



HAL
open science

Évaluation d'une sonde HIFU transoesophagienne sur coeur battant

Paul Greillier

► **To cite this version:**

Paul Greillier. Évaluation d'une sonde HIFU transoesophagienne sur coeur battant. Ingénierie biomédicale. Université de Lyon, 2017. Français. NNT : 2017LYSE1342 . tel-01768061

HAL Id: tel-01768061

<https://theses.hal.science/tel-01768061>

Submitted on 16 Apr 2018

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 NNT : xxx

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale ED205
École Doctorale Interdisciplinaire Science-Santé

Spécialité de doctorat : Ingénierie Biomédicale
Discipline : Acoustique Thérapeutique

Soutenue publiquement le 20/12/2017, par :
Paul Jean Louis GREILLIER

Évaluation d'une sonde HIFU transœsophagienne sur cœur battant

Devant le jury composé de :

Nom Prénom, grade/qualité, établissement/entreprise	Président(e)
DILLENSEGER Jean-Louis, Maître de Conférence, IUT de Rennes	Rapporteur
BRIDAL Lori, Directeur de Recherche CNRS, UPMC	Rapporteuse
TER HAAR Gail, Professeur, The Institute of Cancer Research	Rapporteuse
WIART Marlène, Directeur de Recherche INSERM, UCBL	Examinatrice
CANET-SOULAS Emmanuelle, Professeure des Universités, UCBL	Examinatrice
LAFON Cyril, Directeur de recherche, INSERM	Directeur de thèse
CHEVALIER Philippe, PU-PH, HCL	Co-directeur de thèse

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	M. le Professeur Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Didier REVEL
Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe CHEVALIER
Vice-président de la Commission Recherche	M. Fabrice VALLÉE
Directrice Générale des Services	Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTÉ

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur G.RODE
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. X. PERROT
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme C. FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. le Professeur J-C PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. le Professeur E.PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

Résumé

Évaluation d'une sonde HIFU transœsophagienne sur cœur battant

par Paul GREILLIER

Les HIFU transoesophagiens ont été proposés comme une alternative aux traitements actuelles des arythmies cardiaques. Les travaux présentés dans cette thèse décrivent la faisabilité de l'ablation thermique transœsophagien dans le cœur in silico, in vivo et ex vivo, ainsi que l'utilisation de l'élastographie passive comme méthode de suivi du traitement.

Le prototype utilisé est un endoscope intégrant une coupelle HIFU de 3 MHz de 8 éléments concentriques et une pastille d'échographie transœsophagienne commerciale de 64 éléments à 5 MHz. Le transducteur est refroidi par de l'eau à 5°C et le faisceau ultrasonore peut être étiré de 17 à 55 mm.

La première partie démontre la capacité de l'élastographie passive à être utilisée pour le suivi de lésion thermique. La technique a été démontrée sur un modèle simple d'hydrogel thermosensible, puis sur des échantillons biologiques de foie et de cœur. Une étude a montrée l'influence du mouvement sur l'élastographie passive.

Le prototype a ensuite été testé sur trois babouins mâles de 30 kg. Les ventricules et les oreillettes gauches ont été exposés avec des insonifications continue répétées (4-15 fois durant 16 s). L'élastographie passive a montré un durcissement dans le ventricule gauche après le tirs dans un des sujets. Des séquences IRM T1-pondérée et par agent de contraste présentent des résultats contradictoire ne permettant pas de confirmer la présence d'une lésion.

Après une étude numérique simulant l'influence du mouvement sur la formation des lésions thermiques dans une traitement ultrasonore, les paramètres ultrasonores ont été optimisés sur un modèle de cœur battant isolé grâce à la procédure de Langendorff.

Abstract

Evaluation of a transoesophageal HIFU probe on beating hearts

by Paul GREILLIER

Transoesophageal HIFU was proposed as an alternative to the cardiac arrhythmias treatments. The work presented in this thesis describes the feasibility of transoesophageal thermal ablation of hearts *in silico*, *in vivo* and *ex vivo*, as well as the use of passive elastography as a method of treatment follow-up.

An endoscope integrating a 5MHz 64-element commercial transoesophageal echocardiography probe and a 8-element HIFU transducer was built. The transducer was cooled at 5°C and ultrasonic beam could be steered over a 15 to 55 mm range.

The first part demonstrates the ability of passive elastography to be used for monitoring thermal injury. The technique has been demonstrated on a simple model of thermosensitive hydrogel, then on biological samples of liver and heart. One study showed the influence of motion on passive elastography.

The prototype was tested on three 30 kg male baboons. Left atrium and ventricles were exposed to repeated continuous sonications (4-15 times during 16s). Passive elastography showed a hardening in the left ventricle after shooting in one of the subjects. T1-weighted and contrast MRI sequences show contradictory results that do not confirm the presence of this lesion.

After a numerical study simulating the influence of motion on the creation of thermal lesions in ultrasound treatment, ultrasound parameters were optimized on a model of isolated beating heart using the Langendorff procedure.

Remerciements

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Remerciements	vii
Table des figures	xv
Liste des tableaux	xxiii
Liste des Abréviations	xxv
1 Introduction Générale	1
2 Les Ultrasons thérapeutiques et le cœur	3
2.1 Ultrasons thérapeutiques et Traitements cardiaques : État de l’art . . .	3
2.1.1 Physiologie du cœur	3
2.1.2 Maladies cardiovasculaires	5
2.1.3 Ultrasons thérapeutiques et Effets biologiques	6
Effets thermiques	6
Effets non thermiques	7
Combinaisons des effets	7
2.1.4 Ablation thermique et arythmies	8
Anatomie et physiologie des arythmies	8
Techniques endocavitaires	8
Techniques épicaudiques	10
Techniques transœsophagiennes	10
Techniques transthoraciques	11
2.1.5 Histotripsie et chirurgie cardiaque	11
2.1.6 Microbulles, Ultrasons et cœur	12
Ultrasons et Thérapies géniques	13
Myocardial Cavitation-Enabled Therapy	14
2.1.7 Stimulation cardiaque	14
2.1.8 Limitations et Enjeux des Ultrasons thérapeutiques	15
2.2 Projet d’ablation cardiaque transœsophagien	17
2.2.1 Prototype de sonde endoscopique HIFU transœsophagienne	17
Caractéristiques du transducteur de thérapie	17
Caractéristiques du transducteur d’imagerie	19
Système de refroidissement	19

	Interface utilisateur	19
2.2.2	Études précédentes	20
	Ancien prototype	20
	Expérimentations préliminaires	20
	Expérimentations <i>in vivo</i> sur modèle porcin	21
2.3	Objectifs de la thèse	21
3	Expérimentations <i>in vitro</i> : L'élastographie et les HIFU	23
3.1	Elastographie : pour le suivi des lésions thermique HIFU	23
3.1.1	Pourquoi un suivi des lésions thermiques	23
3.1.2	Elastographie ultrasonore : Principes	24
	Elastographie transitoire et Elastographie par force de radiation	25
	Elastographie passive	26
3.1.3	Conclusion	27
3.2	Faisabilité de l'élastographie passive pour le suivi des Lésions HIFU	28
3.2.1	Introduction	28
3.2.2	Matériels et méthodes	29
	Modification du PAG-BSA de la littérature	29
	Tests de compression isostatique après chauffage	29
	Création de lésions thermiques dans l'hydrogel	29
	Acquisitions des élasticités de l'hydrogel	29
3.2.3	Résultats	30
	Effet de la température sur l'élasticité du PAG-BSA	30
	Évaluation des lésions HIFU	30
3.2.4	Discussion	31
3.2.5	Conclusion	35
3.3	Elastographie passive pour le suivi des lésions : Essais <i>in vitro</i>	35
3.3.1	Introduction : L'Elastographie d'un milieu plus complexe	35
3.3.2	Matériels et Méthodes	36
	Préparation des échantillons de tissus	36
	Configuration pour l'ablation thermique HIFU	36
	Elastographie Passive : Mise en place de l'acquisition ultrarapide par ondes divergentes	36
	Méthodes de comparaison des mesures macroscopiques et élastographique	39
3.3.3	Résultats	39
	Cartographie des élasticités des tissus après ablation	39
	Comparaison avec l'analyse macroscopique	39
3.3.4	Discussion	39
3.3.5	Conclusion	44
3.4	Évaluation de l'influence du mouvement sur l'élastographie passive	44
3.4.1	En quoi le mouvement influe-t-il sur la mesure d'élastographie ?	44
3.4.2	Matériels et Méthodes	44
	Configuration de l'expérimentation	44
	Synchronisation de l'acquisition avec le mouvement	45
	Filtre FFT des vitesses particulières	46

	Compensation du mouvement par recalage	46
	Combinaison des méthodes	48
	Outils pour l'évaluation des résultats	48
3.4.3	Résultats	48
3.4.4	Discussion	53
3.4.5	Conclusion	56
4	Expérimentations <i>in vivo</i> : Modèle simiesque	57
4.1	Introduction	57
4.1.1	Pourquoi un tel modèle ?	57
4.1.2	Objectifs	59
4.1.3	Protocole général : Déroulement	60
4.2	Analyses préopératoires	61
4.2.1	Objectifs	61
4.2.2	Matériels & Méthodes	62
	Protocole clinique et Insertion du prototype	62
	Tomodensitométrie scanner pour l'étude anatomique des sujets	62
	Échographie transœsophagienne avec le prototype	63
	Effet de la posture sur l'anatomie	63
4.2.3	Résultats	64
	Sélection des zones cibles	66
4.2.4	Discussion	66
4.2.5	Conclusion : Un modèle anatomiquement adapté	70
4.3	Procédure d'ablation HIFU par l'abord transœsophagien	70
4.3.1	Objectifs	70
4.3.2	Matériels et méthodes du protocole complet	71
	Anesthésie et monitoring clinique	71
	Procédure d'ablation thermique et configuration HIFU	72
	Suivi des lésions thermiques par élastographie passive	72
	Analyse des lésions thermiques par IRM	72
4.3.3	Résultats	73
	Résultats cliniques	73
	Ablation HIFU du myocarde	73
	Augmentation de l'élasticité d'une zone	74
	Analyse IRM de la zone suspectée	74
4.3.4	Discussion	76
4.3.5	Conclusion	79
5	Modèle de simulation de création de lésions ultrasonores dans un organe mouvant déformé	81
5.1	Pourquoi une simulation sur un organe mobile	81
5.2	"Fantôme numérique" de cœur en mouvement	82
5.2.1	Déformations des tissus	82
5.2.2	Segmentations des tissus	82
5.3	Calcul d'un champ ultrasonore dans un milieu hétérogène par l'intégrale de Rayleigh	83
5.3.1	Intégrale de Rayleigh : Résumé	83

5.3.2	Influence de l'atténuation	84
5.3.3	Méthode de résolution dans un milieu hétérogène	85
5.3.4	Résolution du calcul de champ	86
5.4	BHTE dans un maillage déformable	87
5.4.1	Maillage déformable	87
	Maillage	87
	Systèmes de coordonnées curvilignes	88
5.4.2	Discrétisation de la BHTE	90
	Terme de diffusion	90
	Terme transitoire	93
	Terme de perfusion	93
	Terme d'apport de chaleur	93
	Bilan des flux	94
5.4.3	Résolutions explicites	94
	Pré-calcul géométrie diffusion et coefficient de diffusion	95
	Interpolation des températures sur les arêtes de chaque face	96
5.4.4	Représentation spatiale des résultats	96
5.5	Application sur un cœur en mouvement	97
5.5.1	Zones cibles et paramètres d'insonification	97
	Nœud auriculo-ventriculaire	97
	Anneau basal du ventricule gauche	97
5.5.2	Configuration ultrasonore	98
5.5.3	Outils informatiques	98
5.6	Résultats	98
5.6.1	Champ ultrasonore	98
5.6.2	Températures après tirs	99
5.6.3	Influence du mouvement sur les volumes des lésions	100
5.7	Discussion	101
5.7.1	Limitations et perspectives	105
5.8	Conclusion	106
6	Expérimentations <i>ex vivo</i> : Modèle de cœur Langendorff	107
6.1	Introduction	107
6.1.1	Pourquoi changer les paramètres ultrasonores ?	107
6.1.2	Objectifs de l'expérimentation <i>ex vivo</i>	108
6.2	Matériels et Méthodes	110
6.2.1	Cœur perfusé et isolé : La technique de Langendorff	110
	Préparation des animaux et Extraction du cœur	110
	Dispositif du cœur perfusé isolé de Langendorff	110
6.2.2	Température de la sonde en fonction de la synchronisation	111
6.2.3	Ablation thermique HIFU sur cœur battant isolé	112
6.2.4	Analyse IRM post-ablation des lésions thermiques	112
6.2.5	Étude macroscopique et segmentation des lésions	112
6.2.6	Évaluation de l'élastographie passive	112
6.3	Résultats	113
6.3.1	Température de la sonde en fonction de la synchronisation	113

6.3.2	Procédure d'ablation thermique sur cœur <i>ex vivo</i> battant . . .	114
6.3.3	IRM post-traitement sur les cœurs non battants	116
6.3.4	Elastographie passive	117
6.4	Discussion	118
6.5	Conclusion	122
7	Conclusion générale	123
A	Analyse de déformation : Recalage d'images	127
A.1	Principes	127
A.2	Déformation du coeur	128
A.2.1	Transformation	128
A.2.2	Paramètres	129
	Recalage rigide	129
	Recalage élastique	130
B	Lésion thermique dans du myocarde de porc	133
	Bibliographie	135

Table des figures

2.1	Anatomie du cœur. Source : Fédération française de Cardiologie.	4
2.2	Électrophysiologie du cœur : Une impulsion de potentiel d'action est émise du nœud sinusal. Elle se propage tout d'abord dans les oreillettes (trajet en vert) pour arriver au nœud auriculo-ventriculaire (en jaune). Celui-ci la transmet ensuite dans les ventricules par le faisceau de HIS, puis le réseau de Purkinje (trajet en bleu). Les phases correspondantes dans l'ECG sont de même couleur que les trajets électriques. Source : Fédération française de Cardiologie.	5
2.3	Lors de l'intervention d'ablation thermique de fibrillation atriale, un cathéter radiofréquence cathéter d'ablation est amené par voie veineuse jusque l'oreillette gauche en perçant le septum interauriculaire. Un second cathéter est couplé au premier afin de réaliser une cartographie du fonctionnement électrophysiologique du myocarde.	9
2.4	Procédure en transœsophagien : (à gauche) une sonde ETO insérée par l'œsophage du patient. Par cet abord, le praticien peut visualiser précisément les structures cardiaques par échographie grâce à la fenêtre acoustique entre le cœur et l'œsophage. La procédure d'ablation thermique HIFU transœsophagien (à droite) utilise ce moyen pour venir créer des lésions thermiques à distance des cavités cardiaque. On peut voir qu'en faisant tourner la sonde dans l'œsophage, il est alors possible d'accéder à une grande partie des zones du cœur. (source : http://www.bupa.co.uk/health-information , [35])	11
2.5	Le prototype de sonde transœsophagienne HIFU utilisée dans le projet est composé d'un endoscope souple avec en tête un transducteur de thérapie de 3 MHz et une pastille échographique à 5 MHz.	18
2.6	Le système de béquillage permet le déplacement de la tête au sein de l'œsophage ou de l'estomac. Il permet une déformation de 20° à l'avant et sur les côtés, et 45° vers l'arrière.	18
2.7	Champ du transducteur HIFU de thérapie à 17, 40 et 55 mm. La tâche de focalisation a tendance à réduire et voir apparaître des lobes secondaires lorsqu'elle se trouve en amont de 40 mm. À l'inverse, elle s'étale lorsqu'elle est en aval.	18
3.1	Formation d'un front d'onde par impulsion ultrason. Pour mesurer l'élasticité du milieu, l'élastographie par force de radiation mesure la vitesse de ce front d'onde quasi plan en chaque point de son champ de vision.	25

3.2	Le gel thermosensible PAG-BSA est composé d'une matrice transparente qui blanchit après une évolution de température suffisamment importante. En ultrason thérapeutique, on s'en sert notamment comme d'un outil d'étude de formation de lésions thermique, comme ici en blanc dans cet exemple.	28
3.3	La mesure du module de Young peut se faire par le test de compression isostatique. Celui-ci consiste à comprimer un échantillon cylindrique entre deux surfaces planes parallèles de façon isostatique (relativement lente). On mesure ensuite le déplacement (ou déformation) entre les deux plaques parallèles et l'effort appliqué.	30
3.4	Positionnement de la sonde d'imagerie pour l'élastographie passive. La sonde d'imagerie (rouge) est positionnée de façon à voir l'inclusion. Les deux vibreurs (bleu) sont accolé au gel pour transmettre un balayage de fréquence de 50 à 500 Hz durant 700 ms. Avec les réflexions, les ondes acoustiques forment alors un bruit nécessaire à l'élastographie passive.	31
3.5	Évolution du module de Young en fonction du temps de chauffe à 95 °C dans un bain-marie. Le module de Young augmente linéairement pendant 120 s et atteints un plateau à $26 \pm 2,3$ MPa.	32
3.6	Évolution du module de Young en fonction du temps de chauffe à 95 °C après 24h. L'élasticité diminue après 24 h sur tous les échantillons. Pourtant, on peut voir que ceux chauffés pendant plus de 60 s diminuent moins.	32
3.7	Comparaison de deux groupes de lésions HIFU par élastographie passive, par force de radiation, par échographie et visuellement. Les deux groupes de lésions sont bien visible avec les deux modalités d'élastographie juste après insonification. A 24 h, l'élastographie passive montre une modification des dimensions des lésions.	33
3.8	Observation par microscope du nuage de bulle dans l'hydrogel. À droite, une bulle à l'extérieure de la lésion. À gauche, un groupe de bulles au centre d'une lésion. Tandis que les bulles au centre des lésions semblent être dues à l'ébullition, celles en périphérie ont une forme plus régulière et pourrait être dû à de la cavitation à proximité des micro-billes de verre qui servent de <i>speckle</i>	34
3.9	Visualisation de disparition d'échogénicité probablement due à la présence de bulles de cavitation dans le plan d'imagerie. On peut voir que très rapidement après insonification, l'hyperéchogénicité due aux bulles dans le milieu diminue très rapidement.	35
3.10	Configurations HIFU et Imagerie. Les échantillons sont placés dans un porte-échantillon avec une fenêtre à l'avant et à l'arrière pour le passage des ondes. Le point focal est positionné à 5 mm de profondeur.	37

- 3.11 L'imagerie ultrarapide par ultrasons permet d'obtenir une cadence d'image bien supérieure à ce qui est possible en échographie conventionnelle. Elle consiste à envoyer une onde (plane ou divergente), puis à reconstruire les ondes réfléchies par la technique de la sommation-retard. Afin d'augmenter la qualité de l'image produite, la technique du *coherent compounding* envoie plusieurs ondes à différents angles. 38
- 3.12 Effet du *coherent compounding* en ondes divergentes avec la sonde ETO du prototype sur un gel calibré d'échographie CIRS. La qualité de l'image augmente en fonction du nombre d'angle d'image envoyées. Toutefois, un trop grand nombre d'angle est contraignant lorsque l'on veut obtenir une haute fréquence d'acquisition. 38
- 3.13 Exemple de lésions thermique dans le foie. On présente ici les images échographiques et élastographiques avant et après insonification, ainsi que leur différence. On peut voir qu'une lésion apparaît dans le tissu grâce à une augmentation de l'élasticité locale. Sa dimension est alors comparable à celle visible macroscopiquement. 40
- 3.14 La segmentation d'une lésion dans du foie par *k-mean clustering*. Cette technique de segmentation permet de diviser l'image en N zones qui minimisent les variations locales. On peut ainsi délimité les lésions changeant les couleurs des tissus. 41
- 3.15 Vitesse de propagation des ondes de cisaillements avant et après insonification. La formation d'une lésion est systématiquement accompagné d'un durcissement local du tissu, ce qui est visible par une augmentation de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement. 42
- 3.16 Comparaison des aires des lésions macro et PE. Les aires des lésions mesurées par élastographie et par segmentation k-mean sont sensiblement identiques. 42
- 3.17 Différence des mesures de longueur et de largeur macroscopiques et d'élastographie passive. En faisant les différence entre les dimensions mesurées par segmentation et par élastographie, on peut voir que la mesure de la largeur de la lésion est plus proche en largeur qu'en longueur. Ceci pourrait s'expliquer par la déformation du porte-échantillon. 43
- 3.18 Configuration de l'expérimentation. Un gel CIRS calibré pour les mesures d'élastographie est plongé dans l'eau. Le bruit acoustique à l'intérieur est généré par un vibreur à sa surface produisant des balayages de fréquence de 50 à 500 Hz pendant 500 ms. Une sonde d'échographie L7-4 connectée à un Vantage 256 (Versaonics) est placée de façon à mesurer une inclusion dure dans le fond. Le mouvement est produit par un pot vibrant déplaçant la sonde. 45
- 3.19 Déplacement d'une image à l'autre au cours du temps d'un échantillon. Les mouvements globaux sont caractérisés par un déplacement important. La méthode de synchronisation utilise les périodes sans déplacement (encadrées en bleu) pour procéder au traitement d'élastographie passive. 46

3.20	À gauche, spectre fréquentiel obtenu par FFT non filtré (en haut) et filtré de 0 à 15 Hz (en bas). À droite, le signal de déplacements non filtré (en rouge) et filtré (en noir) correspondant.	47
3.21	Echographies B-mode d'un gel CIRS à deux instants successifs. Les inclusions ont été soulignées en bleu pour aider à leur visibilité. On peut voir que les réflexions spéculaires dues à l'interface eau-gel changent de position entre les deux clichés. Ce déplacement entraîne des ondes artificielles perturbant la mesure.	49
3.22	Elastographie passive sur un gel CIRS sans mouvement avec mouvement et sans traitement, avec compensation de mouvement et filtrage et avec synchronisation. Les images sont centrées réduites ¹ . Le mouvement dégrade l'image élastographique. Les méthodes appliquées permettent d'augmenter le contraste de l'image soit en annulant ce mouvement, en filtrant l'image ou alors en ne se concentrant que sur les instants où le mouvement est le plus faible.	50
3.23	Vitesses (à gauche) et des longueurs (à droite) des ondes de cisaillements en fonction de la vitesse maximale des mouvements dans les inclusions et dans le fond. NR : Sans traitement – NR-F : Filtrage passe-haut – R : Compensation de mouvement – R-F : Compensation de mouvement et filtrage – Gated : Synchronisation avec mouvement.	51
3.24	Contrast-to-noise ratio en se basant sur l'inclusion et le fond. Il permet de quantifier la qualité d'une image. Ici, la combinaison des méthodes de filtrage et de compensation de mouvement (R-F) permet d'obtenir le meilleur résultat.	51
3.25	Longueurs d'ondes mesurées dans l'inclusions et le fond en fonction de la vitesse maximale du mouvement global. On peut voir que lorsqu'il n'y a pas de traitement pour améliorer la mesure (NR), la longueur d'onde semble augmenter quasi linéairement avec la vitesse maximale du mouvement imposé au milieu.	52
4.1	Comparaison des anatomies, scanneur et échocardiographie transœsophagienne entre l'humain, le cochon et le babouin. L'œsophage est souligné par une étoile rouge et l'oreillette gauche par LA. On peut voir que le babouin (à droite) est très proche de l'homme (à gauche) avec une disposition quasi identique de l'ensemble cœur-poumons-œsophage. À l'inverse, l'anatomie du porc est bien différente avec une fenêtre acoustique gênée par les bronches et un axe cardiaque perpendiculaire à l'œsophage.	58
4.2	Protocole de l'expérimentation <i>in vivo</i>	60
4.3	Sujet 1 de l'expérimentation, un babouin olive mâle de 30 kg. Le babouin olive <i>Papio Anubis</i> est le singe le plus grand en dehors des grands singes. La taille de l'animal permet d'être le plus près possible de l'homme du point de vue anatomique. Toutefois, ses dimensions restent plus proches de l'enfant de 8 ans.	61

4.4	Installation du mors bloquant la gueule de l'animal et de la sonde d'intubation. Le mors permet de maintenir ouverte la gueule de l'animal, tout en réduisant les risques de se faire mordre à cause des réflexes nauséeux pendant l'insertion de la sonde.	63
4.5	À gauche, tomodynamométrie du sujet 1. Le plan de l'imagerie échographique (à droite) est souligné en rouge. On peut voir que trois chambres cardiaques sont bien visibles. De plus, sur l'image, la hauteur de la fenêtre acoustique est suffisamment grande pour laisser entièrement passer les ultrasons thérapeutiques. VG : Ventricule Gauche – VD : Ventricule Droite – OG : Oreillette Gauche.	64
4.6	Reconstruction 3D de l'interface entre le tissu et l'air de l'animal 2. Celle-ci est obtenue avec 3D Slicer en ne représentant que les voxels d'intensité intermédiaire situés entre l'air et les tissus. Ceux qui sont en regard de l'intérieur des poumons sont en bleus, et ceux en direction des tissus en jaune. La fenêtre acoustique est encadrée en rouge.	65
4.7	Superposition des scanners en position de dos et de gauche du sujet 2 et 3. Les contrastes entre les deux images ont été augmentés afin de saturer les intensités des tissus et de l'air. Chaque image est à 50% transparente. Lorsque les tissus sont superposés, ils apparaissent en blanc. Le recalage a permis de faire correspondre fidèlement les poumons en noir. On peut voir que les massifs cardiaques des deux animaux ont tourné par rapport à l'œsophage.	67
4.8	Zones cibles sélectionnées par scanner des trois sujets. Leur sélection a été faite en considérant la distance où les zones se trouvaient, l'absence d'air entre le transducteur de thérapie et la zone et leur faible risque électrophysiologique.	68
4.9	Elastographie avant/après du ventricule gauche du sujet 1. On peut voir que dans la zone cible (flèche rouge sur l'échographie), une zone est visiblement plus dure en élastographie passive. Bien que l'élastographie par force de radiation (SWE) soit incapable de fournir une image, elle a montré que le tissu présentait une augmentation significative d'élasticité.	75
4.10	Acquisition IRM (TI long à gauche et gadolinium à droite) du sujet 1. Coupe en petit axe au niveau de la lésion suspectée dans le VG. La position de la lésion est montrée par les flèches rouges. Dans l'acquisition T ₁ , on peut voir une zone hypersignal. Toutefois, sur les acquisitions au gadolinium, aucun changement dans le tissu à cet endroit n'est visible.	77

4.11	Visualisation des segmentations manuelles et valeur des intensités dans ces segmentations. La segmentation de la lésion suspectée a été faite à la main. Les quatre autres zones ont été segmentées là où se trouve le bruit (1 et 2) et en dehors du bruit (3 et 4). Le bruit est un halo hypersignal traversant l'image de gauche à droite. Les diagrammes en boîte montrent les intensités mesurées dans chacune de ces zones sur les deux séquences. La lésion suspectée est bien plus importante que les zones 2,3 et 4, mais équivalente à la zone 1. Rien n'est significatif dans l'autre séquence.	77
5.1	Principe du fantôme de simulation de cœur en mouvement. Le cycle cardiaque est découpé en un nombre fini de séquence. Les déformations du cœur sont alors calculées par recalage non rigide d'une acquisition vers la première. Ensuite, la première image scanner est segmentées pour obtenir les différents tissus.	83
5.2	Algorithme de calcul de l'atténuation d'un faisceau ultrasonore à travers un milieu hétérogène.	86
5.3	Déformation d'un maillage cartésien à trois phases du cycle cardiaque. La grille orthogonale à 0% du cycle cardiaque est déformée en appliquant à chaque centroïde le déplacement correspondant à sa position. Ceci a pour effet de déformer la grille et la rendre non-orthogonale.	87
5.4	Géométrie en trois dimensions d'une cellule quelconque de notre problème numérique.	89
5.5	Système de coordonnées cartésiennes (à gauche) et curvilignes (à droite).	89
5.6	Coordonnées curviligne, naturelle et vecteurs de base duelle (covariant/contravariant) en deux dimensions	91
5.7	Zones où sont simulées les ablations thermiques. Le NAV se trouve à l'intersection des quatre chambres du cœur. L'anneau basal est une zone positionnée près du ventricule gauche latéro- postérieur.	97
5.8	Superposition des champs ultrasonores normalisés sur la segmentation des tissus du nœud auriculo-ventriculaire et de l'anneau basal. La tâche focale est positionnée sur les tissus afin de créer une lésion.	99
5.9	Répartition des températures obtenues après chaque simulation. Les zones sélectionnées sont choisies comme étant supérieures à la température à mi-hauteur. Sans mouvement la température dans les tissus est toujours supérieure par rapport aux températures produites lorsqu'il y en a un. La fréquence cardiaque n'a que peu d'effet sur les résultats.	100
5.10	Répartition des températures pour des insonifications de 32 W.cm^{-2} pendant 10 s.	102

- 5.11 Mouvement mesuré dans la zone cible des tissus. Les mouvements sont mesurés dans un cube de $10 \times 10 \times 10$ voxels de dimensions. D_x , D_y et D_z sont les déplacements fait entre la phase initiale et la phase au temps t . D_{total} est le déplacement total obtenu par sommation vectorielle des déplacements. On représente ici le déplacement maximum (rouge), minimum (bleu), moyen (vert). La zone en vert clair est celle entre le premier et troisième quartile. Certains axes sont prioritaires dans le mouvement ce qui déforme la répartition des températures. 103
- 6.1 Diastole et synchronisation de l'insonification. La diastole est la période du cycle cardiaque où les ventricules vont se remplir progressivement de sang. Le mouvement est assez lent et passif. Sur l'électrocardiogramme, elle correspond aux segments entre les ondes T et P. Lors de l'insonification synchronisée avec le cycle cardiaque, c'est sur cette période que l'énergie est envoyée. 109
- 6.2 La procédure de Langendorff perfuse un cœur isolé explanté de l'animal. Grâce à cette technique, il est possible d'avoir un cœur *ex vivo* possédant une contractilité et perfusion proche de la situation réelle. 109
- 6.3 Configurations HIFU sur cœur Langendorff. Pendant l'ablation HIFU, la sonde est placée dans le bain à 37°C . Dans la configuration 1, le cœur est couché dans un berceau en polyéthylène de 5μ d'épaisseur qui est transparent aux ultrasons. La configuration 2 utilise un aquarium cylindrique où le cœur est tenu verticalement, lui laissant plus de liberté de mouvement. 111
- 6.4 Température moyenne du transducteur de thérapie en fonction de l'intensité acoustique à sa surface et du rapport cyclique. La température est mesurée sur la face arrière du transducteur par deux thermorésistances. Lorsqu'une insonification est continue (rapport cyclique de 100%), la température est dans les limites que la sonde peut accepter rendant cette configuration risquée. Mettre un rapport cyclique permet de réduire considérablement la température. Ainsi, il est possible d'augmenter l'intensité délivrée par la sonde. 113
- 6.5 Analyse macroscopique et IRM des deux lésions faites dans le cœur 4. Chacune a été faite par une accumulation de 4-5 lésions contiguës dans la longueur ($12,45\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ pendant 5 min). On peut voir sur la photographie que les lésions sont très marquées et complètement transmurale. Cette caractéristique est clairement observable sur les acquisitions IRM. Toutefois, sur ces dernières, les dimensions des lésions semblent être sous-estimées. 117
- 6.6 Mesure des intensités des signaux IRM (T_1 -pondéré) pour chaque lésion obtenue. Sur les images IRM, les lésions ont été segmentées, ainsi que des tissus voisins non lésés. Chaque lésion a été caractérisée par des hypersignaux que l'on compare aux tissus voisins. Les différences de signaux sont à chaque fois significativement différentes (test de Student). 118

6.7	Différence des longueurs mesurées par segmentation des photographies et des acquisitions d'élastographie passive. La mesure d'élastographie semble surestimer la largeur des lésions. Dans la longueur, elle est plus imprécise.	119
6.8	Lésion obtenue dans le VD du cœur 5. Elle a été produite par une insonification de 5 min avec un rapport cyclique de 50%. Les imageries IRM montrent clairement la présence de la lésion.	120
6.9	Acquisition élastographique de la lésion ci-dessus. On peut voir qu'après l'ablation, une augmentation d'élasticité a lieu.	120
A.1	Exemple de recalage d'image obtenues par IRM.	127
A.2	Algorithme de recalage.	128
A.3	Effet du choix de l'image fixe de référence.	128
A.4	Types de transformations.	129
B.1	Exemple de lésions thermique dans le coeur.	134

Liste des tableaux

3.1	Avantages et inconvénients des techniques d'amélioration de la mesure.	55
4.1	Dimensions des fenêtres acoustiques mesurées à partir des reconstructions 3D d'acquisitions scanner.	65
4.2	Zones accessibles par HIFU.	66
4.3	Paramètres des insonifications HIFU utilisés sur les trois animaux. SIAH : Septum interauriculaire haut – AG : Auricule Gauche – VGH : Ventricule Gauche Haut – ABG : Anneau Basal Gauche – LOG : Paroi latérale oreillette gauche	74
5.1	Propriétés acoustiques et thermiques des tissus [49]. K_t , conductivité thermique ($W.cm^{-1}.^{\circ}C^{-1}$) – C , chaleur spécifique ($J.kg^{-1}.^{\circ}C^{-1}$) – P_{erf} , taux de perfusion ($kg.m^{-3}.s^{-1}$) – ρ , densité ($kg.m^{-3}$) – α_0 facteur d'atténuation ($dB.MHz^{-1}.cm^{-1}$) – b , exposant de loi d'atténuation	85
5.2	Pressions maximales atteintes dans la tâche focale.	98
6.1	Récapitulatif des ablations thermiques pratiques, des paramètres acoustiques correspondants et de la présence de lésions en fonction de la modalité. Les colonnes pathologie, Elastographie et IRM résument pour chaque modalité si une lésion est observée (✓) ou non (✗). Le signe "-" est marqué lorsque la modalité n'a pas été utilisée pour la zone correspondante.	115
6.2	Paramètres des séquences IRM T_1 -pondéré à temps d'inversion long [102].	116

Liste des Abréviations

AB – Anneau Basal
BHTE – BioHeat Transfer Equation
BSA – Albumine de Sérum Bovin
CNR – Ratio contraste sur bruit
CVD – Maladies cardiovasculaires
ETO – Echographie transœsophagienne
FDA – Food and Drug Administration
FFT – Transformée de Fourier Rapide
HIFU – Ultrasons Focalisés de Hautes Intensités
IRM – Imagerie par Résonance Magnétique
NAV – Nœud Auriculo-ventriculaire
OD – Oreillette Droite
OG – Oreillette Gauche
PAG – Hydrogel de polyacrylamide
PVC – Contraction Ventriculaire Prématurationnée
RF – Radiofréquence
VD – Ventricule Droit
VG – Ventricule Gauche
UCA – Agent de Contraste Ultrasonore
UT – Ultrasons Thérapeutiques
UTMD – Délivrance de drogue ciblée par ultrasons

Chapitre 1

Introduction Générale

La rythmologie est une des branches principales de la cardiologie moderne. Elle s'intéresse à toutes les maladies cardiovasculaires provoquant un trouble du rythme cardiaque. Pour leur traitement, la médecine a développé au cours des années de nombreux traitements allant de la médication jusqu'à la chirurgie cardiaque. Ces dix dernières années, cette dernière tend à être remplacée par la cardiologie interventionnelle. Les techniques de cardiologie interventionnelle sont pour l'instant toutes basées sur l'utilisation de cathéter intracardiaque radiofréquence ou cryoablatif. Lors d'une telle intervention, le praticien cherche à agir sur l'électrophysiologie du cœur en venant créer des lésions afin de supprimer ou d'isoler des zones dites arythmogènes. Les technologies employées dans ce type de traitement rencontrent certaines limitations techniques et médicales. En premier lieu, l'abord intracardiaque implique une approche invasive du traitement où le cathéter est inséré dans les gros vaisseaux jusqu'au cœur, et pour certains cas, nécessite la création d'une communication interauriculaire. Ainsi, on augmente les risques de complications comme celui de l'infection. Ensuite, les technologies utilisées pour ce type de traitement ont tendance à traiter partiellement des tissus épais comme les ventricules, ce qui diminue fortement le taux de réussite dans certains cas.

Précédant ce manuscrit, plusieurs travaux ont montré que les **Ultrasons Focalisés de Haute Intensité** étaient une technologie ayant la capacité de créer des lésions thermiques ciblées en profondeur dans le tissu. Actuellement, elle est utilisée dans plusieurs types de traitements médicaux comme l'ablation du cancer de la prostate ou encore du traitement de certains types de glaucome. Par le passé, son utilisation sur le cœur a déjà été étudié sous plusieurs angles d'approche : intracardiaque, épicaudique, trans-thoracique et transœsophagien.

Le projet dans lequel s'inscrit ce manuscrit vise au développement du traitement des arythmies cardiaques par l'abord transœsophagien et son transfert vers la clinique. Les travaux qui seront décrits dans ce manuscrit sont dans la continuité de ceux conduits lors de la thèse de Mme. Élodie CONSTANCIEL et du master de M. Francis BESSIERE. Ceux-ci ont travaillé sur la conception de la sonde ultrasonore, ainsi que sur la conduite des essais de faisabilité *in vitro*, puis *in vivo* sur modèle porcin.

L'objectif de cette thèse est de montrer que la création de lésions thermiques dans le myocarde par l'abord transœsophagien couplé avec des techniques de suivi par

élastographie passive est faisable. Le manuscrit est articulé en cinq parties. Dans la première partie, nous détaillerons le contexte dans lequel s'inscrit les travaux de recherches qui ont été menés. Nous ferons un court résumé sur le cœur et sa physiologie, ainsi que les types de maladies cardiovasculaires qu'il peut rencontrer. Nous nous intéresserons ensuite aux différentes approches proposées par la littérature.

La deuxième partie s'intéressera à la mise en place de l'élastographie passive en tant qu'outil complémentaire à notre approche. En effet, uniquement l'élastographie par force de radiation avait été utilisée pour le suivi des lésions thermiques avec l'abord transœsophagien. Or, le cœur est potentiellement un candidat potentiellement adéquat pour l'utilisation d'une telle technologie. Nous évaluerons la capacité de l'élastographie passive à observer des lésions thermiques sur des modèles *in vitro*, comme un hydrogel thermosensible ou plus compliqué, des tissus biologiques (foie et cœur). Le cœur étant un organe mobile, nous évaluerons l'effet du mouvement sur la mesure d'élastographie passive, ainsi que nous présenterons des méthodes pouvant les contrebalancer.

La troisième partie décrira les expérimentations *in vivo* sur babouin olive. Ce modèle animal n'ayant jamais été utilisé pour ce type d'expérimentations, nous détaillerons les études préliminaires qui ont servi à valider son choix et à préparer les expérimentations d'ablation thermique. Ces dernières ont porté sur trois individus mâles de 30 kg. Nous montrerons la faisabilité clinique de la procédure transœsophagienne.

Dans la quatrième partie, nous développerons un nouveau modèle numérique permettant d'analyser l'effet du mouvement cardiaque sur le traitement thermique HIFU. Ce nouvel algorithme reprend l'équation de transfert de chaleur dans les tissus biologiques (BHTE) qui est discrétisée dans un nouveau système de coordonnées curvilignes, plus généraliste par rapport aux travaux existants dans la littérature.

La dernière partie terminera notre manuscrit sur l'optimisation des paramètres ultrasonores de thérapie à utiliser grâce à un modèle de cœur isolé, perfusé et battant. Ainsi, nous démontrerons sur un modèle *ex vivo* physiologiquement proche de l'*in vivo* qu'il est possible d'obtenir systématiquement des lésions thermiques grâce à des paramètres optimum.

Chapitre 2

Les Ultrasons thérapeutiques et le cœur

2.1 Ultrasons thérapeutiques et Traitements cardiaques : État de l'art

2.1.1 Physiologie du cœur

Le cœur est un organe musculaire creux moteur de la circulation sanguine. C'est un système de deux pompes fonctionnant en parallèle faisant circuler le sang entre deux circuits distincts : le **systémique** et le **pulmonaire** qui sont respectivement alimentés par le cœur gauche et droit (cf. figure 2.1). La circulation complète du sang se fait selon un schéma précis. Pour décrire le trajet sanguin, suivons son parcours dans le réseau cardiovasculaire.

À son retour de l'organisme par les veines caves, le sang arrive désoxygéné dans l'oreillette droite (ou **OD**). L'OD se dilate avec l'arrivée du sang et passe alors dans le ventricule droit pour le remplir. Ensuite, le ventricule droit (VD) se contracte et expulse le sang qu'il contient par les valves tricuspides qui se referme avec la différence de pression entre les deux cavités, et les valves pulmonaires s'ouvrent. Chargé d'oxygène, le sang arrive dans l'oreillette gauche par les veines pulmonaires. À l'instar du cœur droit, elle remplit successivement l'oreillette gauche (**OG**) et le ventricule gauche (**VG**) pour être expulsée à nouveau dans le circuit systémique grâce à la fermeture de la valve mitrale et l'ouverture de la valve aortique. Les cœurs gauche et droit fonctionnent simultanément ; les phases de remplissage (ou **diastole**) et de contraction (ou **systole**) se font aux mêmes instants. Les deux parties du cœur déplacent un volume identique de sang par ceux-ci.

On définit par **pression sanguine** celle des deux circuits circulatoires. La **résistance sanguine** s'oppose à la circulation du sang. La pression et la résistance sanguines du circuit pulmonaire sont inférieures à celles du systémique. L'effort à fournir est donc plus important dans le VG que le VD, expliquant l'épaisseur de ses parois plus importantes.

Les tissus cardiaques se divisent en tissus musculaires et conjonctifs. Les parois cardiaques sont composées d'une couche d'endocarde qui est au contact du sang,

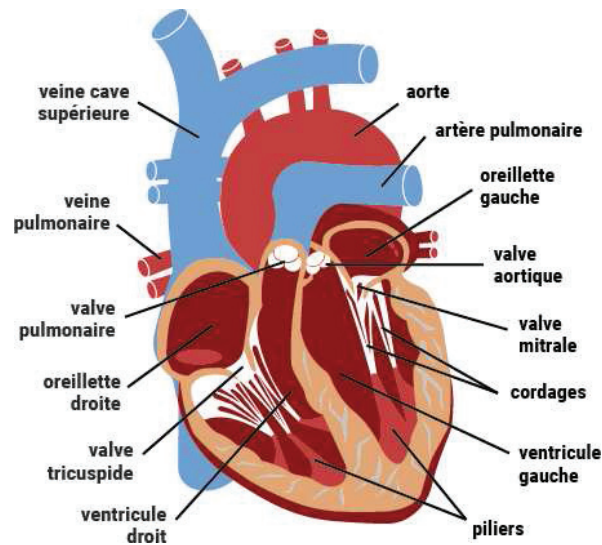


FIGURE 2.1 – Anatomie du cœur. Source : Fédération française de Cardiologie.

d'épicaarde à l'extérieur et du myocarde, l'ensemble des structures musculaires. Le myocarde est fait de fibres musculaires arrangées en spirale autour de l'axe du cœur. Chacune de ces cellules est reliée à l'extrémité par des disques intercalaires, permettant la transmission de potentiels d'actions, décrits plus tard. En plus des tissus des parois cardiaques, des structures fibreuses, appelées cordages, sont fixées entre les valves et les ventricules et contribuent à leurs ouvertures pendant le remplissage.

La coordination des différentes parties du cœur est gérée par une électrophysiologie particulière (cf. figure 2.2). Ce que l'on appelle potentiel d'action est le potentiel électrique d'une cellule, ici musculaire. Dans le cas d'une fibre musculaire, il déclenche des échanges ioniques entre l'intérieur de la cellule et le milieu extracellulaire (Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}), engendrant sa polarisation, puis sa contraction. À l'inverse de la contraction des fibres musculo-squelettiques qui est déclenchée par le système nerveux central, le rythme cardiaque initial, que l'on nomme rythme sinusal, est autonome, bien que régulé à travers différentes méthodes, chimique ou nerveuse. L'initiation du battement cardiaque commence dans le nœud sinusal dans l'oreillette droite. C'est un groupement de cellules particulières déchargeant des potentiels d'actions de manière cyclique. Ceux-ci se transmettent lentement dans les oreillettes jusqu'à rejoindre le nœud auriculo-ventriculaire (ou NAV, seul point de connexion électrophysiologique entre les oreillettes et les ventricules.) À partir du NAV, l'influx nerveux se propage rapidement par le faisceau de His dans le septum interventriculaire qui se ramifie en plusieurs branches. La propagation du potentiel d'action se termine par le réseau de Purkinje et diffuse entre les cellules musculaires.

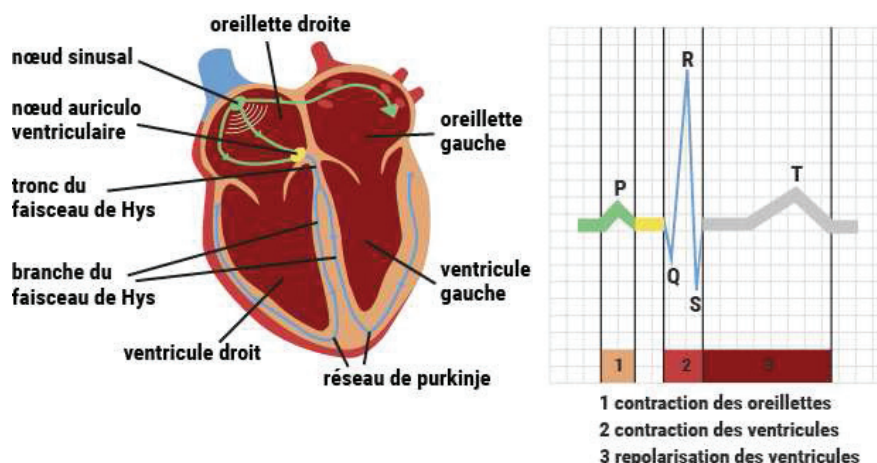


FIGURE 2.2 – Électrophysiologie du cœur : Une impulsion de potentiel d'action est émise du nœud sinusal. Elle se propage tout d'abord dans les oreillettes (trajet en vert) pour arriver au nœud auriculo-ventriculaire (en jaune). Celui-ci la transmet ensuite dans les ventricules par le faisceau de HIS, puis le réseau de Purkinje (trajet en bleu). Les phases correspondantes dans l'ECG sont de même couleur que les trajets électriques. Source : Fédération française de Cardiologie.

2.1.2 Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires (CVD) représentent l'un des défis les plus importants de la médecine moderne. D'après l'*American Heart Association* [1] et la *Société européenne de Cardiologie* [2], l'ensemble de ces maladies représenterait la première cause de mortalité en Occident.

Génériquement, les maladies cardiovasculaires définissent celles affectant le fonctionnement cardiaque et de la circulation sanguine. Cette définition regroupe un large panel d'affections :

- **Les Troubles fonctionnels** — Altérations anatomiques des fonctions du cœur telles que les dysfonctions valvulaires, les blocs coronariens ou encore les cardiopathies congénitales.
- **Les Troubles électriques** — Altérations des mécanismes impliquant la génération ou la propagation anormale des potentiels d'action à travers le cœur. Ces défauts conduisent à des arythmies causant la dégradation progressive ou brutale des fonctions cardiaques. Elles sont la plupart du temps la conséquence de dysfonctions cellulaires au sein du tissu, qui peuvent être spontanées ou induites par des lésions tissulaires (par exemple, une cicatrice du tissu cardiaque postopératoire).

Au cours du temps, la médecine a développé de nombreux traitements des CVDs, allant de la médication à la chirurgie et plus récemment la cardiologie interventionnelle. Ces avancées médicales ont amélioré considérablement l'efficacité de la prise en charge des patients atteints de ces maladies [2].

Actuellement, les ultrasons sont déjà utilisés en routine clinique cardiologique en tant que modalité d'imagerie, grâce au faible risque d'effets secondaires et de leur relativement faible coût. Récemment, de nouveaux systèmes d'imagerie ont contribué à diversifier le diagnostic échographique grâce au développement de technologies basées sur l'imagerie ultrarapide (imagerie des ondes de cisaillements, imagerie électromécanique) [3]) et l'arrivée clinique de la 3D en temps réel [4].

Dans ce contexte, la technique des ultrasons à visée thérapeutique (ou ultrasons thérapeutiques — UT), nouvelle dans le domaine, pourrait être appréciée comme un outil prometteur pour les spécialistes en cardiologie. Les recherches ont déjà démontré ses avantages ; sa polyvalence lui permettrait d'approcher un grand nombre d'applications tel que l'ablation thermique, la découpe de tissus à distance, ainsi que la délivrance de drogue, comme nous le verrons plus tard.

2.1.3 Ultrasons thérapeutiques et Effets biologiques

Nous allons détailler dans cette partie les principaux éléments régissant les UT. Les ultrasons sont généralement considérés comme faiblement risqués dans le cadre de l'imagerie, en partie grâce à la faible puissance utilisée lors d'un diagnostic de routine (c'est-à-dire 430 mW/cm² – intensité moyenne du pic spatial atténué ou ISPTA – en imagerie cardiaque [5]). Toutefois, passé certains niveaux, les ultrasons peuvent potentiellement induire des réactions cellulaires et tissulaires et avoir un impact notable sur l'organisme, voire délétère. Par le passé, une grande part des recherches sur les ultrasons s'est intéressée à l'évaluation et à la régulation de ses effets biologiques induits ([5], [6]). À l'inverse, les UT utilisent ces effets avec un objectif curatif. Les effets biologiques des ultrasons peuvent être classés en deux groupes principaux (thermiques et mécaniques) qui seront détaillés ci-après.

Effets thermiques

Les effets thermiques des ultrasons sont reliés aux propriétés acoustiques des tissus [7]. Au passage d'une onde, une partie de son énergie est absorbée et convertie en chaleur dans le tissu. La chaleur ainsi produite est directement liée au temps d'exposition et l'intensité acoustique du champ ultrasonore. La quantification la plus courante de l'exposition ultrasonore est la dose thermique $CEM_{43^{\circ}C}$ décrite ci-dessous, qui est le temps équivalent qu'aurait subi un tissu maintenu à 43 °C cumulés ([8], [9]) :

$$CEM_{43^{\circ}C} = \int_0^t R^{T-43} dt \quad (2.1)$$

Où, R est de 0,5 au-dessus de 43 °C et 0.25 en dessous. Bien que la dose thermique quantifie l'effet thermique, il peut être utile, pour une compréhension globale, d'associer certains niveaux de températures avec leurs effets. Le corps humain

peut aisément tolérer une élévation de température de 2°C sans altérer son organisme. Au-dessus, pour une température de 41-45°C pendant environ une heure, l'arrêt de la prolifération de cellules cancéreuses, voire leur suppression, a été démontré ; ce que l'on appelle **hyperthermie** [10]. Entre 80-100°C, une exposition brève (1s à plusieurs minutes) entraîne la coagulation des protéines (comme le collagène), une inflammation tissulaire et la nécrose cellulaire ; ce que l'on appelle une lésion thermique. L'application des UT peut ainsi modifier acoustiquement, physiquement et physiologiquement les caractéristiques des tissus affectés. La méthode la plus communément employée pour la création de lésions thermique est l'insonification continue de la zone d'intérêt avec des Ultrasons Focalisés de Hautes Intensités ou **HIFU**. Cette dernière technique se base sur la focalisation d'un champ ultrasonore en une petite zone, souvent au moyen d'un transducteur piézoélectrique concave. Grâce au HIFU, il est alors possible de créer une lésion thermique en profondeur (1-10cm) sans endommager les tissus traversés. On peut toutefois noter que d'autres méthodes peuvent être utilisées ; par exemple, on peut citer l'utilisation d'un transducteur plan afin de produire des lésions thermiques non focalisées et plus proche de l'applicateur.

Effets non thermiques

Les effets non thermiques sont déclenchés dans un tissu lors d'un champ de pression haute-pression. Le mécanisme le plus utilisé, lorsque l'on parle des UT, est la **cavitation**, résultat de pressions négatives très importantes (de l'ordre de plusieurs dizaines de mégapascals – [11]), qui est potentialisée par les présences de gaz dissous ou sous forme de bulles dans les tissus [12]. Les gaz naturellement présents se dilatent alors pour former des bulles qui oscilleront, excitées par le champ ultrasonore [13].

Il existe deux formes de cavitation : la **stable** caractérisée par une oscillation durable, périodique et non linéaire des bulles de cavitation, et l'**inertielle**, correspondant à une expansion, suivi d'une implosion brutale des bulles formées. Lors de cette violente implosion, les pressions et les températures locales augmentent quasiment instantanément, et des "micro jets" et des émissions lumineuses sont générés, causant fragmentations tissulaires, et la production de radicaux libres et d'ondes de choc.

Combinaisons des effets

Il est important de comprendre que ces effets thermiques et non thermiques interagissent entre eux et peuvent être utilisés à dessein. Par exemple, la technique de la *histotripsie d'ébullition* ("*boiling histotripsy*" en anglais) utilise le nuage de bulles formé par l'ébullition, due à une montée de température, pour créer un miroir acoustique augmentant le phénomène de cavitation [14].

2.1.4 Ablation thermique et arythmies

Anatomie et physiologie des arythmies

L'électrophysiologie du cœur que nous avons décrit dans la partie 2.1.1 est complexe. Elle permet de conserver la synchronisation de la contraction des différents ensembles. L'altération de cette synchronisation est nommée **arythmie**. Certaines maladies arythmiques se caractérisent par des contractions musculaires anarchiques et spontanées. On appelle ce symptôme la fibrillation et peut être ventriculaire ou atriale (oreillettes). Il est souvent déclenché par des zones arythmogènes, pouvant être des noeuds produisant des potentiels d'actions aléatoires ou des boucles de réentrées de potentiel induisant un emballement. En dehors des traitements d'urgence, la prise en charge clinique va de la médication (antiarythmiques β -bloquants), la resynchronisation cardiaque (stimulateur cardiaque ou pacemaker), à l'ablation par *cathétérisme interventionnel* ou *chirurgie*. L'objectif de ces deux derniers est la destruction ou l'isolation électrique des zones arythmogènes responsables [15]. Actuellement, la chirurgie perd du terrain face au cathétérisme interventionnel à cause de sa plus grande invasivité (opération à cœur ouvert, etc.).

La majorité des techniques d'ablation sont basées sur l'usage de cathéter avec de la **radiofréquence** [16] ou de la **cryoablation** [17] (cf. figure 2.3). Celles-ci, bien que largement utilisées [2], rencontrent un certain nombre de limitations comme la nécessité d'un contact direct avec la zone cible et l'absence de visualisation directe des lésions créées [16]. De plus, le succès de ces procédures dépend alors de la diffusion de la chaleur (ou du froid pour la cryoablation) dans les tissus, impactant le succès thérapeutique lors d'une grosse épaisseur de tissu (ex. ventricules) qui nécessite des lésions transmurales.¹

En réponse à ces limitations, les HIFU ont été proposés comme énergie alternative pour l'ablation thermique dans le cœur. Certains de ses avantages en tant que méthodes d'ablation thermique pour la thérapie ont en premier lieu été avancés *in vitro* et *in silico* en 1997 [18]. Tout d'abord, elle permet de réduire l'invasivité des procédures grâce à la non-nécessité de contact avec la cible. Ensuite, la capacité des HIFU de son champ ultrasonore à être focalisé en dehors de sa focale naturelle (focalisation dynamique) lui confère la possibilité de brûler dans l'épaisseur du myocarde pathologique. Il peut aussi être combiné avec plusieurs modalités d'imagerie comme l'échographie ou encore l'IRM et donner au praticien une visualisation en temps réel du traitement [19].

Techniques endocavitaires

L'approche endocavitaire fut la première étudiée en 1997 par Hynynen et coll. [18]. À l'instar du cathétérisme radiofréquence, elle consistait à la disposition du dispositif ablatif à l'intérieur des cavités cardiaques en passant par les voies veineuses. Le premier dispositif HIFU commercial fut développé pour le traitement de

1. C'est-à-dire de part en part de la paroi cardiaque.

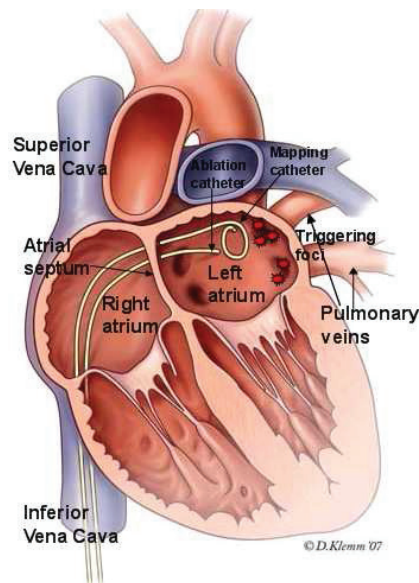


FIGURE 2.3 – Lors de l'intervention d'ablation thermique de fibrillation atriale, un cathéter radiofréquence est amené par voie veineuse jusque l'oreillette gauche en perçant le septum interauriculaire. Un second cathéter est couplé au premier afin de réaliser une cartographie du fonctionnement électrophysiologique du myocarde.

la fibrillation atriale [20] (ProRhythm). L'appareil consistait en une combinaison de deux ballons chacun respectivement remplie d'un liquide ultrasonore de refroidissement et du CO_2 à l'extrémité d'un cathéter. Le ballon rempli de gaz servait de miroir acoustique en focalisant en forme d'anneau les ultrasons par un transducteur piézoélectrique placé dans le deuxième ballon. Positionné à l'entrée des veines pulmonaires, ce dispositif produisait une lésion thermique circulaire bloquant tout influx électrique y prenant source [21]. Malheureusement, les décès de deux patients lors des essais cliniques arrêterent le développement et la commercialisation du système ([22], [23]). Ils étaient dus à une complication connue dans le domaine des cathéters RF, quoique rares : la fistule atrio-oesophagienne, une perforation entre l'oreillette gauche et l'oesophage [23].

Carias et coll. développèrent un nouveau cathéter ultrasonore intracardiaque couplé avec un scanner IRM [19]. Deux modèles furent testés (un avec un élément cylindrique et l'autre plan) afin d'évaluer leurs efficacités et leurs risques. Ces expérimentations démontrèrent avec succès l'utilité de l'IRM pour cette technique, mais furent uniquement conduites sur gel fantôme en Zerdine (CIRS, Norfolk, Virginia) et *in vitro* sur des échantillons de cœur porcine. Dernièrement, la technique est à nouveau testée par Koruth et coll. [24]. Ils exécutèrent, sur 20 porcs, l'isolation des veines pulmonaires sans contact direct grâce à un cathéter robotisé couplé avec une imagerie dual-mode.

Techniques épiscopardiques

À l'inverse des techniques endocavitaires, les techniques épiscopardiques cherchent à accéder aux zones pathologiques par l'extérieur du cœur. Le système Epicor® (St Jude Medical, Saint Paul, MN) fut le premier appareil HIFU à obtenir la certification américaine (FDA) pour le traitement des arythmies par sternotomie. Il consistait en une barrette piézoélectrique souple positionnée sur l'épiscarde autour de l'oreillette gauche afin d'encercler les veines pulmonaires [25]. Cette barrette est doublée par une sonde manuelle avec un transducteur plan en bout pour corriger certaines zones non traitées. Toutefois, malgré les résultats positifs présentés à la communauté médicale ([26], [27]), l'invasivité de la sternotomie et le manque de polyvalence (traitement de la FA) ne permirent pas une percée dans le marché de l'époque et le produit n'est plus disponible ([28], [29]).

Récemment, d'autres travaux tentèrent d'étudier à nouveau l'abord épiscopardique. [30] démontrèrent *in vivo*, sur 10 porcs, la capacité d'un nouveau système de cathéter HIFU épiscopardique à créer des ablations transmurale dans du myocarde épais. Cette étude associa l'imagerie ultrasonore et la thérapie, le mode M. qui permet l'amélioration du ciblage.

Techniques transœsophagiennes

Un des examens de routine les plus fréquents en cardiologie est l'échographie transœsophagienne (ou ETO). Cette technique utilise la fenêtre acoustique entre l'œsophage et le massif cardiaque, en venant placer une sonde d'échographie endoscopique en face. Cet accès permet aux praticiens d'avoir une meilleure qualité d'images échographique par rapport à l'abord transthoracique. Ce que l'on appelle HIFU transœsophagiens est l'ensemble des techniques d'ablation thermique utilisant cet accès pour positionner des transducteurs de thérapies (phased-array — [31]) ou des coupelles [32]) et insonifier le cœur. Ce sera d'ailleurs cette technique qui sera utilisée tout au long de la thèse ici présentée.

Par son accès, l'approche transœsophagienne vise à réduire les risques d'invasivité qu'ont les techniques avec un contact sanguin. Pour permettre la visée entre l'œsophage fixe et les différentes zones du cœur, les différents systèmes qui furent développés combinèrent la focalisation dynamique des ultrasons et l'imagerie ultrasonore pour le guidage. Des études *in silico* ([33], [34], [35]), *in vitro* et *in vivo* démontrèrent le potentiel de cette approche alternative ([32], [36]).

Cette technique sera discutée plus en détail dans la partie portant sur le projet présenté dans ce manuscrit.

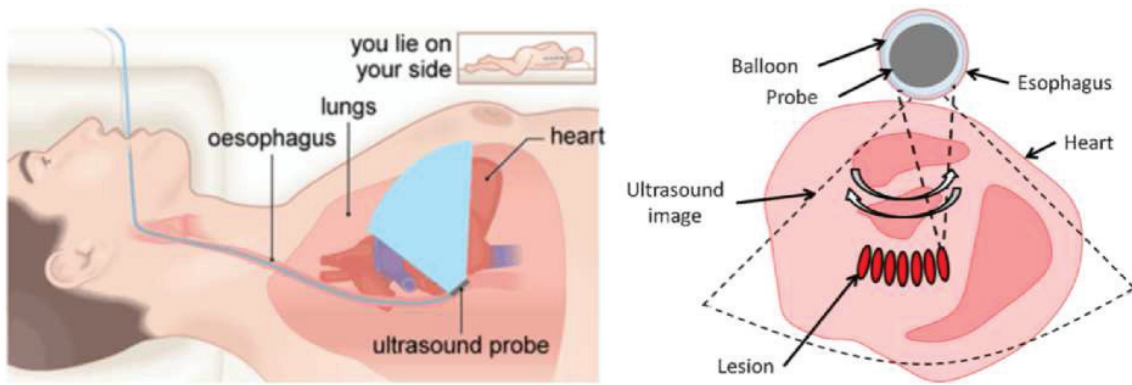


FIGURE 2.4 – Procédure en transœsophagien : (à gauche) une sonde ETO insérée par l'œsophage du patient. Par cet abord, le praticien peut visualiser précisément les structures cardiaques par échographie grâce à la fenêtre acoustique entre le cœur et l'œsophage. La procédure d'ablation thermique HIFU transœsophagien (à droite) utilise ce moyen pour venir créer des lésions thermiques à distance des cavités cardiaque. On peut voir qu'en faisant tourner la sonde dans l'œsophage, il est alors possible d'accéder à une grande partie des zones du cœur. (source : <http://www.bupa.co.uk/health-information>, [35])

Techniques transthoraciques

L'approche transthoracique réfère à l'insonification du cœur à travers le thorax. Plusieurs travaux prouvèrent qu'une telle approche était faisable, malgré la complexité amenée par la transmission d'ultrasons à travers des milieux qui est peu propices à leur propagation (côtes, poumons...) [37]. Des appareils basés sur ce principe furent expérimentés sur différents modèles *in vivo*. Les chercheurs purent créer avec succès des ablations du septum [38] et des blocs auriculo-ventriculaires complet [39]. Cependant, bien qu'elle soit considérée comme l'approche HIFU la moins invasive, peu de recherches se sont portées dessus pour l'ablation thermique. D'autres travaux utilisant cet abord se penchent sur des techniques différentes (histotripsie, stimulation cardiaque) et seront décrits plus loin.

2.1.5 Histotripsie et chirurgie cardiaque

Comme nous l'avions noté dans la section 2.1.3, la cavitation inertielle peut engendrer des effets importants sur les tissus. L'histotripsie est basée sur ces effets dans le but de désintégrer ou liquéfier un tissu cible par l'utilisation de trains d'ondes fortement énergétiques émis avec des transducteurs HIFU [40]. La cavitation d'histotripsie a lieu lorsqu'un pic de pression négative est atteint au point focal (soit $< 28\text{MPa}$ pour la plupart des tissus avec une unique impulsion émise par un transducteur de 750 kHz – [41]). L'objectif de l'histotripsie est de venir créer ce qu'on appelle un "nuage de cavitation", un amas dense de bulles de cavitation. Ce nuage de cavitation est limité à une région circonscrite à une zone focale où le tissu sera

alors désintégré au niveau cellulaire [42]. Cette capacité à cibler et traiter précisément fait de l'histotripsie l'équivalent d'un scalpel ultrasonique.

Vis-à-vis du traitement cardiaque, les chercheurs ont utilisé l'histotripsie comme un moyen alternatif aux chirurgies à cœur ouvert [43]. Xu et coll. ont en premier réussi à créer une communication interauriculaire sur un modèle canin à thorax ouvert. Ce genre de défauts anatomiques est habituellement réalisé chirurgicalement à cœur ouvert par une manoeuvre de Rashkind (ou atrioseptomie de Rashkind), afin de permettre l'oxygénation du sang chez les nouveau-nés atteints de transposition des gros vaisseaux qui est une forme fréquente de malformation congénitale [44]. Des essais ultérieurs sur des modèles porcins en abord transthoracique totale prouvèrent le potentiel d'une telle technique [45]. Plus tard, une étude de dangerosité à un mois sur 15 porcs nouveau-nés fut conduite avec succès. En effet, le risque à réduire un tissu en particules est la création d'embolies après la procédure (c'est-à-dire des débris plus gros que certains petits vaisseaux pourraient obstruer la circulation du sang dans le cerveau ou les poumons) [46]. De récentes études se concentrèrent sur l'amélioration de la précision de la technique *in vivo* en intégrant un suivi en temps réel des tissus en mouvement, les synchronisant avec un déplacement de la tâche focale. [Miller2013d]

Une autre équipe s'intéressa à l'histotripsie pour de la découpe de cordage tendineux [47]. Cette découpe réduit les risques d'insuffisance mitrale (ou régurgitation mitrale). Actuellement, les techniques chirurgicales se concentrent notamment sur la résection de la corde basale pour améliorer la fermeture valvulaire mitrale [48]. Sur cinq cœurs battants *in vitro* explantés et sept cœurs *in vivo* en sternotomie (brebis), Villemain et coll. réussirent par histotripsie guidée par échographie 3D à obtenir des coupes de cordage.

2.1.6 Microbulles, Ultrasons et cœur

L'usage des agents de contraste ultrasonore (UCAs) a pour but l'amélioration du diagnostic clinique, par le rehaussement de la visibilité de micro-vaisseaux et l'évaluation de tissus en profondeur [49]. De nombreux produits commerciaux ont été conçus pour cette application et approuvés pour un usage clinique (SonoVue, Sonazoid,... – [50]). La structure typique d'un UCA est un gaz lourd (ex. perfluorane) encapsulé dans une capsule pouvant être lipidique, polymère ou protéinique [51]. Ces microbulles servent alors de réflecteur acoustique grâce à la forte différence d'impédance acoustique entre son environnement et le gaz contenu, et de diffuseur multiharmonique [49]. En cardiologie, ils sont particulièrement utilisés pour le diagnostic des ventricules par l'analyse dynamique de leur circulation dans l'organe [52], afin de mesurer l'éjection sanguine et la présence de thrombose coronarienne.

Les UCAs amplifient le risque de cavitation. En effet, en présence d'un champ acoustique haute pression, les microbulles servent de noyaux de cavitations, augmentant intrinsèquement les risques de dégâts durant un diagnostic.

Pendant longtemps, les efforts de la recherche se portaient sur la réduction du phénomène de cavitation durant les diagnostics ultrasonores. Cependant, récemment, de nombreux travaux tentent d'utiliser cette propriété des UCAs pour faciliter la cavitation ce qui permet l'exploration de nouveaux champs de recherche pour les UT.

Ultrasons et Thérapies géniques

Le principe général de la thérapie génique est l'incorporation de matériel génétique à l'intérieur d'une cellule afin d'agir sur son comportement. C'est ce qu'on appelle la *transfection*. Les premiers essais sur patient [53] montrèrent le fort potentiel de la thérapie génique qui fut pour un temps considéré comme un nouveau paradigme pour le traitement de maladie chronique jusqu'ici incurable. Toutefois, son efficacité fut contenue par la difficulté pour le généticien à passer le matériel jusqu'à la zone d'intérêt (membrane lipidique, noyau...). D'autant plus, que de telles manipulations pouvaient induire des mutations génétiques dangereuses [54].

Plusieurs méthodes furent proposées pour passer cette barrière, notamment la **sonoporation** [55]. Elle consiste en l'ouverture temporaire de la membrane cellulaire par l'action d'un champ ultrasonore [56]. Ces ouvertures permettent ou facilitent la pénétration de matériels extérieurs. La délivrance de drogue par ciblage ultrasonore ou **UTMD** (*Ultrasound-Targeted Microbubble Delivery* en anglais) est le couplage de la sonoporation, de la thérapie génique et des microbulles. Trois méthodes sont décrites dans la littérature ([54], [57]) :

1. L'injection simultanée d'agent génétique et de microbulles
2. L'encapsulation de drogues à l'intérieur des microbulles.
3. L'incorporation de protéines cationiques ciblantes sur les capsules des microbulles [58].

Dans ces trois méthodes, les ultrasons sont appliqués sur les zones cibles, créant une sonoporation par l'oscillation des microbulles et leur destruction par cavitation. Le champ acoustique est généralement émis par une sonde d'imagerie envoyant de courts trains d'ondes d'énergie supérieure à celle utilisée en diagnostic [54]. L'utilisation de ce genre de transducteur est permise grâce à l'abaissement des niveaux de pression nécessaires à la cavitation due aux microbulles.

L'utilisation des UTMD dans le cœur a été principalement explorée dans le cas des ischémies cardiaques, dues à des infarctus (obstruction des artères coronaires). L'abaissement de l'oxygénation des tissus entraîne une mort cellulaire des tissus (apoptose). Pour lutter contre ces effets, les chercheurs se sont concentrés sur les processus de l'angiogenèse.

Myocardial Cavitation-Enabled Therapy

La *Myocardial Cavitation-Enabled Therapy* (MCET) est basée sur la création de micro-lésions dans le muscle cardiaque par l'oscillation (cavitation) d'agents de contraste et de courtes impulsions ultrasonores (c'est-à-dire -2,3 MPa durant 1,45 μ s – [59]). En présence d'un fort champ ultrasonore, les microbulles se mettent à osciller et se détruisent, endommageant les tissus environnants. [59] a évalué ce phénomène afin d'agir sur la structure globale du myocarde. Son équipe s'est penchée en particulier sur le traitement des cardiomyopathies hypertrophiques, c'est-à-dire un épaissement du septum ventriculaire, créant un défaut de fermeture de valve cardiaque, ainsi que le risque de mort subite. Le traitement chirurgical actuel est la myomectomie septale [60] ou l'embolisation des coronaires septales par ablation alcoolique [61]; ces deux techniques cherchent à réduire l'épaisseur du septum inter-ventriculaire. Ce que propose le MCET est de réduire cette épaisseur par l'accumulation de micro-lésions (par cavitation) dans le tissu en agissant sur la concentration d'agent de contraste, la pression acoustique du champ envoyé et le temps d'insonification ([62], [63]).

Son équipe montra sur souris qu'après 6 semaines, les micro-lésions étaient remplacées par un tissu cicatriciel fibreux [64]. Toutefois, pour l'instant aucun réel amincissement des parois n'a été prouvé. [64] affirment que leur technique pourrait être couplée avec une solution pharmaceutique qui permettrait la réduction du tissu cicatriciel ou bien qu'une maturation entraînerait un amincissement comparable à l'ablation septale par alcool, en se passant de ses limitations.

2.1.7 Stimulation cardiaque

La stimulation cardiaque a pour but le remplacement du nœud sinusal lorsqu'un ralentissement et un comportement désynchronisé a lieu [65]. Les dispositifs de stimulation cardiaque ou pacemakers (PMs) peuvent être posés de façon permanente ou temporaire. Les permanents sont implantés chirurgicalement, des électrodes directement plantées dans l'endocarde ou plus rarement attachées à l'épicarde. Les temporaires sont utilisés dans des situations d'urgence pour maintenir des fonctions cardiaques minimales dans de nombreux cas de bradycardie. Lors de cette procédure, le stimulateur cardiaque est inséré rapidement dans le cœur par un abord endovasculaire [66]. En cas d'une situation extrêmement urgente, des patches sont collés sur le thorax et une stimulation électrique externe est appliquée. Cette procédure est particulièrement douloureuse pour les patients, voire difficilement tolérable, et peut nécessiter l'utilisation de sédatifs [66].

À l'inverse des méthodes internes, invasives, la stimulation externe par ultrasons peut être une nouvelle méthode alternative émergente. Les avantages pourraient être l'absence de douleur et son efficacité par rapport aux méthodes conventionnelles.

Dalecki et coll. a montré que des impulsions HIFU à 1,2 MHz de 5 ms déclenchent une contraction ventriculaire prématurée (PVC) [67] et n'était pas dû à une quelconque élévation locale de la température [68]. Certaines inconnues n'ont pas pour l'instant été comprises dans les mécanismes rentrant en jeu. Quatre sont pour l'instant avancés par la communauté scientifique : (1) la cavitation (2) la force de radiation acoustique (3) les contraintes de cisaillement activant des cellules mécanosensibles dans le myocarde, ou (4) la vibration directement au niveau cellulaire [69].

Depuis la découverte des PVC induits par ultrasons, de nombreuses expérimentations ont été conduites *in vivo* sur des petits animaux. Mais c'est en 2016 que Marquet et coll. démontrèrent que cette technique pouvait être appliquée sur des modèles animaux plus gros [70]. Sur 10 cœurs de porcs battant *ex vivo* et 4 porcs *in vivo*, ils induisirent des PVCs répétables et prédictibles (90% de réussite) sans trouver de dommage dans les tissus par histologie. Ils confirmèrent aussi différents paramètres de pressions (>4 MPa à 1 MHz) et de temps d'insonification (>10ms).

2.1.8 Limitations et Enjeux des Ultrasons thérapeutiques

De nombreuses démarches scientifiques montrent la faculté des ultrasons thérapeutiques à être appliqués dans de nombreuses applications de traitement cardiaque. Toutefois, chacune de ces applications est confrontée à des défis variés qui devront être surmontés avant d'espérer atteindre la clinique. L'ablation thermique a longtemps été considérée comme l'approche la plus prometteuse, mais n'a pour l'instant pas réussi à dépasser le stade des essais cliniques en endocavitaire, ni séduire le marché en épiscardique. L'abord œsophagien pourrait être une autre alternative. En histotripsie, les chercheurs ont prouvé *in vivo* l'intérêt de la technique non invasive sans avoir atteint pour l'instant les essais cliniques [45]. Dans le milieu de la thérapie génique, son usage dans le cœur vient tout juste d'atteindre l'étude pré-clinique sur gros modèle *in vivo* et a encore du chemin avant l'humain. Et la même chose pourrait être dite pour la stimulation cardiaque et les MCET.

Les ultrasons thérapeutiques ont encore un long chemin avant de pouvoir être considéré comme une technique de référence. Le premier est tout d'abord les limites inhérentes à la technique. Fortement dépendant de la méthode et de la zone de traitement, certaines structures biologiques peuvent interférer avec le traitement et se comporter comme des barrières ultrasonores, empêchant une déposition efficace de l'énergie dans le tissu ciblé. Typiquement, l'accès du cœur est bloqué par de nombreuses barrières ultrasonores (poumons, trachée, côtes, etc.). De plus, ils peuvent causer la déposition de l'énergie accidentellement dans des zones intermédiaires non souhaitées et créer des lésions dangereuses. Ce qui peut être amplifié par la réflexion du faisceau acoustique à l'interface entre deux tissus d'impédance très différente. Ce sont bien ces limitations qui mirent fin à la technique d'ablation endocardique en causant des effets secondaires en dehors de la zone d'intérêt pour le traitement.

Le second concerne le cœur en lui-même. C'est un organe en constant mouvement, avec une géométrie et une physiologie complexe ; le cœur est intrinsèquement plein de difficultés pour les ultrasons, mais aussi pour les techniques actuelles présentes en clinique. Tandis que la majorité des techniques actuelles utilisent un contact direct, que ce soit pour l'ablation ou autres, les ultrasons nous en libèrent. Ce qui amène son lot de difficultés, lorsque l'on veut viser une cible mobile, c'est-à-dire exactement le cœur. La plupart du temps, une simple synchronisation avec l'électrocardiogramme peut suffire (et même obligatoire), mais peut drastiquement réduire l'énergie déposée et impliquer un plus long temps de traitement. Comme suggéré, le développement d'améliorations techniques pourrait être une réponse à ce défi en permettant un suivi en temps réel de la cible, comme l'on montré Pernot et coll. [71] et N'Djin et coll. [72].

Comme nous l'avons décrit dans cette partie, les UT peuvent potentiellement traiter plusieurs types de maladies cardiaques. L'exemple de l'Epicor est intéressant en ce qu'il démontre de bons résultats du point de vue thérapeutique tout en étant incapable de convaincre le milieu clinique. Son invasivité a limité son développement dans le marché car il ne montrait pas de meilleur résultat que la radiofréquence qui est resté la méthode de référence. Nous pouvons en conclure que le domaine médical demande plus qu'un potentiel avant d'adopter une technique, et encore plus si d'autres existent déjà. Les UT vont devoir démontrer leur efficacité et leur innocuité, ainsi que le bénéfice efficacité-coût pour que le cardiologue les choisisse. Il est nécessaire de dépasser les difficultés techniques et démontrer ses avantages pour atteindre une acceptation plus importante.

2.2 **Projet d'ablation cardiaque transœsophagien**

Le projet de développement de sonde transœsophagienne pour le traitement des arythmies cardiaques a débuté en 2009. C'est un projet multicentrique faisant intervenir entreprise et laboratoires :

- La conception matérielle et préclinique au sein du LabTau (Lyon) en collaboration avec l'entreprise VERMON (Tours).
- L'étude du repérage anatomique de la sonde au sein des structures cardiaques et œsophagiennes par le LTSI (Rennes).
- Le monitoring des lésions par élastographie par l'équipe Ondes et Images de l'Institut Langevin à Paris.

L'objectif final était d'arriver à une sonde complète prête pour l'étude préclinique sur animaux.

Dans cette partie, nous nous pencherons sur les caractéristiques techniques et matérielles de la sonde endoscopique transœsophagienne, puis nous détaillerons l'historique des recherches entreprises par le passé au sein de ce projet.

2.2.1 **Prototype de sonde endoscopique HIFU transœsophagienne**

Le prototype HIFU transœsophagien est une sonde endoscopique d'un mètre de longueur composée de :

- Une tête cylindrique de 18 mm de diamètre et de 40 mm de longueur. Dessus est fixée une coupelle piézocomposite pour la thérapie avec en son centre une pastille échographique pour le guidage de la procédure.
- Un corps pour la manipulation du praticien. On peut y trouver un jeu de deux molettes servant au béquillage de la tête d'avant en arrière et sur les côtés comme présenté sur la figure 2.6. S'y trouvent aussi les connecteurs des différents transducteurs et deux sondes de température dans la tête.

Caractéristiques du transducteur de thérapie

Le transducteur de thérapie a été conçu à partir des simulations numériques [32] et les contraintes anatomiques de l'œsophage [73], avec pour objectif la maximisation de la surface d'émission, tout en permettant une insertion sûre. C'est une coupelle piézocomposite à 3 MHz de rayon de courbure de 40 mm, de diamètre 30 mm et tronqué par une ouverture de 14 mm (cf. figure 2.5). Elle est divisée en 8 anneaux concentriques de surface égale permettant la focalisation dynamique du faisceau ultrasonore de 17 à 55 mm axialement. Sur la figure 2.7, on peut voir les dimensions de la tâche focale à 17, 40 et 55 mm à -6 dB. Son diamètre et sa longueur diminuent en dessous de sa focale naturelle et inversement au-dessus.

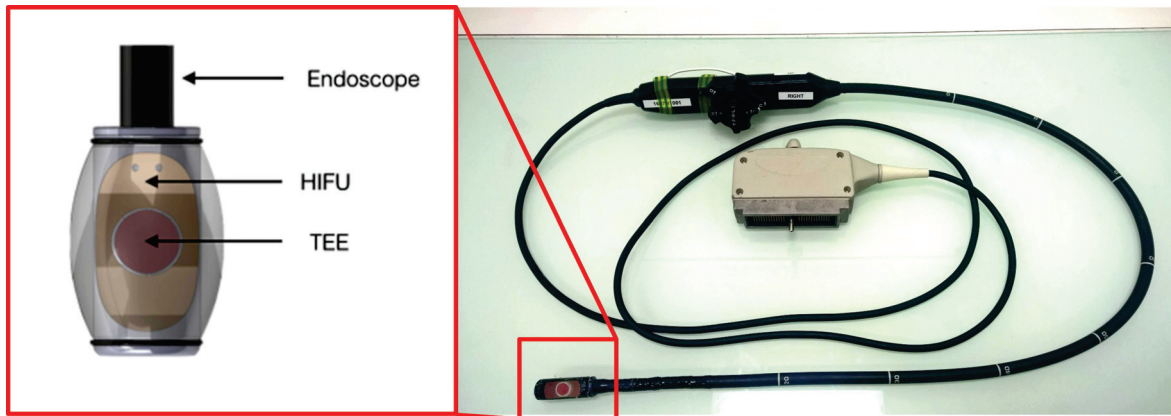


FIGURE 2.5 – Le prototype de sonde transœsophagienne HIFU utilisée dans le projet est composé d'un endoscope souple avec en tête un transducteur de thérapie de 3 MHz et une pastille échographique à 5 MHz.

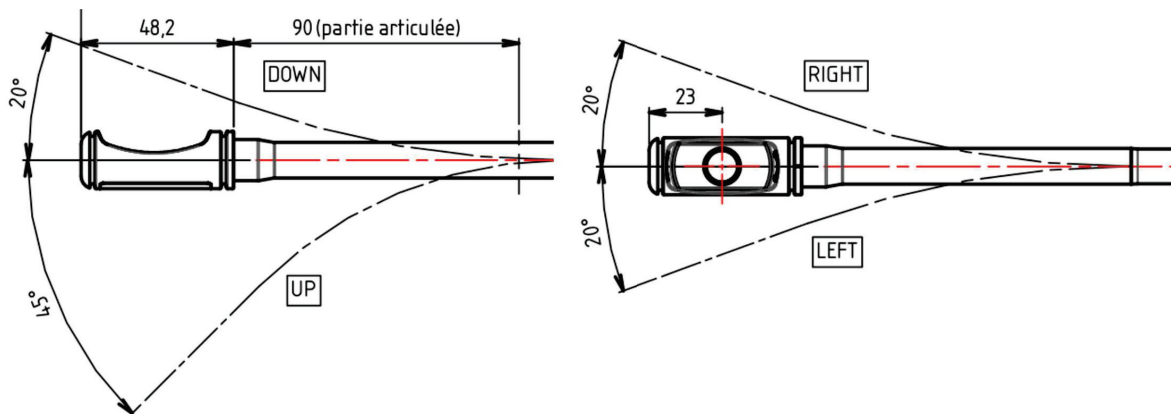


FIGURE 2.6 – Le système de béquillage permet le déplacement de la tête au sein de l'œsophage ou de l'estomac. Il permet une déformation de 20° à l'avant et sur les côtés, et 45° vers l'arrière.

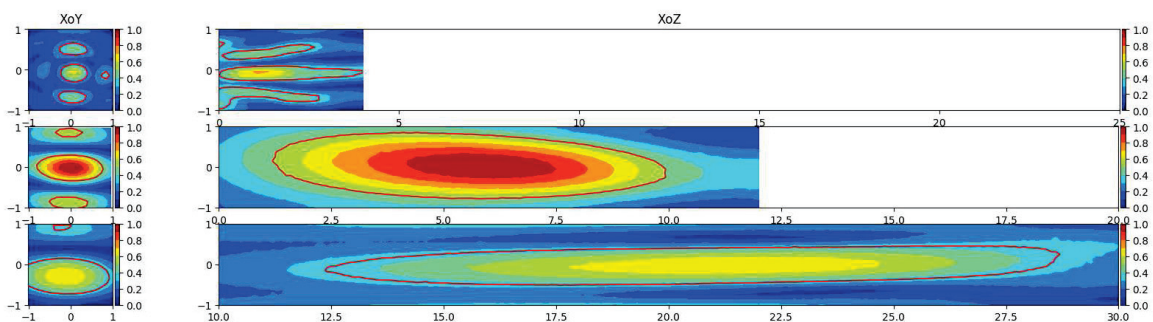


FIGURE 2.7 – Champ du transducteur HIFU de thérapie à 17, 40 et 55 mm. La tâche de focalisation a tendance à réduire et voir apparaître des lobes secondaires lorsqu'elle se trouve en amont de 40 mm. À l'inverse, elle s'étale lorsqu'elle est en aval.

Pour mesurer la température du transducteur de thérapie, deux thermorésistances sont fixées sur la surface arrière du cristal. Ils permettent de gérer sa température afin d'éviter un échauffement excessif ($<65^{\circ}\text{C}$ – norme constructeur).

Le transducteur de thérapie est alimenté grâce à un amplificateur/générateur multivoie Image Guided Therapy (IGT, Pessac, France), d'une puissance maximale de 20 W par voie.

Caractéristiques du transducteur d'imagerie

À la différence des autres projets de recherches portant sur l'abord transœsophagien, notre sonde est dotée en son centre d'une pastille échographie clinique fixée au centre du transducteur de thérapie. Elle est composée de 64 éléments fonctionnant à 5 MHz. Son ouverture est de 10mm. Elle fournit un plan d'imagerie perpendiculaire à l'axe principal de la partie d'imagerie. Elle permet non seulement un guidage du traitement d'ablation, mais aussi de l'évaluation des lésions thermiques créées par élastographie, comme nous le détaillerons plus tard.

Pour un usage de guidage, l'échographie est faite grâce à un échographe de recherche Ultrasonix RP500 (B& K, Peabody, MA, États-Unis). D'autres appareils seront utilisés pour des usages plus spécifiques (Verasonics[®], Aixplorer[®]).

Système de refroidissement

La tête endoscopique est entourée par un ballon en latex rempli d'eau refroidie à 5°C par un circuit fermé passant le cou jusqu'à deux orifices débouchant en bas du transducteur de thérapie. En plus du refroidissement de la tête, il permet d'assurer un contact ultrasonore avec l'œsophage en gonflant jusqu'au contact complet et son refroidissement pour prévenir tout risque d'échauffement.

Le refroidissement du liquide est fait au travers d'un système fermé Ablapack (EDAP, Vaulx-en-Velin, France) et d'un bain thermostaté.

Interface utilisateur

Au cours de la thèse a été conçue une interface utilisateur logiciel permettant la gestion commune de l'amplificateur et de l'échographe. Elle permet à l'utilisateur la gestion de différents paramètres de tirs (tel que la fréquence, le temps de tir, le rapport cyclique...) et de la sélection sur l'image échographique de la profondeur de tir. De plus, elle permet aussi l'affichage de la température du transducteur.

L'échographe et l'amplificateur sont reliés à l'ordinateur d'expérimentation au travers d'une liaison RJ45 (Ethernet) par un routeur. La mesure de températures est faite par une carte de développement Arduino[®] (Arduino Software, Italie) connecté

par USB. Elle permet aussi la synchronisation avec une carte ECG mesurant les battements cardiaques du sujet.

2.2.2 Études précédentes

Les travaux précédant le document actuel ont fait l'objet de la thèse de doctorat de Mme Élodie CONSTANCIEL et d'un master de recherche par M. Francis BESIÈRE. Ils portèrent en premier lieu sur la conception et la création d'un prototype de sonde et la validation de la technique *in vitro*. Ensuite, une série d'expérimentations *in vivo* sur modèle porcin furent faites. Nous décrivons dans cette partie l'histoire du projet.

Ancien prototype

Les expérimentations furent faites avec un prototype légèrement différent de celui utilisé dans ce manuscrit. Les capacités de puissance du prototype étaient moindres (c'est-à-dire $<10 \text{ W/m}^2$ électriques en surface du transducteur) et la tête de l'endoscope était fixée sur un tube rigide. Toutefois, la géométrie du transducteur et les principes généraux de la sonde sont identiques.

Expérimentations préliminaires

Les expérimentations préliminaires ont démontré la capacité de la sonde à créer des lésions dans un tissu anatomique cohérent. Les essais furent conduits *in silico* et *in vitro* [32].

La simulation avait pour but d'évaluer la géométrie de la sonde, puis de démontrer la faisabilité anatomique de l'abord transœsophagien. Elle utilisait les données anatomiques Visual Human Project pour prendre en compte le caractère hétérogène du massif cardiaque. Les lésions étaient simulées par la résolution des intégrales de Rayleigh et de la BioHeat Transfer Equation (ou **BHTE**). Le modèle prenait en compte la présence de l'œsophage et des poumons en plus du cœur et de ses vaisseaux environnants. Les résultats de simulations démontrèrent que dans un organe statique, il était possible d'obtenir des schémas de traitement (en l'occurrence, la création d'une procédure Mini-Maze) en concaténant de nombreuses lésions successivement, sans léser l'œsophage.

Afin de confirmer la simulation, une série d'expérimentations *in vitro* furent menées sur un système cœur-poumons-œsophage. La sonde était insérée dans un œsophage de porc. Un cœur de porc était ensuite fixé dans un bain à 37°C d'eau dégazée et désionisée. Un système de circulation extracorporelle fixée sur la veine cave simulait la circulation sanguine dans l'organe. Des poumons de porcs étaient ensuite positionnés de manière quasiment anatomique autour du corps, puis remplis d'air. Une série de lésions fut alors créée avec des expositions de 25 secondes et 10-15 secondes de pause entre chaque tir successif, en se servant de l'échographie comme

guidage. L'expérimentation prouva la capacité de la sonde à générer des lésions dans un modèle simplifié, sans affecter l'œsophage ni les poumons environnants.

Expérimentations *in vivo* sur modèle porcin

Constanciel et coll. [35], puis Bessière et coll. [36] menèrent des études précliniques *in vivo* sur modèle porcin. Ces travaux montrèrent la faisabilité d'une intervention HIFU transœsophagienne et la capacité de la sonde à créer sous guidage échographique des lésions ciblées, jusqu'à créer un bloc auriculo-ventriculaire complet. Toutefois, le modèle porcin présentait des limitations anatomiques (qui seront décrit en détail ultérieurement), altérant la propagation des ondes ultrasonores vers la cible. Ils en conclurent la nécessité de changer de modèle d'expérimentation.

2.3 Objectifs de la thèse

Le travail qui sera décrit dans ce manuscrit est basé sur de précédents résultats *in vitro* et *in vivo*. Dans leur continuation, le projet se devait d'avancer plus loin dans plusieurs directions pour se rapprocher d'une procédure clinique complète.

Le manuscrit cherchera à répondre à un objectif global qui est :

Développer et démontrer une procédure complète de la création de lésions thermiques dans le myocarde par l'abord transœsophagien.

Les travaux de l'équipe étaient jusqu'alors uniquement basés sur un ensemble de systèmes de contrôles indépendants les uns des autres. Le premier objectif sera la restructuration du système d'interfaçage entre les différents systèmes impliqués dans la procédure de traitement du prototype.

L'avantage de la sonde par rapport aux travaux d'autres équipes ([31], [33]) possède un moyen de guidage échographique innovant. Celui-ci, bien qu'utile et nécessaire pour le praticien, n'est pas suffisant pour dépasser les techniques par cathéter déjà existantes. En effet, la visualisation des lésions lors des procédures par cathéter est indirectement faite au moyen d'un second cathéter mesurant les propagations des potentiels d'actions pendant l'intervention. Une modalité directe d'évaluation des lésions serait alors un plus évident. Pour ce faire, au cours du projet, la sonde a été couplée avec de l'élastographie par force de radiation permettant d'obtenir cette mesure directe. Toutefois, son usage dans le cœur peut être délicat techniquement. Ce sera le second objectif de la thèse ici présentée : mettre en place une nouvelle modalité d'imagerie directe des lésions thermiques produites par HIFU transœsophagien, c'est-à-dire l'**élastographie passive**.

Les expérimentations *in vivo* sur modèle porcin permirent d'affirmer que notre abord était correct. Toutefois, les limitations rencontrées demandèrent de continuer

les études précliniques sur un modèle anatomiquement proche de l'humain. Le troisième objectif de la thèse sera la continuation de l'étude préclinique sur le babouin.

Les modèles de simulations déjà avancés précédemment, que ce soit statique ([33], [34], [35]) ou dynamique [74], sont pour l'instant toujours restés trop simples et ne permettent pas d'évaluer l'influence du mouvement sur la formation des lésions thermiques dans le cœur. Le quatrième objectif sera **la simulation dynamique de la production de lésions thermiques par HIFU**.

La suite du document ici présent sera divisée en quatre chapitres. Le premier décrira le développement et les résultats de simulation de création de lésions thermiques ultrasonores par HIFU. La seconde détaillera le développement technique de l'interfaçage des différents systèmes et du développement de l'élastographie passive. La troisième partie présentera les expérimentations *in vivo* sur babouin. La dernière partie s'intéressera à l'optimisation des paramètres ultrasonores de thérapie sur un modèle de cœur *ex vivo* battant.

Chapitre 3

Expérimentations *in vitro* : L'élastographie et les HIFU

3.1 Elastographie : pour le suivi des lésions thermique HIFU

3.1.1 Pourquoi un suivi des lésions thermiques

La capacité à créer des lésions thermiques en profondeur est souvent présentée comme étant l'avantage principal des HIFU par rapport aux autres techniques d'ablations. Toutefois, lorsque les cibles sont mobiles ou lorsque l'anatomie est peu propice à la propagation des ultrasons, cet avantage est altéré et peut devenir une limitation. Voilà pourquoi les techniques d'ultrasons focalisés sont toujours couplées avec des méthodes de guidage. Dans notre projet, c'est l'échographie qui a été choisie comme guidage de nos traitements, grâce à la pastille d'échographie transœsophagienne (ETO) clinique au centre de la sonde. Seulement, le guidage n'est pas l'unique difficulté due à l'absence de contact. Dans le cadre des HIFU, les effets thermiques peuvent induire des résultats immédiats qui doivent être maîtrisés pour assurer la réussite du traitement. Il est alors obligatoire de donner au praticien une visualisation, un monitoring, des lésions produites. L'absence d'un monitoring adapté peut avoir des effets dramatiques, à l'instar des échecs des premiers protocoles cliniques des sondes endocavitaires ProRhythm présentées (cf. chapitre précédent).

Le besoin de monitoring des lésions thermiques n'implique pas toujours un problème de sécurité aussi grave. Il peut aussi être nécessaire à la quantification peropératoire de l'efficacité du traitement. On peut citer comme exemple l'ablation thermique des arythmies cardiaques par cathétérisme radiofréquence. Dans cette technique de cardiologie interventionnelle, la sonde de traitement est toujours accompagnée d'une électrode montée sur un second cathéter [75]. Le cardiologue peut ainsi mesurer l'électrophysiologie du cœur pendant l'intervention et estimer la qualité du traitement. On comprend bien que l'usage des ultrasons à distance ne peut plus permettre ce type de mesure par contact, auquel cas elle perdrait son intérêt principal.

Pour le cœur, plusieurs méthodes ont été proposées pour fournir aux ultrasons thérapeutiques, et en particulier aux HIFU, un monitoring du traitement [76] [77]. Tout d'abord, des méthodes couplant les HIFU avec d'autres modalités comme l'IRM [19] ont été avancées. Elles donnent une vision 2D ou 3D de la zone de traitement et mesurent les changements du signal signifiant une modification des propriétés des tissus. Toutefois, ces modalités sont lourdes à mettre en place et ne peuvent pas toujours être utilisées pour des raisons financières ou techniques (compatibilité IRM).

D'autres modalités, comme l'échographie, s'avèrent plus faciles à mettre en place, grâce à son coût et sa compatibilité avec les HIFU [78]. Elle est déjà utilisée sur certains organes pour le suivi de lésions thermiques. Ceci est rendu possible lorsqu'un changement du signal rétrodiffusé est relié à la présence de lésions thermiques comme dans le foie [79]. Toutefois, les tissus cardiaques semblent peu sensibles aux changements de leurs propriétés acoustiques lors de lésions thermiques. L'élastographie fut utilisée comme monitoring alternatif des lésions. Cette technique peut utiliser l'IRM ou l'échographie. Elle consiste à mesurer un abaissement ou une augmentation locale de l'élasticité des tissus, pouvant être caractéristique de l'apparition d'une lésion [80]. L'utilisation de l'élastographie peut être alors adaptée à notre sonde d'imagerie ultrasonore.

Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord présenter la théorie de l'élastographie par ultrasons, puis les deux méthodes principales (par force de radiation et passive) qui ont été mises en place dans nos différentes études. Nous regarderons ensuite, l'adaptation de l'élastographie passive sur une sonde d'imagerie en *phased-array*. Nous finirons par étudier l'effet que le mouvement peut avoir sur la mesure de l'élasticité passive.

3.1.2 Elastographie ultrasonore : Principes

L'élastographie par ultrasons est basée sur la propagation des ondes de cisaillements dans les tissus. Leurs vitesses de déplacements sont très inférieures aux ondes de compression utilisées en échographie. Leur propagation dans les tissus était quadratiquement proportionnelle à l'élasticité dans les tissus¹ [81].

$$\mu = \rho \cdot c_s^2 \quad (3.1)$$

Où c_s est la vitesse de propagation des ondes de cisaillement en $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ et ρ la masse volumique du milieu de propagation en $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$. Dans cette expression, les phénomènes de viscosité sont négligés.

La génération des ondes de cisaillements peut être soit activement produite (force de radiation, excitation mécanique...) ou naturellement présente dans les organes, comme nous le verrons plus tard.

1. À l'inverse, les ondes de compression utilisées par l'échographie sont peu sensibles aux variations d'élasticités de leur milieu de propagation.

Elastographie transitoire et Elastographie par force de radiation

Les méthodes d'élastographie actuellement majoritairement utilisées en cliniques sont basées sur des générations impulsionnelles des ondes de cisaillement et sont appelées **élastographie d'ondes de cisaillement** (ou *Shear-Waves elastography*, en anglais). Les premières techniques utilisaient un actionneur impulsionnel mécanique pour générer ces ondes et ne fournissait qu'une valeur moyenne de l'élasticité [Sandrin2006]. Leurs principales limitations étaient leur incapacité à créer une tomographie des tissus. Afin de les dépasser, l'élastographie par force de radiation a été proposé. Au lieu d'une génération mécanique et externe, elle produit des ondes de cisaillements par une ou plusieurs impulsions ultrasonores successives, qui grâce aux forces de radiation vont produire des ondes de cisaillements dans les tissus du plan d'imagerie de la sonde ultrasonore (cf. figure 3.1). Plus couramment, cette technique produit une succession de points sources d'ondes de cisaillements créant un cône de Mach [82]. Après sa production, la mesure des vitesses de cisaillement est faite en calculant la vitesse du front d'onde du cône en tout point de champ de vision.

Typiquement, la vitesse des ondes de cisaillement est de l'ordre de 10 m.s^{-1} . Ainsi, pour mesurer les déplacements de ces ondes, il faut avoir un échantillonnage temporel suffisant (de l'ordre de 500 à 1000 Hz) ce qui est permis par l'utilisation d'un échographe ultrarapide ([3] – [83]). Plusieurs études utilisant cette technique ont déjà été appliqué au cœur [84][85].

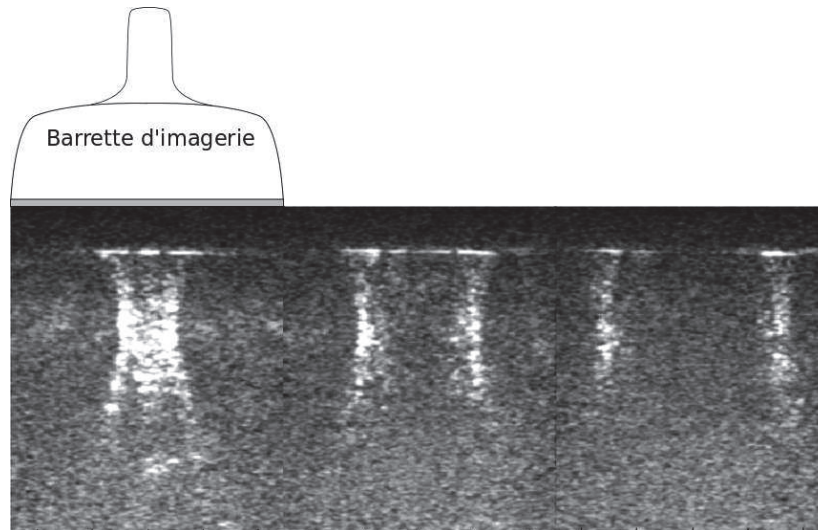


FIGURE 3.1 – Formation d'un front d'onde par impulsion ultrason. Pour mesurer l'élasticité du milieu, l'élastographie par force de radiation mesure la vitesse de ce front d'onde quasi plan en chaque point de son champ de vision.

Elastographie passive

Naturellement, le corps humain produit des ondes de cisaillements par la pulsation sanguine, la respiration sanguine ou encore le battement cardiaque qui se mélange pour former un « bruit acoustique ». L'élastographie passive est appelée ainsi, car, au lieu d'activement produire les ondes de cisaillement, elle mesure ce bruit passivement. Le concept général de l'élastographie passive consiste principalement dans le calcul de la fonction de Green du milieu à partir d'un champ d'ondes aléatoire [86]. Dans la suite, nous allons décrire plus en détail la théorie entrant en jeu.

On considère un champ d'onde $\phi(\vec{r}_0, t)$. Dans le cas d'un système linéaire, on peut écrire le champ d'onde comme la convolution temporelle d'une excitation $e(\vec{r}_s, t)$ au point \vec{r}_s et de sa réponse impulsionnelle h entre l'émetteur \vec{r}_s et le récepteur \vec{r}_0 :

$$\phi(\vec{r}_0, t) = e(\vec{r}_s, t) \otimes_t h(\vec{r}_0, \vec{r}_s, t) \quad (3.2)$$

On sait que pour un champ avec un signal d'émission $e(t)$ et une réponse impulsionnelle $h(t)$, son champ de retournement $\Phi^{RT}(\vec{r}_0, t)$ s'écrit :

$$\Phi^{RT}(\vec{r}, t) = h(\vec{r}_0, \vec{r}_s, -t) \otimes_t h(\vec{r}, \vec{r}_s, t) \quad (3.3)$$

Or, on sait que cette équation est généralisable pour toute fonction ponctuelle ou non, peu importe sa dépendance temporelle. Ce qui veut dire que Φ devient :

$$\Phi^{RT}(\vec{r}, t) = \phi(\vec{r}_0, -t) \otimes_t \phi(\vec{r}_0, t) \quad (3.4)$$

On peut déduire par permutabilité des opérateurs mathématiques que la déformation en une direction ϵ_z et la vitesse v sont solutions de l'équation d'onde :

$$\left\{ \begin{array}{l} \epsilon_z = \frac{\delta\phi}{\delta z} \\ v = \frac{\delta\phi}{\delta t} \end{array} \right. \iff \left\{ \begin{array}{l} \Delta\epsilon_z - \frac{1}{c^2} \frac{\delta^2\epsilon_z}{\delta t^2} = 0 \\ \Delta v - \frac{1}{c^2} \frac{\delta^2 v}{\delta t^2} = 0 \end{array} \right. \quad (3.5)$$

Les retournées temporelles des vitesses v et des déformations ϵ s'écrivent alors :

$$\left\{ \begin{array}{l} \xi^{RT}(\vec{r}_0, \vec{r}, t) = \epsilon_z(\vec{r}_0, -t) \otimes_t \epsilon_z(\vec{r}_0, t) \\ V^{RT}(\vec{r}_0, \vec{r}, t) = v(\vec{r}_0, -t) \otimes_t v(\vec{r}_0, t) \end{array} \right. \quad (3.6)$$

Si l'on se place à l'instant de refocalisation des retournées temporelles et que l'on fait l'hypothèse que notre champ d'ondes est diffus, isotrope et idéal, de pulsation ω , c'est-à-dire $\Phi = \sum \exp^{i(kx - \omega t)}$, et que l'on fait l'**hypothèse de champs lointains**, le champ d'ondes peut être décomposé en sommes d'ondes planes, ce qui nous donne l'approximation suivante en prenant les parties réelles :

$$\left\{ \begin{array}{l} \epsilon \approx k\phi \\ v = -\omega\phi \end{array} \right\} \Rightarrow \left\{ \begin{array}{l} \xi_0^{RT} \approx -k^2\Phi_0^{RT} \\ V_0^{RT} \approx -\omega^2\Phi_0^{RT} \end{array} \right. \quad (3.7)$$

On peut alors calculer les vitesses locales v et les longueurs d'onde λ à partir des autocorrélations des champs mesurés, c.-à-d. leur retournées temporelles à l'instant $t=0$ s :

$$c \approx \frac{\omega}{k} \approx \sqrt{\frac{V_0^{RT}}{\xi_0^{RT}}} \quad (3.8)$$

$$\lambda \approx 2\pi \sqrt{\frac{\Phi_0^{RT}}{\xi_0^{RT}}} \quad (3.9)$$

La méthode d'élastographie passive se déroule donc en plusieurs séquences :

1. Acquisition d'une série d'images ultrasonores *beamformées*².
2. Calcul du champ d'onde de cisaillement $\phi(\vec{r}_0, t)$ par *speckle tracking*.
3. Calcul des champs de vitesses particulières $v(\vec{r}_0, t)$ et de déformation $\epsilon(\vec{r}_0, t)$.
4. Autocorrélation des champs v , ϵ et ϕ pour avoir respectivement V_0^{RT} , ξ_0^{RT} et Φ_0^{RT} .
5. Calcul des élastogrammes c et λ .

En résumé sur le calcul de corrélation en chaque point, on peut dire que la courbure spatiale du champ d'onde donne les longueurs d'onde λ et la courbure temporelle donne les vitesses v .

À l'instar de l'élastographie par force de radiation, la fréquence d'acquisition des images ultrasonores est primordiale. Ainsi, afin de conserver l'échantillonnage temporel, il est nécessaire de travailler à partir d'acquisition échographique ultrarapide si l'on veut calculer les vitesses du milieu. En effet, V_0^{RT} est obtenus à partir des vitesses qui sont les dérivées temporelles des champs de déplacements. Ainsi, si notre échantillonnage est trop faible, il n'est possible de calculer uniquement λ , qui lui n'est pas dépendant du temps. Ce dernier ne donne qu'une mesure qualitative.

3.1.3 Conclusion

L'élastographie comme moyen de suivi de lésions thermiques HIFU est déjà connue et son usage a été publié dans la littérature. Toutefois, les techniques utilisées concernent, à notre connaissance, uniquement l'élastographie par force de radiation

2. Les images ultrasonores *beamformées* sont appelées aussi image RF pour radiofréquence. La reconstruction des images ultrasonores est faite à partir des signaux électriques réceptionnés par le transducteur.

ou par déformation. Or, ces deux techniques ont chacune leurs limites, telles que la difficulté à mesurer à distance les élasticités (c.-à-d. l'absorption des ondes productrices de force de radiation dans le cas de la première). L'élastographie passive présente l'intérêt de ne demander aucun passage d'énergie dans les tissus, à la différence des techniques par forces de radiation ou déformation. Ainsi, la profondeur d'imagerie est alors uniquement limitée par la capacité des ondes de cisaillement à se propager dans le milieu et de la puissance maximale que peut fournir la sonde d'imagerie. De plus, Zorgani et coll. (résultats en cours de soumissions) a montré que la précision de l'élastographie passive est bien supérieure, de l'ordre du millimètre. Ces avantages font de cette technique une très bonne candidate pour le suivi de lésions thermiques.

Dans cette partie, nous montrerons l'application de l'élastographie passive pour le suivi de lésions thermiques, tout d'abord dans un gel fantôme thermosensible, puis dans deux structures biologiques, le foie, puis le cœur.

3.2 Faisabilité de l'élastographie passive pour le suivi des Lésions HIFU

3.2.1 Introduction

Le gel thermosensible de polyacrylamide est largement utilisé dans la communauté des HIFU. Enrichi d'albumine de sérum bovin (ou **BSA**), il permet de visualiser des lésions thermiques par un blanchissement dans sa matrice transparente (cf. 3.2). Ce blanchissement est dû à la coagulation des protéines albumineuses sous l'effet de la chaleur, de la même façon que dans les tissus biologiques. Sa formule a été décrite par Lafon et coll. [87], puis modifiée par Guntur et Choi [88].



FIGURE 3.2 – Le gel thermosensible PAG-BSA est composé d'une matrice transparente qui blanchit après une évolution de température suffisamment importante. En ultrason thérapeutique, on s'en sert notamment comme d'un outil d'étude de formation de lésions thermique, comme ici en blanc dans cet exemple.

L'objectif de cette étude est de montrer l'évolution de l'élasticité du gel fantôme lors de l'apparition de lésions, puis de montrer que l'élastographie passive est capable de mesurer ces modifications.

3.2.2 Matériels et méthodes

Modification du PAG-BSA de la littérature

Nous utilisons la formule de l'hydrogel de polyacrylamide enrichi au BSA (ou **PAG-BSA**) décrit par Guntur et coll. La concentration de BSA a été montée à 18% (w/v). La tavelure (ou *speckle*) ultrasonore du PAG-BSA est obtenue par la présence de microbilles de verre (40-80 μm).

Tests de compression isostatique après chauffage

39 échantillons cylindriques (diamètre 33 mm et épaisseur 4 mm) ont été chauffés à 95 °C dans un bain-marie pendant une période de 0 à 160 s. Pour mesurer l'évolution de l'élasticité du PAG-BSA, un test de compression est effectué et est schématisé dans la figure 3.3. Un déplacement continu est appliqué sur les échantillons par des plaques fixées à un actionneur mécanique manuel. Le déplacement des plaques est mesuré par un palpeur (Junior[®] – 0.01 mm). L'effort appliqué est mesuré par une balance électronique (440-33N – KERN). Le test de compression nous permet de calculer le module de Young E qui est proportionnel au module de cisaillement μ :

$$\mu = \frac{E}{2(1 + \nu)} \quad (3.10)$$

Où μ est le module de cisaillement en MPa, E le module de Young en MPa et ν le coefficient de Poisson.

Afin d'évaluer l'effet du temps sur l'élasticité des gels après durcissement, les échantillons sont mesurés avant, juste après, et 24h après le bain-marie.

Création de lésions thermiques dans l'hydrogel

Une coupelle sphérique piézoélectrique à 3,25 MHz de 50 mm diamètre et de 50 mm de rayon de courbure est utilisée pour la production des lésions thermiques. Dans un bain d'eau dégazée, désionisée à 37 °C, le point focal du transducteur est placé à 1 cm en dessous de la surface d'un échantillon de PAG-BSA. Les lésions produites sont disposées grâce à un système de positionnement 3 axes motorisés en deux groupes de quatre lésions élémentaires. Chacune est obtenue par des insonifications de 15 s avec une intensité acoustique de 4000 $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ (ISPTA).

Acquisitions des élasticités de l'hydrogel

Les acquisitions ultrarapides échographiques pour l'élastographie passive ont été faites avec un échographe de recherche Vantage[®] 256 (Verasonics Inc., Kirkland, États-Unis) et une sonde d'échographie Phillips L7-4 à 5 MHz linéaire. Les ondes de

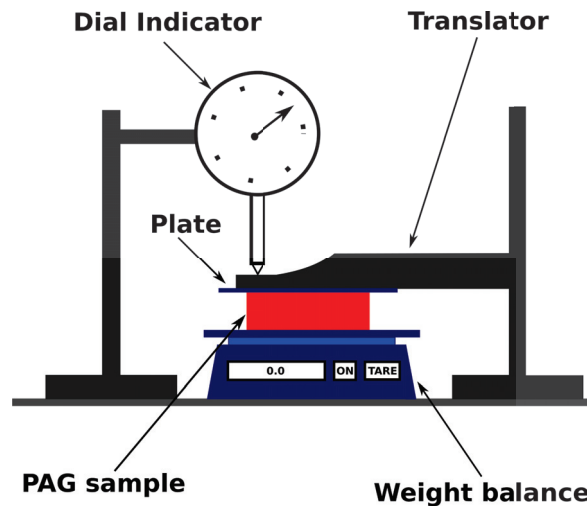


FIGURE 3.3 – La mesure du module de Young peut se faire par le test de compression isostatique. Celui-ci consiste à comprimer un échantillon cylindrique entre deux surfaces planes parallèles de façon isostatique (relativement lente). On mesure ensuite le déplacement (ou déformation) entre les deux plaques parallèles et l'effort appliqué.

cisaillements dans le milieu sont produites par un balayage de fréquences de 50 à 500 Hz de 700 ms avec deux haut-parleurs en contact direct avec les échantillons. Les acquisitions sont faites à 1000 Hz. Elles sont réalisées juste après et 24 h après l'insonification sans déplacement de la sonde entre les deux mesures.

Les acquisitions d'élastographie par forces de radiation ont été faites avec un système Aixplorer® (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence) et une sonde d'imagerie équivalente à la sonde L7-4. Elles sont réalisées juste après l'insonification.

3.2.3 Résultats

Effet de la température sur l'élasticité du PAG-BSA

L'évolution du module de Young est présentée sous forme de graphique dans la figure 3.5. Le module de Young du PAG-BSA non chauffé est de $7,83 \pm 0,75$ MPa. À 95 °C, le gel va avoir une évolution linéaire de son module de Young jusqu'à 120 s, pour atteindre un plateau à $26 \pm 2,3$ MPa. Après 24h, l'hydrogel subit une diminution de son module de Young de 11,5% à 58,9% selon son temps d'exposition.

Évaluation des lésions HIFU

Les résultats des lésions sont présentés dans la figure 3.7. Dans le gel, deux groupes de lésions thermiques sont visibles macroscopiquement par un blanchissement, et faisant respectivement $13,6 \times 14,6$ mm et $12,5 \times 14,6$ mm. Après 24 h, leurs dimensions diminuent pour atteindre $8,1 \times 8,8$ mm et $8,3 \times 9,1$ mm.

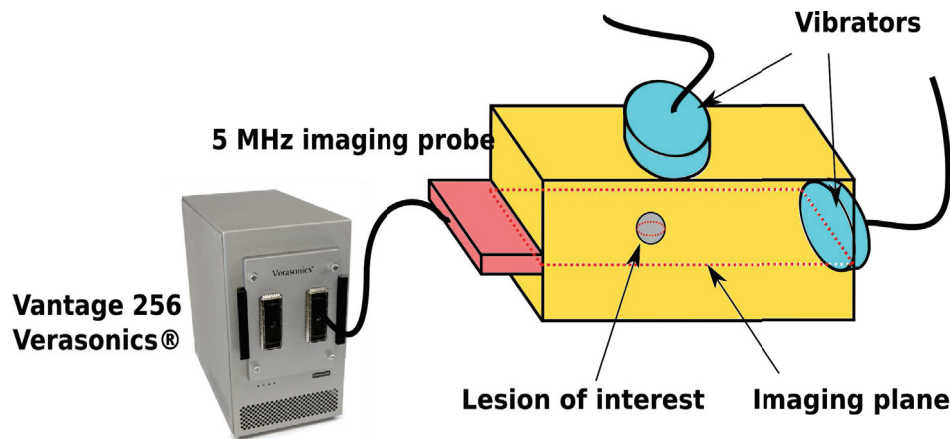


FIGURE 3.4 – Positionnement de la sonde d'imagerie pour l'élastographie passive. La sonde d'imagerie (rouge) est positionnée de façon à voir l'inclusion. Les deux vibreurs (bleu) sont accolés au gel pour transmettre un balayage de fréquence de 50 à 500 Hz durant 700 ms. Avec les réflexions, les ondes acoustiques forment alors un bruit nécessaire à l'élastographie passive.

Par élastographie passive, les lésions 1 et 2 font respectivement $5,1 \times 6$ mm et $4,1 \times 6$ mm, et leur vitesse de propagation à -6 dB (soit la largeur à mi-hauteur) sont en moyenne de $3,25 \pm 1,5$ m.s⁻¹ et $3,6 \pm 0,75$ m.s⁻¹. Après 24h, les lésions sont de $5,7 \times 3,5$ mm et $7,7 \times 4,2$ mm ; leur vitesse de propagation sont de $2,2 \pm 0,5$ m.s⁻¹ dans les zones non-insonifiées. Par élastographie par force de radiation, les lésions font 6×6 mm et 5×5 mm. Les vitesses de propagation sont de $3,1 \pm 0,17$ et $3,6 \pm 0,31$ m.s⁻¹ dans les lésions et $1,8 \pm 0,06$ m.s⁻¹ en-dehors.

L'échographie montre des hyper-échogénicité aux positions des lésions après le tir. Toutefois, à 24 h, l'hyper-échogénicité dans la lésion 2 n'est plus visible. La position des lésions correspond dans toutes les modalités d'imagerie.

3.2.4 Discussion

La formule du PAG-BSA présentée par Guntur et coll. a été légèrement modifiée en augmentant le pourcentage d'albumine de 9% à 18%. Cet hydrogel thermosensible est utilisé pour visualiser les lésions HIFU et leur formation. Nous démontrons ici qu'il durcit avec la formation de lésions et que l'élastographie passive peut être utilisée pour suivre ces lésions.

Une série de tests de compression a été faite sur des échantillons de PAG-BSA, chauffés ou non. Leur module de Young mesuré est de $8,37 \pm 0,97$ kPa. Un test de Student ($p = 2,1.10^{-8}$) a montré que cette moyenne est significativement différente du module de Young moyen mesuré par Guntur et coll. de $10,63 \pm 0,93$ kPa. Les techniques de mesure employées par Guntur étaient plus précises grâce à l'utilisation d'un moteur linéaire pouvant gérer plus facilement la vitesse de déplacement. Les tests de compression ont montré une augmentation de 3,3x du module après

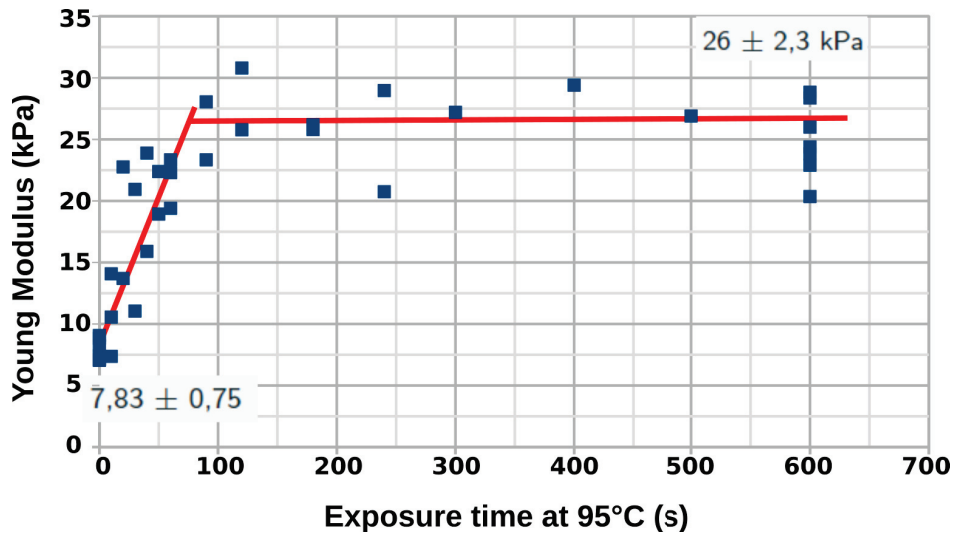


FIGURE 3.5 – Évolution du module de Young en fonction du temps de chauffe à 95 °C dans un bain-marie. Le module de Young augmente linéairement pendant 120 s et atteint un plateau à $26 \pm 2,3$ MPa.

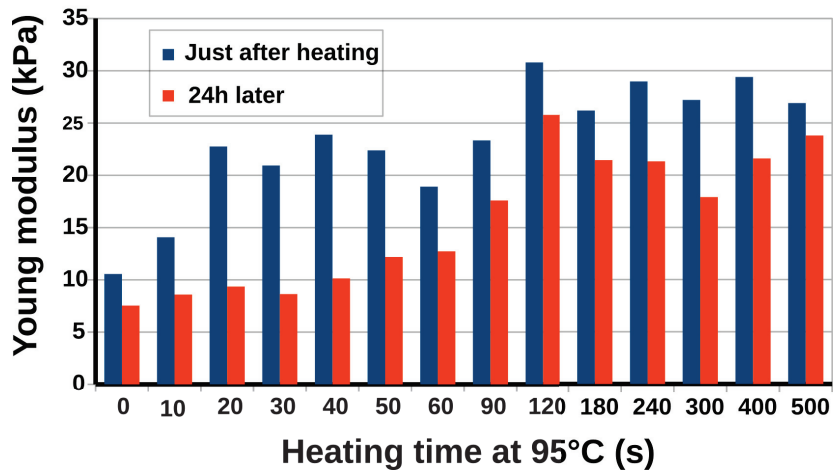


FIGURE 3.6 – Évolution du module de Young en fonction du temps de chauffe à 95 °C après 24h. L'élasticité diminue après 24 h sur tous les échantillons. Pourtant, on peut voir que ceux chauffés pendant plus de 60 s diminuent moins.

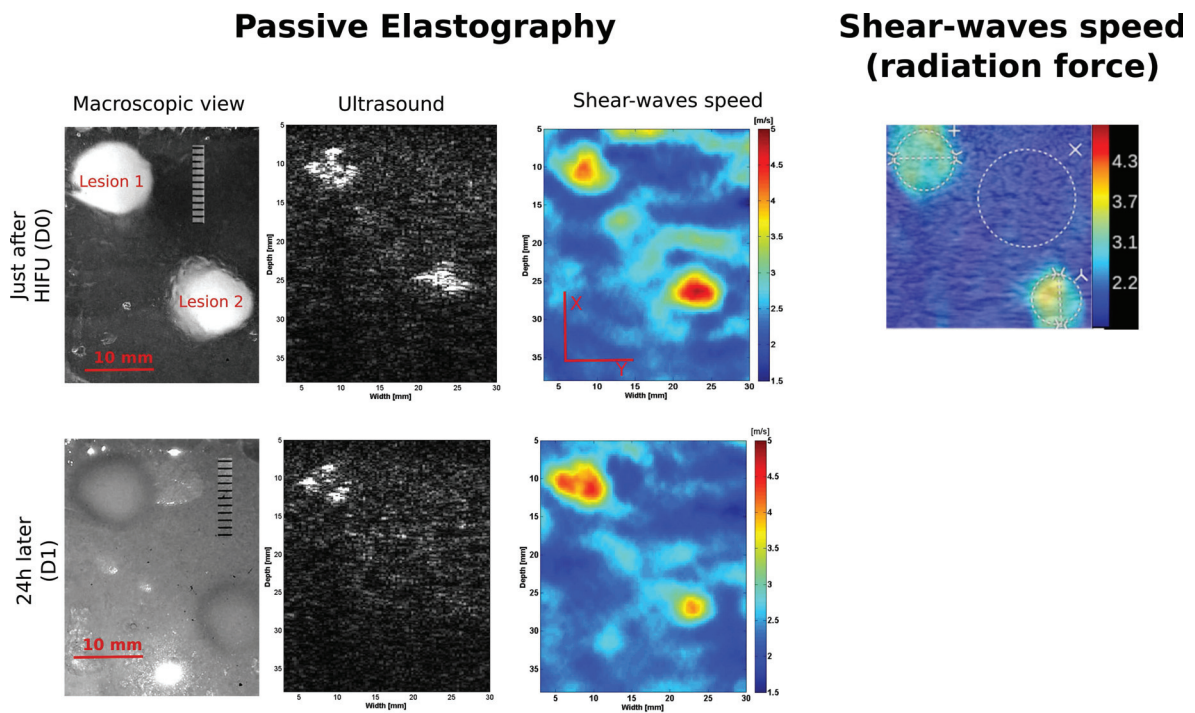


FIGURE 3.7 – Comparaison de deux groupes de lésions HIFU par élastographie passive, par force de radiation, par échographie et visuellement. Les deux groupes de lésions sont bien visible avec les deux modalités d'élastographie juste après insonification. A 24 h, l'élastographie passive montre une modification des dimensions des lésions.

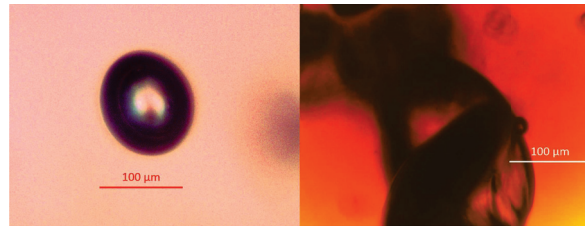


FIGURE 3.8 – Observation par microscope du nuage de bulle dans l'hydrogel. À droite, une bulle à l'extérieure de la lésion. À gauche, un groupe de bulles au centre d'une lésion. Tandis que les bulles au centre des lésions semblent être dues à l'ébullition, celles en périphérie ont une forme plus régulière et pourrait être dû à de la cavitation à proximité des micro-billes de verre qui servent de *speckle*.

120 s à 95°C, soit $26 \pm 2,3$ kPa. Au vu du plateau atteint, on peut considérer que le durcissement du gel est total après ce temps. Le blanchissement de l'hydrogel est expliqué par la coagulation du BSA. La matrice de l'hydrogel qui est un polymère d'acrylamide n'a pas de modification permanente de ses propriétés mécaniques aux températures en jeu ici. Ainsi, on peut supposer que les seules molécules dont les propriétés sont sensibles à la chaleur sont les protéines d'albumine. C'est un phénomène courant que l'on peut voir avec le durcissement des blancs d'œufs, riches en albumine. Donc, puisque les changements des propriétés optiques et mécaniques sont dus à la modification des protéines d'albumines, la présence de lésions thermiques visibles à l'œil s'accompagne aussi d'une augmentation d'élasticité. De plus, la formule du PAG-BSA donnée par Guntur et coll. contient des microbilles de verre lui donnant du *speckle*. Il est alors possible de mesurer les déplacements des ondes de cisaillements (*speckle tracking*) et de faire de l'élastographie (passive ou par force de radiation).

L'élastographie passive faite juste après insonifications est équivalente aux dimensions obtenues par élastographie par force de radiation. De même, les vitesses des ondes de cisaillements dans le milieu sont quasiment les mêmes, quelques soit la technique utilisée. On peut en conclure que les deux techniques d'imagerie donnent des résultats identiques, ce qui permet de dire que l'élastographie passive a le potentiel d'être utilisée comme monitoring de lésions thermiques, du moins dans un gel fantôme.

La comparaison des dimensions des taches blanches produites par dénaturation des protéines d'albumines avec celles obtenues par les élastographies est surprenante. En effet, la mesure visuelle nous donne des lésions fortement plus grandes, c'est-à-dire une augmentation d'environ 2,5x. Une étude microscopique nous révèle que le blanchissement des zones chauffées n'est pas uniquement dû à la dénaturation des protéines, mais aussi probablement à une forte concentration de bulles enfermées dans la matrice. La présence de ces dernières à proximité des microbilles de verre nous laisse supposer un phénomène de cavitation au changement d'impédance acoustique gel/verre.

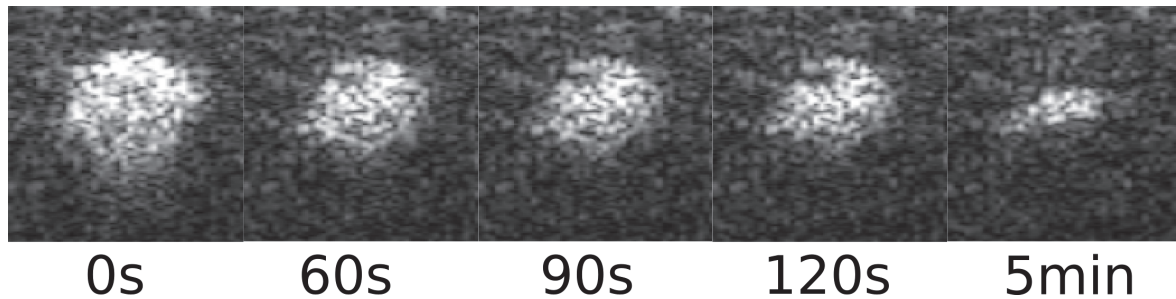


FIGURE 3.9 – Visualisation de disparition d'échogénicité probablement due à la présence de bulles de cavitation dans le plan d'imagerie. On peut voir que très rapidement après insonification, l'hyperéchogénicité due aux bulles dans le milieu diminue très rapidement.

De plus, leur disparition à 24h du milieu s'accompagne d'une diminution des dimensions observées macroscopiquement et se rapproche de celles obtenues par élastographie. Nous supposons que leur disparition serait due à la diffusion des gaz dans la matrice. D'ailleurs, leur présence, puis leur disparition peuvent expliquer les changements d'échogénicités dans les images B-Mode. Toutefois, il est important de noter qu'à 24 h d'autres phénomènes semblent rentrer en jeu. Tout d'abord, l'élasticité d'une lésion dans le temps n'est pas constante. Les mesures des tests de compression après 24 h nous montrent une diminution de 11,5% à 58,9%. Or cette diminution n'est pas identique selon le temps d'exposition. Ainsi, avant 90s dans un bain à 95 °C, la diminution du module de Young est en moyenne de 45,9%, les ramenant à des valeurs proches de celle du gel non chauffé. Après 120 s, elle est moins importante, soit 22,2%. Cette non-linéarité peut expliquer pourquoi une variation est visible dans les mesures d'élastographie à 24 h.

3.2.5 Conclusion

Nous avons montré que dans un gel thermosensible de PAG-BSA, le module de Young augmente lors d'un échauffement. Nous avons pu voir que l'élastographie passive permet de faire le suivi de lésions thermiques grâce à une sonde d'imagerie standard. Il est maintenant nécessaire de pouvoir appliquer cette technique à une sonde échographique comme celle utilisée dans la sonde d'imagerie de notre projet et l'appliquer au cas des tissus biologiques.

3.3 Elastographie passive pour le suivi des lésions : Essais *in vitro*

3.3.1 Introduction : L'Elastographie d'un milieu plus complexe

Dans la section précédente, nous avons montré que l'élastographie passive pouvait être utilisée pour mesurer le durcissement dû à une lésion thermique dans un hydrogel thermosensible. Toutefois, un tel modèle est simpliste à cause de l'homogénéité et l'isotropie de ses caractéristiques mécaniques et acoustiques. Dans les tissus

biologiques, la complexité du modèle augmente avec la présence d'anisotropie et d'hétérogénéité de ces mêmes caractéristiques. De plus, lors de l'essai précédent, les transducteurs d'imagerie et de thérapie étaient utilisés séparément. Par construction, l'utilisation de prototype transœsophagien modifie la configuration d'acquisition en centrant le plan d'imagerie sur la zone d'insonification directement. Cette disposition nous permet certes un meilleur alignement thérapie/monitorage, mais implique des contraintes techniques pour l'échographie ultrarapide.

En effet, pour l'instant l'élastographie passive ultrasonore n'a été testée qu'avec des séquences d'acquisitions par ondes planes avec ou sans *compounding*. L'utilisation d'une pastille échographique de 1 cm de diamètre en *phased-array* avec un champ de vision sectoriel nécessite l'utilisation des ondes divergentes. La technique d'échographies ultrarapide par ondes divergentes dans le coeur a été décrite par Papadacci et coll. [89]. Nous utiliserons en partie cette technique en utilisant aussi la méthode publiée par Posada et coll. [90].

Dans cette partie, nous démontrons la faisabilité de monitoring par élastographie de lésions thermiques dans des tissus biologiques grâce au prototype du projet.

3.3.2 Matériels et Méthodes

Préparation des échantillons de tissus

Trois foies et un coeur de porc ont été testés. Ils ont été décongelés à 4°C pendant une nuit dans un réfrigérateur, puis placés dans de l'eau désionisée dans une cloche sous vide pendant une heure. Les échantillons ont été découpés afin de pouvoir être placés dans un porte-échantillon avec une fenêtre d'ouverture de 30 x 100 mm (cf. 3.10).

Configuration pour l'ablation thermique HIFU

Les lésions HIFU ont été générées avec des insonifications de 5 min avec un *duty cycle* de 35% et une fréquence de répétition de 0,6 Hz (100 bpm). L'intensité acoustique en surface du transducteur était de 7 à 10,5 W/cm². La figure 3.10 a) décrit la configuration pour la création de lésions HIFU. Le point focal est positionné à 5 mm en dessous de la surface des échantillons avec une focalisation dynamique entre 35 et 45 mm.

Elastographie Passive : Mise en place de l'acquisition ultrarapide par ondes divergentes

L'acquisition par onde plane consiste à émettre simultanément avec chacune des voies d'imagerie. Cette technique permet de reconstituer une image en appliquant la technique des retards-sommations (*delay and sum*) sur les signaux réfléchis reçus. Toutefois, une émission d'ondes planes monochromatiques produites par un transducteur *phased-array* analogue au nôtre, produit dans l'eau un champ acoustique

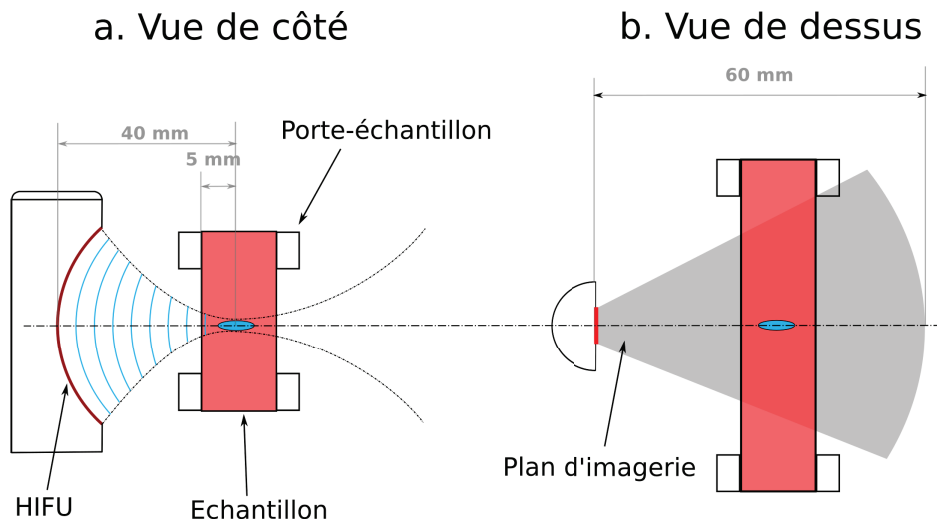


FIGURE 3.10 – Configurations HIFU et Imagerie. Les échantillons sont placés dans un porte-échantillon avec une fenêtre à l'avant et à l'arrière pour le passage des ondes. Le point focal est positionné à 5 mm de profondeur.

étroit qui est approximativement du diamètre que celui de la sonde [91]. Les techniques d'émission d'ondes divergentes (ou circulaires) sont basées sur l'émission d'une onde circulaire partant d'un point fictif situé à l'arrière du transducteur d'imagerie (cf. figure 3.11). L'onde émise possède un champ acoustique beaucoup plus large. Ensuite, la reconstruction des données RF est faite par retard/sommation. Toutefois, comme les séquences d'ondes planes, les ondes divergentes ont une qualité d'image plus faible que celles produites par échographie conventionnelle [3]. Pour gagner en contraste, on fait du *coherent compounding*. En imagerie ondes planes, le *compounding* consiste à émettre successivement plusieurs ondes planes avec un angle différent entre elles, puis de faire une sommation cohérente des images obtenues. Cela permet d'augmenter le rapport signal sur bruit en composant une image échographique à partir de N autres images mesurant un même environnement sous différents "points de vue" (cf. figure 3.11). Dans le cadre des ondes divergentes, une technique similaire est utilisée en déplaçant le point source fictif de l'image parallèlement aux réseaux de transducteurs (cf. figure 3.12).

Le *compounding* augmente considérablement la quantité d'acquisitions nécessaire pour produire une image. Ainsi, pour obtenir une acquisition de 1000 images par seconde avec un *compounding* à cinq angles, une fréquence d'émission et d'acquisition de 5000 Hz est nécessaire. Une telle limitation peut réduire la profondeur du champ de vision à cause du temps entre l'émission de l'onde et son retour.

Dans cette expérience, nous faisons des acquisitions de 700 Hz pour le foie et de 1000 Hz pour le cœur avec 5 angles entre -30 et 30° par rapport à l'axe central. Les ondes de cisaillements sont générées par un pot vibrant (K2004E01 – The Modal Shop) fixé sur le porte-échantillon faisant un balayage de fréquence de 50-500 Hz de 500 ms.

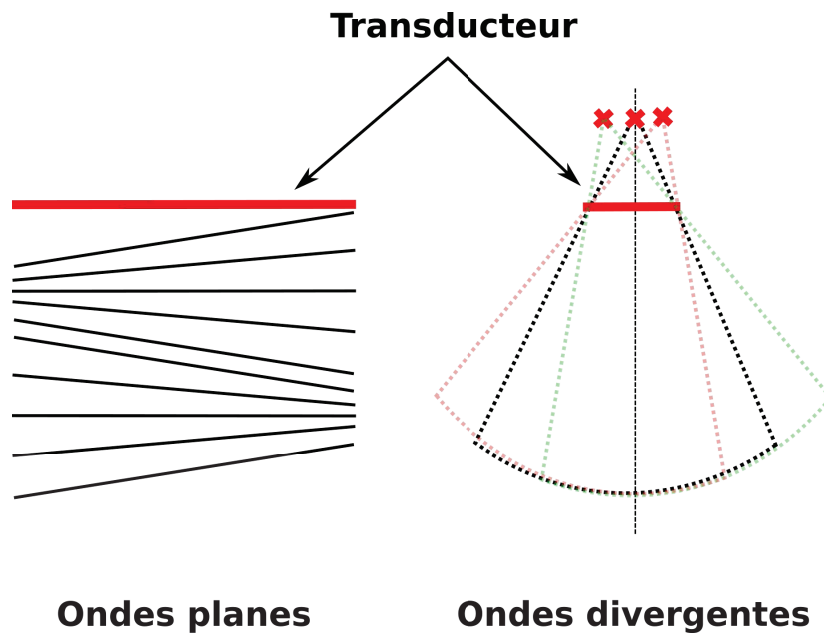
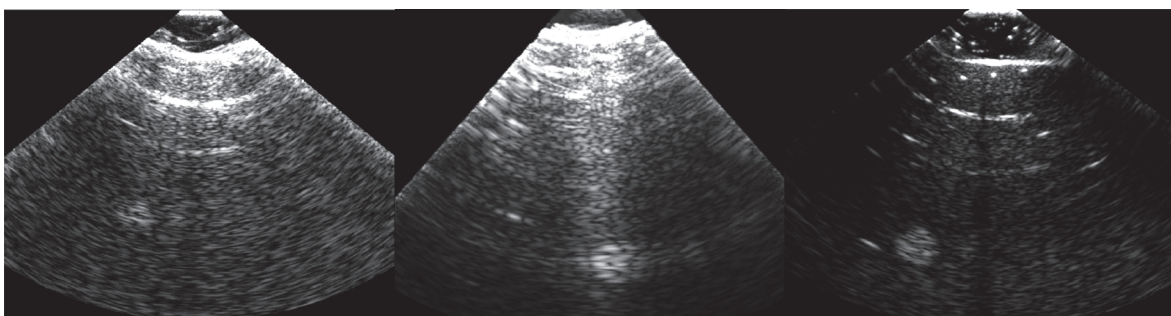


FIGURE 3.11 – L'imagerie ultrarapide par ultrasons permet d'obtenir une cadence d'image bien supérieure à ce qui est possible en échographie conventionnelle. Elle consiste à envoyer une onde (plane ou divergente), puis à reconstruire les ondes réfléchies par la technique de la sommation-retard. Afin d'augmenter la qualité de l'image produite, la technique du *coherent compounding* envoie plusieurs ondes à différents angles.



Echographie conventionnelle Ondes divergentes : 1 angles Ondes divergentes : 31 angles

FIGURE 3.12 – Effet du *coherent compounding* en ondes divergentes avec la sonde ETO du prototype sur un gel calibré d'échographie CIRS. La qualité de l'image augmente en fonction du nombre d'angle d'image envoyées. Toutefois, un trop grand nombre d'angle est contraignant lorsque l'on veut obtenir une haute fréquence d'acquisition.

Méthodes de comparaison des mesures macroscopiques et élastographique

Les dimensions des lésions thermiques mesurées macroscopiquement et par élastographie passive sont comparées. Pour pouvoir quantifier les dimensions des lésions macroscopiquement, les photographies sont segmentées en régions lésées et non lésées avec l'algorithme de *k-means clustering* [92]. Cet algorithme cherche à discriminer un nombre fini de zones d'une image en minimisant la somme des moindres carrés des informations contenues dans chaque pixel de l'image. L'utilisateur doit alors choisir deux paramètres d'initialisations de l'algorithme : Le nombre de clusters (ou régions) et la compacité de ceux-ci. Les dimensions des lésions mesurées par élastographie sont déterminées par seuillage des cartographies de vitesses après filtrage par moyenne circulaire de rayon 1.2 mm. Le seuil est choisi comme étant 1,7x la vitesse du tissu avant insonification en se basant sur l'article de Sapin-de-Brosse et coll. [93].

3.3.3 Résultats

Cartographie des élasticités des tissus après ablation

La figure 3.13 montre les vitesses de propagation des ondes de cisaillements dans le foie avant et après insonification, ainsi que la lésion correspondante macroscopiquement. Au total, 7 ablations ont été créées et cartographiées par élastographie passive. Les résultats des vitesses mesurées sont présentés figure 3.15 Les lésions thermiques sont visibles sur toutes les cartes d'élasticités. La vitesse locale des ondes de cisaillements dans la zone cible avant insonification est en moyenne de dans le foie $1,89 \pm 0,44 \text{ m.s}^{-1}$ et dans le cœur de $3,8 \pm 1,8 \text{ m.s}^{-1}$. Après traitement, une région plus dure est visible dans la zone cible avec une vitesse locale en moyenne dans le foie de $6,04 \pm 1,36 \text{ m.s}^{-1}$ et dans le coeur de $7,35 \pm 3,34 \text{ m.s}^{-1}$. Le ratio avant/après ablation est pour le foie de $3,3 \pm 0,83$ et pour le cœur de $1,9 \pm 0,02$. Les zones cibles apparaissent hyperéchogènes dans le foie.

Comparaison avec l'analyse macroscopique

Les mesures ont été effectuées macroscopiquement et en élastographie passive dans le même plan et sont présentées dans les figures 3.16 et 3.17. La figure 3.14 présente un exemple de segmentation d'une image macroscopique de lésion dans le foie. Afin de comparer les dimensions entre les deux techniques, la figure 3.17 montre la différence élastographie et macroscopique des longueurs et des largeurs pour les échantillons de foies et de coeurs résumées dans un graphe en boîte à moustache. La médiane des différences de longueur des lésions est de -1,2mm avec le premier quartile de -3,14mm et le 3ème de 0,4mm. En largeur, la médiane est de 0,6mm avec un 1er quartile de -0,07 mm et le 3ème de 0,6 mm.

3.3.4 Discussion

Dans cette étude, nous avons étudié la faisabilité d'un monitoring de lésions thermiques par élastographie passive avec une sonde transoesophagienne couplée

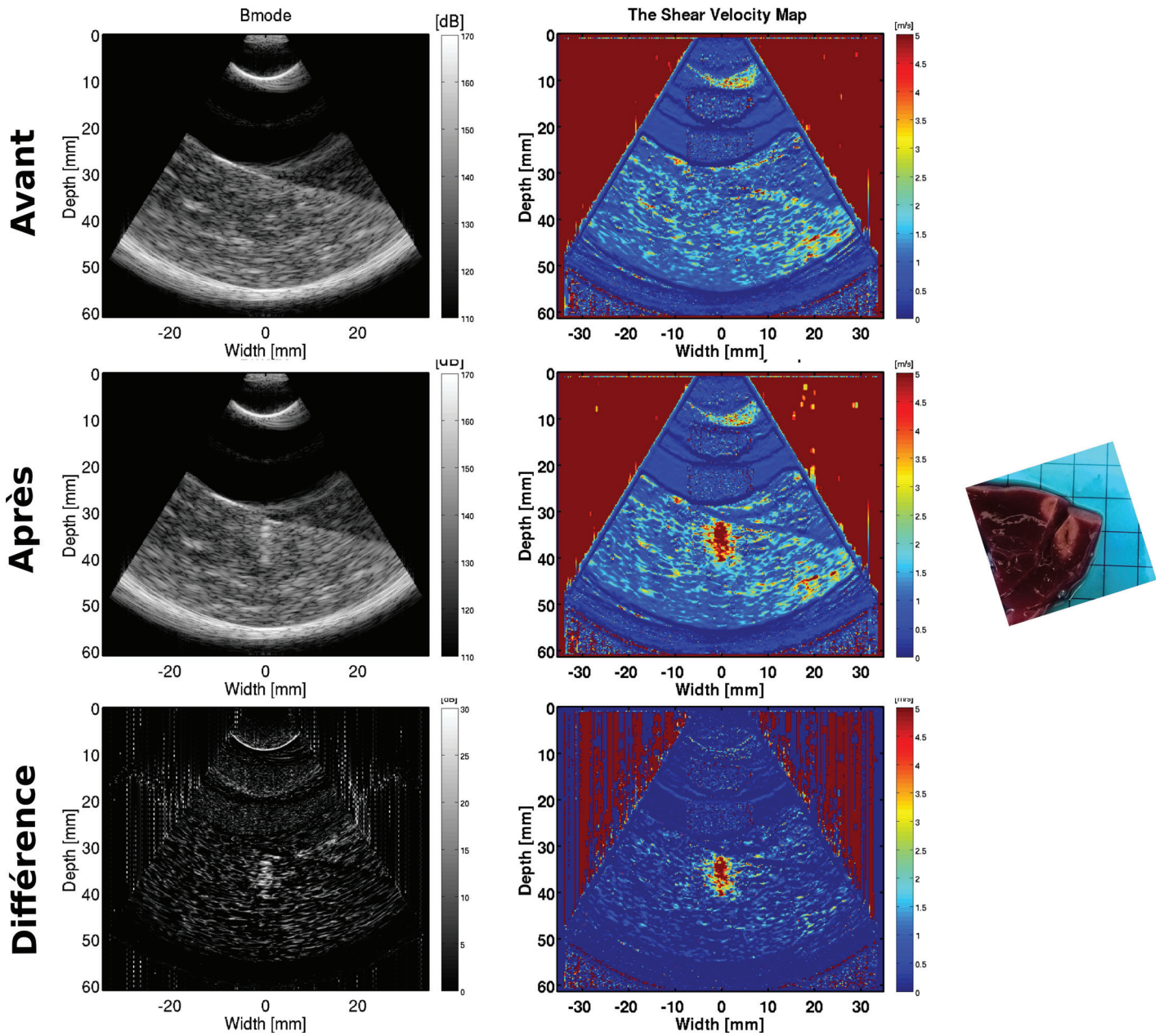


FIGURE 3.13 – Exemple de lésions thermique dans le foie. On présente ici les images échographiques et élastographiques avant et après insinification, ainsi que leur différence. On peut voir qu’une lésion apparaît dans le tissu grâce à une augmentation de l’élasticité locale. Sa dimension est alors comparable à celle visible macroscopiquement.

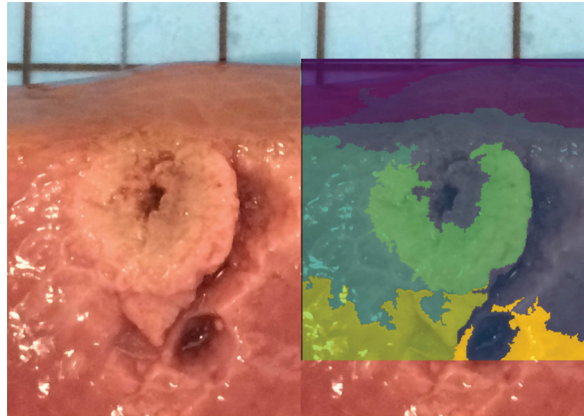


FIGURE 3.14 – La segmentation d’une lésion dans du foie par *k-mean clustering*. Cette technique de segmentation permet de diviser l’image en N zones qui minimisent les variations locales. On peut ainsi délimiter les lésions changeant les couleurs des tissus.

avec un transducteur de thérapie. Deux types de tissus différents (foie et coeur) ont été testés. Nous avons démontré la capacité de l’élastographie passive à monitorer une lésion thermique dans des tissus biologiques avec une sonde transoesophagienne. L’élastographie passive a permis de mesurer une augmentation systématique de 1,9x à 3,3x de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement dans la zone cible après insonification. De plus, les ultrasons ne permettent pas systématiquement de visualiser une lésion. Dans le foie, l’apparition d’une hyperéchogénicité est un phénomène courant, déjà utilisé dans le monitoring de lésions thermique hépatique [94]. Toutefois, dans les tissus cardiaques, ce phénomène n’est pas toujours présent et ne permet pas de monitorer d’un traitement d’ablation thermique HIFU par échographie. Comme nous pouvons le voir, l’élastographie a cette capacité.

Nous avons montré que les lésions mesurées étaient toujours dans l’axe de l’imagerie. On peut donc en conclure que l’élastographie passive permet de déterminer une position correcte du traitement. C’est très important lors d’un traitement, car il permet de mesurer la formation ou non d’une lésion au point cible. Une lésion en dehors de cette zone pourrait montrer un comportement anormal du traitement pouvant être dû à un dysfonctionnement de la sonde ou à la déposition involontaire d’énergie. De plus, nous avons montré que les dimensions mesurées par PE comparé à la macroscopie sont proches. L’analyse des quartiles montre que la technique permet une mesure plus précise en largeur qu’en longueur. Cette différence peut s’expliquer par la déformation des échantillons lorsqu’ils sont tenus en compression dans le porte-échantillon. Ainsi, mesurées en dehors et donc sans compression, les lésions s’allongent. La mesure des lésions est importante en cela qu’elle permet la quantification de la réussite du traitement. En effet, l’accumulation de lésion contiguë est essentielle dans le cadre d’un traitement d’arythmies cardiaques. Ainsi, une bonne précision sur les dimensions d’une lésion permet d’évaluer cette contiguïté par exemple.

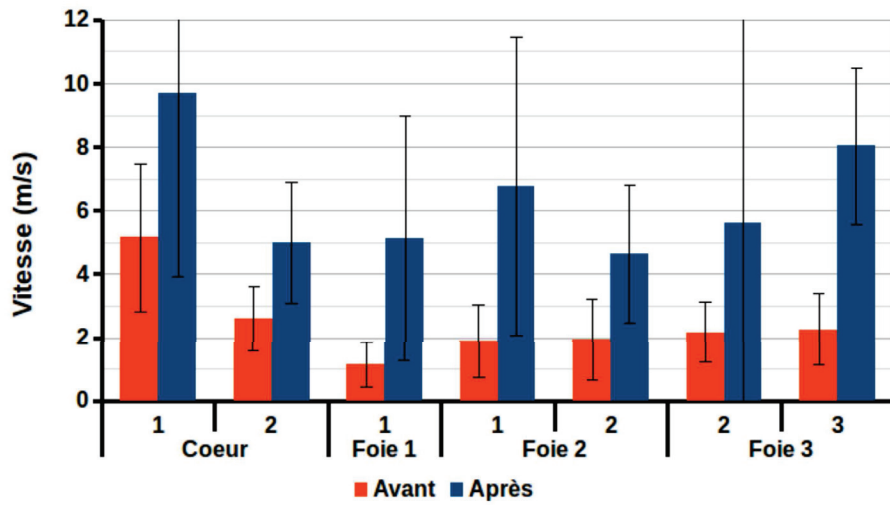


FIGURE 3.15 – Vitesse de propagation des ondes de cisaillements avant et après insonification. La formation d'une lésion est systématiquement accompagné d'un durcissement local du tissu, ce qui est visible par une augmentation de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement.

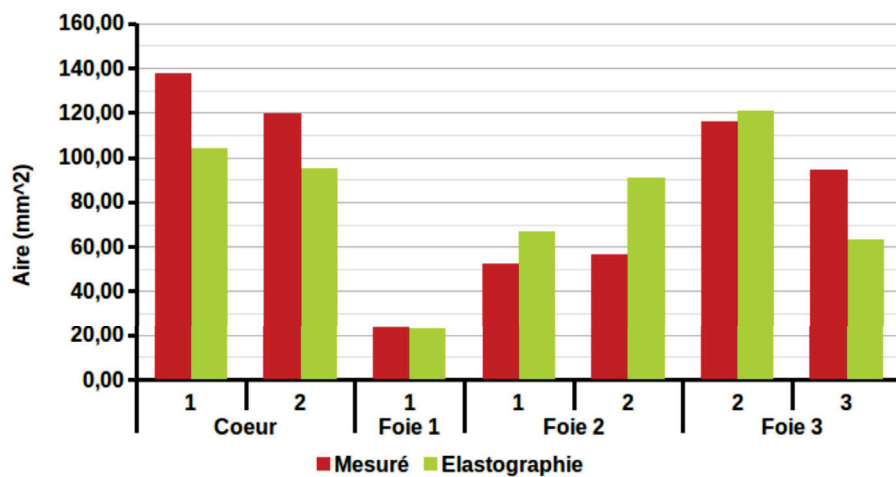


FIGURE 3.16 – Comparaison des aires des lésions macro et PE. Les aires des lésions mesurées par élastographie et par segmentation k-mean sont sensiblement identiques.

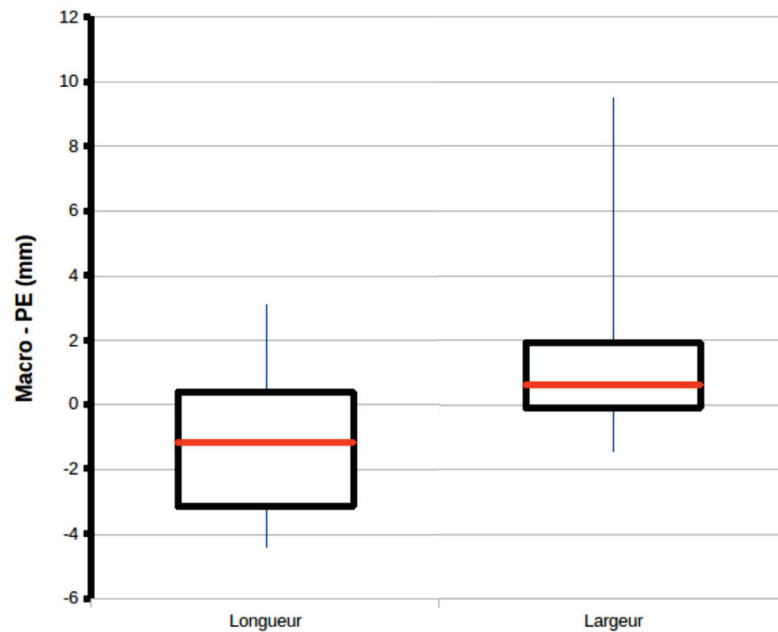


FIGURE 3.17 – Différence des mesures de longueur et de largeur macroscopiques et d'élastographie passive. En faisant la différence entre les dimensions mesurées par segmentation et par élastographie, on peut voir que la mesure de la largeur de la lésion est plus proche en largeur qu'en longueur. Ceci pourrait s'expliquer par la déformation du porte-échantillon.

La première limitation de l'étude est la manière de produire les ondes de cisaillement dans le milieu qui n'est pas physiologique. La littérature a montré que dans le foie les ondes de cisaillement sont présentes. Dans le cœur, les ondes de cisaillements produites par l'ouverture des valves mitrales et aortiques ont déjà été utilisées pour mesurer les caractéristiques mécaniques [95]. Leurs bandes passantes étaient de 15 à 100 Hz. La bande passante utilisée dans notre expérimentation était de 50 à 500 Hz. La seconde limitation est l'absence de mouvement des échantillons, ne reproduisant pas du tout les conditions physiologiques rencontrées dans le cœur ou le foie. Cette limitation sera traitée dans la partie suivante.

La démarche de cette étude est similaire à celle publiée par Kwiecinski et coll. [96], avec pour différence l'élastographie passive au lieu de l'élastographie par force de radiation. Les résultats sur les dimensions des médianes de leurs études étaient de 0,2 mm. Ce meilleur résultat est contrebalancé par une plage de quartile plus importante, donc une plus grande dispersion des résultats. Nous pouvons voir que la technique de l'élastographie passive peut donner au moins les mêmes résultats, si ce n'est mieux. De plus, l'utilisation de l'élastographie passive possède un avantage non négligeable dans notre configuration. La méthode de production d'ondes de cisaillements de l'élastographie par force de radiation est très impactée par la dimension des transducteurs d'imagerie. Or, une pastille échographique en phased-array de 10 mm diamètre limite l'énergie envoyée, si l'on veut éviter de dépasser les puissances acceptables.

3.3.5 Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré la faisabilité d'imagerie de lésions thermiques *in vitro* par élastographie passive avec une sonde transœsophagienne.

3.4 Évaluation de l'influence du mouvement sur l'élastographie passive

3.4.1 En quoi le mouvement influe-t-il sur la mesure d'élastographie ?

Nous avons pu voir dans les parties 3.3 et 3.2 que l'élastographie passive a la capacité de monitorer l'apparition de lésions thermiques dans les tissus tels que le foie ou le myocarde. Toutefois, les expérimentations précédentes ne prenaient pas en compte les mouvements physiologiques tels que la respiration ou une contraction cardiaque. Or, l'élastographie est basé sur l'étude des propagations des ondes de cisaillements et peut potentiellement être influencé par ces mouvements.

L'élastographie par force de radiation est impactée par ce phénomène [97]. Toutefois, les acquisitions sont obtenues dans des laps de temps courts (30 ms) et ont permis de mesurer l'évolution de l'élasticité des tissus cardiaques au cours du cycle cardiaque. Ainsi, Kwiecinski et coll. ont pu étudier l'élasticité du coeur en fonction de la période du cycle cardiaque [96] et évaluer la formation de lésions thermiques par cathéter radiofréquence [98] [99].

Dans le cadre de l'élastographie passive, les acquisitions sont pour l'instant plus longues (500-1000 ms). Ce qui peut entraîner plusieurs risques :

- La dégradation quantitative de la mesure.
- L'altération de la qualité d'image des cartographies d'élasticité.

L'objectif de cette partie est de montrer sur un modèle simple, l'effet que le mouvement peut avoir sur l'élastographie passive, ainsi qu'une série de méthodes pouvant être mis en oeuvre.

3.4.2 Matériels et Méthodes

Configuration de l'expérimentation

La figure 3.18 présente la configuration de l'expérimentation. Un fantôme CIRS calibré pour l'élastographie par ultrasons (QA 049 ELASTICITY PHANTOM) est plongé dans un bassin d'eau dégazée et désionisée. Les ondes de cisaillements sont produites par un haut-parleur collé à la surface accessible du gel. Celui-ci est commandé par un générateur (AFG3022B – Tektronik) à travers un amplificateur linéaire générant un balayage d'ondes sinusoïdales de 50 à 500 Hz. Une sonde d'échographie linéaire L7-4 est placée pour mesurer la petite inclusion 10 mm de diamètre. Le module de Young dans l'inclusion est de 80 kPa et dans le fond de 25 kPa. Elle est connectée à un échographe Vantage 256 HIFU (Verasonics). Les acquisitions sont

faites par ondes planes à une fréquence de 5 MHz, à 1000 images par seconde avec 5 angles de compounding pendant 500 ms. Le mouvement du fantôme est simulé en fixant la sonde sur un pot vibrant (K2004E01 – The Modal Shop). Le pot vibrant est commandé par une seconde voie du générateur avec un signal sinusoïdal d'amplitude de 0 à 630 mV et de fréquence de 0 à 2,5 Hz. Le choix de la fréquence de commande couvre une plage correspondant à des mouvements cycliques lents comme la respiration ($\sim 1-2$ Hz) et des mouvements cardiaques plus rapides ($\sim 1-3$ Hz ou $\sim 60-180$ bpm).

Les différentes méthodes appliquées pour atténuer l'effet que peut avoir le mouvement sont la synchronisation (ou gating) de l'acquisition sur le mouvement, le filtrage passe-haut et la compensation du mouvement par recalage d'images.

Synchronisation de l'acquisition avec le mouvement

La figure 3.19 présente la vitesse de déplacement d'un échantillon au cours du temps. Comme nous pouvons le voir, certaines périodes sont moins sujettes au mouvement, mais possèdent tout de même un contenu fréquentiel important. La synchronisation ou *gating* utilise ces intervalles sans mouvement et la présence ondes de cisaillements nécessaire au calcul de l'élastographie. Une fois l'intervalle adéquat sélectionné, cet échantillon est traité par élastographie passive.

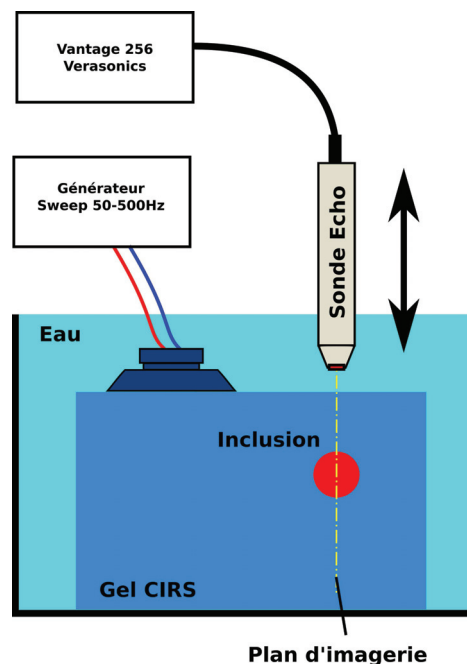


FIGURE 3.18 – Configuration de l'expérimentation. Un gel CIRS calibré pour les mesures d'élastographie est plongé dans l'eau. Le bruit acoustique à l'intérieur est généré par un vibreur à sa surface produisant des balayages de fréquence de 50 à 500 Hz pendant 500 ms. Une sonde d'échographie L7-4 connectée à un Vantage 256 (Verasonics) est placée de façon à mesurer une inclusion dure dans le fond. Le mouvement est produit par un pot vibrant déplaçant la sonde.

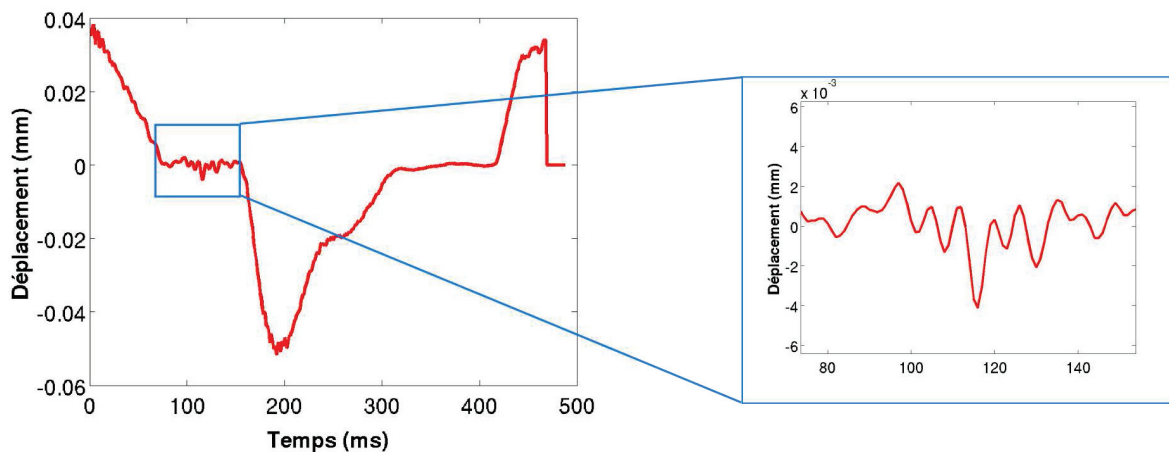


FIGURE 3.19 – Déplacement d'une image à l'autre au cours du temps d'un échantillon. Les mouvements globaux sont caractérisés par un déplacement important. La méthode de synchronisation utilise les périodes sans déplacement (encadrées en bleu) pour procéder au traitement d'élastographie passive.

Filtre FFT des vitesses particulières

Le filtre passe-haut temporel s'applique sur les vitesses particulières estimées par l'algorithme de *speckle tracking*. Il atténue les ondes basses fréquences correspondant aux mouvements du fantôme qui sont plus lents que les ondes de cisaillements. Le filtre appliqué est un filtre par **transformée de Fourier inverse**.

Ce filtre est en trois étapes : tout d'abord, le signal temporel est décomposé par la transformée de Fourier, puis le spectre ainsi obtenu est modifié en mettant à zéros les fréquences non désirées. Ensuite, le signal fréquentiel est inversé à nouveau avec la transformée de Fourier inverse pour donner le nouveau signal filtré. Le filtre passe-haut utilisé coupe les fréquences de 0 à 15 Hz. Un exemple est présenté figure 3.20. Sur celle-ci, on peut voir en rouge le spectre fréquentiel du déplacement d'un point de notre image au cours du temps. En noir, on peut voir le nouveau spectre et le signal calculer à partir de lui. Les déplacements calculés après filtrage temporel sont ensuite utilisés normalement dans les algorithmes d'élastographie passive présentés précédemment.

Compensation du mouvement par recalage

Dans notre expérimentation, le mouvement appliqué est une translation globale de notre image. En termes de mécanique, le mouvement est une translation rigide. Ce qui veut dire que le mouvement est identique en tout point de notre image à un instant t . La compensation de mouvement consiste à l'annuler directement au niveau des données RF brutes, avant le calcul des déplacements. Pour ce faire, chaque image est recalée par rapport à une image fixe. Ensuite, la démarche est identique.

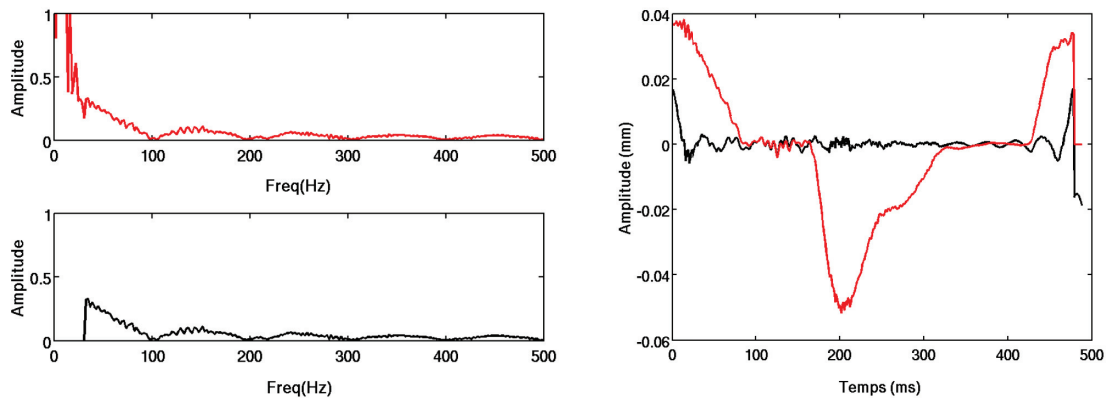


FIGURE 3.20 – À gauche, spectre fréquentiel obtenu par FFT non filtré (en haut) et filtré de 0 à 15 Hz (en bas). À droite, le signal de déplacements non filtré (en rouge) et filtré (en noir) correspondant.

L'ensemble des calculs de recalage a été fait avec le langage Python[®] et les modules SimpleElastix et SimpleITK. Nous avons une série d'acquisitions de N images de données RF. Chacune de ces images représente l'état du système au cours du temps. La compensation du mouvement est faite par recalage d'image, décrite en ANNEXE. Les recalages d'images sont rigide afin de ne pas induire la création d'ondes artefactuelles. Toutefois, deux difficultés sont rencontrées dans le cas qui nous intéresse ici. En effet, nous souhaitons faire correspondre toutes les images par rapport à une seule, fixes, rendant ainsi notre système globalement immobile.

Pour diminuer le temps de calcul, toutes les images ne sont pas recalées. K images sont choisies afin d'avoir un échantillonnage temporel moins important. La fréquence d'acquisition de cet échantillon est donc :

$$r = N/K f_{nouvelle} = f/r \quad (3.11)$$

Il est important que la nouvelle fréquence $f_{nouvelle}$ respecte le critère de Shannon afin d'obtenir une bonne définition du mouvement.

De plus, les données RF ont une plage dynamique faible³ pouvant entraîner une grande difficulté à minimiser la fonction de coût utilisée (*AdvancedMeanSquare* ou Différence des moindres carrés). Pour augmenter le contraste, les données RF sont converties en image B-mode, ce qui consiste à mesurer l'enveloppe des signaux RF par la transformée de Hilbert qui sont ensuite passés en échelle logarithmique. Chacune de ces images b-mode est recalée par rapport à une référence. On obtient $K-1$ matrice de déplacements rigide dans lequel est défini en chaque point de l'image fixe le déplacement vers l'image mobile. On calcule ensuite $N-1$ matrice de déplacements par interpolation linéaire de celles précédemment obtenues. Une fois la compensation du mouvement effectuée, on applique le *speckle tracking* et la procédure normale d'élastographie passive.

3. La plage dynamique définit le contraste d'une image. Les données RF ont une faible plage dynamique en cela que l'écart entre les valeurs les plus hautes et les plus basses sont faibles et que les valeurs sont très uniformes.

Combinaison des méthodes

Les méthodes de recalage et de filtrage ont aussi été utilisées successivement.

Outils pour l'évaluation des résultats

Les résultats obtenus peuvent être analysables à l'œil. Toutefois, il est important de les comparer de façon systématique. Plusieurs critères sont évalués : la mesure des vitesses de cisaillement et longueur d'onde dans le milieu et le rapport contraste-bruit (ou CNR) entre l'inclusion et le milieu de fond.

Pour mesurer les vitesses de cisaillements et de longueur d'ondes, on segmente l'inclusion en se basant sur les géométries visibles sur les images échographiques comme dans la figure 3.21. Le rapport contraste-bruit exprime la qualité de l'image par la comparaison des mesures entre le fond et l'inclusion en présence du bruit de mesure. Il se calcule comme suit :

$$C_{NR} = \frac{|S_{inclusion} - S_{background}|}{\sigma} \quad (3.12)$$

Où $S_{inclusion}$ et $S_{background}$ sont respectivement la vitesse ou la longueur d'onde mesurée dans l'inclusion et le fond et σ l'écart-type moyen.

3.4.3 Résultats

Les mouvements induits par le pot vibrant étaient des translations cycliques dans l'axe d'imagerie. En tout, douze commandes ont été testées avec une amplitude de mouvement de 0 à 6,06 mm et avec une vitesse maximale de 0 à 112,4 mm.s⁻¹. Les acquisitions ont pu être faites, puis traitées. La segmentation des résultats d'élastographie a été faite en se basant sur les images b-mode (cf. 3.21). Lorsque le mouvement était suffisamment important pour que l'artefact induit par réflexion spéculaire se superpose à l'inclusion, la partie touchée était enlevée des mesures. En effet, cet artefact se déplaçant en même temps que le mouvement global (et même deux fois plus vite), l'algorithme de *speckle tracking* mesure une onde parasite de grande amplitude.

Les mesures de vitesses de propagation et des longueurs d'onde de cisaillements que nous allons décrire sont résumées par la figure 3.24. Un exemple de résultat est présenté figure 3.22.

Référence Une première mesure de référence a été réalisée sans mouvement. Les vitesses moyennes de cisaillements sont de $6,9 \pm 1,3$ m.s⁻¹ dans l'inclusion et de $3,38 \pm 1,3$ m.s⁻¹ dans le fond. Les longueurs d'onde moyennes sont de $68,3 \pm 12,6$

4. Le z score ou variable centrée réduite est une variable (ici la vitesse de cisaillement) dont on a modifié les valeurs en centrant sa moyenne par rapport à zéro et en divisant ses valeurs par son écart-type. Cela permet de comparer les variations des deux résultats sans modifier leurs profils de variations.

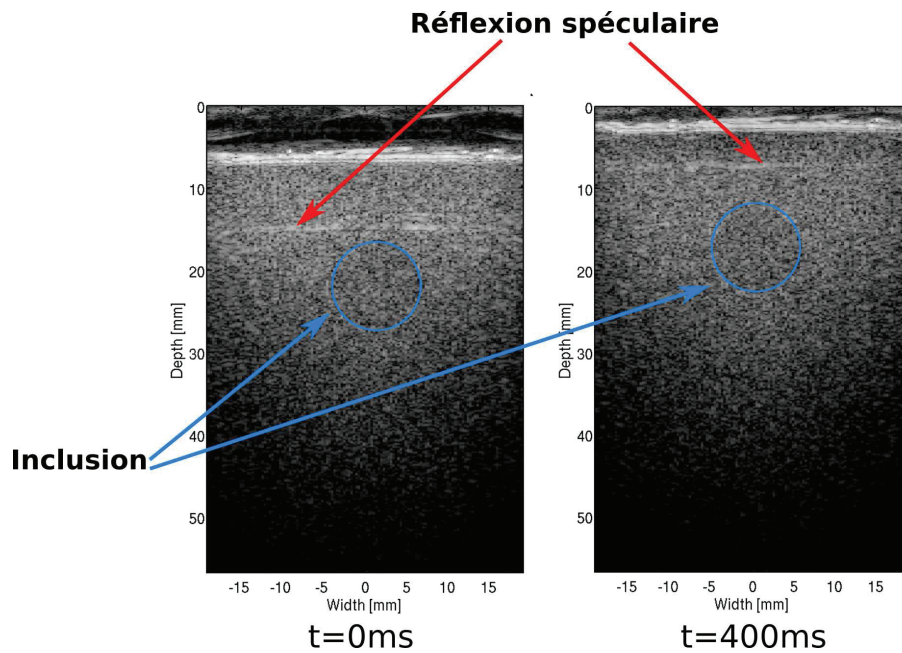


FIGURE 3.21 – Echographies B-mode d'un gel CIRS à deux instants successifs. Les inclusions ont été soulignées en bleu pour aider à leur visibilité. On peut voir que les réflexions spéculaires dues à l'interface eau-gel changent de position entre les deux clichés. Ce déplacement entraîne des ondes artificielles perturbant la mesure.

mm dans l'inclusion et de $32 \pm 13,4$ dans le fond. Les CNR de référence sont respectivement de 2,71 et de 2,79. Le rapport inclusion/fond est de 2,04 et de 2,14.

Sans traitement Avec un traitement conventionnel d'élastographie passive, les vitesses de cisaillements moyennes sont de $8,63 \pm 2,33 \text{ m.s}^{-1}$ dans l'inclusion et de $4,46 \pm 1,16 \text{ m.s}^{-1}$ dans le fond. La longueur d'onde moyenne est de 810,37 mm dans l'inclusion et de 403,14 dans le fond. Les rapports inclusion/fond sont en moyenne respectivement de $1,96 \pm 0,45$ et $2,33 \pm 0,66$ pour les vitesses et les longueurs d'onde. Le CNR moyen est de 1,96 en vitesse et 2,33 en longueur d'onde. Nous pouvons voir sur la figure 3.25 que les mesures de longueur d'onde augmentent linéairement avec la vitesse maximale.

Filtrage passe-haut Le filtrage passe-haut modifie peu les mesures quantitatives des vitesses par rapport au traitement conventionnel. Les vitesses de cisaillements sont en moyennes de $9,16 \pm 2,81 \text{ m.s}^{-1}$ et $4,46 \pm 1,46 \text{ m.s}^{-1}$. Cependant, les mesures de longueur d'onde diminuent fortement avec cette technique avec en moyenne de $111,15 \pm 60,87$ et $56,63 \pm 35,87$ mm. Le rapport inclusion/fond passe en moyenne respectivement à $1,83 \pm 0,27$ et de $2,03 \pm 0,34$ pour les vitesses et les longueurs d'onde. Le CNR augmente respectivement à $2,46 \pm 0,68$ et $2,71 \pm 1,03$ pour les vitesses et les longueurs d'onde.

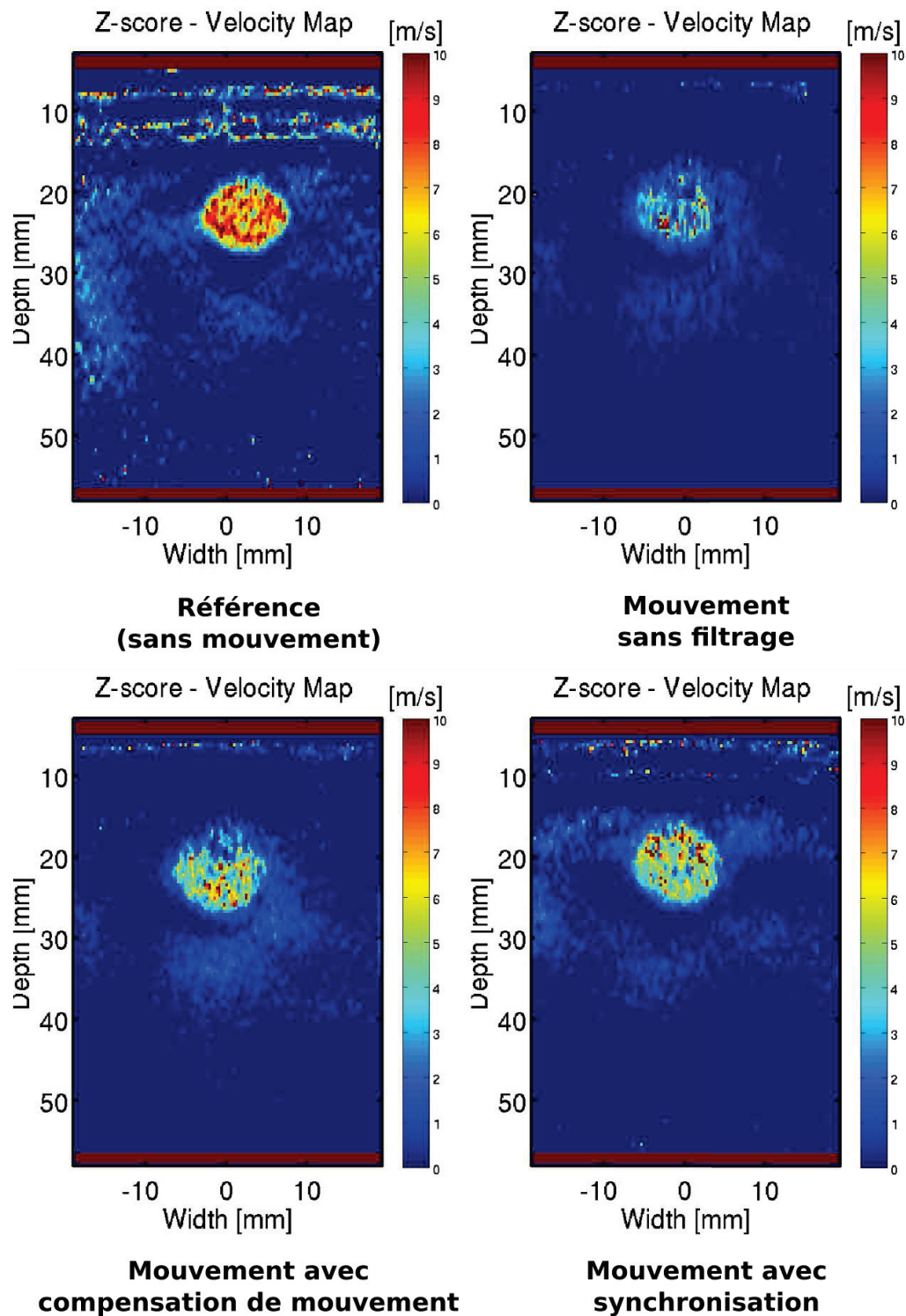


FIGURE 3.22 – Elastographie passive sur un gel CIRS sans mouvement avec mouvement et sans traitement, avec compensation de mouvement et filtrage et avec synchronisation. Les images sont centrées réduites⁴. Le mouvement dégrade l'image élastographique. Les méthodes appliquées permettent d'augmenter le contraste de l'image soit en annulant ce mouvement, en filtrant l'image ou alors en ne se concentrant que sur les instants où le mouvement est le plus faible.

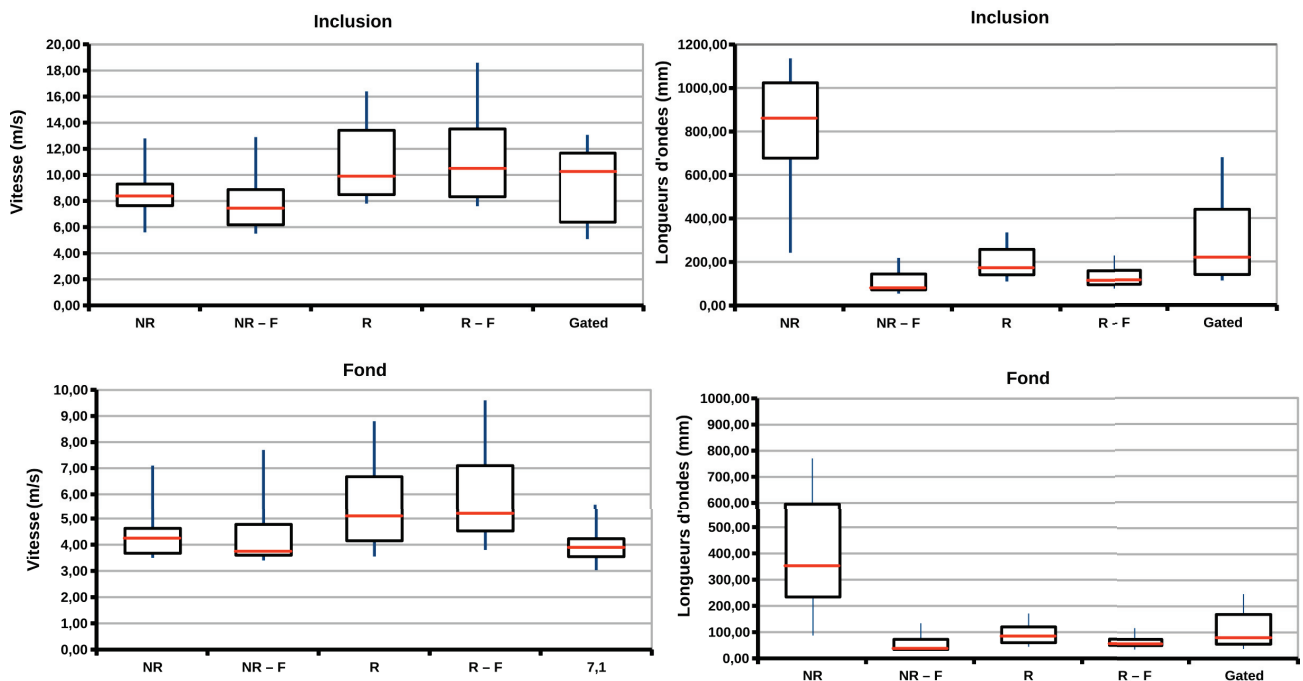


FIGURE 3.23 – Vitesses (à gauche) et des longueurs (à droite) des ondes de cisaillements en fonction de la vitesse maximale des mouvements dans les inclusions et dans le fond. NR : Sans traitement – NR-F : Filtrage passe-haut – R : Compensation de mouvement – R-F : Compensation de mouvement et filtrage – Gated : Synchronisation avec mouvement.

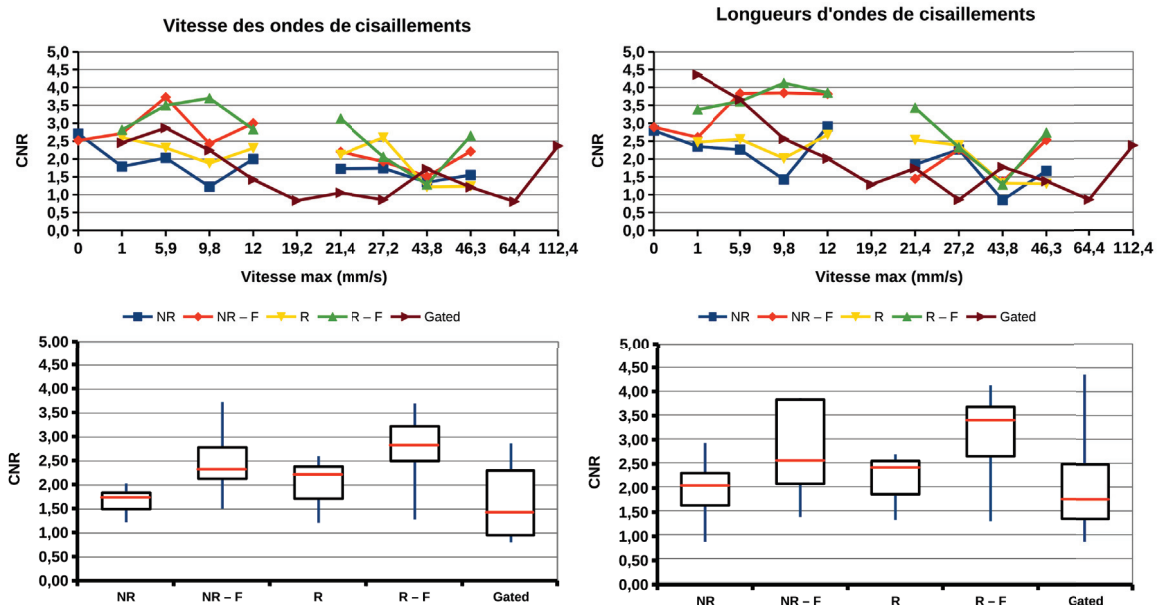


FIGURE 3.24 – Contrast-to-noise ratio en se basant sur l'inclusion et le fond. Il permet de quantifier la qualité d'une image. Ici, la combinaison des méthodes de filtrage et de compensation de mouvement (R-F) permet d'obtenir le meilleur résultat.

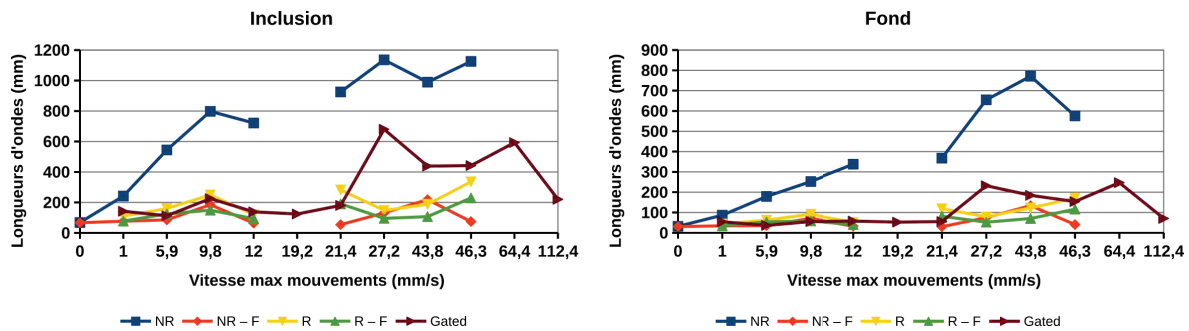


FIGURE 3.25 – Longueurs d’ondes mesurées dans l’inclusions et le fond en fonction de la vitesse maximale du mouvement global. On peut voir que lorsqu’il n’y a pas de traitement pour améliorer la mesure (NR), la longueur d’onde semble augmenter quasi linéairement avec la vitesse maximale du mouvement imposé au milieu.

Compensation de mouvement La méthode de compensation de mouvement augmente les moyennes globalement en passant respectivement à $10,98 \pm 3,2$ / $5,53$ m.s^{-1} et $199,04 \pm 81,57$ et $92,54 \pm 43,02$ pour les vitesses et longueurs. Ce qui nous donne des rapports de $2,03 \pm 0,33$ et $2,23 \pm 0,34$. Les CNR sont respectivement de $2,03 \pm 0,55$ et $2,16 \pm 0,56$ pour les vitesses et les longueurs d’onde.

Filtrage et compensation de mouvement La combinaison du filtrage et du recalage donne qualitativement des résultats équivalents à la méthode avec uniquement précédente avec des vitesses moyennes de $11,50 \pm 3,89$ et $5,84 \pm 1,97$ m.s^{-1} et en longueur d’onde $133,31 \pm 53,02$ et $63,46 \pm 26,24$ mm. Les rapports inclusion/fond sont respectivement de $1,99 \pm 0,27$ et $2,14 \pm 0,34$ pour les vitesses et les longueurs d’onde. Les CNR des deux imageries sont les plus hauts avec cette méthode avec, en moyenne, $2,75 \pm 0,78$ et $3,09 \pm 0,93$.

Gating La méthode du gating donne des vitesses en moyenne de $9,4 \pm 2,91$ et $4,03 \pm 0,70$ m.s^{-1} et des longueurs d’ondes $299,68 \pm 203,41$ et $109,07 \pm 79,4$ mm. Les rapports sont aussi plus hauts avec en moyenne $2,30 \pm 0,53$ et $2,86 \pm 0,52$. Le CNR est lui aussi assez dégradé avec en moyenne $1,62 \pm 0,75$ et $2,08 \pm 11,1$. Toutefois, il faut noter que ces résultats sont très dispersés lorsque l’on se réfère aux diagrammes en boîtes. De plus, à la différence des autres méthodes, elle est capable de nous fournir en permanence une image de l’inclusion dans la plage testée.

Dans certain cas, la qualité de l’image est tellement dégradée que la segmentation d’inclusion en devient impossible. À la différence des autres méthode, le *gating* a permis le calcul des images d’élastographie à $19,2$, $64,4$ et $112,4$ mm.s^{-1} .

3.4.4 Discussion

Nous avons évalué les effets du mouvement sur l'élastographie passive sur un fantôme calibré. Nous avons aussi décrit trois méthodes pour compenser la dégradation des images obtenues. L'analyse des données traitées avec la méthode conventionnelle permet l'évaluation des mouvements. Nous avons montré que, quantitativement, le mouvement a plus d'effet sur les mesures de longueur d'onde que sur les mesures de vitesses. En effet, alors que les vitesses augmentent légèrement (+25%) par rapport à la référence, les longueurs d'onde augmentent drastiquement (+1085%). De plus, cet effet est fonction de la vitesse maximale atteinte par le mouvement. Il est alors impossible de mesurer des longueurs d'onde quantitativement, même approchant de la référence. Cette modification peut s'expliquer par l'apparition d'un terme très basse fréquence dans les mesures des champs d'ondes.

Si l'on injecte un déplacement global dans le champ d'ondes ϕ :

$$\phi(z, t) = u(z, t) + U(t) \quad (3.13)$$

Le retournement temporel de ce champ à l'instant 0 donne :

$$\Phi_0^{RT} = \phi(z, t) \otimes \phi(z, -t) \quad (3.14)$$

$$= u \otimes (u + U) + U \otimes (u + U) \quad (3.15)$$

$$= u \otimes u + U \otimes u + u \otimes U + U \otimes U \quad (3.16)$$

Les convolutions $U \otimes u$ et $u \otimes U$ sont négligeables. Ce qui donne :

$$\lambda = 2\pi \sqrt{\frac{u \otimes u}{\xi_0^{RT}} + \frac{U \otimes U}{\xi_0^{RT}}} \quad (3.17)$$

Le second terme est fonction de la vitesse appliquée. On peut voir que $\sqrt{U \otimes U}$ est linéaire. Les longueurs d'onde sont donc influencées linéairement par un déplacement global de vitesse U .

Une démarche identique peut être appliquée pour le calcul des vitesses. On exprime la vitesse comme suit :

$$\xi = \frac{\delta\phi}{\delta t} = \frac{\delta u(z, t)}{\delta t} + \frac{\delta U(t)}{\delta t} \quad (3.18)$$

En appliquant le retournement temporel à l'instant 0 en négligeant les termes croisés, on a :

$$\xi_0^{RT} = \frac{\delta u(z, t)}{\delta t} \otimes \frac{\delta u(z, -t)}{\delta t} + \frac{\delta U(z, t)}{\delta t} \otimes \frac{\delta U(z, -t)}{\delta t} + O(u, U) \quad (3.19)$$

Si l'on considère des ondes sinusoïdales u et U de fréquences complètement différentes, en décomposant identiquement à la méthode présentée au début du chapitre, on peut approximer ξ_0^{RT} comme suit :

$$\xi_0^{RT} \approx -\omega_1^2 u_0^{RT} - \omega_2^2 U_0^{RT} \quad (3.20)$$

Or, dans notre situation, ω_2 est de 0 à 3 Hz alors que ω_1 est de 50-500 Hz, ce qui rend ce terme assez faible par rapport au premier. Ainsi, le calcul des vitesses est moins influencé par le mouvement appliqué.

L'étude du CNR nous permet de voir une diminution forte du contraste de l'image lorsqu'il y a mouvement. Cette diminution est répartie de façon assez étroite dans le cas des vitesses et très largement dans le cas de longueur. Le CNR en traitement d'image est ce qui représente la qualité de notre image, en cela qu'elle permet d'évaluer la capacité de l'imagerie à discerner l'inclusion du fond. On peut le voir, d'ailleurs, directement cette altération de la qualité en présence de mouvement, même lorsque les images sont normalisées.

La technique de la synchronisation consiste à n'utiliser que les périodes avec le minimum de mouvement pour le calcul d'élastographie. Ainsi, elle passe outre la difficulté du mouvement. Mais l'inconvénient se trouve dans la diminution de données disponibles. En effet, alors qu'une mesure dure 1000 ms, une fois la synchronisation effectuée, il ne reste plus que 100-200 ms de données analysables. Or, ce temps réduit augmente considérablement le risque de se retrouver avec un champ d'ondes de cisaillement faible, voire nul, pour le calcul. Cet effet pourrait expliquer la grande variabilité des résultats obtenus avec la synchronisation. De plus, cette synchronisation dans notre cas est utilisateur-dépendant. Cette limitation est pour l'instant surtout due à l'expérimentation elle-même. La synchronisation avec le mouvement permet d'obtenir systématiquement une mesure d'élasticité suffisamment efficace pour discerner nettement l'inclusion du fond.

Nous avons montré que le filtrage passe-haut temporel n'améliore pas en moyenne les mesures quantitatives. Toutefois, les boîtes à moustache nous permettent de voir que la médiane est faussée par une valeur extrême supérieure. La médiane est de 7,45 / 3,75 m.s⁻¹ et de 81,25 / 38,05 mm ce qui est beaucoup plus proche des valeurs de référence. Toutefois, bien que le filtrage permette la diminution des longueurs d'onde mesurées, les mesures quantitatives ne se révèlent pas être juste. Les valeurs mesurées ne sont d'ailleurs pas fonction de la vitesse de déplacement maximale. Le filtrage permet d'augmenter considérablement la qualité d'image comme nous pouvons le voir avec les résultats de CNR. Cette différence peut s'expliquer par la présence de mouvements parasites qui ne sont pas atténués par cette technique. De plus, l'algorithme d'élastographie passive calcule l'énergie en chaque point de l'image. Or, avec du mouvement, les points contenus dans l'inclusion ne sont plus recouverts par ceux-ci, ce qui modifie la géométrie mesurée.

La compensation de mouvement se base sur la technique du recalage d'image pour annuler tout mouvement directement au niveau des données RF reconstruites.

TABLE 3.1 – Avantages et inconvénients des techniques d'amélioration de la mesure.

Méthodes	NR	Gating	NR-F	R	R-F
Qualité image	--	-	+	+	++
Quantitatif	--	-	+	-	-
Résultats systématiques	-	++	-	-	-
Simplicité	++	+	+	--	--

Il est possible d'analyser l'efficacité du recalage visuellement en étudiant l'absence ou non de mouvement sur les images B-mode finales. Elle permet d'augmenter la qualité de l'image, mais ne fournit une mesure quantitative. C'est la combinaison de ses deux méthodes qui donne les meilleures qualités d'image. Cependant, la mesure qualitative n'est pas encore bonne. L'avantage de cette méthode est qu'en annulant les mouvements du fantôme, la position de l'inclusion est identique au cours du temps ce qui contourne la limitation des méthodes précédentes (c.-à-d. étalement de l'inclusion).

Le tableau 3.1 résume les avantages et les inconvénients des méthodes testées dans cette étude. L'élastographie est fortement influencée par les mouvements, aucune des techniques présentées ne permet d'obtenir une mesure quantitative fiable. Toutefois, qualitativement, toutes les méthodes utilisées donnent un ratio inclusion/fond proche de la mesure de référence. Or, pour le monitoring des HIFU, c'est ce point qui est important. En effet, comme nous l'avons vu dans la partie 3.3 sur le suivi des lésions thermiques par élastographie, les auteurs se mettent d'accord sur une augmentation d'un facteur de 1,7x de l'élasticité pour dire ou non la présence d'une lésion thermique. De plus, les méthodes employées augmentent la qualité des images (cf. figure 3.22).

La technique donnant la meilleure qualité d'image est la combinaison compensation de mouvement et filtrage passe-haut. La première limitation de cette méthode est la complexité de l'application de calcul. Un recalage de ce type peut prendre 10 min dans le cadre actuel de l'étude, ce qui en fait pour l'instant une méthode uniquement réservée au post-traitement. De plus, ici nous nous sommes focalisés sur un mouvement de translation rigide. Ce mouvement pourrait être celui induit par la respiration par exemple. Mais dans le cadre du cœur, les mouvements sont non-rigides et bien plus complexes qu'une translation simple. Il est alors nécessaire de passer à des techniques de recalage d'image prenant en compte ces déformations. Tandis que le recalage rigide n'affecte pas les propagations d'ondes, le non-rigide peut les impacter. Une attention toute particulière doit alors avoir lieu pour éviter de recalculer les ondes de cisaillements avec les mouvements d'organes. Pour l'instant, pour le cœur, uniquement la méthode de synchronisation peut être utilisée, car elle permet d'obtenir systématiquement un résultat.

3.4.5 Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré en quoi le mouvement influence les mesures d'élastographie passive. Nous avons aussi décrit et évalué trois méthodes permettant de neutraliser ces effets. La combinaison du filtrage passe-haut temporel et de la compensation de mouvement par recalage améliore le plus la qualité des images. Cependant, cette méthode est lourde à mettre en place et ne peut pas toujours être appliquée. Pour les expérimentations suivantes, la synchronisation avec les phases sans mouvement semble être la plus adaptée, car elle permet une mesure systématique d'élastographie en présence d'ondes de cisaillement.

Chapitre 4

Expérimentations *in vivo* : Modèle simiesque

4.1 Introduction

4.1.1 Pourquoi un tel modèle ?

Précédant notre projet, plusieurs expérimentations ont été menées sur le modèle porcin [74], [36]. Elles ont démontré la capacité d'une intervention HIFU transœsophagienne à créer des lésions thermiques dans le cœur. Ces expérimentations se sont concentrées sur le ciblage de l'oreillette gauche dans l'objectif du traitement des fibrillations atriales. En résumé, elles ont démontré qu'il était possible de créer des lésions thermiques précises grâce au guidage échographique et ainsi créer une brachycardie ventriculaire par ablation du nœud auriculo-ventriculaire (bloc auriculo-ventriculaire).

Le modèle porcin possède une anatomie thoracique différente de celle de l'homme à bien des égards, notamment à cause de sa posture quadrupède. Premièrement, l'axe du cœur est orienté vers le sol. Cette disposition ne pose théoriquement pas de problèmes si l'on veut traiter les oreillettes. Malheureusement, elle compromet toute intervention dans les ventricules à partir de l'œsophage car la plage de focalisation de la sonde n'est plus suffisamment grande pour l'atteindre. De plus, cette orientation favorise la présence de bronches dans le champ ultrasonore, créant une première barrière acoustique infranchissable. Deuxièmement, la position de la carène (ou bifurcation trachéenne) est beaucoup plus basse chez le porc que chez l'Homme. Alors que chez ce dernier sa position est suffisamment haute pour permettre une bonne fenêtre acoustique, l'anatomie du porc peut engendrer une seconde barrière acoustique.

Dans les expérimentations *in vivo* de Bessière et coll., pour surmonter les difficultés induites par l'anatomie du modèle, la position de l'œsophage était contrainte mécaniquement grâce au support rigide dont était équipé la sonde à l'époque. Cette action mécanique avait pour inconvénient de marquer l'œsophage ce qui rendait impossible une étude d'innocuité après l'expérimentation. Outre une pression excessive de l'organe, cette méthode ne permettait pas d'affirmer avec certitude une transmission sûre des ultrasons de thérapie, et ceci même si l'échographie donnée

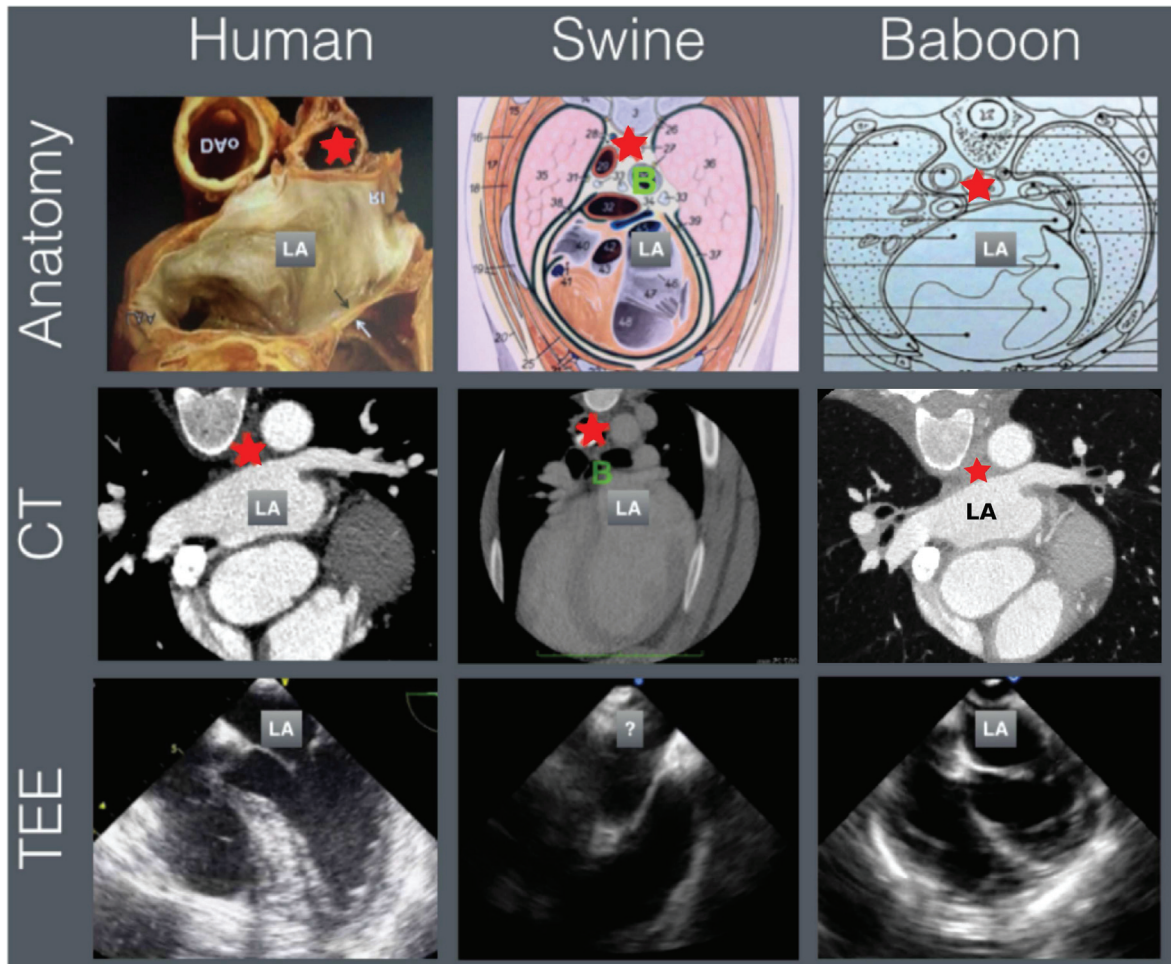


FIGURE 4.1 – Comparaison des anatomies, scanner et échocardiographie transœsophagienne entre l’humain, le cochon et le babouin. L’œsophage est souligné par une étoile rouge et l’oreillette gauche par LA. On peut voir que le babouin (à droite) est très proche de l’homme (à gauche) avec une disposition quasi identique de l’ensemble cœur-poumons-œsophage. À l’inverse, l’anatomie du porc est bien différente avec une fenêtre acoustique gênée par les bronches et un axe cardiaque perpendiculaire à l’œsophage.

par la sonde centrale d'imagerie était bonne. En effet, le champ de vision échographique est plus étroit vers la sonde (10 mm avec angle de vue de 90 °) que celui des HIFU (30 mm au plus long). Cette inconnue quant à la bonne transmission de l'énergie à la zone cible a affecté les résultats et a empêché d'avoir une réponse ferme et définitive quant à la complète faisabilité de l'ablation thermique HIFU transœsophagienne, d'où la nécessité d'obtenir un modèle anatomiquement plus proche de l'humain.

Ces contraintes anatomiques sont associées avec la quadrupédie, empêchant l'utilisation d'autres modèles fréquents en expérimentations animales telles que la brebis ou le chien. Le modèle le plus approchant est le primate non humanoïde. N'étant pas un grand-singe, le babouin est le modèle simiesque éthiquement le plus accessible, tout en étant suffisamment gros. Une étude prospective a permis d'évaluer la bonne configuration anatomique de l'animal et a confirmé le choix du modèle. Sur la figure 4.1, nous avons mis une comparaison entre les anatomies humaines, porcine et du babouin. On peut observer sur les images de tomodensitométrie que les conformations humaines et simiesques sont très proches. De même, les acquisitions B-mode montre une meilleure qualité d'image que celle du porc, où une partie de l'image est altérée.

Le modèle simiesque est un sujet d'étude adapté aussi bien anatomiquement que physiologiquement. Toutefois, un tel modèle entraîne plusieurs contraintes techniques, comme l'absence d'euthanasie des sujets et une attention substantielle sur les risques d'une telle procédure. Il en résulte d'autres contraintes comme l'impossibilité d'analyse anatomo pathologique des lésions thermiques. De plus, le babouin ayant une dimension réduite, il est nécessaire de n'utiliser que les représentants les plus gros de l'espèce, c'est-à-dire les mâles adultes.

4.1.2 Objectifs

Dans ce chapitre, nous démontrerons la faisabilité de la procédure d'ablation thermique HIFU transœsophagienne. Elle se divisera en plusieurs sous-objectifs :

- Création précise de lésions thermiques guidée par échographie
- Faisabilité clinique
- Évaluation de l'efficacité du traitement

La création précise de lésions thermiques est le sujet central de notre étude. Elle permettra de montrer que la sonde est capable de faire des ablations suffisamment précises pour être utilisée en clinique. Toutefois, l'évaluation à moyen terme des effets secondaires du traitement ne nous permet pas de valider la présence de lésions par histologie. L'évaluation du traitement prend en compte une partie peropératoire et postopératoire. L'évaluation peropératoire concerne le suivi des lésions par élastographie passive et par force de radiation. La seconde est basée sur des évaluations IRM. De plus, elle est contrainte au ciblage de zones du cœur peu sensibles électriquement, afin de ne pas induire de trouble cardiaque sur des sujets sains.

L'évaluation clinique se concentre sur une évaluation peropératoire et postopératoire de l'innocuité du traitement. La première partie considère plusieurs points clés vis-à-vis de l'état de santé de l'animal, comme les difficultés rencontrées à l'insertion de la sonde et l'absence de dégâts sur l'œsophage. Ce sous-objectif est essentiel. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre I, l'ablation thermique du cœur a deux risques principaux : tout d'abord la dépose d'énergie sur une zone non ciblée peut entraîner des effets secondaires aussi dévastateurs que la fistule auriculo-œsophagienne. Ensuite, à ceci s'ajoutent les risques induits par l'insertion de la sonde pouvant provoquer une fissure ou une perforation de l'œsophage. Une évaluation peropératoire permet d'analyser l'état des constantes de l'animal. La partie postopératoire se concentre sur l'état de santé de l'animal au long court.

4.1.3 Protocole général : Déroulement

Le protocole *in vivo* a été validé par le comité d'éthique et le Ministère de la Recherche sous le contrat #04931.02. Les expérimentations ont été faites sur une cohorte de 3 babouins olive (*Papio Anubis*) mâle d'environ 30 kg. Le protocole est découpé en quatre étapes successives chacune ayant eu lieu dans des lieux différents :

1. **Prévision de traitement préopératoire** — une analyse préopératoire par imagerie de tomodensitométrie et échographique permettant de vérifier la validité du modèle animal et de sélectionner les zones à cibler en priorité. Elle s'est déroulée dans la plateforme d'imagerie du CERIMED à Marseille.
2. **Procédure d'ablation cardiaque** — la procédure d'ablation par l'abord transœsophagien guidée par échographie et monitorée par élastographie passive et par force de radiation. Elle s'est déroulée dans la Station de Primatologie de Rousset-sur-Arc.
3. **Évaluation IRM** — une analyse postopératoire IRM validant ou non la présence de lésions thermiques. Elle s'est déroulée à l'IHU LIRYC à Bordeaux.
4. **Suivi postopératoire** — les animaux sont replacés dans leur habitat et restent en observation pendant 6 mois.

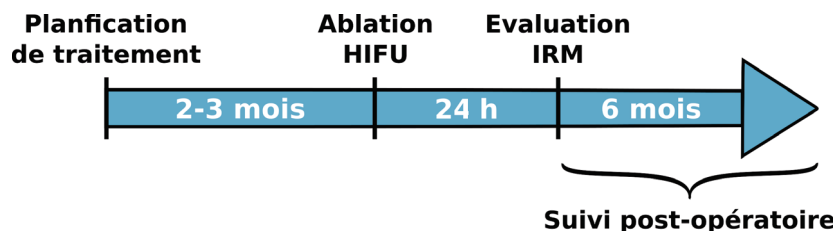


FIGURE 4.2 – Protocole de l'expérimentation *in vivo*.

Dans ce chapitre, nous regarderons en premier les analyses préopératoires faites pour la validation du modèle et le planning de traitement. Ensuite, nous détaillerons les différentes étapes du protocole de traitement, puis les résultats et leurs analyses.



FIGURE 4.3 – Sujet 1 de l’expérimentation, un babouin olive mâle de 30 kg. Le babouin olive *Papio Anubis* est le singe le plus grand en dehors des grands singes. La taille de l’animal permet d’être le plus près possible de l’homme du point de vue anatomique. Toutefois, ses dimensions restent plus proches de l’enfant de 8 ans.

4.2 Analyses préopératoires

4.2.1 Objectifs

Avant la mise en place de la procédure d’ablation thermique, une étude préliminaire est nécessaire pour valider complètement le modèle et planifier les zones cibles où seront faites les ablations. Cette étape est primordiale, car, à notre connaissance, aucune expérimentation cardiaque sur ce modèle n’a pour l’instant été menée. Peu d’études comparatives entre le babouin et l’homme ont été menées [100] et aucune ne concerne le cœur. La validation du modèle prend en compte des volets anatomiques et techniques.

Dans cette expérimentation préliminaire, les considérations anatomiques se concentrent sur l’analyse des différences et ressemblances entre les structures cardiaques du babouin et de l’homme. Évidemment, ces points sont étroitement liés aux considérations techniques de notre étude. Le premier point technique à valider est de confirmer que le prototype HIFU peut être inséré et positionné correctement dans l’œsophage afin de visualiser le cœur par échographie. Les variables importantes à prendre en compte ici sont :

- **La taille du babouin** qui impliquerait un œsophage plus étroit ce qui augmente potentiellement les risques de déchirure de la bouche œsophagienne lors de l’insertion de la sonde.
- **La longueur du museau** de l’animal qui est plus grande que la bouche de l’homme, compliquant encore plus l’accès à la bouche œsophagienne.
- **La navigation dans l’œsophage** qui peut entraîner déchirure et perforation de l’œsophage.

Le second point technique important concerne la capacité de la sonde à accéder aux zones potentiellement candidates pour une ablation ultrasonore. Cette accessibilité est composée de deux axes principaux : la configuration cœur-poumons-œsophage et l'orientation/dimensions du cœur. La configuration cœur-poumons-œsophage confirme ou infirme la présence ou non de fenêtres acoustiques adaptées. Comme nous l'avons présenté dans le premier chapitre, l'abord transœsophagien se sert du contact quasi direct entre l'œsophage et le cœur (cf. figure 4.1) pour transmettre l'énergie ultrasonore dans le myocarde. Chez l'homme, cet abord est largement utilisé dans le cadre de l'échocardiographie transœsophagienne et a montré sa capacité à produire des images échographiques de grande qualité pour le diagnostic médical [73]. Toutefois, chez le babouin, ses dimensions étant en moyenne inférieures (<30kg) à celles de l'humain adulte, les fenêtres pourraient l'être aussi. L'orientation et les dimensions du cœur jouent sur l'accessibilité des candidates à l'ablation thermique. Ces dernières doivent être neutres du point de vue électrophysiologique pour qu'une fois lésées, elles n'induisent pas d'arythmie cardiaque. Leur accès est soumis aux dimensions du massif cardiaque et son orientation, elle-même sujette à être modifiée par la position de l'animal. Notre étude doit montrer qu'à partir de l'œsophage, la plage de focalisation dynamique de la sonde permet d'atteindre certaines de ces zones.

L'objectif de cette partie est de montrer que le modèle du babouin olive de 30 kg est suffisamment proche de l'homme pour être utilisé dans une procédure d'ablation par abord transœsophagien.

4.2.2 Matériels & Méthodes

Protocole clinique et Insertion du prototype

Les trois babouins ont été pré anesthésiés avec injection de kétamine ($7-10 \text{ mg.k}^{-1}$), puis entretenus avec de l'isoflurane (2-2,5%) administré par voie respiratoire. L'intubation, puis l'insertion de la sonde se font manuellement avec administration de lidocaïne en spray pour éviter les réflexes de vomissement. La gueule de l'animal étant profonde et possédant des crocs coupants, un mors de blocage a été positionné pendant toute l'expérimentation (cf. figure 4.4). Celui-ci permet aussi de faciliter l'accès à l'entrée de l'œsophage. Les constantes physiologiques telles que le rythme cardiaque et la saturation en oxygène ont été mesurées afin de vérifier l'état des sujets pendant l'expérimentation. Durant l'anesthésie de l'animal, deux modalités ont été utilisées : Tomodensitométrie et échographie transœsophagienne. Après l'examen, les animaux sont remis en cage pour leur réveil.

Tomodensitométrie scanner pour l'étude anatomique des sujets

La tomodensitométrie permet d'obtenir une mesure en trois dimensions du massif cardiaque précises. Les acquisitions ont été faites avec et sans la sonde en place. Un agent de contraste Ioméron a été injecté en intraveineuse (50 mL à 5 mL.s^{-1}).

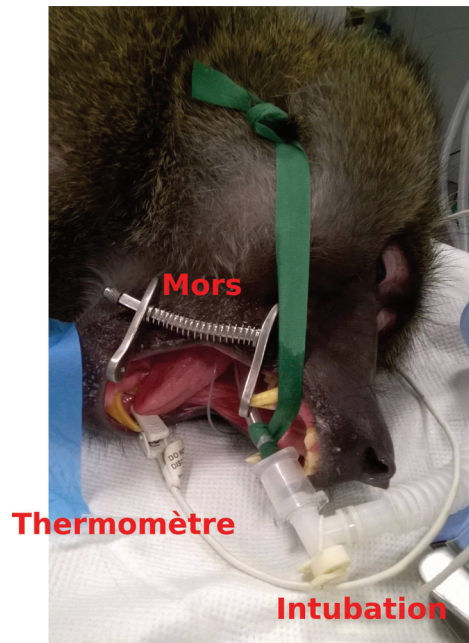


FIGURE 4.4 – Installation du mors bloquant la gueule de l’animal et de la sonde d’intubation. Le mors permet de maintenir ouverte la gueule de l’animal, tout en réduisant les risques de se faire mordre à cause des réflexes nauséeux pendant l’insertion de la sonde.

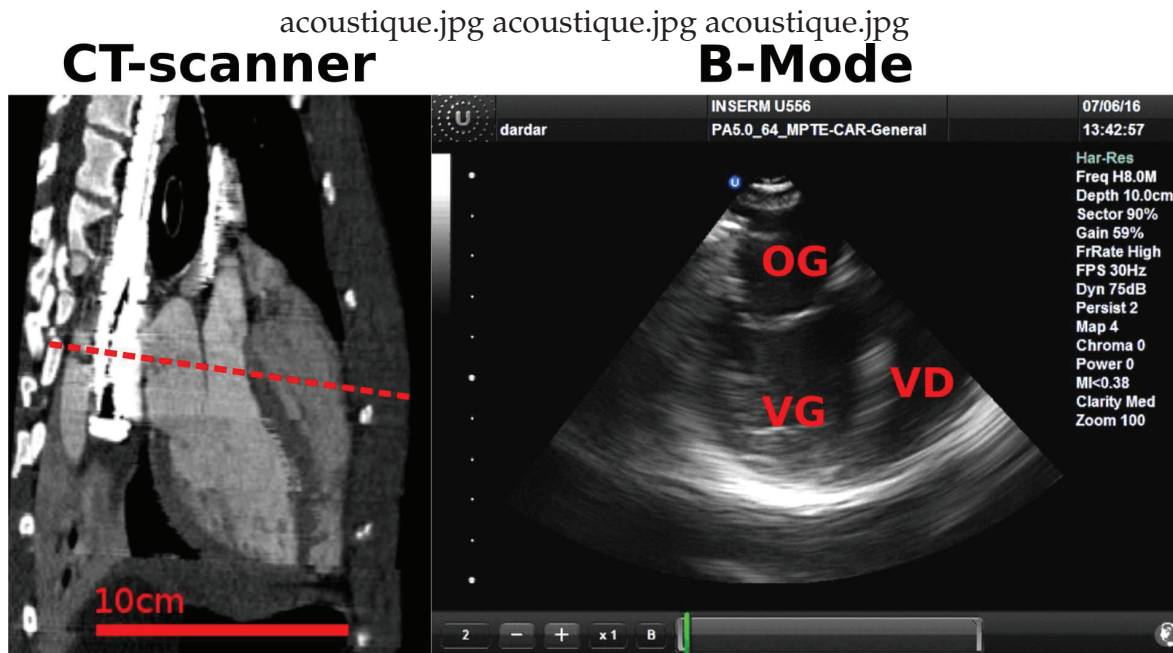
Celui-ci augmente artificiellement le contraste du sang et rend possible la visualisation des cavités cardiaques. Les acquisitions ont été faites avec un scanner Discovery 710 (GE Medical System). Les images ont été analysées avec le logiciel 3DSlicer (KitWare).

Échographie transœsophagienne avec le prototype

Afin d’assurer le contact acoustique entre l’œsophage et le transducteur d’imagerie, le ballonnet du prototype est rempli d’eau une fois la sonde en place dans l’œsophage. Les structures cardiaques de chaque animal ont été analysées par échographie avec la pastille échographique du prototype, connectée à un échographe RP-500 (SonixRP, Ultrasonix, Richmond, British Columbia, Canada). L’image obtenue est une échographie B-Mode donnant une coupe à 0° (cf. figure 4.5).

Effet de la posture sur l’anatomie

Sur les sujets 2 et 3, les acquisitions ont été faites en décubitus latéral gauche et dorsal afin d’évaluer l’influence de la position du corps sur l’organisation des organes du thorax. La comparaison entre ces deux positions a été faite par recalage des tomodensitométries 3D. Il est fait en deux étapes : un programme de recalage grossier visuel avec 3DSlicer, puis un recalage rigide avec le programme *elastix* (voir l’ANNEXE A pour les paramètres utilisé).



----- US imaging

FIGURE 4.5 – À gauche, tomodensitométrie du sujet 1. Le plan de l'imagerie échographique (à droite) est souligné en rouge. On peut voir que trois chambres cardiaques sont bien visibles. De plus, sur l'image, la hauteur de la fenêtre acoustique est suffisamment grande pour laisser entièrement passer les ultrasons thérapeutiques. VG : Ventricule Gauche – VD : Ventricule Droite – OG : Oreillette Gauche.

4.2.3 Résultats

Insertion de la sonde et Procédure clinique Après anesthésie, le prototype a été inséré avec succès dans chacun des sujets. L'insertion a été plus délicate pour les animaux 1 et 3 et a nécessité le positionnement de leur tête à 90° par rapport à l'axe du corps. Le tube de respiration n'a pas gêné l'insertion. Outre les réflexes de régurgitation compensés par de la lidocaïne vaporisée, aucun signe de douleur n'a été mesuré. Le rythme cardiaque des animaux est resté stable (80-90 bpm) tout au long des expérimentations. Aucun saignement durant l'insertion de la sonde n'a été visible. Des acquisitions (US et CT) avec et sans la sonde en place ont été faites pour chaque position de l'animal. Le réveil de chaque animal s'est fait en cage sans signe de complication. À deux mois, aucune complication n'a été signalée.

Fenêtre acoustique Les acquisitions scanner (cf. figure 4.5 et 4.8) montrent sur les trois sujets une fenêtre acoustique suffisante pour le passage des ultrasons de puissance. On peut y voir la forme de la sonde en blanc en face du cœur. Les différentes chambres du cœur sont bien positionnées et les bronches et poumons (en noir) ne sont pas en face du transducteur. Afin de mesurer leurs dimensions, les interfaces air/tissus ont été reconstruites en volume (cf. figure 4.6). En étudiant la délimitation des poumons (donc de la position du cœur) et celles des bronches, on peut voir que les fenêtres acoustiques des animaux ont une forme proche du losange, en rouge

TABLE 4.1 – Dimensions des fenêtres acoustiques mesurées à partir des reconstructions 3D d’acquisitions scanner.

Sujet	Position	Hauteur (mm)	Largeur (mm)
1	Dorsal	64,9	34,9
	Gauche	–	–
2	Dorsal	52,2	33,0
	Gauche	40,0	40,1
3	Dorsal	35,7	36,3
	Gauche	42,0	30,7

sur la figure. Sur cette figure, on peut voir que sur le sujet 1, la dimension du transducteur est suffisante. Les mesures effectuées sont résumées dans le tableau 4.1. À l’inverse des animaux 2 et 3, la mesure faite sur le premier animal n’a été faite que de dos. Les fenêtres acoustiques ont été confirmées par imagerie échographique. Sur la figure 4.5, on a représenté une acquisition scanner du sujet 1 avec le plan d’imagerie échographique en rouge et le résultat de l’acquisition. On peut voir que l’image échographique est suffisamment bonne pour permettre la distinction des différentes chambres cardiaques.

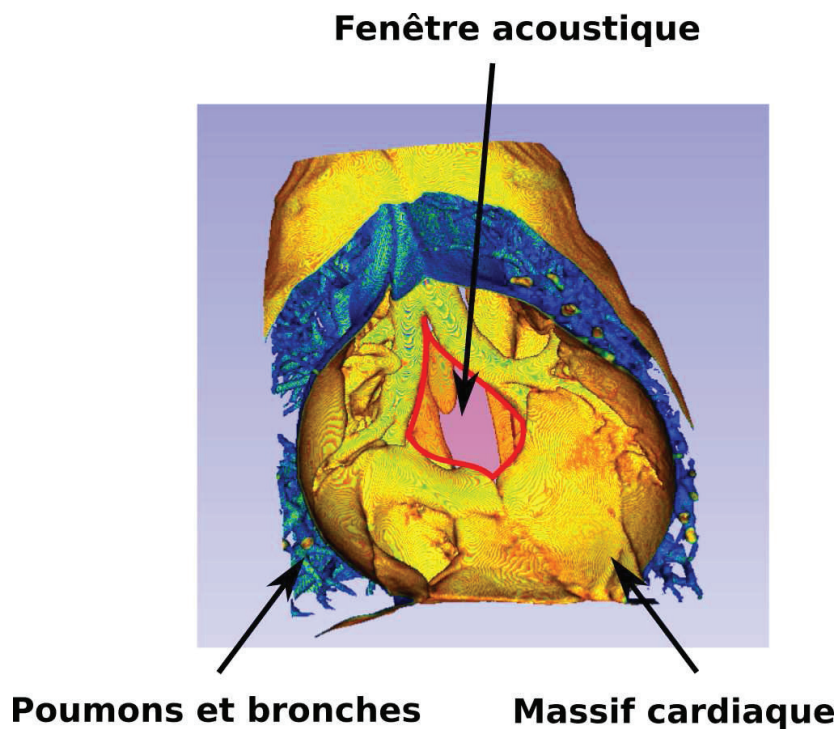


FIGURE 4.6 – Reconstruction 3D de l’interface entre le tissu et l’air de l’animal 2. Celle-ci est obtenue avec 3D Slicer en ne représentant que les voxels d’intensité intermédiaire situés entre l’air et les tissus. Ceux qui sont en regard de l’intérieur des poumons sont en bleus, et ceux en direction des tissus en jaune. La fenêtre acoustique est encadrée en rouge.

Influence de la posture Les animaux 2 et 3 ont été placés successivement sur le dos et sur le côté. Le changement de posture pendant les mesures a influencé la fenêtre acoustique. Pour le sujet 2, la fenêtre acoustique varie en hauteur -23% et en largeur de +21,5%. À l'inverse, elle change en hauteur de +17% et de -15% pour le sujet 3. L'orientation du cœur est aussi modifiée par la posture de l'animal. Les figures 4.7 montrent la superposition des deux images obtenues par recalage. Les contrastes ont été poussés suffisamment pour que les structures avec de l'air apparaissent en noir, tandis que les tissus sont en blanc. Nous pouvons voir que les structures des poumons sont bien superposées, ce que nous considérons comme marqueur de qualité du recalage. À partir de cette superposition, l'angle de rotation du cœur par rapport à l'œsophage est mesuré en prenant comme axe du cœur le segment vertèbre-apex. L'apex du sujet numéro 3 varie de 17 mm dans le plan axial, -1,7 dans le plan coronal et de 26 mm dans le plan sagittal. Le déplacement de l'apex de l'animal 3 est de -2 mm dans le plan axial, 12,4 mm dans le plan coronal et de -24 mm dans le plan sagittal. Le deuxième animal a une rotation de 17,3 ° et le troisième a une rotation plus importante de 29,0 °.

Sélection des zones cibles

À part dans le cas du sujet 1, la sélection des zones cibles a été faite en décubitus latéral gauche. On utilise les images par injection d'un agent de contraste pour distinguer les structures anatomiques. La sonde est insérée pour connaître sa position exacte dans l'œsophage. L'analyse des acquisitions par tomодensitométrie a permis de choisir plusieurs zones dans chacun des animaux (cf. figure 4.8). Elles se concentrent dans les positions suivantes :

- Veines pulmonaires (VP)
- Septum interauriculaire haut (SIAH)
- Septum interventriculaire moyen (SIVM)
- Ventricule droit haut (VDH)
- Ventricule gauche haut (VGH)
- Anneau basal gauche (ABG)

Le tableau 4.2 précise leur accessibilité pour chaque sujet. On peut voir que les zones accessibles ne sont pas forcément les mêmes pour chaque babouin.

TABLE 4.2 – Zones accessibles par HIFU.

Sujet	VP	SIAH	SIVM	VDH	VGH	ABG
1	✓	✓	✓	✗	✓	✗
2	✗	✓	✓	✗	✓	✓
3	✗	✓	✓	✓	✓	✗

4.2.4 Discussion

Dans cette partie, nous avons montré que le babouin olive de 30 kg est un modèle adapté aux expérimentations HIFU transœsophagiennes. Pour valider ce modèle,

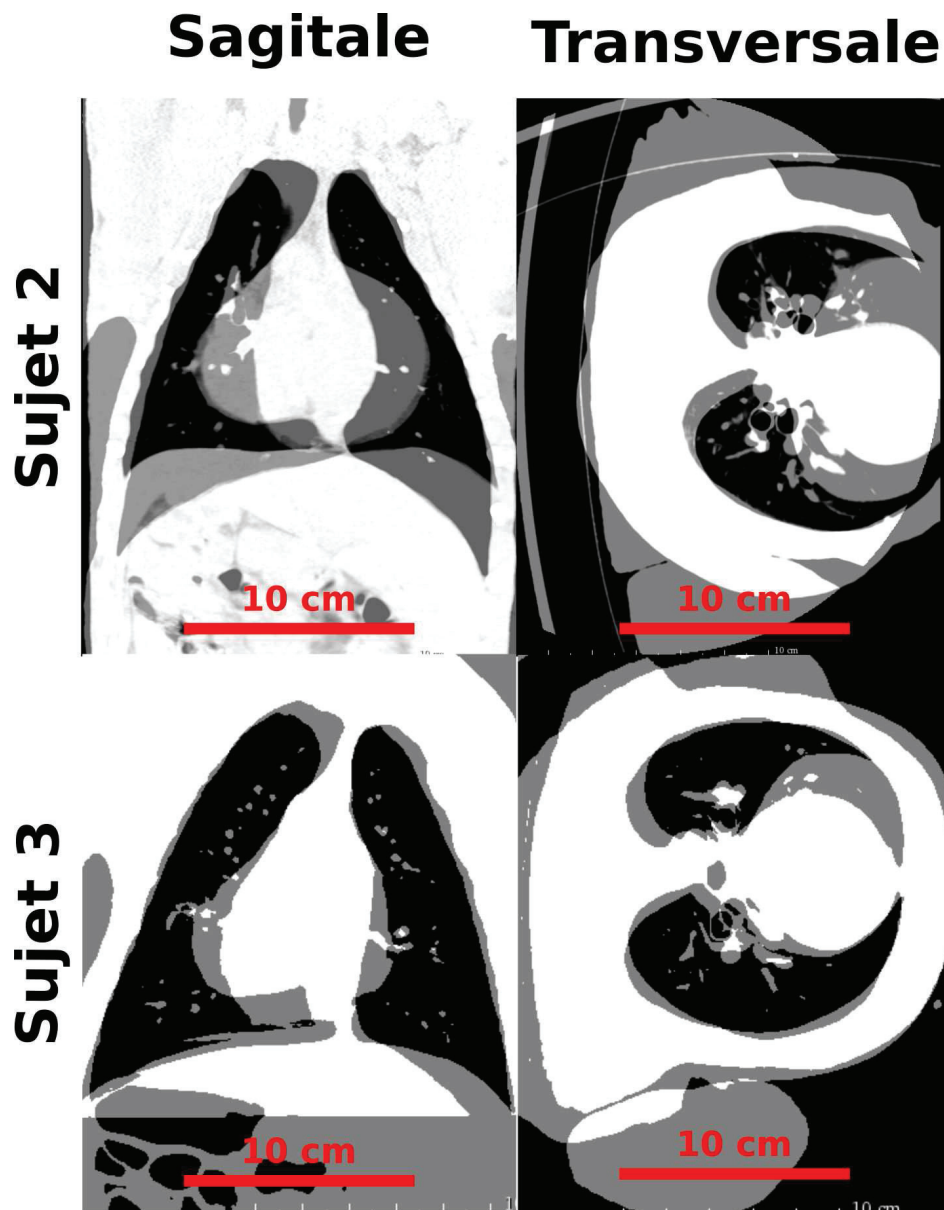


FIGURE 4.7 – Superposition des scanners en position de dos et de gauche du sujet 2 et 3. Les contrastes entre les deux images ont été augmentés afin de saturer les intensités des tissus et de l’air. Chaque image est à 50% transparente. Lorsque les tissus sont superposés, ils apparaissent en blanc. Le recalage a permis de faire correspondre fidèlement les poumons en noir. On peut voir que les massifs cardiaques des deux animaux ont tourné par rapport à l’œsophage.

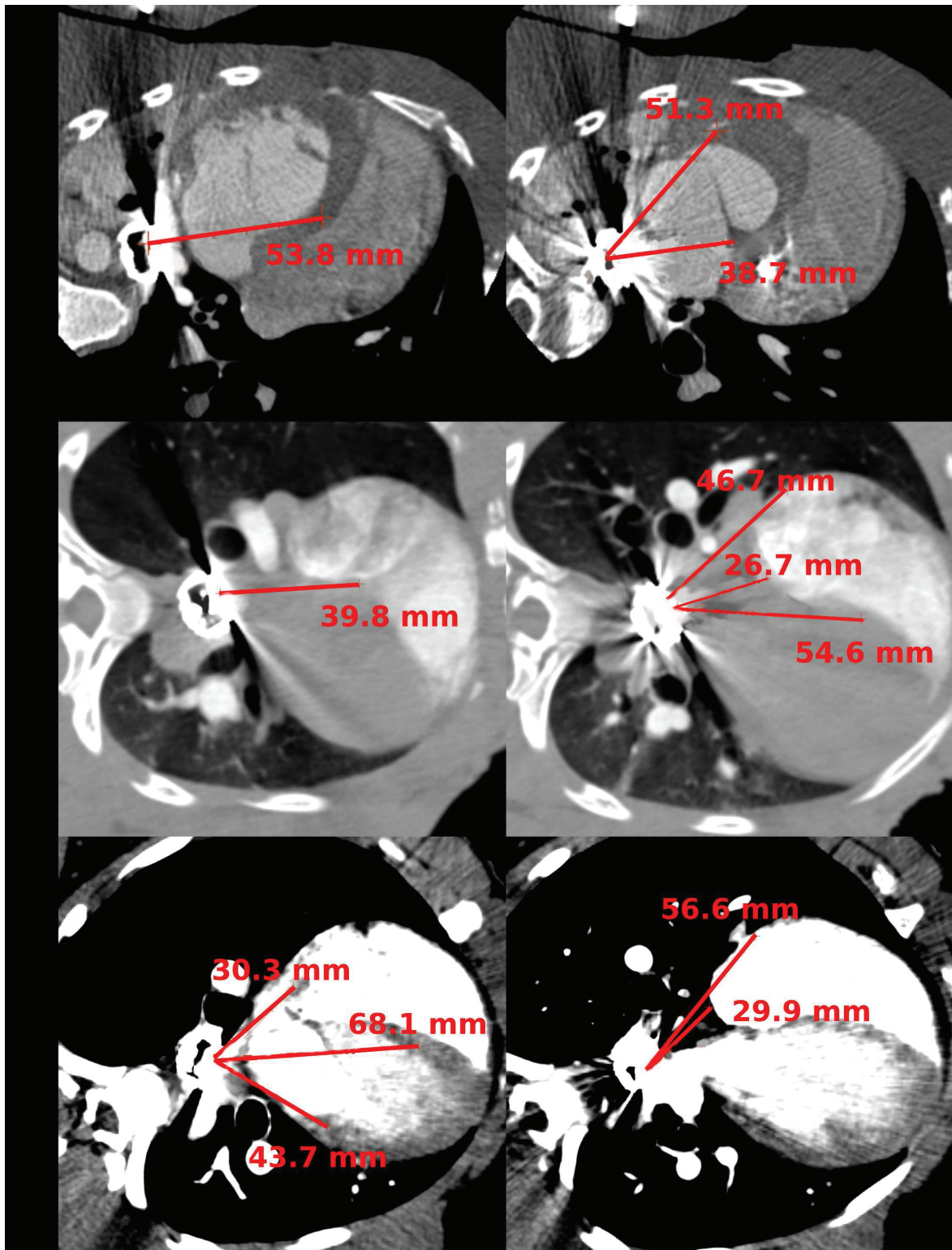


FIGURE 4.8 – Zones cibles sélectionnées par scanner des trois sujets. Leur sélection a été faite en considérant la distance où les zones se trouvaient, l'absence d'air entre le transducteur de thérapie et la zone et leur faible risque électrophysiologique.

nous avons étudié l'anatomie de l'ensemble cœur-poumons-œsophage et la facilité d'insertion de la sonde. À partir de cette étape préliminaire, les zones cibles ont été sélectionnées pour la procédure d'ablation thermique HIFU.

Les trois sujets d'étude ont montré une bonne correspondance anatomique entre humains et babouins. Tout d'abord du point de vue acoustique, la position de la carène est suffisamment haute pour fournir une fenêtre acoustique dans tous les cas. Ainsi, des acquisitions échographiques ont pu être obtenues sur les trois animaux. Cependant, comme nous l'avons noté précédemment, la vision échographique ne nous permet pas de certifier le passage des ondes ultrasonores utilisées pour la thérapie. Il est nécessaire de s'assurer que les dimensions des fenêtres acoustiques sont au minimum aussi grandes que celles du transducteur de thérapie. En analysant les acquisitions de tomodensitométrie, nous avons pu voir que chaque animal possédait une ouverture sous forme de pseudo-losange délimité par la carène (en haut) et des poumons (sur les côtés et en bas). Celles-ci sont toutes supérieures en hauteur à la longueur maximale du transducteur de thérapie (<30 mm). On peut aussi voir que les fenêtres sont bien plus grandes que celle du transducteur en largeur (>30 mm). Cette variable est importante pour permettre une visibilité suffisamment large sur le massif cardiaque pour faire une rotation de la sonde.

Nous avons pu voir que la sonde a pu être insérée dans l'œsophage de tous les animaux. Cette étape peut avoir pour conséquence la rupture du ballonnet de refroidissement lors de cette étape et augmenter le risque aussi de fissure au niveau de l'entrée de l'œsophage, plus étroite que le reste. Nous avons noté que les sujets 1 et 3 ont été plus difficiles à intuber. Toutefois, le risque était restreint et aucun dégât n'a pu être révélés après l'expérimentation.

Nous avons montré qu'il était possible de sélectionner des zones précises et préopératoires de la procédure d'ablation. Ainsi, nous avons pu choisir au moins quatre zones pour chaque babouin. Pour le choix de ces "cibles", plusieurs critères rentrent en compte. En premier lieu, nous avons donc cherché à trouver des zones pouvant être atteignables avec les capacités géométriques de la sonde, c'est-à-dire distante dans la fourchette de 17 à 55 mm. Le second critère le plus important est le risque impliqué par la lésion. En effet, il est hors de question de faire des lésions dans des zones-clés pour l'électrophysiologie du cœur sous peine de tuer l'animal pendant l'intervention. Ainsi, les lésions se concentrent dans des endroits avec le minimum de risques. Le dernier critère est technique et se concentre sur le caractère univoque de la position des zones ciblées. En effet, le guidage ultrasonore utilisé actuellement dans notre prototype n'utilise qu'un seul plan d'imagerie sans possibilités de rotation. Or, actuellement en échocardiographie, les cardiologues ont pour habitude de travailler avec des sondes avec la capacité de faire tourner le plan d'imagerie, ce qui leur permet de facilement se repérer. D'où l'importance de trouver des zones pouvant être identifiées avec ce seul plan d'imagerie de façon univoque.

L'expérimentation préopératoire sur les sujets 2 et 3 ont démontré que dans le

cadre d'une application transœsophagienne la position avait une grande importance. La première raison est son influence sur la géométrie de la fenêtre acoustique. Nous ne pouvons toutefois pas prédire de quelle manière la déformation va se faire, car, avec nos résultats actuels, les organes du thorax des deux animaux avaient des comportements totalement opposés. De plus, à cette modification s'ajoute le mouvement de rotation du cœur par rapport à l'œsophage. Cette recombinaison implique que les positions accessibles en décubitus dorsal dos ne le soient plus en décubitus latéral gauche et inversement. L'unique façon de répondre à cet aspect est d'avoir une position identique pendant les procédures préopératoires et peropératoires. Comme nous le verrons plus tard, cette influence de la position n'a pas été prise en compte avec le premier animal amenant certains points sélectionnés à ne plus être accessibles.

4.2.5 Conclusion : Un modèle anatomiquement adapté

Nous avons démontré que le modèle animal est adéquat pour les expérimentations HIFU par l'abord transœsophagien. Tout d'abord, chez le babouin mâle de 30 kg, la bouche œsophagienne et l'œsophage sont suffisamment grands pour que notre prototype de 18 mm de diamètre puisse être inséré et manœuvré sans risque d'effet de secondaire. Ensuite, l'organisation cœur-poumons-œsophage est suffisamment proche de l'homme pour permettre d'avoir une fenêtre acoustique égale ou plus grande que le transducteur de thérapie. De plus, les dimensions du massif cardiaque, quoique plus petites que chez l'humain, restent acceptables pour rendre notre expérimentation significative. Grâce à tous ces points de convergences avec l'humain, un certain nombre de régions ont été choisies en respectant les contraintes techniques, ainsi qu'en prenant en compte les risques électrophysiologiques. Toutefois, l'effet de la posture lors de l'intervention a révélé de grandes modifications dans l'organisation du thorax. Ces données et conclusions ont permis de créer un socle solide pour les expérimentations *in vivo*.

4.3 Procédure d'ablation HIFU par l'abord transœsophagien

4.3.1 Objectifs

Dans la section précédente, nous avons confirmé le modèle de babouin. De plus, à partir des acquisitions du scanner, nous avons choisi une série de zones pouvant potentiellement être ablatées. Cette présente section va décrire en détail la procédure préclinique d'ablation thermique par l'abord transœsophagien. Son objectif est multiple et est décomposé en trois volets :

1. Faisabilité préclinique et innocuité du traitement
2. Ablations thermiques précises et guidées par échographie
3. Évaluation postopératoire sans sacrifice

Le sous-objectif 1 inclut des considérations peropératoires et postopératoires. Les risques peropératoires regroupent tous les événements non voulus pouvant avoir lieu lors de l'intervention en bloc opératoire. Les sources possibles sont : Anesthésie, mécanique et thermique. Les risques anesthésiques se traduisent par toutes défaillance respiratoire, cardiaque ou absence de réveil dû au protocole d'anesthésie. Ils doivent être gérés par un personnel ayant l'expertise sur cette espèce animale¹. Les risques mécaniques ont déjà été évalués une première fois dans la section 4.2. Dans cette partie, la source la plus prégnante de risque de l'intervention est reliée aux effets thermiques et doit être étudiée avec attention. En effet, le passage de puissance ultrasonore à travers l'œsophage augmente les risques d'échauffements. Les études précédentes de Bessière et coll. sur porc *in vivo*, ainsi que de Constançiel et coll. sur échantillons d'œsophage *in vitro* n'ont pour l'instant pas révélé ce type de problème avec notre sonde. Nous démontrerons ici que sur un modèle *in vivo* plus proche de l'homme, la focalisation à distance de l'œsophage et le refroidissement par ballonnet permettent l'application de la procédure sans cet effet secondaire. La confirmation d'absence d'effets secondaires ne peut être faite uniquement en analyse peropératoire. En effet, certaines pathologies comme la fistule atrio-œsophagienne ne se forment qu'après un certain laps de temps [Nair2015]. Ainsi, l'innocuité postopératoire du traitement doit être confirmée par une surveillance des sujets sur les six mois suivant l'intervention. Elle permettra aussi de signaler tout trouble cardiaque pouvant être dus à des lésions cardiaques en dehors des zones cibles, et donc potentiellement à risques.

A l'instar de Bessière et coll., l'objectif principal de notre expérimentation est la création précise de lésions thermiques sous guidage échographique. La qualité des ablations est évaluée par la capacité du traitement à créer dans des zones bien distinctes des lésions thermiques. Or, à cause de l'impossibilité d'euthanasier les babouins, il n'est plus possible de pratiquer des dissections de pièces anatomiques pour des analyses histologiques. Pour compenser cette difficulté, deux techniques ont été choisies pour l'évaluation : l'IRM et l'élastographie. Cette dernière a déjà été décrite dans les chapitres précédents. L'IRM est une technique plus courante en clinique et est considérée comme le *gold standard* de la présence de lésions.

Dans cette partie, nous décrirons les expérimentations *in vivo* sur babouin et les évaluations peropératoires et postopératoires.

4.3.2 Matériels et méthodes du protocole complet

Anesthésie et monitoring clinique

Pour l'intervention d'ablation cardiaque et l'évaluation postopératoire IRM, les trois animaux ont été anesthésiés par injection intramusculaire de kétamine (7-10 mg.kg⁻¹) et de médétomidine (15 µg.kg⁻¹), puis injection intraveineuse d'alfaxolone (0.5 mg.kg⁻¹). Elle est entretenue par isoflurane (2-2,5 %). Les constantes vitales des

1. En l'occurrence, ce sont les vétérinaires et les soignants de la Station de Primatologie de Rousset-sur-Arc qui ont pris en charge la gestion du bloc opératoire. Les cardiologues ont géré l'intervention en elle-même.

animaux ont été mesurées pour analyser toutes réactions dues au traitement telles qu'un problème d'oxygénation (saturation en dioxygène) ou des signes de douleurs (tension artérielle, ventilation, fréquence cardiaque) pouvant apparaître pendant l'ingestion de la sonde et le traitement thermique. Les constantes rythmiques (électrocardiogramme) ont été relevées pour nous informer de l'influence du traitement sur l'électrophysiologie. Cet aspect nous renseigne sur toutes lésions sur des zones de conduction importante (et donc non voulu) ou simplement d'extrasystole², courante pendant les ablations thermiques. Tout signe de lésion du faisceau de His, du nœud auriculo-ventriculaire ou toute autre structure à risque lors d'une ablation entraîne l'arrêt immédiat du tir en cours.

Procédure d'ablation thermique et configuration HIFU

Après anesthésie et intubation de l'animal, la sonde endoscopique HIFU est insérée dans l'œsophage du babouin. Pour éviter tout réflexe nauséux au contact de la glotte et de l'épiglotte, de la lidocaïne est appliquée en spray. Une fois introduite, la sonde est positionnée en face du cœur en se guidant avec la pastille échographique connectée à un échographe RP500 (Ultrasonix). Un premier repérage échographique est fait afin de confirmer ou d'infirmer l'accessibilité des zones sélectionnées lors de la planification du traitement. Ensuite, chaque zone est insonifiée avec des tirs de 21 s (16 s de tir et 5 s de pause) répétés de 5 à 15 fois. Pour préserver le prototype, tout signe d'échauffement du transducteur mesuré supérieur aux normes du constructeur entraîne l'arrêt du tir. Après la procédure d'ablation thermique, un endoscope de gastroscopie a été inséré afin de constater ou non des dommages mécaniques ou thermiques sur l'œsophage.

Suivi des lésions thermiques par élastographie passive

Avant et après les insonifications HIFU, des acquisitions d'élastographies (par force de radiation et passive) ont été faites. Celles faites par force de radiation ont été répétées durant la phase diastolique du cycle cardiaque. La méthode employée est identique à celle présentée par Kwiecinski et coll. [96]. Les mesures d'élastographie passive ont été faites avec des acquisitions par ondes divergentes (cf. chapitre 3) avec 3 angles de *compounding* et une fréquence d'acquisition de 1000 Hz et de durée 450-750 ms. L'ensemble des acquisitions ont été faites avec un Aixplorer[®] de recherche (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France). La reconstruction des images a été faite avec Matlab[®]. Le traitement des images a consisté au *gating* sur les périodes peu mobiles du cycle cardiaque (c'est-à-dire la diastole), expliqué dans le chapitre 3.

Analyse des lésions thermiques par IRM

24 h après, la procédure d'ablation est suivie d'une évaluation des lésions par IRM. Les trois animaux sont à nouveau anesthésiés avec un protocole identique. La sédation a été augmentée et a nécessité l'utilisation d'un respirateur artificiel afin de

2. Une extrasystole est un trouble du rythme cardiaque correspondant à une contraction prématurée d'une des cavités du cœur.

forcer de courtes apnées pendant les acquisitions. Deux séquences différentes ont été utilisées :

- T₁-raccourci avec agent de contraste (gadolinium) [101]
- T₁-pondérée avec long temps d'inversion [102]

La première séquence est considérée comme le *gold standard*, car déjà utilisée en clinique chez l'humain. Toutefois, la seconde présente plusieurs avantages, comme une meilleure mesure de la géométrie des lésions, bien qu'elle reste encore à l'état de recherche.

4.3.3 Résultats

Résultats cliniques

Aucun problème n'a eu lieu pendant les anesthésies. Les sujets n'ont pas présenté de complications ni de signe de réveil pouvant laisser penser à une anesthésie trop légère. Les singes étaient en respiration naturelle. La sonde, avec un ballonnet dégonflé, a été enduite de lubrifiant d'endoscopie (Johnson & Johnson) afin d'être insérée dans l'œsophage des babouins. L'opération a présenté les mêmes difficultés que l'étude préliminaire pour le babouin 1 et 3.

Les différentes structures ont pu être identifiées par le cardiologue, à l'exception des veines pulmonaires. La sonde n'étant pas équipée d'une pastille d'échographie transœsophagienne (ETO) à rotation motorisée de son plan d'imagerie, le repérage transœsophagien était plus délicat qu'en pratique clinique avec des ETO conventionnels. Cette difficulté de repérage spatial pourrait avoir des conséquences sur le choix de la position des lésions que nous cherchons à produire.

Ablation HIFU du myocarde

Les paramètres d'insonification, ainsi que les zones cibles correspondantes, sont résumés dans le tableau 4.3. Par rapport aux zones sélectionnées précédemment, toutes n'ont pas pu être atteintes (comme les veines pulmonaires). Ce phénomène s'est vu en particulier avec le sujet 1. Ces zones se sont concentrées au septum interauriculaire, aux parois latérales de l'oreillette gauche et le haut du ventricule gauche. Le septum interventriculaire moyen n'a pas été insonifié par rapport aux risques de léser les nœuds de conduction du faisceau de His, se séparant à proximité.

Les paramètres ultrasonores utilisés étaient des répétitions d'une insonification élémentaire de 16 s avec une intensité acoustique en surface du transducteur de 9,4 W.cm⁻². Une montée de dose a été faite en commençant à quatre répétitions sur le premier singe pour monter à 8-15x pour les deux singes suivants.

TABLE 4.3 – Paramètres des insonifications HIFU utilisés sur les trois animaux. SIAH : Septum interauriculaire haut – AG : Auricule Gauche – VGH : Ventricule Gauche Haut – ABG : Anneau Basal Gauche – LOG : Paroi latérale oreillette gauche

Animal	Zones	$I_{\text{acoustique}} (\text{W.cm}^{-2})$	Temps exposition	Focalisation (mm)
1	SIAH	9,4	4 x 16 s	38-40
	SIAH	9,4	4 x 16 s	42-49
	AG	9,4	4 x 16 s	52-55
	VGH	9,4	4 x 16 s	30-32
2	SIAH	9,4	8 x 16 s	34
	LOG	9,4	8 x 16 s	30-32
	ABG	9,4	10 x 16 s	55
	LOG	9,4	10 x 16 s	52
	VGH	9,4	15 x 16 s	44 (transgastrique)
3	SIAH	9,4	10 x 16 s	27
	VGH	9,4	15 x 16 s	50
	LOG	9,4	10 x 16 s	27

Augmentation de l'élasticité d'une zone

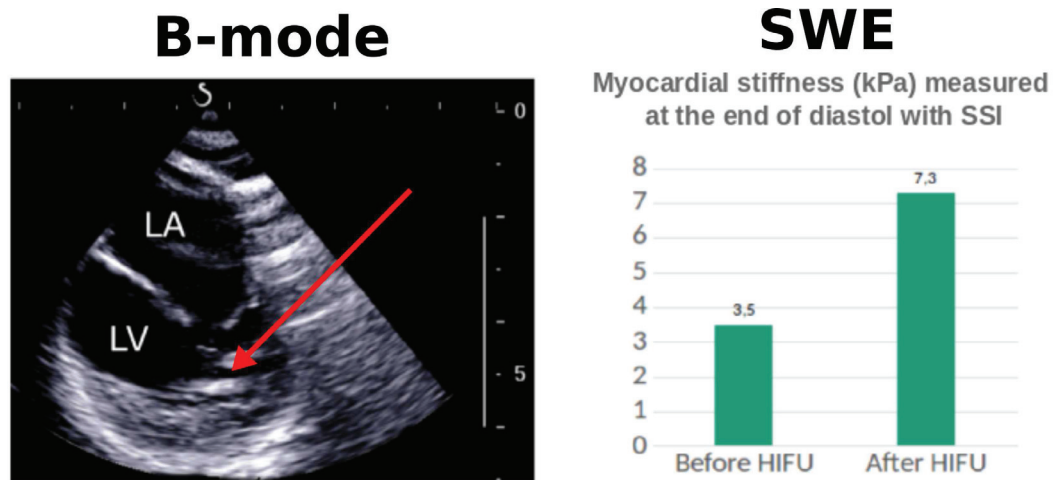
Les acquisitions d'élastographie ont été faites avant et après chaque insonification des zones cibles. Sur l'ensemble des acquisitions faites sur les trois animaux, uniquement le tir sur le ventricule gauche haut sur le sujet 1 a révélé un changement d'élasticité sur les deux modalités. La figure 4.9 montre cette évolution. L'élastographie par force de radiation a mesuré une évolution de 3,5 kPa à 7,3 kPa, soit une augmentation de 108 % après l'insonification. De même par élastographie passive, les acquisitions des longueurs d'onde des ondes de cisaillement ont montré une modification de 31 à 42 mm, soit une augmentation de 35,4%. Aucun changement dans l'échogénicité des images B-Mode n'a été visualisé.

Analyse IRM de la zone suspectée

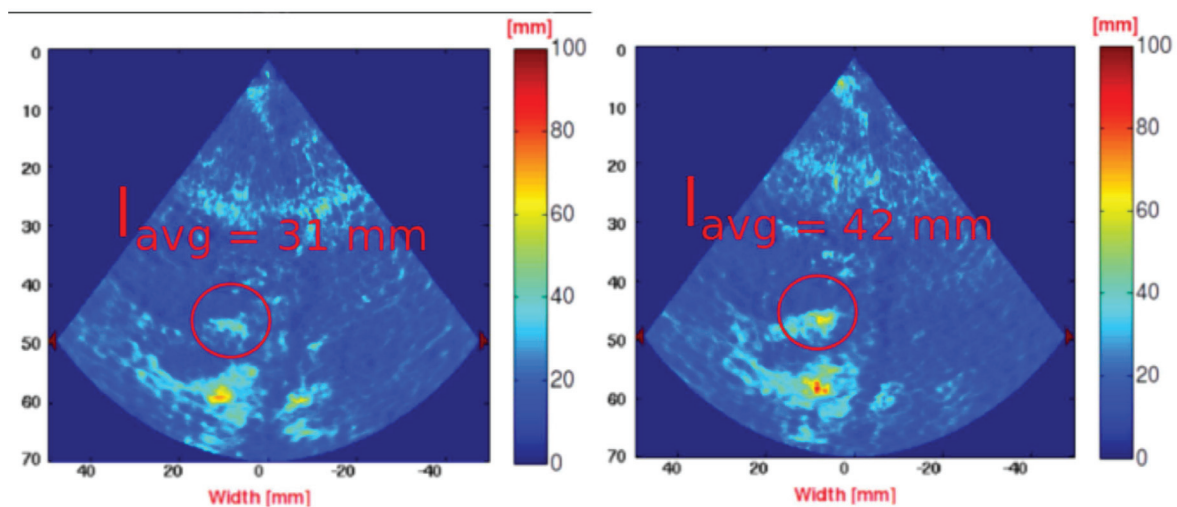
À l'instar des acquisitions d'élastographie, les acquisitions IRM n'ont mesuré aucune modification sur les sujets 2 et 3. La figure 4.10 montre la visualisation en petit axe du cœur du premier animal par IRM. Avec la séquence T_1 avec TI long, une zone présente un signal légèrement plus important à l'endroit où se trouvait la modification d'élasticité présentée ultérieurement. Afin d'analyser, les différentes séquences, plusieurs zones du ventricule gauche ont été segmentées manuellement (cf. figure 4.11) :

- Lésion : Zone hypersignale correspondant à une position de tir.
- Zones 1 et 2 : Zones du tissu bruitées par du bruit de mesure.
- Zones 3 et 4 : Zones du tissu non bruitées.

À partir des segmentations, on fait une étude statistique des intensités des voxels sur les séquences T_1 TI long et gadolinium. Les résultats sont visibles dans la figure



Passive elastography



Before HIFU

After HIFU

FIGURE 4.9 – Elastographie avant/après du ventricule gauche du sujet 1. On peut voir que dans la zone cible (flèche rouge sur l'échographie), une zone est visiblement plus dure en élastographie passive. Bien que l'élastographie par force de radiation (SWE) soit incapable de fournir une image, elle a montré que le tissu présentait une augmentation significative d'élasticité.

4.11. En TI long, la zone considérée comme une suspicion de lésion voit son hypersignal plus haut (intensité de $385,9 \pm 27,66$) que les zones 2 ($327,11 \pm 32,37$), 3 ($285,58 \pm 16,37$) et 4 ($267,34 \pm 19,87$). Toutefois, il est inférieur à la zone 1 ($393,51 \pm 25,49$). Sur la séquence avec gadolinium, aucun changement n'est visible et les résultats par segmentation ne donnent rien.

4.3.4 Discussion

Nous avons pu voir lors de nos expérimentations que nous étions capables de visualiser et d'atteindre la plupart des zones définies lors des étapes préliminaires. La sonde a été insérée dans l'œsophage du babouin avec succès et sans lui faire le moindre mal. C'est grâce au guidage échographique qu'elle est positionnée en face du cœur. La première étape permettait d'étudier la position du cœur, puis de vérifier l'accessibilité des cibles prédéfinies. Il s'est avéré qu'une minorité n'était pas atteignable. De plus, nous présentons les toutes premières mesures d'élastographie passive *in vivo* sur le cœur. En effet, en utilisant le gating des acquisitions ultrarapide sur le rythme cardiaque, il a été possible de cartographier les élasticités d'un cœur.

Dans l'ensemble, l'efficacité du traitement de ces premières expérimentations sur babouins n'ont pas permis la démonstration de la faisabilité de lésions thermiques dans le myocarde de manière univoque. En effet, parmi toutes les insonifications produites au cours des traitements sur tous les animaux, une seule d'entre elles dans le ventricule gauche du sujet 1 nous amène à suspecter la présence d'une lésion thermique. Le premier indice est l'évolution de l'élasticité locale du myocarde mesurée en élastographie. Comme nous l'avons présenté dans le chapitre 3, plusieurs travaux ont démontré qu'une augmentation d'élasticité d'un tissu soumis à une forte température est un marqueur très sensible de nécrose thermique indépendamment de l'élasticité initiale (Sapin-de-Brosse 2011, Mariani 2014). D'autres expérimentations ont démontré que dans le cadre du cœur qu'il était possible de prouver la présence d'une lésion thermique avec notre sonde transœsophagienne *in vivo* [96] et d'autres essais *in vitro* [103]. De plus, nous avons montré que l'élastographie passive était capable de montrer la présence de lésions. Ainsi, cette évolution d'élasticité d'environ 100% (SWE) et d'environ 30% (PE) confirmerait la présence d'une lésion.

Ces résultats d'élastographie ne sont toutefois pas encore utilisés par la clinique comme méthode de validation d'ablation thermique. Actuellement, les méthodes principales sont les mesures électrophysiologiques peropératoires et surtout l'évaluation clinique IRM postopératoire. Dans notre cas, la première méthode n'est pas envisageable, car nous n'avons pas d'accès direct au myocarde pour mesurer par électrode l'électrophysiologie du cœur (se référer au chapitre 1). En analyse postopératoire, deux séquences IRM à ont été utilisée à 24 h : T1 à temps d'inversion long et le T1 avec agent de contraste au gadolinium. La séquence TI long est une séquence de recherche développée pour l'étude spécifique de lésion thermique dans

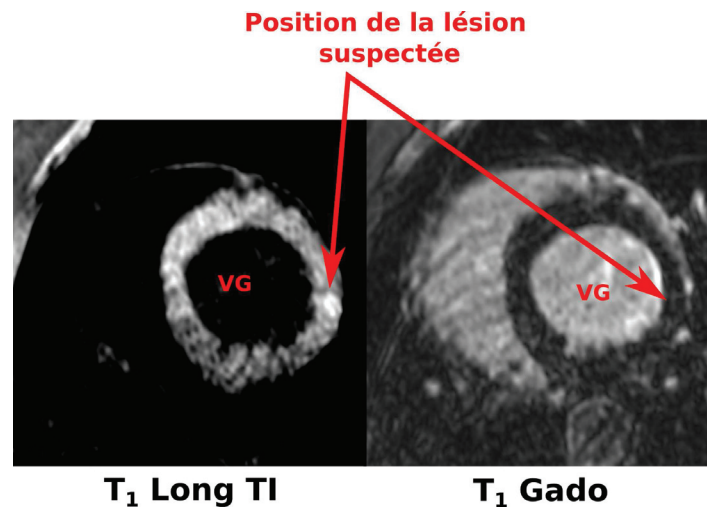


FIGURE 4.10 – Acquisition IRM (TI long à gauche et gadolinium à droite) du sujet 1. Coupe en petit axe au niveau de la lésion suspectée dans le VG. La position de la lésion est montrée par les flèches rouges. Dans l'acquisition T₁, on peut voir une zone hypersignal. Toutefois, sur les acquisitions au gadolinium, aucun changement dans le tissu à cet endroit n'est visible.

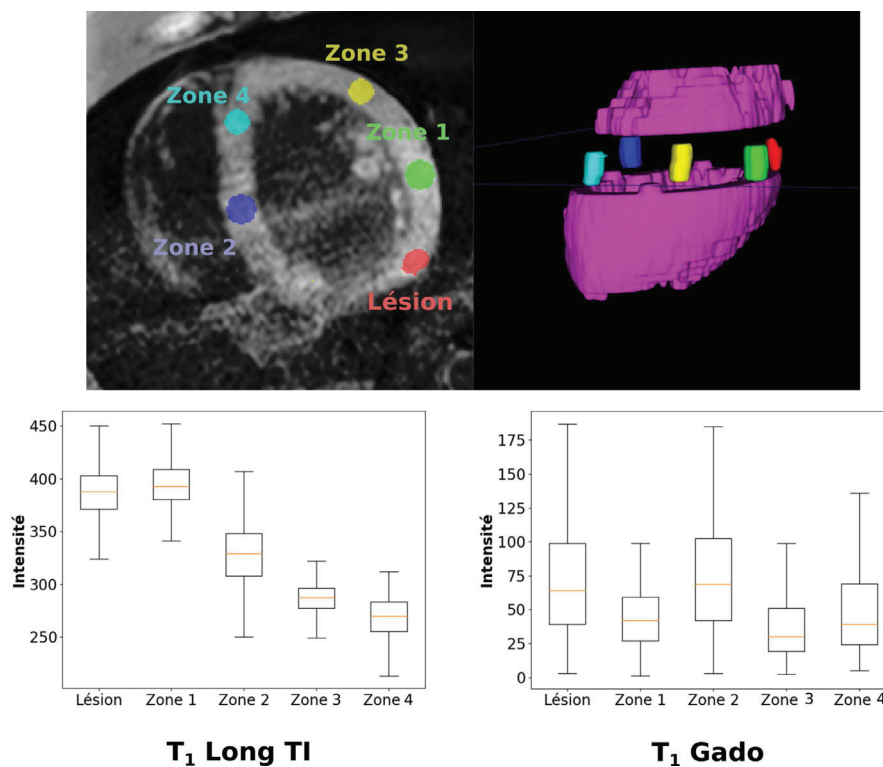


FIGURE 4.11 – Visualisation des segmentations manuelles et valeur des intensités dans ces segmentations. La segmentation de la lésion suspectée a été faite à la main. Les quatre autres zones ont été segmentées là où se trouve le bruit (1 et 2) et en dehors du bruit (3 et 4). Le bruit est un halo hypersignal traversant l'image de gauche à droite. Les diagrammes en boîte montrent les intensités mesurées dans chacune de ces zones sur les deux séquences. La lésion suspectée est bien plus importante que les zones 2,3 et 4, mais équivalente à la zone 1. Rien n'est significatif dans l'autre séquence.

le myocarde. Dans cette modalité, la lésion est caractérisée par une zone d'hyper-signal qui est la nécrose et autour une zone d'hyposignale qui est l'inflammation du tissu. Dans la zone où la lésion suspectée se trouve, une zone légèrement hyper-signale est visible. Cependant, l'acquisition en question présente plusieurs défauts : tout d'abord, la zone n'est que légèrement hypersignal, ensuite, la mesure est perturbée par un artefact électromagnétique produisant un halo hypersignal traversant le cœur. La différence trop faible des hypersignaux (même si significativement différent) ne permet pas de lever le doute sur cette lésion.

L'acquisition IRM avec de l'agent de contraste au gadolinium est un outil plus courant en clinique. Il consiste à analyser le temps d'évacuation des tissus de l'agent de contraste qui est différent selon la nature de celui-ci. Ainsi, les tissus fibrotiques ou nécrotiques ressortent en hyposignal, tandis que l'inflammation est caractérisée par un hypersignal autour. Malheureusement, dans la zone qui nous intéresse ici, aucune modification ne semble visible. L'absence de lésion évidente dans cette zone peut être expliquée par plusieurs aspects allant de la technique IRM à l'instant de mesure et une lésion peu marquée.

Il est intéressant de voir que les deux séquences ne donnent pas de résultat identique. La littérature a montré que la séquence par gadolinium a tendance à surestimer les lésions [102]. Ainsi, le résultat que nous avons a tendance à remettre en question l'autre séquence, censée être plus précise. Finalement, nous avons donc douze zones de tir avec une lésion discutable.

Le babouin est un modèle cher et éthiquement difficile à mettre en place. C'est pourquoi la première limitation de notre expérimentation est le faible nombre de sujets d'étude. Ceci nous empêche pour l'instant d'avoir suffisamment de données pour savoir si le peu de résultats est dû à la différence des fenêtres acoustiques des babouins 2 et 3 par rapport au premier où une lésion est suspectée. La seconde limitation est le temps entre les mesures IRM et la procédure en elle-même. En effet, il peut être nécessaire d'attendre un certain laps de temps avant de voir apparaître des tissus fibrotiques, et ceux même s'en atteindre nécessairement la nécrose des tissus. Ainsi des lésions cardiaques peuvent ne pas être visibles à proximité du traitement, puis évoluer en cicatrice fibrotique après un certain temps.

Il est aussi important de remettre en question les aspects techniques HIFU de l'expérimentation. Premièrement, les paramètres de tirs sélectionnés étaient basés sur les expériences *in vivo* sur porc et ne prenaient pas en compte les mouvements cardiaques. Ainsi, les méthodes d'insonifications utilisées étaient des tirs continus de 16 s. Ce type de tirs entraîne un échauffement important du transducteur de thérapie et implique une réduction de la puissance maximale électrique et le besoin d'un refroidissement entre chaque tir. Il est possible qu'à la puissance utilisée les tissus chauffent sans atteindre une température suffisante pour provoquer la coagulation des tissus.

4.3.5 Conclusion

Nous avons montré qu'une procédure d'ablation thermique par HIFU transœsophagien était cliniquement possible avec un modèle de babouin, et ceci sans endommager mécaniquement ou thermiquement l'œsophage. La faible quantité de résultats et leur discutabilité amènent à considérer la modification des paramètres ultrasonores à utiliser en conséquence. Le prochain chapitre se concentrera sur la modification technique des paramètres ultrasonores.

Chapitre 5

Modèle de simulation de création de lésions ultrasonores dans un organe mouvant déformé

5.1 Pourquoi une simulation sur un organe mobile

La simulation de lésions ultrasonores thermiques est un sujet largement traité dans la littérature scientifique [104]. Pourtant, à notre connaissance, très peu de publications traitent de ce sujet en prenant en compte les mouvements et les déformations des organes. L'intégration du mouvement dans une simulation de lésion thermique peut avoir plusieurs objectifs précis, allant de la planification de traitements, à l'étude de son influence d'un point de vue plus théorique. Dans la littérature, seule l'influence du mouvement respiratoire sur le foie a été étudiée. N'Djin et coll. [72] ont montré, grâce à un modèle numérique d'organe non déformable, l'influence du mouvement dans le foie. Schwenke et coll. [105] a développé un modèle plus complexe de simulation sur un modèle d'organe déformable. Il a pris aussi en compte le glissement entre les organes. Si les travaux présentés dans ce manuscrit ont des similarités avec ceux de Schwenke, ils diffèrent pourtant sur plusieurs aspects et ne s'appuient pas dessus, comme nous en discuterons ultérieurement.

Dans le chapitre précédent, nous avons émis l'hypothèse que la formation de lésions thermiques dans le myocarde est très impactée par le mouvement cardiaque. La méthode que nous développons ici a pour but de montrer **l'influence des mouvements et déformations complexes des tissus du cœur sur un traitement HIFU**. Ces travaux sont justifiés par la complexité des mouvements cardiaques [106]. À la différence des mouvements des organes induits par la respiration, les déformations cardiaques sont actives. Comme nous le disions dans le chapitre d'introduction, la synchronisation cardiaque implique la dilatation et la contraction des oreillettes et des ventricules de façon successive afin de permettre, respectivement, l'arrivée et l'éjection du sang dans les cavités cardiaques. Les fibres musculaires (myocardes) responsables de ce comportement sont organisées différemment en fonction du type de cavité. Les oreillettes, moins "musclées", se dilatent et se contractent à la façon d'un muscle lisse à l'instar d'un ballon. Les ventricules présentent un comportement plus complexe. Dans les ventricules, le myocarde est composé de trois couches : les fibres des couches externes et internes de la paroi sont organisées en spirale autour

de l'axe principal du cœur, et ceux de la centrale parallèle. Bien entendu, cette description est partielle et n'explique pas la structure des autres zones, telle que les auricules, les septums, et ne prend pas en compte les variabilités entre individus.

Devant ce comportement pouvant présenter de fortes disparités dans les déformations, que ce soit localement ou globalement, une simulation ne peut se permettre de considérer les mouvements en jeu comme uniquement rigides ou affines. Elle doit être capable de gérer la complexité des interactions des tissus déformés dans le transfert de l'énergie délivrée par la source de traitement thermique. Dans le cadre de notre recherche, l'objectif d'une telle simulation n'est pas le planning de création de lésions, trop en amont du point de la recherche. Nous nous concentrons plutôt sur l'influence des mouvements cardiaques dans l'optique de comprendre mieux les stratégies d'insonifications à suivre (continue, synchronisés...). Ce chapitre décrira tout d'abord le "fantôme numérique" de cœur humain battant sur lequel se basera l'ensemble de nos simulations. Il expliquera après la modélisation du champ ultrasonore HIFU dans un milieu de propagation hétérogène. Il présentera ensuite la modélisation d'un transfert de chaleur dans un milieu déformable. Enfin, il présente une application de traitement HIFU dans deux zones types du cœur.

5.2 "Fantôme numérique" de cœur en mouvement

Notre simulation se base sur un "fantôme numérique" obtenu à partir d'un cœur de sujet sain. Le battement cardiaque est découpé en 20 phases, représentant son état tous les 5% du cycle, acquis par tomodensitométrie 4D ($0,3125 \times 0,3125 \times 0,3125$ mm). Le temps entre les phases peut être modifié afin de régler la fréquence cardiaque voulue. À partir de ces données patients, deux types d'informations sont créés (cf. figure 5.1), la **segmentation** et la **déformation** de tissus.

5.2.1 Déformations des tissus

Les déformations des tissus correspondent aux déplacements de chaque voxel entre la phase initiale et une autre. Ainsi pour un voxel $M(x, y, z, t_{0\%})$ à l'instant 0%, sa nouvelle position $M'(x', y', z', t_{5\%})$ après déplacement est :

$$M'(x', y', z', t_{5\%}) = M(x, y, z, t_{0\%}) + \mathbf{u}(x, y, z, t_{5\%}) \quad (5.1)$$

Où $\mathbf{u}(x, y, z, t_{5\%})$ est le vecteur déplacement pendant 5% du cycle cardiaque.

L'obtention des vecteurs déplacements se fait par recalage d'image entre les images 4D du scanner, décrit en annexe A. Les déformations sont toutes définies par rapport à la phase 0%.

5.2.2 Segmentations des tissus

La segmentation d'image consiste à diviser une image médicale en régions finies afin de différencier les différents tissus. La méthode de segmentation utilisée dans notre étude est semi-automatique, elle est décrite par Sandoval et coll. [107].

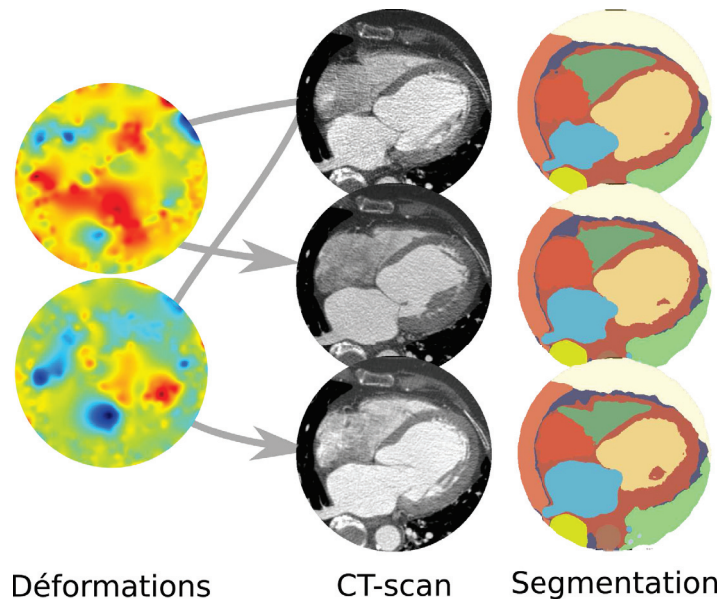


FIGURE 5.1 – Principe du fantôme de simulation de cœur en mouvement. Le cycle cardiaque est découpé en un nombre fini de séquence. Les déformations du cœur sont alors calculées par recalage non rigide d'une acquisition vers la première. Ensuite, la première image scanner est segmentées pour obtenir les différents tissus.

Uniquement la phase à 0% est segmentée. L'obtention des segmentations aux autres instants du cycle est faite par application des déformations et interpolation au plus proche voisin (voir la documentation du programme *elastix* [108]). Cette matrice de tissus segmentés sera utilisée dans la simulation des champs ultrasonores que l'on décrira ultérieurement, et dans la simulation de transfert de chaleur.

5.3 Calcul d'un champ ultrasonore dans un milieu hétérogène par l'intégrale de Rayleigh

La simulation de champ ultrasonore consiste à calculer en chaque point d'un milieu particulier la pression. De nombreuses méthodes numériques existent (intégrale de Rayleigh, intégrale linéaire, convolution...). Dans le cadre des travaux de recherches présentés dans ce document, la méthode de l'**intégrale de Rayleigh** est employée. Bien qu'originellement conçue pour des transducteurs plans, il est possible de la généraliser aux transducteurs légèrement incurvés [109].

5.3.1 Intégrale de Rayleigh : Résumé

D'après Helmholtz et Kirchhoff, on sait que :

Soit un point $M \in \mathbb{R}^3$ à l'instant t , l'équation d'onde s'écrit :

$$\Delta\phi(M, t) = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} \phi(M, t) \quad (5.2)$$

Où $\Delta\phi(M, t)$ est le potentiel de vitesse, c est la vitesse de propagation du son dans le milieu (m.s^{-1}) et r est la distance $|MM'|$. Dans le cas d'ondes monochromatiques de pulsation ω , si l'on considère une surface fermée S quelconque, il est possible de calculer une solution de l'équation d'onde, appelée **intégrale de Kirchhoff**. Ainsi en considérant un point source M' .

$$\Phi(M, t) = \phi(M)e^{j\omega t} = -\frac{1}{2\pi} \iint_S \left[\frac{\partial\Phi(M', t)}{\partial n} \mathbf{n} \cdot \frac{e^{-j\omega r'/c}}{r'} d\mathbf{S} \right] \quad (5.3)$$

Où $\Phi(M, t) = \phi(M)e^{j\omega t}$ et r' est la distance entre M et M' .

On pose $v_n(M, t) = -\frac{\partial\Phi(M, t)}{\partial n}$, où v_n est la vitesse particulière normale à la surface du transducteur. Ce qui nous donne, au final, l'**équation de Rayleigh**¹

$$\Phi(M, t) = \frac{1}{2\pi} \iint_S \frac{\mathbf{v}_n(M', t - r'/c)}{r'} d\mathbf{S} \quad (5.4)$$

Où :

- $v_n(M, t) = -\frac{\partial\Phi(M, t)}{\partial n}$: la vitesse normale à la surface du transducteur, dans le sens de propagation des ondes (m.s^{-1})
- M' : un point situé sur $d\mathbf{S}$ (m)
- S : la surface du transducteur (m^2)
- c : la vitesse de propagation de l'onde dans le milieu (m.s^{-1})

5.3.2 Influence de l'atténuation

La pression P au point M est définie par :

$$P(M, t) = \rho \frac{\partial\Phi(M, t)}{\partial t} = \frac{1}{2\pi} \iint_S \frac{\mathbf{v}_n d\mathbf{S}}{\partial t r'} \quad (5.5)$$

$$(5.6)$$

Où ρ est la densité du liquide de propagation (kg.m^{-3}).

On note : $\mathbf{v}_n = v_n e^{-j\omega t}$

En prenant l'atténuation du médium de propagation homogène, la pression $p(M, M')$ d'un point M produite par un point M' à la surface du transducteur est définie par :

$$p(M, M') = A_{tt} \rho v_n j f \frac{e^{j\omega(r'/c - t)}}{r'} d\mathbf{S} \quad (5.7)$$

Où :

- f : la fréquence (Hz)
- A_{tt} : atténuation équivalente de l'épaisseur du tissu traversé (Np)
- ρ : densité (kg.m^{-3})

1. Les vecteurs sont en gras.

— : θ : déphasage du transducteur au point M' (rad)

5.3.3 Méthode de résolution dans un milieu hétérogène

Le milieu de propagation de notre simulation est hétérogène, ce qui signifie qu'il est composé de plusieurs types de tissus avec des propriétés acoustiques différentes. Dans le cadre de notre simulation, nous prenons en compte : le myocarde, le sang et la graisse. Leurs propriétés acoustiques et thermiques sont présentées dans le tableau 5.1.

Milieu	K_t	C	P_{erf}	ρ	α_0	b
Myocarde	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

TABLE 5.1 – Propriétés acoustiques et thermiques des tissus [49]. K_t , conductivité thermique ($\text{W.cm}^{-1}.\text{°C}^{-1}$) – C, chaleur spécifique ($\text{J.kg}^{-1}.\text{°C}^{-1}$) – P_{erf} , taux de perfusion ($\text{kg.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$) – ρ , densité (kg.m^{-3}) – α_0 facteur d'atténuation ($\text{dB.MHz}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) – **b**, exposant de loi d'atténuation

Afin de calculer l'atténuation du faisceau ultrasonore allant d'un point du milieu M à un autre point du transducteur M' , une méthode basée sur les lignes de Bresenham [110] a été développée. L'algorithme est résumé par la figure 5.2.

Le principe est de sommer les atténuations d'un faisceau ultrasonore entre deux points. Pour simuler le faisceau ultrasonore dans un milieu voxelisé (milieu de calcul), une droite est tracée selon l'algorithme de Bresenham. Il permet d'obtenir un segment de droite voxelisé minimisant le parcours du faisceau dans un milieu fini. En le suivant, l'algorithme somme les atténuations que chaque milieu parcouru impliquera. Pour que cette méthode soit valable, nous faisons l'hypothèse que la vitesse de propagation dans les tissus est constante, quelque soit le tissu

On considère que l'atténuation A_{tt} définie précédemment est la somme des atténuations de chaque couche d'épaisseur de tissu traversé :

$$A_{tt} = \sum_{e=0}^k \alpha_e r_e \quad (5.8)$$

L'atténuation α_e d'un faisceau ultrasonore traversant une épaisseur r_e de tissu à une fréquence f est définie par :

$$\alpha_e(f) = \alpha_{\text{tissue}}(f).r_e \quad (5.9)$$

$$\alpha_{\text{tissue}} = a_{\text{tissue}}.f^{b_{\text{tissue}}} \quad (5.10)$$

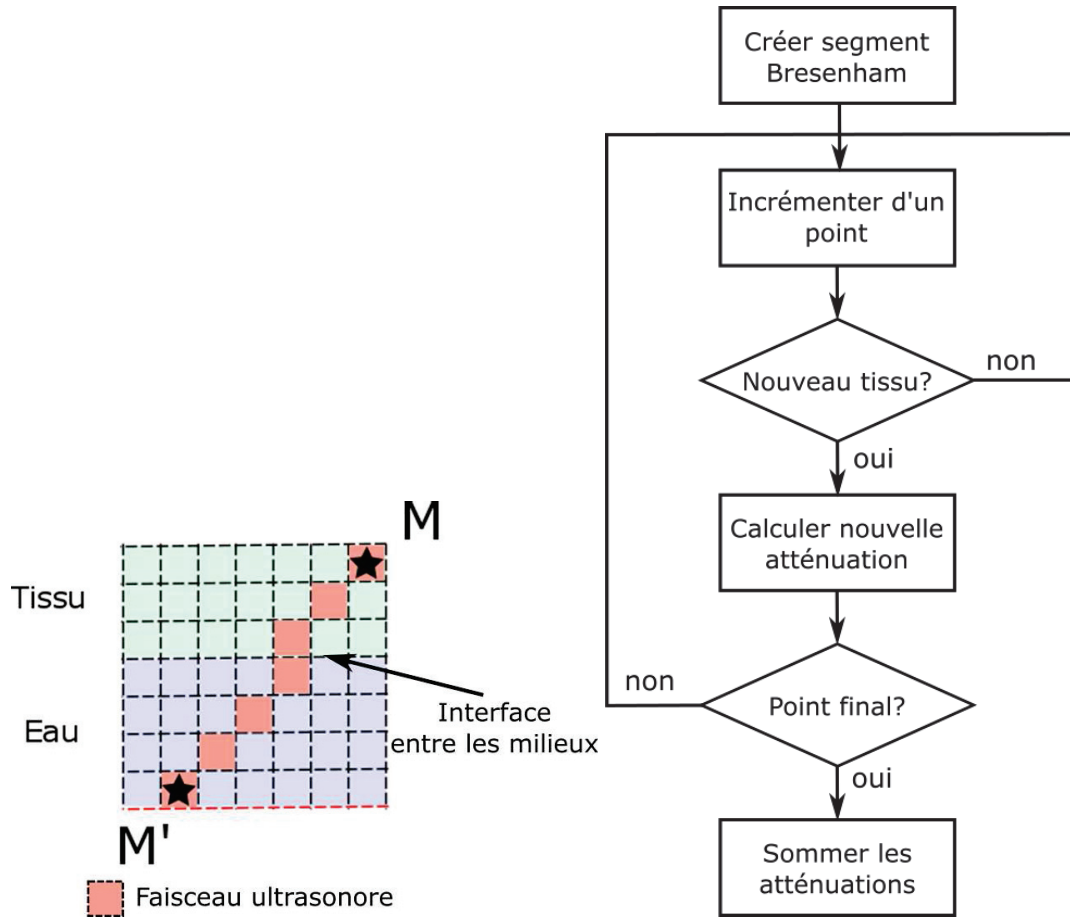


FIGURE 5.2 – Algorithme de calcul de l’atténuation d’un faisceau ultrasonore à travers un milieu hétérogène.

Où α_e est l’atténuation acoustique à travers une épaisseur de tissu ($N_p \cdot m^{-1}$), d l’épaisseur (m), f est la fréquence (Mhz) a est l’atténuation de l’onde à 1 MHz ($N_p \cdot MHz^{-1} \cdot m^{-1}$).

La conversion d’unité des atténuations de $dB \cdot cm^{-1}$ vers $N_p \cdot cm^{-1}$ est :

$$\alpha_{dB} = 8,6886 \cdot \alpha_{nepers} \tag{5.11}$$

5.3.4 Résolution du calcul de champ

La résolution du calcul des champs acoustiques se fait voxel par voxel, pour les points de calculs de calculs et pour tous les points discrétisant le transducteur. Pour chaque point du champ calculé, la contribution de chaque point source est calculée, puis sommée. Ainsi, tous les calculs sont indépendants les uns des autres. Pour résoudre ce calcul, une parallélisation sur carte graphique a été faite afin d’accélérer la résolution.

5.4 BHTE dans un maillage déformable

Le transfert de chaleur dans les tissus biologiques est habituellement résolu par l'équation de la BHTE donnée par Pennes [111][112] :

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_P}{\partial t} = \nabla \cdot k_t \nabla T_P + \omega_b c_b (T_A - T_P) + Q \quad (5.12)$$

Où :

- T_P (°C) : température à l'instant t au point P
- ρ_t (kg.m⁻³) : densité du tissu
- c_t (J/Kg/°C) : chaleur spécifique du tissu
- k_t (W/m/°C) : conductivité thermique du tissu
- ω_b (Kg/m³/s) : taux de perfusion sanguine
- c_b (J.Kg⁻¹.°C⁻¹) : chaleur spécifique du sang
- T_A (°C) : température de sang artériel
- Q (W.m⁻³) : énergie par unité de volume apportée par les HIFU

Cette équation, sous sa forme actuelle, ne permet pas de calculer directement la température dans les tissus. On utilisera la technique des volumes finis pour la discrétiser. La méthode décrite dans ce document est inspirée des méthodes de volume fini décrites dans *Handbook of Numerical Heat Transfer, 2nd Edition* [113] et la thèse de S.E. Norris [114].

5.4.1 Maillage déformable

Maillage

Dans un problème de résolution d'équation différentielle numérique, le domaine est **discrétisé**. Cette discrétisation est ce qu'on appelle le maillage. Un maillage est la combinaison de points et de connexions entre eux, divisant l'espace de calcul.

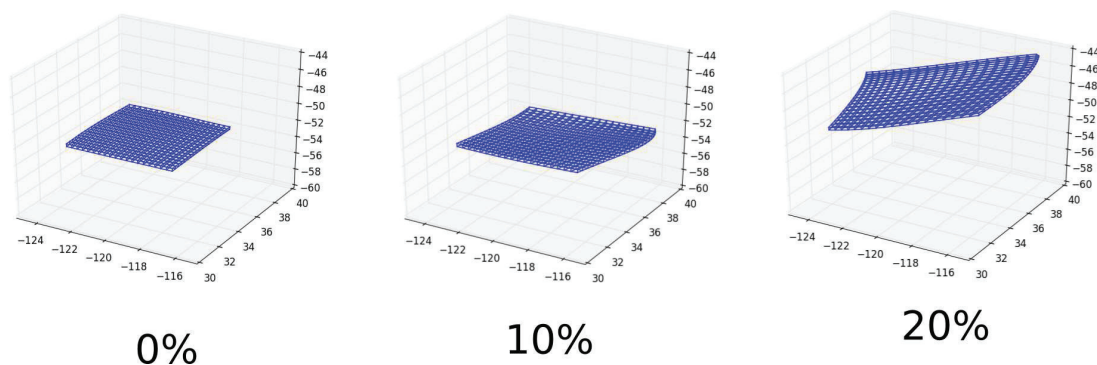


FIGURE 5.3 – Déformation d'un maillage cartésien à trois phases du cycle cardiaque. La grille orthogonale à 0% du cycle cardiaque est déformée en appliquant à chaque centroïde le déplacement correspondant à sa position. Ceci a pour effet de déformer la grille et la rendre non-orthogonale.

Il existe deux manières de définir le maillage. La méthode des volumes finis se concentre sur une définition de cellule dans laquelle les calculs sont faits en leur centre appelé **centroïde**. Les angles (ou coins) définissant les cellules sont appelés **vertex**.

La plupart du temps, pour la résolution de la BHTE par volume fini, les maillages utilisés sont orthogonaux². Dans notre cas, les centroïdes à l'instant initial correspondent aux centres des voxels. Le maillage est ensuite déformé par l'application des vecteurs de déplacements définis dans notre modèle numérique de cœur. Alors, le maillage obtenu n'est plus orthogonal et est composé de cellules hexaédriques quelconques. Nous avons donc par cellule :

- Un centroïde P qui est au centre de la cellule. Il correspond aux anciens centres des voxels une fois la déformation appliquée.
- Huit vertex qui sont les angles de la cellule. Précédemment, ils correspondaient au point de jonction entre 8 voxels voisins. Leur nouvelle position après déformation sera décrite plus tard.

Un exemple de déformation d'un maillage 2D est présenté figure 5.3. On considère le nouveau maillage comme :

- Non orthogonal
- Lisse (*Smooth* en anglais) : Variation continue du maillage
- Structuré (colocated) : Chaque face de chaque cellule composant le maillage doit avoir une face d'une autre cellule en regard, à l'exception des cellules frontière.
- Composé de cellules hexaédriques
- Tridimensionnel

La figure 5.4 représente une cellule hexaédrique quelconque du maillage. On utilisera la notation Oxford pour désigner ses voisins³.

Systèmes de coordonnées curvilignes

Pour résoudre l'équation de Pennes, on se contente généralement de la résoudre avec un maillage orthogonal, ce qui simplifie notamment le calcul de gradients (∇T_P). Or le système de coordonnées cartésiennes lorsque le maillage n'est plus orthogonal peut représenter une grosse difficulté pour la résolution des gradients. Pour résoudre ce problème, on choisit d'utiliser un nouveau système de coordonnées qui vient s'adapter au maillage lui-même, ce que l'on appelle, un **système de coordonnées curvilignes** (cf. figure 5.5).

Un système de coordonnées est, dans le cas de la géométrie euclidienne à trois dimensions, permet de représenter tout point ou vecteur mathématiques, par un triplet de scalaire qui sont couplés à un triplet de vecteurs. Dans le cas du système

2. Un maillage orthogonal est un maillage où chaque face séparant deux cellules voisines est normale au segment défini par leurs centroïdes respectifs.

3. C'est-à-dire une description East (E), West (W), North (N), South (S), Top (T), Bottom (B).

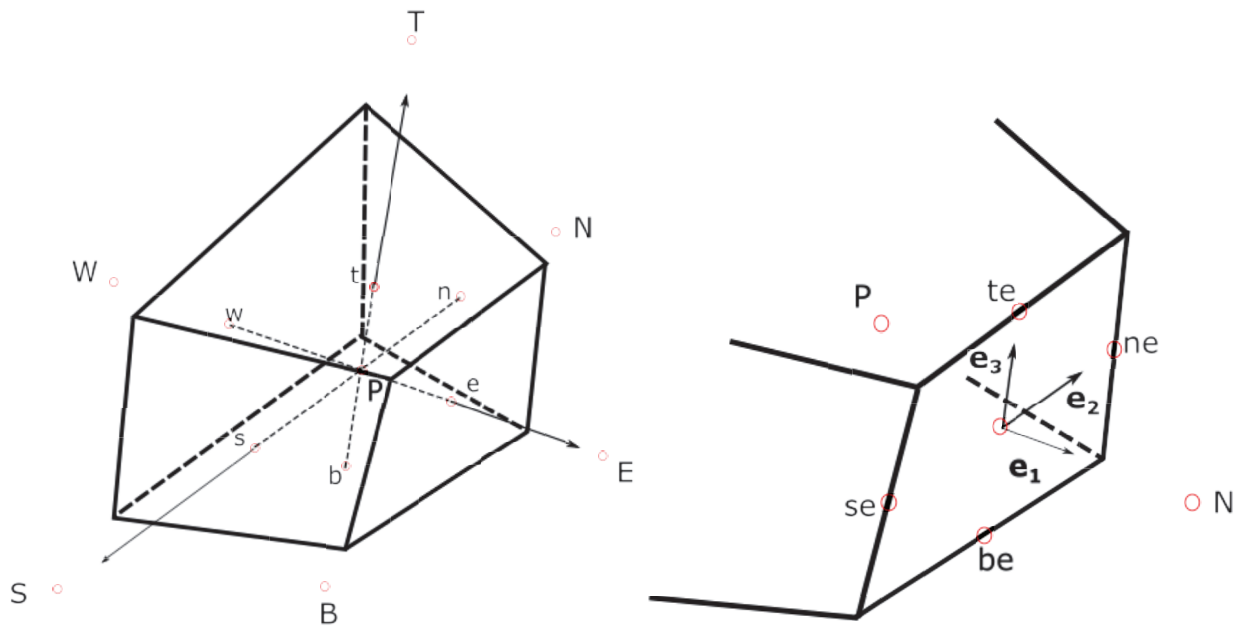


FIGURE 5.4 – Géométrie en trois dimensions d'une cellule quelconque de notre problème numérique.

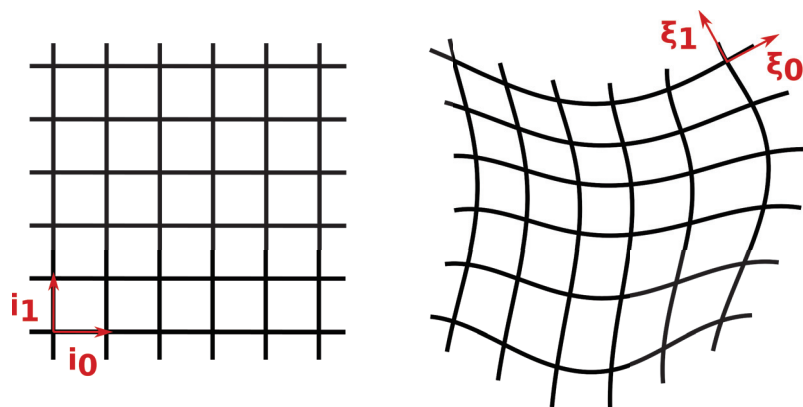


FIGURE 5.5 – Système de coordonnées cartésiennes (à gauche) et curvilignes (à droite).

de coordonnées cartésiennes, ce triplet de vecteur, ou **repère**, est identique en tout point de l'espace \mathbb{R}^3 . De plus, les coordonnées cartésiennes possèdent un point de référence que l'on appelle **Origine** et ses trois vecteurs sont non colinéaires. On peut alors plus simplement écrire, pour un vecteur $a \in \mathbb{R}^3$:

$$\mathbf{a} = x.\mathbf{i}_0 + y.\mathbf{i}_1 + z.\mathbf{i}_2 \quad (5.13)$$

À la différence, un système de coordonnées curvilignes ne possède pas de repère fixe. Ainsi, chaque coordonnée est définie par rapport à un repère lui-même obtenu par un triplet de fonction f_1, f_2, f_3 . En pratique, cela signifie que chaque "ligne" de l'espace parcourant le maillage est courbée. La résolution de problème de transfert de chaleur, lorsqu'ils sont simples, se fait souvent en coordonnées cartésiennes. Toutefois, la résolution dans un système curviligne peut simplifier la résolution lorsque le maillage est "déformé". On résoudra notre problème dans un **domaine de calcul** basé sur les coordonnées curvilignes, au lieu du **domaine physique**.

Nous distinguerons dorénavant deux espaces différents : l'**espace physique** qui correspond à la réalité de notre simulation et l'**espace de calcul** où est simplifié l'arrangement des coordonnées et où sont réalisés les calculs.

5.4.2 Discrétisation de la BHTE

Notre milieu est maintenant discrétisé en un maillage fini. Or l'équation 5.12 est elle-même définie dans un milieu mathématique continu. Pour pouvoir résoudre cette équation, il nous faut tout d'abord la discrétiser. Nous développerons ici la méthode de discrétisation communément utilisée en volume fini.

En premier lieu, on intègre la BHTE sur une cellule quelconque P et entre t et $t + dt$:

$$\underbrace{\int_t^{t+dt} \iiint_V \rho_t c_t \frac{\partial T_P}{\partial t} dV dt}_{\text{transitoire}} = \underbrace{\int_t^{t+dt} \iiint_V \nabla \cdot k_t \nabla T_P dV dt}_{\text{diffusion}} + \underbrace{\int_t^{t+dt} \iiint_V \omega_b c_b (T_A - T_P) dV}_{\text{perfusion}} + \underbrace{\int_t^{t+dt} \iiint_V Q dV dt}_{\text{source}} \quad (5.14)$$

L'équation (5.14) peut se décomposer en quatre termes : **diffusion**, **perfusion**, **source** et **transitoire**. Chacun de ses termes sera traité séparément.

Terme de diffusion

Le terme de diffusion est, comme son nom l'indique, celui qui va être responsable de la diffusion de la chaleur dans le milieu de calcul. Sa principale difficulté réside

dans le Laplacien produit par les deux ∇^4 . On écrit le terme de diffusion comme suit :

$$D_f = \iiint_V \nabla \cdot k_t \nabla T_P dV \quad (5.15)$$

En définissant une surface S arbitraire fermée⁵, on peut appliquer le théorème de Green-Ostrograski et écrire :

$$D_f = \iiint_V \nabla \cdot k_t \nabla T_P dV = \oiint_S k_t \nabla T_P dS = \sum_{f=e,w,s,n,t,b} k_{t,f} \nabla T_P \quad (5.16)$$

Où e,w,s,n,t,b représentent les six faces de la cellule.

On peut voir ici que l'on intègre donc plus sur le volume, mais sur la surface fermée englobant ce volume. Or, notre volume est défini par ses 6 faces. Dans ce qui suit, la résolution sur la face est (E) est présentée. La résolution est analogue pour les autres faces de l'hexaèdre.

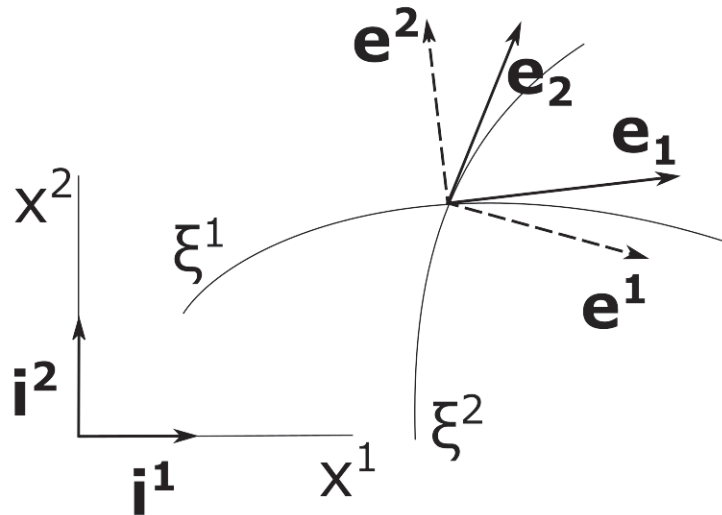


FIGURE 5.6 – Coordonnées curviligne, naturelle et vecteurs de base duelle (covariant/contravariant) en deux dimensions

L'inconnue du terme de diffusion est ∇T_P qui est le gradient de T_P sur la surface E . On peut écrire, selon la notation d'Einstein.⁶ :

$$\nabla T_P = \overrightarrow{\text{grad}} T_P = \frac{\partial T_P}{\partial x_j} \mathbf{i}^j \quad (5.17)$$

On considère les abscisses curvilignes passant par le centre de la surface E , que l'on nommera ξ^m où $m = (1, 2, 3)$. On peut écrire grâce au **théorème de dérivation des fonctions composées** :

4. Car : $\Delta = \nabla^2$

5. En pratique, la surface de notre élément.

6. Dans le reste du document, on notera les vecteurs en gras et les scalaires en caractères normaux.

$$\nabla T_P = \frac{\partial T_P}{\partial x_j} \mathbf{i}^j = \frac{\partial T_P}{\partial \xi^m} \cdot \frac{\partial \xi^m}{\partial x_j} \mathbf{i}^j \quad (5.18)$$

À partir des abscisses curvilignes, on peut construire le système local de covariants et de contravariants⁷. La figure 5.6 représente un système curviligne avec les contavariant et covariant correspondant. Par définition, le contravariant s'écrit $\mathbf{e}^i = \frac{\partial \xi^m}{\partial x^j} \mathbf{i}^j$. Ce qui nous permet d'écrire :

$$\nabla T_P = \frac{\partial T_P}{\partial \xi^m} \mathbf{e}^m \quad (5.19)$$

De plus, pour exprimer le contravariant à partir des covariants, on a, par définition, la relation suivante :

$$\mathbf{e}^i = \frac{\mathbf{e}^j \times \mathbf{e}^k}{\mathbf{e}^i \cdot (\mathbf{e}^j \times \mathbf{e}^k)} \quad (5.20)$$

Où \cdot est le produit scalaire, \times est le produit vectoriel et (i, j, k) sont les permutations circulaires de $(1, 2, 3)$.

Pour calculer les contravariants, on peut écrire :

$$\mathbf{e}^i = \frac{\mathbf{e}_j \times \mathbf{e}_k}{\mathbf{e}_i \cdot (\mathbf{e}_j \times \mathbf{e}_k)} \frac{\delta \xi^j * \delta \xi^k}{\delta \xi^j * \delta \xi^k} = \frac{\delta \xi^j \mathbf{e}_j \times \delta \xi^k \mathbf{e}_k}{\mathbf{e}_i \cdot (\delta \xi^j \mathbf{e}_j \times \delta \xi^k \mathbf{e}_k)} = \frac{\mathbf{s}^i}{\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{s}^i} \quad (5.21)$$

Où $\mathbf{s}^i = \delta \xi^j \mathbf{e}_j \times \delta \xi^k \mathbf{e}_k$ et que l'on nommera **vecteur de surface**. On notera que les deux vecteurs définissant ce vecteur sont calculés à par $\overrightarrow{sen\hat{e}} = \delta \xi^j = \mathbf{d}_j$ et $\overrightarrow{bet\hat{e}} = \delta \xi^k = \mathbf{d}_k$ (cf. figure 5.4).

Si l'on reprend notre équation (5.17), on peut approximer le flux passant par la face E par :

$$D_{fe} = \iint_{S_e} \left(k_{te} \frac{\partial T_P}{\partial \xi^i} \mathbf{e}^i + k_{te} \frac{\partial T_P}{\partial \xi^j} \mathbf{e}^j + k_{te} \frac{\partial T_P}{\partial \xi^k} \mathbf{e}^k \right) \quad (5.22)$$

$$\approx k_{te} \frac{T_E - T_P}{\delta \xi^i} \frac{\mathbf{s}^i}{\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{s}^i} \cdot \mathbf{s}^i + k_{te} \frac{T_{ne} - T_{se}}{\delta \xi^j} \frac{\mathbf{s}^i}{\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{s}^i} \cdot \mathbf{s}^j + k_{te} \frac{T_{te} - T_{be}}{\delta \xi^k} \frac{\mathbf{s}^i}{\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{s}^i} \cdot \mathbf{s}^k \quad (5.23)$$

$$\approx k_{te} (T_E - T_P) \frac{\mathbf{s}^i \cdot \mathbf{s}^i}{\mathbf{d}_i \cdot \mathbf{s}^i} + k_{te} (T_{ne} - T_{se}) \frac{\mathbf{s}^i \cdot \mathbf{s}^j}{\mathbf{d}_j \cdot \mathbf{s}^j} + k_{te} (T_{te} - T_{be}) \frac{\mathbf{s}^i \cdot \mathbf{s}^k}{\mathbf{d}_k \cdot \mathbf{s}^k} \quad (5.24)$$

Afin de rendre l'expression plus lisible, on simplifie par :

7. Les covariants seront notés avec des indices (c'est-à-dire \mathbf{e}_i) et les contravariants par un exposant (c'est-à-dire \mathbf{e}^i)

$$D_{fe} \approx k_{te} G^i (T_E - T_P) + k_{te} G^j (T_{ne} - T_{se}) + k_{te} G^k (T_{te} - T_{be}) \quad (5.25)$$

Où

$$G^i = \frac{\mathbf{s}^i \cdot \mathbf{s}^i}{\mathbf{d}_i \cdot \mathbf{s}^i}; G^j = \frac{\mathbf{s}^i \cdot \mathbf{s}^j}{\mathbf{d}_j \cdot \mathbf{s}^j}; G^k = \frac{\mathbf{s}^i \cdot \mathbf{s}^k}{\mathbf{d}_k \cdot \mathbf{s}^k} \quad (5.26)$$

Le terme de diffusion D est la sommation sur l'ensemble des faces :

$$D \approx \int_t^{t+dt} \sum_{f=ewsntb} D_f \quad (5.27)$$

Finalement, pour l'intégrer dans le temps, on suppose que l'on a une géométrie constante et la variation des températures T est linéaire dans le temps.

$$D \approx \int_t^{t+dt} \sum_{f=ewsntb} D_f dt \approx \left[\sum_{f=ewsntb} D_f \right]_t^{t+dt} \quad (5.28)$$

$$\approx \left(\sum_{f=ewsntb} h D_f^{t+dt} - (1-h) D_f^t \right) \Delta t \quad (5.29)$$

Où $h \in [0, 1]$ est une constante que l'on expliquera plus tard.

Terme transitoire

Le terme transitoire représente l'effet du temps dans l'équation.

$$D_T = \int_t^{t+dt} \iiint_V \rho_t c_t \frac{\partial T_P}{\partial t} dV dt \quad (5.30)$$

Si l'on considère le volume constant au cours du temps :

$$D_T = \rho_t c_t (T_P^{t+dt} - T_P^t) V \Delta t \quad (5.31)$$

Terme de perfusion

Le terme de perfusion définit la perfusion dans les tissus, ce que l'on appelle aussi un *heat sink*. Si on le considère constant sur le volume, ainsi que linéaire dans le temps, on a :

$$D_{perf} = \int_t^{t+dt} \iiint_V \omega_b c_b (T_A - T_P) dV \quad (5.32)$$

$$D_{perf} = \omega_b c_b [T_A - (h T_P^{t+dt} - (1-h) T_P^t)] \Delta t \quad (5.33)$$

Terme d'apport de chaleur

Ce terme source définit l'apport de chaleur dû à l'absorption des ultrasons par les tissus qu'ils parcourent :

$$D_Q = \int_t^{t+dt} \iiint_V Q dV dt = QV \Delta t \quad (5.34)$$

Le terme Q doit lui-même être calculé à partir des champs de pressions décrits précédemment.

On définit l'absorption d'énergie par la cellule, , on a selon Damianou et coll [115] :

$$Q = F_{mu} 2\alpha I = F_{mu} * \alpha * \frac{P^2}{\rho * c} \quad (5.35)$$

Où F_{mu} est le coefficient d'absorption, a l'absorption acoustique et I l'intensité acoustique.

Le champ de pression est calculé dans l'espace physique. La pression aux centroïdes est obtenue par interpolation trilineaire.

Bilan des flux

Nous pouvons désormais rassembler tous les termes de l'équation (5.14).

$$\underbrace{\rho_t c_t (T_P^{t+dt} - T_P^t) V \Delta t}_{\text{transitoire}} = \underbrace{\sum_{f=ewsntb} (h D_f^{t+dt} - (1-h) D_f^t) \Delta t}_{\text{diffusion}} + \underbrace{\omega_b c_b V [T_A - (h T_P^{t+dt} - (1-h) T_P^t)] \Delta t}_{\text{perfusion}} + \underbrace{Q V \Delta t}_{\text{source}} \quad (5.36)$$

En factorisant :

$$T_P^{t+dt} = T_P^t + \frac{\Delta t}{\rho_t c_t} \left(\sum_{f=ewsntb} \frac{h D_f^{t+dt} - (1-h) D_f^t}{V} + \omega_b c_b [T_A - (h T_P^{t+dt} - (1-h) T_P^t)] + Q \right) \quad (5.37)$$

5.4.3 Résolutions explicites

Le terme h permet de prendre en compte le type de résolution, c'est-à-dire par rapport à quel instant t du temps sera fait le calcul. Lorsque $h = 1$, la résolution est implicite, c'est-à-dire une résolution par rapport à l'instant $t + 1$. C'est une méthode délicate à mettre en place, car demandant l'inversion de matrices. Elle présente toutefois l'intérêt d'être numériquement stable. Lorsque $h = 0$, la résolution est dite **explicite** et est par rapport à t . Elle est plus aisée du point de vue technique, mais

peu stable numériquement. Il est alors nécessaire d'avoir un pas temporel de calcul suffisamment petit, répondant au critère de Von Neumann [116]. La dernière méthode est la méthode semi-implicite, dite de Crank-Nicholson, où $h = 0.5$.

Dans ce manuscrit, nous voulons résoudre notre équation sous une forme explicite dans le temps, soit $h = 0$. Ce qui donne :

$$T_P^{t+dt} = T_P^t + \frac{\Delta t}{\rho_t c_t} \left(\frac{1}{V} \sum_{f=ewsntb} D_f^t + \omega_b c_b [T_A - T_P^t] + Q \right) \quad (5.38)$$

Comme nous pouvons le voir, dans notre équation finale, plusieurs termes peuvent être calculés a posteriori ($k_{tf} \cdot G_f^i$, $\frac{\Delta t}{\rho_t c_t}$, $\omega_b c_b$, V), car indépendants du temps.

Pré-calcul géométrie diffusion et coefficient de diffusion

Si l'on se place à nouveau sur la face E, on peut décrire les termes de diffusions comme suit :

$$k_{te} G^i = k_{te} \frac{\mathbf{s}^i \cdot \mathbf{s}^i}{\mathbf{d}_i \cdot \mathbf{s}^i}; k_{te} G^j = k_{te} \frac{\mathbf{s}^i \cdot \mathbf{s}^j}{\mathbf{d}_j \cdot \mathbf{s}^j}; k_{te} G^k = k_{te} \frac{\mathbf{s}^i \cdot \mathbf{s}^k}{\mathbf{d}_k \cdot \mathbf{s}^k} \quad (5.39)$$

Ainsi, pour chaque face de chaque cellule du maillage, il y a 3 coefficients à calculer. Ce qui nous donne en tout 18 coefficients par cellule. Pour chaque face, nous avons les termes directement liés à la géométrie des cellules :

- Les vecteurs surfaces : \mathbf{s}^i , \mathbf{s}^j et \mathbf{s}^k
- Les vecteurs distances : \mathbf{d}^i , \mathbf{d}^j et \mathbf{d}^k

Comme nous l'avons vu précédemment, leurs expressions sont les suivantes :

$$\mathbf{d}^i = \delta \xi^i \cdot \mathbf{e}_i = \overrightarrow{PN} \quad (5.40)$$

$$\mathbf{d}^j = \delta \xi^j \cdot \mathbf{e}_j = \overrightarrow{sen\acute{e}} \quad (5.41)$$

$$\mathbf{d}^k = \delta \xi^k \cdot \mathbf{e}_k = \overrightarrow{bet\acute{e}} \quad (5.42)$$

$$(5.43)$$

Où \overrightarrow{PN} est la distance entre les centroïdes P de la cellule et N de la cellule voisine, au contact à travers la surface E. Les termes se , ne , be , te sont les points limites de la surface (cf. figure 5.4). Les vecteurs surface sont directement calculés à partir des équations précédentes :

$$\mathbf{s}^i = \delta \xi^j \mathbf{e}_j \times \delta \xi^k \mathbf{e}_k = \mathbf{d}^j \times \mathbf{d}^k = \overrightarrow{sen\acute{e}} \times \overrightarrow{bet\acute{e}} \quad (5.44)$$

$$\mathbf{s}^j = \delta \xi^k \mathbf{e}_k \times \delta \xi^i \mathbf{e}_i = \mathbf{d}^k \times \mathbf{d}^i = \overrightarrow{bet\acute{e}} \times \overrightarrow{PE} \quad (5.45)$$

$$\mathbf{s}^k = \delta \xi^i \mathbf{e}_i \times \delta \xi^j \mathbf{e}_j = \mathbf{d}^i \times \mathbf{d}^j = \overrightarrow{PE} \times \overrightarrow{sen\acute{e}} \quad (5.46)$$

Toutefois, il est nécessaire de calculer les vecteurs décrits deux à deux par les quatre vertex de la face $\overrightarrow{sen\acute{e}}$ et $\overrightarrow{bet\acute{e}}$. Les vertex de la face sont définis comme étant le barycentre des huit centroïdes à leur voisinage. Ce qui nous donne :

$$\overrightarrow{On\acute{e}} = \frac{1}{4}(\overrightarrow{OP} + \overrightarrow{ON} + \overrightarrow{ONE} + \overrightarrow{OE}) \quad (5.47)$$

$$\overrightarrow{Ose} = \frac{1}{4}(\overrightarrow{OP} + \overrightarrow{OS} + \overrightarrow{OSE} + \overrightarrow{OE}) \quad (5.48)$$

$$\overrightarrow{Obe} = \frac{1}{4}(\overrightarrow{OP} + \overrightarrow{OB} + \overrightarrow{OBE} + \overrightarrow{OE}) \quad (5.49)$$

$$\overrightarrow{Ote} = \frac{1}{4}(\overrightarrow{OP} + \overrightarrow{OT} + \overrightarrow{OTE} + \overrightarrow{OE}) \quad (5.50)$$

$$(5.51)$$

Nous avons ainsi un calcul entièrement dépendant des centroïdes.

Interpolation des températures sur les arêtes de chaque face

Dans la formule (5.25), nous avons noté que la diffusion selon la face E était dépendante de T_E et de T_P . Or, notre discrétisation prenant en compte la non-orthogonalité de notre maillage, les températures aux vertex rentrent en compte. On peut les approximer par :

$$T_{se} = \frac{1}{4}(T_E + T_{SE} + T_P + T_S) \quad (5.52)$$

$$T_{ne} = \frac{1}{4}(T_E + T_{NE} + T_P + T_N) \quad (5.53)$$

$$T_{be} = \frac{1}{4}(T_E + T_{BE} + T_P + T_B) \quad (5.54)$$

$$T_{te} = \frac{1}{4}(T_E + T_{TE} + T_P + T_T) \quad (5.55)$$

$$(5.56)$$

5.4.4 Représentation spatiale des résultats

La représentation des résultats se fait dans une grille cartésienne qui correspondra à l'affichage de voxel en trois dimensions. Elle peut se faire soit dans le domaine de calcul, soit le domaine physique. Le premier est directement accessible, grâce aux stockages des données (température, dose...) dans des matrices de dimensions identiques aux nombres de cellules. L'obtention de la matrice d'affichage dans le domaine physique est faite à partir de l'algorithme du *stencil walk* [117].

5.5 Application sur un cœur en mouvement

5.5.1 Zones cibles et paramètres d'insonification

Les mouvements du cœur sont complexes et très différents en fonction de la zone considérée : les ventricules se déforment rapidement et fortement, tandis que les oreillettes sont beaucoup moins mobiles et contractiles [106]. Pour étudier l'influence du mouvement sur la formation de lésions thermiques, il est nécessaire de choisir plusieurs zones types. Nous en choisirons deux correspondants tout d'abord à des zones accessibles par notre sonde :

- Nœud auriculo-ventriculaire par l'œsophage
- Anneau basal du ventricule gauche par l'œsophage

Les zones sont explicitées dans la figure 5.7.

Nœud auriculo-ventriculaire

Le nœud auriculo-ventriculaire correspond à la jonction entre les quatre cavités cardiaques et est le nœud électrophysiologique central transmettant les potentiels d'action électrique des oreillettes vers les ventricules. Sa position est visible sur la figure 5.7.

Anneau basal du ventricule gauche

L'anneau basal du ventricule gauche se trouve à la jonction entre le ventricule gauche et l'oreillette gauche. Il entoure la valve mitrale (cf. figure 5.7).

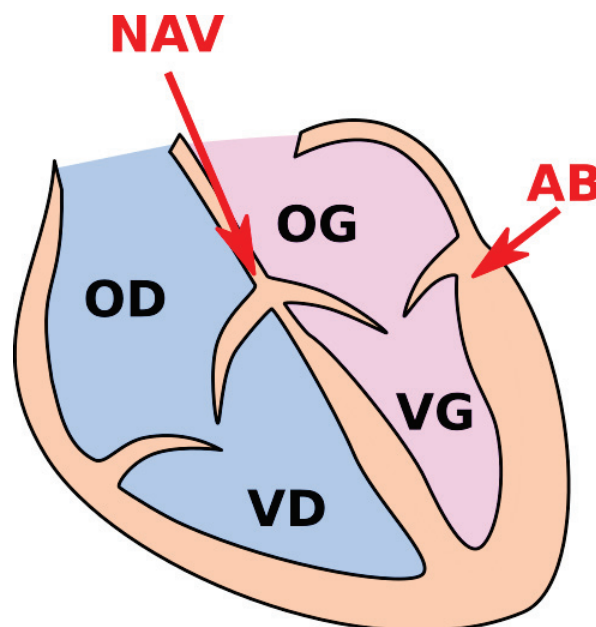


FIGURE 5.7 – Zones où sont simulées les ablations thermiques. Le NAV se trouve à l'intersection des quatre chambres du cœur. L'anneau basal est une zone positionnée près du ventricule gauche latéro- postérieur.

TABLE 5.2 – Pressions maximales atteintes dans la tâche focale.

–	NAV	AB
16 W.	3,3 MPa	6,2 MPa
32 W	4,7 MPa	8,7 MPa

5.5.2 Configuration ultrasonore

Pour chacune des zones cibles, un transducteur similaire à celui du prototype de la sonde transoesophagienne est utilisé. Les insonifications sont des tirs de 10 s. Les intensités totales en surface du transducteur sont de 16 et 32 W. Pour chaque zone, on testera cinq fréquences de battement cardiaque. La première est lorsque le cœur n'est pas en mouvement, ce qui correspond à la première position sans déformation de notre modèle de cœur. Ensuite, on évaluera le résultat sur les fréquences cardiaques de 30, 60, 120 et 180 bpm, en faisant varier la durée entre chacune des phases.

5.5.3 Outils informatiques

Les méthodes décrites ici ont été implémentés en C++ et sont intégrées au programme de simulation CIVA Medical, développé conjointement entre le CEA et notre laboratoire. Les simulations ont été menées avec un double processeur Intel Xeon® E5-2620 (2,10 GHz – 8 cœurs), sur un disque dur HDD Toshiba (7200 trs.min⁻¹). Les calculs de champ ont été parallélisés sur carte graphique NVidia GeForce GTX 1080 et la résolution de la BHTE sur le processeur à cause des limitations de mémoires inhérents aux GPU.

5.6 Résultats

Dans cette partie, nous présentons les résultats obtenus dans deux zones différentes du cœur : l'anneau basal (AB) et le nœud auriculo-ventriculaire (NAV). Nous analyserons tout d'abord les résultats des simulations acoustiques, puis la répartition des températures en fonction de l'intensité acoustique totale envoyée. De plus, nous nous sommes intéressés à l'effet de la fréquence cardiaque sur l'élévation de température dans les tissus.

5.6.1 Champ ultrasonore

Le calcul de champ ultrasonore est basé sur les intégrales de Rayleigh. Ils ont été faits notamment à partir de l'évaluation des atténuations produites par le passage de l'onde d'une source ponctuelle vers chacun des points du champ. Dans les deux cas de notre étude, les points focaux ont été positionnés de façon à atteindre les tissus. La focalisation est de 40 mm pour le NAV et de 55 mm pour l'AB. Les pressions maximales atteintes dans la tâche focale sont résumées dans le tableau 5.2 suivant :

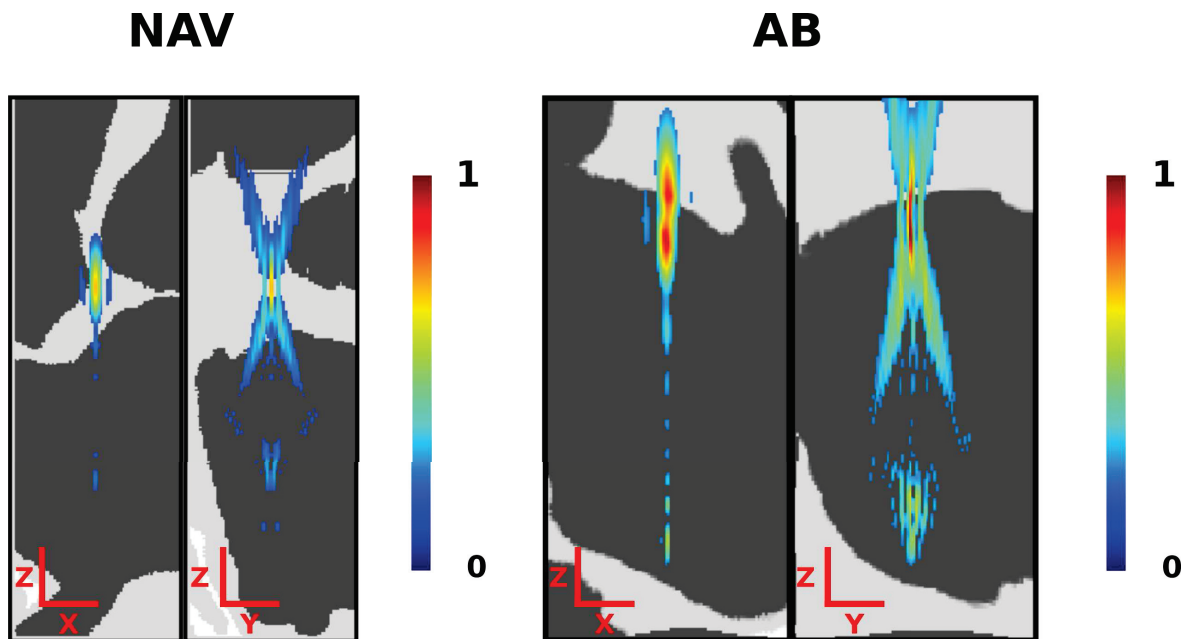


FIGURE 5.8 – Superposition des champs ultrasonores normalisés sur la segmentation des tissus du nœud auriculo-ventriculaire et de l'anneau basal. La tâche focale est positionnée sur les tissus afin de créer une lésion.

Pour l'instant, notre système ne permet pas à notre transducteur d'être placé exactement dans l'œsophage et de respecter totalement la configuration acoustique d'une vraie ablation transœsophagienne. Voici pourquoi le transducteur est placé entre la bordure de la cavité cardiaque et des tissus, ce qui réduit l'atténuation à laquelle le faisceau est soumis s'il se trouvait réellement dans l'œsophage.

5.6.2 Températures après tirs

Les tirs ultrasonores ont une durée de 10 s à une focale fixe. Chaque champ de températures a été segmenté à celles supérieures à la température à mi-hauteur. Les diagrammes 5.9 présentent la répartition des températures dans ces zones segmentées. La configuration sans mouvement est celle où la fréquence cardiaque est nulle (0 bpm). La température est sensiblement plus élevée en l'absence de mouvement. Ainsi, respectivement pour 16 W, elle est en moyenne de $76,6 \pm 7,8$ °C sans mouvement et de $47,3 \pm 1,6$ °C avec mouvement dans le NAV. De même, dans l'AB, on a en moyenne de $56,6 \pm 3,7$ °C sans mouvement et de $51,7 \pm 2,1$ °C avec mouvement. Lorsque l'on augmente la puissance émise, les températures sont, dans le NAV, de $82,6 \pm 10,0$ °C sans mouvement et $57,7 \pm 3,1$ °C avec mouvement. Pour l'AB, la température sans mouvement est de $76,5 \pm 7,4$ °C sans mouvement et de $67,3 \pm 4,6$ °C sans mouvement.

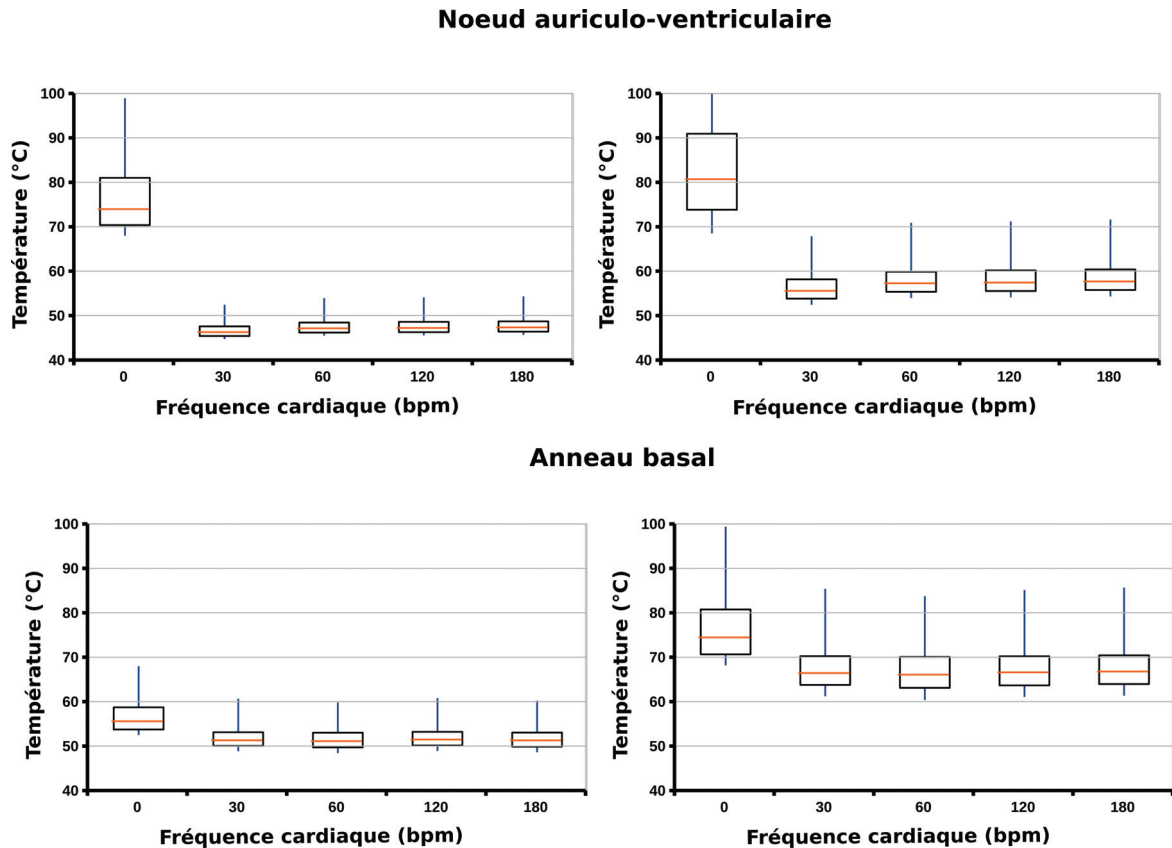


FIGURE 5.9 – Répartition des températures obtenues après chaque simulation. Les zones sélectionnées sont choisies comme étant supérieures à la température à mi-hauteur. Sans mouvement la température dans les tissus est toujours supérieure par rapport aux températures produites lorsqu’il y en a un. La fréquence cardiaque n’a que peu d’effet sur les résultats.

5.6.3 Influence du mouvement sur les volumes des lésions

La figure 5.10 présente la répartition des températures dans les deux cas, avec mouvement et sans mouvement. En plus d’avoir des élévations moins importantes de la température lorsque le mouvement est pris en compte, elles sont plus étalées. Pour 16 W, dans le NAV, les volumes des zones où la température est supérieure à la température à mi-hauteur sont de $14,9 \text{ mm}^3$ sans mouvement et de $114,6 \pm 14,8 \text{ mm}^3$ avec mouvement (en moyenne), soit un volume 7,7 fois plus grand. De même, dans l’AB, elles sont de $18,0 \text{ mm}^3$ sans mouvement et de $114,2 \pm 6,5 \text{ mm}^3$ avec mouvement, soit un volume 6,3 fois plus grand. Pour 32 W, les zones supérieures à la largeur à mi-hauteur sont, dans le NAV, de $66,6 \text{ mm}^3$ sans mouvement et de $111,6 \pm 14,9 \text{ mm}^3$ avec mouvement. Dans l’AB, elles sont de $18,6 \text{ mm}^3$ sans mouvement et de $112,6 \pm 5,8 \text{ mm}^3$ avec. Dans les deux cas, la fréquence cardiaque n’affecte pas significativement le volume, si ce n’est que très légèrement. Cette variation de volume est, semble-t-il, suivant les axes majoritaires de déplacement. Les mouvements des tissus sont présentés dans la figure 5.11. Pour étudier les mouvements, un volume de $10 \times 10 \times 10$ voxels a été mesuré dans la zone d’étude. On peut voir que l’étalement

de la température dans le cas de l'AB suit l'axe X qui est prédominant dans le mouvement par rapport à la tâche focale acoustique. Cet effet est moins visible dans le NAV. En effet, le mouvement déplace le tissu hors de la tâche focale.

5.7 Discussion

Dans ce chapitre, nous avons montré l'influence du mouvement cardiaque sur les traitements thermiques ultrasonores. Pour ce faire, nous avons développé des modèles de transfert de chaleur en discrétisant les équations de la BioHeat Transfer Equation (BHTE) dans un domaine curviligne afin de prendre en compte les déformations de notre milieu. Nous avons aussi adapté les calculs de champ ultrasonore par l'intégrale de Rayleigh pour qu'ils soient applicables à un milieu complexe composé de plusieurs tissus différents.

Cette simulation de transfert de chaleur biologique que nous avons présentée est basée sur les méthodes numériques déjà utilisées en mécanique des fluides. Ces méthodes de volumes finis discrétisent l'espace physique en volumes distincts et résout par l'approximation des intégrales de la forme forte de l'équation (en l'occurrence, le théorème de Green-Ostrograski). Des méthodes de discrétisation en volumes finis ont déjà été proposées par le passé [112] pour résoudre l'équation de la BHTE. Toutefois, peu de méthodes se sont intéressées à sa résolution dans un domaine complexe, et la plupart se sont cantonnées à leur application à un système de coordonnées cartésiennes où le domaine est non déformable et souvent immobile. Ce que nous avons proposé est une méthode où la BHTE est discrétisée de la manière la plus générale possible : le système de coordonnées curviligne. En effet, la résolution dans un système de coordonnées cartésiennes est aisée lorsque la grille de discrétisation est elle-même orthogonale. Or, les déformations ne permettent plus d'assurer cette orthogonalité et sa résolution dans ce domaine courant en devient plus complexe. L'utilisation du domaine curviligne permet de s'affranchir de cette difficulté en opérant un changement vers des coordonnées s'adaptant à la nouvelle grille. Ainsi, il est possible de partir d'une grille de calcul initial quelconque et d'appliquer les déformations dues au mouvement et d'être toujours capable de résoudre notre problème dans la grille nouvellement déformée. Dans un cadre plus simple, il serait possible d'appliquer cette discrétisation à toute autre sorte de problèmes ayant des grilles complexes.

Grâce à cette nouvelle méthode de calcul de la BHTE, nous avons pu étudier les effets des HIFU sur un organe où les déformations sont fortement présentes : le cœur. Nous avons montré que ce comportement impactait particulièrement la formation des lésions thermiques dans cet organe. À cet effet, nous avons choisi de simuler l'élévation de la température des tissus cibles sur un modèle numérique de cœur humain sain. Deux zones ont été choisies : le nœud auriculo-ventriculaire et l'anneau basal. Ces choix ont été faits à cause de leurs similarités avec les zones traitées lors des expérimentations *in vivo* sur le babouin. Aussi, les différences de comportement entre les deux séparent deux types de zones rencontrées. Le NAV est une partie du cœur qui est fine et très mobile. Il est entouré de deux cavités, les

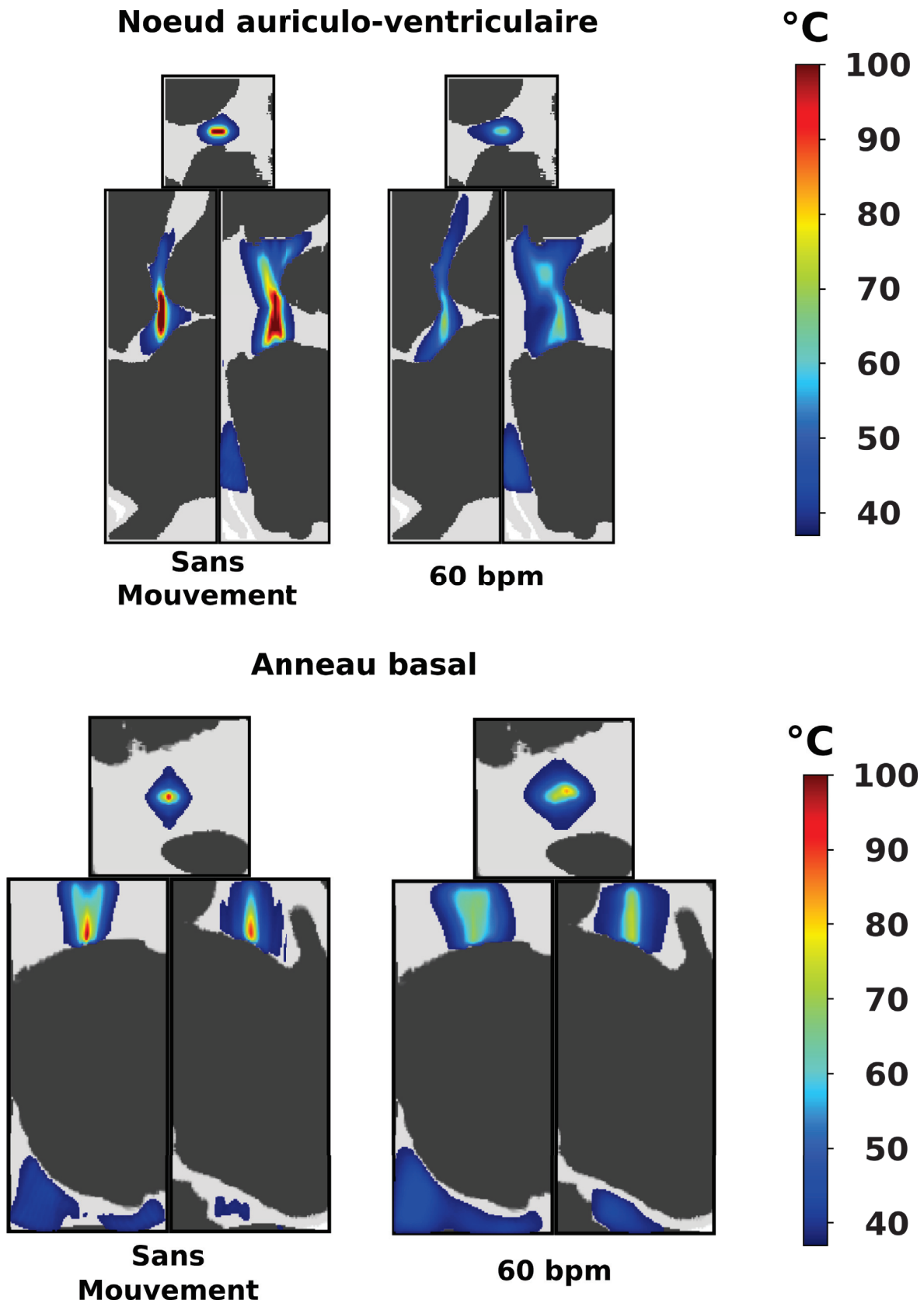
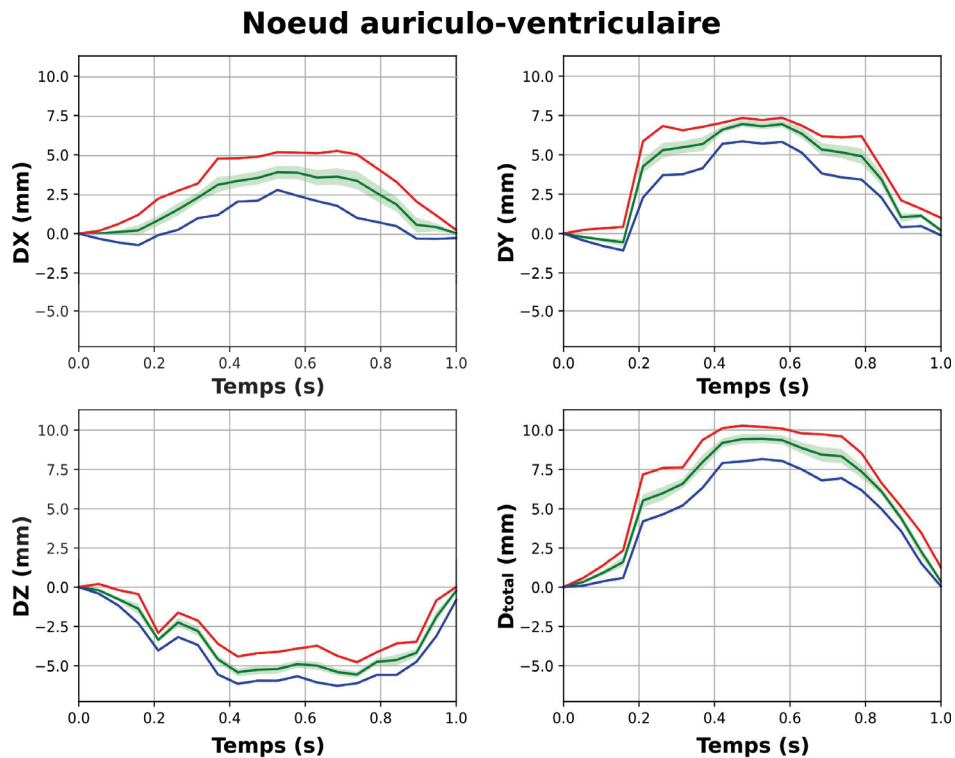


FIGURE 5.10 – Répartition des températures pour des insonifications de 32 W.cm^{-2} pendant 10 s.



Anneau basal

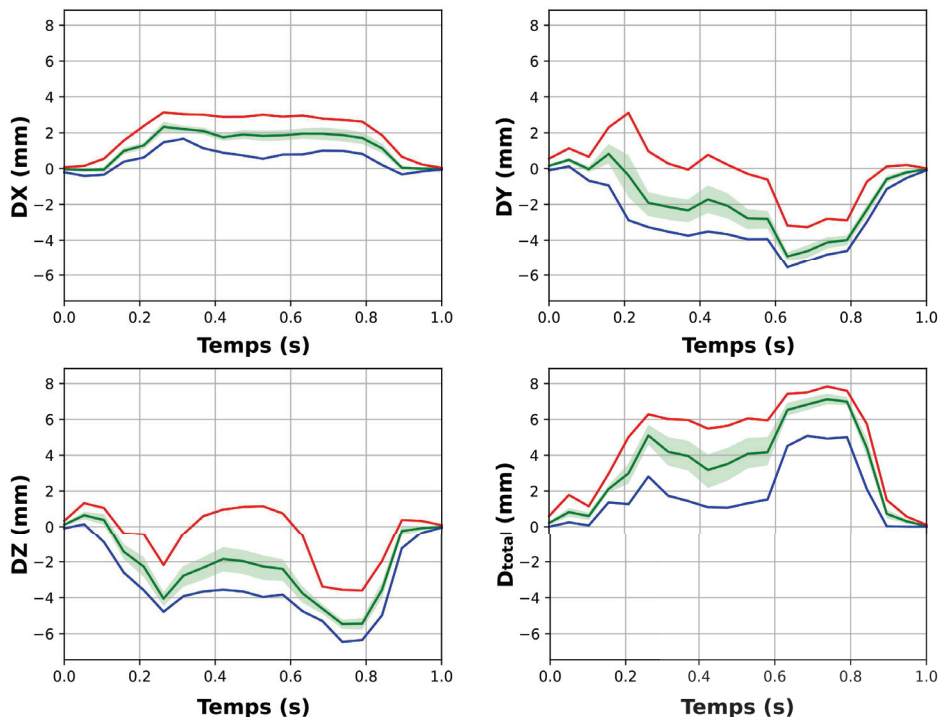


FIGURE 5.11 – Mouvement mesuré dans la zone cible des tissus. Les mouvements sont mesurés dans un cube de $10 \times 10 \times 10$ voxels de dimensions. D_x , D_y et D_z sont les déplacements fait entre la phase initiale et la phase au temps t . D_{total} est le déplacement total obtenu par sommation vectorielle des déplacements. On représente ici le déplacement maximum (rouge), minimum (bleu), moyen (vert). La zone en vert clair est celle entre le premier et troisième quartile. Certains axes sont prioritaires dans le mouvement ce qui déforme la répartition des températures.

oreillettes gauche et droite, qui potentiellement refroidissent plus fortement le tissu. L'AB lui est au contraire plus épais, son mouvement est plus faible et une seule face est au contact du sang.

Nous avons confirmé que le mouvement diminuait sensiblement l'élévation de la température dans les tissus cibles. Dans le NAV, elle diminue de 40 % et 30%, et dans l'AB de 9 % et 12%, respectivement pour 16 et 32 W. La température moyenne dans le NAV est plus importante que dans l'AB. Cependant, ceci se voyant aussi en l'absence de mouvement, il semblerait que ce soit dû majoritairement à la pression plus faible atteinte. Le mouvement a un impact beaucoup plus fort sur le NAV, car la réduction de température est bien plus importante. Ceci est dû au mouvement important du tissu qui amène le faisceau à être souvent en dehors de la zone de visée. Cette diminution de la température atteinte risque d'avoir un impact très important sur la formation de lésions.

En plus d'impacter l'élévation de la température, le mouvement modifie fortement la répartition de celle-ci dans le tissu. Dans les deux cas étudiés, les volumes recouverts sont plus importants lorsqu'il y a mouvement. Toutefois, ce phénomène est plus présent dans le cas de l'AB. Dans ce dernier, le mouvement amène le faisceau ultrasonore à être toujours dans une nouvelle zone du tissu. Ainsi, au lieu d'être petite et concentrée dans la cible voulue, la région chauffée est plus large et pas nécessairement où le praticien le voudrait. On peut en conclure que le mouvement diminue la température, car il la répartit sur une zone clairement plus importante dans le tissu, voire dans le pire des cas en dehors de tout tissu.

Le modèle que nous avons présenté ici a été développé après celui proposé par Mme Constanciel dans sa thèse [74]. Le modèle en question prenait en entrée exactement les mêmes données (c'est-à-dire les matrices de déformations et de tissus). Toutefois, les déformations ne déplaçaient les tissus en restant sur une grille identique à l'instant précédent. Ceci avait pour effet de ne pas prendre en compte des phénomènes plus complexes comme la compression et la dilatation. Cela pouvait aussi amener des artefacts de calculs, qui pouvait alors créer ou supprimer de l'énergie artificiellement, à cause de l'interpolation appliquée. Notre modèle n'a plus ces contraintes et prend dorénavant en compte toutes ces contraintes. De même, on peut comparer notre modèle à celui qui avait été présenté dans le papier de Schwenke et coll. [105]. Dans le leur, le maillage est déformé d'une façon similaire et leur méthode de discrétisation possède certains points communs mathématique. La différence avec ce qui a été montré ici se trouve être qu'ils ne travaillaient pas sur les mêmes objectifs. En effet, nous cherchons ici à montrer l'effet du mouvement du cœur avec des déformations particulières. Leur travaux eux s'intéressaient plus particulièrement aux mouvements respiratoires et avait pour cela développait d'autres concepts comme l'existence de maillage glissant l'un par rapport à l'autre pour représenter l'interface entre deux organes. Ce point pourrait être intéressant à analyser mais, il nous semble pas indispensable pour notre étude.

5.7.1 Limitations et perspectives

La première limitation rencontrée par notre modèle est la simplicité des propriétés physiques du tissu comme isotropes. Or, le cœur est un tissu complexe, composé de fibres à l'arrangement particulier. Plusieurs travaux ont montré que cette organisation impactait particulièrement sur les propriétés acoustiques, rendant celles-ci anisotropiques [106]. Ainsi, en fonction de l'orientation des fibres, l'atténuation change et modifie différemment le champ acoustique [118]. De plus, les propriétés thermiques des tissus sont elles aussi reliées à l'organisation des fibres. Cependant, dans notre cas, nous ne cherchons pas à montrer la formation exacte des lésions thermiques, mais bien l'influence du mouvement sur leur formation. Ainsi, nous ne souhaitons pas caractériser leurs formes qui seraient certainement influencées par ces caractéristiques.

La seconde limitation de notre modèle est justement la prise en compte des mouvements. En effet, les simulations sont contraintes par les données d'entrées du mouvement. Celles-ci sont obtenues par recalage d'image de tomodensitométrie. Tout d'abord, le processus de recalage est lourd, mais aussi n'est qu'une approximation du mouvement cardiaque. En effet, il ne suit pas totalement les mouvements internes des tissus, mais calcule uniquement les mouvements les plus optimaux mathématiquement pour les paramètres sélectionnés de leur évaluation. Cette différence pourrait impacter les résultats. Pour valider ces résultats, il serait alors nécessaire de procéder à ces simulations sur plus de sujets. Cela permettrait de potentiellement diminuer les risques d'un cas particulier dû au recalage ou même juste à la variabilité biologique des cœurs entre chaque humain.

La troisième limitation est pour l'instant qu'il ne prend pas réellement en compte l'aspect anatomique du traitement. Effectivement, notre transducteur ne se trouve pas dans une zone existante, vu qu'il se trouve à cheval entre le tissu et la cavité cardiaque. Ce choix a été fait, car, en dehors des phases de déglutition, l'œsophage est collabé et n'est pas visible facilement identifiable. Pour faire une simulation plus fiable vis-à-vis de l'anatomie pendant le traitement, il faudrait modifier notre modèle pour artificiellement créer un œsophage. Toutefois, cette absence anatomique n'altère pas notre objectif qui est l'évaluation du mouvement sur la formation d'une lésion. La création de l'œsophage rendrait certes notre modèle plus proche de la "vraie" anatomie pendant le traitement, mais, nous le pensons, ne modifierait en rien les résultats présentés ici.

Les travaux présentés dans ce chapitre demandent encore l'ajout de certains aspects techniques. En effet, il serait nécessaire de faire une étude de la stabilité de notre algorithme pour le valider totalement. Ensuite, certaines optimisations restent encore à faire. Actuellement, nous travaillons sur une grille de calcul qui est cantonné à l'image tomodensitométrique d'entrée ; la création d'une grille plus grossière divisant de façon plus optimale le milieu permettrait de réduire le temps de calcul. En dernier, une comparaison avec des résultats expérimentaux dans des conditions plus simple serait nécessaire.

5.8 Conclusion

Dans ce chapitre, il a été développé une simulation d'insonification HIFU dans un modèle de coeur battant. Pour ce faire, la simulation du champ ultrasonore a été réalisée par l'intégrale de Raleigh. L'équation de la BHTE a ensuite été discrétisée dans un maillage quelconque. En étudiant la formation de deux zones cibles, située dans des points types du mouvement cardiaque, nous avons pu voir que le mouvement diminue fortement l'élévation de température dans les tissus, et donc la probabilité de lésions. La mise en place d'une insonification synchronisée avec le mouvement cardiaque permettrait d'obtenir des lésions équivalentes, plus précises.

Chapitre 6

Expérimentations *ex vivo* : Modèle de cœur Langendorff

6.1 Introduction

6.1.1 Pourquoi changer les paramètres ultrasonores ?

Lors de nos expérimentations *in vivo*, il s'est avéré difficile de produire des lésions évidentes dans le myocarde d'un animal qui sont visibles avec les modalités que sont l'élastographie et l'IRM. Plusieurs hypothèses ont été soulevées dans le but de répondre à ce manque d'efficacité. En premier lieu, il a été avancé que la présence d'une barrière acoustique pourrait, à l'instar des expérimentations sur le modèle porcin, voiler la propagation des ondes ultrasonores et ainsi altérer la quantité d'énergie délivrée dans la zone focale. La validité des paramètres ultrasonores utilisés au cours de l'expérimentation a été remise en question. Les simulations ultrasonores menées dans le chapitre 4 ont montré que le mouvement cardiaque impactait drastiquement le chauffage des tissus. Donc, sans toutefois supprimer l'hypothèse de la barrière acoustique, ces résultats nous poussent à remettre en question la configuration choisie pour la délivrance de l'énergie.

Dans nos expérimentations *in vivo*, les paramètres ultrasonores étaient basés sur ceux déjà utilisés précédemment lors des expérimentations sur le porc [36]. La technique consistait en une insonification continue de la zone d'intérêt sans synchronisation avec le rythme cardiaque. Le premier défaut de cette approche était qu'elle ne prenait pas en compte les déplacements des tissus ciblés. Or, ces mouvements ont pour effet de répartir l'énergie sur un volume de tissu plus grand ou être délivrés en dehors de tout tissu (dans les cavités cardiaques par exemple). Par conséquent, l'élévation de température locale est limitée. On peut aussi ajouter à l'impact sur l'augmentation de température, le rôle d'une telle méthode sur la précision du traitement. Effectivement, on risque de léser un volume plus grand et toucher des zones qui ne sont pas nécessairement candidates à l'ablation. Un tel appauvrissement de la précision pourrait avoir des effets néfastes sur l'électrophysiologie si l'énergie venait à être appliquée dans des faisceaux de conduction de potentiels d'action importants. Le second défaut que l'on peut opposer à cette technique est l'échauffement excessif du transducteur émetteur lors du tir. En effet, celui-ci convertit une partie de l'énergie électrique en vibration ultrasonore (avec un rendement de 65 % pour

notre prototype) et une part importante du reste l'est en chaleur. Pour contrebalancer cet échauffement, notre prototype est équipé d'un système de refroidissement par circulation d'eau à 5 °C extrayant ce surplus de chaleur¹. Toutefois, même avec ce type de dispositif, une insonification continue produit une quantité de chaleur importante ce qui limite la puissance maximale à $\sim 9 \text{ W.cm}^{-2}$ et à des temps de tirs de 16 s avec ~ 4 s de pause.

La méthode des tirs continus est la technique de base pour l'ablation thermique par cathéter radiofréquence [16]. Dans ce cadre, elle se justifie, car l'extrémité du cathéter est ancrée dans les structures de l'endocarde. L'énergie est ainsi constamment déposée dans un unique segment du cœur, peu importe les mouvements cardiaques ayant lieu. Pour les HIFU, comme nous l'avons dit, cette technique n'est peut-être plus justifiée, car il n'y a aucun moyen de suivi du tissu pendant le tir avec le prototype actuel. Une des méthodes différentes de l'insonification continue est la synchronisation des tirs avec le rythme cardiaque. Effectivement, le cycle cardiaque est découpé en deux parties (cf. figure 6.1) :

- **Systole** – période où les chambres du cœur se contractent pour expulser le sang.
- **Diastole** – période où les chambres se dilatent lentement en se remplissant de sang.

La systole est une phase où le mouvement cardiaque est très important et est potentiellement moins propice à l'application des HIFU. En tirant pendant la diastole, qui représente approximativement 50 % du cycle cardiaque, il est alors possible de n'appliquer l'énergie qu'à une seule et même zone, tout en diminuant l'élévation de température du transducteur. En outre, cet abaissement de la température du transducteur permet d'augmenter la puissance envoyée et de n'avoir aucune pause dans le tirs pour le refroidissement.

Pour tester ces nouveaux paramètres ultrasonores, nous avons choisi de travailler sur un modèle *ex vivo* plus simple que le singe tout en conservant des propriétés physiologiques proches. Le modèle de cœur de Langendorff est un modèle de cœur explanté fonctionnant en dehors de l'animal qui est alimenté en nutriments par un système de pompes [120]. Il nous donne ainsi le mouvement et prend en compte la perfusion.

6.1.2 Objectifs de l'expérimentation *ex vivo*

Dans ce chapitre, nous optimiserons les paramètres acoustiques du traitement d'ablation thermique HIFU. L'objectif principal sera d'être capable de créer systématiquement des lésions thermiques avec la nouvelle configuration. Démontrer que sur un modèle simple le prototype a cette capacité est une étape essentielle avant de

1. Le fonctionnement des transducteurs piézo-céramiques (ou piézo-composites dans notre cas) peut être très fortement altéré par la température. Ainsi, un transducteur atteignant sa température de Curie ($>90 \text{ °C}$) se dépolarise et perd ses propriétés piézo-électriques. D'autres phénomènes comme la fatigue thermique peuvent aussi rentrer en compte [119].

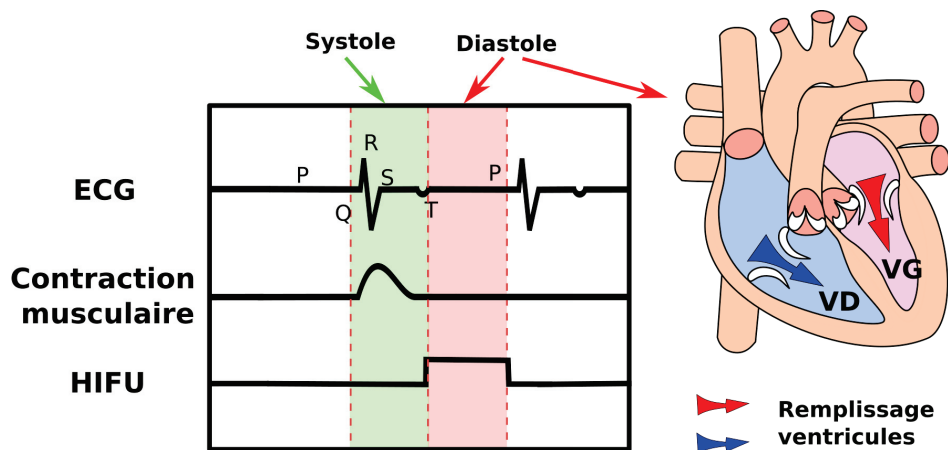


FIGURE 6.1 – Diastole et synchronisation de l’insonification. La diastole est la période du cycle cardiaque où les ventricules vont se remplir progressivement de sang. Le mouvement est assez lent et passif. Sur l’électrocardiogramme, elle correspond aux segments entre les ondes T et P. Lors de l’insonification synchronisée avec le cycle cardiaque, c’est sur cette période que l’énergie est envoyée.

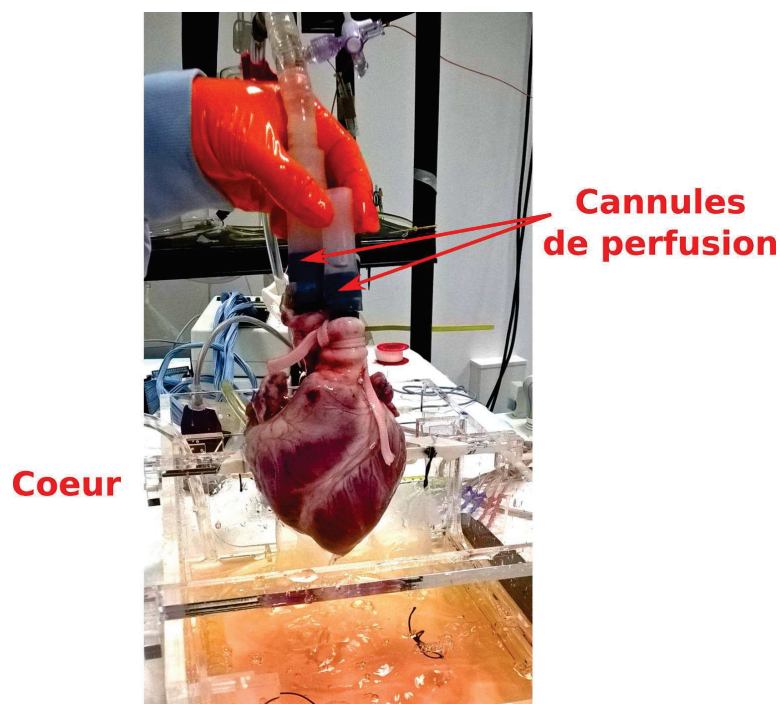


FIGURE 6.2 – La procédure de Langendorff perfuse un cœur isolé explanté de l’animal. Grâce à cette technique, il est possible d’avoir un cœur *ex vivo* possédant une contractilité et perfusion proche de la situation réelle.

reprendre tout essai *in vivo*. De plus, une quantification des lésions en elle-même est nécessaire. En effet, grâce à cette expérimentation, nous avons la possibilité d'analyser plus précisément la capacité de la sonde à créer des lésions transmuraux grâce à l'accumulation de lésions thermiques contiguës. Cela permettra de valider cet avantage souvent présenté de la technique des HIFU par rapport aux autres thermiques d'ablation thermique.

En plus, cette méthode doit nous permettre de confirmer le potentiel de l'élastographie passive pour monitorer les lésions en comparant l'IRM et l'analyse macroscopique.

6.2 Matériels et Méthodes

6.2.1 Cœur perfusé et isolé : La technique de Langendorff

Préparation des animaux et Extraction du cœur

Les expérimentations en Langendorff ont été menées sur un cœur de porc (cœur 1) et 4 cœurs de brebis. Le protocole qui est décrit ici a déjà été appliqué par l'équipe de l'IHU-LIRYC [70]. Le protocole a été approuvé par le Comité d'éthique en Expérimentation Animale de Bordeaux (CEEA50). Les animaux ont été anesthésiés par injection IM de kétamine (20 mg.kg^{-1}) et d'acepromazine (1 mg.kg^{-1}), puis intubé, ventilé et maintenu avec de la kétamine et du midazolam (respectivement, $40 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ et $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$). Après anesthésie, les animaux subissent une sternotomie pour accéder au massif cardiaque. L'arrêt cardiaque est induit *in vivo* par clampage de l'aorte ascendante et injection directe aortique d'un litre de solution cardioprotectrice² Celsior^R (Genzyme, Saint-Germain-en-Laye, France) à 4°C dans l'anneau aortique. Ensuite, après une excision rapide, le cœur est plongé dans une solution saline (0,9%) froide (avec de la glace pilée) pour le maintenir le temps de son transfert vers le système de reperfusion. Le protocole d'extraction est calqué sur les standards cliniques [121].

Dispositif du cœur perfusé isolé de Langendorff

L'aorte et l'artère pulmonaire sont canulées. Le cœur est placé dans une cuve et est perfusé par l'aorte canulée. La perfusion est faite avec une solution tampon Krebs Henseleit [120], qui est composée d'eau enrichie avec 5% CO_2 , du NaCl, du NaHCO_3 , du KCl, MgSO_4 , du KH_2PO_4 , du glucose et du CaCl_2 et à un pH de 7.4 à 37°C . Une pression constante de 60-70 mmHg est appliquée à l'entrée de l'aorte et la solution est maintenue à 38°C . Cela crée un flux inverse au fonctionnement physiologique. Pour finir, la solution est expulsée du cœur par l'artère pulmonaire dans la cuve. Le cœur est maintenu couché dans un berceau en polyuréthane laissant passer librement les ultrasons ($5 \mu\text{m}$ d'épaisseur) pour les trois premiers cœurs. Les deux

2. Technique médicale destinée à provoquer un arrêt de l'activité du muscle cardiaque afin de protéger le cœur au cours d'interventions chirurgicales cardiaques ou thoraciques. - Source : Larousse Médical

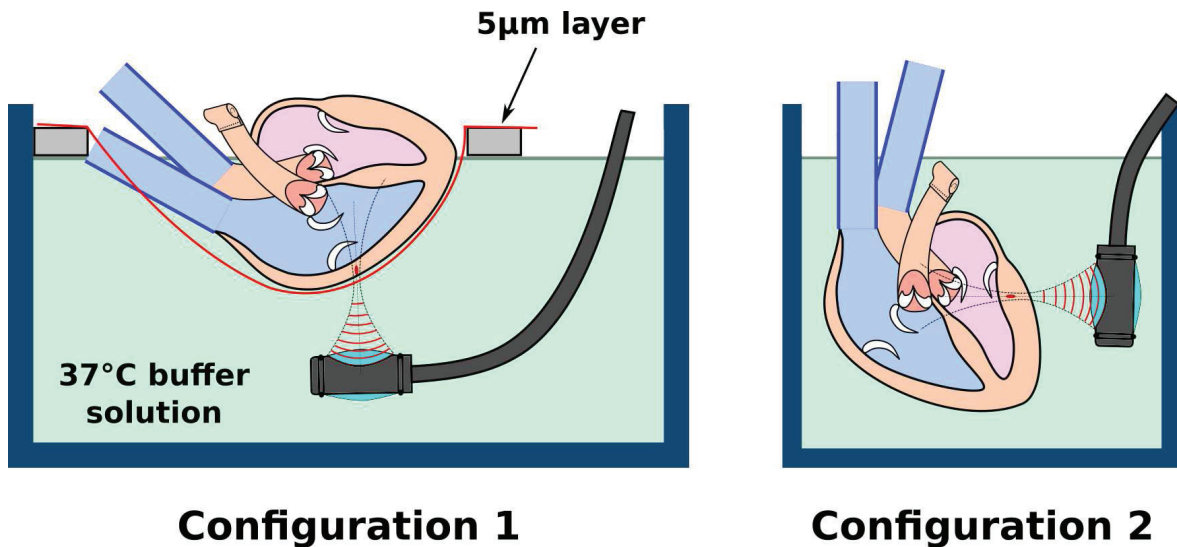


FIGURE 6.3 – Configurations HIFU sur cœur Langendorff. Pendant l’ablation HIFU, la sonde est placée dans le bain à 37°C. Dans la configuration 1, le cœur est couché dans un berceau en polyéthylène de 5µ d’épaisseur qui est transparent aux ultrasons. La configuration 2 utilise un aquarium cylindrique où le cœur est tenu verticalement, lui laissant plus de liberté de mouvement.

derniers ont été disposés verticalement dans une cuve cylindrique pour permettre une meilleure accessibilité (cf. exemple, figure 6.3).

Un électrocardiogramme local est enregistré durant l’expérimentation via les ventricules avec trois électrodes de stimulateur cardiaque (CapSureFix MRI Model 5086, Medtronic, MN, USA) connectées à un système de mesure électrophysiologique (Bard Inc., NJ, USA).

6.2.2 Température de la sonde en fonction de la synchronisation

Afin d’étudier l’influence du rapport cyclique³ sur la température du transducteur, les thermorésistances à sa surface sont connectées à une carte d’acquisition de signaux (ADC-20, Pico® Technology). Le système de refroidissement est installé et la tête de la sonde est plongée dans un bain d’eau à 20°C. Nous avons testé quatre rapports cycliques différents (10, 30, 50 et 100 %) et trois intensités acoustiques en surface du transducteur différentes (9,45, 10,90 et 12,1 W.cm⁻²). La fréquence de répétition est fixée à 2 Hz, soit 120 battements par minute. Les températures sont enregistrées avec le programme PicoLog Recorder® et sont traitées avec Matlab®. On mesure la température atteinte en régime permanent.

6.2.3 Ablation thermique HIFU sur cœur battant isolé

La tête de la sonde est immergée dans la cuve et maintenue en face du cœur (cf. exemple, figure 6.3). Deux configurations différentes de paramètres ultrasonores sont testées : l'**insonification continue** utilisée en expérimentation *in vivo* sur les babouins et l'**insonification synchronisée** avec le rythme cardiaque. Les insonifications continues sont faites avec des tirs de 16 s et ~ 4 s de pause avec une intensité acoustique de $9,45 \text{ W.cm}^{-2}$. Pour les insonifications synchronisées, le programme de gestion des tirs ultrasonores est modifié afin de déclencher les tirs durant la diastole du cœur (50% du cycle cardiaque). Pour ce faire, une des voies de l'amplificateur déclenche un générateur de fonctions (K2004E01 – The Modal Shop) à une fréquence légèrement supérieure à celle du cœur.⁴ Le générateur est connecté à un stimulateur cardiaque électrique imposant le rythme cardiaque au travers de deux électrodes fixées sur le ventricule. Plusieurs intensités acoustiques en surface du transducteur sont testées : 9,45, 10,9 et 12,9 W.cm^{-2} . Afin d'avoir une énergie approximativement équivalente à 10 insonifications continues de 16 s à $9,45 \text{ W.cm}^{-2}$, les insonifications élémentaires synchronisées à même intensité ont duré 5 min.

6.2.4 Analyse IRM post-ablation des lésions thermiques

Après la procédure d'ablation thermique, le cœur est retiré du montage en ôtant les canules et est transféré dans une cuve remplie de solution tampon pour effectuer une analyse IRM. À ce moment de l'expérimentation, il ne bat quasiment plus et a perdu sa perfusion. Il est maintenu de façon à minimiser les contacts avec les parois de la cuve ce qui lui permet de conserver sa forme anatomique, puis est placé dans IRM 1,5T Aera (Siemens, Allemagne). Des séquences T_1 avec temps d'inversion long et T_2 sont faites (cf. chapitre 3). Aucune séquence avec agent de contraste n'est faite, car dans cette configuration, l'organe n'est plus perfusé et ne permet pas d'avoir sa circulation.

6.2.5 Étude macroscopique et segmentation des lésions

À la fin de l'expérimentation, le cœur est disséqué. Les échantillons sont coupés dans le même plan que celui de l'imagerie échographique, puis sont photographiés. Les images sont ensuite segmentées en régions lésées et non lésées avec l'algorithme de *k-means clustering* (cf. chapitre 2). La présence d'une modification des propriétés visuelles des tissus est considérée comme étant une lésion.

6.2.6 Évaluation de l'élastographie passive

Des mesures d'élastographie passive sont conduites sur les cœurs 2 et 3. Les acquisitions sont faites avant et après les insonifications. Afin d'augmenter la quantité

3. C'est-à-dire le rapport de temps de tir sur le temps de pause à chaque répétition.

4. La fréquence de stimulation électrique doit être supérieure à celle du rythme cardiaque pour assurer un rythme stable sans extrasystole [122].

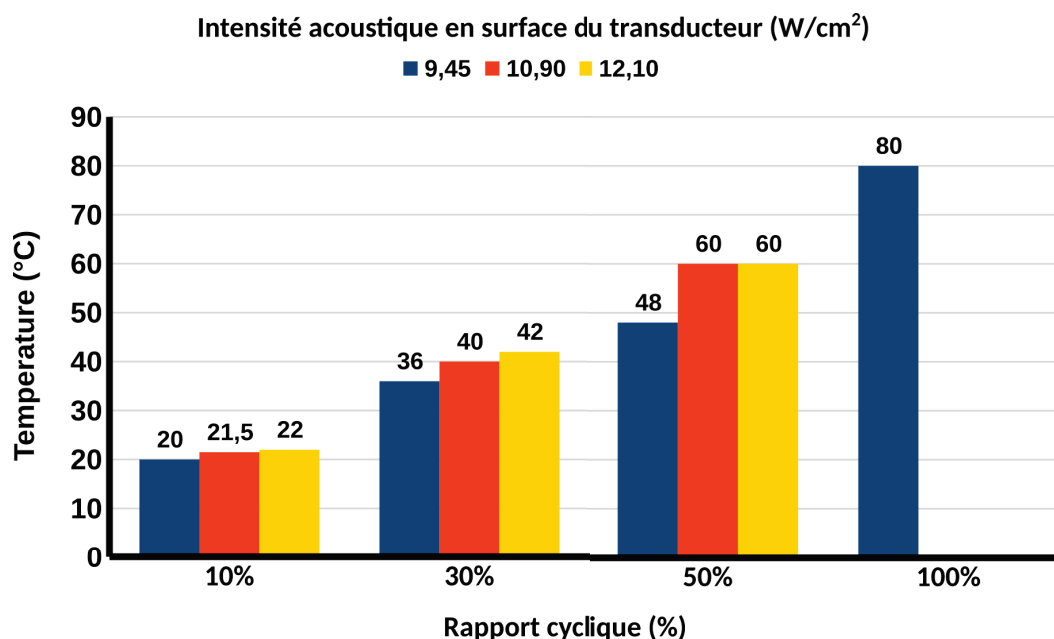


FIGURE 6.4 – Température moyenne du transducteur de thérapie en fonction de l'intensité acoustique à sa surface et du rapport cyclique. La température est mesurée sur la face arrière du transducteur par deux thermorésistances. Lorsqu'une insonification est continue (rapport cyclique de 100%), la température est dans les limites que la sonde peut accepter rendant cette configuration risquée. Mettre un rapport cyclique permet de réduire considérablement la température. Ainsi, il est possible d'augmenter l'intensité délivrée par la sonde.

d'ondes présentes dans les tissus, des ondes de cisaillement sur le cœur sont générées par un pot vibrant (K2004E01 – The Modal Shop) avec des balayages de fréquence de 50 à 500 Hz durant 500 ms. Les acquisitions sont obtenues par ondes divergentes à 700 Hz et 5 angles de *coherent compounding* (cf. chapitre 2). Une méthode identique au chapitre 3 a été utilisée pour déterminer les dimensions des surfaces lésées.

6.3 Résultats

6.3.1 Température de la sonde en fonction de la synchronisation

Le graphique 6.4 résume les températures moyennes mesurées par les deux thermorésistances du transducteur de thérapie. Pour toutes les mesures, on a noté la température maximale atteinte après 7-8 s. Lorsque le tir est continu (c'est-à-dire un rapport cyclique de 100 %), la température est de 80 °C ce qui est relativement haut (Il faut rester en dessous de 90°C). La variable qui influence le plus la température maximale est le rapport cyclique. Ainsi, un rapport de 10 % donne une température maximale d'environ 20 °C. En augmentant le rapport cyclique, la température atteint 60 °C pour 50% avec 12,10 W.cm⁻². Cette température est dans une zone raisonnable de fonctionnement.

6.3.2 Procédure d'ablation thermique sur cœur *ex vivo* battant

Aucun problème n'a été décelé lors de la mise en place de la procédure de Langendorff. Les cœurs ont conservé un battement régulier pendant environ 2h. Passé ce délai, les cœurs ont été jugés non viables à cause de la formation d'un œdème du myocarde, suivi d'une perte quasi totale de la contractilité des ventricules. Leurs rythmes cardiaques pendant les expérimentations étaient de 120 à 140 battements par minute. Les cœurs répondaient correctement à la stimulation cardiaque qui leur a été imposée. Seulement un seul cœur de porc a été utilisé, car ce modèle avait tendance à rentrer en fibrillation ventriculaire régulièrement, ce qui obligeait à sortir la sonde de l'eau pour le défibriller. Le reste des expérimentations a été fait sur des cœurs de brebis qui se sont révélés moins sensibles à ce phénomène.

Le tableau 6.1 récapitule les zones d'insonifications, les paramètres ultrasonores et les résultats des modalités de visualisation des lésions. Sur les cinq cœurs de notre étude, 31 zones ont été insonifiées. Elles se sont majoritairement situées dans les ventricules et le septum interventriculaire. Le dispositif de maintien et les canules pour la procédure de Langendorff ont empêché l'accès aux oreillettes, à cause du risque de réflexions acoustiques pouvant entraîner la dégradation du prototype. Les paramètres ultrasonores utilisés ($9,4 \text{ W.cm}^{-2}$ durant 16 s, 4 à 15 fois) pour les expérimentations *in vivo* sur babouin ont été appliqués pour les essais sur le cœur 1. Une seule zone dans le septum a montré un changement visuel dans le tissu. Dans le cœur 2, une montée de dose progressive a été faite avec la synchronisation des tirs sur la diastole. Tout d'abord, sept tirs de 5 min avec un rapport cyclique de 50% et une intensité acoustique de $9,45 \text{ W.cm}^{-2}$ ont été faits sur les ventricules droits (VD) et le septum. Ensuite, l'intensité acoustique a été augmentée à $10,9 \text{ W.cm}^{-2}$ pour trois zones dans le septum, ne créant pas de lésion visible en pathologie. La dernière configuration avec une intensité acoustique de $12,9 \text{ W.cm}^{-2}$ a créé une lésion.

Afin d'augmenter le taux de lésions créé par zone, l'intensité acoustique lors de l'expérimentation sur le cœur 3 a été maintenue à $10,9 \text{ W.cm}^{-2}$ pour la première cible et $12,9$ pour les trois autres. Afin d'obtenir des lésions transmurales, plusieurs tirs ont été faits du plus loin de la sonde au plus proche de manière contiguë. Quatre lésions ont été visualisées par pathologie dans l'apex, les deux ventricules et le nœud auriculo-ventriculaire (NAV).

Pour les cœurs 4 et 5, uniquement l'intensité de $12,9 \text{ W.cm}^{-2}$ a été testée. Toutes les zones ayant eu des insonifications de 5 min (300 s) ont formés des lésions thermiques visibles par pathologie. Quatre insonifications de 1, 2, 3 et 4 minutes ont été faites. Uniquement celles de 3 et 4 min ont révélé des lésions par pathologie.

Dans l'ensemble, 14 lésions ont été observées macroscopiquement. La synchronisation et l'augmentation de la puissance délivrée ont permis d'augmenter considérablement le ratio de lésion trouvée sur le nombre de zones d'insonification (c'est-à-dire au mieux 12,5% pour les paramètres utilisés sur les babouins et 100% pour les insonifications synchronisées à $12,9 \text{ W.cm}^{-2}$ après 4 min de tir). Les lésions créées font de 1,5 mm à 39,4 de longueur et 2,5 mm à 15,8 mm de largeur. L'accumulation

TABLE 6.1 – Récapitulatif des ablations thermiques pratiques, des paramètres acoustiques correspondants et de la présence de lésions en fonction de la modalité. Les colonnes pathologie, Elastographie et IRM résument pour chaque modalité si une lésion est observée (✓) ou non (✗). Le signe "–" est marqué lorsque la modalité n'a pas été utilisée pour la zone correspondante.

Cœur	Position	Focalisation (mm)	Répétition	Durée (s)	Rapport Cyclique (%)	Intensité (W.cm ⁻²)	Macroscopie	Elastographie	IRM
1	VG	22 – 33	15	16	100 %	9	✗	–	✗
	VG	40	4	16	100 %	9	✗	–	✗
	VD	30	1	16	100 %	9	✗	–	✗
	Septum	51	4	16	100 %	9	✗	–	✗
	Septum	55	10	16	100 %	9	✓	–	✗
	VD	35	1	16	100 %	9	✗	–	✗
	VD	25	2	16	100 %	9	✗	–	✗
	VD	30	16	16	100 %	9	✗	–	✗
	VD	40	1	300	50 %	9	✗	–	✗
	Septum	30	1	300	50 %	9	✗	–	✗
2	VD	55	1	300	50 %	9	✗	–	✗
	VD	55	1	300	50 %	9	✓	–	✓
	VD	40	1	300	50 %	9	✓	–	✗
	Septum	55	1	300	50 %	9	✗	–	✗
	Septum	28	1	300	50 %	9	✗	–	✗
	Septum	52	1	300	50 %	10,9	✗	–	✗
	Septum	28	1	300	50 %	10,9	✗	–	✗
	Septum	38	1	150	50 %	10,9	✗	–	✗
	VD	29	1	300	50 %	12,9	✓	–	✗
	Apex	30 – 38	3	300	50 %	10,9	✓	–	✓
3	VD	25 – 37	4	300	50 %	12,9	✓	–	✓
	VG	25 – 40	4	300	50 %	12,9	✓	–	✓
	NAV	35 – 41	3	300	50 %	12,9	✓	–	✗
	VG	25 – 40	4	300	50 %	12,9	✓	✓	✓
4	Septum – VD	25 – 50	5	300	50 %	12,9	✓	✓	✓
	VD	40	1	300	50 %	12,9	✓	✓	✓
5	Septum	35 – 50	3	300	50 %	12,9	✓	✓	✓
	VG	45	1	60	50 %	12,9	✗	✗	✗
	VG	45	1	120	50 %	12,9	✗	✗	✗
	VG	45	1	180	50 %	12,9	✓	✗	✓
	VG	50	1	240	50 %	12,9	✓	✓	✓

en longueur des lésions thermiques a permis d'obtenir des lésions transmursales très marquées et clairement visibles par IRM (cf. figure 6.5). La figure 6.5 montre deux lésions types formées lors de ces tirs. Cette dernière configuration permettait d'obtenir des lésions bien marquées visuellement comme le montre la segmentation de la photographie.

6.3.3 IRM post-traitement sur les cœurs non battants

Les paramètres des séquences T_1 -pondérées à temps d'inversion long utilisés pour chaque cœur sont présentées dans le tableau 6.2. Bien que plusieurs autres séquences aient été faites (T_1 et T_2), celles-ci ne servent qu'à confirmer les résultats obtenus par T_1 -pondéré. À partir de l'IRM, 10 lésions sont observables sur les 14 confirmées par étude macroscopique (cf. tableau 6.1). Une segmentation semi-automatique (clustering et growing bubble) de ces lésions permet l'étude statistique des hypersignaux de l'image. La figure 6.6 résume les intensités des voxels dans les segmentations. Pour comparer l'apparition des hypersignaux avec les tissus voisins, une segmentation dans le tissu voisin est faite pour chaque lésion. On peut voir que pour chaque lésion, nous avons bien une augmentation significative (test de Student) des signaux dans les zones lésées.

TABLE 6.2 – Paramètres des séquences IRM T_1 -pondéré à temps d'inversion long [102].

Cœur	Dimensions (mm)	Résolution (mm)	TE/TR (ms)	TI (ms)
1	340 x 336 x 108	0,5 x 0,5 x 0,9	2/956	400
2	340 x 336 x 108	0,5 x 0,5 x 0,9	2/956	700
3	340 x 336 x 108	0,5 x 0,5 x 0,9	3,5/1147	700
4	248 x 201 x 66	0,39 x 0,38 x 2	2,45/393	360
5	200 x 200 x 128	0,39 x 0,38 x 2	2,45/393	360

Pour certaines lésions, il est possible de comparer leur topologie mesurée macroscopiquement et par IRM. La figure 6.5 présente deux lésions différentes (cœur 4) : une dans le septum et une dans le VG. Sur les deux lésions, on peut voir que l'IRM observe des lésions (hypersignaux) correspondant à celles visualisées macroscopiquement. Ainsi, sur la lésion dans le septum, nous observons nettement ce qui a déjà été décrit dans la section suivante, où la lésion n'était pas concentrée à cause d'un glissement du cœur de son support durant les cinq tirs, d'où cette lésion très étendue. Dans le VG, il est possible de voir qu'une lésion transmurale peut être obtenue. À l'inverse de ce type d'observation, la topologie de certaines lésions n'est pas aussi appréciable par IRM. Sur la figure 6.5, on peut voir nettement la lésion, mais est plus délicat de discerner ses frontières.

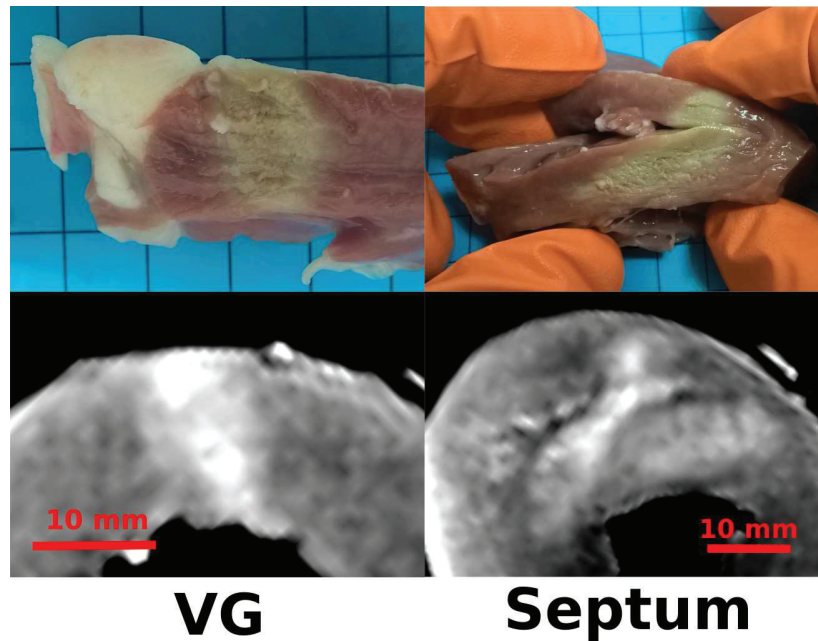


FIGURE 6.5 – Analyse macroscopique et IRM des deux lésions faites dans le cœur 4. Chacune a été faite par une accumulation de 4-5 lésions contiguës dans la longueur ($12,45\text{W.cm}^{-2}$ pendant 5 min). On peut voir sur la photographie que les lésions sont très marquées et complètement transmurale. Cette caractéristique est clairement observable sur les acquisitions IRM. Toutefois, sur ces dernières, les dimensions des lésions semblent être sous-estimées.

6.3.4 Elastographie passive

Sur les cœurs 4 et 5, chaque zone insonifiée a été mesurée par élastographie passive. Toutes les acquisitions ont données une cartographie des vitesses des ondes cisaillement dans les tissus. Au total, 5 lésions ont été montrées par élastographie. La vitesse locale des ondes de cisaillements dans la zone cible avant insonification est en moyenne, respectivement avant et après l'insonification, de $2,78 \pm 1,62 \text{ m.s}^{-1}$ et de $5,04 \pm 1,90 \text{ m.s}^{-1}$. Le rapport des vitesses avant et après insonifications montre une augmentation de l'élasticité de $1,99 \pm 0,54$ fois. Afin de comparer les dimensions mesurées macroscopiquement et par élastographie, la figure 6.7 montre la différence des longueurs et des largeurs des lésions entre les deux modalités. Une des lésions dans le cœur 2 n'a pas été visualisée par élastographie à cause d'un déplacement du cœur juste avant la mesure. L'élasticité a été considérée en ne prenant qu'une zone n'étant pas sortie du plan d'imagerie. Sur les quatre lésions mesurées, l'élastographie passive a surestimé la largeur des lésions de $2,1 \pm 1,48 \text{ mm}$ et sous-estimé la longueur des lésions de $-0,875 \pm 2,7 \text{ mm}$.

Les figures 6.8 et 6.9 montre un exemple de lésion caractérisée par les trois méthodes (macroscopie, IRM et élastographie). La lésion est une lésion faite dans le cœur 5 avec une insonification unique de 5 min avec $12,5 \text{ W.cm}^{-2}$. Sur l'image macroscopique et sa segmentation, on peut voir que la lésion est très marquée et quasiment transmurale. L'acquisition IRM correspondante montre cette lésion avec une

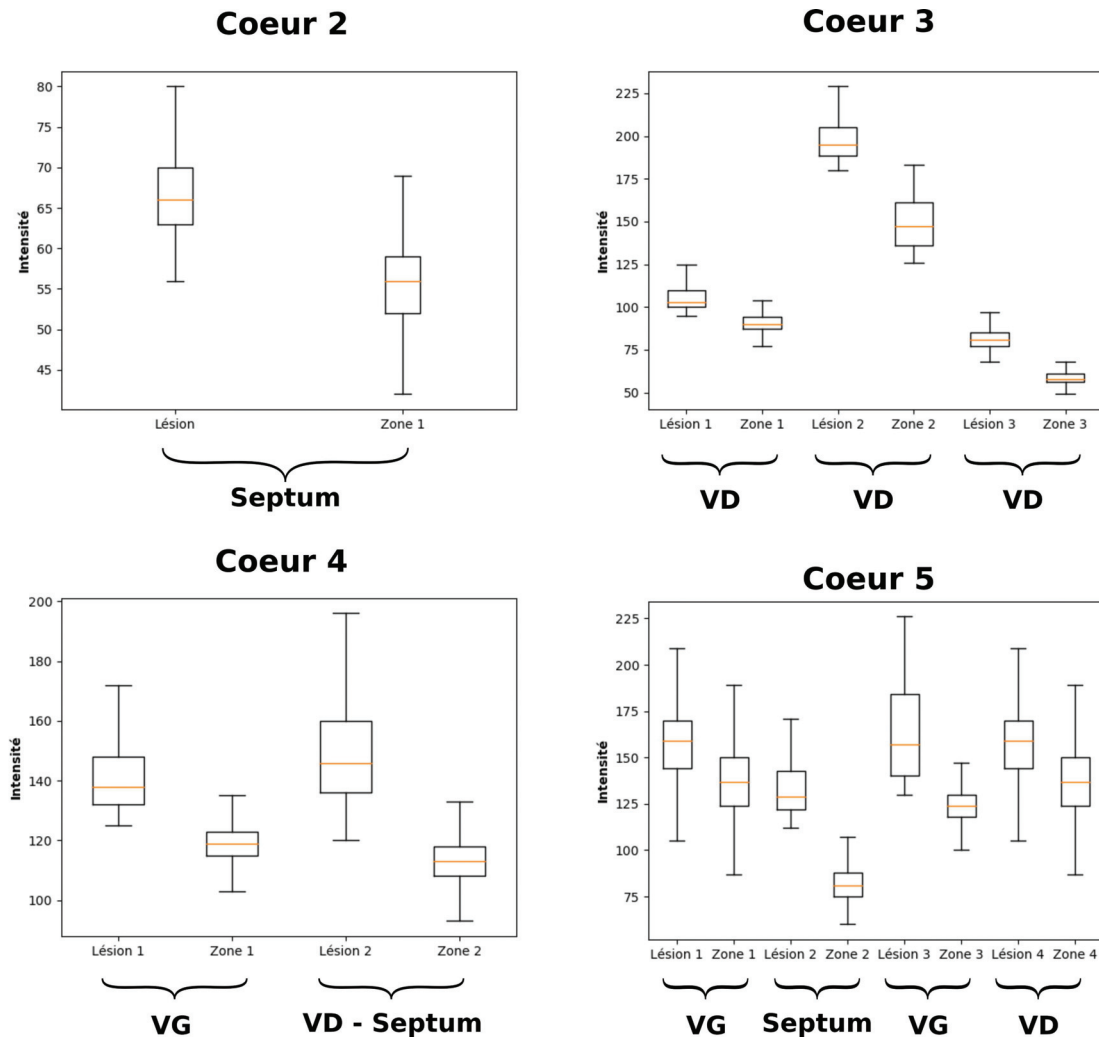


FIGURE 6.6 – Mesure des intensités des signaux IRM (T_1 -pondéré) pour chaque lésion obtenue. Sur les images IRM, les lésions ont été segmentées, ainsi que des tissus voisins non lésés. Chaque lésion a été caractérisée par des hypersignaux que l'on compare aux tissus voisins. Les différences de signaux sont à chaque fois significativement différentes (test de Student).

séquence en T_2 et T_1 -pondéré. La lésion en T_2 est caractérisée par une enveloppe sombre, tandis que le T_1 -pondéré par des hypersignaux au centre, et autour. De même, l'élastographie passive montre l'apparition d'une zone plus dure dans le myocarde, bien visible en faisant la différence des images avant/après.

6.4 Discussion

Dans cette partie, nous avons optimisé les paramètres ultrasonores à utiliser pour créer de manière systématique des lésions dans des cœurs battants et perfusés. De plus, nous avons confirmé l'utilisation de l'élastographie passive pour monitorer les

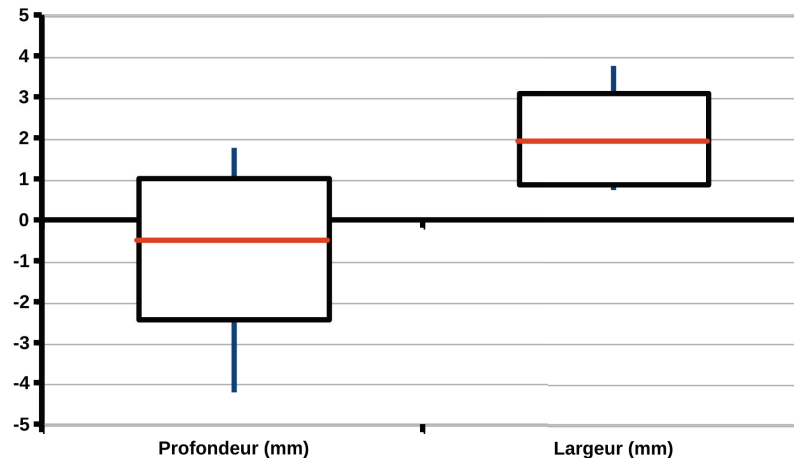


FIGURE 6.7 – Différence des longueurs mesurées par segmentation des photographies et des acquisitions d'élastographie passive. La mesure d'élastographie semble surestimer la largeur des lésions. Dans la longueur, elle est plus imprécise.

lésions thermiques dans le cœur.

Durant les expérimentations sur les babouins, il s'est avéré qu'avec des paramètres ultrasonores basés sur des insonifications continues, le ratio de lésions thermiques trouvées par IRM et élastographie par rapport au nombre de zones ciblées était faible. Nous avons avancé que, parmi plusieurs autres hypothèses, la faiblesse de cette réussite pouvait être due à l'impact du mouvement sur l'élévation de la température dans la zone cible. Par simulation, nous avons pu voir qu'en effet le mouvement diminuait fortement la température maximale atteinte par les tissus. Ainsi, l'expérimentation décrite dans ce chapitre avait pour objectif de trouver des paramètres plus propices à la formation de lésions thermiques. Pour l'objectiver, il était alors nécessaire d'utiliser un modèle ayant des caractéristiques proches d'un cœur *in vivo*, mais n'ayant pas les inconvénients et les contraintes du babouin. La procédure de Langendorff permet d'obtenir des cœurs explantés et isolés qui conservent un fonctionnement physiologique et biomécanique proche de l'*in vivo*. Ce modèle est utilisé couramment en biologie et en pharmacie pour les études sur cet organe [123]. Par conséquent, son utilisation permettrait à l'étude de conserver le mouvement et la perfusion du cœur, tout en étant dans un système contrôlé et simple, ce qui nous affranchirait particulièrement des barrières acoustiques que sont les bronches et la trachée.

Dans notre expérimentation, nous avons en premier lieu appliqué les paramètres ultrasonores utilisés pour les babouins (insonification continue à 9 W.cm^{-2}). Sur toutes les insonifications qui ont été produites, une seule a permis de générer une lésion. Aucune n'a été observable par IRM. Ce faible taux de réussite peut être mise en parallèle avec celui obtenu sur les babouins et nous conforte dans notre hypothèse de l'effet du mouvement sur la formation des lésions.

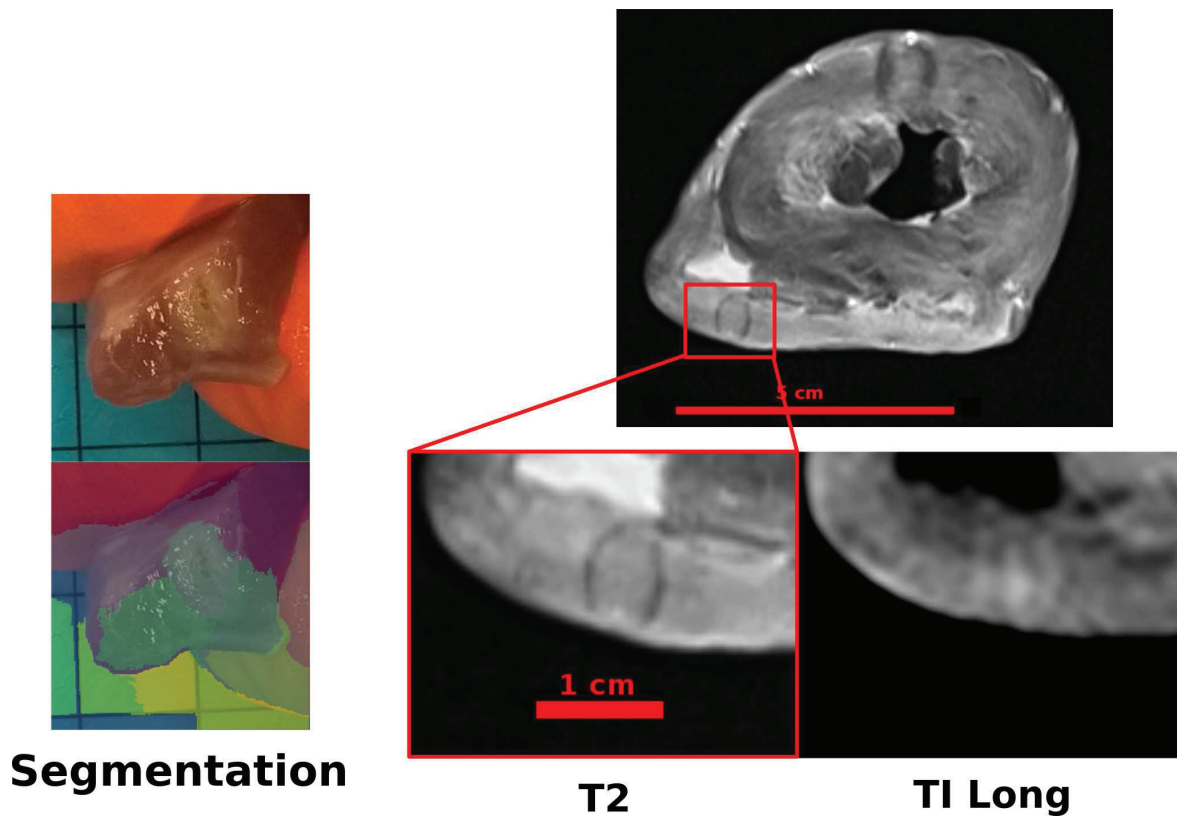


FIGURE 6.8 – Lésion obtenue dans le VD du cœur 5. Elle a été produite par une insonification de 5 min avec un rapport cyclique de 50%. Les imageries IRM montrent clairement la présence de la lésion.

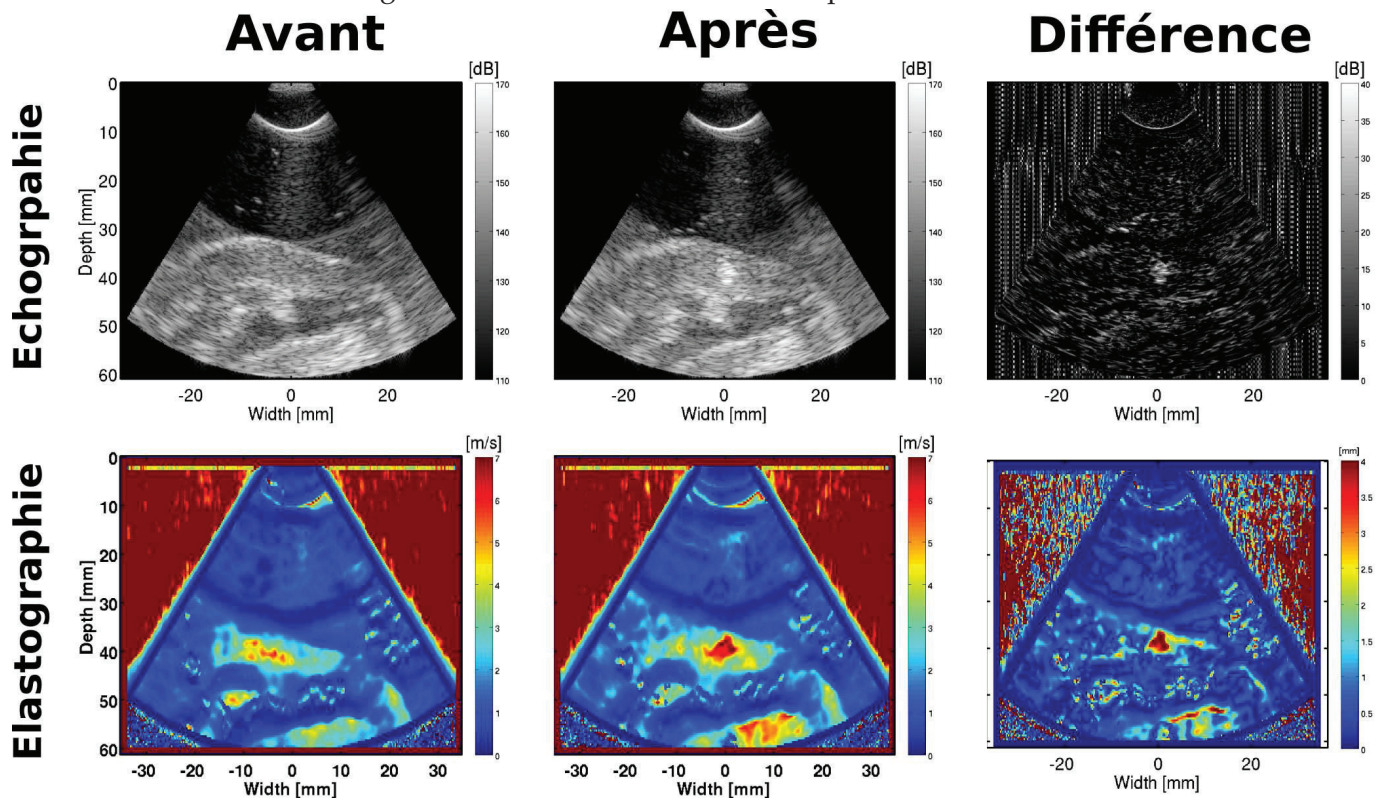


FIGURE 6.9 – Acquisition élastographique de la lésion ci-dessus. On peut voir qu’après l’ablation, une augmentation d’élasticité a lieu.

Pour augmenter la quantité de lésions, nous avons alors décidé de synchroniser l'insonification avec la diastole. Nous avons confirmé que cette configuration permettait tout d'abord de réduire considérablement l'élévation de température du transducteur de thérapie pendant un tir (cf. figure 6.4). Par conséquent, il était désormais possible d'insonifier notre zone d'intérêt sans pause nécessaire à la diminution de la température de la sonde ; le tir pouvait durer 5 minutes sans risque matériel. Cela permet tout d'abord de se passer du risque d'abaissement de température du tissu pendant cette pause. Ainsi, le tissu continue d'augmenter en température et finit nécessairement par atteindre le palier amenant à la lésion thermique. Nos mesures semblent confirmer cette explication : avec une intensité acoustique surfacique de $9,4 \text{ W.cm}^{-2}$, un rapport cyclique de 50% (synchronisation avec la diastole) et une insonification de 5 min, 2 lésions ont été créées sur 5 zones ciblées. Néanmoins, l'objectif principal est d'arriver à la formation systématique de lésions. L'autre avantage à la diminution de l'échauffement de la sonde est qu'il est désormais possible d'augmenter considérablement l'intensité acoustique maximale délivrable en surface du transducteur. Une montée de dose a montré, qu'à partir de $12,9 \text{ W.cm}^{-2}$ avec des tirs de 5 minutes, la formation de lésions thermiques devenait systématique dans le myocarde. Nous avons aussi commencé à montrer un début d'étude de dosimétrie dans le cœur 5 en regardant, dans des conditions identiques (ventricule gauche), l'effet du temps d'exposition sur la formation des lésions. Après 3 min d'insonification, il a été possible de voir la lésion obtenue avec la pathologie. Mais c'est après 4 minutes que l'IRM a, elle, était capable de montrer une lésion. Finalement, il apparaît que la formation systématique d'une lésion thermique dans le myocarde peut être atteinte lorsque l'on utilise ces derniers paramètres d'insonifications.

A la différence de l'IRM, l'élastographie a uniquement été testée sur les deux derniers cœurs. Cette modalité a permis d'obtenir sur les toutes acquisitions faites, une cartographie précise des élasticités des tissus. Même si pour l'instant il n'est pas possible de confirmer complètement les valeurs obtenues, elle a permis de démontrer la présence de 5 lésions thermiques sur les 6 trouvées par étude macroscopique. La présence de lésion a confirmée en évaluant l'augmentation d'élasticité qui doit être supérieure à 1,7 (cf. chapitre 2 et 3).

Nous pouvons en conclure que l'élastographie est adaptée pour confirmer ou infirmer la présence de lésion dans le myocarde. De plus, un début de réponse semble aussi montrer que ces deux modalités seraient sensibles à l'intensité des lésions. Nous pouvons poser l'hypothèse que les lésions n'étant pas suffisamment marquées puissent ne pas être visibles par IRM ou élastographie. Toutefois, cette hypothèse demande à être confirmée grâce à une étude dosimétrique plus complète.

Cette étude comporte plusieurs questions sur les limitations techniques. Tout d'abord, on peut discuter le modèle utilisé. En effet, bien que celui-ci conserve une perfusion et une contraction, cette dernière n'est pas totalement identique à celle du cœur. Effectivement, dans notre modèle, l'arrivée de la solution tampon se fait à travers l'aorte et perfuse le cœur dans le sens inverse. Ceci a pour effet d'avoir une pression restreinte au ventricule gauche, laissant le droit sans pression interne. Ceci

peut changer la biomécanique cardiaque. Le cœur isolé avec les quatre chambres complètement fonctionnelles est un modèle pouvant répondre de façon encore plus fiable à ces questions, mais se révèle bien plus difficile à mettre en place [124]. Toutefois, le modèle de Langendorff est couramment utilisé en recherche, car il reste l'un des rares disponible conservant un fonctionnement physiologique (inflammation, nécrose, électrophysiologie, etc.) [124][125].

La seconde limitation de notre étude est la méthode utilisée pour générer des ondes de cisaillement. En effet, dans l'élastographie passive, aucune source extérieure de génération d'onde n'est nécessaire. Or, lors de notre expérimentation, un pot vibrant a été utilisé pour augmenter la quantité d'ondes présente dans le cœur. En effet, à notre connaissance, aucune étude n'a montré la présence naturelle d'onde de cisaillement dans le modèle de Langendorff. Toutefois, certains travaux montrent que ces ondes prennent notamment source dans l'ouverture et la fermeture des valves cardiaques [85]. Dans notre cœur isolé, ce fonctionnement existe, mais n'est pas complètement identique. Une étude plus approfondie permettrait d'analyser l'utilisation de ce modèle vis-à-vis de son comportement fréquentiel (présence d'onde de cisaillement par exemple).

6.5 Conclusion

Dans cette expérimentation, nous avons optimisé les paramètres ultrasonores pour l'obtention systématique des lésions dans un cœur battant. Ces paramètres nous prouvent qu'il est possible d'utiliser ce type de sonde pour produire des lésions intenses. De plus, nous avons montré qu'en accumulant les lésions, il était possible d'obtenir des lésions transmursales d'une taille importante. Cette expérimentation a confirmé que le mouvement a pris une part importante dans le faible taux de réussite de l'expérimentation *in vivo*. Pour finir, nous avons montré que les modalités élastographique étaient bien adaptées à l'étude des lésions dans le cœur. À partir de ces points, nous pensons que la prochaine étape est l'utilisation de ces nouveaux paramètres dans une nouvelle série d'expérimentations *in vivo* prenant en compte les nouveaux paramètres ultrasonores.

Chapitre 7

Conclusion générale

Les travaux présentés portaient sur l'ablation thermique d'arythmies cardiaques grâce aux HIFU par l'abord transœsophagien. L'objectif de ce manuscrit était de :

Développer et démontrer une procédure complète de la création de lésions thermiques dans le myocarde par l'abord transœsophagien.

Le prototype de notre étude consiste en un endoscope avec à sa tête une combinaison d'un transducteur de thérapie HIFU et d'une pastille échographique. Cette configuration a permis de faire un traitement guidé par échographie et avait précédemment été testée *in vitro* et *in vivo*. Afin de répondre à notre objectif, plusieurs travaux ont été menés et fait l'objet d'une partie respective.

Nous avons proposé d'utiliser l'élastographie passive comme moyen de suivi du traitement thermique peropératoire. L'élastographie comme moyen de suivi de lésions thermiques HIFU était déjà connue et publiée dans la littérature. Toutefois, les techniques utilisées concernaient, à notre connaissance, uniquement l'élastographie par force de radiation. Nous avons démontré que l'élastographie passive est une bonne candidate pour le suivi des lésions thermiques en la testant tout d'abord dans un modèle simple de gel thermosensible, puis dans des tissus *in vitro*. L'utilisation d'une telle technique sur un organe complexe tel que le cœur a soulevé plusieurs questions quant à l'influence du mouvement sur celle-ci. Nous avons alors montré, sur un modèle calibré, que le mouvement pouvait affecter la mesure et diminuer la qualité de l'image d'élasticité produite. Nous avons aussi décrit et évalué trois méthodes permettant de neutraliser ces effets. La combinaison du filtrage passe-haut temporel et de la compensation de mouvement par recalage améliore le plus la qualité des images. Cependant, cette méthode est lourde à mettre en place et ne peut pas toujours être appliquée. Pour les expérimentations suivantes, la synchronisation avec les phases sans mouvement est la plus adaptée, car elle permet une mesure systématique d'élastographie en présence d'ondes de cisaillement.

Ensuite, nous avons mené une série d'études précliniques *in vivo* dans la continuité de celles menées avant cette thèse. En effet, bien que ces expérimentations *in vivo* sur modèle porcin ont permis d'affirmer que l'abord transœsophagien était correct, les limitations rencontrées ont souligné le besoin de travailler sur un modèle anatomiquement proche de l'humain. À partir d'une étude préliminaire à la

procédure d'ablation thermique, nous avons démontré que le babouin était un modèle animal adéquat pour les expérimentations HIFU transœsophagiennes. Chez le babouin mâle de 30 kg, la structure œsophagienne, ainsi que la configuration cœur-poumons-œsophage, est suffisamment proche de l'homme pour permettre la viabilité de la procédure interventionnelle. Grâce à ces similarités avec l'humain, un certain nombre de régions ont été choisies pour être lésées. La procédure d'ablation thermique a été menée sur une cohorte de trois individus. Elle s'est déroulée sur 48 h avec l'intervention à proprement parler, suivie le lendemain par une analyse IRM. Les expérimentations *in vivo* sur babouins ont démontré l'innocuité clinique de la procédure. Nous avons montré qu'une procédure d'ablation thermique par HIFU transœsophagien était cliniquement possible avec un modèle de babouin, et ceci sans endommager mécaniquement ou thermiquement l'œsophage. Les résultats ont amené à considérer la modification des paramètres ultrasonores à utiliser en conséquence.

Les modèles de simulations existantes, que ce soit statique ou dynamique, sont pour l'instant toujours restés trop simples et n'ont pas permis d'évaluer l'influence du mouvement sur la formation des lésions thermiques dans le cœur. Nous avons développé dans ce manuscrit un nouveau modèle de simulation à partir de l'équation de la BHTE de Pennes en l'adaptant à une grille déformable. Grâce à celui-ci, nous avons pu montrer que les mouvements cardiaques diminuaient drastiquement l'élévation de la température produite par une insonification ultrasonore. Ce mouvement avait aussi pour effet de déformer la répartition de l'énergie, dégradant la précision du traitement.

Les résultats obtenus par simulation ont montré que le mouvement influençait fortement la formation des lésions thermiques. Pour améliorer le traitement thermique, les paramètres ultrasonores ont été optimisés sur un modèle de cœur battant isolé et perfusé grâce à la procédure de Langendorff. Ces paramètres nous prouvent qu'il est possible d'utiliser ce type de sonde pour produire des lésions intenses. De plus, nous avons montré qu'en accumulant les lésions, il était possible d'en obtenir des transmurales. Cette expérimentation a confirmé que le mouvement a pris une part importante dans le faible taux de réussite *in vivo*. Pour finir, nous avons montré que les modalités d'imagerie IRM et élastographique étaient bien adaptées à l'étude des lésions dans le cœur.

Les résultats obtenus au cours de cette thèse montrent la faisabilité de notre approche pour la création de lésions thermiques dans des cœurs battants. Toutefois, les études précliniques doivent être complétées avant que notre projet puisse atteindre les essais sur l'homme. Plusieurs points sont encore à explorer avant d'y arriver. Tout d'abord, du point de vue du prototype, celui utilisé ici bien qu'il fut un grand pas possède certaines faiblesses encore aujourd'hui : l'insertion de la sonde, le repérage anatomique et la puissance pouvant être délivrée par le transducteur de thérapie. Les deux premiers points concernent en priorité la manipulation de la sonde par le praticien. L'insertion de la sonde avait pu être faite sur tous les animaux, mais

à cause de la variabilité biologique de l'œsophage, une sonde plus étroite diminuerait encore les risques engendrés par la procédure. Le repérage anatomique doit être amélioré afin d'augmenter encore plus la fiabilité de la visée. Tous ces points seront abordés dans la suite de notre projet, financé par l'ANR. Elle portera sur l'amélioration des capacités techniques de la sonde et la finalisation des essais précliniques.

Annexe A

Analyse de déformation : Recalage d'images

A.1 Principes

Le recalage d'image est une technique de traitement d'image usuellement utilisée dans l'imagerie médicale. Les images utilisées peuvent venir de modalités diverses, comme les échographes, les IRM, les CT-scan, et peuvent être à deux, trois ou quatre dimensions (temps). L'objectif de cette technique est de faire correspondre spatialement deux images venant d'une même modalité d'acquisition ou non (mono/multi-modale).

Selon le manuel d'elastix [126], un framework de recalage d'image basée sur ITK (Kitware, Inc., New York, USA), le processus du recalage se déroule comme suit. Les deux images recalées sont appelées image mobile $I_M(x)$ et image fixe $I_F(x)$ et peuvent être de dimensions différentes. Le recalage est le problème de trouver un déplacement $u(x)$ qui donne $I_M(x + u(x))$ aligné spatialement avec $I_F(x)$. On peut aussi considérer une déformation $T(x) = x + u(x)$. Celle-ci est un champ de déformation représentant la déformation de l'image fixe vers l'image mobile.

Le processus de recalage, schématisé dans la figure A.2, se déroule comme suit :

- Un nombre de points prédéfinis sont sélectionnés dans l'image fixe par l'échantillonneur.
- Les points précédents peuvent se situer dans des zones en-dehors des positions de voxel de l'image mobile. Pour pouvoir comparer, l'interpolateur va estimer la valeur possible à cette coordonnée.

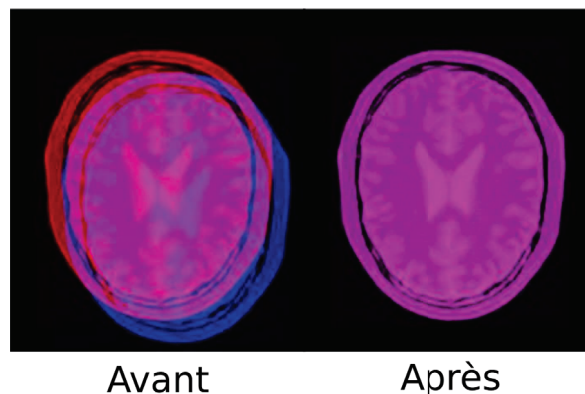


FIGURE A.1 – Exemple de recalage d'image obtenues par IRM.

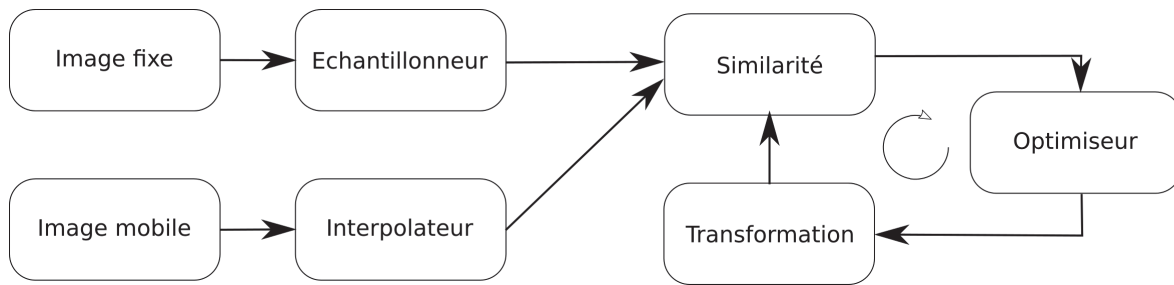


FIGURE A.2 – Algorithme de recalage.

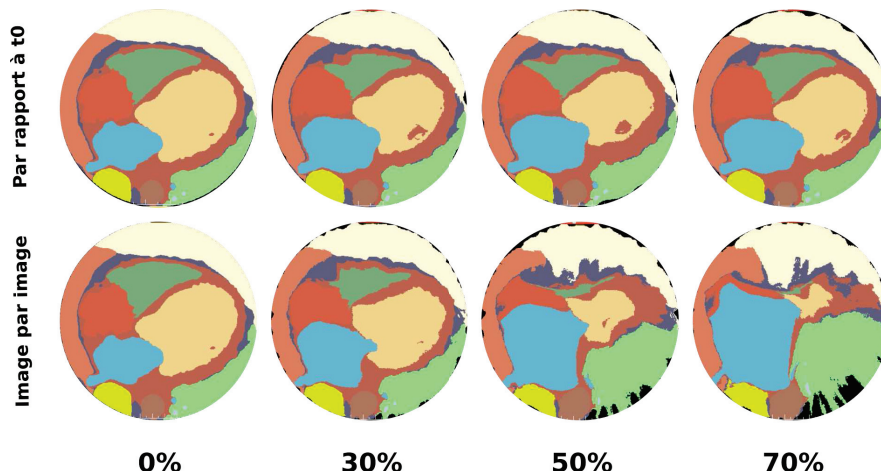


FIGURE A.3 – Effet du choix de l'image fixe de référence.

- Les points échantillonnés dans l'image fixe et les points interpolés dans l'image mobile sont comparés par un terme de similarité.
- L'**optimiseur** va alors chercher la **transformation** minimisant ou maximisant le terme de similarité.

A.2 Déformation du coeur

Les choix des recalages ont été fait afin d'en ressortir une déformation cardiaque exacte. Toutes les déformations ont été calculées par rapport à l'instant 0 du cycle cardiaque. En effet, l'étude de déformation entre chaque phase du cycle accumule les erreurs d'estimations et peut être visible figure [A.3](#).

A.2.1 Transformation

Pour représenter les déformations cardiaques, il est nécessaire d'avoir un type de transformation non-rigide. De plus, un déplacement plus global peut avoir lieu entre chaque phase. Ainsi, deux types de transformations sont fait :

- Affine : Homotétie et translation pour corriger les déplacements rigides et globales pouvant avoir lieu entre les deux phases.
- B-spline : Transformation non-rigide selon une équation polynomial cubique.

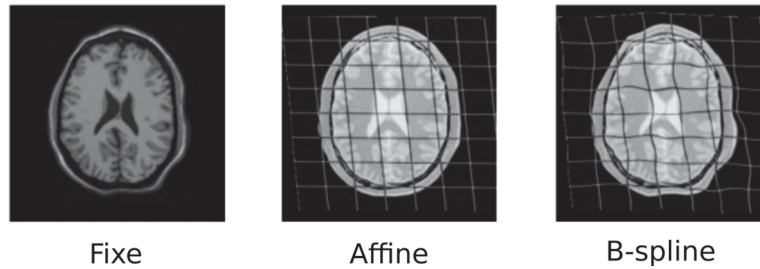


FIGURE A.4 – Types de transformations.

A.2.2 Paramètres

Voici les fichiers paramètres utilisés pour l'utilisation d'elastix :

Recalage rigide

fichier.txt

```
//
FixedInternalImagePixelType "float"
FixedImageDimension 2
MovingInternalImagePixelType "float"
MovingImageDimension 2

//
Registration "MultiResolutionRegistration"
FixedImagePyramid "FixedRecursiveImagePyramid"
MovingImagePyramid "MovingRecursiveImagePyramid"
Interpolator "BSplineInterpolator"
Metric "AdvancedMeanSquares"
Optimizer "AdaptiveStochasticGradientDescent"
ResampleInterpolator "FinalBSplineInterpolator"
Resampler "DefaultResampler"
Transform "AffineTransform"

//
// Total number of resolutions
NumberOfResolutions 5
ImagePyramidSchedule 16 16 16 8 8 8 4 4 4 2 2 2 1 1 1

//
AutomaticScalesEstimation "true"
AutomaticTransformInitialization "true"
HowToCombineTransforms "Compose"

//
// Maximum number of iterations in each resolution level:
MaximumNumberOfIterations 2000
```

```

AutomaticParameterEstimation "true"
UseAdaptiveStepSizes "true"

//

//
WriteTransformParametersEachIteration "false"
WriteTransformParametersEachResolution "true"
WriteResultImageAfterEachResolution "false"
WriteResultImage "true"
ResultImageFormat "nii.gz"
ShowExactMetricValue "false"
ErodeMask "false"
UseDirectionCosines "true"

//
//Number of spatial samples used to compute the mutual information in each resolution level:
ImageSampler "RandomCoordinate"
NumberOfSpatialSamples 2000
NewSamplesEveryIteration "true"
UseRandomSampleRegion "false"
MaximumNumberOfSamplingAttempts 5

//
//Order of B-Spline interpolation used in each resolution level:
BSplineInterpolationOrder 1

//Order of B-Spline interpolation used for applying the final deformation:
FinalBSplineInterpolationOrder 3

//Default pixel value for pixels that come from outside the picture:
DefaultPixelValue 0

```

Recalage élastique

fichier.txt

```

//
FixedInternalImagePixelFormat "float"
FixedImageDimension 3
MovingInternalImagePixelFormat "float"
MovingImageDimension 3

//
Registration "MultiResolutionRegistration"
FixedImagePyramid "FixedRecursiveImagePyramid"
MovingImagePyramid "MovingRecursiveImagePyramid"
Interpolator "BSplineInterpolator"

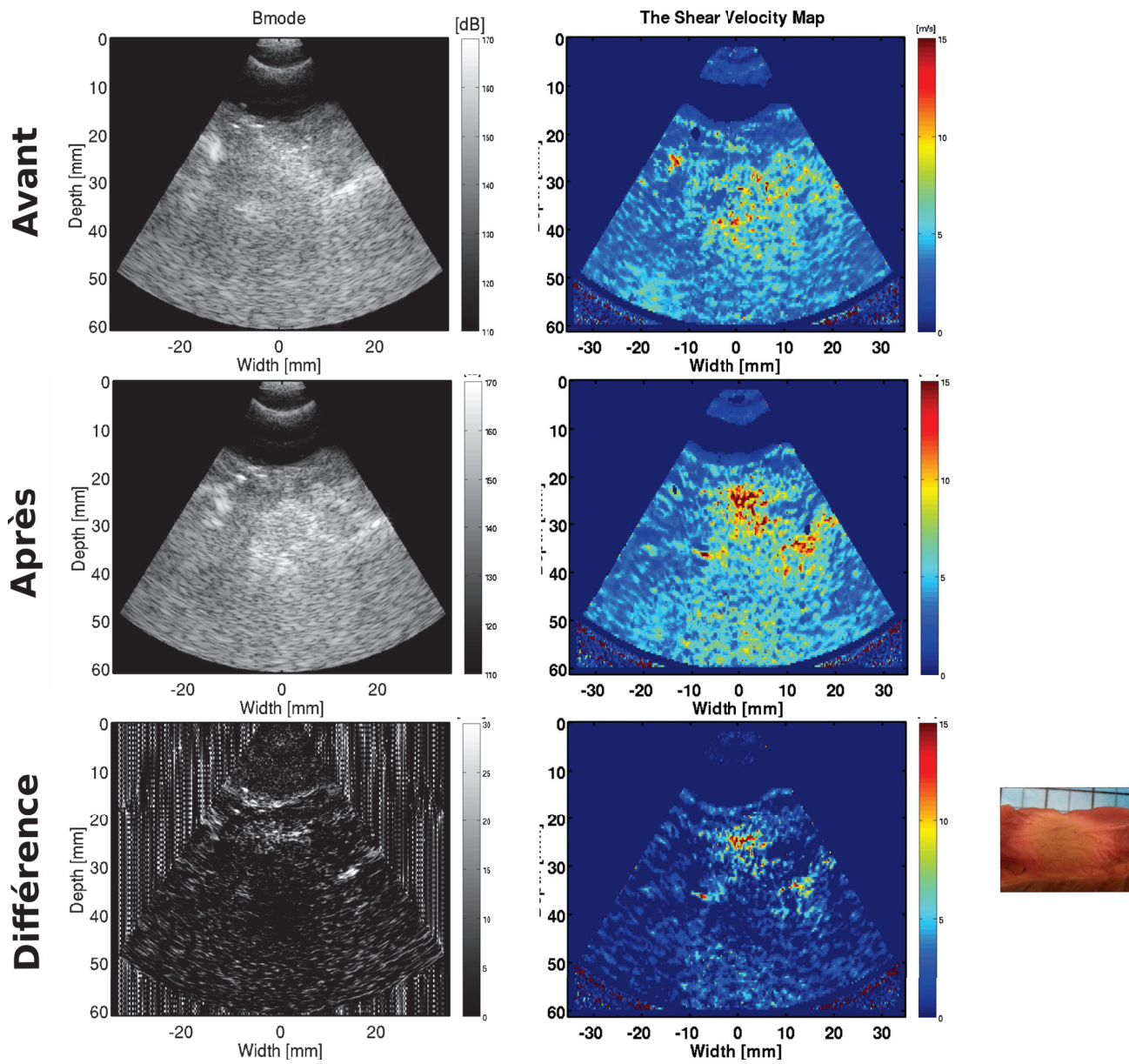
```

```
Metric "AdvancedMeanSquares"  
//Metric "AdvancedMattesMutualInformation"  
Optimizer "AdaptiveStochasticGradientDescent"  
ResampleInterpolator "FinalBSplineInterpolator"  
Resampler "DefaultResampler"  
Transform "BSplineTransform"  
  
//  
// Total number of resolutions  
NumberOfResolutions 5  
ImagePyramidSchedule 4 4 4 3 3 3 2 2 2 1 1 1 1 1 1  
  
//  
//FinalGridSpacingInPhysicalUnits 5.0 5.0 5.0  
FinalGridSpacingInPhysicalUnits 3.0 3.0 3.0  
GridSpacingSchedule 16.0 8.0 4.0 2.0 1.0  
HowToCombineTransforms "Compose"  
  
//  
// Maximum number of iterations in each resolution level:  
MaximumNumberOfIterations 2000  
  
AutomaticParameterEstimation "true"  
UseAdaptiveStepSizes "true"  
  
//  
// Just using the default values for the NC metric  
  
//  
WriteTransformParametersEachIteration "false"  
WriteTransformParametersEachResolution "true"  
WriteResultImageAfterEachResolution "false"  
WritePyramidImagesAfterEachResolution "false"  
WriteResultImage "true"  
ResultImageFormat "nii.gz"  
  
ShowExactMetricValue "false"  
ErodeMask "false" "false" "false" "false" "false"  
UseDirectionCosines "true"  
  
//  
//Number of spatial samples used to compute the mutual information in each resolution  
ImageSampler "RandomCoordinate"  
NumberOfSpatialSamples 2000  
NewSamplesEveryIteration "true"  
UseRandomSampleRegion "false"  
SampleRegionSize 50.0 50.0 50.0  
MaximumNumberOfSamplingAttempts 50
```

```
//  
//Order of B-Spline interpolation used in each resolution level:  
BSplineInterpolationOrder 1  
  
//Order of B-Spline interpolation used for applying the final deformation:  
FinalBSplineInterpolationOrder 0  
  
//Default pixel value for pixels that come from outside the picture:  
DefaultPixelValue 0
```

Annexe B

Lésion thermique dans du myocarde de porc



Bibliographie

- [1] D. MOZAFFARIAN, E. J. BENJAMIN, A. S. GO, D. K. ARNETT, M. J. BLAHA, M. CUSHMAN, S. DE FERRANTI, J. P. DESPRÉS, H. J. FULLERTON, V. J. HOWARD, M. D. HUFFMAN, S. E. JUDD, B. M. KISSELA, D. T. LACKLAND, J. H. LICHTMAN, L. D. LISABETH, S. LIU, R. H. MACKEY, D. B. MATCHAR, D. K. MCGUIRE, E. R. MOHLER, C. S. MOY, P. MUNTNER, M. E. MUSSOLINO, K. NASIR, R. W. NEUMAR, G. NICHOL, L. PALANIAPPAN, D. K. PANDEY, M. J. REEVES, C. J. RODRIGUEZ, P. D. SORLIE, J. STEIN, A. TOWFIGHI, T. N. TURAN, S. S. VIRANI, J. Z. WILLEY, D. WOO, R. W. YEH et M. B. TURNER, *Heart disease and stroke statistics-2015 update : A report from the American Heart Association*, 4. 2015, t. 131, e29–e39. DOI : [10.1161/CIR.000000000000152](https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000152).
- [2] M. F. PIEPOLI et . HOES, « 2016 european guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice », *European Heart Journal*, t. 37, n° 29, p. 2315–2381, 2016. DOI : [10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106).
- [3] M. TANTER et M. FINK, « Ultrafast imaging in biomedical ultrasound », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, t. 61, n° 1, p. 102–119, 2014. DOI : [10.1109/TUFFC.2014.6689779](https://doi.org/10.1109/TUFFC.2014.6689779).
- [4] M. CIKES, L. TONG, G. R. SUTHERLAND et J. D’HOOGE, « Ultrafast cardiac ultrasound imaging : technical principles, applications, and clinical benefits », *JACC : Cardiovascular Imaging*, t. 7, n° 8, p. 812–823, 2014. DOI : [10.1016/j.jcmg.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.06.004).
- [5] W. D. O’BRIEN JR, « Assessing the risks for modern diagnostic ultrasound imaging », *Japanese journal of applied physics*, t. 37, p. 2781–2788, 1998.
- [6] G. TER HAAR, « Ultrasonic imaging : safety considerations. », *Interface focus*, t. 1, n° 4, p. 686–97, 2011, ISSN : 2042-8901. DOI : [10.1098/rsfs.2011.0029](https://doi.org/10.1098/rsfs.2011.0029).
- [7] G. ter HAAR, « Hifu tissue ablation : concept and devices », in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, t. 880, 2016, p. 3–20. DOI : [10.1007/978-3-319-22536-4_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22536-4_1).
- [8] J. E. SONESON et M. R. MYERS, « Thresholds for nonlinear effects in high-intensity focused ultrasound propagation and tissue heating », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, t. 57, n° 11, p. 2450–2459, 2010. DOI : [10.1109/TUFFC.2010.1711](https://doi.org/10.1109/TUFFC.2010.1711).
- [9] S. A. SAPARETO et W. C. DEWEY, « Thermal dose determination in cancer therapy », *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, t. 10, n° 6, p. 787–800, 1984. DOI : [10.1016/0360-3016\(84\)90379-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90379-1).

- [10] M. MALLORY, E. GOGINENI, G. C. JONES, L. GREER et C. B. SIMONE, *Therapeutic hyperthermia : the old, the new, and the upcoming*, 2016. DOI : [10.1016/j.critrevonc.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.08.003).
- [11] E. A. BRUJAN, T. IKEDA et Y. MATSUMOTO, « On the pressure of cavitation bubbles », *Experimental Thermal and Fluid Science*, t. 32, n° 5, p. 1188–1191, 2008. DOI : [10.1016/j.expthermflusci.2008.01.006](https://doi.org/10.1016/j.expthermflusci.2008.01.006).
- [12] J. ROOZE, E. V. REBROV, J. C. SCHOUTEN et J. T. F. KEURENTJES, *Dissolved gas and ultrasonic cavitation - a review*, 2013. DOI : [10.1016/j.ultsonch.2012.04.013](https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2012.04.013).
- [13] T. G. LEIGHTON, « The acoustic bubble », *The Journal of the Acoustical Society of America*, t. 96, p. 2616, 1994. DOI : [10.1121/1.410082](https://doi.org/10.1121/1.410082).
- [14] V. KHOKHLOVA, J. FOWLKES, W. ROBERTS, G. SCHADE, Z XU, T. KHOKHLOVA, T. HALL, A. MAXWELL, Y. WANG et C. CAIN, « Histotripsy methods in mechanical disintegration of tissue : toward clinical applications », t. 33, n° 4, p. 395–401, 2015. DOI : [10.1038/nbt.3121](https://doi.org/10.1038/nbt.3121).ChIP-nexus.
- [15] S. K. HUANG et J. M. J. M. MILLER, *Catheter ablation of cardiac arrhythmias*. 2014, ISBN : 9780323244299.
- [16] J. P. JOSEPH et K. RAJAPPAN, « Radiofrequency ablation of cardiac arrhythmias : past, present and future », *Qjm*, t. 105, n° 4, p. 303–314, 2012. DOI : [10.1093/qjmed/hcr189](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr189).
- [17] M. DUBUC, P. KHAIRY, A. RODRIGUEZ-SANTIAGO, M. TALAJIC, J.-C. TARDIF, B. THIBAUT et D. ROY, « Catheter cryoablation of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation : a novel technology for ablation of cardiac arrhythmias. », *Journal of cardiovascular electrophysiology*, t. 12, n° 4, p. 439–444, 2001.
- [18] K. HYNYNEN, J. DENNIE, J. E. ZIMMER, W. N. SIMMONS, D. S. HE, F. I. MARCUS et M. AGUIRRE, « Cylindrical ultrasonic transducers for cardiac catheter ablation », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, t. 44, n° 2, p. 144–151, 1997. DOI : [10.1109/10.552244](https://doi.org/10.1109/10.552244).
- [19] M. CARIAS et K. HYNYNEN, « The evaluation of steerable ultrasonic catheters for minimally invasive mri-guided cardiac ablation », *Magnetic Resonance in Medicine*, t. 72, n° 2, p. 591–598, 2014. DOI : [10.1002/mrm.24945](https://doi.org/10.1002/mrm.24945).
- [20] H. NAKAGAWA, M. ANTZ, T. WONG, B. SCHMIDT, S. ERNST, F. OUYANG, T. VOGTMANN, R. WU, K. YOKOYAMA, D. LOCKWOOD, S. S. PO, K. J. BECKMAN, D. W. DAVIES, K. H. KUCK et W. M. JACKMAN, « Initial experience using a forward directed, high-intensity focused ultrasound balloon catheter for pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation », *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, t. 18, n° 2, p. 136–144, 2007. DOI : [10.1111/j.1540-8167.2006.00715.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00715.x).

- [21] M. HAÏSSAGUERRE, P. JAÏS, D. C. SHAH, A. TAKAHASHI, M. HOCINI, G. QUINIOU, S. GARRIGUE, A. LE MOUROUX, P. LE MÉTAYER et J. CLÉMENTY, « Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins », *New England Journal of Medicine*, t. 339, n° 10, p. 659–666, 1998. DOI : [10.1056/NEJM199809033391003](https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003).
- [22] K. NEVEN, B. SCHMIDT, A. METZNER, K. OTOMO, D. NUYENS, T. DE POTTER, K. R. JULIAN CHUN, F. OUYANG, K.-H. H. KUCK, K. R. J. CHUN, F. OUYANG et K.-H. H. KUCK, « Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound », *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, t. 3, n° 3, p. 260–265, 2010. DOI : [10.1161/CIRCEP.109.922930](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.922930).
- [23] B. BORCHERT, T. LAWRENZ, B. HANSKY et C. STELLBRINK, « Lethal atrioesophageal fistula after pulmonary vein isolation using high-intensity focused ultrasound (hifu) », *Heart Rhythm*, t. 5, n° 1, p. 145–148, 2008. DOI : [10.1016/j.hrthm.2007.08.023](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.08.023).
- [24] J. S. KORUTH, C. SCHNEIDER, B. AVITALL, L. RIBEIRO, S. DUKKIPATI, G. P. WALCOTT, P. PHILLIPS, H. T. MCELDERY et V. Y. REDDY, « Pre-clinical investigation of a low-intensity collimated ultrasound system for pulmonary vein isolation in a porcine model », *JACC : Clinical Electrophysiology*, t. 1, n° 4, p. 306–314, 2015. DOI : [10.1016/j.jacep.2015.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.011).
- [25] J. NINET, X. ROQUES, R. SEITELBERGER, C. DEVILLE, J. L. POMAR, J. ROBIN, O. JEGADEN, F. WELLENS, E. WOLNER, C. VEDRINNE, R. GOTTARDI, J. ORRIT, M.-A. BILLES, D. A. HOFFMANN, J. L. COX et G. L. CHAMPSAUR, « Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound : results of a multicenter trial. », *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, t. 130, n° 3, p. 803–9, 2005. DOI : [10.1016/j.jtcvs.2005.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.05.014).
- [26] S. MITNOVETSKI, A. A. ALMEIDA, J. GOLDSTEIN, A. W. PICK et J. A. SMITH, « Epicardial high-intensity focused ultrasound cardiac ablation for surgical treatment of atrial fibrillation », *Heart Lung and Circulation*, t. 17, n° 1, p. 28–31, 2009. DOI : [10.1016/j.hlc.2008.08.003](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2008.08.003).
- [27] M. PIZON, N. FRIEDEL, M. FREUNDT, M. WEYAND et R. FEYRER, « Impact of epicardial ablation of concomitant atrial fibrillation on atrial natriuretic peptide levels and atrial function in 6 months follow-up : does preoperative anp level predict outcome of ablation ? », *J Cardiothorac Surg*, t. 8, n° 1, p. 218, 2013. DOI : [10.1186/1749-8090-8-218](https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-218).
- [28] A. J. CAMM et K. et AL., « Guidelines for the management of atrial fibrillation », *European Heart Journal*, t. 31, n° 19, p. 2369–2429, 2010. DOI : [10.1093/eurheartj/ehq278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278).
- [29] P. KIRCHHOF et e. a. BENUSSI, « 2016 esc guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacts », *Europace*, t. 18, n° 11, p. 1609–1678, 2016, ISSN : 15322092. DOI : [10.1093/europace/euw295](https://doi.org/10.1093/europace/euw295).

- [30] B. NAZER, V. SALGAONKAR, C. J. DIEDERICH, P. D. JONES, S. DUGGIRALA, Y. TANAKA, B. NG, R. SIEVERS et E. P. GERSTENFELD, « Epicardial catheter ablation using high-intensity ultrasound : validation in a swine model », *Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology*, t. 8, n° 6, p. 1491–1497, 2015. DOI : [10.1161/CIRCEP.115.003547](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003547).
- [31] H. LEE, D. FRANCISCHELLI et N. B. SMITH, « Design of focused ultrasound array for non-invasive transesophageal cardiac ablation », p. 51–53, 2010.
- [32] E. CONSTANCIEL, W. A. N'DJIN, F. BESSIÈRE, F. CHAVRIER, D. GRINBERG, A. VIGNOT, P. CHEVALIER, J. Y. CHAPELON et C. LAFON, « 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 Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, t. 60, n° 9, p. 1868–1883, 2013. DOI : [10.1109/TUFFC.2013.2772](https://doi.org/10.1109/TUFFC.2013.2772).
- [33] X. YIN, L. M. EPSTEIN et K. HYNYNEN, « Noninvasive transesophageal cardiac thermal ablation using a 2-d focused, ultrasound phased array : a simulation study », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, t. 53, n° 6, p. 1138–1148, 2006. DOI : [10.1109/TUFFC.2006.1642512](https://doi.org/10.1109/TUFFC.2006.1642512).
- [34] S. PICHARDO et K. HYNYNEN, « New design for an endoesophageal sector-based array for the treatment of atrial fibrillation : a parametric simulation study », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, t. 56, n° 3, p. 600–612, 2009. DOI : [10.1109/TUFFC.2009.1076](https://doi.org/10.1109/TUFFC.2009.1076).
- [35] E. CONSTANCIEL, W. N'DJIN, F. BESSIÈRE, M. PIOCHE, P. CHEVALIER, J.-Y. CHAPELON et C. LAFON, « Ultrasound-guided transesophageal hifu exposures for atrial fibrillation treatment : first animal experiment », *IRBM*, t. 34, n° 4-5, p. 315–318, 2013. DOI : [10.1016/j.irbm.2013.07.002](https://doi.org/10.1016/j.irbm.2013.07.002).
- [36] F. BESSIERE, W. A. N'DJIN, E. E. C. COLAS, F. CHAVRIER, P. GREILLIER, J. J. Y. CHAPELON, P. CHEVALIER et C. LAFON, « Ultrasound-guided transesophageal high-intensity focused ultrasound cardiac ablation in a beating heart : a pilot feasibility study in pigs », *Ultrasound in Medicine and Biology*, t. 42, n° 8, p. 1848–1861, 2016. DOI : [10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.007).
- [37] S. BOBKOVA, L. GAVRILOV, V. KHOKHLOVA, A. SHAW et J. HAND, « A therapeutic random phased array », *Ultrasound in medicine & biology*, t. 36, n° 6, p. 888–906, 2011. DOI : [10.1016/j.ultrasmedbio.2010.03.007](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.03.007).
Focusing.
- [38] S. RONG, K. WOO, Q. ZHOU, Q. ZHU, Q. WU, Q. WANG, C. DENG, D. LIU, G. YANG, Y. JIANG, Z. WANG et J. HUANG, « Septal ablation induced by trans-thoracic high-intensity focused ultrasound in canines. », *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, t. 26, n° 10, p. 1228–34, 2013. DOI : [10.1016/j.echo.2013.06.020](https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.020).

- [39] Q. WU, Q. ZHOU, Q. ZHU, S. RONG, Q. WANG, R. GUO, C. DENG, D. LIU, G. YANG, Y. JIANG, Z. Z. Z. WANG, H. LEI, T.-C. C. HE, Z. Z. Z. WANG et J. HUANG, « Noninvasive cardiac arrhythmia therapy using high-intensity focused ultrasound (hifu) ablation », *International Journal of Cardiology*, t. 166, n° 2, e28–30, 2013. DOI : [10.1016/j.ijcard.2013.01.235](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.235).
- [40] V. A. KHOKHLOVA, J. B. FOWLKES, W. W. ROBERTS, G. R. SCHADE, Z. XU, T. D. KHOKHLOVA, T. L. HALL, A. D. MAXWELL, Y.-N. WANG et C. A. CAIN, « Histotripsy methods in mechanical disintegration of tissue : towards clinical applications », *Int J Hyperthermia*, t. 31, n° 2, p. 1464–5157, 2015. DOI : [10.3109/02656736.2015.1007538](https://doi.org/10.3109/02656736.2015.1007538).
- [41] A. D. MAXWELL, C. A. CAIN, T. L. HALL, J. B. FOWLKES et Z. XU, « Probability of cavitation for single ultrasound pulses applied to tissues and tissue-mimicking materials », *Ultrasound in Medicine and Biology*, t. 39, n° 3, p. 449–465, 2013. DOI : [10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.004](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.004).
- [42] Y.-N. WANG, T. KHOKHLOVA, M. BAILEY, J. H. HWANG et V. KHOKHLOVA, « Histological and biochemical analysis of mechanical and thermal bioeffects in boiling histotripsy lesions induced by high intensity focused ultrasound. », *Ultrasound in medicine & biology*, t. 39, n° 3, p. 424–38, 2013. DOI : [10.1016/j.ultrasmedbio.2012.10.012](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.10.012).
- [43] Z. XU, G. OWENS, D. GORDON, C. CAIN et A. LUDOMIRSKY, « Noninvasive creation of an atrial septal defect by histotripsy in a canine model », *Circulation*, t. 121, n° 6, p. 742–749, 2010. DOI : [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.889071](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.889071).
- [44] D. J. BARRON, M. D. KILBY, B. DAVIES, J. G. WRIGHT, T. J. JONES et W. J. BRAWN, « Hypoplastic left heart syndrome », *The Lancet*, t. 374, n° 9689, p. 551–564, 2009. DOI : [10.1016/S0140-6736\(09\)60563-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60563-8).
- [45] G. E. OWENS, R. M. MILLER, G. ENSING, K. IVES, D. GORDON, A. LUDOMIRSKY et Z. XU, « Therapeutic ultrasound to noninvasively create intracardiac communications in an intact animal model », *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, t. 77, n° 4, p. 580–588, 2011. DOI : [10.1002/ccd.22787](https://doi.org/10.1002/ccd.22787).
- [46] G. E. OWENS, R. M. MILLER, S. T. OWENS, S. D. SWANSON, K. IVES, G. ENSING, D. GORDON et Z. XU, « Intermediate-term effects of intracardiac communications created noninvasively by therapeutic ultrasound (histotripsy) in a porcine model », *Pediatric Cardiology*, t. 33, n° 1, p. 83–89, 2012. DOI : [10.1007/s00246-011-0094-6](https://doi.org/10.1007/s00246-011-0094-6).
- [47] O. VILLEMMAIN, W. KWIECINSKI, A. BEL, J. ROBIN, P. BRUNEVAL, B. ARNAL, M. TANTER, M. PERNOT et E. MESSAS, « Pulsed cavitation ultrasound for non-invasive chordal cutting guided by real-time 3d echocardiography », *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2016. DOI : [10.1093/ehjci/jew145](https://doi.org/10.1093/ehjci/jew145).
- [48] M. V. BADIWALA, S. VERMA et V. RAO, « Surgical management of ischemic mitral regurgitation », *Circulation*, t. 120, n° 13, p. 1287–1293, 2009. DOI : [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.836627](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.836627).

- [49] T. L. SZABO, *Diagnostic Ultrasound Imaging : Inside Out*. 2014, p. 549. DOI : [10.1055/s-2005-861725](https://doi.org/10.1055/s-2005-861725).
- [50] T. FAEZ, M. EMMER, K. KOOIMAN, M. VERSLUIS, A. VAN DER STEEN et N. DE JONG, « 20 years of ultrasound contrast agent modeling », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, t. 60, n° 1, p. 7–20, 2013. DOI : [10.1109/TUFFC.2013.2533](https://doi.org/10.1109/TUFFC.2013.2533).
- [51] E. STRIDE, « Physical principles of microbubbles for ultrasound imaging and therapy », *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, t. 36, p. 11–22, 2015. DOI : [10.1159/000366223](https://doi.org/10.1159/000366223).
- [52] J. R. LINDNER, « Microbubbles in medical imaging : current applications and future directions. », *Nature reviews. Drug discovery*, t. 3, n° 6, p. 527–32, 2004. DOI : [10.1038/nrd1417](https://doi.org/10.1038/nrd1417). adresse : <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1417>.
- [53] S. A. ROSENBERG, P. AEBERSOLD, K. CORNETTA, A. KASID, R. A. MORGAN, R. MOEN, E. M. KARSON, M. T. LOTZE, J. C. YANG, S. L. TOPALIAN, M. J. MERINO, K. CULVER, A. D. MILLER, R. M. BLAESE et W. F. ANDERSON, « Gene transfer into humans — immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction », *New England Journal of Medicine*, t. 323, n° 9, p. 570–578, 1990. DOI : [10.1056/NEJM199008303230904](https://doi.org/10.1056/NEJM199008303230904).
- [54] H. H. CHEN, P. N. MATKAR, K. AFRASIABI, M. A. KULISZEWSKI et H. LEONG-POI, « Prospect of ultrasound-mediated gene delivery in cardiovascular applications. », *Expert opinion on biological therapy*, t. 2598, n° April, p. 1–12, 2016. DOI : [10.1517/14712598.2016.1169268](https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1169268).
- [55] S. MITRAGOTRI, « Healing sound : the use of ultrasound in drug delivery and other therapeutic applications. », *Nature reviews. Drug discovery*, t. 4, n° 3, p. 255–260, 2005. DOI : [10.1038/nrd1662](https://doi.org/10.1038/nrd1662).
- [56] W. G. PITT, G. A. HUSSEINI et B. J. STAPLES, « Ultrasonic drug delivery—a general review. », *Expert opinion on drug delivery*, t. 1, n° 1, p. 37–56, 2004. DOI : [10.1517/17425247.1.1.37](https://doi.org/10.1517/17425247.1.1.37).
- [57] E. UNGER, T. PORTER, J. LINDNER et P. GRAYBURN, « Cardiovascular drug delivery with ultrasound and microbubbles », *Advanced Drug Delivery Reviews*, t. 72, p. 110–126, 2014. DOI : [10.1016/j.addr.2014.01.012](https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.01.012).
- [58] L. SUN, C. W. HUANG, J. WU, K. J. CHEN, S. H. LI, R. D. WEISEL, H. RAKOWSKI, H. W. SUNG et R. K. LI, « The use of cationic microbubbles to improve ultrasound-targeted gene delivery to the ischemic myocardium », *Biomaterials*, t. 34, n° 8, p. 2107–2116, 2013. DOI : [10.1016/j.biomaterials.2012.11.041](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.11.041).
- [59] D. L. MILLER, P. LI, D. GORDON et W. F. ARMSTRONG, « Histological characterization of microlesions induced by myocardial contrast echocardiography », *Echocardiography*, t. 22, n° 1, p. 25–34, 2005. DOI : [10.1111/j.0742-2822.2005.03184.x](https://doi.org/10.1111/j.0742-2822.2005.03184.x).

- [60] A. W. HELDMAN, K. C. WU, T. P. ABRAHAM et D. E. CAMERON, « Myectomy or alcohol septal ablation surgery and percutaneous intervention go another round. », *Journal of the American College of Cardiology*, t. 49, n° 3, p. 358–60, 2007. DOI : [10.1016/j.jacc.2006.10.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.029).
- [61] B. J. MARON et R. A. NISHIMURA, « Surgical septal myectomy versus alcohol septal ablation », *Circulation*, t. 130, n° 18, p. 1617–1624, 2014. DOI : [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011580](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011580).
- [62] D. L. MILLER, P. LI, C. DOU, D. GORDON, C. A. EDWARDS et W. F. ARMSTRONG, « Influence of contrast agent dose and ultrasound exposure on cardiomyocyte injury induced by myocardial contrast echocardiography in rats. », *Radiology*, t. 237, n° 1, p. 137–143, 2005. DOI : [10.1148/radiol.2371041467](https://doi.org/10.1148/radiol.2371041467).
- [63] Y. I. ZHU, D. L. MILLER, C. DOU, X. LU et O. D. KRIPFGANS, « Quantitative assessment of damage during mcet : a parametric study in a rodent model », *Journal of Therapeutic Ultrasound*, t. 3, n° 1, p. 18, 2015. DOI : [10.1186/s40349-015-0039-2](https://doi.org/10.1186/s40349-015-0039-2).
- [64] X. LU, D. L. MILLER, C. DOU, Y. I. ZHU, M. L. FABIILLI, G. E. OWENS et O. D. KRIPFGANS, « Maturation of lesions induced by myocardial cavitation-enabled therapy », *Ultrasound in Medicine and Biology*, p. 1–10, 2015. DOI : [10.1016/j.ultrasmedbio.2016.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.02.006).
- [65] K. DICKSTEIN et e. a. VARDAS, « 2010 focused update of esc guidelines on device therapy in heart failure », *European Heart Journal*, t. 31, n° 21, p. 2677–2687, 2010. DOI : [10.1093/eurheartj/ehq337](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq337).
- [66] R. B. VUKMIR, « Emergency cardiac pacing », *American Journal of Emergency Medicine*, t. 11, n° 2, p. 166–176, 1993, ISSN : 07356757. DOI : [10.1016/0735-6757\(93\)90113-P](https://doi.org/10.1016/0735-6757(93)90113-P).
- [67] D. DALECKI, C. H. RAEMAN et E. L. CARSTENSEN, « Effects of pulsed ultrasound on the frog heart : ii. an investigation of heating as a potential mechanism », *Ultrasound in Medicine and Biology*, t. 19, n° 5, p. 391–398, 1993. DOI : [10.1016/0301-5629\(93\)90058-V](https://doi.org/10.1016/0301-5629(93)90058-V).
- [68] D. DALECKI, B. B. KELLER, C. H. RAEMAN et E. L. CARSTENSEN, « Effects of pulsed ultrasound on the frog heart : i. thresholds for changes in cardiac rhythm and aortic pressure », *Ultrasound in Medicine and Biology*, t. 19, n° 5, p. 385–390, 1993. DOI : [10.1016/0301-5629\(93\)90057-U](https://doi.org/10.1016/0301-5629(93)90057-U).
- [69] A. R. KOHUT, C. VECCHIO, D. ADAM et P. A. LEWIN, « The potential of ultrasound in cardiac pacing and rhythm modulation », *Expert Review of Medical Devices*, t. 4440, n° August, 2016. DOI : [10.1080/17434440.2016.1217772](https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1217772).
- [70] F. MARQUET, P. BOUR, F. VAILLANT, S. AMRAOUI, R. DUBOIS, P. RITTER, M. HAÏSSAGUERRE, M. HOCINI, O. BERNUS et B. QUESSON, « Non-invasive cardiac pacing with image-guided focused ultrasound », *Scientific Reports*, 2016. DOI : [10.1038/srep36534](https://doi.org/10.1038/srep36534).

- [71] M. PERNOT, M. TANTER et M. FINK, « 3-d real-time motion correction in high-intensity focused ultrasound therapy. », *Ultrasound in medicine & biology*, t. 30, n° 9, p. 1239–49, 2004. DOI : [10.1016/j.ultrasmedbio.2004.07.021](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2004.07.021).
- [72] W. A. N'DJIN, J.-Y. CHAPELON et D. MELODELIMA, « An ultrasound image-based dynamic fusion modeling method for predicting the quantitative impact of in vivo liver motion on intraoperative hifu therapies : investigations in a porcine model. », *PloS one*, t. 10, n° 9, e0137317, 2015. DOI : [10.1371/journal.pone.0137317](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137317).
- [73] J. N. HILBERATH, D. A. OAKES, S. K. SHERNAN, B. E. BULWER, M. N. D'AMBRA et H. K. ELTZSCHIG, « Safety of transesophageal echocardiography », *Journal of the American Society of Echocardiography*, t. 23, n° 11, p. 1115–1127, 2010. DOI : [10.1016/j.echo.2010.08.013](https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.08.013).
- [74] É CONSTANCIEL, « Développement d'un applicateur transoesophagien à ultrasons focalisés de haute intensité à guidage échographique intégré pour le traitement de la fibrillation », thèse de doct., Université Claude Bernard Lyon I, 2014. adresse : <http://www.hal.inserm.fr/tel-00985628/>.
- [75] C. RAMANATHAN, R. N. GHANEM, P. JIA, K. RYU et Y. RUDY, « Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia », *Nature Medicine*, t. 10, n° 4, p. 422–428, 2004. DOI : [10.1038/nm1011](https://doi.org/10.1038/nm1011).
- [76] S. VAEZY, M. ANDREW, P. KACZKOWSKI et L. CRUM, « Image-guided acoustic therapy », *Annu Rev Biomed Eng*, t. 3, n° 1, p. 375–90, 2001. DOI : [10.1146/annurev.bioeng.3.1.375](https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.3.1.375).
- [77] J. W. JENNE, T. PREUSSER et M. GÜNTHER, « High-intensity focused ultrasound : principles, therapy guidance, simulations and applications. », *Zeitschrift für medizinische Physik*, t. 22, n° 4, p. 311–22, 2012. DOI : [10.1016/j.zemedi.2012.07.001](https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2012.07.001).
- [78] E. S. EBBINI et G. TER HAAR, « Ultrasound-guided therapeutic focused ultrasound : current status and future directions », *International Journal of Hyperthermia*, t. 31, n° 2, p. 77–89, 2015. DOI : [10.3109/02656736.2014.995238](https://doi.org/10.3109/02656736.2014.995238).
- [79] A. ANAND et P. J. KACZKOWSKI, « Monitoring formation of high intensity focused ultrasound (hifu) induced lesions using backscattered ultrasound », *Acoustics Research Letters Online*, t. 5, n° 3, p. 88–94, 2004. DOI : [10.1121/1.1652131](https://doi.org/10.1121/1.1652131).
- [80] E. SAPIN-DE BROSSES, M. PERNOT et M. TANTER, « The link between tissue elasticity and thermal dose in vivo », *Physics in Medicine and Biology*, t. 56, n° 24, p. 7755–7765, 2011. DOI : [10.1088/0031-9155/56/24/005](https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/24/005).
- [81] L. D. LANDAU, L. P. PITAEVSKII, A. M. KOSEVICH et E. M. LIFSHITZ, *Theory of Elasticity*. 1986, p. 195. DOI : [10.1063/1.3057037](https://doi.org/10.1063/1.3057037).
- [82] J. BERCOFF, M. TANTER et M. FINK, « Sonic boom in soft materials : the elastic cerenkov effect », *Applied Physics Letters*, t. 84, n° 12, p. 2202–2204, 2004. DOI : [10.1063/1.1667613](https://doi.org/10.1063/1.1667613).

- [83] L SANDRIN, S. CATHELIN, M. TANTER, X. HENNEQUIN et M. FINK, « Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging », *Ultrasonic Imaging*, t. 21, n° 4, p. 259–272, 1999. DOI : [10.1177/016173469902100402](https://doi.org/10.1177/016173469902100402).
- [84] M. W. URBAN, B. QIANG, P. SONG, I. Z. NENADIC, S. CHEN et J. F. GREENLEAF, « Investigation of the effects of myocardial anisotropy for shear wave elastography using acoustic radiation force and harmonic vibration », in *2015 IEEE International Ultrasonics Symposium, IUS 2015*, IEEE, 2015, p. 1–4. DOI : [10.1109/ULTSYM.2015.0154](https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2015.0154).
- [85] M. PERNOT, W. N. LEE, A. BEL, P. MATEO, M. COUADE, M. TANTER, B. CROZATIER et E. MESSAS, « Shear wave imaging of passive diastolic myocardial stiffness : stunned versus infarcted myocardium », *JACC : Cardiovascular Imaging*, t. 9, n° 9, p. 1023–1030, 2016. DOI : [10.1016/j.jcmg.2016.01.022](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.022).
- [86] S. CATHELIN, R. SOUCHON, M. RUPIN, J. BRUM, a. H. DINH et J.-Y. CHAPELON, « Tomography from diffuse waves : passive shear wave imaging using low frame rate scanners », *Applied Physics Letters*, t. 103, n° 1, p. 014 101, 2013. DOI : [10.1063/1.4812515](https://doi.org/10.1063/1.4812515).
- [87] C. LAFON, V. ZDERIC, M. L. NOBLE, J. C. YUEN, P. J. KACZKOWSKI, O. a. SAPOZHNIKOV, F. CHAVRIER, L. a. CRUM et S. VAEZY, « Gel phantom for use in high-intensity focused ultrasound dosimetry », *Ultrasound in Medicine and Biology*, t. 31, n° 10, p. 1383–1389, 2005. DOI : [10.1016/j.ultrasmedbio.2005.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2005.06.004).
- [88] S. R. GUNTUR et M. J. CHOI, « Influence of temperature-dependent thermal parameters on temperature elevation of tissue exposed to high-intensity focused ultrasound : numerical simulation. », *Ultrasound in medicine & biology*, t. 41, n° 3, p. 806–813, 2015. DOI : [10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.008](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.008).
- [89] C. PAPADACCI, M. PERNOT, M. COUADE, M. FINK et M. TANTER, « High-contrast ultrafast imaging of the heart », *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, t. 61, n° 2, p. 288–301, 2014. DOI : [10.1109/TUFFC.2014.6722614](https://doi.org/10.1109/TUFFC.2014.6722614).
- [90] D. POSADA, S. DORT, B. CHAYER, S. SHAHRIARI, G. CLOUTIER, H. LIEBGOTT et D. GARCIA, « Towards high frame rate cardiac ultrasonography - a circular wave imaging approach », *IEEE International Ultrasonics Symposium, IUS*, p. 2018–2021, 2013. DOI : [10.1109/ULTSYM.2013.0515](https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2013.0515).
- [91] M. COUADE, M. PERNOT, M. TANTER, E. MESSAS, A. BEL, M. BA, A. A. HAG ? ?GE et M. FINK, « Ultrafast imaging of the heart using circular wave synthetic imaging with phased arrays », *Proceedings - IEEE Ultrasonics Symposium*, p. 515–518, 2009. DOI : [10.1109/ULTSYM.2009.5441640](https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2009.5441640).
- [92] J. A. HARTIGAN et M. A. WONG, « Algorithm as 136 : a k-means clustering algorithm », *Applied Statistics*, t. 28, n° 1, p. 100, 1979. DOI : [10.2307/2346830](https://doi.org/10.2307/2346830).
- [93] E. S.-d. BROSSES, M. PERNOT et M. TANTER, « The link between tissue elasticity and thermal dose in vivo. », en *Physics in medicine and biology*, t. 56, n° 24, p. 7755–65, 2011, ISSN : 1361-6560. DOI : [10.1088/0031-9155/56/24/005](https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/24/005).

- [94] D MELODELIMA, W. A. N'DJIN, J FAVRE-CABRERA, H PARMENTIER, M RIVOIRE et J. Y. CHAPELON, « Thermal ablation produced using a surgical toroidal high-intensity focused ultrasound device is independent from hepatic inflow occlusion. », *Physics in medicine and biology*, t. 54, n° 20, p. 6353–68, 2009. DOI : [10.1088/0031-9155/54/20/021](https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/20/021).
- [95] H. J. VOS, B. M. VAN DALEN, J. G. BOSCH, A. F. W. VAN DER STEEN et N. DE JONG, « Myocardial passive shear wave detection », *2015 IEEE International Ultrasonics Symposium, IUS 2015*, p. 1–4, 2015. DOI : [10.1109/ULTSYM.2015.0152](https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2015.0152).
- [96] W. KWIECINSKI, F. BESSIÈRE, E. C. COLAS, A. W. N'DJIN, M. TANTER, C. LAFON, M. PERNOT, W. APOUTOU N'DJIN, M. TANTER, C. LAFON, M. PERNOT, W. A. N'DJIN, M. TANTER, C. LAFON et M. PERNOT, « Cardiac shear-wave elastography using a transesophageal transducer : application to the mapping of thermal lesions in ultrasound transesophageal cardiac ablation. », *Physics in medicine and biology*, t. 60, n° 20, p. 7829–46, 2015. DOI : [10.1088/0031-9155/60/20/7829](https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/20/7829).
- [97] B. J. FAHEY, M. L. PALMERI et G. E. TRAHEY, « The impact of physiological motion on tissue tracking during radiation force imaging », *Ultrasound in Medicine and Biology*, t. 33, n° 7, p. 1149–1166, 2007. DOI : [10.1016/j.ultrasmedbio.2007.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.01.007).
- [98] W. KWIECINSKI, J. PROVOST, R. DUBOIS, F. SACHER, M. HAÏSSAGUERRE, M. LEGROS, A. NGUYEN-DINH, R. DUFAIT, M. TANTER et M. PERNOT, « Quantitative evaluation of atrial radio frequency ablation using intracardiac shear-wave elastography », *Medical Physics*, t. 41, n° 11, p. 112901, 2014. DOI : [10.1118/1.4896820](https://doi.org/10.1118/1.4896820).
- [99] A. MARIANI, W. KWIECINSKI, M. PERNOT, D. BALVAY, M. TANTER, O. CLEMENT, C. A. CUENOD et F. ZINZINDOHOUE, « Real time shear waves elastography monitoring of thermal ablation : in vivo evaluation in pig livers », *Journal of Surgical Research*, t. 188, n° 1, p. 37–43, 2014. DOI : [10.1016/j.jss.2013.12.024](https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.12.024).
- [100] T TOMINAGA, C. DICKMAN, V. SONNTAG et S COONS, « Comparative anatomy of the baboon and the human cervical spine », *Spine (Phila Pa 1976)*, t. 20, n° 2, p. 131–137, 1996.
- [101] A. C. LARDO, E. R. MCVEIGH, P JUMRUSSIRIKUL, R. D. BERGER, H CALKINS, J LIMA et H. R. HALPERIN, « Visualization and temporal/spatial characterization of cardiac radiofrequency ablation lesions using magnetic resonance imaging. », *Circulation*, t. 102, n° 6, p. 698–705, 2000. DOI : [10.1161/01.cir.102.6.698](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.6.698).
- [102] M. A. GUTTMAN, S. TAO, S. FINK, A. KOLANDAIVELU, H. R. HALPERIN et D. A. HERZKA, « Non-contrast-enhanced t1-weighted mri of myocardial radiofrequency ablation lesions », *Magnetic Resonance in Medicine*, t. 00, p. 1–11, 2017, ISSN : 15222594. DOI : [10.1002/mrm.26750](https://doi.org/10.1002/mrm.26750).

- [103] W. KWIECINSKI, J. PROVOST, R. DUBOIS, F. SACHER, M. HAÏSSAGUERRE, M. LEGROS, A. NGUYEN-DINH, R. DUFAIT, M. TANTER et M. PERNOT, « Validation of an intracardiac ultrasonic therapy–imaging dual mode transducer », *IRBM*, 2015. DOI : [10.1016/j.irbm.2015.04.002](https://doi.org/10.1016/j.irbm.2015.04.002).
- [104] J. C. CHATO, « Fundamentals of bioheat transfer », in *Thermal Dosimetry and Treatment Planning*, M. GAUTHERIE, éd., t. 1-56, Springer Berlin Heidelberg, 1990, p. 1–56. DOI : [10.1007/978-3-642-48712-5_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-48712-5_1).
- [105] M. SCHWENKE, J. GEORGII et T. PREUSSER, « Fast numerical simulation of focused ultrasound treatments during respiratory motion with discontinuous motion boundaries », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, t. 64, n° 7, p. 1455–1468, 2017. DOI : [10.1109/TBME.2016.2619741](https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2619741).
- [106] J. D. J. D. HUMPHREY, *Cardiovascular solid mechanics : cells, tissues, and organs*. 2013, p. 757.
- [107] Z. SANDOVAL et J.-L. DILLENSEGER, « Thorax tissues segmentation : a first step for a dynamic beating heart digital phantom », pp 158–159, 2015.
- [108] S. KLEIN, M. STARING, K. MURPHY, M. A. VIERGEVER et J. P. W. PLUIM, « Elastix : a toolbox for intensity-based medical image registration », *IEEE Transactions on Medical Imaging*, t. 29, n° 1, p. 196–205, 2010. DOI : [10.1109/TMI.2009.2035616](https://doi.org/10.1109/TMI.2009.2035616).
- [109] L. CURIEL, « Application de la focalisation dynamique a la chirurgie ultrasonore. etude de deux configurations : reseau annulaire et barrette 1.5d », thèse de doct., 2001. adresse : <http://www.theses.fr/2001ISAL0064>.
- [110] J. E. BRESENHAM, « Algorithm for computer control of a digital plotter », *IBM Systems Journal*, t. 4, n° 1, p. 25–30, 1965. DOI : [10.1147/sj.41.0025](https://doi.org/10.1147/sj.41.0025).
- [111] H. PENNES, « Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm », *Journal of Applied Physiology*, t. 2, p. 93–122, 1948.
- [112] M. GAUTHERIE, *Thermal Dosimetry and Treatment*, M. GAUTHERIE, éd. Springer, 1990. DOI : [10.1007/978-3-642-48712-5](https://doi.org/10.1007/978-3-642-48712-5).
- [113] W. MINKOWYCZ, E. SPARROW et J. MURTHY, *Handbook of Numerical Heat Transfer, Second Edition*. John Wiley & Sons, Inc., 2006.
- [114] S. E. NORRIS, « A parallel navier – stokes solver for natural convection and free surface flow », 2000.
- [115] C. A. DAMIANOU, N. T. SANGHVI, F. J. FRY et R. MAASS-MORENO, « Dependence of ultrasonic attenuation and absorption in dog soft tissues on temperature and thermal dose », *The Journal of the Acoustical Society of America*, t. 102, n° 1, p. 628–634, 1997. DOI : [10.1121/1.419737](https://doi.org/10.1121/1.419737).
- [116] J. CRANK et P. NICOLSON, « A practical method for numerical evaluation of solutions of partial differential equations of the heat-conduction type », *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, t. 43, n° 01, p. 50–67, 1947. DOI : [10.1007/BF02127704](https://doi.org/10.1007/BF02127704).

- [117] I. A. SADARJOEN, T. van WALSUM, A. J. S. HIN, F. H. POST, A. SADARJOEN, T. V. WALSUM et F. H. POST, « Particle tracing algorithms for 3d curvilinear grids », in *Scientific Visualization - Overview, Methodologies, Techniques*, 1994, p. 311–335.
- [118] J. G. MILLER, J. E. PEREZ, S. A. WICKLINE, S. L. BALDWIN, B. BARZILAI, V. DAVILA-ROMAN, R. J. FEDEWA, A. E. FINCH-JOHNSTON, C. S. HALL, S. M. HANDLEY, F. D. HOCKETT, M. R. HOLLAND, A. KOVICS, G. M. LANZA, S. H. LEWIS, J. N. MARSH, J. MOBLEY, D. E. SOSNOVIK, R. L. TROUSIL, K. D. WALLACE et K. R. WATERS, « Backscatter imaging and myocardial tissue characterization », *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, t. 2, p. 1373–1384, 1998.
- [119] D. WANG, Y. FOTINICH et G. P. CARMAN, « Influence of temperature on the electromechanical and fatigue behavior of piezoelectric ceramics », *Journal of Applied Physics*, t. 83, n° 10, p. 5342, 1998. DOI : [10.1063/1.367362](https://doi.org/10.1063/1.367362).
- [120] R. M. BELL, M. M. MOCANU et D. M. YELLON, « Retrograde heart perfusion : the langendorff technique of isolated heart perfusion », *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, t. 50, n° 6, p. 940–950, 2011. DOI : [10.1016/j.yjmcc.2011.02.018](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.02.018).
- [121] D. PEREDA, M. CASTELLA, J. L. POMAR, R. CARTAÑA, M. JOSA, C. BARRIUSO, J. ROMAN et J. MULET, « Elective cardiac surgery using celsior or st. thomas no. 2 solution : a prospective, single-center, randomized pilot study », *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, t. 32, n° 3, p. 501–506, 2007. DOI : [10.1016/j.ejcts.2007.05.021](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.05.021).
- [122] A. L. WALDO, J. L. WELLS, T. B. COOPER et W. A. H. MACLEAN, « Temporary cardiac pacing : applications and techniques in the treatment of cardiac arrhythmias », *Progress in Cardiovascular Diseases*, t. 23, n° 6, p. 451–474, 1981. DOI : [10.1016/0033-0620\(81\)90009-8](https://doi.org/10.1016/0033-0620(81)90009-8).
- [123] M. SKRZYPIEC-SPRING, B. GROTHUS, A. SZELAG et R. SCHULZ, « Isolated heart perfusion according to langendorff-still viable in the new millennium », *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, t. 55, n° 2, p. 113–126, 2007. DOI : [10.1016/j.vascn.2006.05.006](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2006.05.006).
- [124] E. CHINCHOY, C. L. SOULE, A. J. HOULTON, W. J. GALLAGHER, M. A. HJELLE, T. G. LASKE, J. MORISSETTE et P. A. IAIZZO, « Isolated four-chamber working swine heart model », in *Annals of Thoracic Surgery*, t. 70, 2000, p. 1607–1614. DOI : [10.1016/S0003-4975\(00\)01977-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01977-9).
- [125] S. GIROUARD, K. R. LAURITA et D. S. ROSENBAUM, « Unique properties of cardiac action potentials recorded with voltage-sensitive dyes », *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, t. 7, n° 11, p. 1024–1038, 1996. DOI : [10.1111/j.1540-8167.1996.tb00478.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1996.tb00478.x).
- [126] S. KLEIN, M. STARING, K. MURPHY, M. A. VIERGEVER et J. P. W. PLUIM, « Elastix : a toolbox for intensity-based medical image registration », *IEEE Transactions on Medical Imaging*, t. 29, n° 1, p. 196–205, 2010. DOI : [10.1109/TMI.2009.2035616](https://doi.org/10.1109/TMI.2009.2035616).