de la lésion au cours du temps dans le milieu, en orientation sagittale : a) Lésion obtenue en statique en phase P1 ; b) Lésion obtenue en dynamique. L'œsophage est représenté en bleu marine. Seul l'intérieur de la cavité rempli de sang est représenté en bleu clair. La lésion est représentée en violet..... 124

Figure 4-12 : Montage de l'expérimentation : a) Amplificateur multivoies (A), Ordinateur de pilotage de l'ampli (PC), Colonne d'endoscopie (C), Echographe (E) ; b) Monitoring de l'animal : Respirateur (R), Moniteur multiparamétrique (M) ; c) Bras pneumatique (B) sur lequel est fixé la sonde ; d) Système de refroidissement : une bouteille servant de piège à bulles est insérée dans une boîte en polystyrène remplie de glace pilée, une pompe péristaltique assure la circulation de l'eau. 127

Figure 4-13 : Insertion de la sonde sous guidage endoscopique : a) La sonde est insérée dans l'abouchement de l'œsophage en suivant le fil guide (F : Fil guide, I : Sonde d'intubation, S : Sonde HIFU) ; b) On distingue le diverticule œsophagien juste à côté de l'œsophage dans lequel la sonde est insérée (D : Diverticule œsophagien) ; c) L'endoscope est positionné juste derrière la tête de la sonde dans l'œsophage. On distingue l'extrémité proximale du ballonnet de la sonde en blanc. (O : Œsophage) 128

Figure 4-14 : Représentation schématique en coupe sagittale du balayage échographique (OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche)..... 129

Figure 4-15 : Position de l'animal pour insérer la sonde sans difficulté. La flèche rouge montre le corps de la sonde nettement surélevé par rapport à l'animal. Un support est positionné sous le cou de l'animal pour surélever la tête. 131

Figure 4-16 : Analyse macroscopique des muqueuses œsophagiennes. Présence de marques provoquées par de fortes contraintes mécaniques. a) Porc n°3. La marque est de la taille de la tête de la sonde. b) Porc n°5. 131

Figure 4-17 : Visualisation sur coupes CT sagittales de la trajectoire de la sonde et de l'œsophage sur le porc n°2. a) La sonde se situe juste au-dessus du cœur. On distingue le coude de l'œsophage au-dessus de la bronche principale gauche. b) L'élasticité de l'œsophage permet d'insérer la sonde suffisamment pour permettre la visualisation des cavités cardiaques supérieures sans perforer l'œsophage..... 132

Figure 4-18 : Coupes CT transversales du porc n°3 : a) est la coupe la plus proche de la tête et f) la coupe la plus éloignée..... 133

Figure 4-19 : Visualisation des différentes structures cardiaques grâce au transducteur ETO intégré. Le transducteur fournit une image dite à 0°. Les quatre images sont obtenues par translation et par rotation de la sonde à différentes hauteurs du cœur : a) étant l'image la

plus proche de la base du cœur et d) la plus proche de l'apex. (Ao : aorte, OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche)	134
Figure 4-20 : Visualisation du BAV à l'ECG : a) ECG normal obtenu peu de temps avant le BAV, l'animal est en rythme sinusal (A : Onde P caractérisant l'activité des oreillettes, V : Complexe QRS caractérisant l'activité des ventricules) ; b) ECG obtenu lors du BAV, l'influx électrique provenant des oreillettes n'est plus transmis aux ventricules par le NAV, un foyer autonome sous-jacent prend le relais, la fréquence cardiaque diminue).....	135
Figure 4-21 : Analyses macroscopiques des lésions : a) SIA du porc n°1 : suspicion de lésion. L'analyse anatomopathologique fait état d'une infiltration inflammatoire, d'une altération fibreuse, b) SIV du porc n°1 : pas de lésion détectée macroscopiquement mais l'analyse anatomopathologique fait état d'une zone de nécrose en cours de formation, c) Suspicion de lésion sur le SIA du porc n°2, d) Suspicion de lésion sur le SIA du porc n°3, d) Suspicion de lésion sur le VG du porc n°5. (Les zones suspectes sont entourées en blanc)	136
Figure 4-22 : Image échographique du traitement réalisé sur le SIV. Le SIA où la présence d'une lésion est suspectée se retrouve sur l'axe acoustique du transducteur HIFU. (OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, SIA : septum interauriculaire, SIV : septum interventriculaire, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche)	136
Figure 4-23 : Analyse macroscopique de la lésion obtenue sur l'œsophage du porc n°1. La zone saine est entourée en pointillés blancs. Les deux zones altérées sont entourées en pointillés rouges. Une échelle graduée tous les centimètres est représentée en noir.....	137
Figure 4-24 : Nouvelle sonde montée sur un endoscope flexible : a) Tête de sonde ; b) Sonde complète.....	139
Figure 4-25 : Visualisation du foie à l'aide du transducteur ETO intégré sur la nouvelle sonde flexible	140
Figure 4-26 : Visualisation des cavités cardiaques avec la nouvelle sonde. De a) à c) images types obtenues en déplaçant la sonde de haut en bas.	140
Figure 4-27 : Images CT du porc. La sonde est insérée dans l'œsophage. a) Coupes sagittales réalisées selon le plan sagittal de la tête de sonde ; b) Coupes transversales réalisées selon l'axe bleu représenté sur les coupes sagittales. A chaque coupe transversale est associée la coupe sagittale du dessus. (B : bronches, C : cœur, O : œsophage, P : poumon, S : sonde, T : trachée)	141
Figure 4-28 : Images CT d'un homme. a) Coupes transversales réalisées à 2 hauteurs différentes : i) la plus basse, ii) la plus haute ; b) Coupes sagittales réalisées selon l'axe vert représenté sur les coupes transversales : i) Coupe réalisé selon l'axe vert de l'image a)i), ii) Coupe réalisée selon l'axe vert de l'image a)ii) ; c) Coupe coronale réalisée selon les axes bleus clairs représentés sur les images a)ii) et b)ii) (B : bronche, O : œsophage, OG : oreillette gauche, T : trachée).....	142

Tableau 2-1 : Adaptation des impédances électriques des éléments à 3 MHz (L : Valeurs des inductances des bobines utilisées pour l'adaptation (μH), Z_r : Impédance électrique réelle (Ω), Z_i : Impédance électrique imaginaire (Ω))..... 79

Tableau 3-1 : Caractéristiques physiques des différents milieux. K_t = Conductivité thermique ($\text{W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$) ; C = Chaleur spécifique ($\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$) ; Perf = Perfusion tissulaire ($\text{kg.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$) ; ρ = densité du milieu (kg.m^{-3}) ; α_0 et b = coefficients d'atténuation acoustique de α (Np.m^{-1}) tels que $\alpha = \alpha_0 f b$ avec f la fréquence ultrasonore (MHz) (Duck 1990; ICRU 1998) 87

Tableau 4-1 : Localisation des tirs HIFU pour chaque porc (P1 à P5). Un + correspond à une zone ciblée. (OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche, SIA : septum interauriculaire, SIV : septum interventriculaire) 129

Tableau 4-2 : Récapitulatif des paramètres d'exposition utilisés pour les différentes lésions. (L_{elem} : Lésion élémentaire, $\text{Nb } L_{\text{elem}}$: Nombre de lésions élémentaires pour réaliser la lésion, F : Distance focale (mm)). 130

Introduction générale

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente en pratique clinique. Elle touche près de 750 000 personnes en France (Le Heuzey et al. 2008). Elle est caractérisée par l'apparition de multiples boucles de réentrée dans les oreillettes. Celles-ci ont alors une activité électrique très rapide et désordonnée et ne se contractent plus correctement. Cette perte de l'activité contractile entraîne une baisse du débit cardiaque d'environ 20 % à 30 % (Rawles 1990) et peut provoquer la formation de caillots sanguins dans l'oreillette gauche. La FA multiplie ainsi par 5 le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) (Wolf et al. 1991).

Parmi les traitements existants, des médicaments sont prescrits en première intention pour prévenir les récives de FA et limiter le risque de complication thromboembolique. Cependant leur efficacité est limitée et le risque d'effets secondaires est important. En cas d'inefficacité ou d'intolérance au traitement médicamenteux, l'ablation de la FA est alors proposée. La technique d'ablation la plus courante est l'ablation thermique endocavitaire par radiofréquence (RF). Son principe consiste le plus souvent à isoler électriquement les veines pulmonaires (VP), sièges des principaux foyers de FA, du reste de l'oreillette gauche. Un cathéter RF intracardiaque est alors utilisé pour réaliser des lésions thermiques point par point autour de chaque VP. Pour être efficaces et éviter le risque de récive, les lésions réalisées doivent être transmurales, c'est-à-dire traverser toute l'épaisseur de l'oreillette, et juxtaposées. En pratique ces deux conditions sont difficiles à remplir car le traitement est réalisé point par point dans une oreillette en mouvement et un contact doit être parfaitement assuré entre le cathéter et le tissu pour le traiter en profondeur. Ainsi, on estime que l'efficacité de cette technique est de plus de 60 % pour les FA paroxystiques et moins de 30 % pour les FA persistantes (Calkins et al. 2007). Une nouvelle intervention est donc souvent nécessaire pour garantir l'efficacité du traitement. En termes de sécurité pour le patient, cette technique est invasive et peut entraîner des effets secondaires graves tels que la sténose des VP, la fistule auriculo-œsophagienne ou la formation de thrombus (Fuster et al. 2006).

Les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) sont capables de générer des lésions thermiques en profondeur dans les tissus tout en préservant les tissus adjacents. Ils ont été utilisés pour la première fois en 1942 par Lynn et al. (Lynn et al. 1942) lors de travaux conduits sur le cerveau puis par Fry et al. en 1954 (Fry 1954). Les applications des HIFU sont aujourd'hui principalement orientées vers le traitement de tumeurs localisées bénignes ou malignes telles que le fibrome utérin (Hindley et al. 2004), l'hypertrophie bénigne de la prostate (Diederich et al. 2000), les cancers localisés de la prostate (Chapelon et al. 1999; Thuroff et al. 2003), les tumeurs du foie (Wu et al. 2004; Melodelima et al. 2009), du rein (Wu et al. 2003), de la vessie (Vallancien et al. 1996) et du sein (Hynynen et al. 1996). Deux dispositifs utilisant une approche invasive ont été développés et testés en clinique pour le traitement de la FA (Ninet et al. 2005; Sinelnikov et al. 2009). La faisabilité d'un traitement

HIFU transœsophagien de la FA a aussi été étudiée en simulation numérique (Yin et al. 2006; Pichardo et al. 2007) et lors d'essais *in vivo* (Werner et al. 2010). En effet, l'œsophage est en contact avec la face postérieure du cœur. Il constitue donc une très bonne fenêtre acoustique pour réaliser un traitement HIFU. Les transducteurs proposés pour cette approche sont des transducteurs phased-array matriciels dépourvus de système de guidage intégré, la méthode de guidage et de monitoring privilégiée étant l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Le travail présenté dans ce mémoire décrit le développement d'un applicateur HIFU transœsophagien à guidage échographique intégré pour le traitement de la FA. Les avantages du guidage échographique intégré sont qu'il permet de visualiser la zone de traitement en temps réel et de contrôler l'absence d'obstacles acoustiques le long du faisceau ultrasonore. Il est non ionisant et ne présente aucun problème de compatibilité comme cela peut être le cas pour l'IRM. L'échocardiographie transœsophagienne est de plus utilisée en routine clinique pour détecter la présence de thrombus dans les cavités cardiaques. Si des dispositifs ultrasonores à guidage échographique intégré ont déjà été développés (Chapelon et al. 1999; Gentry et al. 2004; Melodelima et al. 2008; Bouchoux et al. 2010), l'originalité de ce travail réside dans le développement d'un dispositif d'encombrement restreint capable de léser les tissus biologiques sur une large plage de profondeurs tout en offrant une bonne visualisation à l'échographie des zones ciblées mais aussi dans la réalisation d'un traitement HIFU selon un schéma précis dans un organe très mobile, le cœur.

Ce mémoire s'articule en quatre chapitres. Le premier chapitre, bibliographique, décrit dans une première partie, la FA, ses mécanismes d'action et les traitements existants et émergents. Puis une deuxième partie est consacrée aux ultrasons thérapeutiques et à leurs effets sur les tissus biologiques. Ce chapitre se termine par une rapide description de l'IRM et de l'échographie appliquées au guidage et au suivi de traitement HIFU, en s'attardant sur le principe de l'élastographie dynamique par ondes de cisaillement. Le deuxième chapitre est consacré à la conception de l'applicateur ultrasonore, sa description et sa caractérisation acoustique. Le troisième chapitre présente les études de faisabilité d'un traitement HIFU transœsophagien de la FA, réalisées numériquement sur un modèle anatomique réaliste et *ex vivo* dans des conditions se rapprochant progressivement des conditions *in vivo*. Les capacités de guidage et de suivi du traitement par échographie sont testées dans le même temps. Le chapitre 3 s'achève par des essais préliminaires *ex vivo* de détection de lésions HIFU par élastographie par imagerie ultrarapide des ondes de cisaillement à l'aide de l'applicateur développé. Le dernier chapitre est consacré à la réalisation de lésions HIFU transœsophagiennes sur cœur battant. Dans un premier temps, de nouveaux outils de simulation de lésions HIFU dans un milieu anatomique réaliste et dynamique sont développés et testés sur fantôme numérique. Puis les résultats d'une étude *in vivo* conduites sur le modèle porcin de 90 kg sont présentés. Cette étude avait pour but de valider la procédure de traitement ainsi que de réaliser des lésions HIFU

transœsophagiennes sous guidage échographique dans le myocarde porcin. Enfin, un nouvel applicateur plus puissant et plus maniable est présenté. Les possibilités d'utilisation de ce dispositif sur le modèle porcin de 90 kg sont finalement testées.

I. La fibrillation atriale

I.1 Définition

Le cycle cardiaque est l'enchaînement de phases de contraction, appelées systoles et de relaxation, appelées diastoles, des cavités cardiaques que sont les oreillettes et les ventricules. Cette composante mécanique du rythme cardiaque est déclenchée et synchronisée par l'influx électrique cardiaque.

Cet influx naît dans l'oreillette droite, dans le nœud sinusal dont les cellules sont douées d'automatisme, c'est-à dire capables d'engendrer spontanément un potentiel d'action (Figure 1-1). L'influx est ensuite conduit dans les oreillettes jusqu'au nœud auriculo-ventriculaire situé dans la partie basse du septum interauriculaire. Ce nœud ralentit l'influx électrique afin d'assurer la synchronisation des contractions des oreillettes et des ventricules. L'influx électrique se propage finalement le long du faisceau de His et du réseau de Purkinje dans les ventricules. Comme les cellules du nœud sinusal, les cellules du nœud auriculo-ventriculaire, du faisceau de His et du réseau de Purkinje sont douées d'automatisme. Elles peuvent ainsi assurer le rôle de pacemaker du nœud sinusal en cas de défaillance de celui-ci.

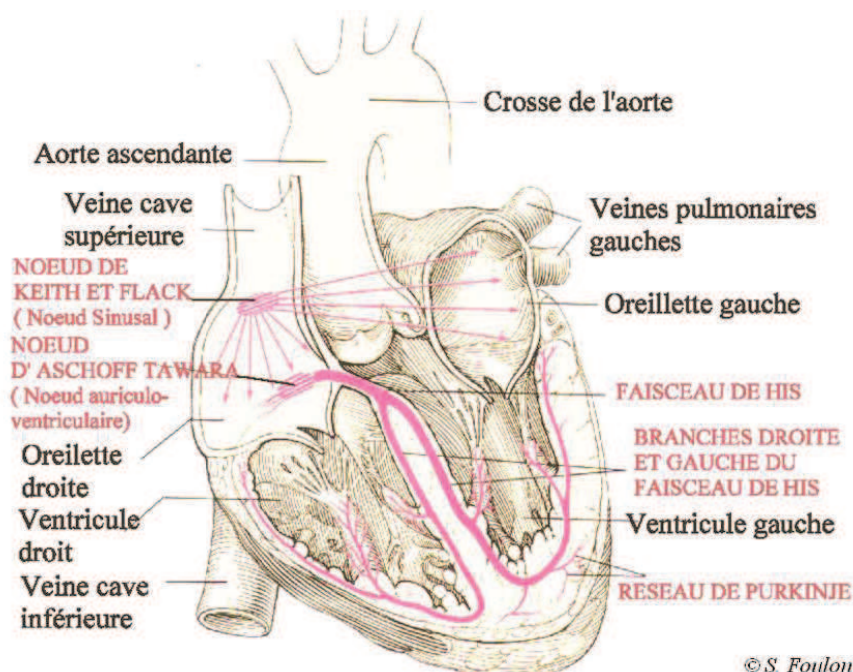


Figure 1-1 : Représentation schématique de la conduction de l'influx électrique cardiaque
tirée de (<http://foulon.chez-alice.fr>)

La conduction de l'influx électrique dans l'ensemble du cœur est assurée grâce à la propriété d'excitabilité des cellules myocardiques. Les cellules myocardiques sont polarisées. Lorsqu'elles sont soumises à un stimulus, elles engendrent un potentiel d'action, c'est-à dire qu'elles se dépolarisent et se repolarisent successivement. Le stimulus peut lui-même être

un potentiel d'action engendré par une cellule voisine. Lors de la repolarisation, les cellules deviennent inexcitables, c'est la période réfractaire.

Le tissu cardiaque est composé de zones présentant des vitesses de conduction et des périodes réfractaires différentes. Ces différences s'accroissent lorsque le tissu est pathologique. Ainsi, comme le montre la Figure 1-2, lorsqu'une onde de dépolarisation se propage, elle peut se retrouver bloquée dans une zone A se trouvant en période réfractaire et trouver à côté une zone B sortie de sa période réfractaire. L'onde se propage alors dans la zone B. Si A sort de sa période réfractaire alors que l'onde sort de B, l'onde se propage alors dans A dans le sens rétrograde puis de nouveau dans B dans le sens antérograde. Ce mouvement circulaire de conduction s'appelle une réentrée.

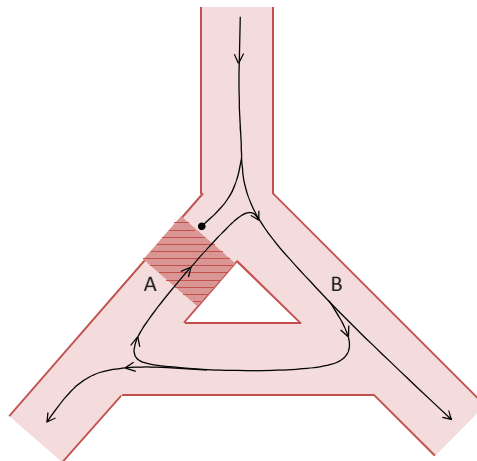


Figure 1-2 : Principe d'une réentrée

La fibrillation atriale (FA) est caractérisée par l'apparition de multiples boucles de réentrée dans les oreillettes. Celles-ci ont alors une activité électrique très rapide et désordonnée (≈ 300 pulsations/min) et ne se contractent plus correctement : elles fibrillent. Les contractions ventriculaires engendrées normalement par l'influx électrique en provenance des oreillettes deviennent anarchiques, irrégulières, et trop rapides, reflétant le rythme de l'activité fibrillaire des oreillettes. Heureusement, le nœud auriculo-ventriculaire permet de limiter la conduction auriculo-ventriculaire. Il n'en reste pas moins que les ventricules battent trop vite et de façon irrégulière, autour de 150 pulsations/min. Cette fibrillation auriculaire est responsable de plusieurs complications : la perte de l'activité contractile de l'oreillette du fait de sa fibrillation entraîne une baisse du débit cardiaque d'environ 20 % à 30 % (Rawles 1990). Ceci peut être responsable d'insuffisance cardiaque, ou simplement de la décompensation d'une pathologie cardiaque pré-existante. Par ailleurs, la stagnation du sang au sein de l'oreillette gauche, et encore plus particulièrement au sein de l'auricule gauche entraîne un sur-risque de formation de caillots sanguins. Leur migration dans la circulation systémique est responsable de manifestations ischémiques emboliques diverses au premier rang duquel se trouvent les accidents vasculaires cérébraux (AVC). La FA multiplie ainsi par 5 le risque d'AVC (Wolf et al. 1991).

Sur un électrocardiogramme (ECG) de surface, permettant d'enregistrer l'activité électrique cardiaque à l'aide d'électrodes apposées à la surface du thorax, on peut diagnostiquer la présence d'une FA. Les ondes P qui correspondent habituellement à la dépolarisation des oreillettes sont remplacées par une trémulation de la ligne isoélectrique, témoin de l'activité de fibrillation des oreillettes (Figure 1-3). On observe de plus un espace R-R irrégulier et raccourci correspondant à l'activité ventriculaire irrégulière et accélérée.



Figure 1-3 : ECG types obtenus pour un cœur atteint de FA (en haut) et pour un cœur sain (en bas). La flèche rouge montre la trémulation de la ligne isoélectrique. La flèche bleue montre une onde P.

La FA est souvent une maladie dégénérative survenant chez le sujet de plus de 50 ans. Elle est alors associée à des maladies telles que l'hypertension artérielle, les maladies valvulaires, coronariennes, les cardiomyopathies ou le diabète. Cette pathologie peut aussi survenir chez des patients plus jeunes sans facteur de prédisposition. On parle alors de *FA sur cœur sain*. Il existe ensuite d'autres formes de FA dites *secondaires* qui surviennent lors de pathologies réversibles ou transitoires telles que l'infarctus du myocarde, la chirurgie cardiaque, la péricardite, la myocardite, l'hyperthyroïdie, l'embolie pulmonaire ou la pneumonie. Enfin, certaines formes de FA peuvent avoir une origine génétique. La FA est alors associée à des pathologies cardiaques génétiques telles que les syndromes de QT court ou long, le syndrome de Brugada ou la cardiomyopathie hypertrophique par exemple.

Il existe plusieurs formes de FA : La FA *paroxystique* se termine spontanément en moins de 7 jours, mais le plus souvent spontanément en moins de 48h. La FA *persistante* dure plus de 7 jours ou nécessite une cardioversion pharmacologique ou électrique pour s'arrêter. Enfin la FA *permanente* est une FA pour laquelle les différentes méthodes de cardioversion se sont avérées inefficaces (Fuster et al. 2006).

1.2 Epidémiologie

La FA est l'arythmie la plus fréquente en pratique clinique. Elle touche près de 2,2 millions d'américains et 4,5 millions d'européens. En 20 ans, le nombre d'hospitalisations pour cette pathologie a augmenté de près de 66 %. Cette hausse est due en particulier au vieillissement de la population puisque l'âge médian des patients atteints de FA est de 75 ans. Elle est aussi due à une augmentation du nombre de maladies cardiovasculaires chroniques et à l'utilisation de dispositifs de monitoring ambulatoires. On estime que sa

prévalence devrait au moins doubler dans les 50 prochaines années (Go et al. 2001). La FA est un problème de santé publique très coûteux puisqu'on estime le coût par patient à près de 3000 euros par an soit 13,5 milliards d'euros en Europe (Fuster et al. 2006).

I.3 Pronostique

La FA est responsable d'une diminution de la qualité de vie, d'une augmentation de la morbidité et d'une majoration du risque de décès. Ainsi, le taux de mortalité est multiplié par 2 pour les patients atteints de FA comparés à ceux ayant un rythme sinusal normal. De plus, la FA multiplie presque par 5 le risque d'AVC. Le risque d'AVC attribuable à la FA augmente avec l'âge pour atteindre 23,5% pour les patients de plus de 80 ans (Wolf et al. 1991).

I.4 Les mécanismes de la FA

De façon général, le triangle de l'arythmie de Coumel nous donne les 3 éléments majeurs qui caractérisent l'arythmie : le facteur déclenchant, le substrat arythmogène, et les facteurs modulateurs. Si les mécanismes de la FA sont encore mal compris, différentes théories, s'appuyant sur ce principe décrit par Coumel, ont été proposées pour expliquer l'initiation et le maintien de la FA.

I.4.1 Les facteurs déclenchants d'une FA

Les travaux de J-M. Haïssaguerre ont démontré en 1998 que la FA pouvait être déclenchée par des décharges électriques de foyers de cardiomyocytes ectopiques (Haïssaguerre et al. 1998). Ces foyers se trouvent en grande majorité au niveau de l'abouchement des veines pulmonaires (VP) mais aussi au niveau du ligament de Marshall, de la veine cave supérieure, du sinus coronaire ou de la crista terminalis (Figure 1-4). Les décharges électriques des foyers ectopiques créeraient des réentrées dans un substrat favorable, c'est-à-dire présentant une vitesse de conduction plus lente et une période réfractaire plus courte. Ces propriétés électrophysiologiques ont d'ailleurs été démontrées comme étant présentes au niveau des orifices des VP. A l'heure actuelle, les mécanismes électrophysiologiques à l'origine de ces décharges, appelées triggers, ne sont pas clairement définis. Cependant, dans le cas des VP, il semblerait que l'initiation de l'activité électrique soit due à la présence de tissu embryonnaire dans les manchons musculaires des VP, capable d'hyperautomatisme (Leenhardt et al. 2009).

I.4.2 Le substrat arythmogène de la FA

Une fois initiée, la FA nécessite un substrat anatomique favorable pour se maintenir. Les travaux de Moe et al. en 1959 proposent un mécanisme de perpétuation de la FA (Moe et al. 1959). Leur théorie des multiples ondelettes repose sur le principe de fractionnement d'ondes, se propageant dans les oreillettes de façon aléatoire, en « ondelettes filles » réentrantes qui s'auto-entretiennent. Ces ondelettes ont une durée de vie très courte et changent d'aspect et de direction de propagation en permanence. La quantité d'ondelettes

présentes à un instant t conditionne la perpétuation de la FA. Ainsi les travaux d'Allessie et al. (Allessie et al. 1985) ont montré que 3 à 6 ondelettes présentes simultanément dans l'oreillette sont nécessaires pour la perpétuer. Ce nombre d'ondelettes dépend des propriétés électrophysiologiques du milieu dans lequel elles se propagent. Ainsi la persistance d'un épisode de FA est favorisée par une augmentation de la masse atriale, un raccourcissement de la période réfractaire et une diminution de la vitesse de conduction. Une deuxième théorie de Jalife et al. (Jalife 2003) propose le maintien de la FA par la présence d'une onde spiralée rotationnelle mobile à haute fréquence, appelée rotor ou macro-réentrée, sur la paroi postérieure de l'oreillette gauche (OG). En présence d'un tissu atrial arythmogène, les ondes émergeant de ce rotor seraient alors fragmentées et distribuées spatialement pour donner lieu à des micro-réentrées et ainsi maintenir la FA (Figure 1-4).

Ces deux théories montrent que le maintien de la FA est conditionné par la présence d'un substrat arythmogène. Des études animales ont montré que la FA modifie elle-même certaines propriétés des oreillettes pour pouvoir se maintenir. On dit ainsi que la FA engendre la FA (Wijffels et al. 1995). Ce mécanisme s'appelle le remodelage atrial. Il en existe 3 types (Allessie et al. 2002). Le premier, le remodelage électrique, intervient quelques minutes après le début de la FA et devient complet en 24 à 48 heures. Il est dû au rythme atrial rapide et provoque un raccourcissement des périodes réfractaires. Cependant ce processus est réversible même après de longs épisodes de FA. Le deuxième, le remodelage contractile, conduit à la paralysie atriale et à une augmentation de la compliance de l'oreillette. Au bout de quelques jours voire plusieurs semaines, ce processus provoque une dilatation de l'oreillette qui conduit à terme au remodelage structurel. Ce dernier se traduit entre autres par l'apparition de fibrose et d'infiltrats inflammatoires. Le tissu atrial devient alors inhomogène. Des zones de conduction lente, de découplage électrique apparaissent et favorisent le maintien de la FA. Ce processus est beaucoup moins réversible que le remodelage électrique.

Il est à noter que le remodelage atrial n'est pas exclusivement engendré par la FA. Il peut être provoqué par d'autres pathologies telles que l'hypertension artérielle ou l'insuffisance mitrale causant une surcharge de pression dans l'oreillette. Dans ces conditions, il peut alors précéder l'initiation de la FA (Leenhardt et al. 2009).

I.4.3 Les facteurs modulateurs de la FA

Il a été montré que des perturbations du système nerveux autonome peuvent avoir des répercussions sur les propriétés électrophysiologiques du tissu atrial et donc entraîner une FA. Ainsi la stimulation vagale raccourcit les périodes réfractaires des oreillettes et des veines pulmonaires favorisant l'induction et le maintien d'une FA (Zipes et al. 1974). Des ganglions contenant des fibres nerveuses sont présents dans le tissu adipeux se trouvant à proximité des jonctions veino-atriales (Figure 1-4). Ceux-ci jouent un rôle important dans l'innervation autonome du cœur. De plus, leur stimulation permet de transformer l'activité

focale des veines pulmonaires en FA (Scherlag et al. 2005). Cependant, l'efficacité de leur ablation n'a pas été clairement démontrée à ce jour.

L'inflammation et le stress oxydatif sont à ajouter au système nerveux autonome en tant que facteurs modulateurs de la FA. En effet des études ont montré qu'ils participent au remodelage structurel des oreillettes (Frustaci et al. 1997; Chung et al. 2001).

I.4.4 Conclusion

Ainsi on peut caractériser les différents types cliniques de FA selon la part relative de chacune des 3 composantes du triangle de Coumel. Le facteur déclenchant ou trigger est l'élément le plus important dans le cas d'une FA paroxystique qui se termine spontanément. Plus le substrat devient pathologique plus il prend une part importante dans le maintien de la FA lui permettant d'évoluer en FA persistante puis permanente. Enfin, on peut aussi différencier une FA paroxystique d'une FA persistante ou permanente selon le ou les facteurs modulateurs en jeu puisque le système nerveux autonome a majoritairement un rôle dans l'initiation de la FA alors que les deux autres facteurs modulateurs permettent son maintien en modifiant le substrat (Leenhardt et al. 2009).

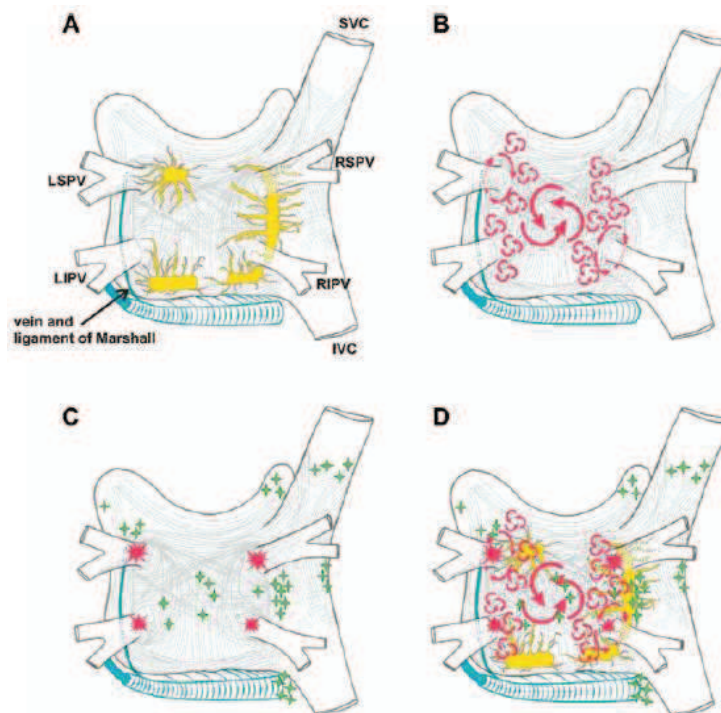


Figure 1-4 : Mécanismes de la FA extrait de (Calkins et al. 2007) avec la permission de Elsevier. A : Anatomie des oreillettes droite et gauche. Les plexus ganglionnaires sont représentés en jaune. En bleu sont représentés le sinus coronaire, la veine et le ligament de Marshall (IVC : Veine cave inférieure, LIPV : Veine pulmonaire inférieure gauche, LSPV : Veine pulmonaire supérieure gauche, RIPV : Veine pulmonaire inférieure droite, RSPV : Veine pulmonaire supérieure droite, SVC : Veine cave supérieure). B : Boucles de micro- et macro-réentrées. C : Principaux foyers de FA. En rouge sont représentés les foyers se trouvant au niveau des VP. En vert sont représentés les autres foyers de FA. D : Vue d'ensemble des mécanismes de la FA.

II. Les traitements existants et émergents

II.1 Pharmacologie

Selon les recommandations du consensus de l'American College of Cardiology, de l'American Heart Association et de l'European Society of Cardiology, les options pharmacologiques doivent être envisagées en première intention (Fuster et al. 2006; Fuster et al. 2011).

Quatre stratégies sont à considérer pour la prise en charge de la FA.

La première s'attache à prévenir le risque thromboembolique. En fonction de facteurs stratifiant le risque de complication embolique (âge, sexe, antécédent d'AVC, hypertension artérielle, diabète...) qui attestent en fait d'une myopathie atriale sous-jacente, un traitement préventif de la formation de caillots au sein de l'oreillette gauche peut être instauré. Les molécules alors utilisées appartiennent à la classe des anticoagulants d'ancienne génération (AVK), ou de nouvelle génération (dabigatran, rivaroxaban).

La deuxième consiste à ralentir le rythme cardiaque. Lorsque la cadence ventriculaire est trop rapide, ce qui atteste d'une perméabilité du nœud auriculo-ventriculaire à l'activité fibrillatoire atriale trop importante, la tolérance clinique est mauvaise. Le patient ressent des palpitations et est essoufflé sans cesse. Il faut ralentir la conduction auriculo-ventriculaire. Plusieurs molécules peuvent être employées : les beta bloquants, les inhibiteurs des canaux calciques, ou encore la digitaline.

La troisième stratégie a pour but de ramener le patient en rythme sinusal en réalisant une cardioversion. Lorsque la FA est paroxystique ou persistante, un retour en rythme sinusal est nécessaire, afin de limiter le remodelage atrial électrophysiologique et mécanique. La cardioversion peut être obtenue par administration d'agent pharmacologique anti arythmique à forte dose (amiodarone, flecaine, lidocaine) ou par réalisation d'un choc électrique externe. Ce choc effectué après synchronisation sur les complexes QRS dépolarise simultanément l'ensemble des cellules du myocarde et rallonge leur période réfractaire afin de permettre au nœud sinusal de reprendre le contrôle du rythme cardiaque. Qu'elle soit chimique ou électrique, la cardioversion expose à une migration de caillots du fait de l'action mécanique de la restauration d'un rythme sinusal. Après 48h de FA, et en l'absence d'une anticoagulation efficace depuis au moins 3 semaines, un contrôle échographique de l'absence de thrombus intra auriculaire gauche devra être effectué.

Enfin la quatrième stratégie consiste à prévenir la récurrence par un traitement anti arythmique. Une fois le retour en rythme sinusal effectif, il faut prévenir la récurrence de FA, ce d'autant qu'il n'existait pas de facteur déclenchant, et qu'il existe un remodelage cardiaque susceptible d'entraîner une récurrence d'arythmie et les complications emboliques et hémodynamiques qui s'en suivent. Des agents pharmacologiques tels que le sotalol, l'amiodarone, la dronédarone sont administrés sur le long cours. Ces traitements peuvent être responsables d'effets secondaires graves tels que les torsades de pointes pour le sotalol, des dysfonctionnements thyroïdiens pour l'amiodarone, ou une insuffisance hépatocellulaire pour la dronédarone. Le manque d'efficacité des antiarythmiques ou

l'intolérance qui leur est imputable conduit alors le médecin à envisager un traitement radical de la FA : une ablation. Cette procédure peut être réalisée selon deux approches : épiscopardique ou endocavitare.

II.2 La chirurgie épiscopardique

Pour pallier aux effets indésirables et au manque d'efficacité de la médication, l'approche chirurgicale épiscopardique fut la première développée. C'est à J.L. Cox que l'on doit le développement, en 1987, de la première procédure chirurgicale efficace pour le traitement de la FA, la procédure Maze ou « labyrinthe ». Cette procédure connut quelques évolutions jusqu'à la procédure Maze III qui est considérée comme étant actuellement le Gold Standard pour le traitement chirurgical de la FA avec une efficacité de plus de 90%. Le principe de cette procédure consiste à réaliser de multiples incisions dans les oreillettes (Cox 2004). Ces incisions, une fois recousues, se transforment en cicatrices fibreuses non conductrices. Réalisées selon le schéma Maze III (Figure 1-5), elles permettent alors d'interrompre les circuits de réentrée mais aussi de rediriger l'impulsion électrique du nœud sinusal vers le nœud auriculo-ventriculaire. Cette procédure est particulièrement efficace pour le traitement de FA persistantes voire permanentes car elle s'attache à modifier le substrat arythmogène en plus d'isoler les foyers déclencheurs se trouvant au niveau des veines pulmonaires. Cependant cette intervention est complexe, risquée et nécessite de placer le patient sous circulation extracorporelle pendant un temps d'intervention long. Malgré son efficacité elle est donc pratiquée par très peu de chirurgiens.

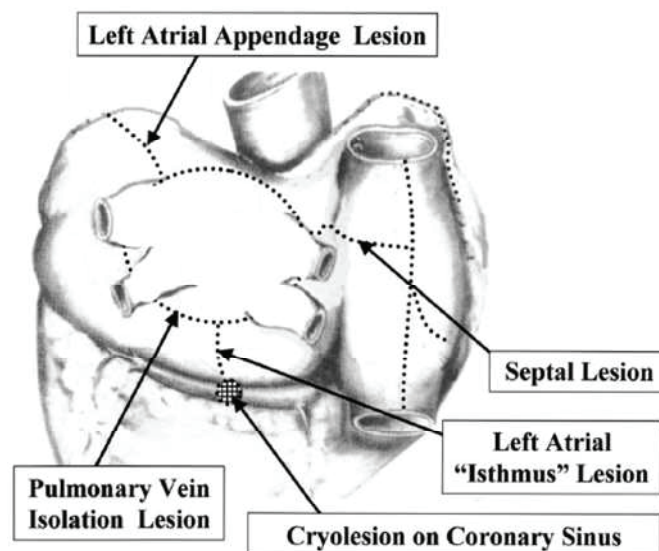


Figure 1-5 : Procédure Maze III extrait de (Cox 2003) avec la permission de Elsevier

Des modifications ont été proposées pour simplifier la procédure. En particulier J.L Cox, en 2003, s'est appuyé sur son expérience clinique pour éliminer un certain nombre d'incisions de sa procédure Maze III et obtenir la procédure « mini-Maze » (Figure 1-6). Celle-ci consiste à encercler les veines pulmonaires (« Box lesion »), réaliser une deuxième lésion reliant les veines pulmonaires inférieures à l'anneau mitral (Lésion de l'isthme gauche), une troisième

sur le sinus coronaire et enfin une quatrième entre le sinus coronaire et la valve tricuspide (Lésion de l'isthme droit) pour limiter le risque d'apparition de flutters auriculaires.

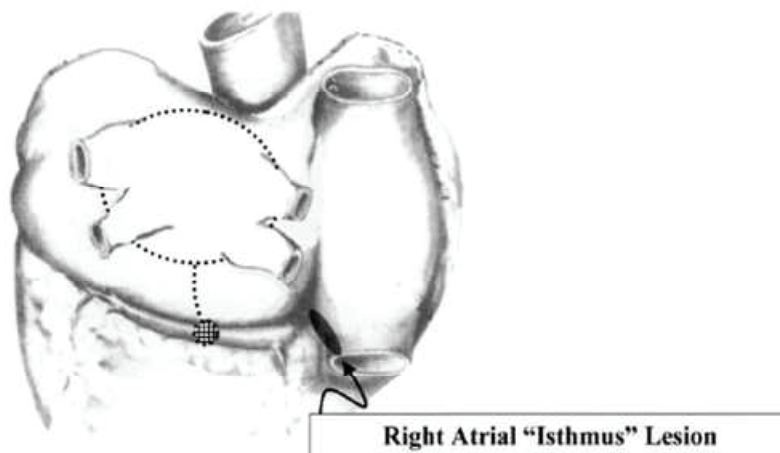


Figure 1-6 : Procédure « mini-Maze » extrait de (Cox 2003) avec la permission de Elsevier

Une autre voie de simplification fut de remplacer le bistouri par des dispositifs utilisant différents agents physiques tels que la radiofréquence (RF), les micro-ondes, le laser mais aussi la cryothérapie ou les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU). A l'aide de ces agents physiques, il ne s'agit plus d'ouvrir le tissu puis de le recoudre mais de le nécroser, le but final dans les deux cas étant d'obtenir une cicatrice fibreuse. Le dispositif est alors positionné sur l'épicarde pour nécroser le myocarde dans toute son épaisseur. On peut classer les technologies existantes en 2 catégories : celles utilisant des sources unipolaires, c'est-à-dire qui génèrent de l'énergie à partir d'une seule source (RF unipolaire, micro-ondes, laser, HIFU, cryothérapie) et celles utilisant des pinces bipolaires. Les dispositifs à source unipolaire sont dépourvus de moyen de contrôle de la transmuralité des lésions. Le flux sanguin intracavitaire est souvent à l'origine de l'obtention de lésions non transmursales lors de l'utilisation de ces dispositifs par abord épigastrique. Parmi ces dispositifs unipolaires, le dispositif HIFU Epicor Cardiac Ablation System (St. Jude Medical, Maple Grove, MN) se démarque de par sa capacité à focaliser l'énergie en 3 profondeurs différentes dans le tissu. L'efficacité du traitement est alors beaucoup moins dépendante de la conduction thermique. Les limitations rencontrées en RF unipolaire ont quant à elles été en grande partie surmontées en utilisant des dispositifs RF bipolaires. Ceux-ci sont des pinces équipées d'une électrode sur chacun des deux mors. L'énergie produite est confinée entre les 2 mors et donc plus focalisée. De plus un contrôle de la transmuralité des lésions peut être effectué en mesurant la conductance du tissu (Prasad et al. 2002).

Ces dispositifs simplifient le geste du praticien et permettent le plus souvent de réaliser l'intervention sur cœur battant. Cependant, certaines lésions sont difficilement réalisables avec ce type d'instruments. Ainsi la lésion de l'isthme gauche peut être contre-indiquée pour certains patients avec le système Epicor car elle nécessite de surélever le cœur et peut entraîner une instabilité hémodynamique du patient (Mitnovetski et al. 2009). Les dispositifs RF bipolaires ne peuvent quant à eux réaliser des lésions que sur du tissu pouvant être serré entre les 2 mors.

Si les résultats obtenus avec ces dispositifs sont très bons, les gestes réalisés restent invasifs. C'est pourquoi ce genre d'intervention est le plus souvent proposé aux patients devant subir une autre intervention cardiaque dans le même temps. Certaines opérations sont aujourd'hui réalisées avec ces dispositifs, en limitant la taille et le nombre d'incisions nécessaires pour accéder au cœur afin d'intervenir de façon mini-invasive (Calkins et al. 2007). L'accès à l'organe se trouvant ainsi limité, le praticien peut alors être contraint de simplifier sa procédure de traitement au risque d'en diminuer son efficacité. Le nombre d'études évoquant ces nouvelles interventions mini-invasives est encore trop faible pour pouvoir juger de leur efficacité. Si les résultats futurs s'avèrent bons, la chirurgie épicaudique mini-invasive pourrait devenir une véritable alternative à l'ablation endocavitaire par cathéter proposée actuellement aux patients ne nécessitant qu'une ablation de la FA.

II.3 L'ablation endocavitaire par cathéter

II.3.1 Les techniques

Afin de rendre le traitement moins invasif et moins complexe, plusieurs équipes ont tenté dans les années 90 de reproduire une partie de la procédure Maze par ablation endocavitaire par cathéter RF (Jais et al. 1998; Calkins et al. 1999; Natale et al. 2000; Kocheril et al. 2005). Elles réalisent ainsi des lignes d'ablation dans les oreillettes gauches et droites. Ces interventions ont une efficacité limitée du fait de limitations techniques importantes. En effet dans la plupart des cas rapportés, les lignes de lésions sont discontinues et les lésions non transmurales par endroit, provoquant la récurrence des épisodes de FA ou l'apparition de flutters auriculaires gauches.

La publication des travaux de l'équipe d'Haïssaguerre en 1998 marque un tournant dans la prise en charge de la FA (Haïssaguerre et al. 1998). En effet ces travaux démontrent la présence de foyers ectopiques de FA au niveau des veines pulmonaires (VP) et montrent aussi que la destruction de ces foyers peut guérir les patients atteints de FA paroxystiques. Ces résultats suscitent un énorme engouement de la part des praticiens et des industriels. L'ablation linéaire est délaissée au profit d'une approche se concentrant sur les foyers se trouvant au niveau des VP. Selon les recommandations du groupe d'Haïssaguerre, l'ablation par cathéter consiste dans un premier temps à détecter les foyers se trouvant dans les VP pour les traiter un par un. Ces foyers pouvant être nombreux et se déclencher de façon aléatoire, Haïssaguerre propose ensuite d'isoler électriquement les VP de l'oreillette gauche (OG) par ablation segmentaire des VP (Haïssaguerre et al. 2000). Pour cela, il utilise un cathéter de mapping circulaire intégrant 10 électrodes (Lasso®, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Le cathéter est inséré dans le premier centimètre de la VP et enregistre les différents potentiels veineux. Le cathéter RF est lui inséré à proximité de l'abouchement de la veine du côté de l'oreillette. La zone où le potentiel veineux le plus précoce est enregistré est la zone de connexion électrique de la VP avec l'OG et donc la zone à ablater. Dans le même temps, l'équipe de Pappone propose une approche électro-anatomique du traitement de la FA en regard de l'approche électrophysiologique d'Haïssaguerre (Pappone

et al. 2000). Ainsi, Pappone utilise un système de cartographie 3D de l'oreillette gauche (CARTO, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) pour repérer l'abouchement de chaque veine et réaliser une ablation circonférentielle des VP.

Si l'isolation des VP semble efficace à court terme pour les FA paroxystiques, une deuxième intervention s'avère souvent nécessaire pour éradiquer complètement la pathologie. De plus, l'isolation des VP seule s'avère insuffisante pour traiter efficacement les FA persistantes voire permanentes. En effet, pour ces formes de FA, il est aussi nécessaire de modifier le substrat. Les équipes d'Haïssaguerre et Pappone ont donc modifié leur procédure en y ajoutant des lignes de lésions (Jais et al. 2004; Pappone et al. 2004). Ainsi elles se rapprochent de la procédure « mini-Maze » en réalisant une lésion linéaire sur l'isthme mitral et une autre sur l'isthme cavotricuspide pour l'équipe bordelaise et deux lésions linéaires reliant les VP supérieures entre elles et les VP inférieures entre elles ainsi qu'une lésion sur l'isthme mitral pour l'équipe italienne.

Cependant, malgré des progrès technologiques depuis les premières interventions dans les années 90, les lignes de lésions continues et transmurales sont encore difficiles à réaliser. Ainsi si l'on estime en moyenne l'efficacité de l'ablation par cathéter pour les patients atteints de FA paroxystique à plus de 60 %, ce taux chute à moins de 30 % pour ceux atteints de FA persistantes. Dans le cas de multiples procédures ces taux remontent respectivement à plus de 70 % et à plus de 50 %. Cependant il faut noter que ces taux de réussite ne sont souvent donnés qu'après un suivi d'un ou deux ans maximum (Calkins et al. 2007). Quelques études ont été réalisées avec un suivi à plus long terme. On peut citer l'étude à 5 ans de l'équipe pionnière d'Haïssaguerre. Le taux d'efficacité à 1 an après 1 à 3 procédure(s) est de $87,1 \pm 3,5$ % et chute à $62,9 \pm 5,4$ % à 5 ans (Weerasooriya et al. 2011). Bertaglia et al. ont eux une efficacité de 78 % à un an pour une procédure unique et seulement de 45 % à 4 ans (Bertaglia et al. 2010).

Afin de contourner le problème de l'ablation linéaire par cathéter et offrir un traitement qui s'adapte aux conditions patient-dépendantes (anatomie, électrophysiologie), une autre approche a été proposée par Nademanee et al. en 2004 (Nademanee et al. 2004). Elle s'appuie sur les travaux de Konings et al. (Konings et al. 1997) évoquant la présence de potentiels atriaux fragmentés (appelés CFAE, Complex Fractionated Atrial Electrogram) dans des zones susceptibles de réentrée. Nademanee propose de réaliser une cartographie de ces CFAE à l'aide du système CARTO pour ensuite les traiter par RF. Sa stratégie n'est donc pas de réaliser des barrières de conduction mais de traiter ponctuellement le substrat dans des zones présentant des anomalies de conduction électrique. Les travaux de Nademanee ont été réalisés sur une population ayant à proportion égale une FA paroxystique ou une FA persistante. Le taux de réussite à 1 an était de 76 % après une seule intervention. Comme le montrent les travaux d'Oral et al. (Oral et al. 2006) sur des patients atteints de FA paroxystique, ce type d'approche pourrait ouvrir la voie à des procédures de traitement plus ciblées et permettre d'ajuster le nombre d'applications RF au besoin du patient. Cependant d'autres travaux d'Oral et al. (Oral et al. 2007) n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de l'ablation des CFAE chez le sujet atteint de FA persistante. De plus

de récents travaux de Narayan et al. (Narayan et al. 2013) ont montré que les positions des rotors ou des foyers sources de FA ne correspondaient pas forcément à la position des CFAE.

II.3.2 Les moyens technologiques

II.3.2.1 Les cathéters RF

Ainsi on voit que depuis les années 90 de nombreuses pistes ont été explorées pour traiter la FA par cathéter. Dans le même temps, les cathéters eux-mêmes ont beaucoup évolué pour répondre aux besoins des praticiens. Aujourd'hui les cathéters RF sont les plus utilisés. Le principe de l'ablation par cathéter RF est de faire circuler du courant entre la pointe du cathéter et une électrode cutanée. La petite taille de la pointe du cathéter comparée à celle de l'électrode cutanée entraîne un échauffement au niveau de la pointe du cathéter et une lésion thermique du tissu en contact lorsque celui-ci dépasse les 50°C. La lésion thermique s'étend en profondeur dans le tissu par conduction thermique. Il est donc nécessaire que l'interface cathéter/tissu atteigne une température élevée pour que la lésion s'étende en profondeur. Cependant, à partir de 100°C, le plasma sanguin entre en ébullition entraînant la formation de caillots à la pointe du cathéter et un risque d'embolie. De plus cette ébullition provoque une diminution de la conductivité thermique empêchant la propagation de la lésion. Le tissu lui-même peut aussi entrer en ébullition provoquant des « pops » pouvant former des cratères dans le tissu et entraîner une perforation. Pour éviter ces phénomènes, les pointes des cathéters ont été équipées de capteurs de température qui, reliés au générateur RF, permettent de limiter la puissance délivrée (Skanes et al. 2003). De plus la surface de l'électrode à la pointe du cathéter a été augmentée pour assurer son refroidissement en favorisant son contact avec le flux sanguin. Les puissances délivrées peuvent alors être plus élevées et l'échauffement est maximum dans les tissus plutôt qu'à la pointe du cathéter. Un autre moyen d'assurer le refroidissement de la pointe est d'y inclure un système d'irrigation de solution saline. Deux configurations ont été proposées : une en circuit fermé qui refroidit l'intérieur du cathéter, l'autre en circuit ouvert où des trous autour de l'électrode permettent de projeter le liquide sur la surface de l'électrode. Ces améliorations technologiques ont permis de limiter les risques d'embolie ou de perforation et d'accroître la profondeur des lésions mais elles ne permettent pas de surmonter les difficultés qui peuvent être rencontrées lors de la réalisation de lignes de lésions continues et transmuraux (Yokoyama et al. 2006). En effet celles-ci sont difficilement réalisables à l'aide des cathéters RF car les lésions sont effectuées point par point et un contact doit être assuré entre le tissu et le dispositif. De nouveaux cathéters équipés d'un capteur de force de contact sont en cours de tests cliniques pour aider le praticien lors de son geste (Yokoyama et al. 2008; Reddy et al. 2012). Pour guider le traitement en temps réel, des cathéters d'échographie intracardiaque 2D équipés de capteur magnétique de localisation permettent de visualiser la cavité intracardiaque tout en localisant la zone imagée sur la cartographie électro-anatomique fournie par le système CARTO par exemple (Ahmed et al. 2009). Cependant, l'utilisation de ces cathéters à usage unique entraîne un surcoût conséquent lors de l'intervention.

II.3.2.2 La cryoablation

D'autres sources d'énergie sont en cours de tests pour faciliter la réalisation du traitement. La cryoablation est l'alternative la plus développée. Le principe de cette technique est d'injecter du protoxyde d'azote liquide dans le cathéter (Cesario et al. 2007). Une augmentation du volume en bout de cathéter entraîne un changement d'état du protoxyde d'azote qui se vaporise et absorbe la chaleur du milieu environnant, donc du tissu en contact, par effet Joule-Thomson. Les vapeurs de protoxyde d'azote sont ensuite aspirées et éliminées. Le refroidissement tissulaire à des températures inférieures à -40°C entraîne une congélation de la cellule avec la formation de glace dans les milieux intra- et extra-cellulaires. L'enchaînement d'épisodes de congélation et de décongélation cellulaire entraîne une apoptose ainsi qu'une nécrose cellulaire. La cryoablation présente certains avantages en comparaison avec l'ablation RF. En effet, d'une part, le refroidissement entraîne l'adhésion du cathéter au tissu facilitant donc le maintien en position du dispositif lors du traitement. D'autre part, les lésions obtenues sont plus homogènes et mieux démarquées limitant le risque de formation de lignes de lésions discontinues. Enfin les travaux de Khairy et al. (Khairy et al. 2003) ont démontré une diminution du risque de formation de thrombus durant la procédure d'ablation. Deux types de cathéter de cryoablation existent : le premier permet de réaliser l'ablation point par point classique. Il est peu utilisé pour le traitement de la FA car si sa capacité à adhérer au tissu améliore la qualité de la lésion, elle rallonge aussi considérablement le temps de traitement. Le deuxième type de cathéter est le cathéter-ballon. Le ballon du cathéter est positionné à l'abouchement de la VP et permet de réaliser l'ablation circonférentielle de la VP. L'ablation par cryoballon semble avoir une efficacité similaire à celle par RF pour les patients atteints de FA paroxystiques (Klein et al. 2008). Elle n'est cependant pas suffisante pour traiter des FA plus sévères car elle n'agit pas sur le substrat arythmogène. De plus, selon l'anatomie du patient, certaines VP peuvent être difficilement accessibles par cryoballon. L'ablation par cryoballon présentant moins de risque de thrombose et de sténose des VP, Mansour et al. (Mansour et al. 2010) ont choisi de compléter cette approche par une ablation par RF des zones inaccessibles pour le cryoballon, pour traiter des FA persistantes. Les résultats à court-terme sur un effectif limité de patients sont encourageants. Cependant, il faut noter que la paralysie temporaire et donc réversible du nerf phrénique droit, passant souvent à proximité des veines pulmonaires droites, semble être une complication relativement fréquente des traitements par cathéter-ballon. Afin de limiter les dommages, il est nécessaire de monitorer en continu le fonctionnement du nerf phrénique.

II.3.2.3 Les HIFU et le laser

Des cathéters-ballon ultrasonores ont aussi été développés. Le premier proposé par Lesh et al. (Lesh et al. 1999) comprenait un transducteur ultrasonore cylindrique entouré d'un ballon rétractable rempli de solution saline. Avec ce dispositif, Natale et al. (Natale et al. 2000) obtinrent un taux d'efficacité de 60 % lors de leurs premiers essais sur l'Homme. Ce dispositif utilisant des ultrasons non focalisés permettait de réaliser l'ablation des foyers se

trouvant dans les VP mais il ne permettait pas de réaliser une ablation circonférentielle à distance de l'abouchement des VP dans le tissu auriculaire comme cela fut préconisé par la suite pour limiter le risque de sténose des VP et éliminer les foyers de FA se trouvant à la jonction VP-OG. Un nouveau dispositif fut développé par la société Transurgical, qui devint par la suite ProRhythm, pour surmonter cette difficulté (Meininger et al. 2003). Ce cathéter est lui aussi composé d'un transducteur cylindrique mais ce transducteur est entouré de deux ballonnets (Figure 1-7). Un ballonnet intérieur est rempli d'eau et sous pression pour garder une forme prédéfinie. Un ballonnet extérieur est lui rempli de dioxyde de carbone. L'interface liquide/gaz formée par ces deux ballonnets permet de réfléchir le faisceau acoustique et la forme parabolique du ballonnet intérieur permet de focaliser le faisceau pour former un anneau dont le pic d'intensité se situe à 2 mm de la surface du ballonnet. Ce design de cathéter permet d'obtenir un anneau de lésions de 2 – 3 cm de diamètre et de 6 – 10 mm de longueur selon l'axe de propagation du faisceau acoustique (Sinelnikov et al. 2009). Les taux de réussite obtenus pour des patients atteints de FA paroxystiques lors des premiers essais cliniques étaient similaires à ceux obtenus lors d'ablations RF (Schmidt et al. 2007). Cependant le taux de complications sévères était lui plus élevé (Neven et al. 2012). Parmi ces complications, on peut citer des lésions œsophagiennes dont une ayant entraînée une fistule auriculo-œsophagienne mortelle et des paralysies persistantes du nerf phrénique. Ces complications ont entraîné un arrêt des essais cliniques. Une des limitations majeures de ce dispositif était son mode de fonctionnement ON/OFF et l'absence de guidage intégré qui ne permettaient pas d'ajuster les paramètres d'excitation en fonction de la zone à traiter.

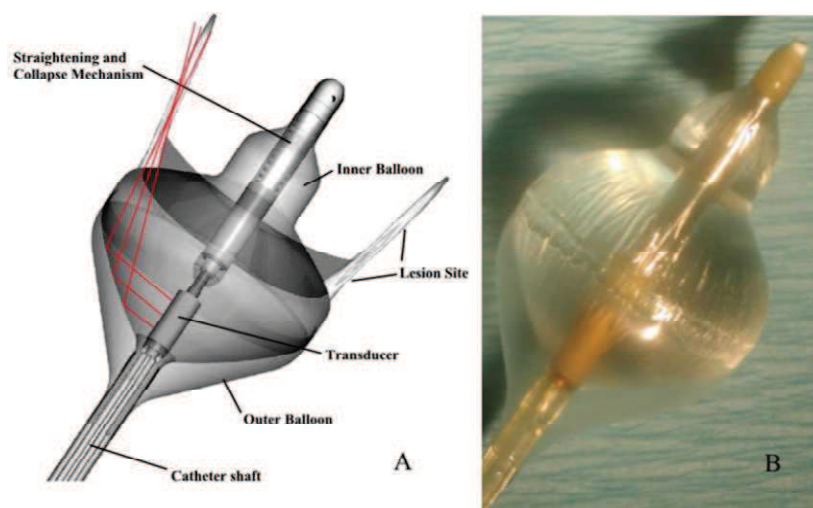


Figure 1-7 : Le cathéter-ballon HIFU ProRhythm extrait de (Meininger et al. 2003) avec la permission de Springer Science and Business Media : A : Schéma de principe du cathéter, B : Photographie du cathéter.

Un cathéter-ballon laser est en cours d'évaluation clinique (Reddy et al. 2009). Il permet de réaliser des arcs de lésions sous guidage endoscopique. Une première étude multicentrique sur 200 patients atteints de FA paroxystique a été réalisée. Le taux d'efficacité obtenu à 12 mois est de 60,2% après une ou deux procédures.

II.4 Conclusion

Plusieurs types de cathéters ont donc été étudiés. Si certains semblent limiter le risque de complications, l'efficacité des ablations réalisées reste similaire quel que soit le type de cathéter utilisé. Il semblerait que cette efficacité soit plus dépendante de la stratégie de planification de traitement appliquée et du savoir-faire du praticien que de la technologie utilisée.

L'ablation endocavitaire par cathéter peut être aujourd'hui indiquée en première intention en complément d'un traitement pharmacologique en cas de FA paroxystique. Elle présente cependant un certain nombre de contraintes difficilement surmontées jusqu'à présent. Elle est invasive car elle nécessite de réaliser une ponction du septum inter-auriculaire pour atteindre l'OG en l'absence d'un foramen ovale perméable. Elle l'est aussi tout simplement lors de l'insertion des cathéters dans la veine fémorale. Une des complications les plus couramment rencontrées est d'ailleurs la formation d'un hématome au niveau de la zone de ponction vasculaire accentuée par la prise d'anticoagulant. Si cette complication n'est pas grave, elle n'en est pas moins douloureuse pour le patient, peut conduire à des transfusions sanguines et rallonge la durée moyenne de séjour, et donc le coût de l'intervention. L'ablation endocavitaire par cathéter est ensuite complexe car le mouvement de l'OG et le flux sanguin perturbe le geste du praticien. Enfin elle nécessite un savant dosage entre l'intensité du traitement appliqué pour obtenir des lésions transmurales et le risque d'effets secondaires graves tels que la formation de thrombus, la paralysie du nerf phrénique ou la fistule auriculo-œsophagienne (Calkins et al. 2007).

Si le traitement idéal par ablation existe, selon Cox (Cox 2003), il doit être tout d'abord épicardique pour limiter par exemple le risque de lésions secondaires de type fistule auriculo-œsophagienne. La source d'énergie utilisée doit être capable de pénétrer dans la graisse épicardique pour atteindre l'oreillette. La procédure appliquée doit permettre de traiter toutes les formes de FA. Elle doit être réalisée sur cœur battant de façon endoscopique ou mini-invasive en moins d'une heure. Enfin la durée d'hospitalisation doit être la plus courte possible.

Les HIFU pourraient être la source d'énergie répondant à ce besoin car ils permettent de réaliser des traitements précis à distance, en profondeur dans les tissus biologiques.

III. Les ultrasons thérapeutiques

III.1 Les ultrasons

Les ultrasons sont des ondes mécaniques se propageant par mouvement oscillatoire de particules au sein d'un milieu. Ces ondes sont générées à l'aide de sources vibrantes oscillant à une fréquence supérieure à 20 kHz. Les particules à proximité de la source oscillent autour de leur position d'équilibre et transmettent le mouvement de proche en proche. L'onde mécanique qui en résulte est définie par l'équation suivante :

$$\Phi(M, t) = \frac{\partial \Psi(M, t)}{\partial t} \quad \text{Équation 1-III-1}$$

Où $\Phi(M, t)$ est le potentiel de vitesse ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$) et $\Psi(M, t)$ est la fonction d'onde décrivant la position instantanée (m) des particules au point $M(x, y, z)$ à l'instant t .

Dans le cas d'une onde monochromatique progressive, on définit la projection du potentiel de vitesse $\Phi_n(M, t)$ selon l'axe z de propagation de l'onde ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$) par l'équation :

$$\Phi_n(M, t) = \frac{\partial \Phi(M, t)}{\partial n} = V_0 e^{-j(\omega t - kz)} \quad \text{Équation 1-III-2}$$

Où n est la normale à la source, V_0 est l'amplitude maximale de vitesse sur z ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$), ω est la pulsation ($\text{rad}\cdot\text{s}^{-1}$) et k est le nombre d'onde ($\text{rad}\cdot\text{m}^{-1}$) défini par le rapport entre la pulsation ω et c la célérité de l'onde ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$) :

$$k = \frac{\omega}{c} \quad \text{Équation 1-III-3}$$

De là on peut définir le potentiel de vitesse généré par un point $M'(x', y', z')$ de la source vibrante en un point $M(x, y, z)$ de l'espace par :

$$d\Phi(M, t) = \Phi_n(M', t) \frac{e^{j\frac{\omega}{c}r'}}{r'} K dS \quad \text{Équation 1-III-4}$$

Où r' est la distance entre les points M et M' (m) et K un facteur dépendant de la source vibrante.

Selon le principe de Huygens-Fresnel la somme des contributions de toutes les sources ponctuelles M' de la source vibrante est égale à l'amplitude de la vitesse générée au point M :

$$\Phi(M, t) = \iint_S \Phi_n(M', t) \frac{e^{j\frac{\omega}{c}r'}}{r'} K dS \quad \text{Équation 1-III-5}$$

Or la pression instantanée produite par la source vibrante en un point M de l'espace est définie par l'équation :

$$P(M, t) = \rho \frac{\partial \Phi(M, t)}{\partial t} \quad \text{Équation 1-III-6}$$

Où $P(M, t)$ est l'amplitude de la pression instantanée (Pa) et ρ est la masse volumique du milieu à l'équilibre.

La pression est reliée à la vitesse normale v_n ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$) par l'expression :

$$\rho \frac{\partial v_n(M, t)}{\partial t} + \frac{\partial P(M, t)}{\partial n} = 0 \quad \text{Équation 1-III-7}$$

De l'équation précédente, on en déduit que :

$$v_n(M, t) = - \frac{\partial \Phi(M, t)}{\partial n} \quad \text{Équation 1-III-8}$$

Dans le cas d'une source vibrante plane en forme de disque, si l'on substitue l'Équation 1-III-8 dans l'Équation 1-III-5, on obtient alors l'intégrale de Rayleigh :

$$\Phi(M, t) = \frac{1}{2\pi} \iint_S \frac{v_n(M', t - \frac{r'}{c})}{r'} dS \quad \text{Équation 1-III-9}$$

De cette équation, on déduit le champ de pression généré par la source vibrante :

$$P(M, t) = \frac{\rho}{2\pi} \iint_S \frac{1}{r'} \frac{\partial v_n(M', t - \frac{r'}{c})}{\partial t} dS \quad \text{Équation 1-III-10}$$

Ces équations sont valables dans le cas de sources à surface plane non découpée. Il a cependant été montré qu'elles pouvaient être utilisées comme approximation pour des sources à surface courbe si la courbure reste suffisamment faible et si le diamètre de la source est assez grand par rapport à la longueur d'onde (O'Neil 1949). Dans le cas contraire, l'onde produite est réfractée par la surface de la source et l'intégrale de Rayleigh ne s'applique plus.

Enfin le principe de Huygens-Fresnel s'applique pour une source à surface découpée en n éléments et permet de calculer la pression générée $P(M, t)$ par cette source comme la somme des contributions de chaque élément :

$$P(M, t) = \sum_i P_i(M, t - \tau_i) \quad \text{Équation 1-III-11}$$

Où $P_i(M, t - \tau_i)$ est la pression au point M générée par l'élément i de la source et τ_i est la phase de l'élément i .

III.2 Le transducteur piézoélectrique

Un des moyens permettant de générer des ultrasons est d'utiliser des transducteurs dits piézoélectriques.

L'effet piézoélectrique direct fut mis en évidence par les frères Curie en 1880 (Curie et al. 1880). Il traduit la capacité de certains matériaux à se polariser électriquement lorsqu'ils sont soumis à une contrainte mécanique. Ce phénomène est dû au déplacement d'ions au sein de cristaux dont le maillage atomique est asymétrique. La présence de cette asymétrie ne permet pas d'obtenir une compensation des polarisations locales créées dans le cristal et provoque l'apparition d'une polarisation globale. Son intensité est alors proportionnelle à la contrainte appliquée. Son signe est positif sous l'effet d'une compression et négatif dans le cas contraire.

En 1881, Lippmann prédit l'existence de l'effet inverse qui fut immédiatement vérifié par les frères Curie. Ainsi si un matériau piézoélectrique se polarise sous l'effet d'une contrainte, il se déforme si on le polarise. Il est alors possible de le faire vibrer en présence d'un champ électrique modulé et de générer des ondes ultrasonores si ce champ à une fréquence supérieure à 20 kHz. Les transducteurs piézoélectriques à ultrasons fonctionnent sur ce principe : ils convertissent un champ électrique en un faisceau d'ondes mécaniques.

Lorsque le matériau piézoélectrique est soumis à un champ électrique, les dipôles qui le composent s'ordonnent selon l'orientation de la polarisation créée. Cet ordonnancement subsiste même après arrêt de la polarisation. On parle alors de polarisation rémanente. Celle-ci n'est stable que sur une plage de températures donnée. Si la température du matériau dépasse un certain seuil, appelé Température de Curie, le matériau perd sa polarisation rémanente et dans le même temps ses propriétés piézoélectriques.

Parmi les matériaux piézoélectriques existants, les cristaux naturels tels que le quartz présentent une température de Curie de plus de 500°C mais leur capacité à transformer l'énergie électrique en énergie mécanique, c'est-à-dire leur coefficient de couplage électromécanique, est faible : de l'ordre de 10 % pour le quartz par exemple. Des cristaux synthétiques ont donc été développés pour augmenter ce coefficient de couplage. Les polymères de par leur flexibilité ont un coefficient de couplage meilleur que le quartz (14 % pour le Polyfluorure de Vinylidène (PVDF)) mais leur faible raideur est une contrainte pour certaines applications. Les céramiques de Zirconate-Titanate de Plomb (PZT) ont fait leur apparition en 1954. Elles se sont rapidement imposées pour la fabrication de transducteurs de par leurs propriétés piézoélectriques nettement supérieures à celles des autres matériaux et notamment leur coefficient de couplage compris entre 40 % et 70 % (Malhis 2002).

La technologie piézocomposite est apparue dans les années 70 de la volonté de chercheurs du Naval Research Laboratory de créer un hydrophone flexible. Son principe est de combiner une céramique piézoélectrique avec un polymère non piézoélectrique. Cette technologie est de plus en plus présente dans les domaines du contrôle non destructif, des ultrasons diagnostiques mais aussi des ultrasons thérapeutiques. Les piézocomposites de connectivité 1-3 composés de plots de céramique PZT imprégnés dans une matrice de polymère de type époxy sont le plus souvent utilisés dans le domaine des ultrasons thérapeutiques. La

technologie piézocomposite présente plusieurs avantages comparée à la technologie piézocéramique. D'une part, en termes de résistance mécanique, de par la présence d'une matrice polymère flexible, il est possible de former le matériau pour réaliser des transducteurs focalisés et donc éliminer le besoin en lentille acoustique. De plus, s'il est possible de réaliser des réseaux matriciels dans une piézocéramique en y creusant des sillons, le processus fragilise énormément le matériau. L'ajout d'une matrice polymère solidifie la structure. D'autre part, en termes de performance acoustique, la découpe de la céramique en plots permet d'accroître la vibration selon le mode d'épaisseur tout en réduisant l'influence des modes latéraux. Les vibrations parasites ainsi que le couplage inter-élément sont réduits. Le coefficient de couplage du piézocomposite est alors meilleur que celui d'une piézocéramique de même matériau. Enfin le piézocomposite a une impédance acoustique plus faible que la piézocéramique permettant de limiter le besoin en lame d'adaptation. Celle-ci a pour rôle de transmettre efficacement l'énergie générée par le matériau piézoélectrique dans le milieu de propagation en minimisant l'énergie réfractée aux interfaces. Si le matériau piézoélectrique a une impédance acoustique proche de celle du milieu de propagation, il y a moins d'énergie réfractée et donc moins besoin d'une lame d'adaptation.

Cependant, le piézocomposite présente un inconvénient majeur pour les applications nécessitant de la puissance, qui doit être pris en compte lors de la conception du transducteur : l'échauffement. En effet, à forte puissance, le piézocomposite génère plus de pertes électriques et mécaniques que la piézocéramique. Ces pertes engendrent un échauffement du transducteur qui peut entraîner un décollement de la lame d'adaptation et la détérioration complète du piézocomposite. Il est donc nécessaire de prévoir un système de refroidissement continu du transducteur et d'utiliser des matériaux conducteurs thermiques pour la réalisation du boîtier.

III.3 Interactions des ultrasons avec les tissus biologiques

III.3.1 Les effets thermiques

III.3.1.1 Atténuation

Lors de leur propagation dans les tissus biologiques, les ondes ultrasonores sont atténuées. Cette atténuation est le résultat de deux facteurs majoritaires : l'absorption ultrasonore et la diffusion. L'absorption provient de forces de friction générées lors de la propagation de l'onde ultrasonore dans un milieu atténuant et s'opposant au mouvement d'oscillation des particules. L'énergie perdue par l'onde à cause de ces frottements (pertes élastiques) est restituée localement sous forme de chaleur. La diffusion est due à la présence de petites particules dans le milieu capables de réfléchir, réfracter ou diffuser l'onde ultrasonore. Trois types de diffusion peuvent être rencontrés selon le rapport entre la taille de la particule et la longueur d'onde de l'onde ultrasonore. Si la particule est petite devant la longueur d'onde, la diffusion a lieu dans toutes les directions. Si elle est du même ordre de grandeur, la diffusion est antégrade. Si elle est plus grande, on parle de rétro-diffusion.

D'autres facteurs réversibles tels que la divergence du faisceau ultrasonore ou la propagation de l'onde selon d'autres modes de résonance interviennent dans le phénomène d'atténuation. L'énergie finit tout de même par être absorbée par le tissu et contribue à l'élévation de température du milieu. Les coefficients d'atténuation et d'absorption sont donc souvent assimilés dans les milieux biologiques.

Lorsque l'onde ultrasonore se propage dans un milieu atténuant tel que les tissus biologiques, son amplitude décroît de façon exponentielle selon l'équation suivante :

$$P_{att} = P e^{-\alpha x} \quad \text{Équation 1-III-12}$$

Où P_{att} est l'amplitude de l'onde atténuée en pression (Pa), P est l'amplitude de l'onde non atténuée en pression (Pa), α est le coefficient d'atténuation acoustique en pression du milieu ($\text{Np}\cdot\text{m}^{-1}$) et x est la distance parcourue par l'onde dans le milieu (m).

On peut également exprimer l'atténuation acoustique en fonction de l'intensité du faisceau ultrasonore :

$$I_{att} = I e^{-\mu x} \quad \text{avec} \quad I_{att} = \frac{1}{2} \frac{P_{att}^2}{Z} \quad \text{Équation 1-III-13}$$

Où I_{att} est l'intensité acoustique surfacique atténuée du faisceau ($\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$), I est l'intensité acoustique surfacique non atténuée du faisceau ($\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$), μ est le coefficient d'atténuation acoustique en intensité du milieu ($\text{Np}\cdot\text{m}^{-1}$) et Z est l'impédance acoustique du milieu (rayl).

Les coefficients d'atténuation acoustique en pression et en intensité sont liés par la relation suivante :

$$\mu = 2\alpha \quad \text{Équation 1-III-14}$$

En pratique ces coefficients sont souvent exprimés sous forme logarithmique en $\text{dB}\cdot\text{m}^{-1}$:

$$\alpha_{db} = 20\alpha \log e \approx 8,686\alpha \quad \text{Équation 1-III-15}$$

$$\mu_{db} = 20\mu \log e \approx 8,686\mu \quad \text{Équation 1-III-16}$$

L'apport en chaleur de l'onde dans le milieu s'exprime alors par l'équation :

$$Q = \mu I_{att} = 2\alpha I_{att} \quad \text{Équation 1-III-17}$$

Où Q est la quantité de chaleur par unité de volume ($\text{W}\cdot\text{m}^{-3}$).

L'atténuation acoustique dépend de la nature du tissu traversé et varie de façon non linéaire avec la fréquence de l'onde ultrasonore selon l'équation suivante :

$$\alpha(f) = a f^b \quad \text{Équation 1-III-18}$$

Où a est l'atténuation de l'onde à 1 MHz ($\text{Np}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{MHz}^{-1}$), f est la fréquence (MHz) et b le coefficient de non linéarité. Pour la plupart des tissus biologiques, b a une valeur proche de 1 qui est indépendante de l'intensité acoustique tant que le régime de propagation de l'onde est linéaire. Un facteur correctif doit être appliqué lorsque la propagation devient non linéaire.

III.3.1.2 Equation de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques (BHTE) et dose thermique

L'équation de transfert de la chaleur dans les tissus biologiques, appelée « Bio Heat Transfer Equation » (BHTE) et énoncée par Pennes en 1948 (Pennes 1948), décrit l'évolution de la température dans les tissus biologiques lorsqu'ils sont soumis à un apport de chaleur. Ainsi lorsqu'un faisceau ultrasonore traverse un milieu biologique, il provoque un dépôt de chaleur dans le milieu qui dépend de l'atténuation de ce même milieu. L'élévation locale de température qui en résulte est cependant régulée par conduction et convection thermiques. La BHTE est un modèle basé sur une approximation des caractéristiques thermiques des tissus qui s'exprime donc de la façon suivante :

$$\rho_m c_m \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T - \omega_a c_a (T - T_a) + Q \quad \text{Équation 1-III-19}$$

Où ρ_m est la densité du milieu ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$), c_m est la chaleur spécifique du milieu ($\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$), T est la température du milieu ($^\circ\text{C}$), k est le coefficient de conductivité thermique du milieu ($\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$), ω_a est le taux de perfusion locale ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$), c_a est la chaleur spécifique du sang ($\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$), T_a est la température artérielle ($^\circ\text{C}$).

Les effets biologiques dus à un apport de chaleur dans les tissus dépendent de la température et de la durée d'exposition comme le montre la Figure 1-8.

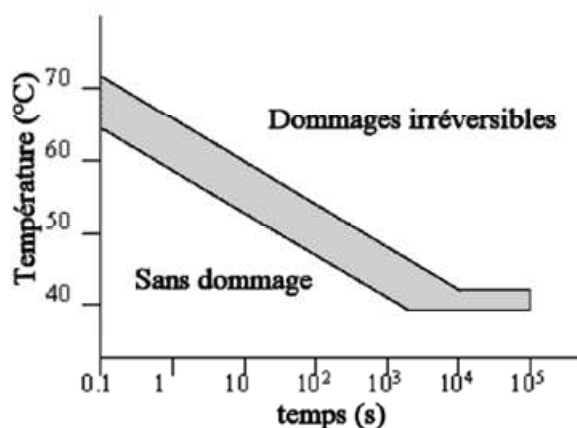


Figure 1-8 : Dommages créés dans les tissus en fonction de la température et de la durée d'exposition (Lele 1977)

Le principe de dose thermique, proposé par Sapareto et Dewey en 1984 (Sapareto et al. 1984), permet de quantifier ces effets. Selon ce principe, tout effet biologique obtenu sur des tissus exposés à une température T quelconque pendant un temps ΔT quelconque peut

être rapporté au temps équivalent $t_{43^{\circ}\text{C}}$ qu'il aurait fallu pour obtenir le même effet à une température de référence $T = 43^{\circ}\text{C}$. $t_{43^{\circ}\text{C}}$ est défini par la relation suivante :

$$t_{43^{\circ}\text{C}} = \sum_{t=0}^{t_{\text{final}}} R^{(43-T)} \Delta t \quad \begin{array}{l} \forall T < 37^{\circ}\text{C}, R = 0 \\ \forall T < 43^{\circ}\text{C}, R = 0,25 \\ \forall T > 43^{\circ}\text{C}, R = 0,5 \end{array} \quad \text{Équation 1-III-20}$$

Où $t_{43^{\circ}\text{C}}$ est le temps équivalent reçu par l'élément de volume observé (s), T est la température moyenne du tissu pendant un temps Δt en seconde, R est fonction de la température T .

Le seuil de dommage irréversible de la plupart des tissus mous est situé autour de 4 heures à 43°C . Connaissant l'élévation de température dans une portion de tissu mou grâce à la BHTE, il est ainsi possible de déterminer la présence de nécrose dans cet élément de volume en se référant à ce seuil.

III.3.1.3 Les applications thérapeutiques des ultrasons

Si les ultrasons sont utilisés depuis de nombreuses années à des fins diagnostiques, les premières études menées sur les applications médicales des ultrasons avaient pour but de développer des outils thérapeutiques. En 1928, Harvey et Loomis furent les premiers à mettre en évidence les effets des ultrasons dans les tissus biologiques (Harvey et al. 1928). La physiothérapie ultrasonore fut la première application thérapeutique étudiée suite aux travaux de Freundlich de 1933. Elle utilise de faibles intensités ultrasonores, toujours inférieures à $3 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$. Elle est utilisée pour traiter des douleurs rhumatismales et musculo-tendineuses. Selon les résultats rapportés par Lehman en 1978 (Lehman et al. 1978), elle permet d'augmenter l'extensibilité du tissu collagène, de soulager des contractures musculaires, des raideurs articulaires et de diminuer les phénomènes inflammatoires et œdémateux.

L'hyperthermie ultrasonore est proposée peu de temps après pour le traitement du cancer suite aux travaux de Szent-Györgi de 1933 (Szent-Gyorgi 1933). Son principe est de maintenir les tissus à une température uniforme comprise entre 40°C et 45°C pendant 30 à 60 minutes. En effet les cellules malignes seraient plus sensibles à une élévation de température que les cellules saines. Les résultats obtenus à l'aide de cette technique sont contrastés car la vascularisation combinée à un faible apport d'énergie dans les tissus ne permet souvent pas d'obtenir une répartition homogène de la température dans les tissus (Hynynen et al. 1990; Algan et al. 2000).

Les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) ont été utilisés pour la première fois en 1942 par Lynn et al. (Lynn et al. 1942) lors de travaux conduits sur le cerveau puis par Fry et al. en 1954 (Fry 1954). Ils permettent de réaliser l'ablation thermique de tissus biologiques en générant des températures toujours supérieures à 55°C en profondeur dans les tissus. Cette forte élévation de la température localisée dans les tissus entraîne la création de lésions de nécrose par coagulation dans les tissus. La plupart des applications des HIFU ont

pour but de détruire des tissus tumoraux. Plusieurs approches ont été testées : extracorporelle (ter Haar et al. 1993; Chapelon et al. 1999; Wu et al. 2004), interstitielle (Lafon et al. 1998; Seket et al. 2007; Delabrousse et al. 2008) ou intraluminale (Lafon et al. 2000; Melodelima et al. 2003; Pioche et al. 2012; Constanciel et al. 2013). L'ablation thermique par ultrasons nécessite de générer de hautes intensités ultrasonores. Les effets thermiques générés sont alors souvent combinés à des effets mécaniques.

III.3.2 Les effets mécaniques

Les ultrasons ont donc des effets thermiques lorsqu'ils interagissent avec les tissus biologiques mais ils ont aussi des effets mécaniques. Ceux-ci sont dus au phénomène de cavitation pouvant apparaître dans un milieu biologique contenant des microbulles de gaz, en présence d'une onde ultrasonore. L'onde ultrasonore exerce un champ de force sur les microbulles provoquant ainsi leur oscillation, c'est-à dire l'alternance de phases de compression et de détente des microbulles. Il existe deux types de cavitation : stable et inertielle.

La cavitation est stable lorsque la différence entre la pression hydrostatique du liquide P_0 et l'amplitude de la pression acoustique est plus grande que la pression de vapeur à l'intérieur de la bulle. Ce phénomène survient lorsque l'intensité du champ ultrasonore est peu élevée. Il ne concerne que les bulles dont la fréquence de résonance est proche de la fréquence de l'onde ultrasonore. Si la fréquence de l'onde augmente, le rayon des bulles concernées diminue (Wells 1977). En cavitation stable, le rayon des bulles reste normalement constant. Cependant, dans les tissus biologiques, des échanges de gaz peuvent avoir lieu entre l'intérieur et l'extérieur de la bulle. Un déséquilibre de ces échanges, avec une prédominance de l'entrée de gaz, entraîne l'augmentation du diamètre de la bulle au cours du temps. Ainsi, on nomme « germes de cavitation » des bulles trop petites pour caviter au début du processus qui atteignent progressivement la taille adéquat et permettent de réalimenter le phénomène de cavitation (Leighton 1994).

La cavitation est inertielle lorsque la différence entre la pression hydrostatique du liquide P_0 et l'amplitude de la pression acoustique est plus petite que la pression de vapeur à l'intérieur de la bulle. Elle survient en présence d'un champ ultrasonore de haute intensité ($> 700 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{MHz}^{-1}$) (Hynynen 1991). Les bulles croissent rapidement de plusieurs fois leur taille initiale et implosent violemment, en se désintégrant souvent en une multitude de petites bulles susceptibles d'entrer à leur tour en cavitation inertielle. Lors de l'implosion, une onde de choc est émise et la pression au centre de ce qui reste de la bulle peut atteindre 20 000 à 30 000 bars (Flynn 1982). A l'échelle microscopique, une élévation de la température jusqu'à 100°C est constatée. Macroscopiquement, la cavitation inertielle peut provoquer des phénomènes de destruction tissulaire (Lake et al. 2008), des nécroses hémorragiques voire la production de radicaux libres.

La cavitation est aujourd'hui utilisée pour détruire des calculs rénaux (Duryea et al. 2011) ou des caillots sanguins (Hitchcock et al. 2011). Elle permet aussi de transfecter des cellules

(Reslan et al. 2010). Enfin elle permet d'accroître la taille des lésions induites par effet thermique (Melodelima et al. 2004).

III.4 Les différentes géométries de transducteur

Différentes géométries de transducteur sont disponibles pour réaliser l'ablation thermique de tissus biologiques. Les transducteurs sont plans, divergents ou focalisés. Ils peuvent de plus être mono ou multi-éléments. Les transducteurs plans et divergents sont souvent utilisés pour des applications interstitielles (Lafon et al. 1999; Makin et al. 2005; N'Djin et al. 2012) ou intraluminales (Prat et al. 1997; Melodelima et al. 2008) afin de positionner le transducteur au plus près du tissu cible. Les transducteurs focalisés sont eux surtout utilisés par voie extracorporelle (Hynynen et al. 1996; Fink et al. 2004; Wu et al. 2004) mais parfois aussi par voie endocavitaire ou intraluminale (Gelet et al. 2000; Uchida et al. 2002; Constanciel et al. 2013).

III.4.1 Les transducteurs divergents

Ces transducteurs sont de forme cylindrique, semi-cylindrique voire sphérique. Ils sont souvent de petite taille de façon à être insérés dans un cathéter (Diederich et al. 1993; Hynynen et al. 1993) ou positionnés en contact direct avec les tissus (Diederich et al. 1996). Leur fréquence de fonctionnement est en général comprise entre 3 et 11 MHz. Ils peuvent générer quelques $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$. Du fait du caractère divergent de la source, la pression acoustique chute à mesure que l'on s'éloigne du transducteur entraînant une décroissance de la température avec la profondeur (Lafon et al. 1999). Les durées d'exposition sont donc relativement longues pour obtenir un traitement en profondeur : 15 à 20 minutes pour une lésion. Pour ces durées de traitement, la diffusion thermique et la perfusion sanguine ont des effets délétères sur le volume de lésion obtenu et donc sur l'efficacité du traitement. Les transducteurs divergents sont donc majoritairement utilisés aujourd'hui pour des traitements intraluminaux peu profonds.

III.4.2 Les transducteurs plans

Les transducteurs plans sont le plus souvent de forme rectangulaire. L'intensité acoustique générée par la source est en général de plusieurs dizaines de $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$. Les lésions obtenues ont approximativement une forme de parallélepède rectangle dont la section est égale à la surface du transducteur et la profondeur dépend de la fréquence du transducteur, de l'intensité acoustique et de la durée d'exposition (Melodelima et al. 2003). A la différence des transducteurs divergents, ces transducteurs permettent d'induire une nécrose élémentaire en une vingtaine de secondes diminuant ainsi les effets de la diffusion thermique et de la perfusion sanguine sur le volume de la nécrose obtenue. Des traitements circonférentiels peuvent être réalisés par rotation mécanique de la sonde. La juxtaposition de lésions sur toute la circonférence permet de réaliser des traitements conformationnels en choisissant les paramètres acoustiques en fonction de la profondeur de la zone à traiter (N'Djin et al. 2012).

III.4.3 Les transducteurs focalisés

Ce sont les transducteurs les plus couramment utilisés. Ils permettent de réaliser de la thérapie par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) et donc de l'ablation thermique par ultrasons. Une élévation très importante de la température est obtenue en quelques secondes sur une petite zone tissulaire à distance de la sonde, par focalisation du faisceau ultrasonore. L'intensité générée au point focal peut atteindre plusieurs milliers de $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$. La focalisation géométrique peut être le résultat de la forme du transducteur le plus souvent sphérique mais parfois aussi torique (Melodelima et al. 2009) ou cylindrique (Charrel et al. 2011). Elle peut aussi être obtenue à l'aide de lentilles acoustiques pour un transducteur plan (Illing et al. 2005), ou de réflecteurs pour un transducteur cylindrique (Sinelnikov et al. 2009). Elle permet ainsi de concentrer l'énergie sur un petit élément de volume mais aussi de préserver les tissus se trouvant entre le transducteur et la zone cible. Dans le cas d'un transducteur sphérique, du fait de la diffraction, la tache focale a une forme elliptique dont les dimensions ont été fournies par Fry et Dunn en 1962 (Fry et al. 1962) (Figure 1-9).

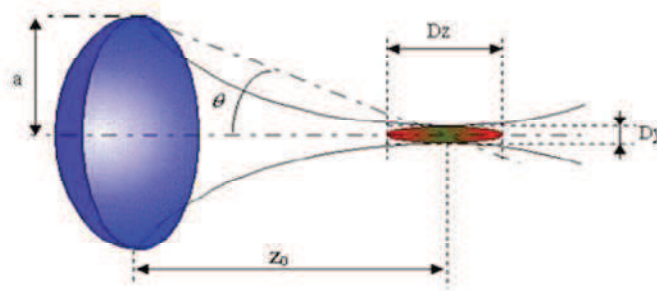


Figure 1-9 : Tache focale générée par un transducteur sphérique

$$D_x = D_y = k_t \lambda \frac{z_0}{2a} \quad \text{Équation 1-III-21}$$

$$\text{et} \quad D_z = k_a D_y \quad \text{Équation 1-III-22}$$

Où D_x , D_y , D_z sont les dimensions de la tache focale (m), a est le rayon du transducteur (m), z_0 est la distance entre le bord du transducteur et le point focal géométrique du transducteur (m), λ est la longueur d'onde de l'onde ultrasonore (m), k_t et k_a sont des facteurs sans dimension dépendant de l'angle d'ouverture θ du transducteur exprimé en degrés. Si $\theta < 50^\circ$ alors $k_t = 1$ et $k_a = 15(1 - 0,001\theta)$.

La lésion obtenue n'est pas tout à fait calquée sur la forme de la tache focale du fait des effets thermiques et mécaniques cumulés. Elle est en réalité légèrement conique, plus large et plus proche du transducteur (Fry et al. 1970; Chapelon et al. 2000). Sa petite taille et ses contours bien délimités permettent cependant de léser les tissus de façon très précise.

Les applications des HIFU sont principalement orientées vers le traitement de tumeurs localisées bénignes ou malignes telles que le fibrome utérin (Hindley et al. 2004), l'hypertrophie bénigne de la prostate (Diederich et al. 2000), les cancers localisés de la prostate (Uchida et al. 2002; Thuroff et al. 2003), les tumeurs du foie (Wu et al. 2004; Melodelima et al. 2009), du rein (Wu et al. 2003), de la vessie (Vallancien et al. 1996) et du

sein (Hynynen et al. 1996). Les HIFU sont aussi utilisés pour traiter le glaucome (Aptel 2011) et les arythmies cardiaques (Ninet et al. 2005).

Un traitement classique par HIFU consiste à juxtaposer des lésions HIFU élémentaires dans la zone cible située à distance du transducteur, en déplaçant la tache focale électroniquement ou mécaniquement.

III.4.4 Les transducteurs multi-éléments

Les transducteurs mono-éléments ont l'avantage d'être peu coûteux mais ils contraignent à réaliser des déplacements mécaniques dans toutes les directions pour traiter de larges volumes. Ces déplacements rallongent le temps de traitement et peuvent être sources d'imprécisions lors de la réalisation du traitement (Damianou et al. 1993).

Les transducteurs multi-éléments sont des transducteurs dont la partie active est décomposée en de multiples éléments. Chaque élément peut être contrôlé indépendamment des autres à l'aide d'une électronique de commande adaptée. Des déphasages appliqués aux éléments permettent alors de focaliser électroniquement le faisceau et donc de déplacer la localisation du dépôt de chaleur sans que l'applicateur n'effectue de mouvement (Fjield et al. 1996; Wan et al. 1996). Lorsque ces éléments sont disposés sur un transducteur sphérique ou torique (Melodelima et al. 2009), il est possible de combiner la focalisation géométrique et la focalisation électronique. Selon la disposition des éléments en anneaux ou en réseau matriciel, il est possible de déplacer la tache focale respectivement le long de l'axe acoustique (Dupenloup et al. 1996) ou dans l'ensemble du volume (Curiel et al. 2002).

Ce type de transducteurs présente l'inconvénient de faire apparaître des lobes de réseaux secondaires et donc des maximums d'intensité hors des zones ciblées (Dupenloup et al. 1996). Ces lobes sont dus aux interférences provoquées par l'excitation de plusieurs éléments en même temps. Plusieurs stratégies ont été proposées pour les diminuer. Une répartition aléatoire des éléments de taille variable permet de diminuer de 30 à 45% l'intensité des lobes de réseaux comparée à une disposition linéaire des éléments (Dupenloup et al. 1996; Hutchinson et al. 1996). Une disposition sphérique des éléments permet d'obtenir des résultats similaires (Goss et al. 1996; Gavrilov et al. 2000). La multiplication du nombre d'éléments et la complexification des géométries de découpe entraînent une complexification des systèmes de commande, un surcoût et un encombrement plus important. Le dimensionnement du nombre d'éléments et leur disposition sont donc des points à prendre en considération lors de la conception d'un applicateur multi-éléments.

III.5 Guidage et monitoring des traitements HIFU

Les HIFU permettent de traiter des tissus en profondeur tout en épargnant les tissus adjacents. La nécrose des tissus est obtenue en quelques secondes dans des zones très localisées. Une mauvaise évaluation de la zone à traiter et des paramètres d'exposition à appliquer, peut altérer l'efficacité du traitement voire occasionner des dommages

importants au niveau des organes adjacents. Pour s'assurer du bon déroulement du traitement, il est donc important de pouvoir visualiser la zone à traiter et contrôler l'évolution du traitement en temps réel.

Parmi les systèmes d'imagerie existants, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et l'échographie sont majoritairement utilisées pour le guidage et le suivi de traitement par ultrasons. En effet, les autres systèmes ne permettent pas d'assurer un guidage en temps réel. L'IRM permet en particulier de suivre l'évolution de la température dans les tissus au cours de la thérapie. Cependant un fort compromis doit être fait entre la fréquence d'acquisition et l'échantillonnage spatial. Leurs ordres de grandeur sont ainsi en général respectivement d'1 image par seconde et d'1 mm. L'échographie est la seule technique réellement temps réel puisque la fréquence d'acquisition d'un système classique est en général de 25 à 60 images par seconde et atteint environ 1000 images par seconde pour un échographe ultrarapide. Cependant le suivi d'un traitement n'est pas toujours possible à l'échographie car les changements d'échogénicité liés à la température varient d'un organe à un autre.

III.5.1 L'IRM

L'IRM est une technique d'imagerie utilisant le spin (moment magnétique) du proton des particules d'hydrogène présentes sous forme d'eau dans le corps humain. Un aimant de forte intensité permet de polariser le moment magnétique de spin dans une orientation fixe (magnétisation longitudinale). Il fixe également la vitesse angulaire du spin. Sous l'effet d'impulsions électromagnétiques, les spins dont la fréquence est proche de celle des impulsions électromagnétiques entrent en résonance et voient leurs polarisations écartées de la position d'équilibre. Une composante transverse de la magnétisation apparaît. L'arrêt du pulse provoque un retour à l'équilibre (phénomène de relaxation) et la production d'un signal électromagnétique (Echo). Il dépend de la densité de protons, et des relaxations des composantes longitudinale (T1) et transverse (T2) de la magnétisation. Des antennes dans l'appareil ou positionnés sur le patient permettent alors de capter le signal. Des gradients de champ magnétique permettent de sélectionner des plans spécifiques dans l'espace et de coder les positions des différentes sources de signal issues de ces plans (encodage en phase, en fréquence) pour permettre la reconstruction d'une image IRM. Cette image représente en général l'intensité du signal qui dépend de la densité de protons, de la relaxation longitudinale (T1) et de la relaxation transverse (T2). En jouant sur les paramètres d'acquisition, il est possible de pondérer les images IRM en densité de protons, en T1 ou en T2. L'imagerie en T1 évalue l'agitation moléculaire des tissus. Celle-ci est plus importante dans les tissus riches en liquide correspondant ainsi à un temps de relaxation plus court que dans des tissus tels que les graisses où le temps de relaxation est plus long. L'imagerie en T1 permet donc de faire ressortir les tissus riches en eau. L'imagerie en T2 permet quant à elle de faire ressortir les fluides. L'excellent contraste entre les différents tissus ainsi que la possibilité d'imager toutes les parties du corps ont fait de l'IRM le « Gold Standard » des méthodes d'imagerie médicale.

Dans le cadre des traitements HIFU, l'IRM permet de visualiser de façon optimale la zone de traitement. L'acquisition d'images IRM quelques jours après traitement HIFU et après injection de gadolinium permet de mettre en évidence les zones dévascularisées et donc potentiellement de visualiser la lésion HIFU réalisée (Rouviere et al. 2001; Larson et al. 2003).

Différentes techniques de thermométrie IRM ont été développées pour suivre l'évolution du traitement. Celle basée sur l'observation de la fréquence de résonance des protons de l'eau est la plus couramment employée pour le suivi de thermoablation (Ishihara et al. 1995). En effet un changement de température dans un tissu provoque un décalage de la fréquence de résonance des protons de l'eau de l'ordre de 0,01 ppm/°C. Ce décalage est quasi-indépendant du type de tissu sauf pour les tissus lipidiques dont la fréquence de résonance ne dépend pas de la température. L'étude de la phase des images d'écho de gradient permet d'obtenir une cartographie de la température en utilisant la relation suivante :

$$\Delta T = - \frac{\Delta \Phi}{\beta \gamma H_0 T_E} \quad \text{Équation 1-III-23}$$

Où ΔT est la différence de température par rapport à l'acquisition précédente (°C), $\Delta \Phi$ est la différence de phase entre deux acquisitions successives, β est le coefficient de décalage de la fréquence de résonance des protons, γ est le rapport gyromagnétique ($\gamma_{proton} = 42,58 \text{ MHz} \cdot \text{T}^{-1}$), H_0 est le champ magnétique de l'aimant (T), T_E est le temps d'écho (s) (Quesson, 2000).

Du fait de l'indépendance de leur fréquence de résonance avec la température et afin d'obtenir une mesure de la température fiable, les signaux des lipides sont éliminés de l'image.

Lors de la thérapie la température des tissus est mesurée à une cadence comprise entre une et cinq secondes par image. Il est alors possible d'ajuster les paramètres d'exposition pour obtenir une température uniforme dans la zone à traiter et épargner les tissus adjacents (Salomir et al. 2000). De nombreuses applications thérapeutiques ultrasonores utilisent l'IRM pour guider et monitorer le traitement, la plupart étant des applications extracorporelles (Hynynen et al. 2001; Wu et al. 2003; Okada et al. 2009; Larrat et al. 2010; Quesson et al. 2011). Des applications transurétrales sont aussi développées pour le traitement du cancer de la prostate (Diederich et al. 2004; Chopra et al. 2012). En 2005, Melodelima et al. ont réalisé des essais *in vivo* de monitoring IRM à l'aide d'une sonde intraluminale œsophagienne (Melodelima et al. 2005). A l'aide d'une synchronisation sur l'ECG, une précision de $\pm 3,1^\circ\text{C}$ était obtenue dans la partie supérieure de l'œsophage. Une synchronisation sur la respiration donnait une précision de $\pm 1,5^\circ\text{C}$ dans la partie inférieure de l'œsophage.

III.5.2 L'échographie

L'échographie est l'application clinique par excellence des ultrasons. Son principe consiste à émettre une onde ultrasonore pulsée (pulse) dans un milieu biologique à l'aide d'un transducteur ultrasonore. Au cours de sa propagation, l'onde est atténuée, réfléchiée et diffusée par les hétérogénéités rencontrées. Une partie de l'onde est alors rétrodiffusée vers le transducteur (echo). Cette onde rétrodiffusée est stockée sous forme de signal radiofréquence et contient de l'information sur les tissus traversés. En effet, si on considère la vitesse de propagation du son c comme étant constante, l'onde reçue par le transducteur à l'instant t après l'émission, a été rétrodiffusée par les tissus se trouvant à une distance $ct/2$ et contient donc une information relative à ces tissus.

La profondeur d'imagerie est limitée par le phénomène d'atténuation ultrasonore. Celui-ci dépend de la fréquence d'émission. Plus la fréquence est élevée, plus l'atténuation du pulse-echo est forte et la profondeur de tissu pouvant être imagée faible. La fréquence conditionne aussi en partie la résolution de l'image. Il est donc nécessaire de trouver un compromis entre profondeur et résolution d'imagerie.

Dans le cas d'une échographie B-mode en 2 dimensions, on distingue 2 types de résolution : la résolution axiale et la résolution latérale. La première donne la précision le long de l'axe acoustique. Elle est définie comme l'inverse de la distance minimale perceptible par le système entre deux réflecteurs. Elle dépend de la réponse impulsionnelle de la sonde. Plus celle-ci est courte, meilleure est la résolution. La distance minimale perceptible par le système entre deux réflecteurs vaut :

$$\Delta z_{min} = \frac{c\tau}{2} \quad \text{Équation 1-III-24}$$

Où Δz_{min} est la distance minimale perceptible par le système entre deux réflecteurs (m), c la vitesse du son ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$) et τ la largeur du pulse (s).

La résolution latérale correspond à la capacité de la sonde à distinguer deux réflecteurs côte à côte à une profondeur égale. Elle dépend de la géométrie de sonde utilisée (linéaire ou sectorielle), de la longueur d'onde et de la focalisation du faisceau. Cette dernière est réalisée de la même façon qu'en thérapie. Une loi de retard est appliquée aux éléments en émission afin de focaliser le faisceau dans une zone précise et en réception pour compenser la différence de trajet entre le point focal et les éléments de la sonde.

L'échographie permet d'imager toutes les parties du corps sauf celles remplies d'air ou occultées par la présence d'os le long du faisceau acoustique. L'échographie est beaucoup moins onéreuse que l'IRM. Son faible coût, sa portabilité et sa compatibilité en bloc opératoire classique en font une modalité d'imagerie très accessible en milieu hospitalier. Un autre avantage majeur est le caractère non ionisant des ultrasons qui permet de répéter des examens échographiques sur le patient sans limite liée à l'accumulation d'une dose (contrairement au scanner par rayon X). Les résolutions spatiale et temporelle sont bonnes et permettent d'acquérir des images de plusieurs dizaines de centimètres carrés en temps

réel. Elles sont de plus indépendantes du mouvement. L'utilisation d'une cadence élevée d'acquisition des images permet d'éviter l'apparition d'artéfacts dus aux mouvements : ce qui en fait une méthode de diagnostic de choix en cardiologie. Enfin il est possible de l'intégrer sur un dispositif thérapeutique pour visualiser la zone de propagation du faisceau acoustique et contrôler la présence d'interfaces ou d'obstacles pouvant perturber le traitement. Elle présente cependant quelques inconvénients pour le guidage et le suivi d'une thérapie ultrasonore. En effet, elle offre un contraste assez faible entre deux organes. Comparé à l'IRM, il est ainsi beaucoup plus difficile d'observer une inhomogénéité dans un tissu. Les lésions HIFU ne sont pas toujours visualisables sur les images échographiques (Souchon et al. 2003) car selon le type de tissu traité, les variations d'atténuation liées à l'élévation de température peuvent être compensées par une élévation du coefficient de rétrodiffusion (Worthington et al. 2002). L'apparition d'une zone hyperéchogène à l'échographie au cours du traitement peut davantage s'expliquer par la présence d'ébullition (Lafon et al. 2004) ou de cavitation (Bailey et al. 2001) au sein de la lésion que par la détection d'une lésion thermique. L'hypoéchogénicité de certaines lésions peut quant à elle s'expliquer par la présence d'un œdème qui se dissipe avec le temps (Yang et al. 1993) et ne permet donc pas de délimiter de façon précise la lésion. Si les lésions HIFU sont difficilement repérables à l'échographie, les travaux de Kennedy et al (Kennedy et al. 2004) et Rouvière et al. (Rouvière et al. 2011) ont montré que l'injection d'agents de contraste quelques minutes après traitement HIFU pouvait permettre d'identifier des zones dévascularisées et donc potentiellement nécrosées. Enfin, des méthodes de thermométrie ultrasonore ont été investiguées (Seip et al. 1995; Pernot et al. 2004) mais des difficultés subsistent lors de mesures de forte élévation de température du type de celle rencontrée lors d'un traitement HIFU.

III.5.3 L'élastographie dynamique par ondes de cisaillement

Le principe de l'élastographie consiste à mesurer l'élasticité des tissus en observant un déplacement généré dans ces mêmes tissus. Or l'ablation thermique réalisée grâce aux HIFU a pour effet de créer de la nécrose dans le tissu ciblé. La zone détruite possède alors une rigidité plus importante que les tissus sains environnants. L'élastographie semble donc adapter pour suivre la formation de lésions HIFU dans les tissus (Kallel et al. 1999).

Plusieurs techniques d'élastographie utilisant l'IRM ou l'échographie existent à ce jour et font l'objet de multiples applications cliniques (Parker et al. 2011). Dans le cadre de cette étude, nous n'aborderons qu'une technique : l'élastographie dynamique par ondes de cisaillement. Son principe est de suivre la propagation des ondes de cisaillement dans les tissus.

En effet il est possible de générer une onde de cisaillement à distance dans les tissus par force de radiation à l'aide d'une impulsion ultrasonore focalisée (Sarvazyan et al. 1998). La visualisation du déplacement de l'onde, à partir du point focal, permet d'estimer la vitesse de l'onde dans un tissu et d'en déduire son élasticité.

Bercoff et al. ont proposé en 2004 une nouvelle technique appelée « Supersonic Shear Imaging » utilisant ce principe (Bercoff et al. 2004). Un cône de Mach est généré en créant une succession d'impulsions acoustiques à différentes profondeurs (Figure 1-10). La vitesse de création du cône étant supérieure à celle de propagation des ondes de cisaillement, il en résulte la création de deux ondes quasi-planes de cisaillement de forte amplitude se propageant dans des directions opposées. Dans le même temps un échographe ultrarapide permettant d'acquérir des images à une cadence de 10000 images/s est utilisé pour observer la propagation de cette onde. Cette cadence d'acquisition est nécessaire pour suivre le déplacement induit par l'onde de cisaillement à l'échelle du millimètre. L'avantage de cette technique est qu'elle permet de mesurer de façon quantitative la vitesse des ondes de cisaillement et donc d'en déduire le module de cisaillement et le module d'élasticité des tissus en quelques millisecondes. Son inconvénient est qu'elle ne permet pas d'estimer le module d'élasticité dans la zone de création du cône de Mach. Afin d'améliorer la qualité des images obtenues et d'obtenir une carte du module d'élasticité sur l'ensemble de la zone imagée, plusieurs cônes de Mach sont habituellement générés en différentes positions latérales. Un moyennage et une superposition des données permettent alors d'obtenir le module d'élasticité de l'ensemble de la zone imagée.

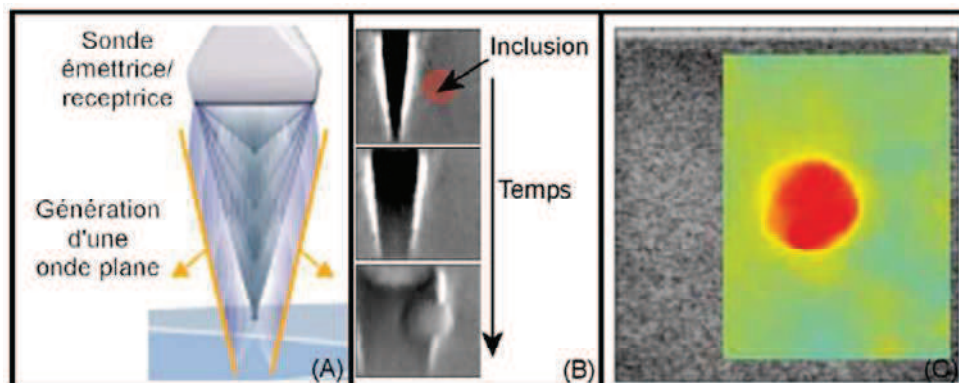


Figure 1-10 : Principe du Supersonic Shear Imaging extrait de (Chenot 2011). (A) Une série rapide d'impulsions ultrasonores à différentes profondeurs entraîne la création d'une onde plane. (B) L'onde se propage à une vitesse dépendant de la rigidité du milieu. (C) Une carte de vitesses est établie permettant d'identifier les zones de rigidité différente.

Cette technique a été utilisée pour étudier les propriétés viscoélastiques du foie, du muscle (Deffieux et al. 2009) et des lésions du sein (Tanter et al. 2008). Les travaux de thèse de Bastien Arnal ont aussi montré le potentiel de cette technique pour le suivi de formation des lésions HIFU *in vivo* (Arnal et al. 2011).

III.6 Conclusion

Si les HIFU sont surtout utilisées pour réaliser l'ablation thermique de tumeurs localisées, la précision des lésions obtenues en profondeur dans les tissus et les travaux en cours menés sur les méthodes de monitoring permettent d'envisager d'autres applications nécessitant davantage de précision telles que le traitement par approche mini-invasive des arythmies cardiaques, en particulier de la FA. Cependant aux vues de l'anatomie cardiaque, de son mouvement complexe et des barrières acoustiques l'entourant, d'importants travaux de recherche doivent être réalisés pour valider la faisabilité d'un traitement mini-invasif par HIFU.

IV. Conclusion

La FA est un problème de santé publique majeur qui touche près de 2,2 millions d'américains et 4,5 millions d'européens. Sa prise en charge thérapeutique est difficile du fait d'un rapport bénéfice/risque des médicaments faible. Cependant la fin des années 90 et la publication des travaux d'Haïssaguerre ont ouvert une nouvelle voie dans le traitement de la FA : l'ablation par isolation des VP. Cette nouvelle méthode de traitement est réalisée le plus souvent par cathéter RF intracardiaque. Si elle permet d'éliminer complètement les épisodes de FA chez certains patients, son taux d'efficacité moyen pour une seule procédure est de plus de 60% pour les patients atteints de FA paroxystique et moins de 30% pour ceux atteints de FA persistante (Calkins et al. 2007). L'une des raisons de ces résultats en demi-teinte est la technique utilisée qui est complexe. En effet, des lésions thermiques transmurales et juxtaposées doivent être réalisées point par point, dans un organe mobile, par contact entre le cathéter RF et le tissu à traiter.

Les HIFU génèrent des lésions thermiques en profondeur dans les tissus biologiques tout en préservant les tissus environnants. Le développement d'un dispositif HIFU transœsophagien pour le traitement de la FA permettrait de proposer une technique alternative moins invasive que celle utilisant des cathéters. La réalisation de schémas de traitement plus complexe et donc plus efficace pour les patients atteints des formes de FA les plus graves pourrait aussi être envisagée.

Cette thèse propose donc de développer un applicateur HIFU transœsophagien à guidage intégré et d'étudier la faisabilité de réaliser un traitement « mini-Maze » à l'aide de ce dispositif afin à terme d'évaluer si cette nouvelle procédure pourra répondre à la définition du traitement idéal de Cox.

Chapitre 2 : Design d'un applicateur HIFU transœsophagien avec guidage ultrasonore pour le traitement de la FA

I. Conception de l'applicateur

I.1 Stratégies de traitement

I.1.1 L'approche transœsophagienne

Un certain nombre de travaux ont été publiés dès le milieu des années 90 sur le traitement des arythmies cardiaques par HIFU. L'approche extracorporelle, donc non invasive, a été étudiée mais s'avère très complexe de par la présence des côtes et des poumons qui limitent la fenêtre acoustique disponible (Kluiwstra et al. 1995; Strickberger et al. 1999). Une grande partie des travaux publiés développent des approches intracardiaques qui reposent sur des technologies de transducteurs HIFU montés sur cathéter (Zimmer et al. 1995; Gentry et al. 2004; Sinelnikov et al. 2009; Carias et al. 2013). Ces dispositifs permettent de positionner le transducteur HIFU au plus près de la zone à traiter. Cependant ils présentent certains des inconvénients des cathéters RF. L'approche est invasive et consiste à apporter de l'énergie de l'intérieur du cœur vers l'extérieur. Le risque d'endommager les tissus adjacents est réel (Neven et al. 2012). D'autres travaux ont conduit à l'utilisation en clinique du dispositif HIFU Epicor Cardiac Ablation System (St. Jude Medical, Maple Grove, MN) présenté dans le chapitre 1.II.2 (Ninet 2005). Des lignes de lésions peuvent être réalisées sans déplacer le dispositif grâce à une approche chirurgicale épicaudique. Le geste est cependant complexe et invasif. L'approche transœsophagienne (Yin et al. 2006) a finalement été proposée pour pouvoir traiter l'arythmie par un abord épicaudique de façon mini-invasive et en s'affranchissant des problèmes posés par l'approche extracorporelle.

L'œsophage offre une bonne fenêtre acoustique sur le cœur et plus particulièrement sur l'oreillette gauche qui est la cible principale pour le traitement de la FA (Figure 2-1). Cette voie d'approche est aussi beaucoup moins invasive que celle par cathéter. Des échocardiographies transœsophagiennes (ETO) sont ainsi réalisées en routine clinique notamment pour vérifier l'absence de thrombus dans les oreillettes avant toute tentative de cardioversion (Cheitlin et al. 2003; Kim et al. 2011). De plus, comme le souhaitait Cox, cette voie d'approche permet de traiter la FA à distance de façon épicaudique. Cette configuration présente l'avantage d'orienter le flux d'énergie ultrasonore focalisé vers les cavités cardiaques refroidies par le flux sanguin plutôt qu'en direction d'organes adjacents tels que l'œsophage dont il faut maintenir l'intégrité. L'utilisation d'un ballonnet de refroidissement, dont la fonction première est de contrôler l'échauffement du transducteur HIFU, permet également en refroidissant le tissu en contact de limiter les risques de lésions thermiques secondaires sur l'œsophage.

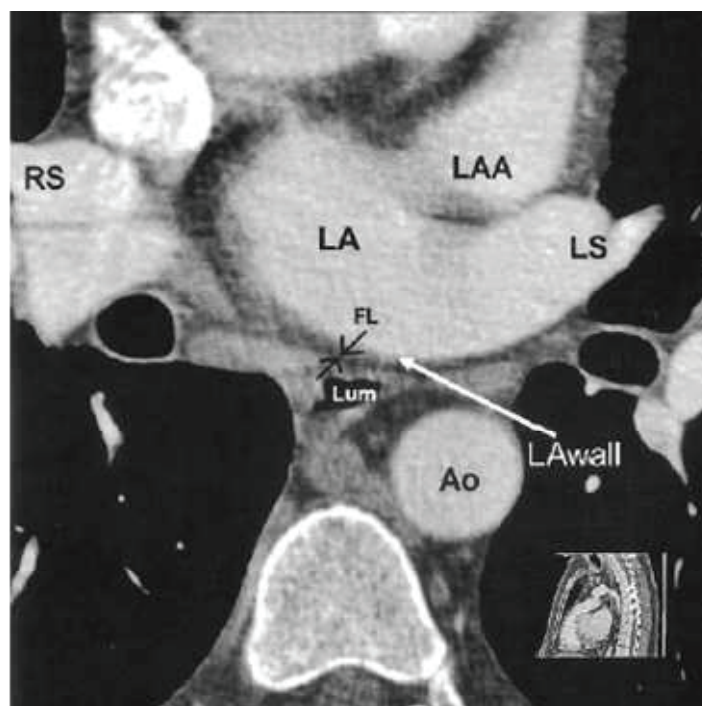


Figure 2-1 : Coupe axiale CT montrant la position de l'œsophage par rapport à la paroi postérieure de l'oreillette gauche (OG) extrait de (Lemola et al. 2004) avec la permission de Wolters Kluwer. L'œsophage est séparé de l'OG par une fine couche de graisse. (Ao : Aorte, FL : Couche de graisse, LA : OG, LAA : Auricule gauche, LAwall : Paroi postérieure de l'OG, LS : Veine pulmonaire supérieure gauche, Lum : Œsophage, RS : Veine pulmonaire supérieure droite)

Pichardo et al. en 2007 ont démontré numériquement la faisabilité d'un traitement de la FA par HIFU par isolation des veines pulmonaires (VP) (Pichardo et al. 2007). Différents designs de sondes endo-œsophagiennes ont aussi été proposés : une sonde sphérique tronquée découpée en anneaux et en secteurs par l'équipe de Hynynen (Pichardo et al. 2009), une sonde 2D sparse phased-array par l'équipe de Barrie Smith (Lee et al. 2010). Des expérimentations *in vivo* ont même été réalisées par l'équipe de Barrie Smith démontrant la faisabilité de créer des lésions dans les ventricules et les oreillettes sur cœur battant sans dommage visible macroscopiquement sur l'œsophage (Werner et al. 2010).

I.1.2 La procédure de traitement

A l'heure actuelle, aucune procédure de traitement ne semble faire l'unanimité auprès des électrophysiologistes dans le cas d'une ablation endocavitaire par cathéter. Seule la procédure « Maze III » se démarque par son taux d'efficacité, mais elle est complexe à réaliser que ce soit en chirurgie ou en endocavitaire. La procédure « mini-Maze », une simplification de « Maze III » proposée par Cox l'inventeur de « Maze III », semble réalisable par voie transœsophagienne puisque la majorité des lésions à réaliser se concentre sur l'OG. De plus, elle s'adresse à tous les types de FA puisque il s'agit d'isoler les VP (pour les FA paroxystiques) mais aussi de modifier le substrat arythmogène (pour les FA persistantes ou permanentes) en réduisant la masse atriale et en empêchant l'apparition de boucles macro-réentrantes. Enfin, la réalisation de cette procédure nécessite de développer un dispositif

capable de traiter des zones de l'OG proches de l'œsophage sur la paroi postérieure de l'OG mais aussi à distance de l'œsophage au travers de la cavité atriale. Le dispositif obtenu aura donc une gamme d'utilisation large qui permettra au praticien d'optimiser sa procédure de traitement pour chaque patient.

I.1.3 L'intégration du guidage ultrasonore

Dans toutes les études citées, l'ensemble des dispositifs HIFU proposés pour le traitement de la FA sont dépourvus de moyens intégrés de guidage et de suivi du traitement. Le guidage sous IRM est toujours privilégié même s'il est coûteux et pose des problèmes de compatibilité magnétique. Pourtant l'ETO est une technique d'imagerie, le plus souvent 2D multiplans (Djoa et al. 1996) mais aussi plus récemment 3D (Shah et al. 2008), qui est particulièrement adaptée à la visualisation des structures postérieures du cœur, cibles du traitement de la FA (Figure 2-2). Elle offre de plus un moyen de guidage en temps réel du traitement totalement affranchi des mouvements cardiaques et respiratoires et est couramment employée par les électrophysiologistes pour la détection de thrombus dans l'OG avant toute cardioversion notamment. L'utilité d'un guidage ultrasonore intégré lors de traitements HIFU a déjà été démontrée notamment par (Wu et al. 2001; Pichardo et al. 2008; Parmentier et al. 2009). Hormis la visualisation des zones à traiter pour assurer un positionnement optimal de la sonde, il permet de visualiser le chemin de propagation du faisceau ultrasonore dans le plan d'imagerie afin de contrôler l'absence d'obstacle pour les ultrasons ainsi que l'apparition des lésions thermiques lorsqu'elles sont visibles à l'échographie. Les transducteurs ETO sont conçus pour fournir le meilleur compromis entre la qualité des images cardiaques et l'encombrement des systèmes. Malheureusement, la visualisation des lésions HIFU par changement d'échogénicité sur une image ultrasonore B-Mode peut s'avérer difficile dans les tissus cardiaques. L'utilisation de l'ETO pour réaliser de l'élastographie ultrasonore et détecter les changements d'élasticité des tissus dus à l'apparition de lésions HIFU pourrait cependant permettre de contrôler en temps réel la formation des lésions dans le tissu atrial et dans les structures adjacentes.



Figure 2-2 : Sondes ETO extrait de (Shah et al. 2008) avec la permission de Elsevier. Omni3 est une sonde 2D multiplan. Elle contient une barrette de 64 éléments qui peut subir une rotation mécanique pouvant aller jusqu'à 180° pour pouvoir imager tout un volume. mTEE est une sonde 3D temps réel disposant d'un transducteur matriciel de plus de 2500 éléments.

I.2 Choix d'une géométrie pour le transducteur de thérapie

La conception d'une sonde intégrant deux fonctionnalités, thérapie et imagerie, pour une utilisation endocavitaire représente un défi car elle doit tenir compte de contraintes anatomiques importantes (Prat et al. 1997; Gentry et al. 2004; Bouchoux et al. 2010; Pioche et al. 2012).

I.2.1 La contrainte œsophagienne

Réaliser une procédure « mini-Maze » par voie transœsophagienne demande de grandes amplitudes de déplacement du faisceau ultrasonore. Pour réaliser ces déplacements par focalisation électronique, Pichardo et al. ont proposé de découper le transducteur en 2280 puis 807 éléments tout en conservant des déplacements mécaniques pour orienter le transducteur en face des veines pulmonaires (Pichardo et al. 2007; Pichardo et al. 2009). Ces découpes complexifient la structure du transducteur ultrasonore et son processus de fabrication ainsi que l'électronique de commande associée en multipliant le nombre de voies d'amplification à commander indépendamment en phase et en puissance. Ces développements entraînent un surcoût important dans la fabrication d'un système HIFU sans éliminer complètement le besoin de déplacements mécaniques de la sonde pour atteindre toutes les zones utiles du cœur dans l'approche de traitement « mini-Maze ».

Dans le cadre de cette thèse, nous avons choisi de déplacer mécaniquement en translation et en rotation, la sonde, le long et autour de l'axe œsophagien. Cette stratégie a déjà été appliquée avec succès dans le cas du traitement HIFU transrectal du cancer de la prostate (Chapelon et al. 1999). Le faisceau ultrasonore ne pouvant être déplacé mécaniquement en

profondeur dans les tissus, il a été décidé de combiner une focalisation naturelle et une focalisation électronique du faisceau le long de l'axe acoustique afin de traiter les tissus à des profondeurs différentes et à distance du transducteur. Notre choix de géométrie de transducteur s'est porté sur une coupelle sphérique découpée en anneaux concentriques. L'œsophage est doté d'une certaine élasticité lui permettant de se distendre pour atteindre des diamètres allant jusqu'à 20 mm selon l'axe antéropostérieur et 30 mm latéralement (Long et al. 2010). Pour permettre l'insertion de la sonde complète par voie transœsophagienne tout en conservant une ouverture suffisante du transducteur sphérique, celui-ci a été tronqué pour réduire sa largeur à 14 mm.

I.2.2 Intégration du transducteur ETO

Une ouverture centrale est réalisée dans le transducteur HIFU. Son diamètre est fixé à 12 mm pour permettre l'intégration d'un transducteur ETO 2D standard fixe. Pour ce premier prototype, nous souhaitons nous concentrer sur le développement de la procédure HIFU en réduisant les risques d'échec technologique. Un transducteur ETO 2D fixe a donc été intégré dans le prototype fournissant une coupe transversale du cœur. L'intégration d'un système plus complexe de rotation pour le transducteur ETO 2D tel que ceux existant sur les sondes ETO multiplans actuelles, voire le passage à un transducteur ETO 3D, sont des pistes envisagées pour améliorer le guidage et le suivi du traitement mais sont associés à des défis technologiques plus importants (encombrement du système de rotation, nombre maximum de fils intégrable dans un endoscope, encombrement de la connectique en face arrière des transducteurs de thérapie et d'imagerie...) .

I.3 Détermination des spécifications géométriques restantes : Etude numérique

I.3.1 Méthode

Une fois la géométrie générale de la sonde déterminée, la troncature (T_{HIFU}) et le diamètre du trou central (D_{trou}) fixés, il reste à déterminer le diamètre de la coupelle (D), son rayon de courbure (R_c), sa fréquence (f) ainsi que le nombre d'anneaux à découper ($N_{anneaux}$) (Figure 2-3). Ses paramètres conditionnent la capacité du transducteur à focaliser le faisceau acoustique à différentes profondeurs mais aussi la dimension de la tache focale obtenue.

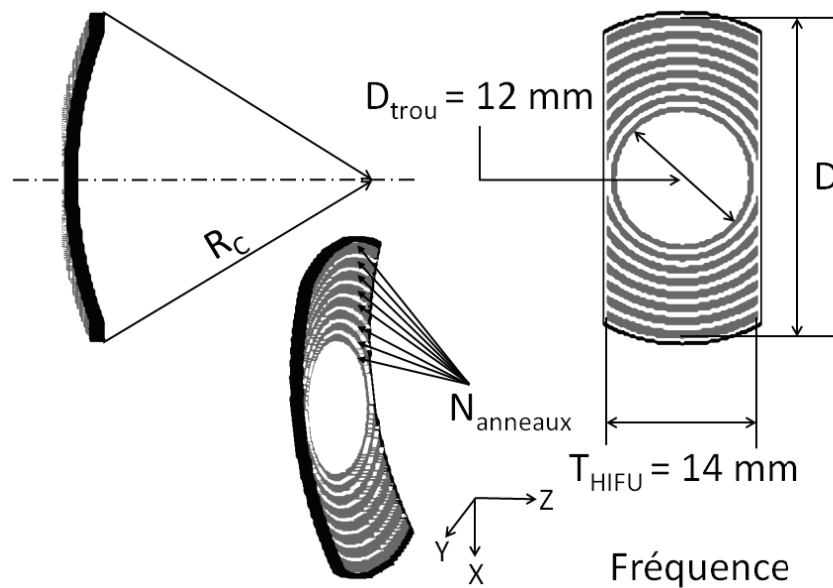


Figure 2-3 : Spécifications géométriques du transducteur HIFU à déterminer (D : Diamètre du transducteur HIFU, Fréquence, $N_{anneaux}$: Nombre d'anneaux, R_C : Rayon de courbure) et déjà fixées (D_{trou} : Diamètre du trou pour le transducteur ETO, T_{HIFU} : Troncature du transducteur HIFU)

Pour déterminer ces paramètres, une étude anatomique a été réalisée sur les données du Visible Human Project (VHP, National Library of Medicine, Bethesda, MD). Le VHP est une base de données de photographies de sections de corps humains mais aussi de coupes IRM et scanner, réalisées à partir de deux cadavres, un homme et une femme. Une analyse de l'OG de l'individu masculin a permis de déterminer deux zones extrêmes à traiter pour réaliser une procédure « mini-Maze ». Ces deux zones définissent deux profondeurs de focalisation extrêmes ainsi que 2 formes de lésions à réaliser. Cependant les données du VHP ne permettent pas de localiser de façon adéquate le centre de l'œsophage car celui-ci est rétracté sur les clichés. En considérant que l'œsophage fait 20 mm de diamètre intérieur une fois la sonde insérée, le centre de l'œsophage a été repositionné artificiellement en considérant que la distance entre le cœur et la paroi externe de l'œsophage ne change pas. L'épaisseur de la paroi œsophagienne a été fixée à 4 mm (Lemola et al. 2004).

La première zone à traiter se situe au niveau de l'isthme gauche, sur la paroi postérieure de l'OG au plus près de l'œsophage, soit à 17 mm de profondeur (Figure 2-4a). L'épaisseur de tissus à léser, très faible, ne mesure que quelques millimètres. La deuxième zone à traiter se situe derrière la VP supérieure droite à 55 mm de profondeur (Figure 2-4b). L'épaisseur de tissus à traiter est de près d'1 cm pour obtenir une lésion transmurale.

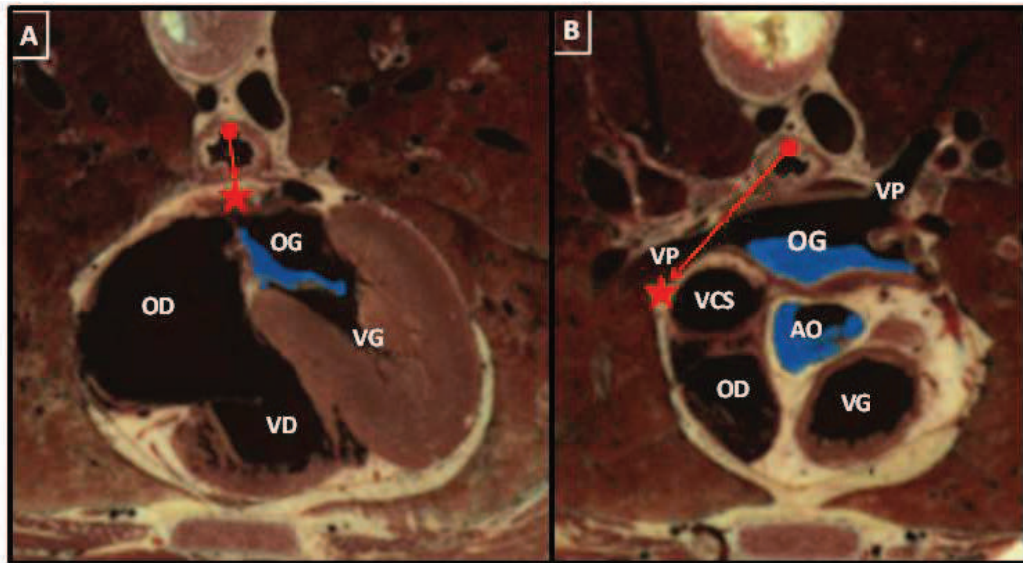


Figure 2-4 : Localisation des deux zones extrêmes de traitement (étoiles rouges) par rapport au centre de l'œsophage recalculé (point rouge). A : Zone à 17 mm de profondeur ; B : Zone à 55 mm de profondeur. (AO : Aorte, OD : Oreillette droite, OG : Oreillette gauche, VCS : Veine cave supérieure, VD : Ventricule droit, VG : Ventricule gauche, VP : Veine pulmonaire)

Des champs de pression dans l'eau ont ensuite été simulés en utilisant l'intégrale de Rayleigh (Équation 1-III-9) en focalisant électroniquement le faisceau à 17 mm et 55 mm de profondeur et en faisant varier les paramètres restants à déterminer.

Les 4 paramètres ont été étudiés en parallèle. Pour chacun, des plages de valeurs à étudier ont été définies en tenant compte de nouveau des contraintes d'encombrement ou d'expériences passées (Chapelon et al. 1993; Chapelon et al. 1999). Pour le diamètre (D) du transducteur, il s'agit de maximiser la surface active pour pouvoir la découper en anneaux suffisamment larges et générer un maximum de puissance, dans les limites d'encombrement de la sonde finale. En effet, si la largeur de la sonde doit être limitée pour pouvoir l'insérer dans l'œsophage, la longueur de la tête de la sonde qui est rigide doit l'être aussi pour faciliter la circulation de la sonde dans l'œsophage. Des discussions avec un gastroentérologue nous ont ainsi amené à limiter la longueur de la tête de la sonde à 50 mm. Nous avons donc choisi de faire varier le diamètre du transducteur (D) entre 30 et 40 mm. Le rayon de courbure (R_c), quant à lui, doit être suffisamment grand pour limiter la flèche du transducteur et donc la largeur finale de la tête de la sonde tout en permettant d'atteindre les deux distances focales extrêmes. Nous l'avons étudié entre 35 et 45 mm. La fréquence (f) a été étudiée entre 2 et 4 MHz compte tenu de la plage de profondeurs à traiter. Enfin, des configurations à 6, 8 ou 10 anneaux ont été testées.

1.3.2 Résultats

La capacité à focaliser à 17 mm est déterminante dans le choix du diamètre du transducteur. Seul un diamètre de 30 mm permet d'éviter la formation de lobes secondaires supérieurs à -6 dB (Figure 2-5). On pourrait penser qu'un rayon de courbure à mi-chemin entre les deux distances focales devrait permettre d'atteindre les deux distances focales extrêmes.

Cependant, les simulations montrent qu'un rayon de courbure plus grand permet de diminuer les lobes secondaires. En effet, lorsque la focalisation électronique est réalisée en amont de la focale naturelle, les lobes secondaires qui se concentrent derrière la tache focale sont plus atténués que lorsque la focalisation électronique est réalisée en aval de la focale naturelle (Figure 2-6). Des lobes secondaires apparaissent plus facilement pour une focalisation à 55 mm lorsque la valeur du rayon de courbure s'en éloigne que pour une focalisation à 17 mm. Un rayon de courbure de 40 mm permet de minimiser l'intensité des lobes secondaires sur la plage de focalisation considérée.

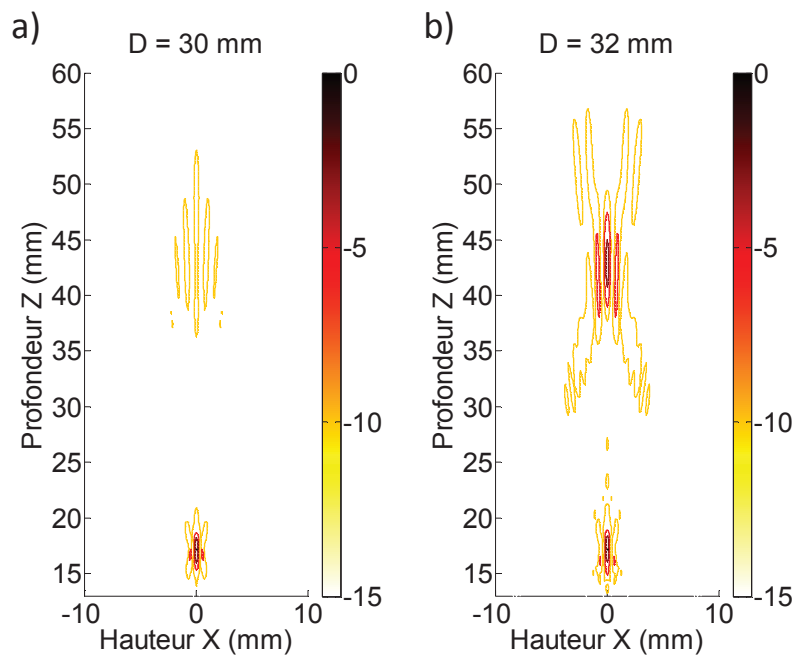


Figure 2-5 : Influence du diamètre D sur les champs de pression pour une focalisation $F = 17$ mm. Exemple de coupes sagittales de champs de pression simulés dans l'eau normalisés en décibel pour $F = 17$ mm, $R_c = 40$ mm, $f = 3$ MHz et 8 anneaux : a) pour $D = 30$ mm, b) pour $D = 32$ mm. Pour $D = 32$ mm, un lobe d'intensité équivalente au lobe principal apparaît en aval de la tache focale

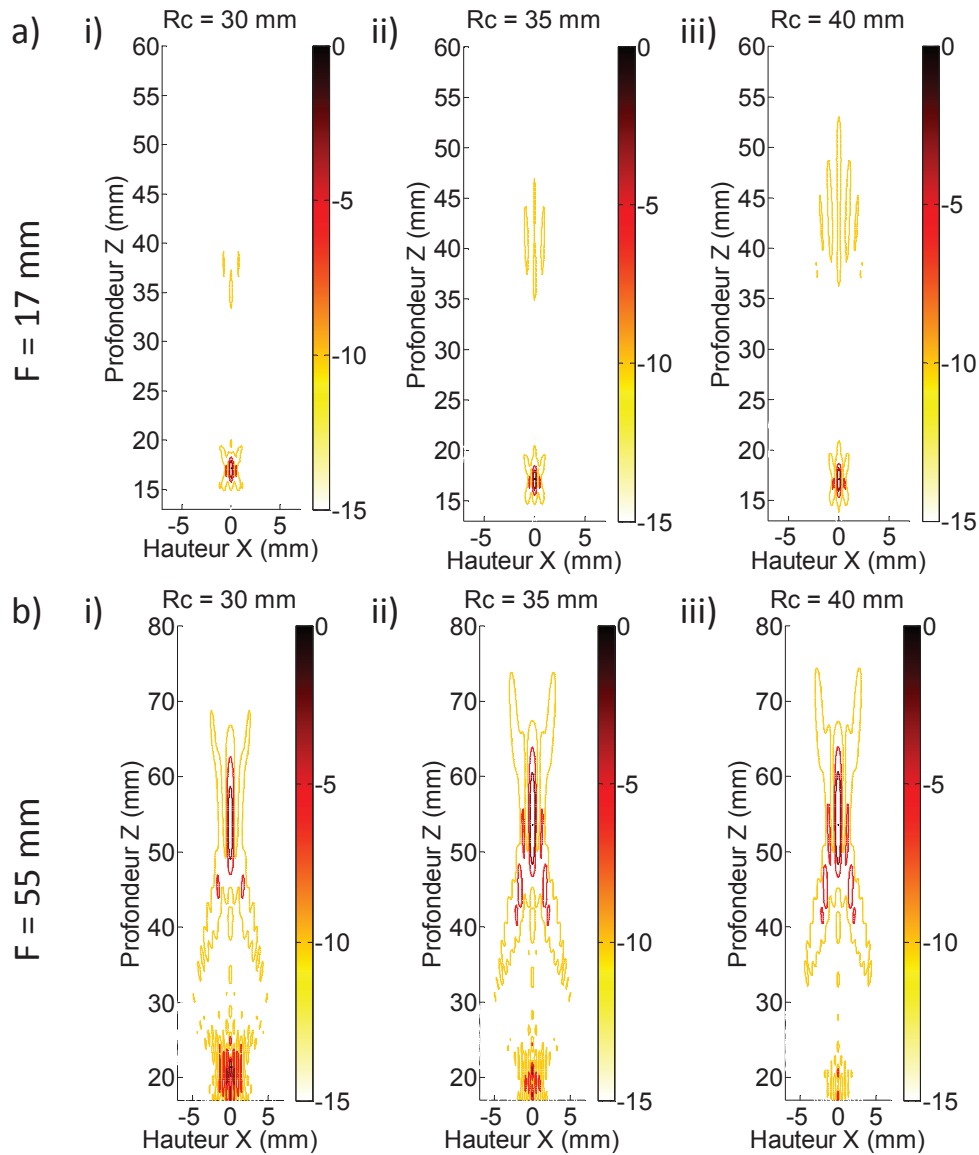


Figure 2-6 : Influence du rayon de courbure R_c sur les champs de pression pour les deux focalisations extrêmes. Exemple de coupes sagittales de champs de pression simulés dans l'eau normalisés en décibel pour $D = 30$ mm, $f = 3$ MHz et 8 anneaux : a) Pour une focale à 17 mm : i) pour un $R_c = 30$ mm, ii) pour $R_c = 35$ mm, iii) pour $R_c = 40$ mm ; b) Pour une focale à 55 mm : i) pour $R_c = 30$ mm, ii) pour $R_c = 35$ mm, iii) pour $R_c = 40$ mm.

En faisant varier la fréquence entre 2 et 4 MHz, il apparaît qu'une fréquence de 3 MHz est plus adaptée au traitement des deux zones considérées (Figure 2-7). En effet, une fréquence de 2 MHz donne une tache focale trop longue pour une focalisation à 55 mm (environ 2 cm à -6 dB). Le risque de léser les organes adjacents, ici les poumons, est trop grand. Une fréquence de 4 MHz crée d'importants lobes secondaires supérieurs à -6 dB en aval de la focale électronique pour une focalisation à 17 mm.

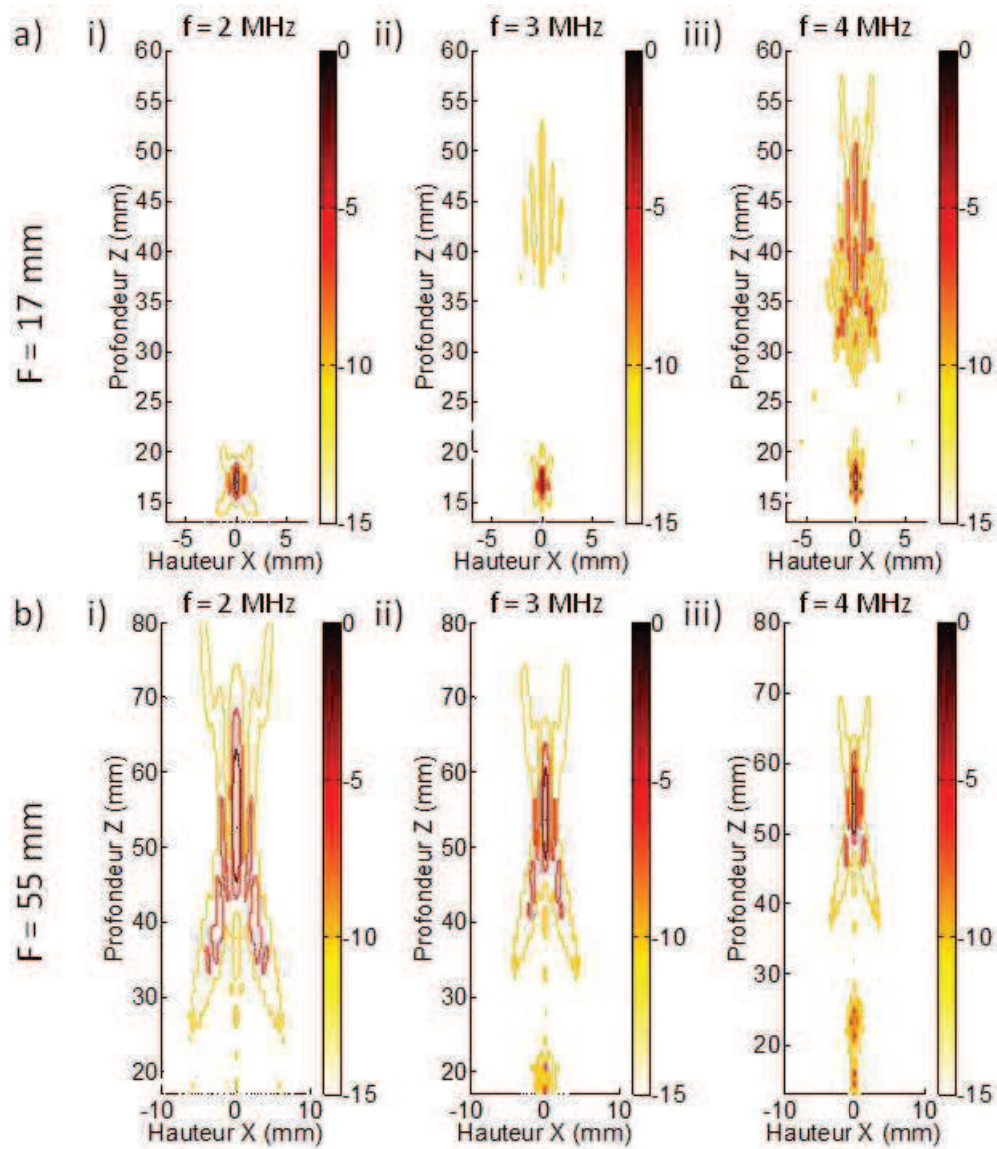


Figure 2-7 : Influence de la fréquence f sur les champs de pression pour les deux focalisations extrêmes. Exemple de coupes sagittales de champs de pression simulés dans l'eau normalisés en décibel pour $D = 30$ mm, $R_c = 40$ mm et 8 anneaux : a) Pour une focale à 17 mm : i) pour une fréquence $f = 2$ MHz, ii) pour $f = 3$ MHz, iii) pour $f = 4$ MHz ; b) Pour une focale à 55 mm : i) pour $f = 2$ MHz, ii) pour $f = 3$ MHz, iii) pour $f = 4$ MHz.

Les investigations menées sur l'influence du nombre d'anneaux ont permis de mettre en évidence que la découpe en 6 anneaux est inadaptée pour une focalisation à 17 mm puisqu'elle provoque l'apparition de lobes secondaires en aval de la tache focale (Figure 2-8). Si la découpe en 10 anneaux permet d'avoir des lobes secondaires plus faibles par rapport à la découpe en 8 anneaux, à 17 mm la tache focale est 25 % plus courte. Cette petite dimension risque de compliquer la réalisation de lésions transmursales en imposant de juxtaposer plusieurs lésions élémentaires à des profondeurs différentes pour léser toute l'épaisseur de la paroi atriale. De plus, une découpe en 10 anneaux complexifie la réalisation du prototype. Une découpe en 8 anneaux permet un contrôle suffisant de la focalisation sur

la plage de focalisation désirée et représente un bon compromis entre les performances et la complexité de fabrication de l'endoscope HIFU.

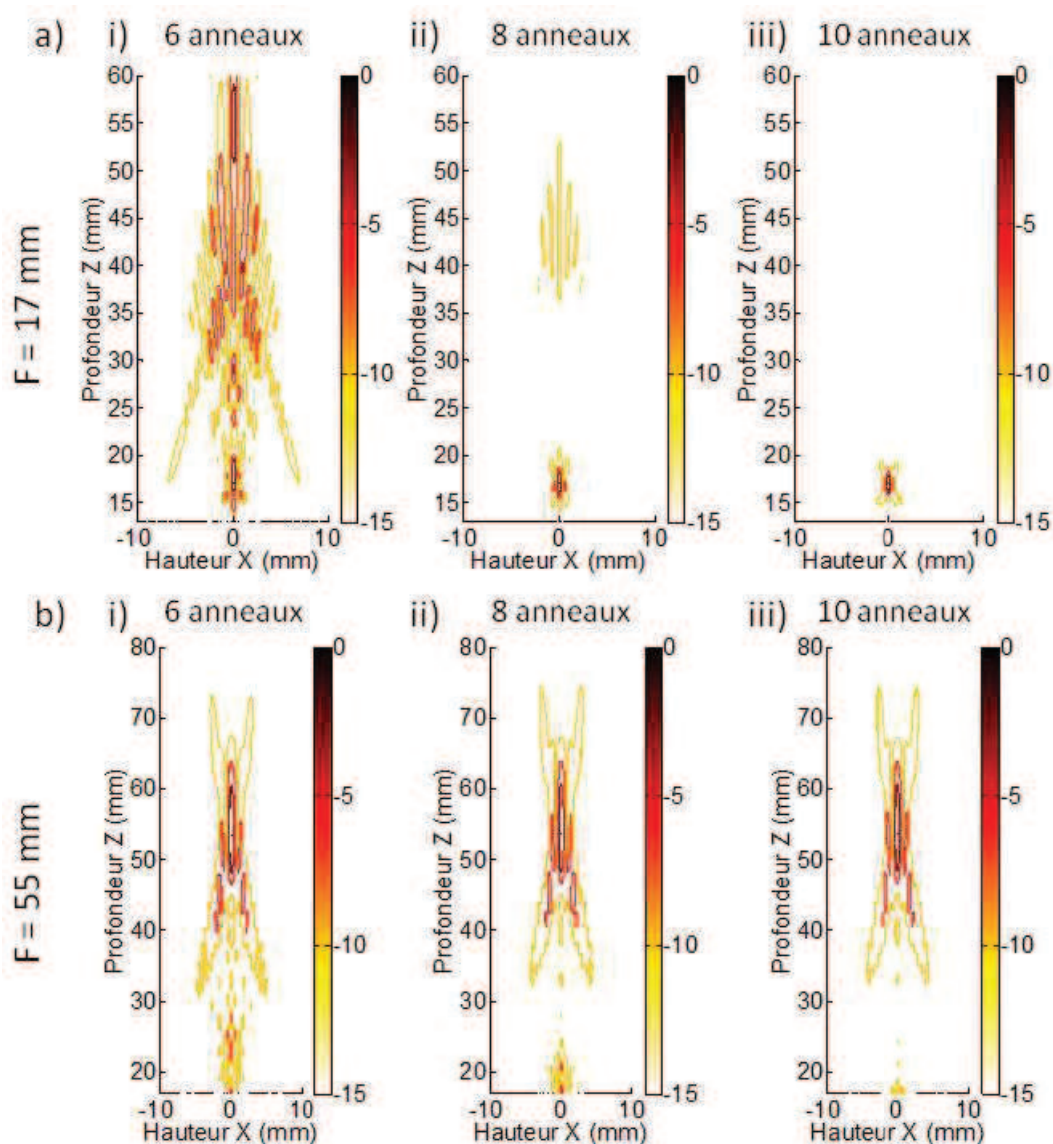


Figure 2-8 : Influence du nombre d'anneaux sur les champs de pression pour les deux focalisations extrêmes. Exemple de coupes sagittales de champs de pression simulés dans l'eau normalisés en décibel pour $D = 30$ mm, $RC = 40$ mm et $f = 3$ MHz : a) Pour une focale à 17

I.3.3 Discussion

Des champs de pression ont été simulés dans l'eau pour deux focalisations extrêmes pour différentes configurations de transducteur. La configuration finale retenue est un transducteur sphérique tronquée de 30 mm de diamètre, 14 mm de troncature et 40 mm de rayon de courbure. Au centre un trou de 12 mm de diamètre permet l'intégration d'un transducteur ETO standard fixe. Le transducteur HIFU est découpé en 8 anneaux et fonctionne à une fréquence de 3 MHz. Cette configuration de transducteur HIFU permet en simulation de focaliser le faisceau ultrasonore axialement entre 17 mm et 55 mm de

profondeur en limitant les lobes secondaires. La configuration en 10 anneaux donne de meilleurs résultats en termes d'intensité des lobes secondaires mais la tache focale est très courte pour une focale à 17 mm. De plus cette configuration complexifie la réalisation du prototype. Cette configuration pourra cependant être envisagée pour un nouveau prototype si davantage de précision s'avère nécessaire lors des tirs HIFU à proximité de l'œsophage.

I.4 Description du prototype

Suite à l'étude numérique précédente, un prototype a été réalisé (Figure 2-9). Le transducteur HIFU piézocomposite, fabriqué par Imasonic (Voray sur l'Ognon, France), présente les caractéristiques définies précédemment et résumées dans la Figure 2-9c. Au centre du transducteur HIFU, se trouve un transducteur commercial d'échocardiographie transœsophagienne (ETO) de type linear phased-array de fréquence centrale 5 MHz et comportant 64 éléments (PA5.0/64, Vermon, Tours, France). Les transducteurs sont montés dans un boîtier, appelé précédemment tête de sonde, de 18 mm de diamètre et de 50 mm de longueur. La tête de sonde est fixée au bout d'un tube PVC rigide de 80 cm de long et 16 mm de diamètre pour une utilisation *in vivo* sur le modèle porcin. Un emplacement est prévu dans la sonde pour permettre le passage d'un fil guide de 0,46 mm de diamètre (0,018 inch) et ainsi faciliter l'insertion de la sonde dans l'œsophage. La faisabilité de l'insertion du prototype a été testée avant sa réalisation, à l'aide d'un fantôme de mêmes dimensions sur des cadavres porcins de 30 kg.

Le transducteur HIFU est piloté à l'aide d'un amplificateur multivoies (Image Guided Therapy, Pessac, France) permettant de générer une puissance électrique de 20 W par voie. Le transducteur ETO est, lui, connecté à un échographe SonixRP (Ultrasonix, Richmond, BC, Canada) et fournit une coupe transversale des tissus permettant de positionner la sonde. Le déplacement de la sonde est réalisé à l'aide de deux platines de rotation et de translation. La sonde est fixée à la platine de rotation à l'aide de 6 aimants néodymes (Ref WKV 14 Neo, Calamit, Milan, Italie) positionnés à l'arrière de la sonde.

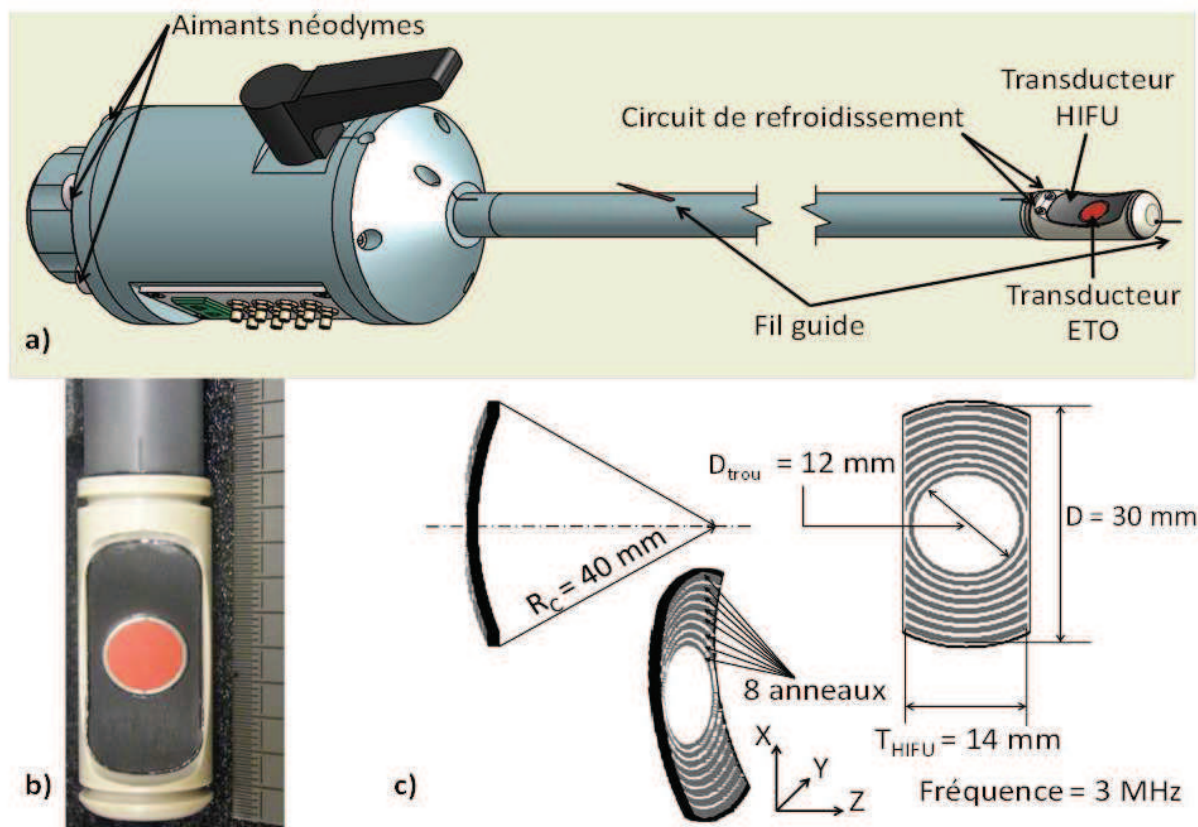


Figure 2-9 : Le prototype. (a) Schéma du prototype ; (b) Photographie de la tête de sonde ; (c) Caractéristiques géométriques du transducteur HIFU (D : Diamètre du transducteur HIFU, D_{trou} : Diamètre du trou pour le transducteur ETO, R_c : Rayon de courbure, T_{HIFU} : Troncature)

Un système de refroidissement est mis en place sur la sonde pour assurer la préservation du transducteur HIFU et de l'œsophage mais aussi le couplage acoustique entre la sonde et les tissus à traiter. Un ballonnet en latex (Ref. 610-038, CIVCO, Kalona, IA) est positionné sur la tête de sonde à l'aide de deux joints toriques $\varnothing 1,6 \times 10,1$. Une circulation d'eau dégazée à 15°C est assurée à l'intérieur du ballonnet à l'aide d'une pompe péristaltique (Masterflex L/S 7518-60, Cole-Parmer, Vernon Hills, IL) et de deux tubulures en PVC $\varnothing 1,6/3,2$ montées à l'intérieur de la sonde. Un piège à bulles est de plus ajouté afin d'éviter la formation de bulles d'air dans le ballonnet. Le refroidissement de l'eau est assuré en plongeant le piège à bulle dans un bain d'eau glacée. Enfin, un thermocouple de type K est collé à l'arrière du transducteur et permet de suivre en temps réel la température du transducteur.

II. Caractérisation acoustique du prototype

II.1 Champs de pression

La première étape de la caractérisation acoustique du transducteur HIFU consiste à réaliser des mesures qualitatives de champs de pression en appliquant différentes focalisations. Des mesures de champs de pression sont réalisées dans une cuve d'eau dégazée à température ambiante (20°C) avec un hydrophone 200 μm (HGL-0200, Onda Corp., Sunnyvale, CA) connecté à un préamplificateur (AH-2010, Onda Corp.), un oscilloscope numérique (WaveSurfer 422, LeCroy Corp., Chestnut Ridge, NY) et un banc motorisé de déplacement 3D micro-contrôlé (MM4006, Newport Corp., Irvine, CA). La sonde est fixée à une potence. L'hydrophone est fixé au banc motorisé et se déplace selon les 3 dimensions pour obtenir une cartographie des mesures de pression. Quatre focalisations différentes sont testées : 40 mm, la focalisation naturelle, 31 mm, une focalisation électronique intermédiaire et 17 mm et 55 mm, les deux focalisations électroniques extrêmes. La focalisation électronique est réalisée en appliquant des retards aux signaux d'excitation générés par l'amplificateur multivoies.

Pour calculer ces retards, la méthode de réponse maximale est utilisée. D'après l'Équation 1-III-11, pour que la pression $P(M, t)$ soit maximale au point D , il faut que les signaux P_i de chaque élément soient en phase. La pression $P_i(D, t)$ produite par l'élément i au point de focalisation $D(x_D, y_D, z_D)$ est calculée avec un retard d'élément fixé à zéro. Ensuite la phase de cette pression est obtenue grâce à la relation suivante :

$$\text{phase}\{P_i(D, t)\} = \arctan\left(\frac{\text{Im}\{P_i(D, t)\}}{\text{Re}\{P_i(D, t)\}}\right) \quad \text{Équation 2-II-1}$$

Le retard à appliquer à l'élément i pour que la pression $P_i(D, t)$ ait une phase nulle est donc :

$$\tau_i = \frac{\text{phase}\{P_i(D, t)\}}{2\pi f} \quad \text{Équation 2-II-2}$$

Où f est la fréquence du signal émis.

II.1.1 Comparaison entre les champs simulés et les champs expérimentaux

Une première série de mesures a eu pour but de comparer qualitativement les champs obtenus numériquement et ceux obtenus avec le prototype. Des mesures ont été réalisées le long de l'axe y pour chaque focalisation avec un échantillonnage spatial de 0,1 mm, puis dans le plan sagittal XZ avec un échantillonnage spatial de 0,5 mm (Figure 2-9).

Pour chaque focalisation considérée, on obtient une bonne correspondance d'allure entre les champs simulés et les champs expérimentaux le long de l'axe y (Figure 2-10). La comparaison des plans sagittaux confirme la capacité de focalisation du prototype sur la plage désirée. Cependant, l'apparition de foyers secondaires à -6 dB est constatée en amont

de la tache focale pour des focalisations dynamiques à 31 mm, 40 mm ou 55 mm, et en aval de la tache pour une focalisation dynamique à 17 mm (Figure 2-11).

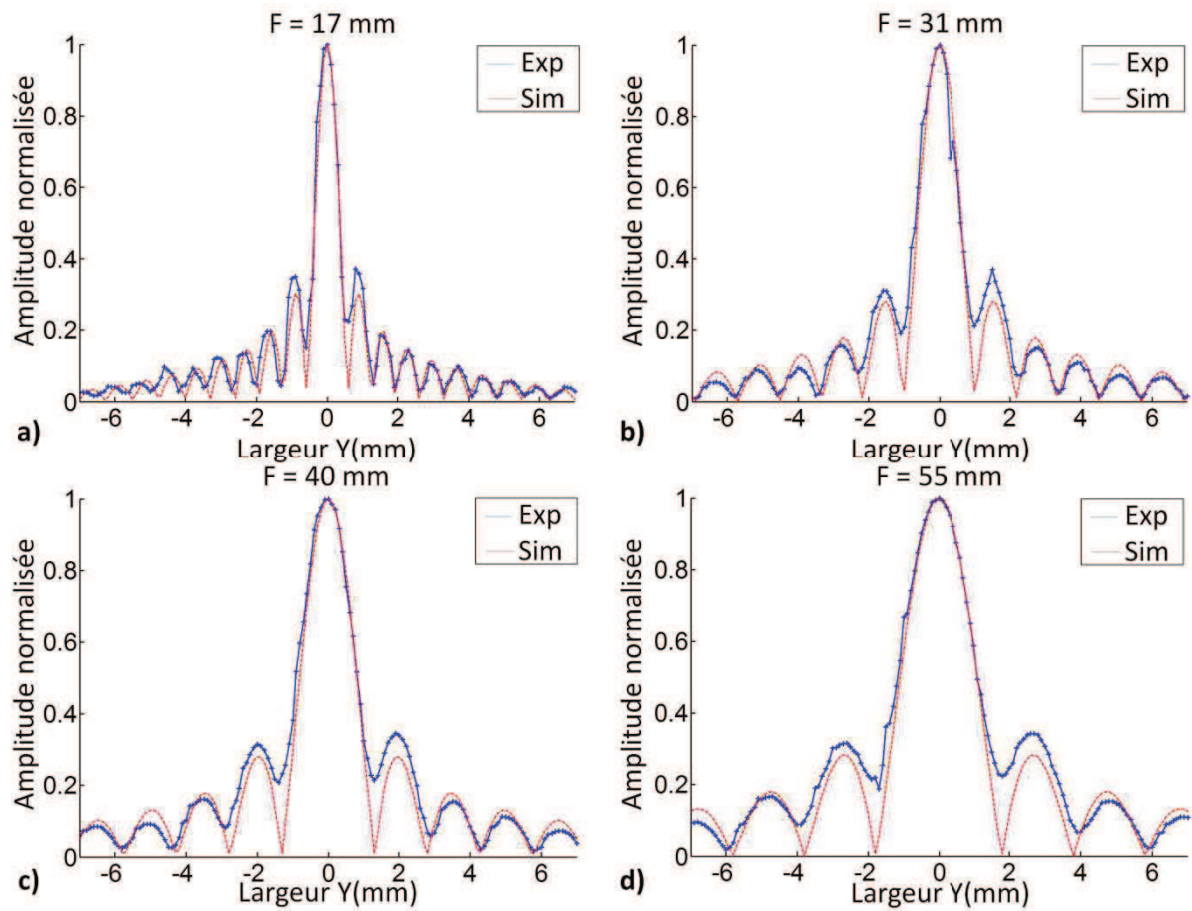


Figure 2-10 : Comparaison des champs de pression expérimentaux et simulés normalisés obtenus dans l'eau le long de l'axe y : a) à 17 mm de profondeur pour une focale à 17 mm, b) à 31 mm de profondeur pour une focale à 31 mm, c) à 40 mm de profondeur pour une focale à 40 mm, d) à 55 mm de profondeur pour une focale à 55 mm.

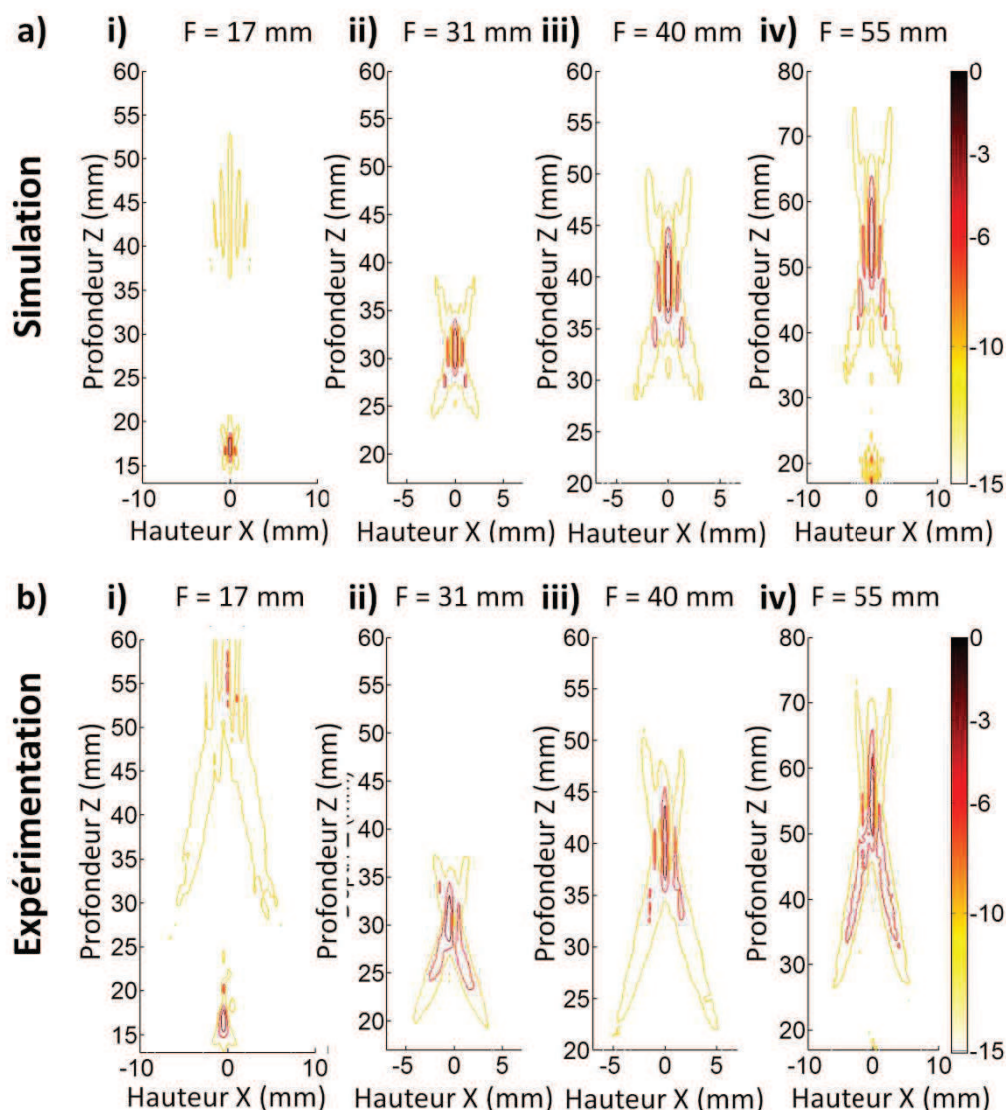


Figure 2-11 : Champs de pression normalisés (en décibel) obtenus dans l'eau en coupe sagittale : (a) Champs simulés : i) pour une focale à 17 mm, ii) pour une focale à 31 mm, iii) pour la focale naturelle (40 mm), iv) pour une focale à 55 mm ; (b) Champs expérimentaux : i) pour une focale à 17 mm, ii) pour une focale à 31 mm, iii) pour la focale naturelle (40 mm), iv) pour une focale à 55 mm

II.1.2 Etude de l'influence du ballonnet et de l'œsophage sur l'allure du champ de pression

L'influence sur la focalisation du faisceau ultrasonore, d'un ballonnet de refroidissement rempli d'eau et d'un œsophage positionnés dans le chemin acoustique, a été étudiée. Des mesures dans les plans sagittaux (XZ) et transversaux (XY) ont été réalisées pour chaque focalisation : (i) en positionnant un ballonnet rempli d'eau et un œsophage de porc autour de la sonde ; (ii) en retirant l'œsophage ; (iii) en retirant le ballonnet (Figure 2-12). Des échantillonnages de 0,5 et 0,25 mm ont été utilisés respectivement pour les plans sagittaux et transversaux.

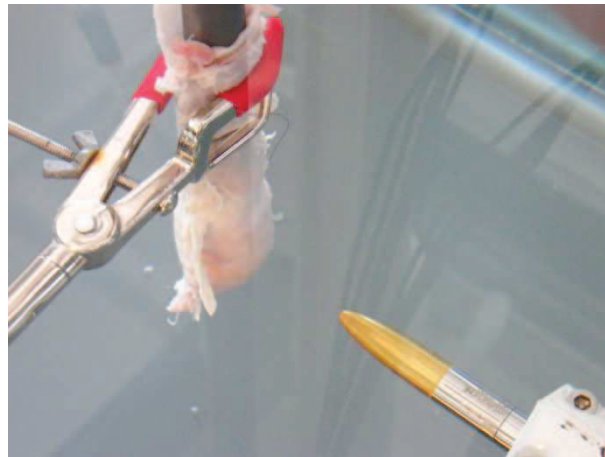


Figure 2-12 : Réalisation des mesures de champs de pression avec la sonde recouverte d'un ballonnet rempli d'eau et d'un œsophage de porc

Les champs obtenus étaient similaires pour les trois configurations malgré les possibilités de désalignement suite au retrait des différentes couches, œsophage puis ballonnet. Le ballonnet rempli d'eau et l'œsophage semblent donc avoir un effet négligeable sur la focalisation du faisceau acoustique. La Figure 2-13 montre, par exemple, les plans sagittaux obtenus pour les deux focalisations extrêmes 17 et 55 mm.

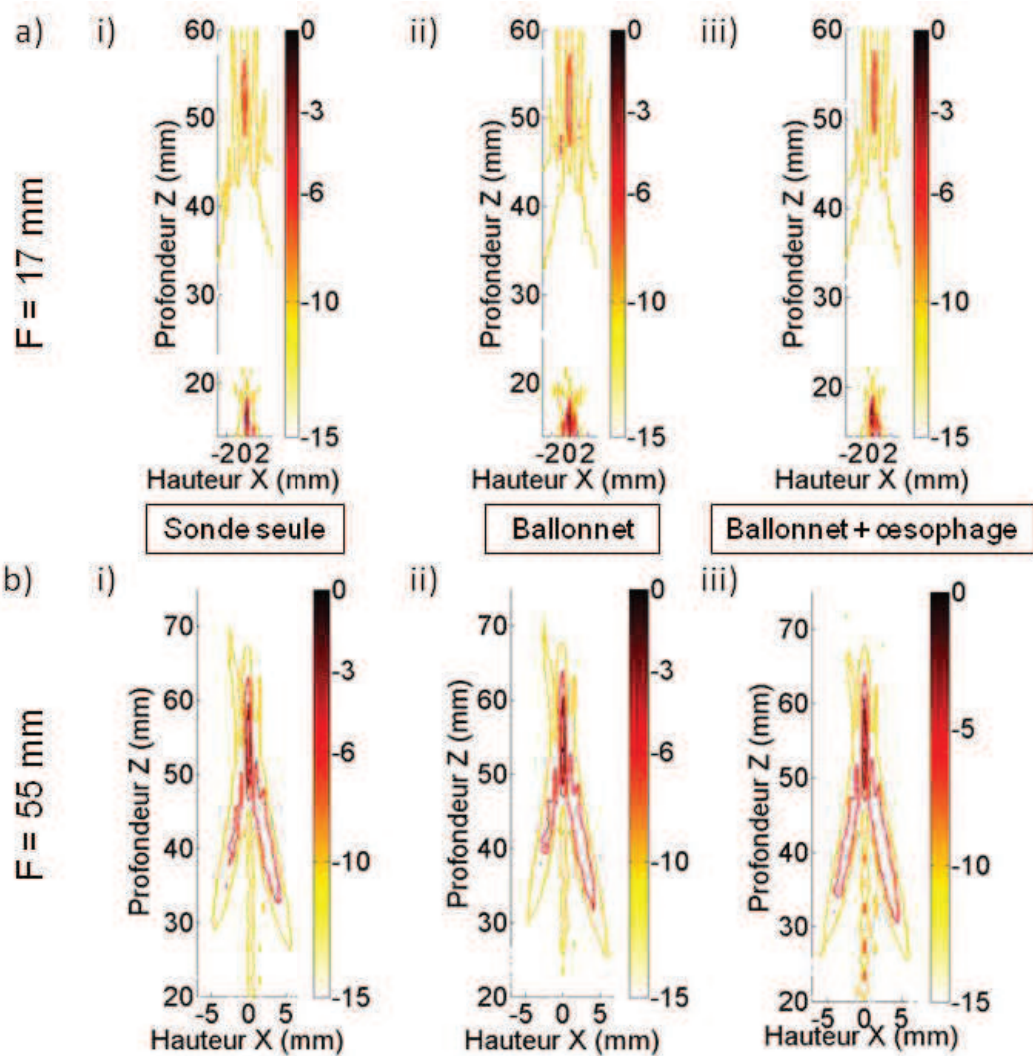


Figure 2-13 : Influence du ballonnet et de l'œsophage sur la focalisation du faisceau ultrasonore. Coupes sagittales des champs de pression obtenus dans l'eau normalisés en décibel : a) Pour une focale à 17 mm : i) sans ballonnet ni œsophage, ii) avec un ballonnet, iii) avec un ballonnet et un œsophage ; b) Pour une focale à 55 mm : i) sans ballonnet ni œsophage, ii) avec un ballonnet, iii) avec un ballonnet et un œsophage.

II.2 Adaptation d'impédance

L'impédance électrique d'un transducteur ultrasonore est complexe. L'amplificateur multivoie qui l'alimente ainsi que les câbles coaxiaux intermédiaires ont une impédance réelle standardisée à 50 ohms. Une adaptation d'impédance électrique est donc nécessaire pour maximiser le transfert de puissance électrique de l'amplificateur vers le transducteur piézocomposite. Elle doit être réalisée au plus près du transducteur pour assurer une transmission maximale de l'énergie électrique. Nous avons donc choisi d'intégrer le système d'adaptation d'impédance directement dans le corps de la sonde au niveau des embases SMB.

Un impédancemètre HP 4285A (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) permet de mesurer l'impédance de chaque élément à la fréquence de fonctionnement choisie. L'abaque de

Smith est ensuite utilisé pour déterminer le meilleur circuit d'adaptation permettant d'annuler la réactance et de ramener la résistance à 50 ohms.

Le Tableau 2-1 donne les valeurs des parties réelle et imaginaire des impédances électriques des éléments à 3 MHz avant et après adaptation. L'adaptation est réalisée à l'aide de bobines montées en série dans le corps de la sonde et dont les valeurs sont résumées dans le Tableau 2-1.

Anneau	L (μ H)	Avant adaptation		Après adaptation	
		Zr (Ω)	Zi (Ω)	Zr (Ω)	Zi (Ω)
1	4,7 + 1,2	41,4	-122	49,6	-0,7
2	5,6	41,9	-109,1	47,5	-13,2
3	5,6	42,9	-111,5	48,7	-17,2
4	5,6	43,7	-109,6	49,5	-15,1
5	4,7 + 1	44,9	-123,2	53,3	3,3
6	5,6	45,1	-108,5	51,7	-13,9
7	5,6	44,4	-108,3	51,2	-14,1
8	5,6	42,7	-108,5	48,1	-14,9

Tableau 2-1 : Adaptation des impédances électriques des éléments à 3 MHz (L : Valeurs des inductances des bobines utilisées pour l'adaptation (μ H), Zr : Impédance électrique réelle (Ω), Zi : Impédance électrique imaginaire (Ω))

II.3 Mesure de la puissance acoustique

II.3.1 Méthode

La puissance ultrasonore générée par la sonde à la fréquence de fonctionnement désirée, ici 3 MHz, a été mesurée en utilisant la technique de la balance acoustique (Davidson 1991). Le rendement électroacoustique du transducteur piézocomposite a ensuite été calculé en réalisant le rapport de la puissance ultrasonore générée par la sonde sur la puissance électrique effectivement transmise à la sonde par l'amplificateur de puissance.

La propagation des ultrasons d'un milieu A vers un milieu B absorbant ou réfléchissant est associée à un transfert de quantité de mouvement dans le milieu B. Ce transfert se manifeste sous la forme d'une force de radiation s'exerçant sur l'interface entre les deux milieux. Cette force de second ordre est continue, orientée dans le sens de propagation des ultrasons, et proportionnelle à la puissance acoustique générée par la source. Le principe de la balance acoustique est de mesurer cette force en observant une variation de masse lue par le système balance/cible en équilibre avec et sans exposition ultrasonore. Lorsqu'un transducteur ultrasonore est dirigé, avec un angle α par rapport à la normale, vers une cible absorbante (absorbant acoustique parfait) reliée à une balance, la puissance acoustique qu'il génère est donnée par la relation suivante :

$$P_{ac} = \frac{\Delta m}{k} \quad \text{avec} \quad k = \frac{70 \times \cos^2 \alpha}{1000} \quad \text{Équation 2-II-3}$$

Où P_{ac} est la puissance acoustique générée par le transducteur ultrasonore (W), Δm est la variation de masse mesurée par la balance (g), k est une constante ($\text{g} \cdot \text{W}^{-1}$) dépendant de

l'angle d'incidence α (rad) entre l'onde ultrasonore et la normale à l'interface entre les deux milieux.

Dans le cas de notre transducteur sphérique multiéléments, l'angle d'incidence médian α de chaque élément du transducteur (Rad) est déterminé à l'aide des relations suivantes :

$$\alpha = \frac{\theta_2 - \theta_1}{2} \quad \text{avec} \quad \theta_1 = \frac{\pi}{2} - \text{Arccos} \left(\frac{l_1}{F} \right) \quad \text{et} \quad \theta_2 = \frac{\pi}{2} - \text{Arccos} \left(\frac{l_2}{F} \right) \quad \text{Équation 2-II-4}$$

Où θ_1 et θ_2 sont les angles limites de l'élément annulaire considéré (Rad) décrit en Figure 2-14a, l_1 et l_2 sont respectivement les rayons interne et externe de l'élément considéré (mm) et F est la distance focale choisie ($F = R_c$ pour une mesure à focale naturelle).

Le transducteur est positionné dans une cuve d'eau dégazée à température ambiante, sous un absorbant acoustique (Aptflex F28, Precision Acoustics Ltd., Dorchester, Royaume-Uni) suspendu à une balance (CPA 64, Sartorius AG, Goettingen, Allemagne) (Figure 2-14b). Un wattmètre (NAP Z8, Rhodes & Schwarz, Munich, Allemagne) est interposé entre l'élément à mesurer et la voie de l'amplificateur l'alimentant afin de relever les puissances électriques transmise et réfléchi. Une première série de mesures est réalisée à la focale naturelle pour chaque élément avec et sans le ballonnet de refroidissement pour estimer le rendement électroacoustique moyen de la sonde et évaluer l'effet du ballonnet sur la mesure. Le rendement électroacoustique correspond au rapport entre la puissance acoustique calculée à partir de la variation de masse mesurée à la balance et la puissance électrique transmise mesurée par le wattmètre. Le rendement électroacoustique moyen de la sonde est obtenu en effectuant la moyenne des rendements obtenus pour chaque anneau de la sonde. Une deuxième série de mesures est réalisée pour évaluer la puissance acoustique générée par la sonde complète pour différentes focalisations: la focale naturelle à 40 mm, et 3 focales dynamiques à 31 mm, 29 mm et 25 mm.

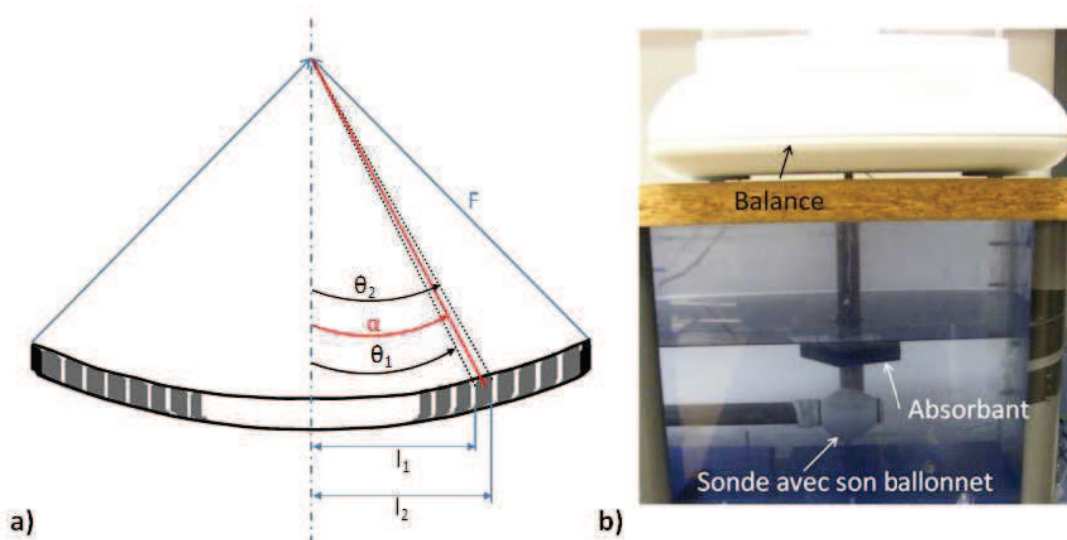


Figure 2-14 : Mesure de la puissance acoustique : a) Définition de l'angle d'incidence au point focal d'un élément de la sonde, b) Photographie du montage

II.3.2 Résultats

II.3.2.1 Le rendement électroacoustique

La Figure 2-15 montre l'évolution du rendement électroacoustique moyenné sur les 8 éléments en fonction de l'intensité acoustique moyenne générée par les 8 éléments, avec et sans ballonnet. Le rendement obtenu est stable jusqu'à $9 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ quelle que soit la configuration choisie. Sa valeur moyenne est supérieure à 65 % sans ballonnet et à 60 % avec ballonnet. Moins de 10 % d'énergie sont donc atténués par le ballonnet.

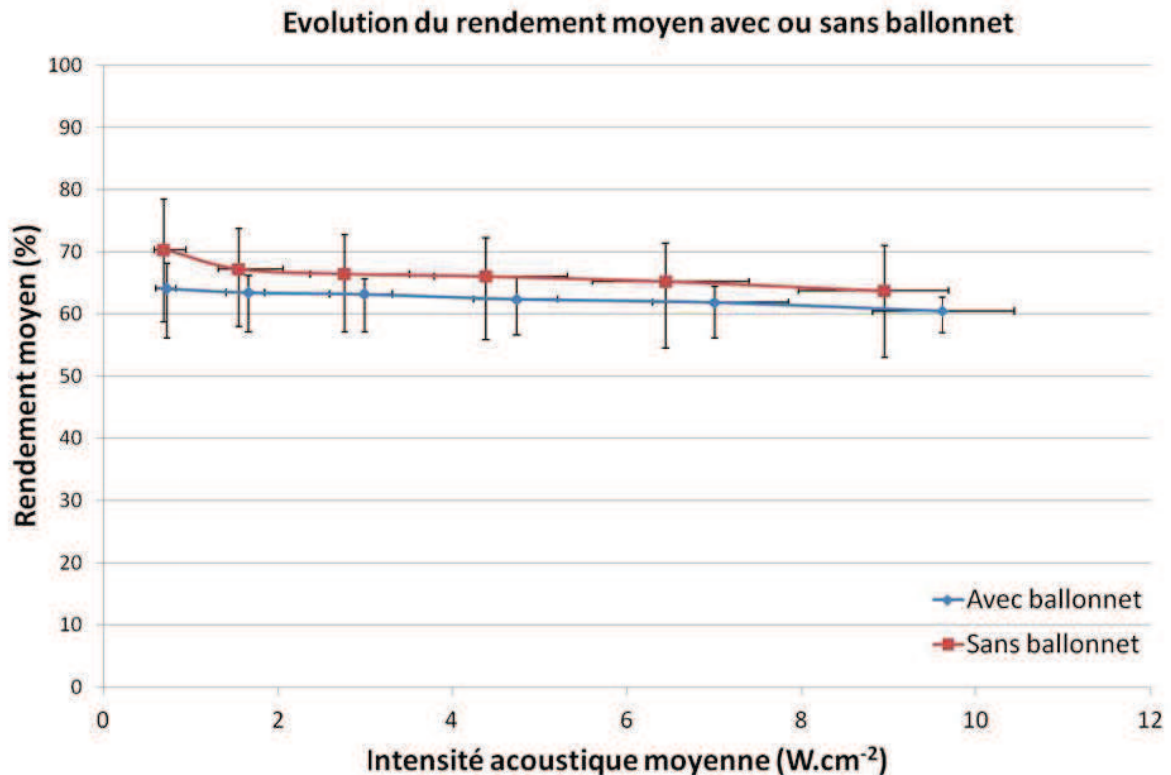


Figure 2-15 : Rendement électroacoustique moyen de la sonde avec ou sans ballonnet

II.3.2.2 Influence de la focalisation électronique sur la puissance acoustique générée

À sa focale naturelle, la sonde peut générer près de 35 W de puissance acoustique. Cependant, cette valeur décroît en focalisation dynamique à mesure que l'on s'éloigne de la focale naturelle. La Figure 2-16 montre l'évolution de la puissance acoustique générée par la sonde complète en fonction de la tension de commande appliquée à chaque anneau pour 4 focalisations différentes. À tension de commande égale, la puissance acoustique chute de 11 % entre la focale naturelle et la focale électronique $F = 31 \text{ mm}$. Cette baisse atteint 21 % entre la focale naturelle et la focale électronique $F = 25 \text{ mm}$ où la puissance acoustique maximum ne vaut plus que 27 W. Une hypothèse pour expliquer cette diminution de la puissance générée est l'application des déphasages sur chaque élément du transducteur. Les vibrations individuelles déphasées de chaque élément vont à l'encontre du mode vibratoire

naturel du transducteur et augmenteraient les contraintes mécaniques entre les éléments. Les conséquences directes sont une diminution de l'amplitude maximale de déformation du matériau piézocomposite et des pertes par effets joules plus importantes dans le matériau, à l'origine de la baisse de performance du transducteur. L'effet sur les pertes par effet joule a été confirmé par les mesures de température réalisées à l'aide du thermocouple collé en face arrière du transducteur en présence de conditions de refroidissement identiques (Figure 2-17).

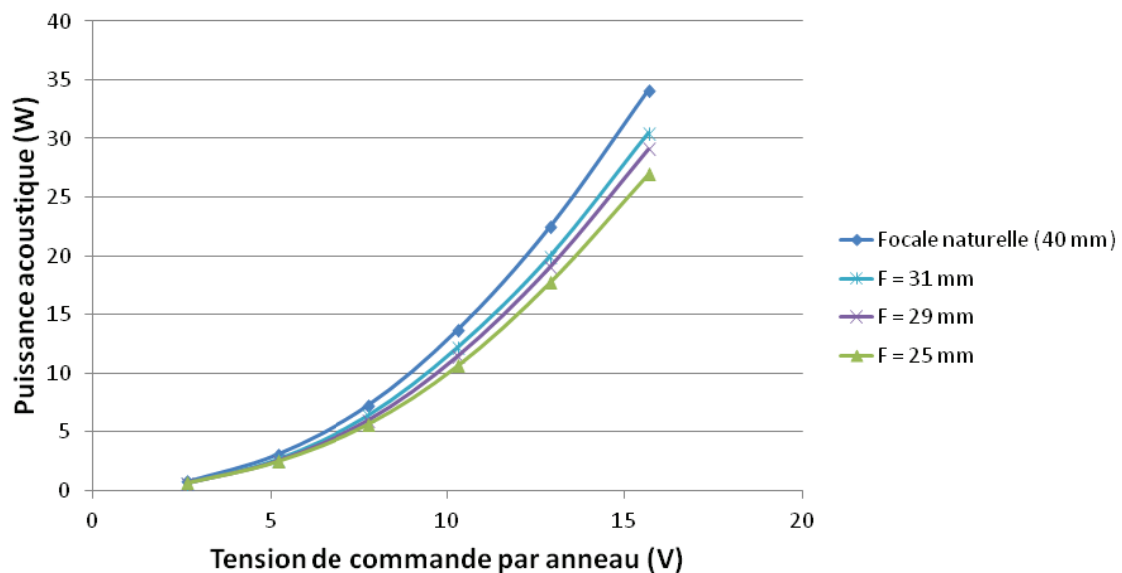


Figure 2-16 : Puissance acoustique générée par la sonde complète en fonction de la focalisation utilisée.

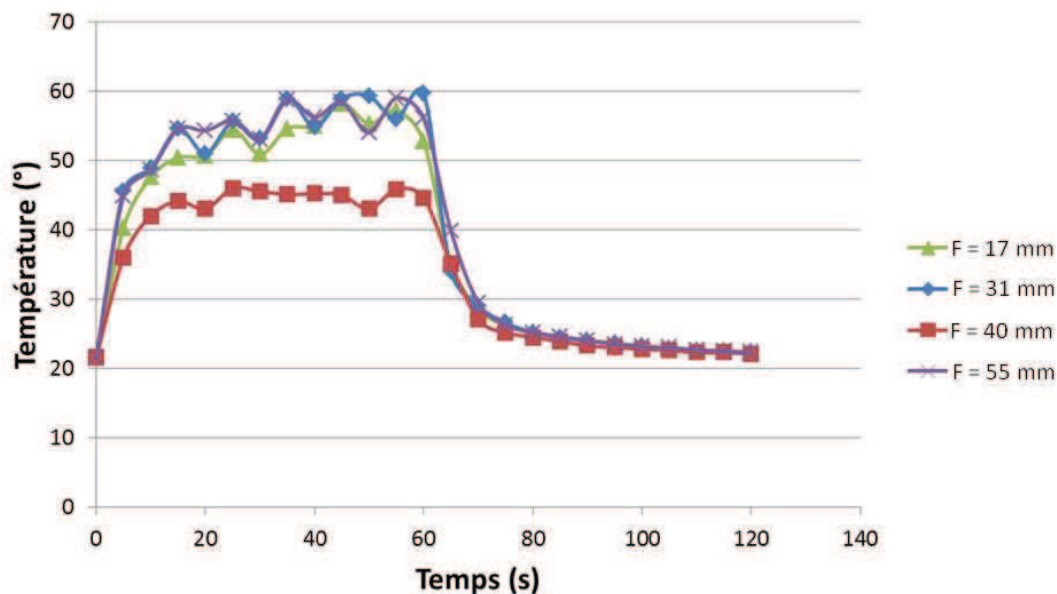


Figure 2-17 : Evolution de la température en face arrière du transducteur lors de tirs HIFU à différentes focales (17 mm, 31 mm, 40 mm, 55 mm). Les conditions d'excitations et de refroidissement sont identiques.

II.4 Discussion

Un premier prototype a été réalisé à partir des spécifications définies grâce aux simulations numériques. Les champs de pression réalisés avec ce prototype sont très proches des champs obtenus numériquement. La présence de lobes secondaires plus importants expérimentalement peut être due à un léger défaut d'alignement de l'hydrophone par rapport au transducteur mais aussi à un comportement vibratoire du transducteur non parfait. L'analyse des vibrations de la surface du transducteur au vibromètre laser pourront confirmer ou infirmer ce dernier point. Cependant, il faut noter que ces champs de pression ont été réalisés dans l'eau. Les lobes secondaires visualisés ne sont pas forcément présents dans les tissus biologiques atténuants. La réalisation de champs de pression en présence d'un ballonnet et d'un œsophage autour de la sonde a permis de confirmer leur influence négligeable sur l'allure des champs de pression. L'atténuation du ballonnet est considérée comme acceptable car inférieure à 10 % lors des mesures de rendement. La focalisation électronique a cependant un effet non négligeable sur le comportement du transducteur et la puissance acoustique générée. Là encore des mesures de déformations de la surface du transducteur au vibromètre laser pourront permettre de confirmer si les déphasages appliqués sont sources de contraintes mécaniques supplémentaires limitant l'amplitude de déformation des éléments.

III. Conclusion

Suite à une étude bibliographique approfondie de la problématique du traitement de la FA, un premier prototype HIFU transœsophagien à guidage échographique intégré pour le traitement de la FA a été conçu, réalisé et testé. Ce prototype est capable de focaliser le faisceau ultrasonore entre 17 et 55 mm de profondeur à une intensité acoustique maximum de $12 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ à la surface. La présence d'un œsophage et d'un ballonnet autour de la sonde a une influence négligeable sur l'allure des champs de pression générés. La focalisation électronique semble, quant à elle, faire baisser les performances du transducteur.

Le chapitre suivant est consacré à l'étude numérique puis expérimentale de faisabilité du traitement de la FA à l'aide du dispositif HIFU transœsophagien développé.

Chapitre 3 : Réalisation d'une procédure HIFU « mini-Maze » (HIFUMM) sur cœur statique

I. Simulation numérique d'une procédure HIFUMM sur cœur statique

I.1 Programme de simulation Ablasim en milieux hétérogènes

La simulation numérique d'une procédure HIFU « mini-Maze » (HIFUMM) sur cœur statique a été réalisée à l'aide d'un programme développé au laboratoire (Chavrier et al. 2000) et nommé Ablasim. Ce programme permet de simuler les champs de pression, générés par un transducteur HIFU dans un milieu biologique composé de différents tissus, et d'en déduire la dose thermique atteinte dans les tissus considérés. Une interface d'entrée, programmée sous Excel à l'aide de macros Visual Basic, permet tout d'abord de définir la géométrie de transducteur que l'on souhaite utiliser, les caractéristiques physiques du milieu de propagation considéré ainsi que les paramètres des tirs HIFU à réaliser (durée, fréquence, puissance, distance focale, position de la sonde dans le milieu). Un exécutable programmé en C++ permet ensuite de calculer les champs de pression dans l'eau de chaque élément non déphasé du transducteur à l'aide de l'intégrale linéaire.

L'intégrale linéaire est une méthode de calcul de l'intégrale de Rayleigh (Équation 1-III-9) dans le cas d'une distribution d'amplitudes uniforme. Cette méthode de calcul permet de simplifier l'intégrale surfacique de Rayleigh sous la forme d'une intégrale linéaire le long du contour du transducteur. Elle est donc beaucoup plus rapide que la méthode de l'intégrale de Rayleigh. Selon Schoch (Schoch 1941), dans le cas d'une source plane excitée par une onde continue, le champ de pression peut être considéré comme la somme de deux ondes planes. Si la zone d'observation est dans l'ombre du transducteur, le champ de pression est donné par la somme d'une onde plane et d'une onde diffractée en opposition de phase créée par les bords de la source. Si la zone d'observation est en dehors de l'ombre, le champ de pression est seulement donné par l'onde créée par les bords. En 1997, Cathignol et al. ont élargi ce concept au cas de transducteurs de forme quelconque portée par une coupelle sphérique (Cathignol et al. 1997).

Ainsi considérant F le foyer géométrique d'un transducteur sphérique et un point $M(x,y,z)$ de l'espace, si on projette ce transducteur sur un plan P perpendiculaire à l'axe FM , la pression $P(M,t)$ peut s'écrire sous la forme d'une intégrale simple sur ε où ε est la coordonnée angulaire de la projection d'un point M' du transducteur sur P .

$$P(M,t) = \frac{\rho c k R_c}{2\pi r} \left\{ \int_{\varepsilon_{min}}^{\varepsilon_{max}} v_n \left(t - \frac{r'_1(\varepsilon)}{c} \right) d\varepsilon - \int_{\varepsilon_{min}}^{\varepsilon_{max}} v_n \left(t - \frac{r'_2(\varepsilon)}{c} \right) d\varepsilon \right\} \quad \text{Équation 3-I-1}$$

Où ρ est la densité du milieu, c est la célérité du son dans le milieu, $r = \|MF\|$, R_c est le rayon de courbure de la coupelle, $k = 1$ si $z < R_c$ et $k = -1$ si $z > R_c$, v_n est la vitesse

normale à la surface du transducteur et dans le sens de propagation des ondes, $r'_1(\varepsilon)$ est la plus petite distance MM' projetable sous l'angle ε et $r'_2(\varepsilon)$ est la plus grande distance MM' projetable sous l'angle ε .

Si M est dans l'ombre du transducteur, la pression $P(M,t)$ devient :

$$P(M,t) = \frac{\rho ck R_c}{r} v_n \left(t - \frac{R_c - kr}{c} \right) - \frac{\rho ck R_c}{2\pi r} \oint_{\varepsilon(M'_b)} v_n \left(t - \frac{r'_b(\varepsilon)}{c} \right) d\varepsilon \quad \text{Équation 3-I-2}$$

Où M'_b est un point appartenant au contour du transducteur parcouru dans le sens trigonométrique et $r'_b(\varepsilon)$ est la distance MM'_b projetable sous ε .

Dans l'ombre d'un transducteur sphérique, la pression peut être décrite comme la superposition d'une onde sphérique et d'une onde issue du contour du transducteur (indépendamment de la forme de ce contour).

Si M est en dehors de l'ombre du transducteur, la pression $P(M,t)$ devient :

$$P(M,t) = -\frac{\rho ck R_c}{2\pi r} \oint_{\varepsilon(M'_b)} v_n \left(t - \frac{r'_b(\varepsilon)}{c} \right) d\varepsilon \quad \text{Équation 3-I-3}$$

En dehors de l'ombre d'un transducteur sphérique, la pression ne dépend que du contour du transducteur (indépendamment de la forme de ce contour).

Une fois les champs élémentaires calculés, les déphasages sont eux aussi calculés selon la méthode de réponse maximale décrite dans le chapitre précédent (Équation 2-II-2) et appliqués aux champs de pression. Ceux-ci sont ensuite sommés pour obtenir un champ de pression du transducteur complet dans l'eau à la focale considérée.

Le champ atténué est ensuite obtenu en appliquant plan par plan le coefficient d'atténuation du tissu traversé au champ de pression calculé dans l'eau comme décrit par l'expression suivante :

$$P_{x,y,z_0+n}^{att} = P_{x,y,z_0+n}^{eau} (e^{-A_{x,y,z_0}\Delta} \cdot e^{-A_{x,y,z_0+1}\Delta} \dots e^{-A_{x,y,z_0+(n-1)}\Delta}) \quad \text{Équation 3-I-4}$$

Où z_0 est l'interface eau-tissu le long de l'axe de propagation z des ultrasons, P_{x,y,z_0+n}^{att} est la valeur de la pression atténuée au point $M(x, y, z_0 + n)$, P_{x,y,z_0+n}^{eau} est la valeur de la pression dans l'eau au point $M(x, y, z_0 + n)$, A_{x,y,z_0} est la valeur du coefficient d'atténuation au point $M(x, y, z_0)$, Δ est le pas de déplacement le long de l'axe de propagation.

Une fois le champ de pression atténué calculé, un deuxième exécutable programmé en C++ calcule les champs de température et de dose thermique en utilisant la BioHeat transfer Equation (Équation 1-III-19) et le principe de dose thermique (Équation 1-III-20). Une lésion est considérée comme étant irréversible lorsque la dose thermique atteint 240 minutes équivalentes à 43°C.

Enfin, une interface utilisateur, programmée en Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA), permet de visualiser les champs de pression, de température et de dose thermique calculés.

I.2 Modélisation d'un milieu de propagation réaliste

Afin de simuler un traitement HIFU dans un milieu anatomique réaliste, les données anatomiques de l'individu masculin du Visible Human Project (VHP, National Library of Medicine, Bethesda, MD) et la segmentation du thorax réalisée par le Voxel-Man Group (University Medical Hamburg-Eppendorf) (Höhne et al. 2001; Pommert et al. 2001) ont été utilisées pour définir un milieu de propagation ultrasonore qui sert de donnée d'entrée au programme Ablasim.

Ce milieu de propagation ultrasonore est composé de 5 milieux différents : le cœur, le sang, l'œsophage, l'eau, et la graisse. Leurs caractéristiques physiques sont données dans le Tableau 3-1. Le milieu « cœur » regroupe l'ensemble des tissus étiquetés comme étant du myocarde ou du péricarde par le Voxel-Man Group. Le milieu « sang » regroupe les veines et les artères mais aussi l'intérieur des cavités cardiaques (oreillettes et ventricules). L'œsophage n'était pas segmenté par le Voxel-Man Group du fait de son état rétracté sur les coupes du VHP. Il a donc été défini manuellement comme étant un cylindre de 20 mm de diamètre, pour tenir compte de l'insertion de la sonde, avec une paroi de 4 mm d'épaisseur (Lemola et al. 2004). Pour conserver la position de la paroi de l'œsophage par rapport au cœur et tenir compte de son diamètre plus grand que celui du VHP, le centre de l'œsophage a été déplacé vers l'arrière sur chaque coupe. L'œsophage est rempli d'eau pour simuler la présence d'un ballonnet de refroidissement sur la sonde. Les autres tissus identifiés par le Voxel-Man Group ont été considérés comme étant de la graisse pour simplifier le modèle tout en se plaçant dans le cas le plus défavorable possible et ainsi observer la formation de lésions secondaires éventuelles (Figure 3-1). Les températures du sang et de l'eau sont maintenues à 37°C pour tenir compte respectivement du flux sanguin dans les cavités cardiaques et de la circulation d'eau dans le circuit de refroidissement.

Milieu	K_t	C	Perf	ρ	α_0	b
Eau	0,627	4188		1000	0	1
Œsophage	0,5	3600	7,11	1050	6,5	1
Cœur	0,537	3600	14,2	1050	4	1
Sang	0,54	3770	1160	1050	1,6	1,22
Graisse	0,2	3600	0	1050	9	1

Tableau 3-1 : Caractéristiques physiques des différents milieux. K_t = Conductivité thermique ($W.m^{-1}.K^{-1}$) ; C = Chaleur spécifique ($J.kg^{-1}.K^{-1}$) ; Perf = Perfusion tissulaire ($kg.m^{-3}.s^{-1}$) ; ρ = densité du milieu ($kg.m^{-3}$) ; α_0 et b = coefficients d'atténuation acoustique de α ($Np.m^{-1}$) tels que $\alpha = \alpha_0 f^b$ avec f la fréquence ultrasonore (MHz) (Duck 1990; ICRU 1998)

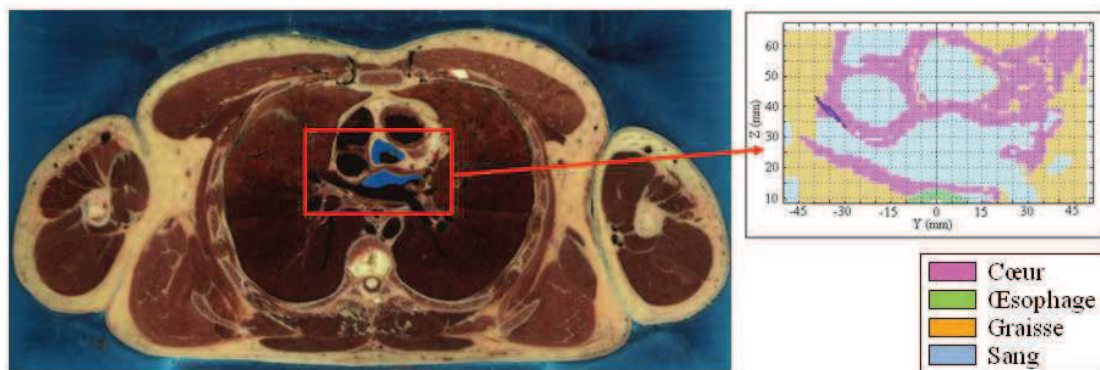


Figure 3-1 : Une coupe transversale du thorax de l'individu masculin du VHP (à gauche) et son équivalent (à droite) dans le programme Ablatisim recentré sur la partie postérieure du cœur encadrée en rouge sur la coupe du VHP. Une lésion HIFU est représentée en bleu foncé.

1.3 Méthode de simulation d'une procédure HIFUMM

Les cibles du traitement HIFU ont été définies selon le schéma du « mini-Maze » présenté précédemment (Chapitre 1.II.2) et repérées coupe par coupe sur les données du VHP. Pour rappel, le « mini-Maze » est composé de 4 types de lésion à réaliser sur l'OG et l'OD. Une lésion entoure les 4 VP, c'est la « Box Lesion ». La lésion de l'isthme gauche relie les VP inférieures à l'anneau mitral et s'accompagne d'une lésion sur le sinus coronaire. Enfin la lésion de l'isthme droit relie le sinus coronaire à la valve tricuspide. La Figure 3-2 illustre la position de ces cibles sur le cœur en 3D.

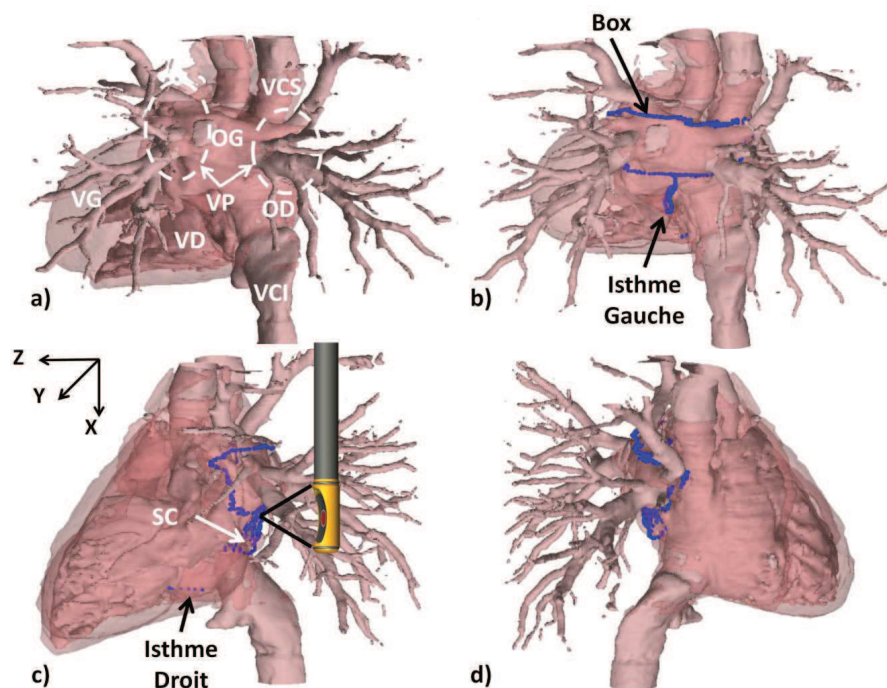


Figure 3-2 : Planning de traitement selon la procédure "mini-Maze" : a) Description anatomique de la vue postérieure du cœur (OD : Oreillette droite, OG : Oreillette gauche, VCI : Veine cave inférieure, VCS : Veine cave supérieure, VD : Ventricule droit, VG : Ventricule gauche, VP : Veines pulmonaires) ; b) Planning de traitement sur la vue postérieure du cœur ; c) Vue gauche du planning de traitement avec la position de la sonde (SC : Sinus coronaire) ; d) Vue droite du planning de traitement.

La géométrie de transducteur utilisée pour ces simulations est celle présentée précédemment (Figure 2-9c)

Les paramètres d'exposition ultrasonore de chaque cible ont été ajustés de façon à obtenir des lésions précises, homogènes, linéaires et transmurales dans les zones ciblées mais aussi afin de minimiser l'apparition de lésions secondaires.

Les pas spatial et temporel de calcul étaient respectivement de 0,75 mm et 0,2 s. Le milieu de propagation étant très complexe, les phénomènes de propagation non linéaires et les effets de la cavitation ont été négligés en première approximation.

L'efficacité du traitement a finalement été vérifiée manuellement coupe par coupe.

I.4 Résultats

Une procédure HIFUMM complète a été simulée. Les lésions obtenues sont présentées dans la Figure 3-3. Le traitement est composé de 462 lésions élémentaires induites à différentes distances du transducteur positionné dans l'œsophage. Une « box lesion » encerclant les veines pulmonaires dans les 3 dimensions a pu être réalisée. Cette lésion qui est en réalité une juxtaposition de 323 lésions élémentaires, mesure 80 mm de largeur, 35 mm de profondeur et 30 mm de hauteur. De fines lésions ont de plus été réalisées pour léser l'isthme gauche (Figure 3-4a) et encercler le sinus coronaire (Figure 3-3a). Cette partie du « mini-Maze » est composée de 130 lésions élémentaires et mesure 3 mm de largeur, 25 mm de profondeur et 36 mm de hauteur. Enfin la lésion de l'isthme droit est composée de 9 lésions élémentaires et mesure 4 mm de largeur, 18 mm de profondeur et 2 mm de hauteur.

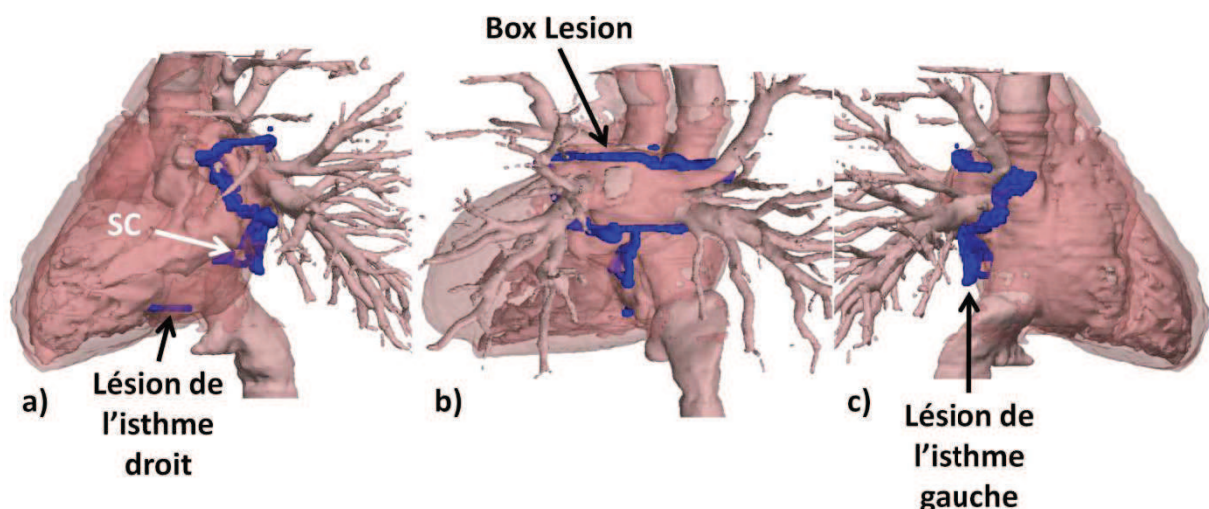


Figure 3-3 : Lésions thermiques résultant de la simulation d'une procédure HIFUMM transœsophagienne sur cœur humain : a) Vue gauche (SC : Sinus coronaire) ; b) Vue postérieure du cœur ; c) Vue droite. Les lésions obtenues sont très précises et correspondent bien au planning de traitement HIFUMM.

Ce traitement HIFUMM requiert d'atteindre des profondeurs de traitement allant de 15 mm à 55 mm. Il nécessite aussi de générer des puissances acoustiques allant de 11 W à 32 W à la

surface du transducteur. La plage de rotation mécanique de la sonde est de 100°. Le temps d'exposition moyen pour une lésion élémentaire est de $2,7 \pm 0,8$ s ON et $22,2 \pm 12,5$ s OFF. Le temps ON est la durée effective du tir HIFU et le temps OFF est la durée du repos entre chaque tir. Ce temps OFF permet de minimiser le risque de lésions secondaires sur les tissus adjacents. La durée totale du traitement est de 3 h et 12 min dont 21 min d'exposition ultrasonore effective. La qualité des lésions a été vérifiée manuellement coupe par coupe en s'assurant notamment de leur transmuralité, leur homogénéité et leur linéarité.

Ces simulations démontrent ainsi la faisabilité numérique d'un traitement HIFUMM transœsophagien à l'aide du dispositif proposé. Un traitement précis dans des zones du cœur critiques a pu être réalisé. En effet les tissus situés à proximité de l'œsophage ont pu être traités sans léser l'œsophage (Figure 3-4a et Figure 3-4b). Des cibles éloignées nécessitant de traverser le flux sanguin ont aussi pu être atteintes pour compléter la « box lesion » (Figure 3-4c). Enfin la troncature de la sonde permet de réaliser des murs de lésions de moins de 2 mm d'épaisseur pour traiter les tissus de façon très précise.

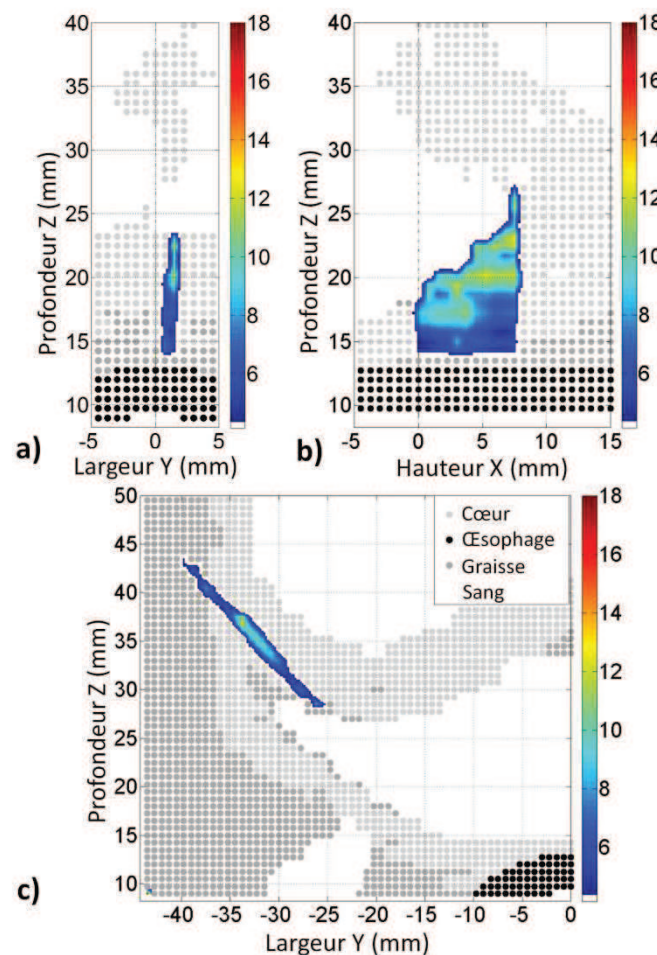


Figure 3-4 : Lésions HIFUMM typiques : a) Coupe transversale montrant la finesse de la lésion de l'isthme gauche et sa proximité avec l'œsophage ; b) Coupe sagittale du haut de la lésion de l'isthme gauche montrant la transmuralité de la lésion et sa proximité avec l'œsophage ; c) Coupe transversale de la « box lesion » montrant une de ses lésions se trouvant derrière le flux sanguin par rapport à l'œsophage

I.5 Discussion

La faisabilité d'un traitement HIFUMM transœsophagien a été démontrée numériquement sur un modèle anatomique réaliste. Cependant, un certain nombre de points doivent encore être pris en compte pour s'assurer qu'il puisse être réalisé en routine clinique. Tout d'abord, les caractéristiques acoustiques des tissus ont été choisies à partir de données de la littérature. Les valeurs de ces caractéristiques peuvent être très différentes d'une étude à une autre. De nouvelles mesures de ces caractéristiques devraient donc être réalisées sur des tissus *ex vivo* pour s'assurer de leurs valeurs. Certaines de ces caractéristiques pourraient même être mesurées *in vivo* avant traitement grâce à la sonde d'imagerie intégrée.

La simulation d'une procédure HIFUMM complète s'est avérée complexe car elle a nécessité de construire le traitement pas à pas en tenant compte des particularités anatomiques de l'individu masculin du VHP. Les paramètres de tirs ont été définis et testés pour chaque lésion élémentaire qui composait le traitement HIFUMM afin d'évaluer la transmuralité et l'homogénéité des lignes de nécroses dans l'OG. De nombreux tests ont été nécessaires pour obtenir ces résultats de simulation pour une anatomie cardiaque spécifique. La variabilité anatomique inter-patient n'a pas été prise en compte lors de cette étude de faisabilité. Plusieurs jeux de données anatomiques devront donc être utilisés pour confirmer ces résultats en simulation. De plus, il conviendrait de s'affranchir de cette méthode de simulation pas à pas très lente en développant de nouveaux outils permettant de planifier automatiquement le traitement et intégrant des boucles de rétrocontrôle sur la température pour adapter le traitement aux différentes configurations anatomiques. En pratique, la validation expérimentale de la procédure HIFUMM nécessitera un contrôle de l'évolution de la formation des lésions pour ajuster les valeurs des paramètres acoustiques à utiliser. Des échocardiographies B-mode peuvent être réalisées pendant le traitement avec la sonde transœsophagienne développée dans le cadre de cette thèse. Si ces échocardiographies ne permettent pas de suivre la formation des lésions, des techniques d'imagerie echo-strain (Souchon et al. 2005) ou d'élastographie (Ophir et al. 1991; Souchon et al. 2003; Arnal et al. 2011) pourront être investiguées dans les tissus cardiaques.

Un autre point important à prendre en compte est l'influence des mouvements complexes du cœur sur la réalisation de procédures de traitement HIFUMM. L'étude préliminaire de modélisation a été réalisée sur cœur statique et les séquences de tirs n'ont pas été synchronisées sur les rythmes cardiaque et respiratoire. Une étude des mouvements de l'OG dans le contexte d'une approche transoesophagienne est donc nécessaire pour évaluer les influences respectives des battements du cœur et de la respiration sur l'établissement des lésions HIFU. La paroi postérieure de l'OG, fixée aux poumons via les veines pulmonaires, est moins mobile que le ventricule gauche lorsque le cœur est en rythme sinusal. Lors d'un épisode de FA, cette mobilité devrait être encore moindre car la FA diminue la capacité contractile de l'oreillette (Fuster et al. 2006). La simulation de procédures HIFUMM sur cœur dynamique permettra de déterminer si une synchronisation sur le rythme cardiaque ou sur le rythme respiratoire est nécessaire pour garantir l'efficacité et la sécurité du traitement.

Des méthodes de tracking ou de gating du mouvement pourront alors être investiguées dans ce contexte spécifique d'approche transœsophagienne, avec de possibles compromis à réaliser sur la durée du traitement (Muratore et al. 2007; Miller et al. 2013). Dans notre étude préliminaire de simulation sur cœur statique, la durée du traitement n'est pas un paramètre qui a été optimisée. Elle est cependant raisonnable en comparaison avec le temps nécessaire pour réaliser des procédures complexes comprenant l'isolation des VP et la réalisation de lésions linéaires avec d'autres technologies. Ainsi pour Mansour et al., une intervention comprenant l'isolation des VP par cryoablation, l'ablation des CFAE et la réalisation de lignes de lésions dans l'OG par RF dure en moyenne 262 min soit 4 h et 22 min (Mansour et al. 2010). Pour Hocini et al., une intervention combinant l'isolation des VP et l'ablation de l'isthme mitral par RF dure en moyenne 156 min soit 2 h et 36 min (Hocini et al. 2004).

Enfin, avec les techniques de traitement intracardiaques actuelles, il est souvent nécessaire de répéter les interventions pour empêcher les récurrences de FA car des lésions transmurales et linéaires sont difficiles à réaliser. Les HIFU transœsophagiens pourraient faciliter la réalisation de ces lésions et donc diminuer les répétitions d'intervention.

Ainsi, la faisabilité d'un traitement HIFUMM transœsophagien a été démontrée numériquement sur un modèle anatomique réaliste. Les performances acoustiques du prototype de sonde HIFU transœsophagienne à imagerie intégrée présentée dans le chapitre précédent sont compatibles avec les caractéristiques requises pour la réalisation de ce traitement. Dans la suite de ce chapitre sont présentés les résultats des premières expérimentations *ex vivo* réalisées avec ce prototype.

II. Expérimentations *ex vivo*

Quatre expérimentations ont été réalisées *ex vivo* pour valider la capacité du prototype à réaliser des traitements HIFU transœsophagiens, avec un niveau de complexité croissant dans du tissu cardiaque, et étudier l'influence du milieu de propagation sur les lésions obtenues.

Dans un premier temps, il s'agissait de valider la capacité du prototype à léser du tissu cardiaque en appliquant différentes focalisations. Ensuite, des lignes de lésions transœsophagiennes ont été réalisées sous guidage ultrasonore selon un plan de traitement précis dans du tissu cardiaque. La troisième étape consistait à réaliser des lésions HIFU dans le cœur par voie transœsophagienne en présence d'un environnement plus complet et réaliste, un bloc cœur/poumons/œsophage (CPO). Elle devait permettre de valider la capacité à léser les tissus cardiaques en présence d'un flux de liquide dans le cœur et d'air dans les poumons. Enfin, un essai *in situ* sur cadavre porcin a été réalisé pour se placer dans une configuration anatomique la plus proche possible de l'*in vivo* tout en s'affranchissant des mouvements cardiaques et respiratoires.

II.1 Matériel et méthodes

II.1.1 Réalisation de lésions élémentaires à différentes distances focales dans le tissu cardiaque

Pour la première expérimentation, un cœur de bœuf acheté en boucherie est dégazé pendant 1h dans une chambre à vide à 10 kPa à température ambiante. Il est ensuite placé dans une cuve d'eau dégazée chauffée à 37°C. La sonde équipée de son système de refroidissement est positionnée à la surface du tissu et fixée à une platine de translation. Six lésions sont réalisées dans le myocarde et espacées d'1 cm. Chaque lésion est composée de 7 tirs de 15 s ON 10 s OFF à $9 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$, soit 27 W de puissance acoustique. Deux séries de 3 lésions sont réalisées en utilisant les distances focales suivantes : 21, 31 et 40 mm.

II.1.2 Réalisation de lignes de lésions transœsophagiennes sous guidage ultrasonore

Pour la deuxième expérimentation, un cœur de veau et un œsophage de porc ont été utilisés. Les organes sont dégazés comme pour l'expérimentation précédente. Un repère cylindrique hyperéchogène de 5 mm de diamètre est inséré dans le tissu cardiaque. Sa taille est comparable à celle d'une veine pulmonaire. Le cœur est ensuite placé dans une cuve d'eau dégazée à 37°C. La sonde quant à elle, est équipée de son ballonnet de refroidissement et insérée dans l'œsophage. La sonde, fixée à deux platines de translation et de rotation, est ensuite positionnée à 40 mm de la surface du myocarde afin de faire coïncider le foyer géométrique du transducteur HIFU avec la surface du tissu. Le repère cylindrique est localisé en déplaçant la sonde, à l'aide des images 2D transversales fournies par le transducteur d'échographie intégré à la sonde (Figure 3-5). Des tirs HIFU sont ensuite

réalisés autour du repère, pour former une barrière d'ablation. Deux lignes de lésions de 24 mm de longueur sont réalisées par juxtaposition de lésions élémentaires en translatant la sonde le long de l'œsophage. Six translations de 4 mm permettent de réaliser une ligne. Les deux lignes sont parallèles et situées à 15 mm de part et d'autre du repère. Une troisième ligne est située à 14 mm du repère et relie les 2 premières lignes. Cette troisième ligne est réalisée à l'aide de 22 rotations de 2° autour de l'axe de l'œsophage. Pour chaque position du transducteur, 20 tirs HIFU (4 s ON/5 s OFF) sont réalisés à focale naturelle (40 mm) et à une puissance acoustique surfacique de $7,5 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ soit 23 W de puissance acoustique. Ce grand nombre de répétitions des tirs HIFU par lésion élémentaire a été choisi pour s'assurer d'obtenir des lésions clairement visibles dans le myocarde. Cette valeur de puissance acoustique est issue de la même tension de commande que pour l'expérimentation précédente mais l'anneau n°1 le plus proche du transducteur ETO était défaillant lors de cette expérimentation.

Après expérimentation, une analyse macroscopique des tissus est réalisée.

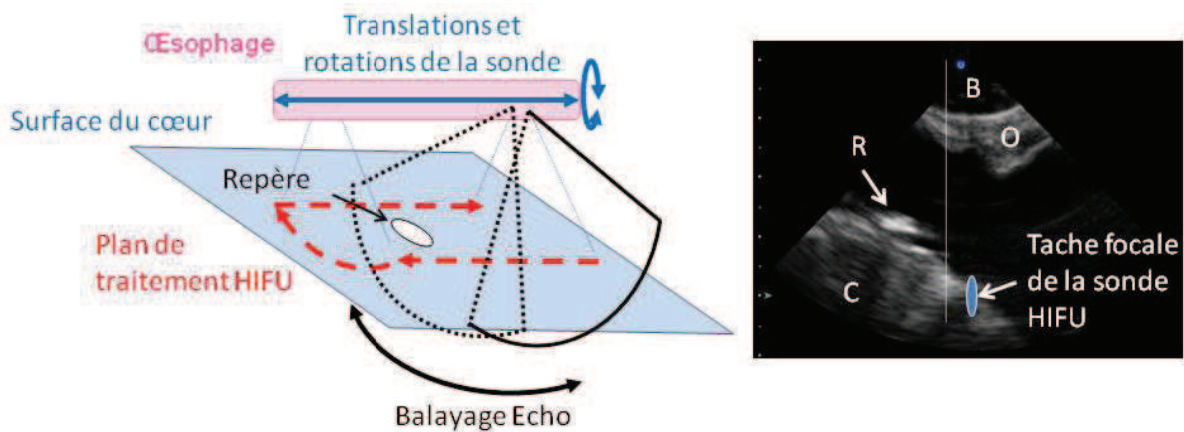


Figure 3-5 : Première expérimentation ex vivo. a) Planning de traitement. Réalisation de lignes de lésions HIFU transœsophagiennes sous guidage ultrasonore ; b) Image échographique fournie par la sonde TEE intégrée (B : Ballonnet de refroidissement, O : Œsophage, C : Tissu cardiaque, R : Repère).

II.1.3 Réalisation de lésions transœsophagiennes sous guidage ultrasonore dans un milieu complexe

Pour cette troisième étape, un bloc cœur/poumons/œsophage (CPO) a été explanté d'un porc de 30 kg après injection de 50 000 UI d'héparine non fractionnée et après euthanasie par injection intraveineuse de 20 mL de Dolethal ND (Vetoquinol SA, Lure, France). L'animal était issu d'un autre protocole d'étude portant sur le traitement HIFU d'organes abdominaux réalisé à l'Institut de Chirurgie Expérimentale du Centre Léon Bérard à Lyon. Le prélèvement du bloc CPO a été réalisé le jour d'un sacrifice programmé après accord des responsables du protocole d'étude et n'a eu aucune incidence sur l'étude. Une fois le bloc CPO explanté, une suture de la veine cave inférieure est réalisée et un système de circulation extracorporelle (CEC) est connecté à la veine cave supérieure. Les organes sont ensuite placés dans une cuve d'eau dégazée chauffée à 37°C. La pompe CEC (5M6013, Travenol Laboratories Inc., Morton Grove, IL) et le pack de tubulures CEC pédiatriques

a) Schematic diagram of the experimental setup. The diagram shows a rat model with a heart and lungs. A thermoplongeur (thermo-probe) is inserted into the heart. The setup includes a PC + 16-channel ampli IGT, a Pompe CEC (Circulatory Pump), a Système refroidissement (cooling system), and a Pompe gonflage poumons (lung inflation pump). The rat is placed in a bath of Eau dégazée à 37°C (degassed water at 37°C). The diagram also shows the location of the Oesophage (Esophagus), Cœur (Heart), and Poumons (Lungs).

b) Photograph of the experimental setup. The photograph shows the rat model with the heart and lungs exposed. The labels indicate the Air (Air), Eau (Water), Cœur (Heart), Poumon Droit (Right Lung), and Poumon Gauche (Left Lung). The setup is used for the perfused rat model.

Des tirs HIFU sont alors réalisés à focale naturelle (40 mm) à $9 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$, soit 27 W de puissance acoustique, dans le septum interventriculaire (SIV). Le SIV est choisi comme cible de traitement car il est facilement repérable sur les images ETO (Figure 3-7a). Il est de plus traitable par des tirs à focale naturelle, condition dans laquelle les performances acoustiques de la sonde sont maximales. Enfin il se situe entre 2 cavités cardiaques dans lesquelles une circulation de liquide à 37°C est assurée. Il permet donc d'étudier l'influence du flux de liquide sur la formation des lésions. Les temps de tirs utilisés sont de 25 s ON et 10 à 15 s OFF. Le temps OFF correspond à la durée de refroidissement du transducteur. Les tirs HIFU sont réitérés après retour de la température du transducteur à sa valeur initiale. Les lésions sont réalisées à 4 hauteurs différentes avec un nombre de tirs par lésion variant de 3 à 6 (Figure 3-7b). Deux lésions sont réalisées à chaque hauteur, séparées par un angle de rotation de la sonde compris entre 20° et 45° afin de pouvoir traiter 2 zones saines par hauteur.

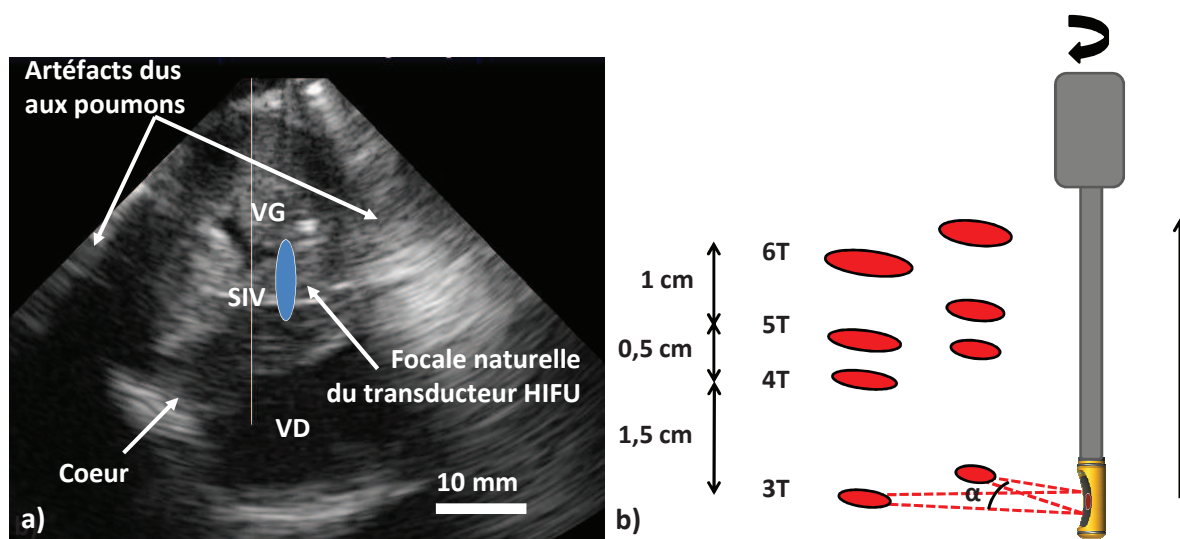


Figure 3-7 : Planification du traitement : a) repérage échographique de la zone à traiter, ici du septum interventriculaire (SIV) (VD : Ventricule droit, VG : Ventricule gauche), b) Représentation schématique du traitement (T : tir, α : angle de rotation de la sonde).

Après traitement, une analyse macroscopique des tissus est réalisée. Une analyse anatomopathologique est de plus réalisée sur une lésion par coloration Hématéine/Eosine/Safran (HES).

II.1.4 Réalisation de lignes de lésions transœsophagiennes *ex vivo/in situ* sur le modèle porcin

Une dernière expérimentation est réalisée sur un cadavre porcin de type Landrace de 40 kg. Un vidéo-gastroscope (GIF-Q145, Olympus, Tokyo, Japon), connecté à une colonne d'endoscopie (CLV-U20 + CV-140, Olympus, Tokyo, Japon), est utilisé en premier lieu pour acheminer et boucler un fil guide (RSTF-18-300, Cook, Bloomington, IN) dans l'estomac. La sonde est insérée dans l'œsophage à l'aide du fil guide, après retrait du vidéo-gastroscope. Puis la sonde est fixée aux platines de déplacement qui sont elles-mêmes fixées sur un bras pneumatique (Endoboy® 02-1030, Mikroland-Endobloc, Odival, France). Le bras est maintenu en position grâce à un compresseur de laboratoire (CS 25, C.I.F, Buc, France). Deux zones de traitement sont finalement localisées dans le SIV à 3 cm l'une de l'autre, en utilisant le transducteur ETO et en déplaçant la sonde.

Une ligne de lésions est réalisée dans chaque zone ciblée par rotations de la sonde de $1,5^\circ$. Chaque ligne est composée de 7 lésions élémentaires juxtaposées induites par 2 applications de 20 tirs HIFU de 4 s ON et 5 s OFF réalisés à focale naturelle (40 mm), à $8,3 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$, soit 25 W de puissance acoustique moyenne, comme décrit sur la Figure 3-8.

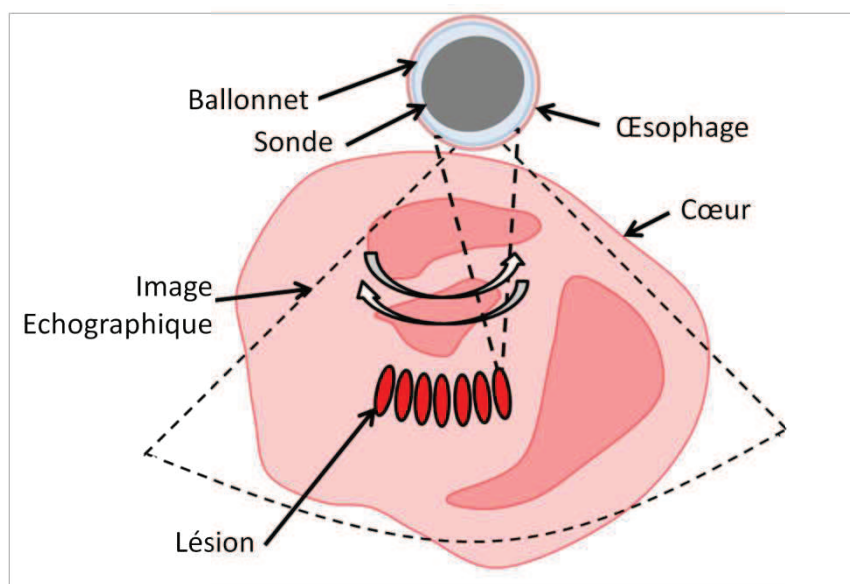


Figure 3-8 : Schéma représentant le traitement réalisé ex vivo/in situ sur le modèle porcin

Une fois le traitement réalisé, la sonde est retirée de l'œsophage et le bloc CPO est explanté pour être examiné macroscopiquement. Des analyses HES sont finalement réalisées sur une des lésions réalisées.

II.2 Résultats

II.2.1 Réalisation de lésions élémentaires à différentes distances focales dans le tissu cardiaque

Lors de la première expérimentation, six lésions ont été obtenues dans le myocarde de bœuf (Figure 3-9). De forme triangulaire, leurs tailles diffèrent selon la distance focale appliquée. Ainsi les lésions réalisées à 21 mm de profondeur font 7 mm de hauteur et 7 mm de largeur à leur base. Les lésions réalisées à 40 mm de profondeur font 20 mm de hauteur et jusqu'à 15 mm de largeur à leur base. Les lésions s'étendent de la profondeur définie par la distance focale appliquée vers la surface du tissu tout en préservant une couche de 5 mm de tissu au plus près de la surface du tissu.

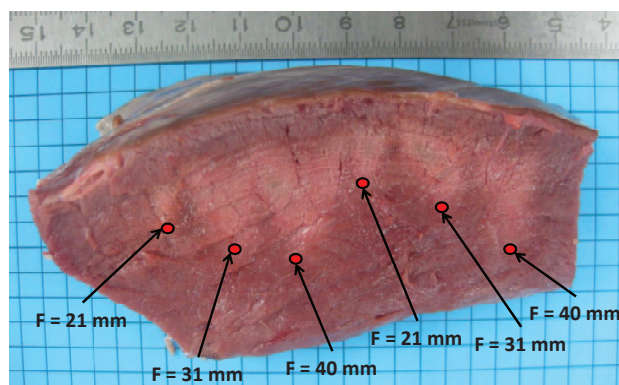


Figure 3-9 : Analyse macroscopique des 6 lésions obtenues ex vivo dans du myocarde de bœuf et réalisées à 3 distances focales différentes : 21, 31 et 40 mm. Le transducteur était positionné au-dessus du tissu parallèlement à la règle. (F = Distance focale)

II.2.2 Réalisation de lignes de lésions transœsophagiennes sous guidage ultrasonore

Lors de la deuxième expérimentation, un tracé précis de lésions est obtenu à la surface du myocarde sous guidage ultrasonore (Figure 3-10). Ce tracé en forme de U correspond bien en termes de géométrie et de position au planning de traitement original. Ses dimensions sont de 3,0 mm x 3,5 mm. Le tracé entoure le repère à une distance minimale de 15 mm comme définie initialement. La profondeur de lésion dans le tissu cardiaque est de 10 mm pour les trois lignes réalisées. Si l'extension en profondeur de la lésion ne dépend pas de l'espacement des tirs, l'épaisseur est quant à elle significativement impactée. Ainsi la ligne transversale de lésions réalisée par rotation de 2° de la sonde (soit un espacement de 1,4 mm à 40 mm de profondeur) donne une intense ligne de nécrose de 6 mm d'épaisseur. Les 2 autres lignes sagittales créées par translation successive (pas de 4 mm) avaient des épaisseurs de 2 mm seulement, tout en respectant l'exigence d'homogénéité requise pour le futur traitement HIFUMM. L'œsophage est intact macroscopiquement ce qui confirme l'efficacité et la sécurité de cette approche.

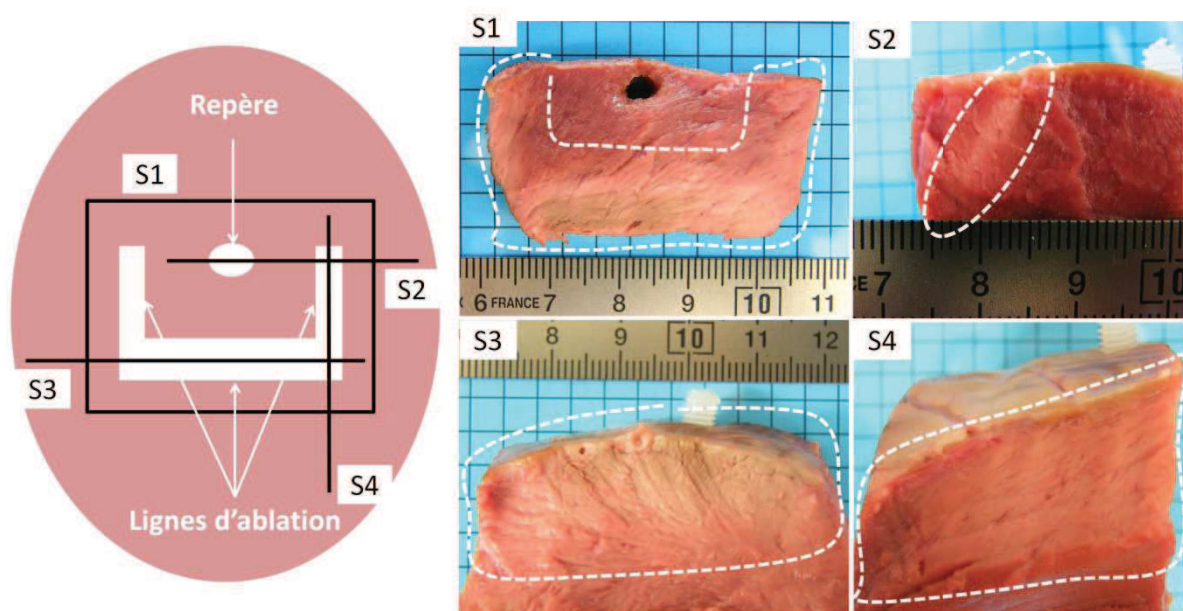


Figure 3-10 : Analyses macroscopiques du tissu cardiaque après traitement HIFU. Un tracé précis de lésions est obtenu sous guidage ultrasonore. Les lignes blanches en trait plein représentent le planning de traitement. Les plans de découpe utilisés pour visualiser les lésions sont représentés par des lignes noires. Sur les photos, les lésions sont entourées en traits pointillés blancs. Aucune lésion thermique n'a été observée sur l'œsophage.

Si l'échographie permet de localiser le repère et de cibler la zone à traiter, elle permet difficilement de visualiser les lésions thermiques. La Figure 3-11 montre des échographies réalisées avant et après les tirs HIFU de lésions élémentaires composant les 3 lignes d'ablation. L'analyse des échographies réalisées après tirs HIFU ne permet pas de visualiser la présence de lésion thermique. En revanche la soustraction de ces images par leurs équivalents avant tirs HIFU permet de mettre en évidence dans certains cas la présence

d'une zone hyperéchogène localisée dans le tissu cardiaque. L'apparition de cette zone hyperéchogène est conditionnée par l'intensité de la nécrose réalisée. Ainsi, elle est apparue plus facilement lors de la réalisation de la ligne transversale dont le pas de déplacement était plus faible et la nécrose plus intense. De plus, cette ligne est réalisée dans le plan du transducteur d'imagerie ce qui permet de visualiser l'hyperéchogénicité cumulée résultant des lésions voisines induites dans la même série quelques secondes auparavant.

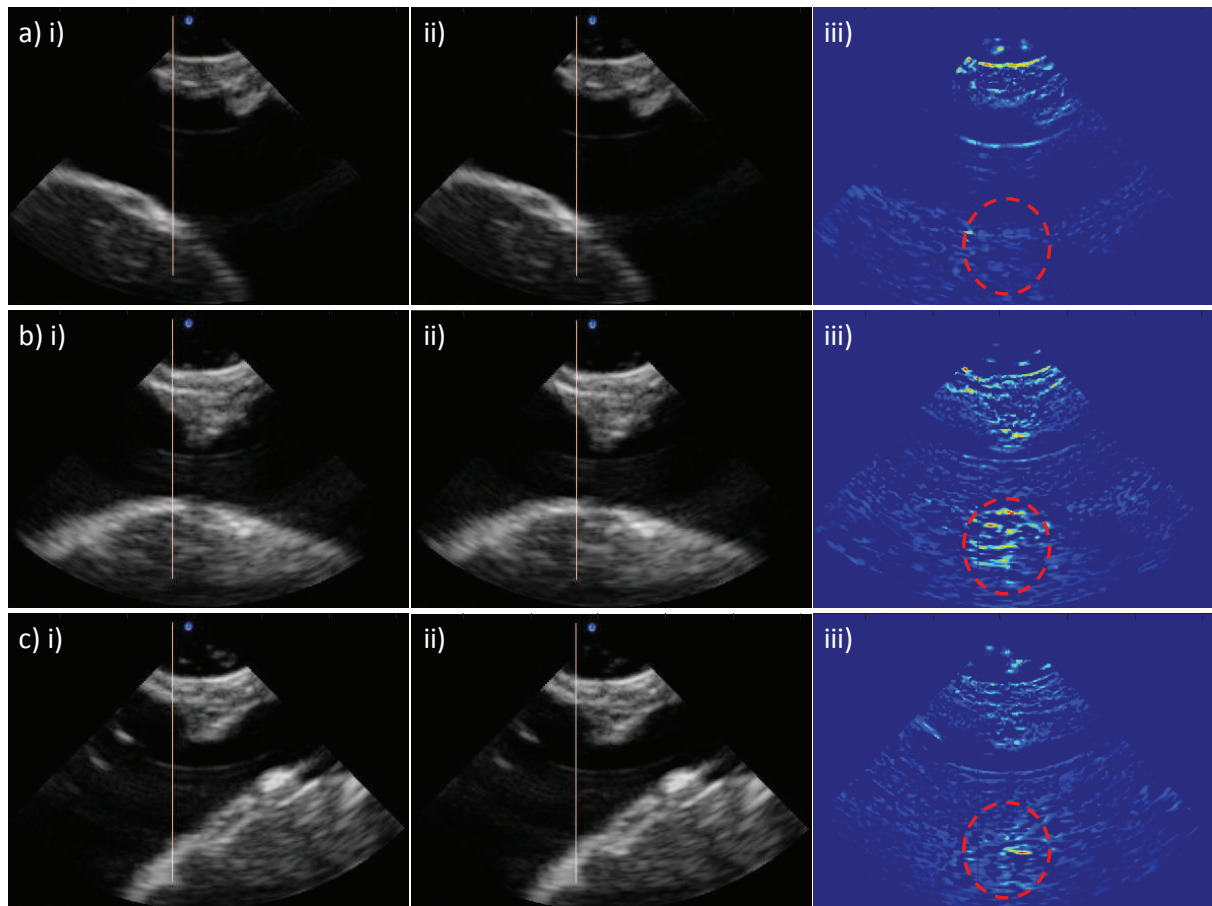


Figure 3-11 : Visualisation des lésions thermiques sur les échographies obtenues pendant l'expérimentation avec le transducteur ETO intégré : a) Echographies d'une lésion élémentaire de la ligne à droite du repère (cf. schéma Figure 3-10) : i) avant les tirs HIFU, ii) après les tirs HIFU, iii) Soustraction des 2 échographies (après – avant) ; b) Echographies d'une lésion élémentaire de la ligne en-dessous du repère (cf. schéma Figure 3-10) : i) avant les tirs HIFU, ii) après les tirs HIFU, iii) Soustraction des 2 échographies (après – avant) ; c) Echographies d'une lésion élémentaire de la ligne à gauche du repère (cf. schéma Figure 3-10) : i) avant les tirs HIFU, ii) après les tirs HIFU, iii) Soustraction des 2 échographies (après – avant). La zone ciblée est entourée en pointillés rouges sur les images de soustraction. Les images de soustraction montrent un changement d'échogénicité au niveau de l'œsophage (partie supérieure des images) qui est dû au mouvement du ballonnet provoqué par la circulation d'eau de refroidissement.

II.2.3 Réalisation de lésions transœsophagiennes sous guidage ultrasonore dans un milieu complexe

Lors de la troisième expérimentation sur bloc CPO, des lésions s'étendant du SIV vers le VG ont été obtenues confirmant l'efficacité du guidage ultrasonore et du ciblage HIFU malgré la présence de barrières acoustiques (bronches et poumons) situées dans le voisinage du faisceau HIFU (Figure 3-12). Ces lésions sont transmursales dans l'épaisseur du VG. Elles mesurent 2 cm de long, 5 mm de large et 5 mm d'épaisseur. Macroscopiquement, l'œsophage ne présente aucun dommage.

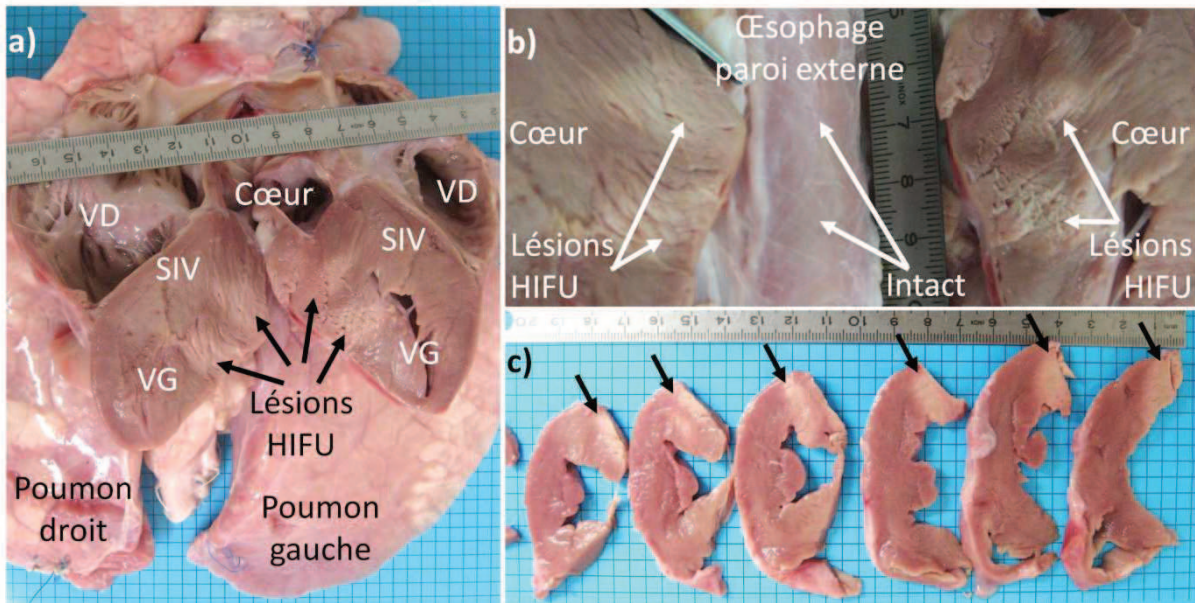


Figure 3-12 : Analyse macroscopique du bloc CPO après tirs HIFU transœsophagiens : a) Vue générale du bloc CPO après traitement. Le cœur est incisé dans le plan sagittal (SIV : Septum interventriculaire, VD : Ventricule droit, VG : Ventricule gauche) ; b) Zoom sur les zones traitées. Des lésions HIFU sont réalisées avec succès dans le tissu cardiaque sans endommager l'œsophage ; c) Coupes transversales du tissu cardiaque. Les flèches noires indiquent l'emplacement des lésions.

L'analyse anatomopathologique d'une lésion observée macroscopiquement confirme la présence de zones de nécrose bien délimitées et de destruction cellulaire (Figure 3-13). Les résultats obtenus sont similaires à ceux décrits dans la littérature pour des ablations HIFU cardiaques réalisées *in vivo* à cœur ouvert (Strickberger et al. 1999).

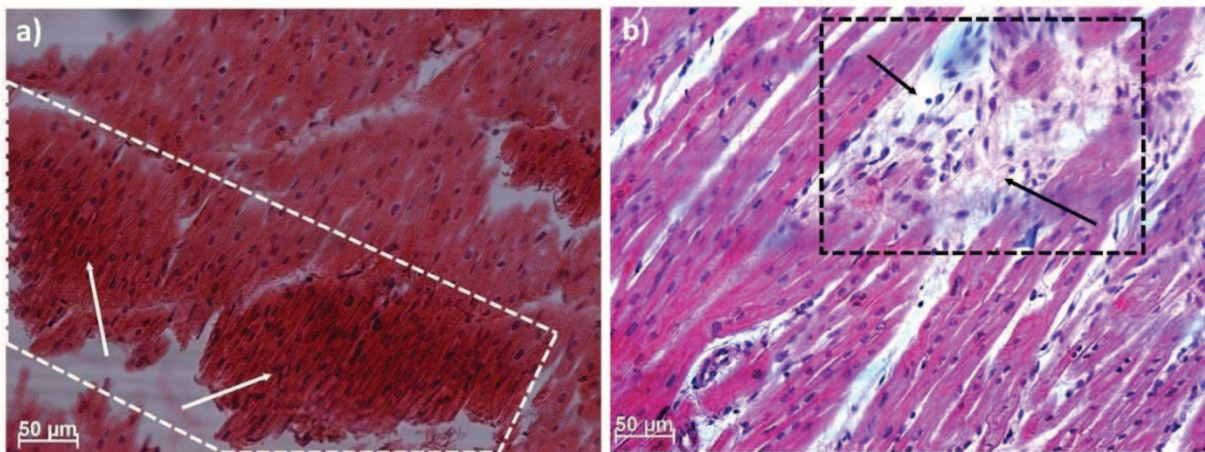


Figure 3-13 : Analyse anatomopathologique d'une lésion obtenue après tirs HIFU transœsophagiens sur un bloc CPO de porc *ex vivo* : a) Des zones de tissu nécrosé sont clairement délimitées. Ces zones sont hyper éosinophiles et les cellules s'y trouvant présentent des noyaux pycnotiques. Elles sont entourées en traits pointillés blancs et indiquées par des flèches blanches ; b) Présence d'œdème interstitiel synonyme de destruction cellulaire entouré en traits pointillés noirs et indiqué par des flèches noires.

II.2.4 Réalisation de lignes de lésions transœsophagiennes *ex vivo/in situ* sur le modèle porcin

Lors de cette dernière expérimentation, des lésions HIFU transœsophagiennes ont pu être réalisées *ex vivo/in situ* dans du myocarde de porc.

Les cavités cardiaques étaient parfaitement visibles sur les images ETO obtenues avec le transducteur intégré permettant de réaliser des lésions HIFU dans des zones précises.

L'analyse macroscopique du cœur a permis de détecter 2 lésions (Figure 3-14). La lésion la plus proche de la base mesure près de 3 cm de largeur et 4 cm de longueur. Celle la plus proche de l'apex mesure près de 3 cm de largeur et 5 cm de longueur. Ces 2 lésions ont été générées en profondeur dans le tissu cardiaque. Elles sont de grande taille et homogènes. Leurs positions dans le tissu cardiaque correspondent bien aux zones de traitement identifiées sur les images ETO obtenues per-procédure.

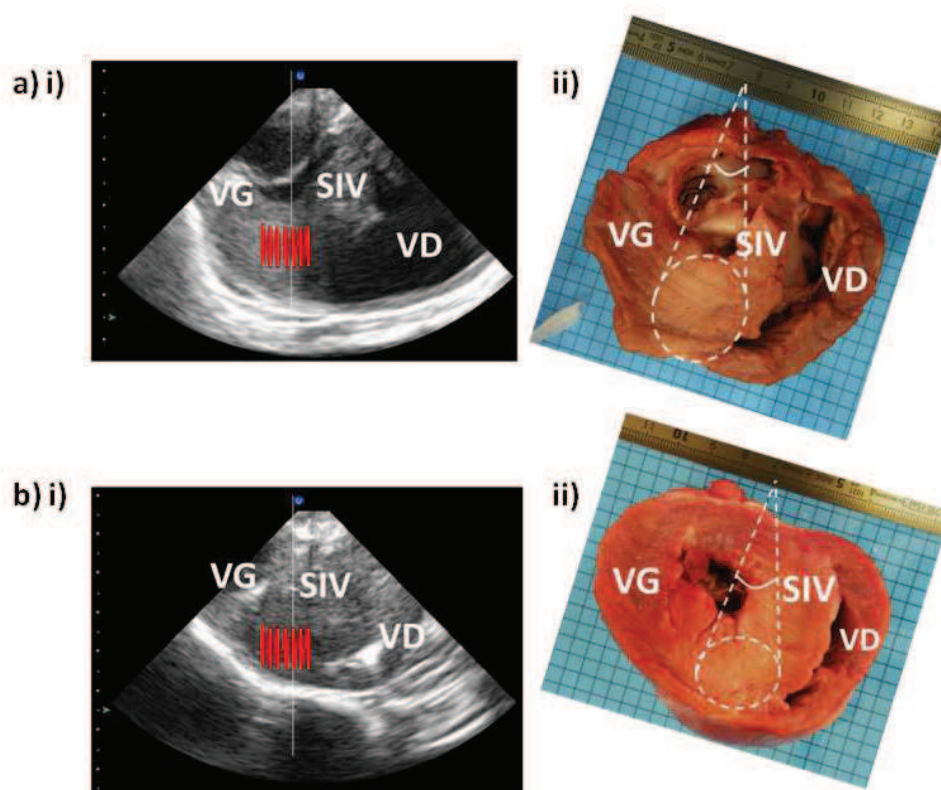


Figure 3-14 : Lésions HIFU transœsophagiennes obtenues sur du myocarde porcin ex vivo/in situ : a) Première lésion obtenue du côté de la base du cœur : i) Localisation de la zone de traitement sur les images ETO, ii) Analyse macroscopique de la lésion HIFU ; b) Deuxième lésion obtenue du côté de l'apex du cœur : i) Localisation de la zone de traitement sur les images ETO, ii) Analyse macroscopique de la lésion HIFU. Les lésions sont entourées en pointillés blancs. L'angle total de rotation de la sonde nécessaire à la réalisation des lésions est représenté en traits pointillés blancs.

Aucune lésion thermique n'a été détectée macroscopiquement sur l'œsophage confirmant l'innocuité de la procédure pour cet organe.

Les analyses anatomopathologiques réalisées sur la lésion la plus proche de la base du cœur confirment la présence de nécrose de coagulation (Figure 3-15).

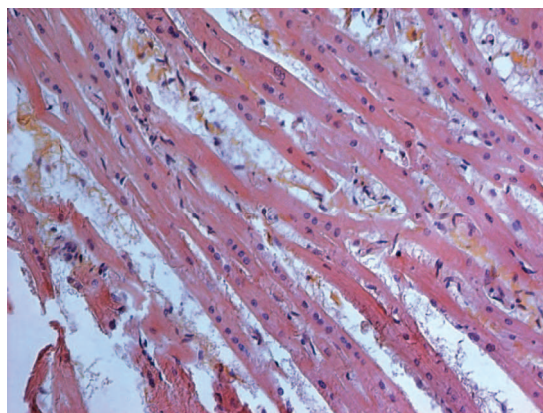


Figure 3-15 : Analyse anatomopathologique de la lésion la plus proche de la base du cœur par coloration HES (zoom x20) : Présence d'œdème interstitiel, de noyaux difformes, de cytoplasmes coagulés. Disparition des striations. Les fibres myocardiques ont un aspect « délavé ».

II.3 Discussion

La faisabilité d'un traitement HIFU transœsophagien dans le tissu cardiaque avec un niveau de complexité croissant a été testée *ex vivo*.

Lors de la première expérimentation, les capacités de focalisation du prototype développé ont été confirmées. Les pointes des lésions se situent à la profondeur correspondant à la distance focale choisie. Les lésions s'étendent ensuite vers la surface du tissu (en direction du transducteur, (Fry et al. 1970)) car les temps d'exposition ont été augmentés par rapport aux simulations afin de faciliter l'analyse macroscopique des lésions élémentaires. Les lésions élémentaires requièrent plus d'énergie que les lésions juxtaposées qui peuvent bénéficier de l'énergie déposée lors de la réalisation d'une lésion voisine. Ces durées d'exposition rallongées permettent de plus de s'assurer une marge d'action pour de futures expérimentations dans des conditions plus complexes. La forme des lésions obtenues correspond bien aux champs de pression réalisés dans l'eau.

Une focalisation proche du transducteur crée des lésions plus localisées dans les tissus que la focalisation naturelle pour une intensité et une durée d'exposition identiques. Une lésion à focale naturelle est ainsi plus facile à générer et à repérer dans les tissus qu'une lésion en focalisation dynamique. Les niveaux d'intensité acoustique surfacique nécessaires à la réalisation d'un traitement HIFU transœsophagien dans le cœur sont bien supérieurs aux niveaux d'intensité utilisés habituellement du fait de la miniaturisation du transducteur. Pour des traitements transrectaux avec l'Ablatherm® par exemple, une puissance acoustique de 30 W générée par un transducteur ayant une surface d'environ 15 cm² est utilisée (Souchon et al. 2003; Pichardo et al. 2008). Ce même niveau de puissance acoustique doit être utilisé pour un traitement transœsophagien dans le tissu cardiaque à l'aide d'un transducteur ayant une surface 5 fois plus petite, soit une intensité acoustique 5 fois plus importante. Les défaillances techniques répétées du transducteur en mode de focalisation dynamique pour ce niveau d'intensité nous ont conduits à privilégier la focalisation naturelle pour la suite de nos études de faisabilité car elle permet de moins solliciter le transducteur. Enfin quelle que soit la focalisation utilisée, une couche de 5 mm de tissu a pu être préservée entre le transducteur et la zone traitée. Ces résultats montrent donc qu'il est possible de préserver les tissus proches du transducteur et donc potentiellement l'œsophage malgré une exposition HIFU prolongée. Le ballonnet de refroidissement assurant une circulation d'eau à 15°C en contact avec le tissu permet certainement de le refroidir et donc de le protéger.

Lors de la deuxième expérimentation, des lignes de lésions HIFU transœsophagiennes ont été réalisées à la surface du tissu cardiaque tout en préservant l'œsophage. Les lignes de lésions obtenues sont bien démarquées et leur finesse (2 mm d'épaisseur) comparable au schéma imaginé pour une procédure plus complexe de type HIFUMM. Leur étendue en profondeur dans le tissu (10 mm) est un paramètre important en faveur de la réalisation future de lésions transmurales. Enfin, la localisation de ces lésions correspond bien au repérage échographique réalisé entre chaque exposition HIFU à l'aide du transducteur ETO

intégré. Ces résultats sont un premier pas vers la réalisation de schémas de lésions très fins demandant une précision comparable aux incisions du Maze III réalisées en chirurgie.

Lors de la troisième expérimentation sur le bloc CPO, des lésions transmurales dans le VG ont été réalisées dans des conditions proches de l'*in vivo*. La cible originale du traitement était cependant le SIV. L'extension des lésions dans le VG peut s'expliquer par les durées d'exposition HIFU utilisés. Ces durées de traitement ont été nettement rallongées par rapport aux durées utilisées lors des simulations pour les raisons évoquées précédemment mais aussi pour évaluer les risques encourus par l'œsophage dans des conditions sévères de traitement. Les lésions obtenues sont plus grandes que nécessaires puisqu'elles sont transmurales dans le VG qui est beaucoup plus épais que l'OG. On peut ainsi penser qu'*in vivo*, malgré la dissipation d'énergie due au mouvement cardiaque et à la perfusion, des lésions de taille suffisante pourront être générées tout en préservant l'œsophage.

Une deuxième raison peut être avancée pour expliquer l'extension des lésions dans le VG. La circulation d'eau mise en place dans les cavités était limitée par la présence d'une circulation pulmonaire résistive. Le flux de liquide était donc moindre dans les cavités gauches. Un moyen d'augmenter le volume de liquide dans le VG serait de ligaturer partiellement l'aorte afin de réduire le débit d'évacuation de liquide.

Lors de cette expérimentation, l'air contenu dans les poumons ne créa pas d'interférence significative lors des tirs HIFU. Il créa cependant de nombreux artéfacts sur les images échographiques. L'importance de ces artéfacts est en partie due au caractère *ex vivo* de cette expérimentation. En effet, les poumons n'étaient plus autant contraints qu'*in vivo* par les structures anatomiques environnantes (notamment la cage thoracique) et avaient tendance à se placer dans le champ de vision du transducteur d'imagerie, empêchant ainsi de visualiser correctement certaines structures telles que l'OG. Malgré cela, la visualisation des structures cardiaques grâce au transducteur ETO intégrée facilite significativement la planification du traitement.

Lors de la dernière expérimentation, de larges lignes de lésions ont pu être réalisées en profondeur dans le tissu cardiaque sur l'animal *ex vivo/in situ*.

Afin d'utiliser le prototype dans des conditions optimales, les tirs HIFU ont été réalisés à la focale naturelle (40 mm). Le cœur d'un porc de 40 kg étant plus petit qu'un cœur humain, cette distance focale ne nous permettait pas de traiter l'OG. Le SIV était en revanche parfaitement accessible. L'usage de la focalisation électronique permettra d'atteindre l'OG. Là encore l'obtention de larges lésions en profondeur dans les tissus permet d'envisager la possibilité d'obtenir des lésions transmurales dans l'OG sur cœur battant.

Enfin, l'analyse macroscopique a confirmé l'utilité du guidage ultrasonore puisque la localisation des lésions obtenues correspond parfaitement aux zones ciblées sur les images échocardiographiques durant la procédure de traitement HIFU. Les lésions n'ont cependant pas pu être visualisées sur les images B-mode. Ceci peut s'expliquer par le caractère peu intense des nécroses obtenues.

III. Expérimentations préliminaires d'élastographie par imagerie ultrarapide des ondes de cisaillement

Les expérimentations *ex vivo* précédentes ont permis de mettre en évidence des difficultés de visualisation des lésions sur les images B-mode. Dans le cadre du projet ANR CardioUSgHIFU, des expérimentations d'élastographie par imagerie ultrarapide des ondes de cisaillement sont réalisées, avec le prototype développé pour cette thèse, en collaboration avec l'Institut Langevin. L'objectif est de visualiser les lésions HIFU dans du tissu cardiaque à l'aide du prototype développé afin à terme de pouvoir contrôler la formation des lésions HIFU lors de traitements HIFUMM. Des expérimentations préliminaires ont donc été réalisées afin d'étudier les possibilités d'élastographie par imagerie ultrarapide des ondes de cisaillement avec le prototype développé sachant que le transducteur ETO n'est pas destiné à ce genre d'utilisation. Des lésions HIFU ont été réalisées dans un tissu biologique simple, du blanc de poulet et visualisées à l'aide du transducteur ETO intégré.

III.1 Matériel et Méthode

III.1.1 Visualisation d'une lésion HIFU *ex vivo* à l'aide d'un « push » HIFU

Pour cette première expérimentation, le transducteur HIFU est utilisé pour réaliser à la fois la lésion HIFU mais aussi pour générer l'onde de cisaillement.

Un blanc de poulet est positionné dans une cuve d'eau dégazée chauffée à 37°C. La sonde équipée de son ballonnet de refroidissement est positionnée à quelques millimètres de la surface du tissu de façon à ce qu'une lésion réalisée à 40 mm de profondeur soit localisée au cœur du tissu. La sonde est reliée à l'amplificateur IGT 16 voies pour la partie thérapeutique. Le transducteur ETO est relié à un échographe Aixplorer (SuperSonic Imagine (SSI), Aix en Provence, France). Une lésion HIFU est réalisée dans le tissu à la focale naturelle à $9 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$ par juxtaposition de 3 lésions élémentaires. La juxtaposition des 3 lésions est réalisée par rotation de 2° de la sonde. Les durées d'exposition HIFU de chaque lésion sont de 20 tirs de 4 s ON et 10 s OFF. Une onde de cisaillement est générée dans le tissu en réalisant un tir ultrasonore de 700 μs (« push ») focalisé à 30 mm de profondeur avec le transducteur de thérapie à $9 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$. La propagation de l'onde de cisaillement est ensuite visualisée grâce au transducteur ETO. Les acquisitions d'images échographiques étaient déclenchées à la fin de chaque push en synchronisant l'échographe avec un signal de trigger envoyé par une voie de l'amplificateur de puissance. L'acquisition des images échographiques est réalisée à une vitesse de 3268 images/s.

On détermine ensuite la vitesse de l'onde de cisaillement par mesure du temps de vol. Le principe de cette méthode est décrit en détail dans la thèse de Thomas Deffieux (Deffieux 2008; Tanter et al. 2008). Une fois la vitesse de l'onde obtenue, on en déduit le module de cisaillement grâce à la relation suivante :

$$\mu = \rho c^2 \quad \text{Équation 3-III-1}$$

Où μ est le module de cisaillement (Pa) et ρ la masse volumique du milieu (kg.m^{-3}) et c la vitesse de l'onde de cisaillement (m.s^{-1}).

A partir du module de cisaillement, on peut déduire le module d'Young E grâce à la relation suivante :

$$E = 3\mu \quad \text{Équation 3-III-2}$$

III.1.2 Visualisation d'une lésion HIFU *ex vivo* par shear compounding

L'imagerie compound utilisé en échographie consiste à éclairer le milieu avec plusieurs faisceaux ultrasonores d'inclinaisons différentes et à moyenner les images échographiques résultantes afin d'améliorer le contraste de l'image en lissant le speckle ultrasonore. Le shear compounding proposé par Bercoff et al. (Bercoff et al. 2004) repose sur ce principe et consiste à propager dans le milieu des ondes de cisaillement d'inclinaisons différentes afin d'acquérir davantage d'informations mécaniques sur le milieu et d'améliorer la qualité de la carte finale d'élasticité. Cette méthode a été utilisée pour la deuxième expérimentation.

De la même façon que pour l'expérimentation précédente, la sonde équipée de son ballonnet est positionnée à quelques millimètres de la surface d'un blanc de poulet, placé dans une cuve d'eau dégazée à 37°C, de façon à ce qu'une lésion réalisée à 40 mm de profondeur soit localisée au cœur du tissu. Une lésion HIFU est obtenue par juxtaposition de 3 lésions élémentaires réalisées par rotation de 2° de la sonde. Pour chaque lésion élémentaire, 25 tirs de 4 s ON et 10 s OFF sont réalisés à 9 W.cm^{-2} à focale naturelle (40 mm). Cinq ondes de cisaillement sont générées à l'aide de 5 « pushes » de 100 μs réalisés avec le transducteur ETO à 30 mm de profondeur, selon 5 angles d'inclinaison différents : - 5,5°, -2,8°, 0°, 2,8° et 5,5°. L'acquisition des images échographiques est ensuite réalisée à une vitesse de 3268 images/s.

Pour mesurer le temps de vol pour chaque « push », chaque matrice obtenue à partir d'un « push » incliné d'un angle $\alpha \neq 0$ subit une rotation de $-\alpha$ afin de pouvoir considérer la propagation de l'onde comme unidirectionnelle. Une fois le temps de vol mesuré, une rotation d'angle α est de nouveau appliquée à la matrice pour lui redonner son orientation initiale. Une cartographie du module de cisaillement est alors calculée pour chaque « push » à l'aide de l'Équation 3-III-1. La cartographie finale du module de cisaillement correspond alors à la moyenne des modules de cisaillement calculés pour chaque « push ».

III.2 Résultats

III.2.1 Visualisation d'une lésion HIFU *ex vivo* à l'aide d'un « push » HIFU

Lors de la première expérimentation, grâce aux images acquises à l'aide de la sonde ETO intégrée, un film retraçant la propagation de l'onde de cisaillement dans le tissu avant et après traitement HIFU a pu être créé. La Figure 3-16 montre les 5 premières images acquises juste après le push HIFU, avant et après traitement HIFU. Le déplacement induit par l'onde de cisaillement dans les tissus est représenté sur chaque image acquise toutes les 0,3 ms. Le déplacement est donné en millimètre. La propagation de l'onde y est clairement visible. L'analyse des images au temps t_1 montre que l'onde de cisaillement semble se propager plus rapidement après traitement HIFU. Sur les images suivantes l'onde semble disparaître plus rapidement après traitement HIFU.

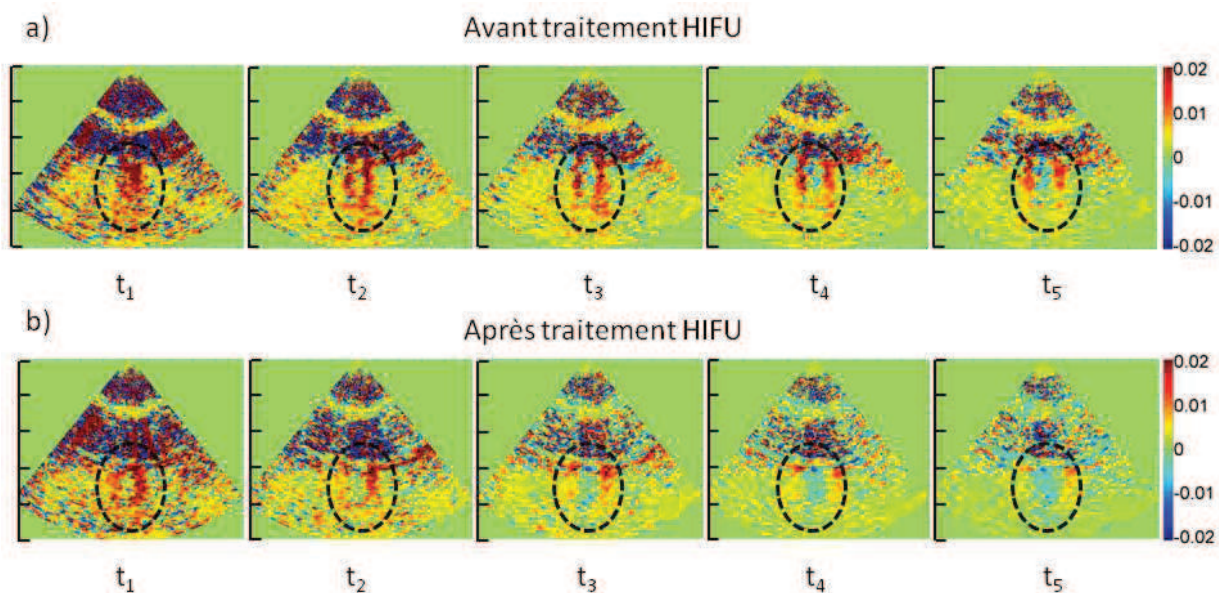


Figure 3-16 : Propagation de l'onde de cisaillement dans le tissu (a) avant traitement HIFU et (b) après traitement HIFU. L'onde de cisaillement est entourée en pointillés noirs sur les images. L'échelle en noire à gauche des images indiquant la profondeur est graduée tous les 1 cm.

Afin de mieux visualiser le changement de vitesse de propagation de l'onde de cisaillement, une zone d'intérêt permettant de visualiser la propagation de l'onde de cisaillement est définie. Cette zone se situe entre 28 mm et 34 mm de profondeur et couvre la largeur de l'image. Le déplacement induit par l'onde de cisaillement est ensuite moyenné colonne par colonne image par image dans la zone d'intérêt. La Figure 3-17 montre ainsi le déplacement induit par l'onde de cisaillement moyenné sur la zone d'intérêt de chaque image au cours du temps. Les zones de déplacement maximum de part et d'autre du centre du transducteur à chaque instant t correspondent au front de propagation de l'onde de cisaillement. Cette figure permet donc de visualiser la propagation de l'onde de cisaillement au cours du temps avant et après traitement HIFU. Deux droites tracées sur les figures (a) et (b) schématisent la propagation de l'onde. Le traitement HIFU entraîne une augmentation de la pente de ces

droites. Ceci confirme l'augmentation de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement après traitement HIFU.

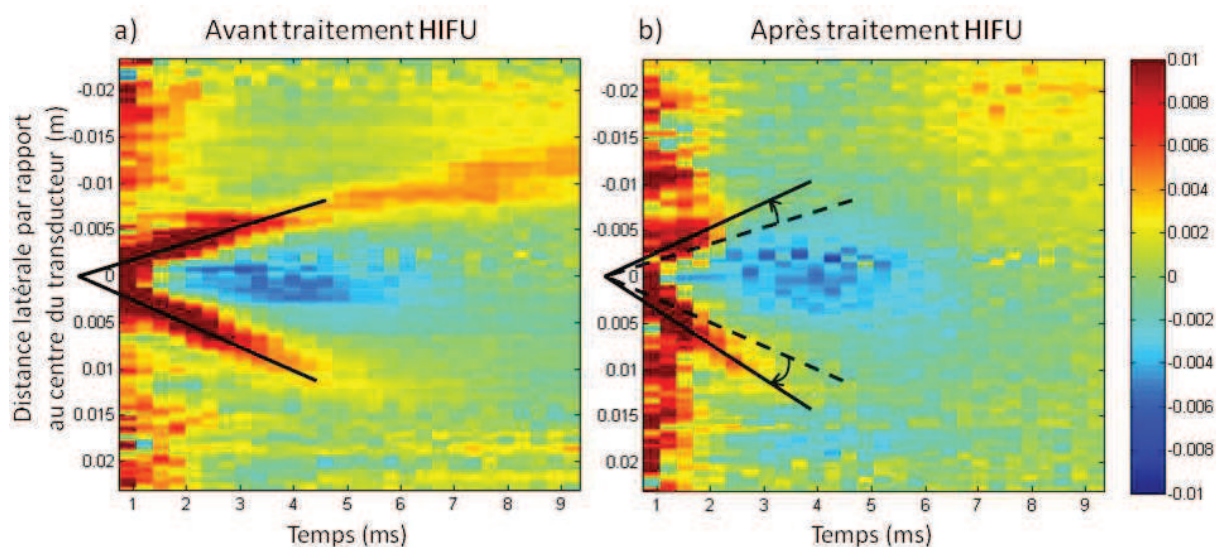


Figure 3-17 : Evolution de l'onde de cisaillement au cours du temps (a) avant traitement HIFU et (b) après traitement HIFU. Les droites noires schématisent la propagation de l'onde de cisaillement au cours du temps dans chaque cas. Sur la figure (b) les droites en pointillés noires schématisent la propagation de l'onde avant traitement HIFU. On constate une augmentation de la pente de ces droites et donc de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement après traitement.

La Figure 3-18 montre les cartographies du module de cisaillement avant et après traitement HIFU. Seule la zone où la corrélation des signaux est acceptable est représentée. Le module de cisaillement moyen augmente dans la zone observée après traitement HIFU. Le tissu a donc durci.

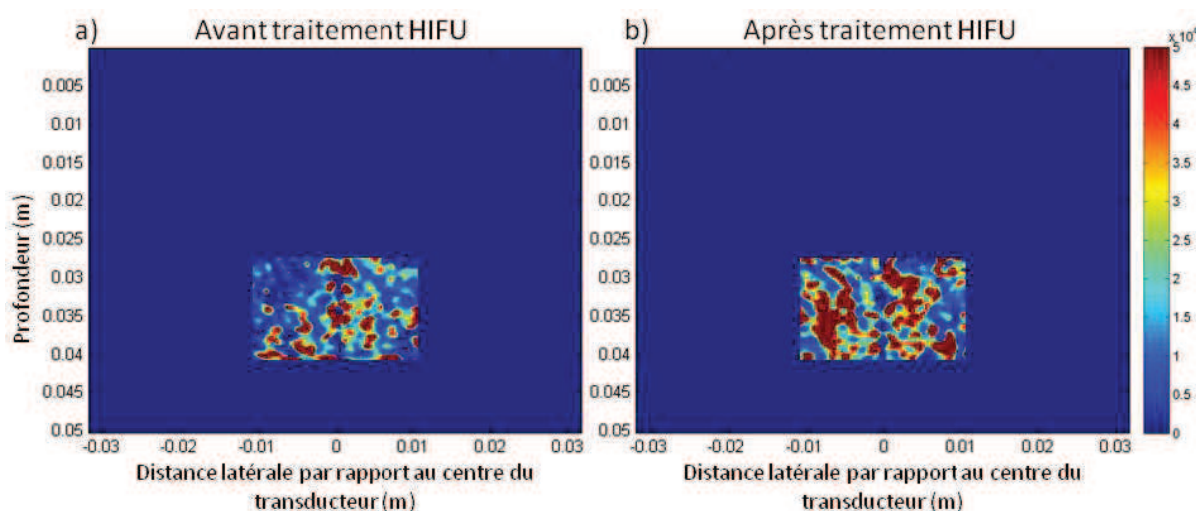


Figure 3-18 : Cartographies du module de cisaillement en Pa (a) avant traitement HIFU et (b) après traitement HIFU.

L'analyse macroscopique du tissu confirme la présence d'une lésion d'1 cm de largeur et de 2 cm de longueur dans le plan d'imagerie du transducteur ETO (Figure 3-19).

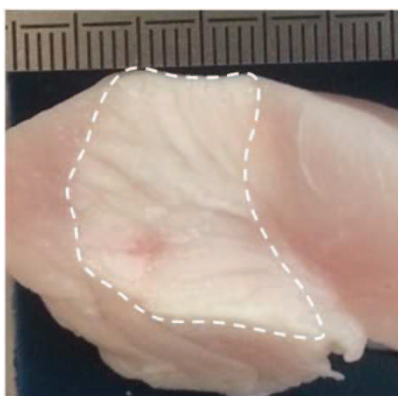


Figure 3-19 : Analyse macroscopique de la lésion HIFU réalisée dans le blanc de poulet

L'analyse de cette lésion à l'aide d'une sonde Supersonic Imagine commerciale confirme le durcissement du tissu dans la zone traitée (Figure 3-20).

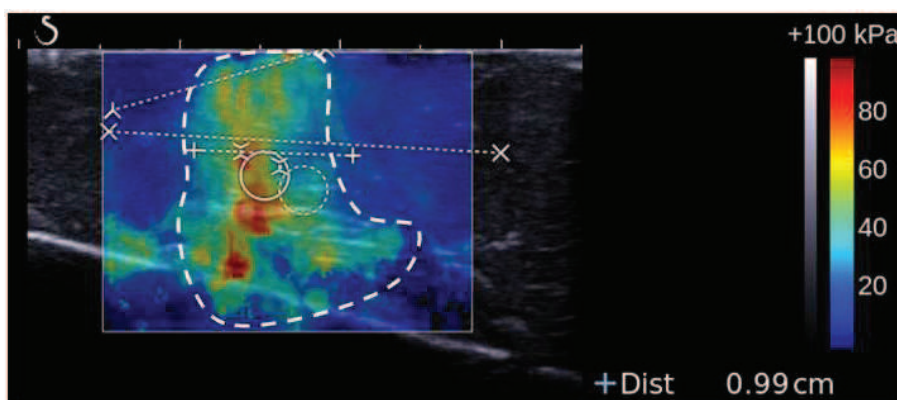


Figure 3-20 : Visualisation de l'élasticité de la zone traitée à l'aide d'une sonde Supersonic Imagine commerciale

III.2.2 Visualisation d'une lésion HIFU ex vivo par shear compounding

L'analyse des images échographiques B-mode acquises lors de la deuxième expérimentation confirme un changement d'état du tissu dans la zone ciblée sans qu'il ne soit toutefois possible de distinguer les contours d'une lésion (Figure 3-21).

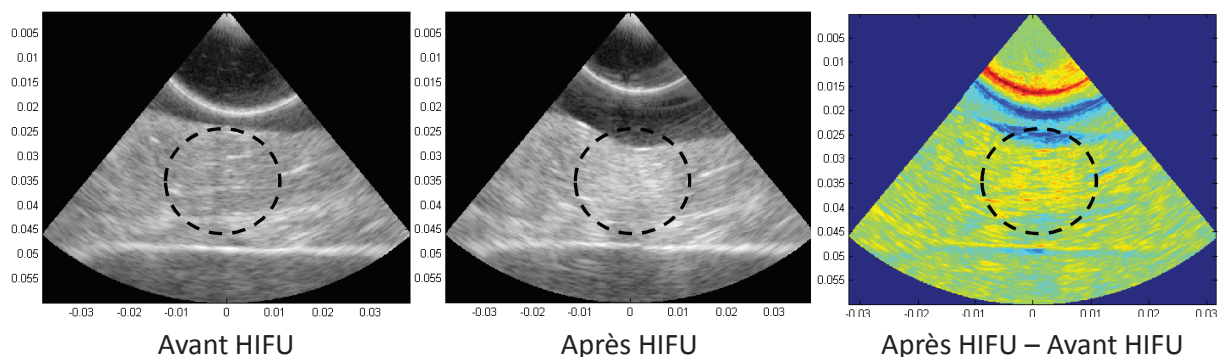


Figure 3-21 : Analyse des images B-mode avant et après traitement HIFU. La soustraction des deux images permet de visualiser un changement d'échogénicité dans la zone ciblée.

Comme pour l'expérimentation précédente, on constate une augmentation de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement après traitement HIFU pour les 5 angles de push (Figure 3-22). Le déplacement induit est cependant plus faible que lors de l'expérimentation précédente.

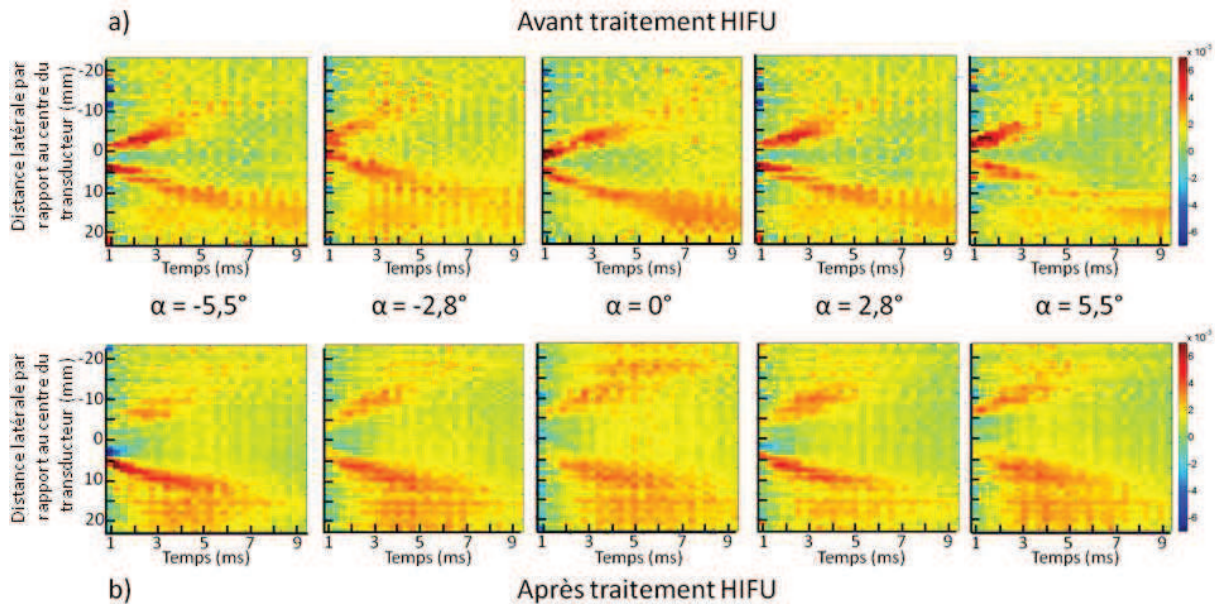


Figure 3-22 : Evolution de l'onde de cisaillement au cours du temps (a) avant traitement HIFU et (b) après traitement HIFU. α est l'angle d'inclinaison du « push ».

La Figure 3-23 montre les cartographies du module de cisaillement en Pa obtenues avant et après traitement HIFU. Seule la zone où la corrélation des signaux est acceptable est représentée. On constate un net durcissement du tissu entre 30 et 45 mm de profondeur sur une largeur de presque 2 cm à la base. La valeur moyenne du module de cisaillement est d'environ 20 kPa ce qui correspond à un module d'Young d'environ 60 kPa. Si on compare cette valeur à celle du module d'Young moyen obtenu sur la première lésion avec la sonde SSI, on constate que les ordres de grandeurs sont bien respectés. Cette valeur est aussi du même ordre de grandeur que celle rapportée par Arnal et al. (Arnal et al. 2011).

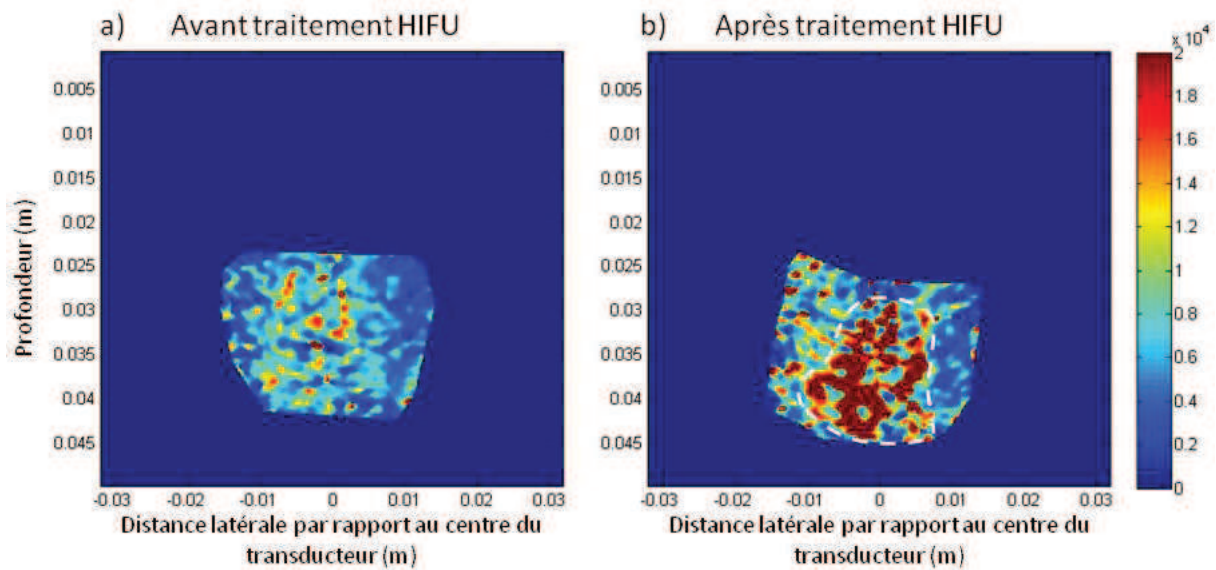


Figure 3-23 : Cartographies du module de cisaillement en Pa (a) avant traitement HIFU et (b) après traitement HIFU.

Macroscopiquement, une lésion en forme de cône arrondi est obtenue dans le tissu (Figure 3-24). Elle fait 15 mm de largeur à sa base et 17 mm de hauteur. Le haut de la lésion semble moins nécrosé que la base comme le suggère la cartographie du module de cisaillement. Une bonne corrélation est donc obtenue entre la lésion macroscopique et la cartographie.



Figure 3-24 : Analyse macroscopique de la lésion obtenue dans du blanc de poulet

III.3 Discussion

Ces essais ont permis de valider la faisabilité de générer une onde de cisaillement avec le transducteur ETO intégré au prototype HIFU développé pour le traitement de la FA par voie transœsophagienne. Il a également été montré que les lésions HIFU générées dans les tissus biologiques avec ce prototype induisaient un changement de vitesse de propagation de l'onde de cisaillement détectable à l'ETO par élastographie par imagerie ultrarapide des ondes de cisaillement. Ces résultats encourageants permettent d'envisager la poursuite de ces investigations pour aller vers la détection des lésions HIFU par cette méthode dans le contexte du traitement HIFU « mini-Maze » (HIFUMM). Cependant, des

limitations ont été identifiées lors de ces essais préliminaires qui devront être dépassées avant que l'élastographie par imagerie ultrarapide des ondes de cisaillement ne puisse être utilisée avec ce système pour un monitoring fiable des traitements HIFUMM transoesophagiens. Un certain nombre de contraintes techniques ont conduit à l'obtention d'une cartographie du module de cisaillement très localisée et très bruitée. Tout d'abord, des échos multiples étaient présents sur les images acquises, à cause du ballonnet de refroidissement. Plusieurs types de ballonnet ont été testés sans obtenir d'amélioration notable. D'autres ballonnets devront être testés pour tenter de les faire disparaître. L'insertion de la sonde dans l'œsophage comprimant le ballonnet pourrait aussi atténuer ces échos. Ensuite, la qualité des images fournies par le transducteur ETO n'était pas optimale pour différentes raisons. Le transducteur de type linear phased-array présente un diamètre d'ouverture réduit (9,4 mm) pour permettre une insertion dans la cavité exigüe transoesophagienne. Une image sectorielle avec une large ouverture angulaire ($\pm 45^\circ$) est reconstruite par focalisation dynamique avec une qualité qui décroît sur les côtés de l'image. Un défaut du transducteur crée une bande d'ombre sur une ouverture angulaire de 3° au milieu de l'image. Les paramètres limites d'excitation du transducteur n'étant pas connus pour une utilisation sur un échographe ultrarapide, la tension d'alimentation du transducteur était volontairement limitée pour le préserver. Le remplacement de la sonde d'ETO et une caractérisation aux limites du transducteur (burning tests) pourraient permettre d'améliorer la qualité des images générées. Enfin, au niveau de la méthode d'élastographie par imagerie ultrarapide des ondes de cisaillement en elle-même, de nouvelles configurations pourraient être testées pour obtenir des cartographies plus grandes et moins bruitées, en optimisant le nombre, l'intensité, la profondeur et la durée des pushes ultrasonores à l'origine de l'onde de cisaillement.

Le but de la deuxième expérimentation était d'améliorer la qualité de la cartographie du module de cisaillement en moyennant les cartographies obtenues avec différents angles d'inclinaison du « push ». Les résultats montrent un meilleur contraste entre les cartographies obtenues avant traitement HIFU et après traitement HIFU que lors de l'expérimentation précédente. Une bonne corrélation est obtenue entre la cartographie du module de cisaillement sur tissu lésé et la lésion macroscopique. Pour cette expérimentation, les « pushes » ont été réalisés avec le transducteur ETO. Ils étaient plus faibles que celui généré précédemment avec la sonde HIFU. Des résultats encore meilleurs peuvent donc être espérés en réalisant des « pushes » HIFU à différents angles.

Les lésions réalisées sont de grande taille. Des études complémentaires devront être réalisées pour s'assurer que des lésions de 2-3 mm de profondeur sont aussi détectables. L'influence du mouvement cardiaque et la présence de multiples interfaces devront aussi être étudiées.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, la faisabilité d'un traitement HIFUMM transœsophagien a été démontrée sur cœur statique. Des lésions HIFU transœsophagiennes ont été réalisées avec un premier prototype selon des schémas de traitement de complexités croissantes et dans des conditions de plus en plus proches de l'*in vivo*. Dans tous les cas, les traitements ont pu être réalisés en préservant l'œsophage. L'imagerie B-mode intégrée permet d'assurer un guidage précis du traitement mais ne permet pas de monitorer le traitement dans les conditions d'exposition HIFU étudiées jusqu'à présent. Lors d'études préliminaires d'élastographie par imagerie ultrarapide des ondes de cisaillement, des lésions HIFU réalisées avec le prototype dans du tissu *ex vivo* ont pu être détectées à l'aide du transducteur ETO intégré utilisé avec un échographe ultrarapide.

Le dernier chapitre de cette thèse est consacré à la validation d'une partie de ces résultats sur cœur battant.

I. Simulation de lésions HIFU dans un milieu dynamique

I.1 Introduction

Lors d'un tir HIFU continu sur une cible mouvante sans suivi de la cible, la dose thermique déposée dans la zone ciblée est moindre puisque la chaleur est déposée dans un volume plus grand. Ainsi, si la dose thermique est insuffisante, les tissus ne seront pas nécrosés. Dans le cas inverse, la lésion sera moins intense mais aura tendance à s'élargir. Des tissus adjacents à préserver pourront alors être lésés. Un certain nombre de travaux ont été publiés sur l'effet du mouvement sur la formation des lésions HIFU (N'Djin et al. 2009) et sur des méthodes de tracking pouvant être utilisées pour le compenser (Pernot et al. 2004; de Senneville et al. 2007; Arnold et al. 2011; Marquet et al. 2011). Cependant la plupart de ces travaux se sont concentrés sur l'étude du mouvement du foie pour lequel la composante respiratoire domine.

Le mouvement cardiaque est beaucoup plus rapide et plus complexe puisqu'il s'agit d'un mouvement 3D d'une structure très hétérogène. Le mouvement cardiaque peut donc avoir un effet considérable sur des lésions HIFU réalisées dans des parois de cavité cardiaque de 3 – 4 mm d'épaisseur. Cependant lors d'un traitement de la FA, la paroi postérieure de l'OG est la principale cible du traitement. Cette paroi est beaucoup moins mobile que le reste du cœur car elle est rattachée aux structures anatomiques environnantes. Avant d'envisager de synchroniser les tirs HIFU sur l'ECG ou d'implémenter une méthode de tracking telle que proposée par Miller et al. (Miller et al. 2013), il convient d'étudier en détail le mouvement de la zone à traiter et d'en simuler les effets sur la formation d'une lésion HIFU. Dans le chapitre précédent, une procédure HIFUMM complète a été simulée numériquement dans un milieu anatomique réaliste statique. Dans cette partie, de nouveaux outils seront développés et testés pour pouvoir simuler *in fine* cette même procédure dans un milieu anatomique réaliste et dynamique, le mouvement de ce milieu étant défini à partir de données cliniques 4D.

I.2 Méthodes

I.2.1 Méthode générale de calcul

Pour simuler une procédure HIFUMM dans un milieu anatomique réaliste statique, il convenait tout d'abord de définir le milieu de propagation par segmentation de données cliniques 3D. Après définition des paramètres acoustiques du milieu et des tirs HIFU, des champs de pression étaient calculés dans le milieu défini. A partir de ces champs de pression, les champs de température et de dose thermique étaient finalement calculés.

Soit un jeu de données patient 4D décrivant le mouvement d'un milieu biologique M_b sur un cycle complet d'une durée D_C . Ce cycle est découpé en n phases P_i de durée D_i . Soit un volume 3D V_i décrivant la configuration anatomique de M_b en début de phase pour chaque phase P_i du cycle,.

Pour simuler un tir HIFU dans le milieu M_b dynamique, il convient tout d'abord de définir par segmentation de V_i , le milieu de propagation MP_i pour chaque phase P_i du cycle. Puis, une estimation du mouvement des tissus entre chaque phase du cycle doit être réalisée. Trois matrices $DX_{i,i+1}$, $DY_{i,i+1}$, $DZ_{i,i+1}$ décrivant le déplacement des tissus dans les 3 dimensions sont alors obtenues.

Dans le même temps, les paramètres acoustiques des différents types de tissus composant les milieux MP_i et ceux du tir HIFU sont définis.

Dans le cas d'un tir HIFU continu d'une durée D_{HIFU} supérieure ou égale à D_C la durée du cycle, le champ de pression Pr correspondant au tir est calculé pour chaque phase du cycle. Si le tir HIFU est synchronisé sur une phase ou d'une durée inférieure au cycle, le champ de pression est alors calculé seulement pour la ou les phases couvrant la durée du tir.

Le tir HIFU est ensuite considéré comme étant une succession de tirs HIFU élémentaires sur les différentes phases du cycle. Si le tir HIFU est synchronisé sur une phase, il est considéré ON pendant la phase et OFF le reste du temps.

Le tir HIFU débute lorsque le milieu M_b entre en phase P_1 . Deux champs de température $Temp_{1,f}$ et de dose thermique $Dos_{1,f}$ sont alors calculés en utilisant le champ de pression Pr_1 et le milieu de propagation MP_1 correspondant à la phase P_1 . A la fin de la phase P_1 et donc du tir HIFU élémentaire, les matrices de déplacement $DX_{1,2}$, $DY_{1,2}$, $DZ_{1,2}$ sont alors appliquées aux champs $Temp_{1,f}$ et $Dos_{1,f}$. On obtient alors les champs $Temp_{2,d}$ et $Dos_{2,d}$ décrivant l'état thermique des tissus en phase P_2 juste avant application du deuxième tir HIFU élémentaire. A partir de ces champs, les nouveaux champs $Temp_{2,f}$ et $Dos_{2,f}$ sont calculés à l'aide du champ de pression Pr_2 et du milieu de propagation MP_2 correspondant à la phase P_2 . A la fin de P_2 et donc du tir HIFU élémentaire, les matrices de déplacement $DX_{2,3}$, $DY_{2,3}$, $DZ_{2,3}$ sont alors appliquées aux champs $Temp_{2,f}$ et $Dos_{2,f}$ permettant d'obtenir les champs $Temp_{3,d}$ et $Dos_{3,d}$ décrivant l'état thermique des tissus au début de la phase suivante. Les calculs sont ainsi itérés sur toute la durée du tir HIFU. La Figure 4-1 résume les différentes étapes de ces calculs.

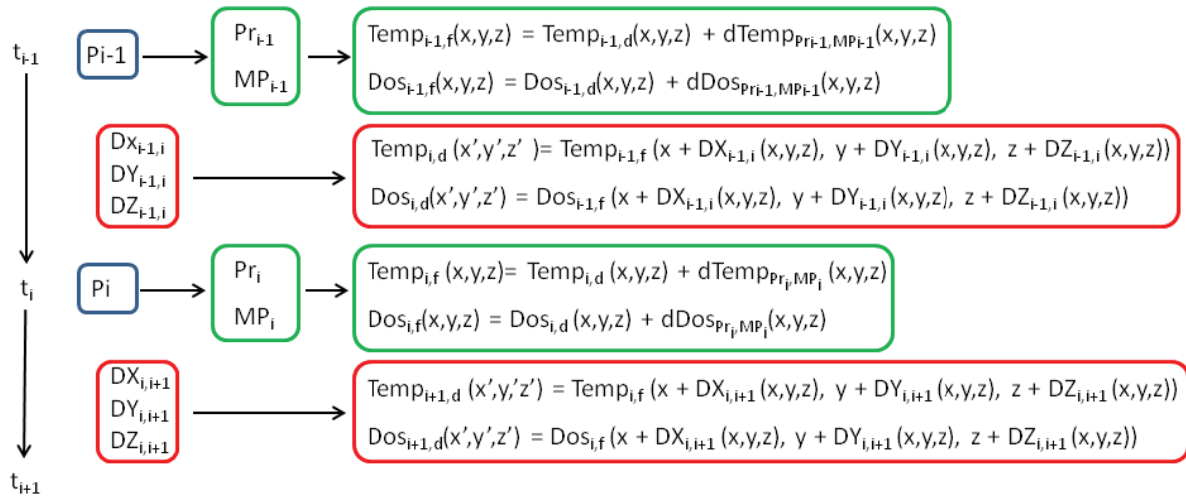


Figure 4-1 : Méthode de calcul des champs de température et de dose thermique dans un milieu dynamique

Cette méthode de calcul a été implémentée dans le programme Ablasim utilisé précédemment. Les calculs des champs de pression, de température et de dose thermique ont été parallélisés à l'aide du langage OpenMP pour diminuer le temps de calcul.

1.2.2 Estimation du mouvement 3D de l'oreillette gauche à partir de données patient 4D par fitting d'ellipsoïde

La cible principale du traitement de la FA est l'OG. Le développement d'un algorithme calculant précisément le mouvement 3D d'un organe complexe tel que l'OG nécessite une étude approfondie des techniques de traitement d'image et un temps de développement relativement long. Afin d'avoir une idée générale de l'influence du mouvement de l'OG sur la formation des lésions, nous avons souhaité, dans un premier temps, développer une méthode d'estimation du mouvement de l'OG dans son ensemble, à partir de données cliniques 4D.

Le principe de cette méthode est de venir ajuster une forme (fitting) dont les caractéristiques géométriques sont connues, à l'intérieur de l'OG pour chaque phase connue du mouvement. Les transformations subies par cette forme entre chaque phase sont ensuite déterminées. De là on en déduit le déplacement de tout point de la forme entre chaque phase. Finalement une interpolation linéaire du champ de déplacement est réalisée dans le volume de départ incluant l'OG en considérant que les déplacements sont nuls aux bords du volume.

La forme choisie pour le fitting est l'ellipsoïde. En effet, hormis au niveau des VP, l'OG présente une forme oblongue adaptée à l'ajustement d'un ellipsoïde (Figure 4-2).

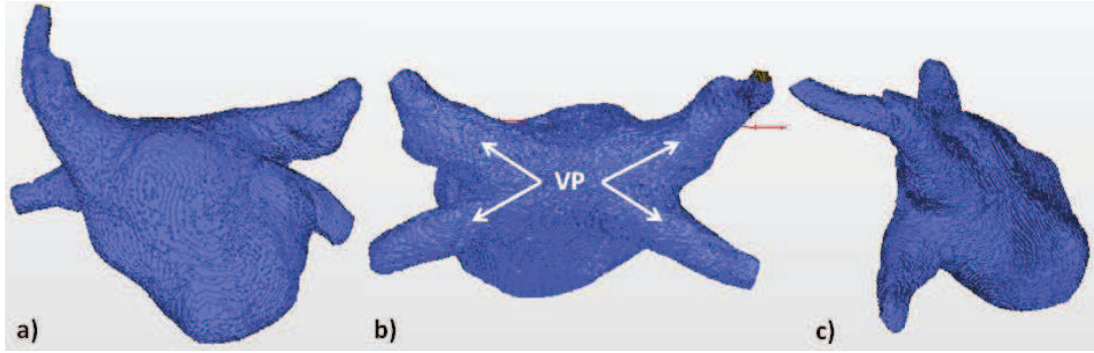


Figure 4-2 : Représentation 3D de l'oreillette gauche obtenue par segmentation de données patient : a) Vue du dessus ; b) Vue postérieure (VP : veines pulmonaires) ; c) Vue de droite.

Les 3 demi-axes de l'ellipsoïde permettent de décrire des déformations de type contraction/dilatation subies dans les 3 directions de l'espace. Au total, les transformations subies par un ellipsoïde peuvent être décrites à l'aide de 9 composantes : les coordonnées (x_0, y_0, z_0) du centre O de l'ellipsoïde, les demi-axes a, b, c respectivement sur les axes x, y et z et les angles de rotation α, β, γ autour des axes x, y et z (Figure 4-3). Pour la suite des travaux α l'angle de rotation autour de x est considéré comme étant nulle pour privilégier les phénomènes de contraction/dilatation plus représentatifs du mouvement de l'OG.

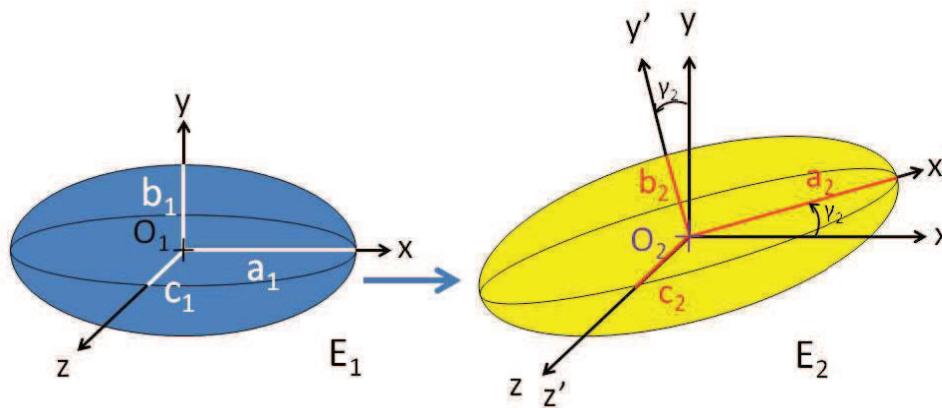


Figure 4-3 : Description des composantes de l'ellipsoïde E lors d'un changement de phase comprenant une translation, une dilatation et une rotation autour de l'axe z .

Soient I_1 et I_2 les positions respectives d'un point appartenant à un ellipsoïde E observé au cours de deux phases distinctes P_1 et P_2 . En considérant que la rotation α autour de l'axe principal x de E est nulle, I_2 peut être déterminée à partir de I_1 selon la relation suivante :

$$I_2 = \left(R_y(-\beta_2) * R_z(-\gamma_2) \right) * \begin{bmatrix} \frac{a_2}{a_1} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{b_2}{b_1} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{c_2}{c_1} \end{bmatrix} * \left(R_z(\gamma_1) * R_y(\beta_1) \right) * (I_1 - O_1) + O_2 \quad \text{Équation 4-I-1}$$

Pour déterminer le déplacement des points de l'ellipsoïde, on préfère cependant partir de I_2 et calculer I_1 afin de s'assurer que tous les déplacements des points de l'ellipsoïde d'arrivée soient calculés. La relation précédente devient alors :

$$I_1 = (R_Y(-\beta_1) * R_Z(-\gamma_1)) * \begin{bmatrix} \frac{a_1}{a_2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{b_1}{b_2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{c_1}{c_2} \end{bmatrix} * (R_Z(\gamma_2) * R_Y(\beta_2)) * (I_2 - O_2) + O_1 \quad \text{Équation 4-I-2}$$

Le fitting de l'ellipsoïde dans le volume de départ est réalisé en faisant varier les 8 composantes décrivant la position et la forme de l'ellipsoïde (α étant nulle) 3 par 3. Pour chaque triplet, l'erreur entre la position et la forme de l'ellipsoïde et celles de l'OG est calculée. Cette erreur est ensuite minimisée jusqu'à ce qu'un plateau soit atteint. Un nouveau triplet est alors choisi et le calcul est réitéré. L'ajustement est terminé lorsqu'à chaque changement de triplet, l'erreur converge vers une même valeur minimale.

Une fois l'ajustement terminé, la relation précédente permet de déterminer le champ de déplacement de l'ellipsoïde. Ce champ de déplacement est finalement interpolé linéairement dans le volume de départ incluant l'OG mais aussi l'œsophage et les autres tissus adjacents. Cette interpolation est réalisée en considérant que le déplacement est nul à l'infini donc aux bords du volume mais aussi dans l'œsophage où la sonde est fixée en position.

1.2.3 Simulations de lésions simples dans un milieu dynamique

Afin de valider les différents algorithmes, des essais sont réalisés sur un milieu dynamique défini manuellement. Ce milieu est composé d'un œsophage, de graisse et d'une cavité dont la paroi est du tissu cardiaque de 4 mm d'épaisseur. L'intérieur de la cavité est rempli de sang. Les caractéristiques des tissus utilisés sont les mêmes que celles définies dans le chapitre précédent. La cavité modélisée est une forme composée de 3 sphères côte à côte, se chevauchant. Cette forme a été choisie pour sa forme oblongue proche de l'ellipsoïde ainsi que pour ses creux et ses bosses qui peuvent constituer des pièges pour l'algorithme de fitting en créant des minima locaux et permettre ainsi de tester la fiabilité de l'algorithme de fitting. Un cycle est défini à partir de quatre phases illustrées sur la Figure 4-4. Une contraction de 6% est appliquée entre P1 et P2, soit une contraction de 4 mm sur la longueur et d'1 mm sur la largeur. Puis une rotation de 0,2 rad ($\approx 12^\circ$) est réalisée autour de l'axe z, défini sur la Figure 4-3, entre P2 et P3. Une dilatation de 6% et une rotation dans le sens opposé sont enfin réalisées respectivement entre P3 et P4 et entre P4 et P1 pour permettre un retour à l'état défini dans la phase P1. Les amplitudes de mouvement utilisées sont faibles pour s'approcher des valeurs atteintes lors d'un véritable mouvement cardiaque.

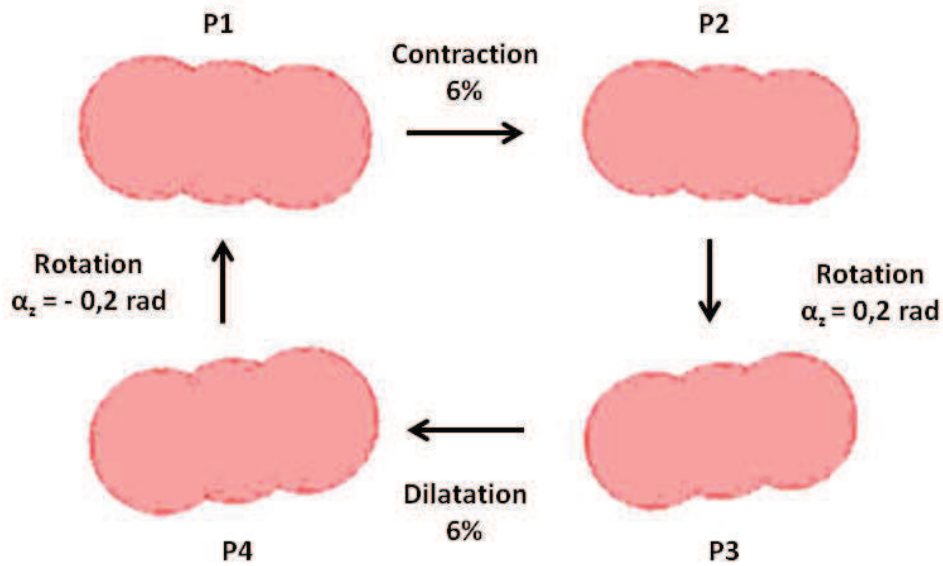


Figure 4-4 : Définition des quatre phases du cycle de la cavité

Après fitting de l'ellipsoïde, les champs de déplacement sont calculés pour deux configurations du milieu. La première configuration place la paroi postérieure de la cavité à 4 mm de l'œsophage. Cette configuration proche de l'œsophage est comparable à celle de l'OG. La proximité de l'œsophage qui est fixe limite le déplacement des tissus interposés entre la cavité et l'œsophage. Une deuxième configuration, où la paroi postérieure de la cavité est située à 22 mm de l'œsophage, a été testée pour mieux visualiser l'influence du mouvement des tissus sur la lésion finale. L'interpolation 3D du champ de déplacement entre l'ellipsoïde et les bords du milieu, est réalisée de façon itérative en augmentant progressivement la résolution spatiale pour diminuer les ressources nécessaires pour le calcul. Pour la première configuration, un tir de 4 s est réalisé à 31 mm de profondeur à une intensité acoustique surfacique de $6,6 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$. La lésion obtenue en dynamique est alors comparée à celle obtenue en considérant la cavité statique et à l'état P1. Pour la deuxième configuration, un tir de 8 s est réalisé à 49 mm de profondeur à une intensité acoustique surfacique de $9,9 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$. Comme pour la première configuration, la lésion obtenue en dynamique est alors comparée à celle obtenue en considérant la cavité statique et à l'état P1. Une lésion est de plus réalisée en mode synchronisé sur la phase P1 pour comparaison. L'intensité acoustique utilisée est identique. Le tir de 8 s est divisé en tirs de 0,25 s correspondant à la durée de la phase P1. Un temps OFF de 0,75 s est appliqué entre les tirs de 0,25 s. La durée totale du tir est donc de 8 s ON et 24 s OFF.

I.3 Résultats

Un ellipsoïde a pu être ajusté avec succès à l'intérieur de la cavité pour les 4 phases définies (Figure 4-5).

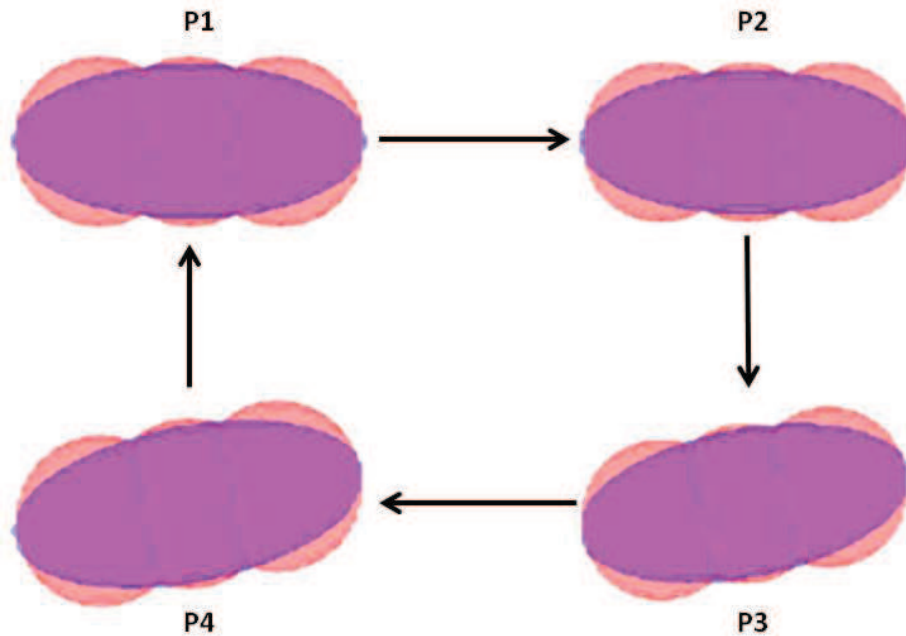


Figure 4-5 : L'ellipsoïde est inscrit dans la cavité pour les 4 phases définies

Les champs de déplacements du milieu ont été déterminés par interpolation linéaire des champs de déplacement de l'ellipsoïde. Les champs de déplacement obtenus correspondent aux transformations appliquées à la cavité (Figure 4-6). Cependant, le déplacement absolu maximum calculé par l'algorithme était sous-estimé avec en moyenne une erreur de 12 % par rapport au maximum attendu.

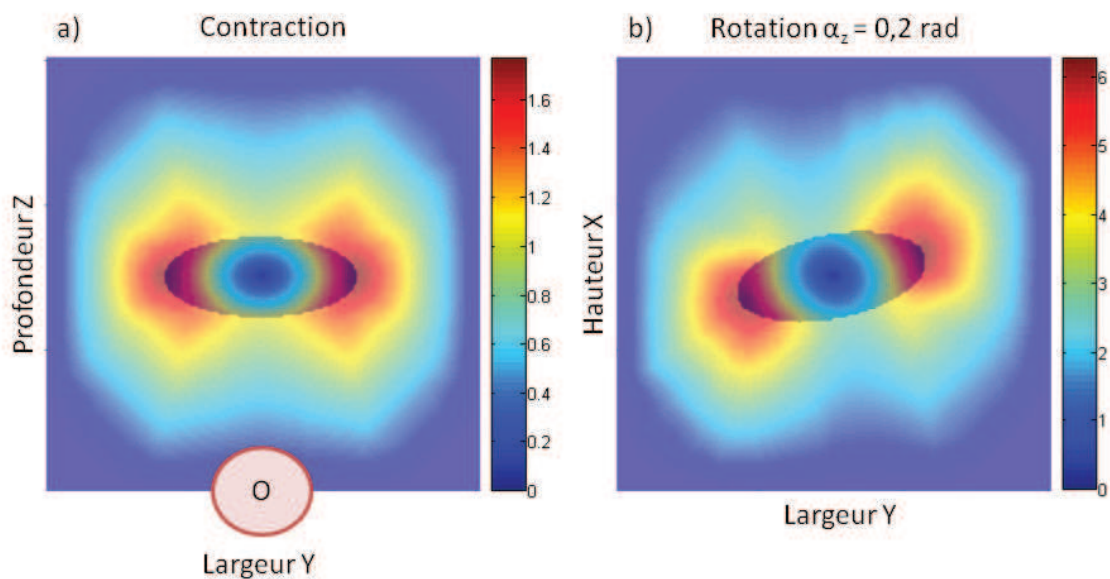


Figure 4-6 : Exemples de champs de la norme du déplacement obtenus par interpolation du champ de déplacement de l'ellipsoïde : a) Mouvement de contraction entre P1 et P2. L'œsophage O est représenté en rose. L'ellipsoïde est représenté à l'état P2. ; b) Mouvement

de rotation entre P2 et P3. Plan parallèle à l'œsophage comprenant le centre de l'ellipsoïde. L'ellipsoïde est représenté à l'état P3.

Le rapprochement de la cavité vers l'œsophage implique une décroissance rapide du déplacement absolu entre la cavité et l'œsophage (Figure 4-7). Le déplacement absolu maximal reste inchangé.

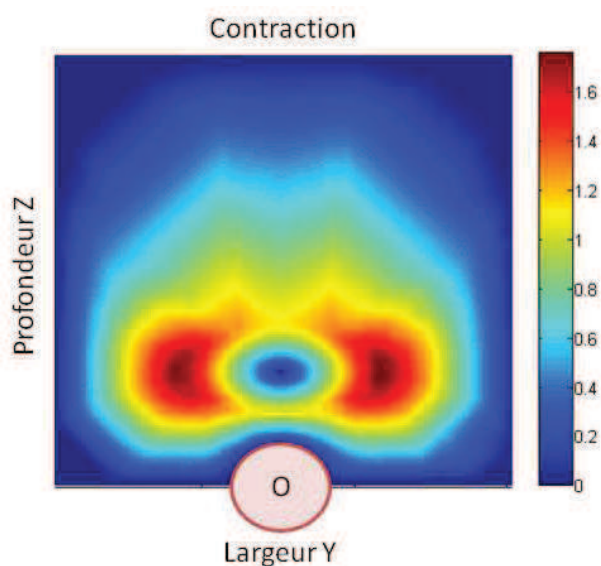


Figure 4-7 : Champ de la norme du déplacement obtenu par interpolation du champ de déplacement de l'ellipsoïde lors de la contraction de la cavité entre P1 et P2. L'œsophage O est représenté en rose

Dans cette configuration où la cavité est proche de l'œsophage, on réalise un tir HIFU dans la paroi de la cavité (Figure 4-8). En statique la lésion obtenue a un volume $0,052 \text{ cm}^3$. Elle est de plus incluse dans l'épaisseur de la paroi. En dynamique, la lésion obtenue a un volume $0,066 \text{ cm}^3$ et la dose thermique est plus forte. Elle a de plus tendance à déborder dans la graisse. Pour rappel, dans notre modèle, la graisse est plus atténuante que le tissu cardiaque afin de se placer dans la configuration la plus défavorable possible lors d'un traitement HIFU et ainsi pouvoir visualiser le risque de lésion secondaire sur les tissus adjacents. Le mouvement de la cavité comprend 2 phases où une rotation de $0,2 \text{ rad}$ autour de l'axe z est appliquée à la cavité. Lors du tir HIFU, la distance focale et la position de la sonde sont fixées. La rotation de la cavité entraîne la réalisation du tir HIFU dans la graisse plutôt que dans le tissu cardiaque pendant la moitié du cycle. La graisse étant plus de 2 fois plus atténuante que le myocarde, une lésion s'y crée alors plus facilement. Le mouvement entraîne de plus un élargissement de la lésion.

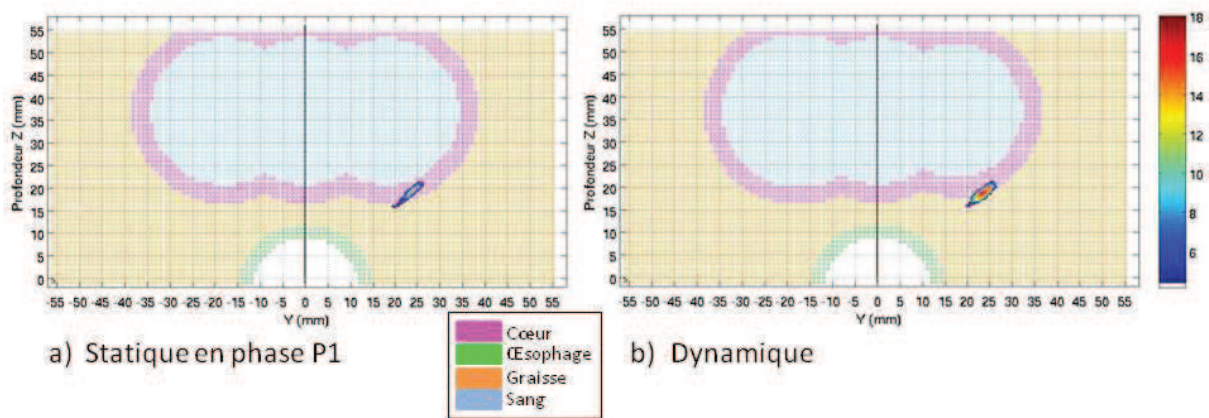


Figure 4-8 : Coupes transversales du milieu montrant les lésions obtenues lorsque la cavité est proche de l'œsophage : a) Tir réalisé en statique ; b) Tir réalisé en dynamique.

Dans la deuxième configuration, le volume de la lésion obtenue en statique est de $0,22 \text{ cm}^3$. Celui de la lésion obtenue en dynamique est de $0,126 \text{ cm}^3$. Enfin celui de la lésion obtenue en mode synchronisé est de $0,037 \text{ cm}^3$. Comme prévu, le mode synchronisé nécessite un apport d'énergie plus important pour générer une lésion équivalente à celle obtenue en statique. L'étude des coupes transversales du milieu montre qu'en mode synchronisé aucune lésion n'est générée au niveau de la tache focale (Figure 4-9a). Elle est en fait générée hors plan dans la graisse où l'atténuation est plus importante (Figure 4-9b).

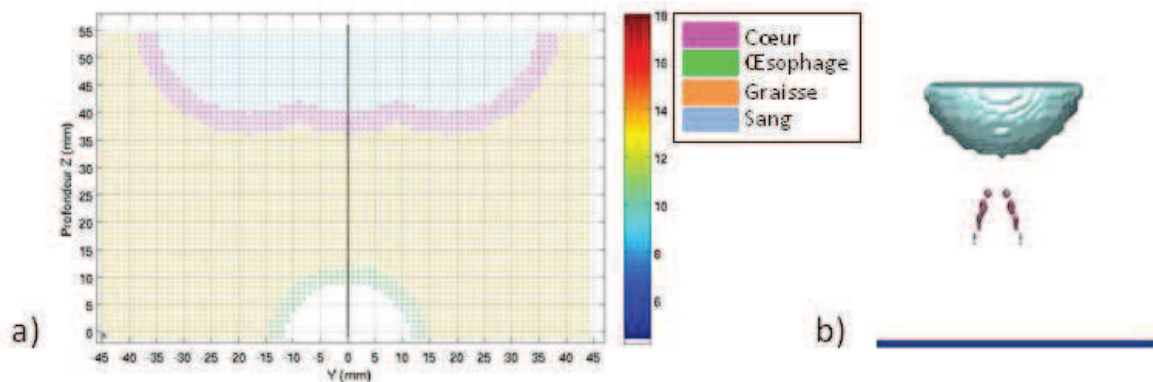


Figure 4-9 : Lésion obtenue en simulation suite à un tir synchronisé sur la phase P1 : a) Coupe transversale du milieu montrant l'absence de lésion au niveau de la tache focale, b) Représentation 3D de la lésion qui s'est formée dans la graisse (non représentée). L'œsophage est représenté en bleu marine. Seul l'intérieur de la cavité rempli de sang est représenté en bleu clair. La lésion est représentée en violet.

En dynamique la lésion s'est formée dans la graisse juste à côté de la paroi myocardique qui était visée (Figure 4-10).

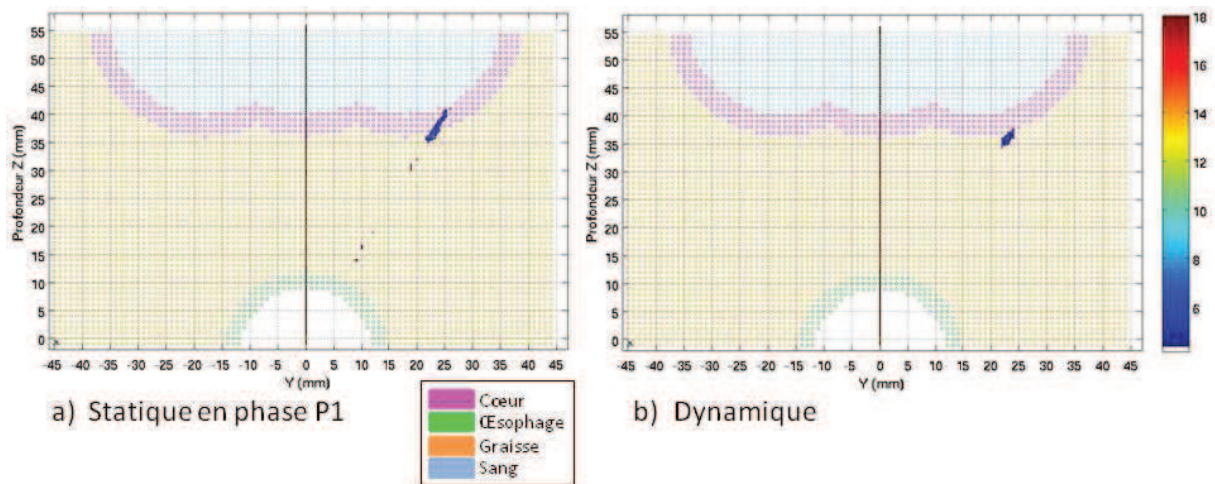


Figure 4-10 : Coupes transversales du milieu montrant les lésions obtenues lorsque la cavité est loin de l'œsophage : a) Tir réalisé en statique ; b) Tir réalisé en dynamique.

L'analyse en 3D de la lésion en statique montre qu'elle commence à apparaître au bout de 3,25 s de tir dans la graisse (Figure 4-11). A 4,25 s une lésion apparaît dans la paroi cardiaque puis elle s'étend progressivement dans la graisse. La lésion en dynamique ne commence à se former qu'au bout de 5,25 s de tir, dans la graisse et n'atteint jamais la paroi cardiaque. Il apparaît donc que le mouvement ralentit la formation de la lésion et l'empêche de se former dans le tissu le moins atténuant.

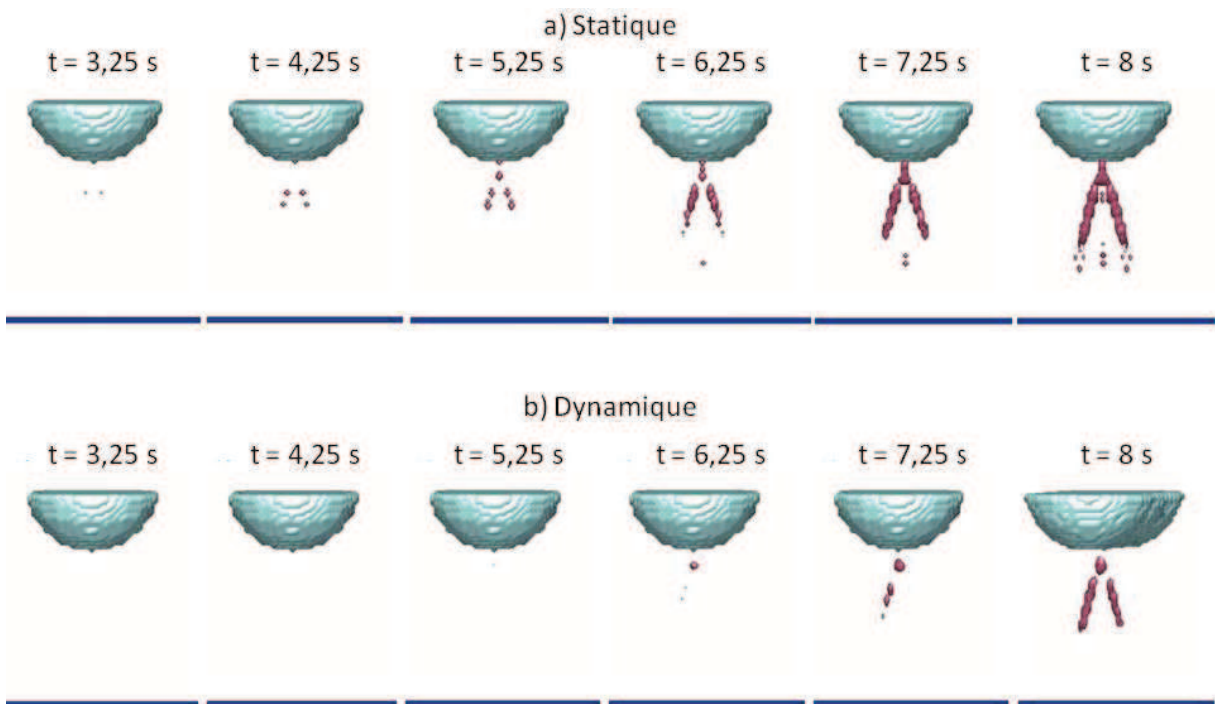


Figure 4-11 : Représentation 3D de la formation de la lésion au cours du temps dans le milieu, en orientation sagittale : a) Lésion obtenue en statique en phase P1 ; b) Lésion obtenue en dynamique. L'œsophage est représenté en bleu marine. Seul l'intérieur de la cavité rempli de sang est représenté en bleu clair. La lésion est représentée en violet.

I.4 Discussion

Le but de cette étude était de valider la méthode de simulation de lésions HIFU dans un milieu dynamique dont le mouvement est défini à partir de données 4D. La méthode d'estimation du mouvement par fitting d'ellipsoïde a été testée sur un fantôme numérique. Un ellipsoïde a pu être ajusté dans le fantôme sur chaque phase de son cycle. Le déplacement de tout point de l'ellipsoïde au cours du cycle en a été déduit. Le champ de déplacement de l'ensemble du milieu a été déterminé par interpolation du champ de déplacement de l'ellipsoïde. Cette méthode d'interpolation 3D s'avère consommatrice de ressources et de temps de calcul. Elle manque de plus de précision. Cependant le champ de déplacement obtenu a permis de simuler la réalisation de lésions HIFU dans un milieu dynamique. Les résultats obtenus montrent l'influence du mouvement sur la qualité de la lésion et sont conformes qualitativement aux résultats attendus. La méthode de calcul de la dose thermique en milieu dynamique a ainsi pu être validée. La méthode d'estimation du mouvement par fitting d'ellipsoïde permet d'estimer de façon générale le mouvement de la cavité et d'en étudier les conséquences sur la formation d'une lésion dans le milieu.

L'application de cette méthode dans un milieu anatomique réaliste est en cours. Un ellipsoïde a pu être ajusté dans l'OG de l'individu sur plusieurs phases du cycle. L'algorithme d'interpolation 3D du mouvement doit cependant être optimisé afin de pouvoir obtenir des champs de déplacement suffisamment résolus.

Dans le même temps une nouvelle méthode d'estimation du mouvement des tissus est en cours d'évaluation. Son principe est de calculer le champ de déformation permettant de recalculer élastiquement les volumes de 2 phases consécutives du cycle cardiaque (Sandoval et al. 2013). Cette méthode permet d'obtenir de façon précise le déplacement des points appartenant au contour des structures.

I.5 Conclusion

Le mouvement cardiaque est un mouvement 3D complexe et rapide. Dans ce chapitre, des outils ont été développés pour étudier l'influence de ce mouvement sur la formation des lésions HIFU, ce mouvement étant défini à partir de jeux de données 4D. Des simulations sur fantôme numérique ont permis de visualiser l'influence d'un mouvement 3D sur la formation des lésions HIFU. Des simulations utilisant ces outils, dans un milieu anatomique réaliste et dynamique sont en cours. Dans le même temps, une nouvelle méthode plus précise d'estimation du mouvement 3D des tissus par recalage élastique est en cours d'évaluation.

L'étude numérique de l'influence du mouvement cardiaque sur la formation de lésions HIFU est donc en cours. Des essais *in vivo* ont aussi été réalisés afin de mieux appréhender l'influence du mouvement sur les lésions HIFU et à terme pouvoir valider le modèle numérique.

II. Réalisation de lésions HIFU transœsophagiennes dans le myocarde : essais précliniques *in vivo* sur le modèle porcin

II.1 Introduction

Suite aux expérimentations *ex vivo* et aux différentes simulations numériques, une première série d'expérimentations précliniques *in vivo* sur l'animal a été réalisée, afin de montrer la faisabilité de générer des lésions HIFU transœsophagiennes dans le myocarde sous guidage échocardiographique. Pour atteindre cet objectif, il s'agissait de mettre en place une procédure expérimentale complète de traitement avec le prototype de sonde HIFU développé dans cette thèse. Tout d'abord, il s'agissait de valider la méthode d'insertion de la sonde sur l'animal vivant. Le diamètre de la sonde (18 mm) étant plus gros que celui d'un gastroscopie classique (10 mm environ) et la sonde étant rigide, le risque de perforation œsophagienne est réel et serait fatal. Ensuite, les poumons remplis d'air ayant créé des artéfacts sur les images ETO de l'expérimentation sur bloc cœur/poumon/œsophage, il était important de s'assurer de la visibilité de l'ensemble des cavités cardiaques à l'ETO chez le cochon. L'OG en particulier devait être visible et devait en plus se situer à une distance comprise dans la plage de focalisation de la sonde. Enfin, si la paroi postérieure de l'OG n'était pas atteignable, il fallait être en mesure de cibler d'autres régions du cœur, peu mobiles ou d'épaisseurs suffisantes pour faciliter l'obtention d'une lésion HIFU pour la preuve de concept.

II.2 Protocole

Afin d'évaluer la faisabilité d'un traitement HIFU transœsophagien *in vivo* sur des cœurs comparables en dimension aux cœurs humains et afin d'éviter tout risque de perforation œsophagienne avec notre sonde rigide, le modèle animal choisi pour cette expérimentation est le porc charcutier d'environ 90 kg. L'expérimentation est réalisée sur cinq porcs à l'Institut Claude Bourgelat-Biovivo (Marcy l'Etoile, France) après acceptation du protocole par le comité d'éthique de VetAgro Sup (Marcy l'Etoile, France).

L'animal est mis à jeun 24 heures avant le traitement. L'anesthésie est réalisée par injection intra-musculaire d'Azaperone (Stressnil®, Lilly France, Neuilly sur Seine, France) (2 mg/kg), d'Atropine (0,04 mg/kg) puis de Tiledatime-Zolazepam (Zoletil® 100 mg, Virbac, Carros, France) (5 mg/kg). Après intubation, l'entretien de l'anesthésie est réalisé à l'aide d'Isoflurane 2% gazeux. La ventilation de l'animal est assurée à l'aide d'un respirateur avec monitoring ventilatoire (Alpha 100, Minerve, Esternay, France). L'analgésie est entretenue par injection de morphine (0,1 mg/kg) toutes les 3 heures pendant l'opération. Un monitoring des constantes de l'animal (fréquence cardiaque, Electrocardiogramme, saturation en oxygène, température corporelle) est assuré en temps réel à l'aide d'un moniteur multiparamétrique Lucon M20 (Mediana, Gangwon-do, Corée). Un défibrillateur non automatique est mis à disposition en cas d'arrêt cardiaque de l'animal. A l'issue de l'opération, l'euthanasie est réalisée par injection intramusculaire de Zolétil (5 mg/kg) et par injection intraveineuse de Doléthol ND (Vetoquinol SA, Lure, France) (1 mL/kg).

II.3 Matériel

L'insertion de la sonde est réalisée sous guidage endoscopique à l'aide d'un vidéo-gastroscope (GIF-Q145, Olympus, Tokyo, Japon) relié à une colonne d'endoscopie (CLV-U20 + CV-140, Olympus, Tokyo, Japon) (Figure 4-12). Un bras pneumatique (Endoboy® 02-1030, Mikroland-Endobloc, Odival, France) relié à un compresseur de laboratoire (CS 25, C.I.F, Buc, France) et sur lequel sont fixées des platines de rotation et de translation assure le maintien en position et le déplacement de la sonde. La sonde est elle-même reliée à un échographe Sonix RP (Ultrasonix, Richmond, BC, Canada), à un amplificateur multivoies (Image Guided Therapy, Pessac, France) piloté par ordinateur et à son système de refroidissement. Deux thermocouples fixés en face arrière du transducteur permettent de contrôler l'élévation en température du transducteur.

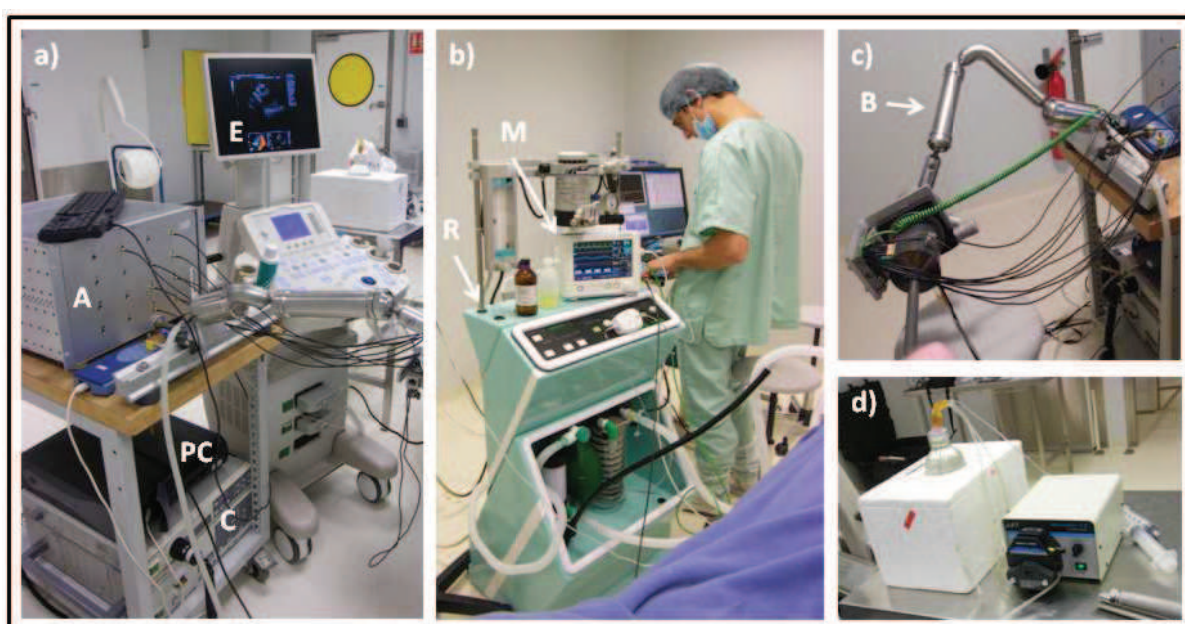


Figure 4-12 : Montage de l'expérimentation : a) Amplificateur multivoies (A), Ordinateur de pilotage de l'ampli (PC), Colonne d'endoscopie (C), Echographe (E) ; b) Monitoring de l'animal : Respirateur (R), Moniteur multiparamétrique (M) ; c) Bras pneumatique (B) sur lequel est fixé la sonde ; d) Système de refroidissement : une bouteille servant de piège à bulles est insérée dans une boîte en polystyrène remplie de glace pilée, une pompe péristaltique assure la circulation de l'eau.

II.4 Méthode

II.4.1 Insertion de la sonde

L'insertion de la sonde est une phase critique de l'expérimentation qui nécessite de réaliser un geste technique très précis. En effet la sonde étant rigide et d'un diamètre supérieur à celui d'un gastroscope classique, des précautions doivent être prises pour ne pas perforer l'œsophage de l'animal et ne pas non plus trop forcer sur la sonde. De plus, le porc possède un diverticule œsophagien (diverticule de Zenker) bien plus grand que le diverticule humain lorsqu'il est présent. Il faut donc s'assurer que la sonde ne butte pas dans le

diverticule. Une procédure d'insertion a donc été mise en place. Dans un premier temps, un vidéo-gastroscope est inséré dans l'œsophage de l'animal afin d'effectuer un repérage des obstacles qui pourraient être rencontrés lors de l'insertion de la sonde. Il s'agit également de descendre un fil guide (RSTF-18-300, Cook, Bloomington, IN) jusque dans l'estomac. La sonde est ensuite insérée dans l'œsophage en suivant le fil guide. Le vidéo-gastroscope est positionné légèrement en arrière de la sonde pour visualiser et guider l'insertion (Figure 4-13).

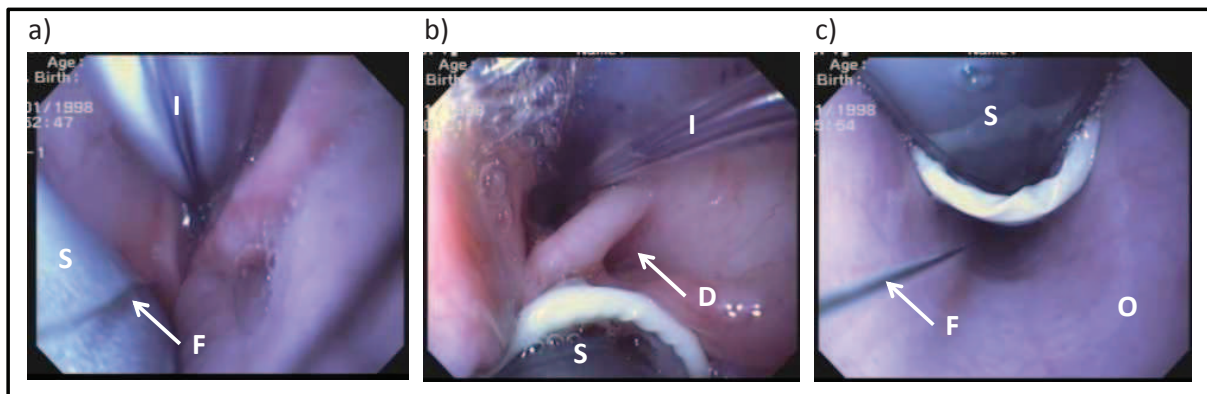


Figure 4-13 : Insertion de la sonde sous guidage endoscopique : a) La sonde est insérée dans l'abouchement de l'œsophage en suivant le fil guide (F : Fil guide, I : Sonde d'intubation, S : Sonde HIFU) ; b) On distingue le diverticule œsophagien juste à côté de l'œsophage dans lequel la sonde est insérée (D : Diverticule œsophagien) ; c) L'endoscope est positionné juste derrière la tête de la sonde dans l'œsophage. On distingue l'extrémité proximale du ballonnet de la sonde en blanc. (O : Œsophage)

II.4.2 Visualisation des cavités cardiaques et repérage des zones à traiter

Une fois la sonde insérée dans l'œsophage, un balayage échographique de l'ensemble du cœur est réalisé en déplaçant la sonde manuellement le long de l'œsophage. Par rapport à l'ETO multiplan classique, le transducteur ETO intégré à la sonde étant fixe, il ne fournit qu'une vue à 0° qui équivaut approximativement à une coupe transversale du cœur (Figure 4-14).

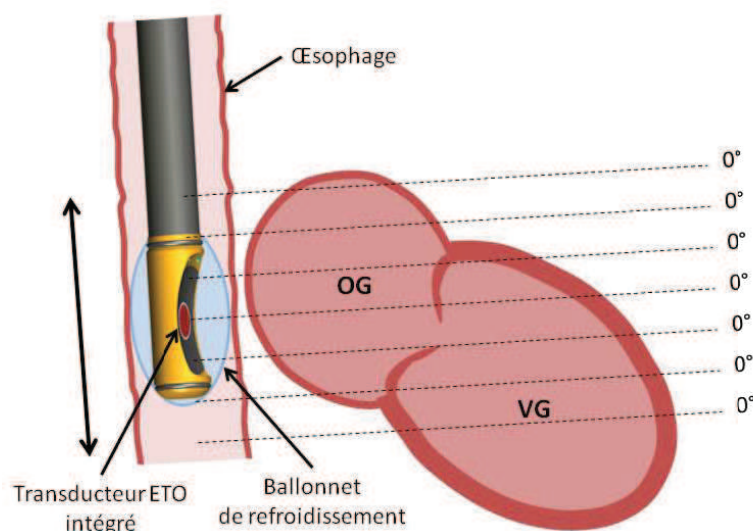


Figure 4-14 : Représentation schématique en coupe sagittale du balayage échographique (OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche)

Le but de cette série d'expérimentations sur 5 porcs était de valider la capacité du dispositif à réaliser des lésions de façon précise dans le tissu cardiaque. Des tirs HIFU ont été réalisés dans différentes régions du cœur visibles à l'échographie, en privilégiant des distances focales proches de la focale naturelle pour maximiser les performances acoustiques de la sonde et limiter les contraintes thermiques et mécaniques sur le transducteur. Le Tableau 4-1 donne les régions ciblées pour chaque porc. Les parois postérieures des cavités n'ont pas été ciblées car trop proches du transducteur. Les veines et artères situées à bonne distance (focale naturelle) n'ont pas été ciblées afin de privilégier l'obtention de lésions dans du tissu musculaire. Le septum interauriculaire (SIA) et le septum interventriculaire (SIV) ont été ciblés en priorité sur les premiers porcs car ce sont les structures les moins mobiles du cœur. Cependant le SIA est une paroi fine sujette au refroidissement provenant des flux sanguins circulant dans l'OD, l'OG voire aussi dans l'aorte située à proximité.

	OD	OG	VG	SIA	SIV
P1	+				+
P2				++	
P3		+		+	
P4	+	+			
P5		++	+		

Tableau 4-1 : Localisation des tirs HIFU pour chaque porc (P1 à P5). Un + correspond à une zone ciblée. (OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche, SIA : septum interauriculaire, SIV : septum interventriculaire)

II.4.3 Réalisation des tirs HIFU

L'ensemble des lésions a été réalisé à une puissance électrique transmise de 2,7 W par anneau en moyenne, soit une intensité acoustique surfacique de $9 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$ pour un tir à focale naturelle correspondant à une intensité acoustique de $4500 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$ au foyer dans l'eau. Les paramètres d'exposition des différentes lésions sont résumés dans le Tableau 4-2.

Les lésions élémentaires ont été réalisées à une distance focale comprise entre 31 et 49 mm. Les lésions élémentaires sont juxtaposées, suivant la configuration anatomique de la zone à traiter et sa mobilité, par rotation de 2° ou translation de 2 mm de la sonde dans l'œsophage. Les temps ON de tir ont été volontairement limités à 4 s en début de protocole pour préserver la sonde. Les analyses macroscopiques des lésions obtenues sur les premiers porcs nous ont conduits à augmenter progressivement les durées d'exposition pour retrouver des configurations de tirs proches des expérimentations *ex vivo* sur bloc Cœur/Poumons/Œsophage (CPO) et accroître la taille des lésions. Les temps de pause, appelés temps OFF, sont définis en fonction du temps nécessaire pour que le transducteur retrouve sa température initiale.

	Durée d'exposition / L_{elem}	OD		OG		VG		SIA		SIV	
		Nb L_{elem}	F (mm)	Nb L_{elem}	F (mm)	Nb L_{elem}	F (mm)	Nb L_{elem}	F (mm)	Nb L_{elem}	F (mm)
P1	20 x (4 s ON/10 s OFF)	5	$31 \leq F \leq 43$								
	20 x (4 s ON/10 s OFF)									9	$40 \leq F \leq 49$
P2	20 x (4 s ON/10 s OFF)							10	$37 \leq F \leq 40$		
	20 x (4 s ON/10 s OFF)							5	40		
P3	20 x (4 s ON/10 s OFF)			5	$33 \leq F \leq 49$						
	20 x (5 s ON/10 s OFF)							16	$35 \leq F \leq 43$		
P4	40 x (5 s ON/10 s OFF)	6	$40 \leq F \leq 45$								
	40 x (5 s ON/10 s OFF)			13	$40 \leq F \leq 49$						
P5	15 x (25 s ON/25 s OFF)			9	40						
	15 x (25 s ON/25 s OFF)			10	40						
	20 x (25 s ON/20 s OFF)					1	40				

Tableau 4-2 : Récapitulatif des paramètres d'exposition utilisés pour les différentes lésions. (L_{elem} : Lésion élémentaire, Nb L_{elem} : Nombre de lésions élémentaires pour réaliser la lésion, F : Distance focale (mm)).

Un dosage à la Troponine I est réalisé par prélèvement sanguin veineux, avant le début des tirs HIFU et en fin d'expérimentation, sur les porcs 1, 2, 3 et 5. La Troponine I permet de détecter la présence de nécrose dans le myocarde, 4 heures après apparition de la nécrose. Ce dosage est couramment réalisé en clinique pour le diagnostic d'infarctus du myocarde ou de myocardite.

II.5 Résultats

II.5.1 Insertion de la sonde

Il est apparu qu'une insertion sans difficulté n'était possible, en position dorsale, sternale ou latérale, qu'à condition de maintenir l'animal légèrement recourbé sur lui-même et d'insérer la sonde avec une inclinaison d'environ 45° par rapport au dos de l'animal (Figure 4-15).



Figure 4-15 : Position de l'animal pour insérer la sonde sans difficulté. La flèche rouge montre le corps de la sonde nettement surélevé par rapport à l'animal. Un support est positionné sous le cou de l'animal pour surélever la tête.

Après analyse macroscopique des œsophages des 5 porcs, aucune perforation n'a été détectée. Cependant des marques superficielles provoquées par de fortes contraintes mécaniques ont été détectées sur les muqueuses. La Figure 4-16 montre les marques observées sur 2 porcs. La forme arrondie du bout de la sonde apparaît clairement sur la Figure 4-16a, à gauche, laissant supposer que la sonde se trouvait en butée dans l'œsophage. La longueur de la marque correspond à la longueur de la tête de la sonde. La Figure 4-16b montre une marque légèrement hémorragique. La muqueuse semble avoir été plissée. Aucun dommage n'a été observé sur la paroi musculuse de l'œsophage.

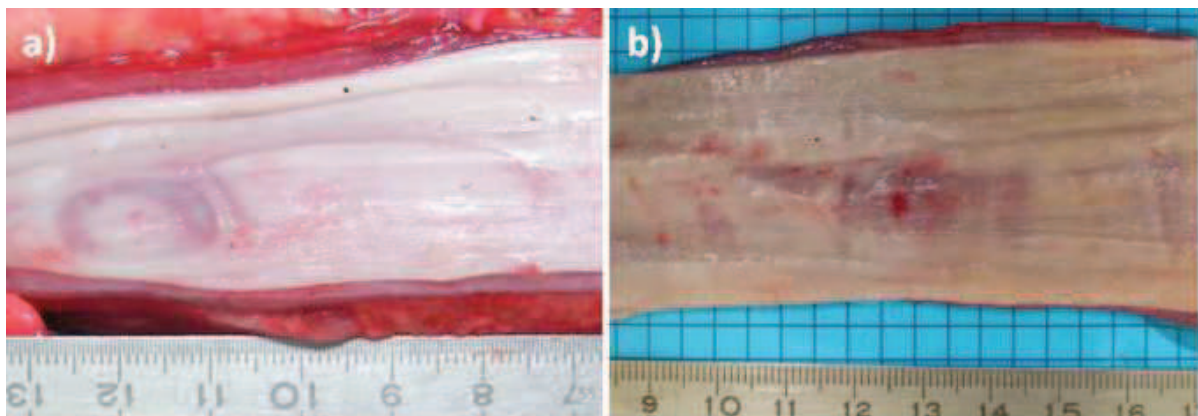


Figure 4-16 : Analyse macroscopique des muqueuses œsophagiennes. Présence de marques provoquées par de fortes contraintes mécaniques. a) Porc n°3. La marque est de la taille de la tête de la sonde. b) Porc n°5.

Des acquisitions CT ont été réalisés sur 2 animaux, les porcs n°2 et 3, à l'aide d'un scanner Brightspeed 16 S (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Royaume-Uni). Le but était d'une part de mieux comprendre l'origine de ces marques mais aussi de mieux appréhender la conformation 3D du système Cœur/Poumons/Œsophage *in vivo* une fois la sonde insérée et apporter un soutien au guidage échographique transœsophagien 2D pour la planification du traitement HIFU. Ainsi sur la Figure 4-17 la sonde rigide dévie l'œsophage de sa trajectoire naturelle. En effet l'œsophage se situe normalement à gauche de la trachée dans sa partie

supérieure puis passe progressivement derrière la trachée. Or, la rigidité de la sonde impose à l'œsophage de passer devant la trachée. Dans le cas du porc n°2 représenté sur la Figure 4-17, l'œsophage est contraint de passer derrière la trachée au niveau de la bifurcation trachéale. Un coude se crée alors au-dessus de la bronche principale gauche (Figure 4-17a). L'œsophage est cependant suffisamment élastique pour que la sonde puisse être insérée à une profondeur permettant de visualiser le cœur (Figure 4-17b).

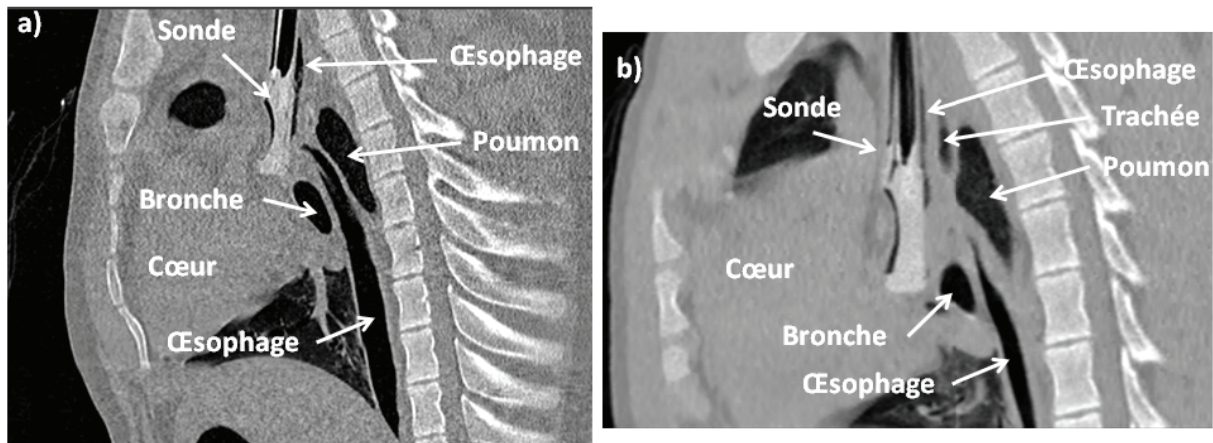


Figure 4-17 : Visualisation sur coupes CT sagittales de la trajectoire de la sonde et de l'œsophage sur le porc n°2. a) La sonde se situe juste au-dessus du cœur. On distingue le coude de l'œsophage au-dessus de la bronche principale gauche. b) L'élasticité de l'œsophage permet d'insérer la sonde suffisamment pour permettre la visualisation des cavités cardiaques supérieures sans perforer l'œsophage.

Pour le porc n°3, la configuration est un peu différente (Figure 4-18). Dans sa partie supérieure, l'œsophage se trouve à droite de la trachée au lieu d'être à gauche (Figure 4-18a). Cependant comme pour le porc n°2, la rigidité de la sonde le contraint à passer progressivement devant la trachée (Figure 4-18b, c, d). Puis, en l'absence de la sonde, l'œsophage reprend sa position normale derrière la trachée (Figure 4-18e, f).

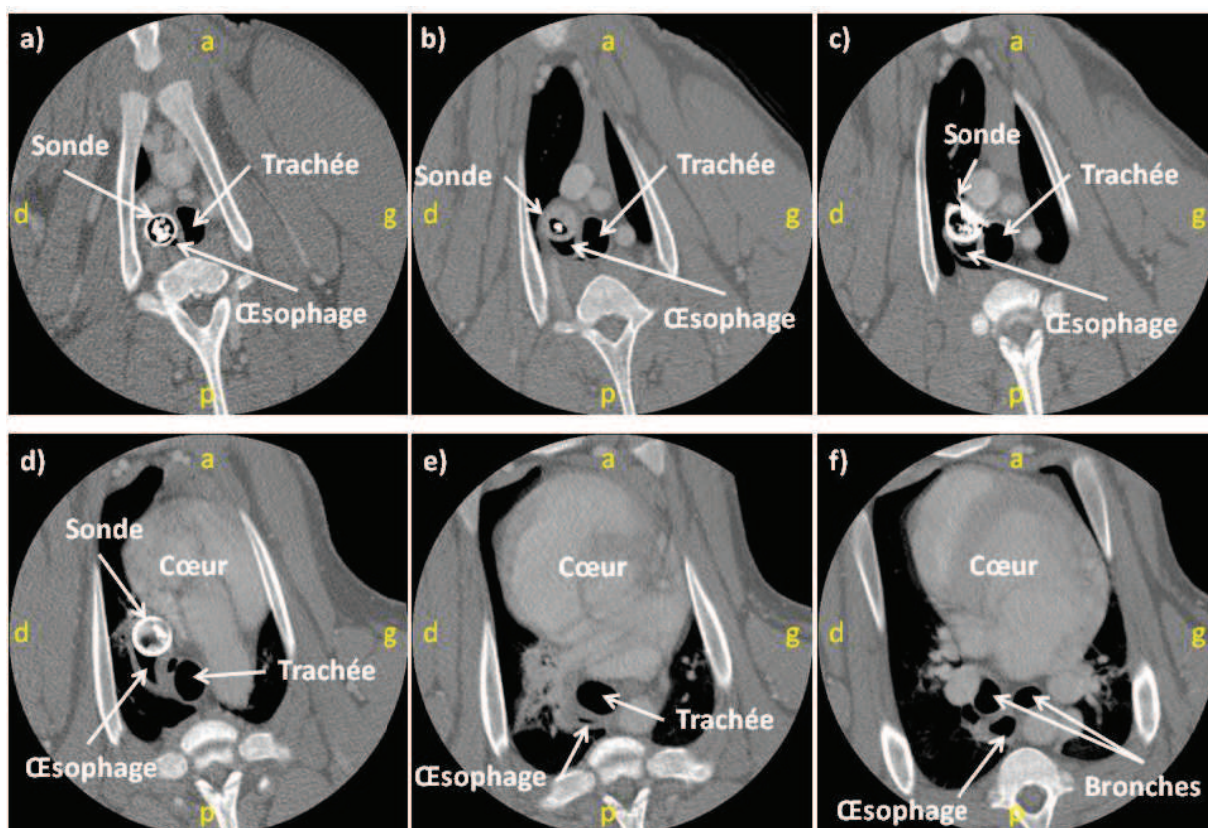


Figure 4-18 : Coupes CT transversales du porc n°3 : a) est la coupe la plus proche de la tête et f) la coupe la plus éloignée.

II.5.2 Visualisation des cavités cardiaques et repérage des zones à traiter

La position dorsale de l'animal est la meilleure pour visualiser les structures cardiaques, les poumons étant plaqués au fond de la cage thoracique. Les quatre cavités cardiaques sont visibles à l'échographie (Figure 4-19). Cependant, chez certains animaux, il arrive que certaines zones du cœur soient masquées par des artéfacts. Ce fut le cas notamment pour le porc n°4 où la paroi latérale de l'OD était masquée ou pour le porc n°5 où toute la partie haute des ventricules n'était pas visible à l'ETO. Ces artéfacts peuvent être causés par des ramifications de bronches se trouvant dans le champ ultrasonore ou par un mauvais couplage ultrasonore entre la sonde et l'œsophage dû à la rigidité de la sonde.

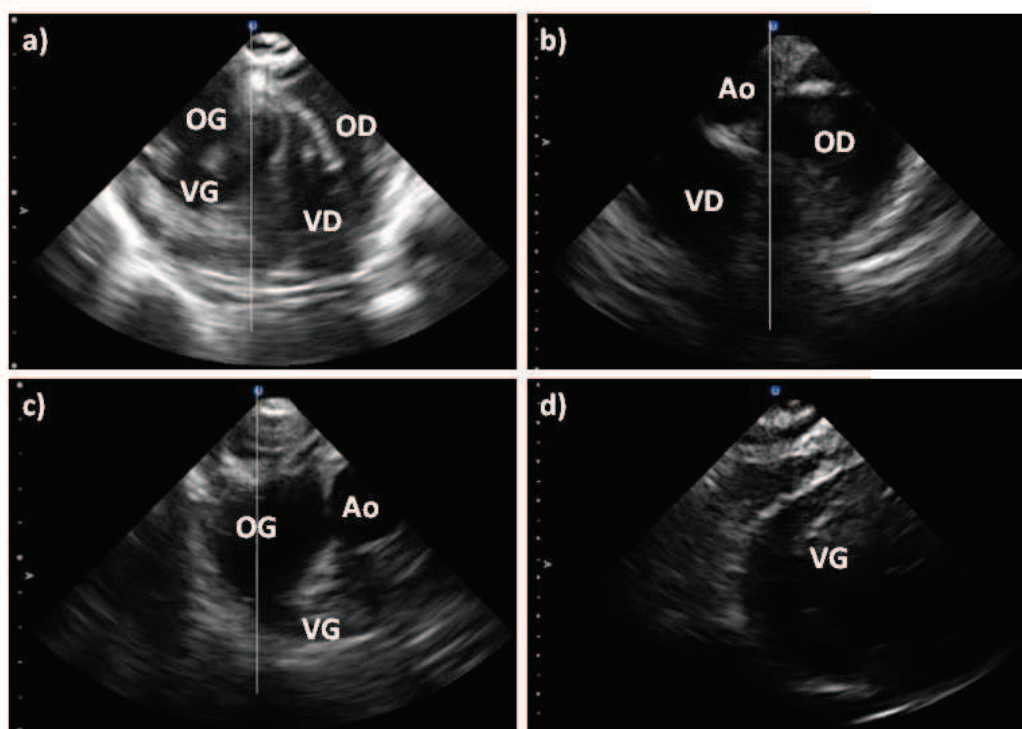


Figure 4-19 : Visualisation des différentes structures cardiaques grâce au transducteur ETO intégré. Le transducteur fournit une image dite à 0°. Les quatre images sont obtenues par translation et par rotation de la sonde à différentes hauteurs du cœur : a) étant l'image la plus proche de la base du cœur et d) la plus proche de l'apex. (Ao : aorte, OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche)

II.5.3 Réalisation des tirs HIFU

Les procédures de traitement HIFU (insertion, planning, exposition HIFU) ont duré en moyenne 7 heures. La procédure de traitement a été tolérée par tous les animaux sur toute la durée de l'intervention. Aucun arrêt cardiaque n'a été constaté durant l'étude et particulièrement durant les expositions HIFU ciblées sur le cœur. Cependant la survenue à 2 reprises d'un bloc de conduction auriculo-ventriculaire (BAV) temporaire a été constatée sur le porc n°2 dix minutes après la fin des tirs sur le SIA (Figure 4-20). Un BAV est un trouble de la conduction électrique entre les oreillettes et les ventricules. Les tirs ayant été réalisés dans une zone pouvant correspondre au nœud auriculo-ventriculaire (NAV), ce BAV peut être la preuve d'un effet électrophysiologique au moins temporaire des tirs HIFU. Chez le porc n°5 on note des épisodes de tachycardies sinusales pouvant être le signe de douleurs chez l'animal consécutives aux tirs HIFU prolongés. Ces épisodes ont été contrôlés par injection de doses de morphine supplémentaires à la posologie habituelle.

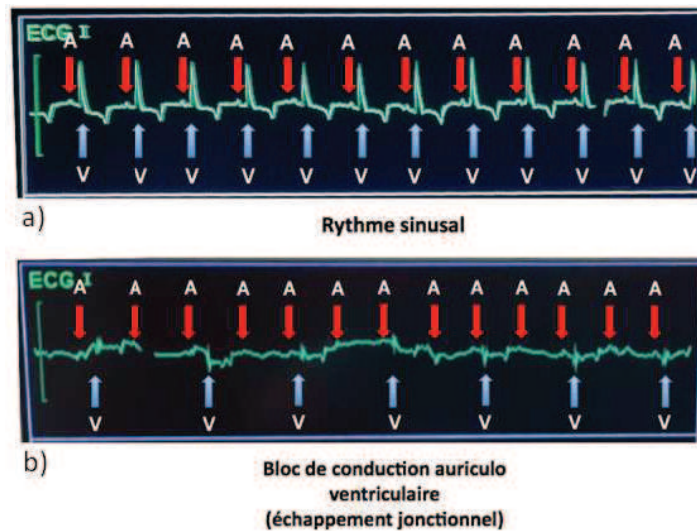


Figure 4-20 : Visualisation du BAV à l'ECG : a) ECG normal obtenu peu de temps avant le BAV, l'animal est en rythme sinusal (A : Onde P caractérisant l'activité des oreillettes, V : Complexe QRS caractérisant l'activité des ventricules) ; b) ECG obtenu lors du BAV, l'influx électrique provenant des oreillettes n'est plus transmis aux ventricules par le NAV, un foyer autonome sous-jacent prend le relais, la fréquence cardiaque diminue)

L'analyse macroscopique est complexe sur les oreillettes. De nombreux types de tissus ayant une teinte, une épaisseur et une texture différentes, se côtoient au sein de cette structure. La présence de lésions est suspectée pour 4 porcs : les 3 premiers et le dernier (Figure 4-21). Ces lésions semblent majoritairement présentes au niveau des SIA et SIV. Macroscopiquement aucune lésion réalisée sur les parois latérales des oreillettes (or SIA, SIV et VG) n'a été retrouvée. Des prélèvements ont été effectués, fixés dans du formol et soumis à des analyses anatomopathologiques par coloration HES. A ce jour, seuls les résultats du premier porc sont connus. Ils font état de dommages biologiques imputables aux expositions HIFU, de nécrose en cours de formation. Le dosage à la Troponine I sur le premier porc n'a pas permis d'établir la présence de nécrose. Les dosages réalisés sur les porcs suivants sont en cours d'analyses et les résultats n'ont pas encore été rendus disponibles à ce jour.

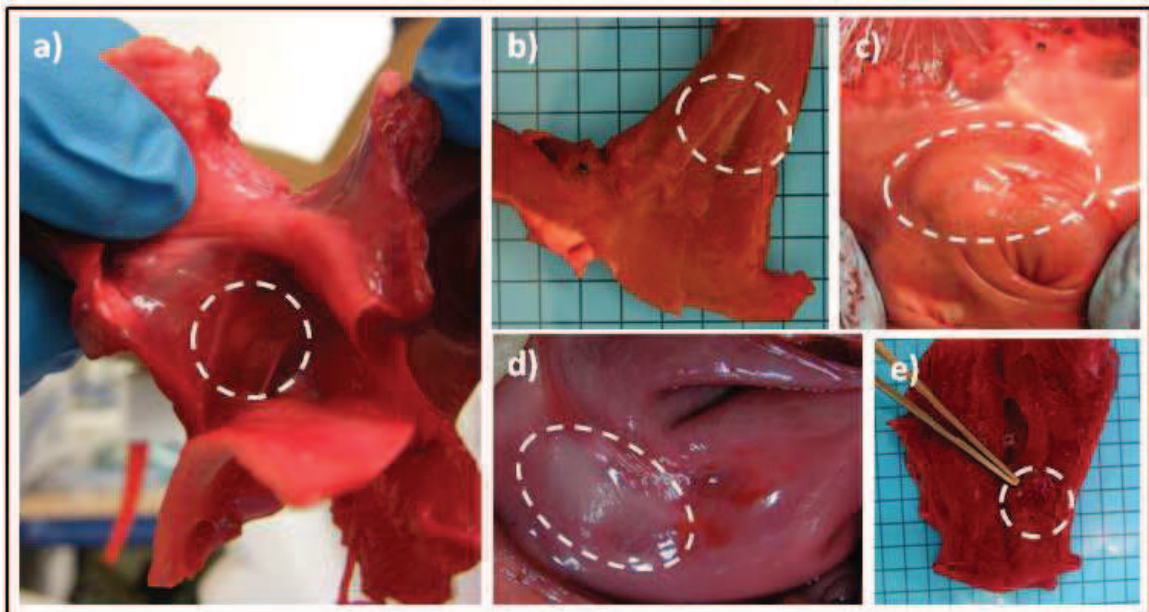


Figure 4-21 : Analyses macroscopiques des lésions : a) SIA du porc n°1 : suspicion de lésion. L'analyse anatomopathologique fait état d'une infiltration inflammatoire, d'une altération fibreuse, b) SIV du porc n°1 : pas de lésion détectée macroscopiquement mais l'analyse anatomopathologique fait état d'une zone de nécrose en cours de formation, c) Suspicion de lésion sur le SIA du porc n°2, d) Suspicion de lésion sur le SIA du porc n°3, d) Suspicion de lésion sur le VG du porc n°5. (Les zones suspectes sont entourées en blanc)

En termes de fiabilité du guidage échographique, les zones présentant potentiellement des lésions correspondent aux zones ciblées excepté pour la lésion détectée sur le SIA. Cette lésion peut être due à une accumulation d'énergie en amont du SIV qui était ciblé. En effet comme le montre la Figure 4-22, le SIA se trouvait sur l'axe acoustique du transducteur HIFU lors des tirs sur le SIV.

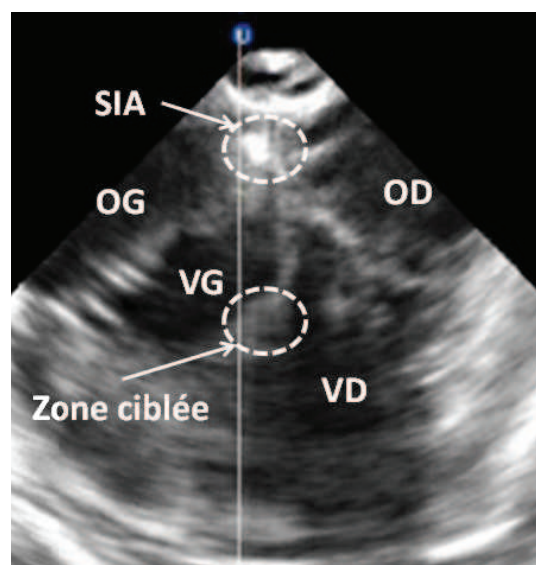


Figure 4-22 : Image échographique du traitement réalisé sur le SIV. Le SIA où la présence d'une lésion est suspectée se retrouve sur l'axe acoustique du transducteur HIFU. (OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, SIA : septum interauriculaire, SIV : septum interventriculaire, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche)

En termes d'innocuité pour l'œsophage, les effets des contraintes mécaniques imposées par la sonde sont importants et se confondent avec les potentiels effets thermiques des HIFU excepté pour le porc n°1. En effet sur l'œsophage de ce porc, une zone centrale saine est visible avec de part et d'autres 2 zones altérées (Figure 4-23). Le diamètre de la zone saine semble correspondre à la taille du trou central du transducteur HIFU. Les deux zones altérées pourraient ainsi correspondre au faisceau HIFU.

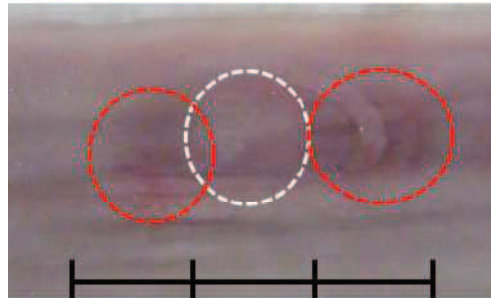


Figure 4-23 : Analyse macroscopique de la lésion obtenue sur l'œsophage du porc n°1. La zone saine est entourée en pointillés blancs. Les deux zones altérées sont entourées en pointillés rouges. Une échelle graduée tous les centimètres est représentée en noir.

II.6 Discussion

Lors de ces expérimentations, la procédure d'insertion de la sonde a pu être validée puisqu'aucune perforation n'a été constatée. Cependant la rigidité de la sonde crée des traumatismes sur l'œsophage et ne permet pas de réaliser un traitement HIFU dans une configuration anatomique réaliste. Les 4 cavités cardiaques ont pu être visualisées. Après repérage à l'ETO des zones à traiter, des dommages biologiques ont pu être induits *in vivo* dans du tissu cardiaque. Cependant, macroscopiquement, aucune nécrose comparable en intensité aux nécroses des expérimentations *ex vivo* n'a été obtenue *in vivo*. Plusieurs explications peuvent être données à ces résultats. Tout d'abord les durées d'exposition HIFU utilisées pour les premiers porcs étaient inférieures à celles utilisées lors des expérimentations sur bloc CPO. L'apport d'énergie était donc peut-être insuffisant pour contrer le refroidissement dû au flux sanguin. De plus les effets du mouvement cardiaque sur la formation des lésions HIFU n'avaient pas encore été quantifiés. Le mouvement peut être à l'origine d'une déperdition d'énergie trop importante par rapport à l'apport d'énergie des tirs HIFU réalisés. Pour le dernier porc, les durées d'exposition HIFU ont été rallongées pour se placer dans des conditions comparables à celles *ex vivo* sur bloc CPO mais n'ont pas donné de résultats plus satisfaisants. Cependant il faut noter que les configurations anatomique et physiologique étaient très certainement différentes lors de ces expérimentations *in vivo* par rapport à celles rencontrées lors du test sur bloc CPO. L'animal d'une part était 3 fois plus gros. La couche de graisse entourant le cœur et l'épaisseur de l'œsophage étaient ainsi peut-être plus importantes *in vivo* qu'*ex vivo*. La perfusion était aussi très différente. De plus aucun tir sur les oreillettes n'avait été réalisé lors de l'expérimentation sur bloc CPO. Les poumons et les bronches ont pu être des obstacles lors de la réalisation des tirs HIFU dans ces cavités *in vivo*.

Le prototype était utilisé au maximum de ces capacités pour ces expérimentations et ne laissait que peu de marge pour augmenter les paramètres d'exposition afin de prendre en compte la dissipation d'énergie rencontrée *in vivo*. Des tests réalisés *ex vivo* suite aux essais *in vivo* ont montré que la sonde ne générait plus suffisamment d'énergie pour réaliser des lésions même *ex vivo*. Les relevés de température de la sonde et de puissances électriques réfléchies mesurées sur les voies de l'amplificateur n'ont pas permis d'identifier un quelconque endommagement de la sonde lors des expérimentations. Il est donc difficile de savoir si l'apport d'énergie réalisé lors des dernières expérimentations était celui attendu.

Le dosage à la Troponine I n'a pas permis d'établir la présence d'une nécrose sur le porc n°1. Cette nécrose n'était peut-être pas suffisante pour être détectée. Le dosage a peut-être aussi été réalisé trop précocement en fin d'expérimentation. En effet, le deuxième prélèvement a été réalisé à peine 4 heures après le premier tir HIFU.

Concernant l'œsophage, l'utilisation d'une sonde souple moins traumatisante devrait permettre de mieux quantifier les effets thermiques induits et d'adapter les paramètres d'exposition HIFU.

II.7 Conclusion

Lors de cette première série d'expérimentations *in vivo* réalisées sur le modèle porcin de 90 kg, une procédure de traitement a été mise en place et appliquée avec succès. Cette procédure comprend l'insertion de la sonde sous guidage vidéo par endoscopie, le repérage des structures cardiaques, la définition d'un schéma de traitement et sa réalisation par tirs HIFU focalisés électroniquement et par déplacements mécaniques de la sonde. L'insertion de la sonde rigide s'avère traumatisante pour l'œsophage et ne permet pas de se placer dans une configuration anatomique réaliste. Des dommages biologiques ont cependant été réalisés dans le tissu cardiaque par tirs HIFU transœsophagiens. Pour obtenir des nécroses plus visibles, il serait nécessaire d'apporter davantage d'énergie dans les tissus. Le prototype réalisé dans le cadre de cette thèse n'en étant pas capable, un nouveau prototype a été réalisé dans le cadre du projet ANR CardioUSgHIFU et livré au terme de cette thèse.

III. Faisabilité d'un traitement HIFU transœsophagien sur le modèle porcin avec le nouveau prototype

III.1 Description du prototype

Un nouveau prototype a été développé par la société Vernon pour répondre aux problèmes de rigidité posés par la sonde précédente et pour pouvoir générer davantage de puissance sur des durées d'exposition plus longues. La tête de sonde est de dimensions identiques à la version précédente (Figure 4-24a). Les dimensions, la forme, ainsi que la fréquence et le nombre d'anneaux du transducteur HIFU restent inchangés. Cependant des mesures de puissance acoustique réalisées sur une maquette préliminaire ayant des spécifications identiques ont montré que ce nouveau transducteur devrait être à même de générer au moins $25 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ d'intensité acoustique à sa surface en continu pendant plusieurs dizaines de secondes, soit au moins 2 fois plus de puissance que la version précédente. Ces caractéristiques devraient donc permettre de générer des lésions plus intenses dans les tissus cardiaques.

Un transducteur ETO de même type que celui de la sonde précédente est intégré au centre du transducteur HIFU.

Deux thermistances collées en face arrière du transducteur permettent de contrôler l'élévation en température du transducteur.

La tête de sonde est montée sur un endoscope flexible de sonde ETO de 11,3 mm de diamètre (Figure 4-24b). Le béquillage de l'endoscope permet d'anguler la tête de sonde d'avant en arrière et de gauche à droite. Des freins permettent de la bloquer en position.



Figure 4-24 : Nouvelle sonde montée sur un endoscope flexible : a) Tête de sonde ; b) Sonde complète

III.2 Insertion de la nouvelle sonde

Un essai d'insertion de la nouvelle sonde est réalisé dans l'œsophage d'un porc anesthésié selon le protocole précédent. La sonde est équipée d'un ballonnet du même type que ceux utilisés pour la sonde précédente et rempli d'eau dégazée. L'insertion de la sonde est

réalisée sans effort et sans guidage vidéo ni fil guide, jusque dans l'estomac où le foie a pu être observé avec le transducteur ETO intégré (Figure 4-25).

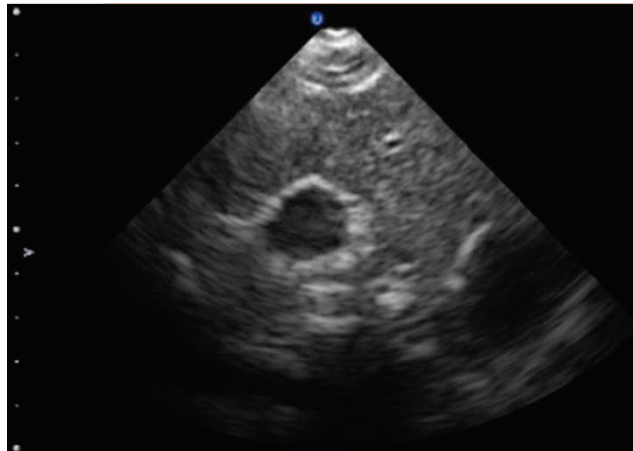


Figure 4-25 : Visualisation du foie à l'aide du transducteur ETO intégré sur la nouvelle sonde flexible

III.3 Visualisation des cavités cardiaques

Un balayage échographique des cavités cardiaques est ensuite réalisé manuellement. La visualisation des cavités cardiaques s'avère impossible avec le nouveau dispositif. Seules des artères situées bien au-dessus du cœur sont visibles (Figure 4-26a). Plus bas, une partie du ventricule gauche est aussi visible entre deux artéfacts (Figure 4-26c). Le reste du cœur est complètement masqué par des artéfacts (Figure 4-26b).

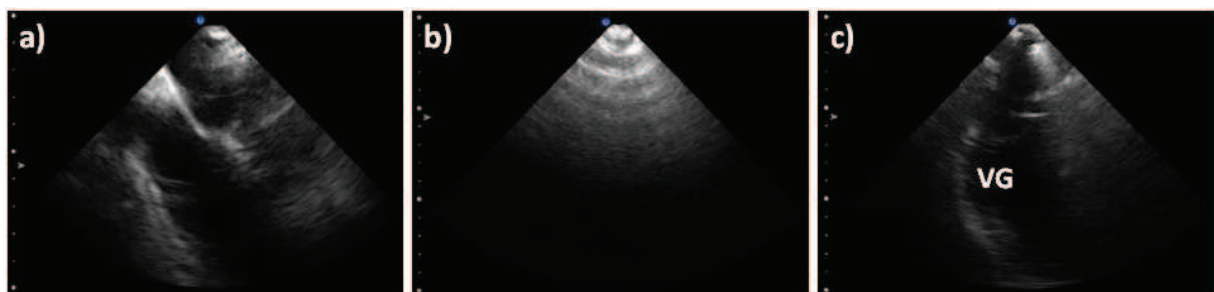


Figure 4-26 : Visualisation des cavités cardiaques avec la nouvelle sonde. De a) à c) images types obtenues en déplaçant la sonde de haut en bas.

III.4 Comparaison de l'anatomie humaine et porcine

Afin de mieux comprendre l'origine de ces artéfacts, des acquisitions CT sont réalisées à l'aide du scanner utilisé précédemment (Figure 4-27). La sonde est insérée dans l'œsophage lors de l'acquisition. Elle suit le trajet naturel de l'œsophage et passe derrière la trachée. Celle-ci est en contact avec le cœur sur les 2/3 de la hauteur du cœur. Il est donc impossible d'imager le cœur sur toute cette hauteur (Figure 4-27i)). Puis la trachée se divise en 2 bronches et permet d'obtenir une petite fenêtre acoustique sur le cœur (Figure 4-27ii)). Cette petite fenêtre permet d'imager une petite partie du VG (Figure 4-26c). Enfin un morceau de poumon s'interpose entre le dernier tiers du cœur et l'œsophage et rend de nouveau impossible la visualisation du cœur (Figure 4-27iii)).

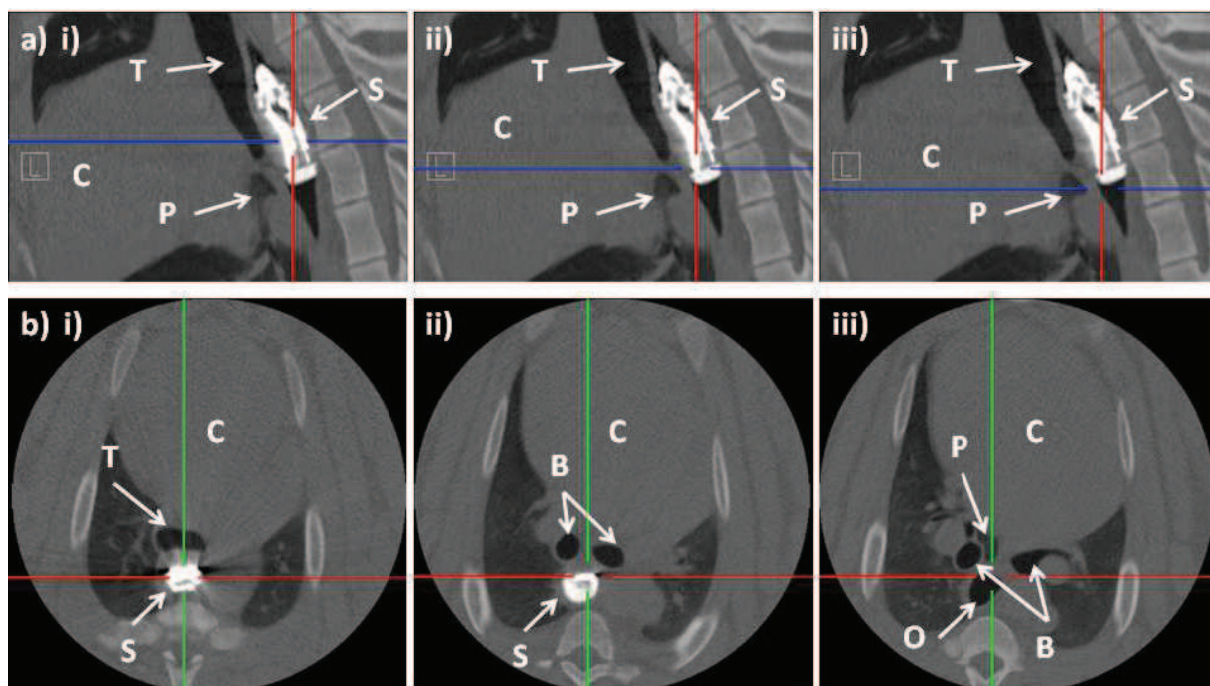


Figure 4-27 : Images CT du porc. La sonde est insérée dans l'œsophage. a) Coupes sagittales réalisées selon le plan sagittal de la tête de sonde ; b) Coupes transversales réalisées selon l'axe bleu représenté sur les coupes sagittales. A chaque coupe transversale est associée la coupe sagittale du dessus. (B : bronches, C : cœur, O : œsophage, P : poumon, S : sonde, T : trachée)

Aux vues de ces images, il apparaît que le modèle porcin est inadapté pour réaliser des tirs HIFU transœsophagiens dans du tissu cardiaque avec une sonde flexible puisque des organes remplis d'air s'interposent entre l'œsophage et le cœur. L'analyse d'images CT réalisées sur l'homme confirme qu'il existe une véritable différence anatomique entre l'homme et le porc (Figure 4-28). L'œsophage humain est en contact avec le cœur sur toute la hauteur du cœur (Figure 4-28b). La trachée, elle, se divise en bronches souches au-dessus du cœur (Figure 4-28c). Elle ne constitue pas une barrière acoustique empêchant d'imager et/ou de traiter le cœur. La réalisation d'ETO en routine clinique en est aussi la confirmation.

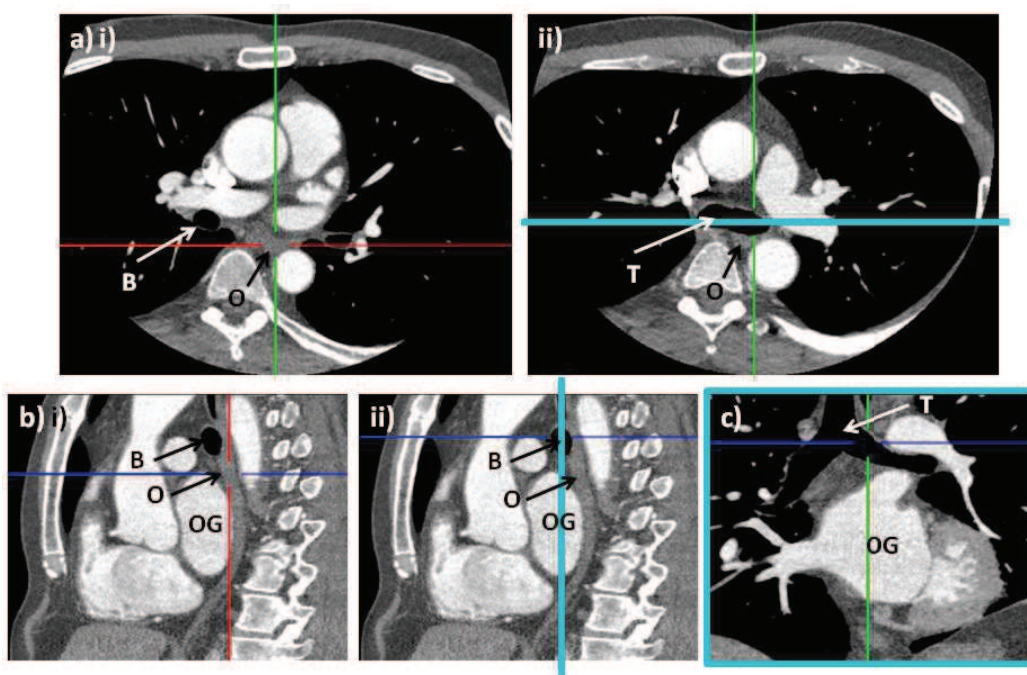


Figure 4-28 : Images CT d'un homme. a) Coupes transversales réalisées à 2 hauteurs différentes : i) la plus basse, ii) la plus haute ; b) Coupes sagittales réalisées selon l'axe vert représenté sur les coupes transversales : i) Coupe réalisé selon l'axe vert de l'image a)i), ii) Coupe réalisée selon l'axe vert de l'image a)ii) ; c) Coupe coronale réalisée selon les axes bleus clairs représentés sur les images a)ii) et b)ii) (B : bronche, O : œsophage, OG : oreillette gauche, T : trachée).

III.5 Conclusion

Une nouvelle sonde plus puissante et flexible a été développée pour s'affranchir des difficultés rencontrées lors de la première série d'expérimentations *in vivo*. Un premier essai de visualisation des structures cardiaques à l'aide de la nouvelle sonde sur le modèle porcin a permis de mettre en évidence une différence anatomique importante entre le porc et l'homme. Chez le porc l'interposition de la trachée entre l'œsophage et le cœur empêche d'imager les 2/3 du cœur et donc de le traiter par HIFU. Cette différence anatomique ne posait pas de problème lors des premières expérimentations avec la sonde rigide car celle-ci déviait l'œsophage de sa trajectoire naturelle pour venir se positionner entre la trachée et le cœur. Cependant, pour des raisons de sécurité, ces conditions de traitement ne sont pas envisageables en clinique. La flexibilité du dispositif est impérative. Un nouveau modèle animal ne présentant pas cette différence devra donc être utilisé pour de futurs traitements HIFU *in vivo* avec la sonde flexible. Si ce modèle s'avère difficilement accessible, dans un premier temps, un tube rigide pourra être ajouté autour du tube flexible de la sonde pour retrouver la configuration anatomique des essais précédents et permettre de confirmer la capacité du dispositif à réaliser des nécroses dans le tissu myocardique *in vivo*.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, des lésions HIFU ont été simulés numériquement dans un milieu dynamique quelconque. L'influence du mouvement sur la qualité des lésions a été étudiée. Des travaux sont en cours pour pouvoir simuler ces lésions dans un milieu anatomique dynamique réaliste, à partir de séquences CT cardiaque.

Une première série d'expérimentations *in vivo* sur le modèle porcin de 90 kg a été réalisée avec le prototype développé dans le cadre de cette thèse. La procédure de traitement a été validée. Les cavités cardiaques ont pu être repérées à l'ETO. Des tirs HIFU transœsophagiens ont été réalisés sous guidage échographique dans le tissu cardiaque et créé des dommages biologiques dans le tissu.

Un nouveau prototype plus puissant et monté sur endoscope a finalement été développé. Son insertion a été testée *in vivo* sur l'animal et ne présente aucune difficulté. Un nouveau modèle animal devra cependant être trouvé pour pouvoir réaliser des traitements HIFU transœsophagiens avec ce prototype flexible.

Conclusion générale

La FA est un problème de santé publique majeur qui touche près de 2,2 millions d'américains et 4,5 millions d'européens et représente une charge de 13,5 milliards d'euros pour les systèmes de santé uniquement dans l'Union Européenne (Fuster 2006). Sa prise en charge thérapeutique est difficile du fait d'un rapport bénéfice/risque des médicaments faible. Cependant la fin des années 90 et la publication des travaux d'Haïssaguerre ont ouvert une nouvelle voie dans le traitement de la FA : l'ablation par isolation des VP. Cette nouvelle méthode de traitement est réalisée le plus souvent par cathéter RF intracardiaque. Si elle permet d'éliminer complètement les épisodes de FA chez certains patients, son taux d'efficacité moyen pour une seule procédure est de plus de 60% pour les patients atteints de FA paroxystique et moins de 30% pour ceux atteints de FA persistante (Calkins 2007). L'une des raisons de ces résultats en demi-teinte est la technique utilisée qui est complexe. En effet, des lésions thermiques transmurales et juxtaposées doivent être réalisées point par point, dans un organe mobile, par contact entre le cathéter RF et le tissu à traiter.

Les HIFU génèrent des lésions thermiques en profondeur dans les tissus biologiques tout en préservant les tissus environnants. Le développement d'un dispositif HIFU transœsophagien pour le traitement de la FA permettrait de proposer une technique alternative moins invasive que celle utilisant des cathéters. La réalisation de schémas de traitement plus complexe et donc plus efficace pour les patients atteints des formes de FA les plus graves pourrait aussi être envisagée.

L'objectif de cette thèse était donc de développer un applicateur HIFU transœsophagien à guidage intégré pour le traitement de la FA. Une étude anatomique a dans un premier temps été réalisée pour définir les contraintes anatomiques à prendre en compte ainsi que les différentes zones à traiter. Deux distances extrêmes de focalisation du faisceau acoustique ont ainsi été définies : 17 et 55 mm. Des champs de pression à 17 mm et 55 mm ont ensuite été simulés dans l'eau pour différentes configurations de transducteur et ont permis d'établir les spécifications du transducteur HIFU. Un premier prototype a alors été conçu et réalisé. Il comprend un transducteur HIFU 3 MHz de forme sphérique tronquée, ayant un rayon de courbure de 40 mm, un diamètre de 30 mm et une troncature de 14 mm. Ce transducteur est découpé en 8 anneaux concentriques et intègre en son centre un transducteur commercial d'ETO. Ce transducteur d'imagerie est un transducteur plan phased-array ayant 64 éléments et une fréquence centrale de 5 MHz. Le transducteur HIFU est capable de focaliser le faisceau ultrasonore de 17 mm à 55 mm de profondeur avec une intensité acoustique maximale à sa surface de $12 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$.

Puis, un traitement HIFU complexe, de type « mini-Maze » (Cox 2003) a été simulé numériquement avec succès sur un modèle anatomique réaliste en utilisant les spécifications du transducteur développé, confirmant ainsi numériquement la faisabilité du traitement. Des lésions HIFU transœsophagiennes ont ensuite été réalisées *ex vivo* dans du tissu cardiaque dans différentes configurations permettant de tester l'influence de certains paramètres tels que le flux sanguin, l'air dans les poumons ou les différentes interfaces

existant entre la sonde et la zone ciblée lors d'un traitement *in situ*. Dans chaque cas, de larges lésions thermiques ont pu être créées dans le tissu cardiaque, dans des zones ciblées per-procédure à l'échographie. L'œsophage a pu être préservé lors de chaque expérimentation. La capacité du transducteur HIFU à générer des lésions thermiques en profondeur dans des configurations complexes tout en préservant les tissus environnants a donc été validée. Le guidage échographique intégré a lui aussi été validé dans le même temps. Le suivi du traitement ne pouvant être assuré par échographie classique, des essais préliminaires *ex vivo* d'élastographie par imagerie ultrarapide des ondes de cisaillement ont été réalisés avec le prototype développé. Des ondes de cisaillement générées dans un premier temps par le transducteur HIFU puis par le transducteur d'imagerie intégré ont pu être suivies à l'aide du transducteur d'imagerie. Des lésions thermiques réalisées par le transducteur HIFU dans du blanc de poulet ont ainsi pu être détectées à l'aide du transducteur d'imagerie.

La dernière partie de cette thèse était consacrée à la réalisation de lésions HIFU transœsophagiennes sur cœur battant. Des outils de simulation numérique ont été développés et validés sur fantôme numérique. Ils permettent d'étudier l'influence du mouvement cardiaque, extrait de données cliniques, sur la qualité d'une lésion HIFU. Une série d'expérimentations *in vivo* sur le modèle porcin de 90 kg a ensuite permis de valider l'ensemble de la procédure de planification et de guidage du traitement, et aussi de réaliser des tirs HIFU transœsophagiens dans différentes structures cardiaques dont l'oreillette gauche, sur cœur battant. Enfin, les possibilités d'utilisation d'un nouveau prototype monté sur un endoscope ont été testées sur le modèle porcin. L'insertion de ce nouveau prototype, très maniable, est non traumatique pour l'œsophage et peut être réalisée jusque dans l'estomac de l'animal. En revanche, la configuration anatomique du porc diffère de chez l'homme rendant impossible la visualisation des structures cardiaques à l'échographie avec ce nouveau prototype flexible. Un nouveau modèle animal devra donc être choisi pour de futures expérimentations avec ce prototype. Cette nouvelle sonde, plus puissante que la précédente, devrait permettre de confirmer ces premiers résultats et d'obtenir des lésions plus intenses *in vivo*.

Références de l'auteur sur le sujet de la thèse

- Pioche M., Lafon C., Constanciel E., Vignot A., Birer A., Gincul R., Lepilliez V., Prat F., Roman S., Chapelon J. Y., Saurin J. C. and Ponchon T. "High-intensity focused ultrasound liver destruction through the gastric wall under endoscopic ultrasound control: first experience in living pigs." *Endoscopy*, 44 Suppl 2: E376-7, 2012.
- Constanciel E., N'Djin W. A., Bessière F., Chavrier F., Grinberg D., Vignot A., Chevalier P., Chapelon J. Y. and Lafon C. "Design and Evaluation of a Transesophageal HIFU Probe for Ultrasound-Guided Cardiac Ablation: Simulation of a HIFU Mini-Maze Procedure and Preliminary Ex Vivo Trials." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 60(9): 1868-1883, 2013.
- Constanciel E., N'Djin W. A., Bessière F., Pioche M., Chevalier P., Chapelon J. Y. and Lafon C. "Ultrasound-guided transesophageal HIFU exposures for atrial fibrillation treatment: First animal experiment." *IRBM*, 34(4): 315-318, 2013.
- Chapelon J.Y., Constanciel E., Lafon C., "Transoesophageal Device Using High Intensity Focused Ultrasounds For Cardiac Thermal Ablation." WIPO Patent No. 2012136786. 12 Oct. 2012.

Références

- Ahmed H. and Reddy V. Y. "Technical advances in the ablation of atrial fibrillation." *Heart Rhythm*, 6(8 Suppl): S39-44, 2009.
- Algan O., Fosmire H., Hynynen K., Dalkin B., Cui H., Drach G., Stea B. and Cassady J. R. "External beam radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate carcinoma." *Cancer*, 89(2): 399-403, 2000.
- Allessie M., Ausma J. and Schotten U. "Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation." *Cardiovasc Res*, 54(2): 230-46, 2002.
- Allessie M. A., Lammers W., Bonke F. I. M. and Hollen J. "Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation". In: Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias. Zipes D. P. and Jalife J., Orlando, Fla, Grune & Stratton, pp. 265-276, 1985.
- Arnal B., Pernot M. and Tanter M. "Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: I. shear wave thermometry." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 58(2): 369-78, 2011.
- Arnal B., Pernot M. and Tanter M. "Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: II. Shear wave imaging of thermal lesions." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 58(8): 1603-11, 2011.
- Arnold P., Preiswerk F., Fasel B., Salomir R., Scheffler K. and Cattin P. C. "3D organ motion prediction for MR-guided high intensity focused ultrasound." *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 14(Pt 2): 623-30, 2011.
- Bailey M. R., Couret L. N., Sapozhnikov O. A., Khokhlova V. A., ter Haar G., Vaezy S., Shi X., Martin R. and Crum L. A. "Use of overpressure to assess the role of bubbles in focused ultrasound lesion shape in vitro." *Ultrasound Med Biol*, 27(5): 695-708, 2001.
- Bercoff J., Tanter M. and Fink M. "Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 51(4): 396-409, 2004.
- Bertaglia E., Tondo C., De Simone A., Zoppo F., Mantica M., Turco P., Iuliano A., Forleo G., La Rocca V. and Stabile G. "Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience." *Europace*, 12(2): 181-7, 2010.
- Bouchoux G., Owen N., Chavrier F., Berriet R., Fleury G., Chapelon J. Y. and Lafon C. "Interstitial thermal ablation with a fast rotating dual-mode transducer." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 57(5): 1086-95, 2010.

- Calkins H., Brugada J., Packer D. L., Cappato R., Chen S. A., Crijns H. J., Damiano R. J., Jr., Davies D. W., Haines D. E., Haissaguerre M., Iesaka Y., Jackman W., Jais P., Kottkamp H., Kuck K. H., Lindsay B. D., Marchlinski F. E., McCarthy P. M., Mont J. L., Morady F., Nademanee K., Natale A., Pappone C., Prystowsky E., Raviele A., Ruskin J. N. and Shemin R. J. "HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation." *Heart Rhythm*, 4(6): 816-61, 2007.
- Calkins H., Hall J., Ellenbogen K., Walcott G., Sherman M., Bowe W., Simpson J., Castellano T. and Kay G. N. "A new system for catheter ablation of atrial fibrillation." *Am J Cardiol*, 83(5B): 227D-236D, 1999.
- Carias M. and Hynynen K. "The evaluation of steerable ultrasonic catheters for minimally invasive MRI-guided cardiac ablation." *Magn Reson Med*, 2013.
- Cathignol D., Faure P. and Chavrier F. "Acoustic field of plane or spherical transducers." *Acta Acustica*, 83(3): 410-418, 1997.
- Cesario D. A., Mahajan A. and Shivkumar K. "Lesion-forming technologies for catheter ablation of atrial fibrillation." *Heart Rhythm*, 4(3 Suppl): S44-50, 2007.
- Chapelon J. Y., Cathignol D., Cain C., Ebbini E., Kluiwstra J. U., Sapozhnikov O. A., Fleury G., Berriet R., Chupin L. and Guey J. L. "New piezoelectric transducers for therapeutic ultrasound." *Ultrasound Med Biol*, 26(1): 153-9, 2000.
- Chapelon J. Y., Faure P., Plantier M., Cathignol D., Souchon R., Gorry F. and Gelet A. (1993). "The feasibility of tissue ablation using high intensity electronically focused ultrasound". Ultrasonics Symposium 1993, IEEE.
- Chapelon J. Y., Ribault M., Vernier F., Souchon R. and Gelet A. "Treatment of localised prostate cancer with transrectal high intensity focused ultrasound." *Eur J Ultrasound*, 9(1): 31-8, 1999.
- Charrel T., Aptel F., Birer A., Chavrier F., Romano F., Chapelon J. Y., Denis P. and Lafon C. "Development of a miniaturized HIFU device for glaucoma treatment with conformal coagulation of the ciliary bodies." *Ultrasound Med Biol*, 37(5): 742-54, 2011.
- Chavrier F., Chapelon J. Y., Gelet A. and Cathignol D. "Modeling of high-intensity focused ultrasound-induced lesions in the presence of cavitation bubbles." *J Acoust Soc Am*, 108(1): 432-40, 2000.
- Cheitlin M. D., Armstrong W. F., Aurigemma G. P., Beller G. A., Bierman F. Z., Davis J. L., Douglas P. S., Faxon D. P., Gillam L. D., Kimball T. R., Kussmaul W. G., Pearlman A. S., Philbrick J. T., Rakowski H. and Thys D. M. "ACC/AHA/ASE 2003 Guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)." *J Am Coll Cardiol*, 42(5): 954-70, 2003.

- Chenot J. "Guidage par l'imagerie ultrasonore des traitements par ultrasons focalisés de haute intensité." Thèse, Université de Lyon, 2011.
- Chopra R., Colquhoun A., Burtnyk M., N'Djin W A., Kobelevskiy I., Boyes A., Siddiqui K., Foster H., Sugar L., Haider M. A., Bronskill M. and Klotz L. "MR imaging-controlled transurethral ultrasound therapy for conformal treatment of prostate tissue: initial feasibility in humans." *Radiology*, 265(1): 303-13, 2012.
- Chung M. K., Martin D. O., Sprecher D., Wazni O., Kanderian A., Carnes C. A., Bauer J. A., Tchou P. J., Niebauer M. J., Natale A. and Van Wagoner D. R. "C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation." *Circulation*, 104(24): 2886-91, 2001.
- Constanciel E., N'Djin W. A., Bessière F., Chavrier F., Grinberg D., Vignot A., Chevalier P., Chapelon J. Y. and Lafon C. "Design and Evaluation of a Transesophageal HIFU Probe for Ultrasound-Guided Cardiac Ablation: Simulation of a HIFU Mini-Maze Procedure and Preliminary Ex Vivo Trials." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 60(9): 1868-1883, 2013.
- Constanciel E., N'Djin W. A., Bessière F., Pioche M., Chevalier P., Chapelon J. Y. and Lafon C. "Ultrasound-guided transesophageal HIFU exposures for atrial fibrillation treatment: First animal experiment." *IRBM*, 34(4): 315-318, 2013.
- Cox J. L. "Atrial fibrillation II: rationale for surgical treatment." *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(6): 1693-9, 2003.
- Cox J. L. "The Standard Maze-III Procedure." *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 9(1): 3-23, 2004.
- Curie J. and Curie P. "Développement par pression de l'électricité polaire dans les cristaux hermiédres à faces inclinées." *Compt Rend*, 91: 294, 1880.
- Curiel L., Chavrier F., Souchon R., Birer A. and Chapelon J. Y. "1.5-D high intensity focused ultrasound array for non-invasive prostate cancer surgery." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 49(2): 231-42, 2002.
- Damianou C. and Hynynen K. "Focal spacing and near-field heating during pulsed high temperature ultrasound therapy." *Ultrasound Med Biol*, 19(9): 777-87, 1993.
- Davidson F. "Ultrasonic power balances". In: Output measurements for medical ultrasound. Preston R. C., Berlin, Germany, Springer Verlag, pp. 75-90, 1991.
- de Senneville B. D., Mougenot C. and Moonen C. T. "Real-time adaptive methods for treatment of mobile organs by MRI-controlled high-intensity focused ultrasound." *Magn Reson Med*, 57(2): 319-30, 2007.
- Deffieux T. "Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo." Thèse, Université Paris 7, 2008.

- Deffieux T., Montaldo G., Tanter M. and Fink M. "Shear wave spectroscopy for in vivo quantification of human soft tissues visco-elasticity." *IEEE transactions on medical imaging*, 28(3): 313-322, 2009.
- Delabrousse E., Mithieux F., Birer A., Chesnais S., Salomir R., Chapelon J. Y. and Lafon C. "Percutaneous sonographically guided interstitial US ablation: experimentation in an in vivo pig liver model." *J Vasc Interv Radiol*, 19(12): 1749-56, 2008.
- Diederich C. J. and Hynynen K. "Ultrasound technology for interstitial hyperthermia". In: Interstitial and intracavitary thermoradiotherapy. Seegenschmiedt M. H. and Sauer R., Berlin, Springer Berlin Heidelberg, pp. 55-61, 1993.
- Diederich C. J., Khalil I. S., Stauffer P. R., Sneed P. K. and Phillips T. L. "Direct-coupled interstitial ultrasound applicators for simultaneous thermobrachytherapy: a feasibility study." *Int J Hyperthermia*, 12(3): 401-19, 1996.
- Diederich C. J., Nau W. H., Burdette E. C., Bustany I. S., Deardorff D. L. and Stauffer P. R. "Combination of transurethral and interstitial ultrasound applicators for high-temperature prostate thermal therapy." *Int J Hyperthermia*, 16(5): 385-403, 2000.
- Diederich C. J., Stafford R. J., Nau W. H., Burdette E. C., Price R. E. and Hazle J. D. "Transurethral ultrasound applicators with directional heating patterns for prostate thermal therapy: in vivo evaluation using magnetic resonance thermometry." *Med Phys*, 31(2): 405-13, 2004.
- Djoa K. K., De Jong N., Cromme-Dijkhuis A. H., Lancee C. T. and Bom N. "Two decades of transesophageal phased array probes." *Ultrasound Med Biol*, 22(1): 1-9, 1996.
- Duck F. A. (1990). Physical Properties of Tissue : A Comprehensive Reference Book. London, Academic Press.
- Dupenloup F., Chapelon J. Y., Cathignol D. and Sapozhnikov O. A. "Reduction of the grating lobes of annular arrays used in focused ultrasound surgery." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 43(6): 991-998, 1996.
- Duryea A. P., Hall T. L., Maxwell A. D., Xu Z., Cain C. A. and Roberts W. W. "Histotripsy erosion of model urinary calculi." *J Endourol*, 25(2): 341-4, 2011.
- Fink M., Montaldo G. and Tanter M. "Time reversal acoustics." *Ultrasonics Symposium*, 2: 850-859, 2004.
- Fjield T., Fan X. and Hynynen K. "A parametric study of the concentric-ring transducer design for MRI guided ultrasound surgery." *J Acoust Soc Am*, 100(2 Pt 1): 1220-30, 1996.
- Flynn H. G. "Generation of transient cavities in liquids by microsecond pulses of ultrasound." *J Acoust Soc Am*, 72(6): 1926-1932, 1982.
- Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F., Morgante E., Russo M. A. and Maseri A. "Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation." *Circulation*, 96(4): 1180-4, 1997.

- Fry F. J., Kossoff G., Eggleton R. C. and Dunn F. "Threshold ultrasonic dosages for structural changes in the mammalian brain." *J Acoust Soc Am*, 48(6): Suppl 2:1413+, 1970.
- Fry W. J. "Intense ultrasound; a new tool for neurological research." *J Ment Sci*, 100(418): 85-96, 1954.
- Fry W. J. and Dunn F. "Ultrasound: Analysis and experimental methods in biological research." *Physical techniques in biological research*, 4: 261-394, 1962.
- Fuster V., Ryden L. E., Cannom D. S., Crijns H. J., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., Halperin J. L., Kay G. N., Le Huezey J. Y., Lowe J. E., Olsson S. B., Prystowsky E. N., Tamargo J. L., Wann L. S., Smith S. C., Jr., Priori S. G., Estes N. A., 3rd, Ezekowitz M. D., Jackman W. M., January C. T., Lowe J. E., Page R. L., Slotwimer D. J., Stevenson W. G., Tracy C. M., Jacobs A. K., Anderson J. L., Albert N., Buller C. E., Creager M. A., Ettinger S. M., Guyton R. A., Halperin J. L., Hochman J. S., Kushner F. G., Ohman E. M., Stevenson W. G., Tarkington L. G. and Yancy C. W. "2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines." *Circulation*, 123(10): e269-367, 2011.
- Fuster V., Ryden L. E., Cannom D. S., Crijns H. J., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., Halperin J. L., Le Heuzey J. Y., Kay G. N., Lowe J. E., Olsson S. B., Prystowsky E. N., Tamargo J. L., Wann S., Smith S. C., Jr., Jacobs A. K., Adams C. D., Anderson J. L., Antman E. M., Halperin J. L., Hunt S. A., Nishimura R., Ornato J. P., Page R. L., Riegel B., Priori S. G., Blanc J. J., Budaj A., Camm A. J., Dean V., Deckers J. W., Despres C., Dickstein K., Lekakis J., McGregor K., Metra M., Morais J., Osterspey A., Tamargo J. L. and Zamorano J. L. "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society." *Circulation*, 114(7): e257-354, 2006.
- Gavrilov L. R. and Hand J. W. "A theoretical assessment of the relative performance of spherical phased arrays for ultrasound surgery." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 47(1): 125-39, 2000.
- Gelet A., Chapelon J. Y., Bouvier R., Rouviere O., Lasne Y., Lyonnet D. and Dubernard J. M. "Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer." *J Endourol*, 14(6): 519-28, 2000.
- Gentry K. L. and Smith S. W. "Integrated catheter for 3-D intracardiac echocardiography and ultrasound ablation." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 51(7): 800-8, 2004.
- Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A., Chang Y., Henault L. E., Selby J. V. and Singer D. E. "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm

- management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study." *Jama*, 285(18): 2370-5, 2001.
- Goss S. A., Frizzell L. A., Kouzmanoff J. T., Barich J. M. and Yang J. M. "Sparse random ultrasound phased array for focal surgery." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 43(6): 1111-1121, 1996.
- Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Le Mouroux A., Le Metayer P. and Clementy J. "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins." *N Engl J Med*, 339(10): 659-66, 1998.
- Haissaguerre M., Shah D. C., Jais P., Hocini M., Yamane T., Deisenhofer I., Garrigue S. and Clementy J. "Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation." *Am J Cardiol*, 86(9A): 9K-19K, 2000.
- Harvey E. N. and Loomis A. L. "High frequency sound waves of small intensity and their biological effects." *Nature*, 121: 622-624, 1928.
- Hindley J., Gedroyc W. M., Regan L., Stewart E., Tempany C., Hynnen K., McDannold N., Inbar Y., Itzchak Y., Rabinovici J., Kim H. S., Geschwind J. F., Hesley G., Gostout B., Ehrenstein T., Hengst S., Sklair-Levy M., Shushan A. and Jolesz F. "MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results." *AJR Am J Roentgenol*, 183(6): 1713-9, 2004.
- Hitchcock K. E., Ivancevich N. M., Haworth K. J., Caudell Stamper D. N., Vela D. C., Sutton J. T., Pyne-Geithman G. J. and Holland C. K. "Ultrasound-enhanced rt-PA thrombolysis in an ex vivo porcine carotid artery model." *Ultrasound Med Biol*, 37(8): 1240-51, 2011.
- Hocini M., Sanders P., Jais P., Hsu L. F., Takahashi Y., Rotter M., Clementy J. and Haissaguerre M. "Techniques for curative treatment of atrial fibrillation." *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15(12): 1467-71, 2004.
- Höhne K. H., Pflesser B., Pommert A., Riemer M., Schubert R., Schiemann T., Tiede U. and Schumacher U. "A realistic model of human structure from the visible human data." *Methods Inf Med*, 40(2): 83-9, 2001.
- Hutchinson E. B., Buchanan M. T. and Hynnen K. "Design and optimization of an aperiodic ultrasound phased array for intracavitary prostate thermal therapies." *Med Phys*, 23(5): 767-76, 1996.
- Hynnen K. "The threshold for thermally significant cavitation in dog's thigh muscle in vivo." *Ultrasound Med Biol*, 17(2): 157-69, 1991.
- Hynnen K. and Davis K. L. "Small cylindrical ultrasound sources for induction of hyperthermia via body cavities or interstitial implants." *Int J Hyperthermia*, 9(2): 263-74, 1993.

- Hynynen K., Freund W. R., Cline H. E., Chung A. H., Watkins R. D., Vetro J. P. and Jolesz F. A. "A clinical, noninvasive, MR imaging-monitored ultrasound surgery method." *Radiographics*, 16(1): 185-95, 1996.
- Hynynen K. and Lulu B. A. "Hyperthermia in cancer treatment." *Invest Radiol*, 25(7): 824-34, 1990.
- Hynynen K., Pomeroy O., Smith D. N., Huber P. E., McDannold N. J., Kettenbach J., Baum J., Singer S. and Jolesz F. A. "MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study." *Radiology*, 219(1): 176-85, 2001.
- ICRU (1998). Tissue Substitutes, Phantoms and Computational Modelling in Medical Ultrasound. Bethesda, MD, International Commission on Radiation Units and Measurements.
- Illing R. O., Kennedy J. E., Wu F., ter Haar G. R., Protheroe A. S., Friend P. J., Gleeson F. V., Cranston D. W., Phillips R. R. and Middleton M. R. "The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population." *Br J Cancer*, 93(8): 890-5, 2005.
- Ishihara Y., Calderon A., Watanabe H., Okamoto K., Suzuki Y., Kuroda K. and Suzuki Y. "A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift." *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(6): 814-823, 1995.
- Jais P., Hocini M., Hsu L. F., Sanders P., Scavee C., Weerasooriya R., Macle L., Raybaud F., Garrigue S., Shah D. C., Le Metayer P., Clementy J. and Haissaguerre M. "Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus." *Circulation*, 110(19): 2996-3002, 2004.
- Jais P., Shah D. C., Takahashi A., Hocini M., Haissaguerre M. and Clementy J. "Long-term follow-up after right atrial radiofrequency catheter treatment of paroxysmal atrial fibrillation." *Pacing Clin Electrophysiol*, 21(11 Pt 2): 2533-8, 1998.
- Jalife J. "Rotors and spiral waves in atrial fibrillation." *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14(7): 776-80, 2003.
- Kallel F., Stafford R. J., Price R. E., Righetti R., Ophir J. and Hazle J. D. "The feasibility of elastographic visualization of HIFU-induced thermal lesions in soft tissues. Image-guided high-intensity focused ultrasound." *Ultrasound Med Biol*, 25(4): 641-7, 1999.
- Kennedy J. E., ter Haar G. R., Wu F., Gleeson F. V., Roberts I. S., Middleton M. R. and Cranston D. "Contrast-enhanced ultrasound assessment of tissue response to high-intensity focused ultrasound." *Ultrasound Med Biol*, 30(6): 851-4, 2004.
- Khairy P., Chauvet P., Lehmann J., Lambert J., Macle L., Tanguay J. F., Sirois M. G., Sautoianni D. and Dubuc M. "Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation." *Circulation*, 107(15): 2045-50, 2003.

- Kim T. S. and Youn H. J. "Role of echocardiography in atrial fibrillation." *J Cardiovasc Ultrasound*, 19(2): 51-61, 2011.
- Klein G., Gardiwal A. and Oswald H. "Catheter-based cryoablation of atrial fibrillation: state of the art." *Minerva Cardioangiol*, 56(6): 623-33, 2008.
- Kluiwstra J. U., Zhang Y., VanBaren P., Strickberg S. A., Ebbini E. S. and Cain C. A. (1995). "Ultrasound phased arrays for noninvasive myocardial ablation: initial studies". Ultrasonics Symposium 1995, IEEE.
- Kocheril A. G., Calkins H., Sharma A. D., Cher D., Stubbs H. A. and Block J. E. "Hybrid therapy with right atrial catheter ablation and previously ineffective antiarrhythmic drugs for the management of atrial fibrillation." *J Interv Card Electrophysiol*, 12(3): 189-97, 2005.
- Konings K. T., Smeets J. L., Penn O. C., Wellens H. J. and Allessie M. A. "Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans." *Circulation*, 95(5): 1231-41, 1997.
- Lafon C., Chapelon J. Y., Prat F., Gorry F., Theillere Y. and Cathignol D. "Design and in vitro results of a high intensity ultrasound interstitial applicator." *Ultrasonics*, 36(1-5): 683-7, 1998.
- Lafon C., Chavrier F., Prat F., Chapelon J. Y. and Cathignol D. "Theoretical comparison of two interstitial ultrasound applicators designed to induce cylindrical zones of tissue ablation." *Med Biol Eng Comput*, 37(3): 298-303, 1999.
- Lafon C., Koszek L., Chesnais S., Theillere Y. and Cathignol D. "Feasibility of a transurethral ultrasound applicator for coagulation in prostate." *Ultrasound Med Biol*, 30(1): 113-22, 2004.
- Lafon C., Theillere Y., Prat F., Arefiev A., Chapelon J. Y. and Cathignol D. "Development of an interstitial ultrasound applicator for endoscopic procedures: animal experimentation." *Ultrasound Med Biol*, 26(4): 669-75, 2000.
- Lake A. M., Hall T. L., Kieran K., Fowlkes J. B., Cain C. A. and Roberts W. W. "Histotripsy: minimally invasive technology for prostatic tissue ablation in an in vivo canine model." *Urology*, 72(3): 682-6, 2008.
- Larrat B., Pernot M., Aubry J. F., Dervishi E., Sinkus R., Seilhean D., Marie Y., Boch A. L., Fink M. and Tanter M. "MR-guided transcranial brain HIFU in small animal models." *Phys Med Biol*, 55(2): 365-88, 2010.
- Larson B. T., Collins J. M., Huidobro C., Corica A., Vallejo S. and Bostwick D. G. "Gadolinium-enhanced MRI in the evaluation of minimally invasive treatments of the prostate: correlation with histopathologic findings." *Urology*, 62(5): 900-4, 2003.

- Le Heuzey J. Y., Otmani A., Marijon E., Waintraub X., Lepillier A., Chachoua K., Lavergne T. and Pornin M. "Fibrillation atriale : le plus fréquent des troubles du rythme." *Presse Med*, 37(5 Pt 2): 821-6, 2008.
- Lee H., Francischelli D. and Smith N. B. "Design of Focused Ultrasound Array for Non-Invasive Transesophageal Cardiac Ablation." *The Open Medical Devices Journal*, 2: 51-60, 2010.
- Leenhardt A., Messali A., Moubarak G. and Extramiana F. "Physiopathologie de la fibrillation atriale : applications à la thérapeutique." *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 58 Suppl 1: S6-10, 2009.
- Lehman J. F., Warren C. G. and Guy A. W. "Therapy with continuous wave ultrasound". In: Ultrasound: its applications in medicine and biology. Fry F. J., New York, Elsevier Scientific Publishing Company, pp. 561-588, 1978.
- Leighton T. G. (1994). The Acoustic Bubble. San Diego, Academic Press.
- Lele P. P. (1977). "Thresholds and mechanisms of ultrasonic damage to "organized" animal tissues". Proceedings of a symposium on biological effects and characterization of ultrasound sources (June 1–3), Rockville, MD, Ultrasound in Medicine & Biology.
- Lemola K., Sneider M., Desjardins B., Case I., Han J., Good E., Tamirisa K., Tsemo A., Chugh A., Bogun F., Pelosi F., Jr., Kazerooni E., Morady F. and Oral H. "Computed tomographic analysis of the anatomy of the left atrium and the esophagus: implications for left atrial catheter ablation." *Circulation*, 110(24): 3655-60, 2004.
- Lesh M. D., Diederich C., Guerra P. G., Goseki Y. and Sparks P. B. "An anatomic approach to prevention of atrial fibrillation: pulmonary vein isolation with through-the-balloon ultrasound ablation (TTB-USA)." *Thorac Cardiovasc Surg*, 47 Suppl 3: 347-51, 1999.
- Long J. D. and Orlando R. C. "Anatomy, histology, embryology, and developmental abnormalities of the esophagus". In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases. Feldman M F. L., Brandt LJ, Philadelphia, W.B Saunders, pp. 665-675, 2010.
- Lynn J. G., Zwemer R. L., Chick A. J. and Miller A. E. "A New Method for the Generation and Use of Focused Ultrasound in Experimental Biology." *J Gen Physiol*, 26(2): 179-93, 1942.
- Makin I. R., Mast T. D., Faidi W., Runk M. M., Barthe P. G. and Slayton M. H. "Miniaturized ultrasound arrays for interstitial ablation and imaging." *Ultrasound Med Biol*, 31(11): 1539-50, 2005.
- Malhis M. "Contrôle actif modal flou des rotors flexibles par plan d'action piézoélectrique." Thèse, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 2002.
- Mansour M., Forleo G. B., Pappalardo A., Barrett C., Heist E. K., Avella A., Bencardino G., Dello Russo A., Casella M., Ruskin J. N. and Tondo C. "Combined use of cryoballoon

- and focal open-irrigation radiofrequency ablation for treatment of persistent atrial fibrillation: results from a pilot study." *Heart Rhythm*, 7(4): 452-8, 2010.
- Marquet F., Aubry J. F., Pernot M., Fink M. and Tanter M. "Optimal transcostal high-intensity focused ultrasound with combined real-time 3D movement tracking and correction." *Phys Med Biol*, 56(22): 7061-80, 2011.
- Meininger G. R., Calkins H., Lickfett L., Lopath P., Fjield T., Pacheco R., Harhen P., Rodriguez E. R., Berger R., Halperin H. and Solomon S. B. "Initial experience with a novel focused ultrasound ablation system for ring ablation outside the pulmonary vein." *J Interv Card Electrophysiol*, 8(2): 141-8, 2003.
- Melodelima D., Chapelon J. Y., Theillere Y. and Cathignol D. "Combination of thermal and cavitation effects to generate deep lesions with an endocavitary applicator using a plane transducer: ex vivo studies." *Ultrasound Med Biol*, 30(1): 103-11, 2004.
- Melodelima D., Lafon C., Prat F., Theillere Y., Arefiev A. and Cathignol D. "Transoesophageal ultrasound applicator for sector-based thermal ablation: first in vivo experiments." *Ultrasound Med Biol*, 29(2): 285-91, 2003.
- Melodelima D., N'Djin W. A., Parmentier H., Chesnais S., Rivoire M. and Chapelon J. Y. "Thermal ablation by high-intensity-focused ultrasound using a toroid transducer increases the coagulated volume. Results of animal experiments." *Ultrasound Med Biol*, 35(3): 425-35, 2009.
- Melodelima D., Prat F., Fritsch J., Theillere Y. and Cathignol D. "Treatment of esophageal tumors using high intensity intraluminal ultrasound: first clinical results." *J Transl Med*, 6: 28, 2008.
- Melodelima D., Salomir R., Chapelon J. Y., Theillere Y., Moonen C. and Cathignol D. "Intraluminal high intensity ultrasound treatment in the esophagus under fast MR temperature mapping: in vivo studies." *Magn Reson Med*, 54(4): 975-82, 2005.
- Miller R. M., Kim Y., Lin K. W., Cain C. A., Owens G. E. and Xu Z. "Histotripsy cardiac therapy system integrated with real-time motion correction." *Ultrasound Med Biol*, 39(12): 2362-73, 2013.
- Mitnovetski S., Almeida A. A., Goldstein J., Pick A. W. and Smith J. A. "Epicardial high-intensity focused ultrasound cardiac ablation for surgical treatment of atrial fibrillation." *Heart Lung Circ*, 18(1): 28-31, 2009.
- Moe G. K. and Abildskov J. A. "Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge." *Am Heart J*, 58(1): 59-70, 1959.
- Muratore R., Abe Y., Homma S., Bernardi R., Kalisz A. and Felleppa E. J. (2007). "Cardiac ventricular HIFU: Convergence of experiment and theory in the canine model". 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound.

- N'Djin W. A., Burtnyk M., Kobelevskiy I., Hadjis S., Bronskill M. and Chopra R. "Coagulation of human prostate volumes with MRI-controlled transurethral ultrasound therapy: results in gel phantoms." *Med Phys*, 39(7): 4524-36, 2012.
- N'Djin W. A., Miller N. R., Bamber J. C., Chapelon J. Y. and Melodelima D. (2009). "Impact of Real Liver Motion on HIFU Treatments: an in-vivo-data-based modeling". 8th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, AIP Conference Proceedings.
- Nademanee K., McKenzie J., Kosar E., Schwab M., Sunsaneewitayakul B., Vasavakul T., Khunnawat C. and Ngarmukos T. "A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate." *J Am Coll Cardiol*, 43(11): 2044-53, 2004.
- Narayan S. M., Shivkumar K., Krummen D. E., Miller J. M. and Rappel W. J. "Panoramic electrophysiological mapping but not electrogram morphology identifies stable sources for human atrial fibrillation: stable atrial fibrillation rotors and focal sources relate poorly to fractionated electrograms." *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6(1): 58-67, 2013.
- Natale A., Leonelli F., Beheiry S., Newby K., Pisano E., Potenza D., Rajkovich K., Wides B., Cromwell L. and Tomassoni G. "Catheter ablation approach on the right side only for paroxysmal atrial fibrillation therapy: long-term results." *Pacing Clin Electrophysiol*, 23(2): 224-33, 2000.
- Natale A., Pisano E., Shewchik J., Bash D., Fanelli R., Potenza D., Santarelli P., Schweikert R., White R., Saliba W., Kanagaratnam L., Tchou P. and Lesh M. "First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation." *Circulation*, 102(16): 1879-82, 2000.
- Neven K., Metzner A., Schmidt B., Ouyang F. and Kuck K. H. "Two-year clinical follow-up after pulmonary vein isolation using high-intensity focused ultrasound (HIFU) and an esophageal temperature-guided safety algorithm." *Heart Rhythm*, 9(3): 407-13, 2012.
- Ninet J., Roques X., Seitelberger R., Deville C., Pomar J. L., Robin J., Jegaden O., Wellens F., Wolner E., Vedrinne C., Gottardi R., Orrit J., Billes M. A., Hoffmann D. A., Cox J. L. and Champsaur G. L. "Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial." *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130(3): 803-9, 2005.
- O'Neil H. T. "Theory of focusing radiators." *J Acoust Soc Am*, 21: 516-526, 1949.
- Okada A., Morita Y., Fukunishi H., Takeichi K. and Murakami T. "Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in a large Japanese population: impact of the learning curve on patient outcome." *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34(5): 579-83, 2009.
- Ophir J., Cespedes I., Ponnekanti H., Yazdi Y. and Li X. "Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues." *Ultrason Imaging*, 13(2): 111-34, 1991.

- Oral H., Chugh A., Good E., Sankaran S., Reich S. S., Igic P., Elmouchi D., Tschopp D., Crawford T., Dey S., Wimmer A., Lemola K., Jongnarangsin K., Bogun F., Pelosi F., Jr. and Morady F. "A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation." *Circulation*, 113(15): 1824-31, 2006.
- Oral H., Chugh A., Good E., Wimmer A., Dey S., Gadeela N., Sankaran S., Crawford T., Sarrazin J. F., Kuhne M., Chalfoun N., Wells D., Frederick M., Fortino J., Benloucif-Moore S., Jongnarangsin K., Pelosi F., Jr., Bogun F. and Morady F. "Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms." *Circulation*, 115(20): 2606-12, 2007.
- Pappone C., Rosanio S., Oreto G., Tocchi M., Gugliotta F., Vicedomini G., Salvati A., Dicandia C., Mazzone P., Santinelli V., Gulletta S. and Chierchia S. "Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation." *Circulation*, 102(21): 2619-28, 2000.
- Pappone C., Santinelli V., Manguso F., Vicedomini G., Gugliotta F., Augello G., Mazzone P., Tortoriello V., Landoni G., Zangrillo A., Lang C., Tomita T., Mesas C., Mastella E. and Alfieri O. "Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation." *Circulation*, 109(3): 327-34, 2004.
- Parker K. J., Doyley M. M. and Rubens D. J. "Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective." *Phys Med Biol*, 56(1): R1-R29, 2011.
- Parmentier H., Melodelima D., N'Djin A., Chesnais S., Chapelon J. Y. and Rivoire M. "High-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of colorectal liver metastases during an open procedure: study on the pig." *Ann Surg*, 249(1): 129-36, 2009.
- Pennes H. H. "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm." *J Appl Physiol*, 1(2): 93-122, 1948.
- Pernot M., Tanter M., Bercoff J., Waters K. R. and Fink M. "Temperature estimation using ultrasonic spatial compound imaging." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 51(5): 606-15, 2004.
- Pichardo S., Gelet A., Curiel L., Chesnais S. and Chapelon J. Y. "New integrated imaging high intensity focused ultrasound probe for transrectal prostate cancer treatment." *Ultrasound Med Biol*, 34(7): 1105-16, 2008.
- Pichardo S. and Hynynen K. "Circumferential lesion formation around the pulmonary veins in the left atrium with focused ultrasound using a 2D-array endoesophageal device: a numerical study." *Phys Med Biol*, 52(16): 4923-42, 2007.
- Pichardo S. and Hynynen K. "New design for an endoesophageal sector- based array for the treatment of atrial fibrillation: a parametric simulation study." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 56(3): 600-12, 2009.

- Pioche M., Lafon C., Constanciel E., Vignot A., Birer A., Gincul R., Lepilliez V., Prat F., Roman S., Chapelon J. Y., Saurin J. C. and Ponchon T. "High-intensity focused ultrasound liver destruction through the gastric wall under endoscopic ultrasound control: first experience in living pigs." *Endoscopy*, 44 Suppl 2: E376-7, 2012.
- Pommert A., Hohne K. H., Pflessner B., Richter E., Riemer M., Schiemann T., Schubert R., Schumacher U. and Tiede U. "Creating a high-resolution spatial/symbolic model of the inner organs based on the Visible Human." *Med Image Anal*, 5(3): 221-8, 2001.
- Prasad S. M., Maniar H. S., Schuessler R. B. and Damiano R. J., Jr. "Chronic transmural atrial ablation by using bipolar radiofrequency energy on the beating heart." *J Thorac Cardiovasc Surg*, 124(4): 708-13, 2002.
- Prat F., Chapelon J. Y., Arefiev A., Cathignol D., Souchon R. and Theilliere Y. "High-intensity focused ultrasound transducers suitable for endoscopy: feasibility study in rabbits." *Gastrointest Endosc*, 46(4): 348-51, 1997.
- Quesson B., Laurent C., Maclair G., de Senneville B. D., Mougnot C., Ries M., Carteret T., Rullier A. and Moonen C. T. "Real-time volumetric MRI thermometry of focused ultrasound ablation in vivo: a feasibility study in pig liver and kidney." *NMR Biomed*, 24(2): 145-53, 2011.
- Rawles J. M. "What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation?" *Br Heart J*, 63(3): 157-61, 1990.
- Reddy V. Y., Neuzil P., Themistoclakis S., Danik S. B., Bonso A., Rossillo A., Raviele A., Schweikert R., Ernst S., Kuck K. H. and Natale A. "Visually-guided balloon catheter ablation of atrial fibrillation: experimental feasibility and first-in-human multicenter clinical outcome." *Circulation*, 120(1): 12-20, 2009.
- Reddy V. Y., Shah D., Kautzner J., Schmidt B., Saoudi N., Herrera C., Jais P., Hindricks G., Peichl P., Yulzari A., Lambert H., Neuzil P., Natale A. and Kuck K. H. "The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study." *Heart Rhythm*, 9(11): 1789-2795, 2012.
- Reslan L., Mestas J. L., Herveau S., Bera J. C. and Dumontet C. "Transfection of cells in suspension by ultrasound cavitation." *J Control Release*, 142(2): 251-8, 2010.
- Rouviere O., Glas L., Girouin N., Mege-Lechevallier F., Gelet A., Dantony E., Rabilloud M., Chapelon J. Y. and Lyonnet D. "Prostate cancer ablation with transrectal high-intensity focused ultrasound: assessment of tissue destruction with contrast-enhanced US." *Radiology*, 259(2): 583-91, 2011.
- Rouviere O., Lyonnet D., Raudrant A., Colin-Pangaud C., Chapelon J. Y., Bouvier R., Dubernard J. M. and Gelet A. "MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized cancer." *Eur Urol*, 40(3): 265-74, 2001.
- Salomir R., Vimeux F. C., de Zwart J. A., Grenier N. and Moonen C. T. "Hyperthermia by MR-guided focused ultrasound: accurate temperature control based on fast MRI and a

- physical model of local energy deposition and heat conduction." *Magn Reson Med*, 43(3): 342-7, 2000.
- Sandoval Z. L. and Dillenseger J. L. "Evaluation of computed tomography to ultrasound 2D image registration for atrial fibrillation treatment." *Computing in Cardiology*, 40: 245-248, 2013.
- Sapareto S. A. and Dewey W. C. "Thermal dose determination in cancer therapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 10(6): 787-800, 1984.
- Sarvazyan A. P., Rudenko O. V., Swanson S. D., Fowlkes J. B. and Emelianov S. Y. "Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics." *Ultrasound Med Biol*, 24(9): 1419-35, 1998.
- Scherlag B. J., Yamanashi W., Patel U., Lazzara R. and Jackman W. M. "Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation." *J Am Coll Cardiol*, 45(11): 1878-86, 2005.
- Schmidt B., Antz M., Ernst S., Ouyang F., Falk P., Chun J. K. and Kuck K. H. "Pulmonary vein isolation by high-intensity focused ultrasound: first-in-man study with a steerable balloon catheter." *Heart Rhythm*, 4(5): 575-84, 2007.
- Schoch A. "Betrachtung über das Schallfeld einer Kolbenmembran." *Akust. Z.*, 6: 318-326, 1941.
- Seip R. and Ebbini E. S. "Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound." *IEEE Trans Biomed Eng*, 42(8): 828-39, 1995.
- Seket B., Lafon C., Mithieux F., Goldenstedt C., Paquet C., Chapelon J. Y., Scoazec J. Y., Rivoire M. and Cathignol D. "Developing an interstitial ultrasound applicator for thermal ablation in liver: results of animal experiments." *J Surg Res*, 142(1): 81-9, 2007.
- Shah S. J., Bardo D. M., Sugeng L., Weinert L., Lodato J. A., Knight B. P., Lopez J. J. and Lang R. M. "Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography of the left atrial appendage: initial experience in the clinical setting." *J Am Soc Echocardiogr*, 21(12): 1362-8, 2008.
- Sinelnikov Y. D., Fjield T. and Sapozhnikov O. A. "The Mechanism of Lesion Formation by Focused Ultrasound Ablation Catheter for Treatment of Atrial Fibrillation." *Acoust Phys*, 55(4-5): 647-656, 2009.
- Skanes A. C., Klein G. J., Krahn A. D. and Yee R. "Advances in energy delivery." *Coron Artery Dis*, 14(1): 15-23, 2003.
- Souchon R., Bouchoux G., Maciejko E., Lafon C., Cathignol D., Bertrand M. and Chapelon J. Y. "Monitoring the formation of thermal lesions with heat-induced echo-strain imaging: a feasibility study." *Ultrasound Med Biol*, 31(2): 251-9, 2005.

- Souchon R., Rouviere O., Gelet A., Detti V., Srinivasan S., Ophir J. and Chapelon J. Y. "Visualisation of HIFU lesions using elastography of the human prostate in vivo: preliminary results." *Ultrasound Med Biol*, 29(7): 1007-15, 2003.
- Strickberger S. A., Tokano T., Kluiwstra J. U., Morady F. and Cain C. "Extracardiac ablation of the canine atrioventricular junction by use of high-intensity focused ultrasound." *Circulation*, 100(2): 203-8, 1999.
- Szent-Gyorgi A. "Chemical and biological effects of ultrasonic radiation." *Nature*, 131: 278, 1933.
- Tanter M., Bercoff J., Athanasiou A., Deffieux T., Gennisson J. L., Montaldo G., Muller M., Tardivon A. and Fink M. "Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging." *Ultrasound Med Biol*, 34(9): 1373-86, 2008.
- ter Haar G. R. and Robertson D. "Tissue destruction with focused ultrasound in vivo." *Eur Urol*, 23 Suppl 1: 8-11, 1993.
- Thuroff S., Chaussy C., Vallancien G., Wieland W., Kiel H. J., Le Duc A., Desgrandchamps F., De La Rosette J. J. and Gelet A. "High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study." *J Endourol*, 17(8): 673-7, 2003.
- Uchida T., Sanghvi N. T., Gardner T. A., Koch M. O., Ishii D., Minei S., Satoh T., Hyodo T., Irie A. and Baba S. "Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: a preliminary report." *Urology*, 59(3): 394-8; discussion 398-9, 2002.
- Vallancien G., Harouni M., Guillonneau B., Veillon B. and Bougaran J. "Ablation of superficial bladder tumors with focused extracorporeal pyrotherapy." *Urology*, 47(2): 204-7, 1996.
- Wan H., VanBaren P., Ebbini E. S. and Cain C. A. "Ultrasound surgery: comparison of strategies using phased array systems." *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr.*, 43(6): 1085-1098, 1996.
- Weerasooriya R., Khairy P., Litalien J., Macle L., Hocini M., Sacher F., Lellouche N., Knecht S., Wright M., Nault I., Miyazaki S., Scavee C., Clementy J., Haissaguerre M. and Jais P. "Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up?" *J Am Coll Cardiol*, 57(2): 160-6, 2011.
- Wells P. N. T. (1977). Biomedical Ultrasonics. London, Academic Press.
- Werner J., Park E. J., Lee H., Francischelli D. and Smith N. B. "Feasibility of in vivo transesophageal cardiac ablation using a phased ultrasound array." *Ultrasound Med Biol*, 36(5): 752-60, 2010.

- Wijffels M. C., Kirchhof C. J., Dorland R. and Allessie M. A. "Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats." *Circulation*, 92(7): 1954-68, 1995.
- Wolf P. A., Abbott R. D. and Kannel W. B. "Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study." *Stroke*, 22(8): 983-8, 1991.
- Worthington A. E., Trachtenberg J. and Sherar M. D. "Ultrasound properties of human prostate tissue during heating." *Ultrasound Med Biol*, 28(10): 1311-8, 2002.
- Wu F., Chen W. Z., Bai J., Zou J. Z., Wang Z. L., Zhu H. and Wang Z. B. "Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound." *Ultrasound Med Biol*, 27(8): 1099-106, 2001.
- Wu F., Wang Z. B., Chen W. Z., Bai J., Zhu H. and Qiao T. Y. "Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy." *J Urol*, 170(6 Pt 1): 2237-40, 2003.
- Wu F., Wang Z. B., Chen W. Z., Zhu H., Bai J., Zou J. Z., Li K. Q., Jin C. B., Xie F. L. and Su H. B. "Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma." *Ann Surg Oncol*, 11(12): 1061-9, 2004.
- Yang R., Kopecky K. K., Rescorla F. J., Galliani C. A., Wu E. X. and Grosfeld J. L. "Sonographic and computed tomography characteristics of liver ablation lesions induced by high-intensity focussed ultrasound." *Invest Radiol*, 28(9): 796-801, 1993.
- Yin X., Epstein L. M. and Hynynen K. "Noninvasive transesophageal cardiac thermal ablation using a 2-D focused, ultrasound phased array: a simulation study." *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 53(6): 1138-49, 2006.
- Yokoyama K., Nakagawa H., Shah D. C., Lambert H., Leo G., Aeby N., Ikeda A., Pitha J. V., Sharma T., Lazzara R. and Jackman W. M. "Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus." *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 1(5): 354-62, 2008.
- Yokoyama K., Nakagawa H., Wittkamp F. H., Pitha J. V., Lazzara R. and Jackman W. M. "Comparison of electrode cooling between internal and open irrigation in radiofrequency ablation lesion depth and incidence of thrombus and steam pop." *Circulation*, 113(1): 11-9, 2006.
- Zimmer J. E., Hynynen K., He D. S. and Marcus F. "The feasibility of using ultrasound for cardiac ablation." *IEEE Trans Biomed Eng*, 42(9): 891-7, 1995.
- Zipes D. P., Mihalick M. J. and Robbins G. T. "Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness." *Cardiovasc Res*, 8(5): 647-55, 1974.

RESUME en français

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente. Elle touche près de 750 000 personnes en France. La technique de traitement la plus courante est l'ablation intracardiaque par radiofréquence (RF). Son principe consiste à isoler électriquement les veines pulmonaires du reste de l'oreillette. Cependant cette technique est invasive et a une efficacité limitée. Les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) permettent de léser à distance de façon précise les tissus biologiques. Un traitement de la FA par HIFU transœsophagiens aurait l'avantage d'être mini-invasif et plus efficace qu'un traitement par RF intracardiaque de par la possibilité de générer des lésions transmursales sans nécessiter de contact entre la sonde et la zone à traiter.

Un applicateur HIFU transœsophagien à guidage échographique intégré a donc été développé pour le traitement de la FA. Le transducteur peut focaliser le faisceau ultrasonore de 17 mm à 55 mm de profondeur avec une intensité acoustique maximale à sa surface de $12 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$. Une procédure de traitement HIFU préservant les tissus adjacents a été simulée numériquement sur un modèle anatomique réaliste. Des lésions HIFU transœsophagiennes ont été obtenues *ex vivo* dans du myocarde dans des conditions anatomiques et physiologiques proches de l'*in vivo*. Des essais préliminaires d'élastographie par ondes de cisaillement ont permis d'évaluer la faisabilité d'un contrôle de la formation des lésions à l'aide du transducteur d'imagerie intégré. Une première série d'expérimentations *in vivo* sur le modèle porcin a finalement permis de valider la procédure de traitement et d'induire des dommages biologiques dans le tissu cardiaque.

TITRE en anglais

Design of an ultrasound-guided transesophageal High Intensity Focused Ultrasound applicator for atrial fibrillation treatment

RESUME en anglais

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia. This pathology affects more than 750,000 persons in France. Radiofrequency (RF) endocardial ablation is performed to treat this disease and involves the generation of transmural thermal lesions, to isolate electrically the pulmonary veins (PV) from the left atrium. The technique is, however, invasive and has a limited efficiency, especially for ensuring transmural lesions which requires a perfect contact between the RF probe and cardiac tissues. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) allows the creation of precise thermal lesions, deep within biological tissues. A transesophageal HIFU approach could provide a minimally-invasive alternative for AF treatment, since deep transmural lesions could be generated at distance from the HIFU probe. In this work, an ultrasound-guided transesophageal applicator has been developed for AF treatment. The HIFU transducer, embedding a transesophageal echocardiography (TEE) probe, can focus the acoustic beam from 17 to 55 mm axially and generate a surface acoustic intensity up to $12 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$. A complex treatment plan, the HIFU Mini-Maze (HIFUMM), was successfully simulated on a realistic anatomical human model. Transesophageal HIFU lesions were induced experimentally in static myocardium, under *ex vivo* configurations reflecting an increasing complexity in anatomical and physiological conditions. Investigations conducted on shear wave elastography confirmed the feasibility of using TEE to control the formation of HIFU lesions. Finally, *in vivo* experiments in a porcine model allowed validating the treatment procedure by inducing biological damages in beating heart.

DISCIPLINE

Ingénierie biologique et médicale, Biotechnologie

MOTS-CLES

HIFU, transœsophagien, guidage échographique intégré, fibrillation atriale, thérapie, cœur, élastographie dynamique par ondes de cisaillement

HIFU, transesophageal, ultrasound-guided, atrial fibrillation, therapy, heart, shear wave elastography

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Laboratoire de Thérapies et Applications Ultrasonores (LabTAU INSERM U1032)

LabTAU INSERM U1032

151 Cours Albert Thomas

69424 Lyon Cedex 03