



HAL
open science

Thermométrie Ultrasonore et caractérisation tissulaire durant les traitements par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité par méthodes ultrasonores et élastographie passive

Victor Barrère

► **To cite this version:**

Victor Barrère. Thermométrie Ultrasonore et caractérisation tissulaire durant les traitements par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité par méthodes ultrasonores et élastographie passive. Acoustique [physics.class-ph]. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1348 . tel-02612694

HAL Id: tel-02612694

<https://theses.hal.science/tel-02612694>

Submitted on 19 May 2020

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 :

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
Opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale Interdisciplinaire Science Santé

Spécialité de doctorat : Génie biomédical, Imagerie interventionnelle
Discipline : Acoustique

Soutenue publiquement le 19/12/2019, par :

Victor Barrère

Thermométrie Ultrasonore et caractérisation tissulaire durant
les traitements par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité par
méthodes ultrasonores et élastographie passive

Devant le jury composé de :

BARON Cécile,	Institut des Sciences du Mouvement,	Rapporteuse
GRIMAL Quentin,	Laboratoire d'Imagerie Médicale,	Rapporteur
MAMOU Jonathan,	F.L. Lizzi Center for Biomedical Engineering,	Rapporteur
FRANCESCHINI Emilie,	Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique,	Examinatrice
LIEBGOTT Hervé,	Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé,	Examineur
CATHELIN Stefan,	Laboratory of Therapeutic Application of Ultrasounds,	Co-directeur
MELO DE LIMA David,	Laboratory of Therapeutic Application of Ultrasounds,	Directeur

Résumé

Les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) sont une technique non invasive permettant de générer une augmentation de température à distance de l'émetteur ultrasonore. Cette technique est déjà largement utilisée en clinique dans le traitement de nombreuses pathologies, parmi lesquelles on peut compter les tremblements essentiels, les cancers de la prostate, du foie, du pancréas, le fibrome utérin, le glaucome etc. Une modalité d'imagerie est nécessaire pour guider et surveiller efficacement les traitements non invasifs par HIFU. Aujourd'hui, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'imagerie par ultrasons sont les deux techniques utilisées en combinaison avec les HIFU pour guider le traitement. L'IRM est supérieure à l'échographie pour visualiser la température des tissus et la nécrose, mais cette technique est extrêmement coûteuse et manque de portabilité, de disponibilité, et présente des problématiques de compatibilité avec les patients et les dispositifs. L'imagerie par ultrasons présente quant à elle des avantages en termes de coût et de portabilité, de disponibilité et présente par ailleurs une bonne résolution spatiale et temporelle. L'imagerie conventionnelle échographique montre la distribution spatiale en amplitude des échos réfléchis par les inhomogénéités d'impédance acoustique dans le milieu et est déjà largement utilisée pour guider et monitorer les traitements HIFU. Cependant, l'imagerie échographique fournit des informations limitées sur la formation d'une nécrose de la coagulation due aux HIFU. Dans la plupart des cas, les hyperéchos sont visibles en raison des microbulles générées par cavitation acoustique ou par ébullition. Or ces zones hyperéchogènes ne permettent pas de contourner de manière précise la zone traitée, et elles n'apparaissent pas durant la phase de coagulation des tissus. Plusieurs méthodes ont été proposées pour caractériser le changement thermique en fonction d'autres paramètres, tels que la rétrodiffusion par ultrasons. L'une des méthodes les plus anciennes est l'estimation de la température à partir du décalage d'écho dû au changement de vitesse du son induit thermiquement, mais limité à une température pouvant atteindre 50 à 55 ° C. Des techniques d'estimation de l'élasticité des tissus ont également été étudiées, basées sur le fait que les tissus deviennent plus rigides lorsqu'ils sont coagulés. Dans cette thèse, nous avons étudié les changements de l'énergie rétrodiffusée par les tissus traités par ultrasons due à la coagulation thermique sans génération de microbulles de 37°C à 80°C. Les mesures, particulièrement centrées sur l'énergie du signal rétrodiffusé, ont été réalisées de manière qualitative pour le monitoring des traitements et de manière quantitative grâce à des méthodes dites d'ultrasons quantitatifs capables de révéler des informations sur la microstructure des tissus, en vue d'expliquer les phénomènes induisant les changements dans les signaux rétrodiffusés au fil d'un chauffage HIFU. Un chapitre s'attarde sur le monitoring des interventions ultrasonores par élastographie passive. Enfin, les techniques de caractérisations mises en œuvre dans le cadre de ces travaux ont permis de réaliser des mesures d'atténuation dans des pièces de tissu hépatique issus d'hépatectomies standard, et contenant des tumeurs primaires et secondaires. L'impact des différences d'atténuation entre les deux types de tissus tumoraux a été évalué par simulations numériques de traitements HIFU. Les résultats ont permis d'aboutir à des conclusions quant à la nécessité de réaliser des traitements différents pour les cancers primaires et secondaires dans le foie.

Abstract

High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) is a noninvasive technique allowing generating a temperature increase away from the emitter. This technique is already used in clinic for the treatment of many pathologies such as essential tremors, cancers of the prostate, liver, pancreas, uterine fibroid, glaucoma etc. An imaging modality is required to effectively guide and monitor non-invasive HIFU treatments. Today, magnetic resonance imaging (MRI) and B-mode imaging are the main techniques used in combination with HIFU to guide treatment. MRI is superior to ultrasound for visualizing tissue temperature and necrosis, but this technique is extremely expensive and lacks portability, availability, and present compatibility issues with patients and devices. Ultrasonic imaging has advantages in terms of cost and portability, availability and present good spatial and temporal resolution. Conventional ultrasound imaging shows the spatial amplitude distribution of echoes reflected by acoustic impedance inhomogeneities in the medium and is already widely used to guide and monitor HIFU treatments in commercial devices. However, ultrasound imaging provides limited information on the formation of HIFU coagulation necrosis and doesn't allow thermometry. In most cases, hyperechos are visible due to microbubbles generated by acoustic cavitation or boiling. However, these hyperechoic zones do not allow precise contouring of the treated area, and they do not appear during the coagulation. Several methods have been proposed to characterize the thermal changes as a function of other parameters, such as ultrasonic backscatter. Tissue elasticity has also been studied, based on the fact that the tissues become stiffer when they are coagulated. In this thesis, we investigated the changes in backscattered energy by tissue treated by ultrasound due to thermal coagulation without the generation of microbubbles between 37°C and 80°C. The measurements, particularly focused on the energy of the backscattered signal, have been performed for the monitoring of treatments between 1 and 2.9 MHz. Quantitative ultrasounds methods have been performed to reveal information on the microstructure of tissues, in order to explain the phenomena inducing the changes in the backscattered signals during a HIFU heating. A chapter focuses on the monitoring of ultrasonic interventions by passive elastography. Finally, the characterization devices and techniques used in these works were used to characterize liver tissue derived from standard hépatectomies and containing primary and secondary tumors in terms of attenuation. The impact of the different attenuations between the two types of tumor tissue was evaluated by numerical simulations of HIFU treatments. The results led to conclusions about the need for different treatments for primary and secondary cancers in the liver.

Table des matières

Résumé.....	2
Abstract	3
Introduction générale.....	6
Chapitre 1 Etat de l'Art.....	8
1.1 Les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité	8
1.1.1 Introduction.....	8
1.1.2 Les Ultrasons	9
1.1.3 Atténuation des ondes ultrasonores.....	10
1.1.4 Absorption	11
1.1.5 Effet Biologique des ultrasons.....	11
1.2 Monitoring des interventions HIFU.....	14
1.2.1 Monitoring des interventions par Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	14
1.2.2 Monitoring des interventions par échographie	15
1.3 Caractérisation acoustique des tissus biologiques.....	22
1.3.1 Mesures d'atténuation.....	22
1.3.2 Mesure de la différence de temps de vol (Shift of Sound – SoS) et célérité des ultrasons dans les tissus biologiques	28
1.3.3 Caractérisation basée sur l'énergie du signal rétrodiffusé.....	31
1.3.4 Elastographie.....	37
Bibliographie du Chapitre 1.....	42
Chapitre 2 : Monitoring des traitements HIFU au moyen de nouvelles mesures quantitatives par ultrasons.....	52
2.1 Introduction.....	52
Mesure de l'énergie rétrodiffusée au cours d'un échauffement par HIFU en 1D	53
2.2 Matériel.....	53
2.2 Méthode.....	54
2.3 Résultats	56
Thermométrie ultrasonore durant un chauffage par HIFU.....	60
2.4 Matériel.....	60
2.5 Méthode.....	63
2.6 Résultats	63
Caractérisation des nécroses HIFU par Ultrasons Quantitatifs.....	66
2.7 Matériel et méthode	66
2.8 Résultats	69
2.9 Discussion et conclusion sur le chapitre 2.....	71
Bibliographie du chapitre 2	73

ANNEXE	83
Chapitre 3. Monitoring des traitements par Ultrasons de Haute Intensité au moyen de l'élastographie passive	84
3.1 Introduction.....	84
3.2 Matériel	84
3.3 Méthode	86
3.4 Résultats et discussion	90
Conclusions du Chapitre 3	93
Bibliographie du chapitre 3	94
Chapitre 4 : Évaluation de l'atténuation ultrasonore des tumeurs hépatiques humaines et de ses effets potentiels sur les traitements par HIFU	104
4.1 Introduction.....	104
4.2 Matériel et méthodes.....	105
4.2.1 Mesures acoustiques	105
4.2.2 Simulations des traitements HIFU	107
4.3 Résultats	109
4.3.1 Mesures acoustiques	109
4.3.2 Simulation des traitements HIFU.....	110
4.4 Discussion	114
4.5 Conclusions sur le chapitre 4.....	116
4.6 Bibliographie du chapitre 4	117
Conclusion Générale.....	127
Publications et Congrès	129
Publications dans des revues internationales à comité de lecture.....	129
Présentations orales et posters en conférences internationales.....	129
Distinctions.....	129

Introduction générale

Les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité sont une technique de traitement non invasive permettant d'augmenter la température à distance de l'émetteur dans un milieu biologique. Cette technique est utilisée pour le traitement de nombreuses pathologies. La Focused Ultrasound Foundation (<https://www.fusfoundation.org/>) répertorie toutes les applications et pathologies traitées par ultrasons focalisés et le stade de développement des dispositifs. Un tableau récapitulatif publié par la FUS est reporté en figure I-1. Etant non invasive, elle doit s'utiliser accompagnée d'un système d'imagerie permettant de suivre les traitements durant et après l'intervention. Aujourd'hui, l'IRM est le moyen le plus efficace, permettant d'obtenir de bonnes cartes d'anatomie et une imagerie de la température dans les tissus. L'IRM présente néanmoins de nombreux inconvénients liés au coût, à l'ergonomie, à l'encombrement et la disponibilité des machines mais également aux problématiques de compatibilité avec les patients et les dispositifs. L'imagerie ultrasonore quant à elle équipe déjà plusieurs dispositifs commerciaux. Elle est appréciée pour son faible coût, sa portabilité, sa capacité d'obtenir des images très bien résolues spatialement et temporellement en temps réel. Cependant elle ne permet pas à l'heure actuelle de procurer des cartes de températures dans les tissus biologiques.

Avec le développement de la thérapie et le nombre important de pathologies traitées, le monitoring des interventions demeure un enjeu crucial à la démocratisation de ce type d'interventions en cliniques, qui a déjà fait l'objet de nombreuses études depuis plus de trente ans. L'objet de cette thèse est d'investiguer la capacité de l'imagerie à produire des cartes de températures, ou, à défaut, de produire des images satisfaisantes pour le suivi de la formation des lésions ultrasonores. La thèse commencera par une partie dressant une revue de la littérature pour détailler la base des connaissances sur lesquels les travaux décrits après se sont appuyés. Dans un premier temps, un panorama rapide sera présenté concernant la thérapie ultrasonore, et en particulier les ultrasons focalisés de haute intensité. La description de la formation des images échographiques sera donnée, et on comprendra qu'il n'est pas vain de penser que l'information de la température pourrait se trouver dans les signaux rétrodiffusés l'information de la température des milieux traversés par les ultrasons. Différents paramètres ultrasonores seront évoqués, ainsi que leur sensibilité aux variations de la température et leur application potentielle à la thermométrie durant les interventions. Des paragraphes seront consacrés à l'évaluation de l'atténuation, à la vitesse des ultrasons dans le milieu et aux paramètres que l'on peut extraire des signaux rétrodiffusés par le tissu. Un dernier paragraphe traitera de l'élastographie, qui fait l'objet du troisième chapitre de cette thèse, et de son application à la thermométrie et à la détection des traitements par HIFU.

Le second chapitre de cette thèse sera consacré à l'énergie du signal rétrodiffusé par des tissus hépatiques *in vitro* durant des traitements ultrasonores. Ce chapitre sera lui-même divisé en trois parties. Dans la première sera détaillée l'étude du suivi des lésions HIFU au cours d'un traitement au moyen d'un dispositif d'imagerie 1D faisant intervenir un transducteur mono élément fonctionnant en pulse écho et à une fréquence centrale de 2,25MHz. Un chauffage doux des tissus, les portant de 37°C à 80°C en une quinzaine de minute, a permis d'évaluer l'atténuation, la vitesse des ultrasons, la dilatation du tissu et l'énergie rétrodiffusée chaque minute pendant le chauffage et après traitement durant une période de refroidissement au terme de laquelle la température du tissu valait 40°C. C'est essentiellement l'énergie du signal rétrodiffusé qui sera mis en avant. En effet il sera montré que la dépendance de ce paramètre avec la température pendant le chauffage est linéaire. De plus une augmentation de 10dB a pu être mise en valeur entre 37°C et 80°C. Les données issues de cette étude permettent de relier à chaque niveau d'énergie rétrodiffusée une et une seule température. Cette dépendance a servi de caractérisation pour la seconde partie du chapitre, laquelle traite de l'imagerie

2D de la température dans le tissu au cours du traitement. Pour ce jeu d'expériences, une sonde de thérapie équipée en son centre d'une barrette d'imagerie reliée à un échographe ouvert a pu être utilisée. L'échographe ouvert a permis l'acquisition des lignes de rétrodiffusion brutes (sans qu'aucun traitement du signal n'ait été appliqué), et d'en calculer l'énergie. L'énergie rétrodiffusée par chaque pixel contenu dans les images a pu être reliée, grâce à la courbe de calibration décrite juste avant et réalisée en 1D, à une valeur de température. Des cartes de températures ont ainsi pu être réalisées. Afin d'expliquer les variations qualitatives d'énergie du signal rétrodiffusé pendant le chauffage, et en particulier pour en comprendre la dépendance avec les phénomènes de restructuration mécaniques de la microstructure du tissu, une étude par ultrasons quantitatifs a été réalisée qui sera présentée dans la troisième partie de ce chapitre. Cette étude a été réalisée entre 15 et 30MHz. Elle a permis de retrouver certains paramètres quantitatifs (taille moyenne des diffuseurs, diamètre moyen des diffuseurs...) après évaluation du coefficient de rétrodiffusion dans le tissu à différents stades de chauffage. Cette étude est couplée à une analyse histologique, consistant à prélever des échantillons durant le chauffage à plusieurs stades, pour réaliser des lames histologiques teintées par Hématoxyline Eosine et Safran.

Le troisième chapitre présente une étude du suivi des lésions ultrasonores par élastographie passive dans des tissus hépatiques *in vitro*. Pour cette partie, des cartes de vitesse des ondes de cisaillement ont pu être acquises au moyen d'un échographe ultra rapide toutes les deux minutes au cours d'un chauffage lent élevant le tissu de 37°C à des températures allant entre 60°C et 80°C. La vitesse des ondes de cisaillement moyenne sur la zone correspondant à la lésion a pu être mesurée pour retrouver les résultats de la littérature, mesurés jusqu'alors par des méthodes actives d'élastographie. En outre des films correspondant aux cartes de vitesse des ondes de cisaillement obtenues toutes les deux minutes ont été réalisés, qui permettent d'observer la dynamique de la formation des lésions en 2D.

Dans le dernier chapitre, les techniques de caractérisation tissulaires mises en place au laboratoire ont pu être exportées au bloc chirurgical, afin de caractériser en termes d'atténuation *ex vivo* des pièces d'hépatectomies contenant des tumeurs primaires et secondaires. L'atténuation des tumeurs et du foie environnant ont pu être évaluées chez 20 patients. A l'heure actuelle, les paramètres des traitements ultrasonores sont ajustés empiriquement sur la base de données mesurées dans du foie non humain sain. Cette étude a permis d'enrichir nos connaissances avec des données humaines. De plus les valeurs d'atténuation mesurées ont permis de réaliser une étude numérique évaluant l'impact des changements d'atténuation sur les traitements HIFU. Des traitements ont été simulés pour montrer que, toute chose égale par ailleurs, les tumeurs secondaires chauffaient plus vite que le foie sain, chauffant lui-même plus vite que le foie contenant une tumeur primaire. La compensation d'énergie nécessaire pour obtenir des traitements identiques a également été évaluée. Les adaptations de puissance nécessaires pour cette adaptation correspondaient avec les valeurs utilisées en clinique.

Chapitre 1 Etat de l'Art

1.1 Les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité

1.1.1 Introduction

L'effet piézoélectrique direct fut découvert en 1880 par deux frères, Pierre et Jacques Curie, Alors âgés de 21 et 25 ans. Ils prédirent et mirent en évidence qu'un échantillon de quartz soumis à une sollicitation mécanique était le siège d'une polarisation électrique. Gabriel Lippmann établit l'année suivante l'existence du phénomène inverse : soumis à un champ électrique un cristal de quartz peut convertir l'excitation en signal mécanique (compression et dilatation). Hermann Hankel suggéra alors l'utilisation du terme « piézoélectricité ». Durant la Première Guerre Mondiale, Paul Langevin utilisa pour la première fois ce principe afin de générer des ultrasons. Avec l'aide de l'ingénieur Constantin Chilowski, il mit au point le premier prototype de sonar, destiné à détecter les sous-marins en utilisant la réflexion des ondes ultrasonores sur ces derniers. Dès lors le succès de ce projet suscita un vif intérêt pour le développement et l'application des transducteurs ultrasonores. Aujourd'hui, les générateurs d'ultrasons sont largement utilisés dans de multiples domaines tels que la télémétrie ou le contrôle non destructif de matériaux. Dans le monde de la santé, les ultrasons sont principalement employés à des fins de diagnostic, notamment l'échographie et le doppler. Ces techniques permettent la formation d'image grâce à la réflexion, la diffusion et la diffraction des ondes ultrasonores sur les différentes interfaces biologiques rencontrées par l'onde. Bien que l'imagerie ultrasonore soit aujourd'hui un moyen de diagnostic incontournable, les ultrasons offrent également de nombreuses applications en thérapie. En effet la propagation des ultrasons dans un milieu donne lieu à des changements locaux de pression produisant des effets mécaniques, thermiques et chimiques sur les tissus et les cellules. En kinésithérapie, les ultrasons permettent des traitements antalgiques et anti-inflammatoires au niveau des articulations et des muscles. La lithotripsie utilise les ultrasons créés par ondes de choc pour le traitement non-invasif des calculs rénaux. Enfin l'utilisation de transducteurs concave permet la formation des Ultrasons Focalisés de Haute Intensité connu aussi sous son acronyme anglais : HIFU, pour High Intensity Focus Ultrasound. De manière analogue au phénomène de focalisation en optique, les ondes issues d'un émetteur sphérique se concentrent en une zone réduite l'espace. Dans cette région l'absorption énergétique entraîne une hausse brutale de la température pouvant aller jusqu'à 80 degrés en quelques secondes, et entraînant une destruction tissulaire irréversible par nécrose de coagulation. Les Ultrasons Focalisés sont donc capables de traverser des tissus pour générer une nécrose au niveau d'un tissu pathologique situés en profondeur, et contrairement aux traitements par rayons X, il n'engendre aucune ionisation. Actuellement, dans le domaine de l'urologie et de la gynécologie les ultrasons focalisés de haute intensité représentent un outil efficace. C'est en outre la seule technique à l'heure actuelle permettant le traitement total et définitif des tremblements essentiels.

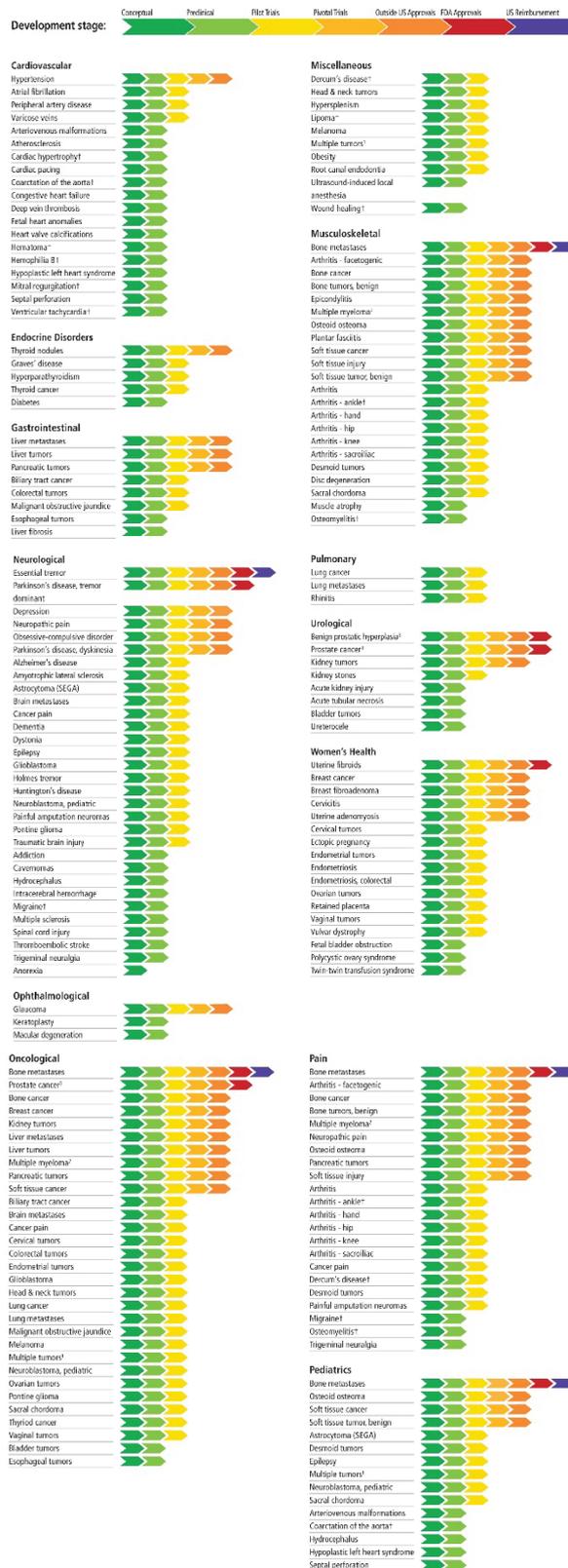


Figure I-1 Etat de la recherche et approbation réglementaire par application

1.1.2 Les Ultrasons

L'oreille humaine est capable de capter et d'interpréter des ondes mécaniques pour des fréquences s'étalant approximativement entre 20Hz et 20kHz. En deçà de 20Hz, les ondes appartiennent à la

famille des infrasons ; au-delà de 20kHz, les ondes mécaniques appartiennent à la famille des ultrasons. La figure I-2 place sur une frise de fréquence certaines applications des ondes ultrasonores.

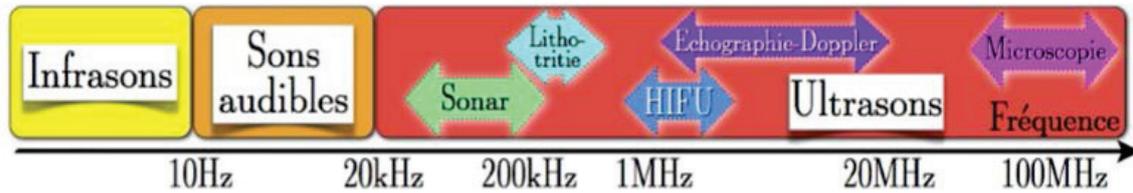


Figure I-2 Certaines utilisations des ondes ultrasonores classées par plages de fréquence (Vincenot 2006)

Contrairement à une onde électromagnétique qui peut se propager dans le vide, le son requiert un support matériel pour se propager. Les transducteurs sont des objets contenant un matériaux piézoélectrique capable de convertir une onde électrique en onde mécanique. C'est d'eux qu'on se sert pour générer les ultrasons.

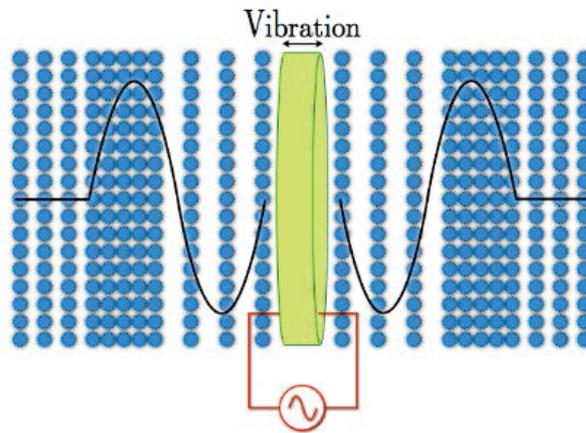


Figure I-3 Principe de fonctionnement d'un transducteur ultrasonore et de propagation d'une onde de pression dans un matériau.

1.1.3 Atténuation des ondes ultrasonores

Quand une onde traverse un milieu, son intensité diminue progressivement en fonction de la distance. Ce phénomène s'appelle l'atténuation.

Pour une onde plane et pour un milieu homogène, la décroissance progressive de l'intensité de l'onde en fonction de la distance parcourue est donnée par l'équation :

$$I_{ac} = I_{ac0} e^{-2\alpha d} \quad \text{Equation I-1}$$

Où I_{ac0} est l'intensité initiale, α est l'atténuation (m^{-1}) et d est la distance (m). Or, la pression acoustique et l'intensité sont liées par la relation suivante :

$$I_{ac} = \frac{1}{2} \frac{P^2}{Z} \quad \text{Equation I-2}$$

Il en ressort que la pression acoustique diminue elle aussi avec la distance selon la formule :

$$P = P_0 e^{-\alpha d} \quad \text{Equation I-3}$$

Plusieurs facteurs contribuent à l'atténuation des ondes ultrasonores :

- la déviation du faisceau parallèle et donc la diminution de l'énergie par unité de surface ;
- la réflexion et la diffusion au niveau des discontinuités de milieu ;
- la propagation de l'onde suivant des modes autres que le longitudinal (transversal, normal, ondes de surface, etc.) ;
- l'absorption ou conversion de l'énergie ultrasonore en chaleur.

1.1.4 Absorption

Il est classique de dire que l'absorption, qui transforme l'énergie ultrasonore en chaleur, est due aux forces de friction qui s'opposent aux mouvements périodiques des particules sous l'effet de l'onde acoustique (LE Kinsler & AR Frey 1962). Cependant, un tel mécanisme est proportionnel au carré de la fréquence de l'onde. Or, ceci n'est pas observé expérimentalement dans les tissus où l'absorption est plutôt linéaire (Pauly and Schwan 1971). D'autres mécanismes comme la relaxation (certaines molécules peuvent emmagasiner une certaine énergie qui est restituée plus tard) et la dispersion ont donc été proposés pour rendre compte de l'absorption des ultrasons dans les tissus.

L'absorption est difficile à mesurer en elle-même. On peut cependant en avoir une idée en mesurant l'atténuation globale et en utilisant un facteur β qui exprime le pourcentage d'énergie qui est effectivement absorbée par unité de volume, selon la formule :

$$Q = \beta \frac{E_0 - E}{V} \quad \text{Equation I-4}$$

Où Q est l'énergie absorbée par unité de volume de tissu, E_0 et E l'énergie acoustique entrant et sortant du volume et V le volume tissulaire. Si $\beta = 1$, alors l'atténuation est totalement due à l'absorption. La valeur de β dépend du tissu et peut être obtenue par l'analyse des données expérimentales de mesures d'atténuation. La valeur estimée de β pour le muscle, le foie et le rein de chien est de 0,85 (Damianou et al. 1997).

1.1.5 Effet Biologique des ultrasons

Quand une onde ultrasonore traverse un milieu biologique, elle est susceptible d'y provoquer plusieurs types d'effets : un effet purement thermique, dû à l'absorption, des effets mécaniques et un effet de cavitation.

Bio Heat Transfer Equation (BHTE)

L'élévation de température générée par les ultrasons peut être calculée par l'équation définie par (Pennes 1948) et couramment appelée BHTE (Bio Heat Transfert Equation). Cette équation permet d'obtenir la réponse thermique des tissus biologiques perfusés soumis à un apport d'énergie externe. En coordonnées cartésiennes elle s'écrit :

$$\rho \cdot c \cdot \frac{\partial T}{\partial t} - k \cdot \nabla^2 T - \omega_s \cdot c_s (T - T_s) = Q \quad \text{Equation I-5}$$

Où : ρ ($kg \cdot m^{-3}$) est la densité des tissus, c ($J \cdot kg^{-1} \cdot ^\circ C^{-1}$) la chaleur spécifique des tissus, T ($^\circ C$) la température dans un point $P(x, y, z)$, k ($W \cdot m^{-1} \cdot ^\circ C^{-1}$) la conductivité thermique des tissus, ω_s ($kg \cdot m^{-3} \cdot s^{-1}$) le taux de perfusion sanguine, c_s la chaleur spécifique sanguine, T_s ($^\circ C$) la température du sang artériel, et Q ($W \cdot m^{-3}$) l'apport énergétique par unité de volume au point $P(x,y,z)$ provenant de la source externe.

Le terme $\rho \cdot c \cdot \frac{\partial T}{\partial t}$ représente la quantité de chaleur nécessaire par unité de temps et de volume pour élever la température d'une unité. Le terme $k \cdot \nabla^2 T$ décrit la quantité de chaleur évacuée par conduction thermique par unité de temps. Le terme $\omega_s \cdot c_s (T - T_s)$ définit la chaleur évacuée par perfusion sanguine. L'apport énergétique des ultrasons par unité de volume Q peut être obtenu à partir d'une équation prenant en compte le volume de tissu et les caractéristiques de l'onde.

Si l'onde est considérée comme plane, monochromatique et de faible amplitude, et si le volume de tissu est défini par $V = (\Delta x)(\Delta y)(\Delta z)$; $(\Delta x) = (\Delta y) = (\Delta z) = \Delta$; Q est le terme source issu de l'onde ultrasonore défini en Equation I-6.

$$Q = \beta \frac{I_{ac0} - I_{ac}}{\Delta} \quad \text{Equation I-6}$$

Où I_{ac0} et I_{ac} sont respectivement l'intensité acoustique entrant et sortant dans le volume de tissu V .

On rappelle par ailleurs que I_{ac0} et I_{ac} sont reliées par l'équation :

$$I_{ac} = I_{ac0} e^{-2 \cdot da \cdot f^b} \quad \text{Equation I-7}$$

La quantité de chaleur délivrée au tissu va donc dépendre de l'intensité initiale de l'onde, de sa fréquence et du volume de tissu soumis à l'onde. Pour des transducteurs de haute intensité très focalisés, la température induite peut atteindre 80°C en quelques secondes (Chapelon et al. 1990) (D. Melodelima et al. 2009). L'augmentation de température induite par les ultrasons est donc susceptible d'entraîner une destruction irréversible des tissus.

Notion de dose thermique

Toutefois, l'élévation de la température obtenue dans un tissu donné est difficile à calculer précisément car, comme on l'a vu, elle dépend non seulement de la quantité d'énergie apportée au tissu mais aussi de la quantité de chaleur évacuée par conduction thermique et par l'effet de la perfusion sanguine qui a tendance à refroidir le tissu chauffé. Or, ces deux derniers paramètres (et notamment la valeur de perfusion tissulaire) ne sont pas toujours connus a priori et sont probablement sujets à d'importantes variations individuelles. Par ailleurs, la chaleur peut induire une élévation réactionnelle de la perfusion tissulaire et l'intensité de ce mécanisme thermorégulateur est difficile à prédire pour un individu donné (Song, Y. G., Chen, G. Z., and Song 1984).

Il a par ailleurs été montré - et ce, quel que soit l'agent physique utilisé pour chauffer les tissus - que la destruction tissulaire dépendait non seulement du niveau de température atteint mais aussi du logarithme de la durée d'exposition à cette température (Lele 1967)

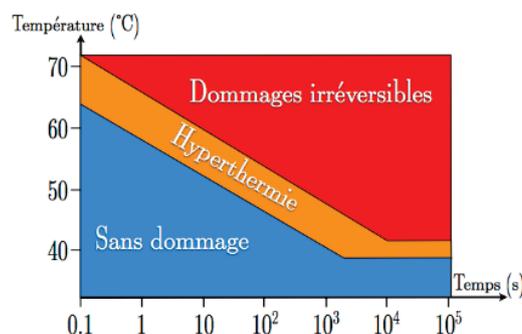


Figure I-4 définition d'une lésion tissulaire par Sapareto et Dewey en fonction de la température et du temps d'exposition (Sapareto and Dewey 1984).

Le temps équivalent à 43°C correspond au temps qu'il faut à un tissu porté à une température de 43°C pour présenter un état de dénaturation équivalent. Ce paramètre est défini de la manière suivante (Sapareto and Dewey 1984) :

$$t_{43} = \sum_{t=t_1}^{t_2} R^{43-T} \cdot \Delta t$$

Equation I-8

Avec T la température moyenne du tissu pendant la durée Δt ; R = 0.5 pour T > 43°C et R = 0.25 pour T < 43°C.

t_{43} est donc le temps d'exposition équivalent à une température de référence fixée à 43°C.

1.2 Monitoring des interventions HIFU

Les HIFU étant une technique non-invasive, elle nécessite l'utilisation de moyen de monitoring. La nécessité est de pouvoir distinguer à la fois la zone correspondant au tissu sain, la zone correspondant au tissu pathogène et la zone traitée pendant l'intervention.

A l'heure actuelle, les deux dispositifs d'imagerie utilisés dans les dispositifs commerciaux sont l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'imagerie échographique.

L'IRM permet d'obtenir de bonnes images anatomiques et de la lésion, ainsi que des cartes de températures pendant l'intervention, ce qui fait de cette technique le *gold standard* en termes de monitoring des interventions par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité. Il s'agit néanmoins d'une technologie encombrante et peu disponible, non portable, et qui présente des problématiques de compatibilité avec les patients et les dispositifs.

L'imagerie ultrasonore est quant à elle très accessible, en termes financiers et de logistique, et est portable. Elle ne présente pas de problème de compatibilité avec les patients et est non ionisante. Elle permet quant à elle d'obtenir de bonnes images anatomiques, très bien résolues spatialement et temporellement. Elle permet aussi de visualiser la lésion après traitement moyennant l'injection de produits de contraste (Yan et al. 2016), cependant, la visualisation de la lésion durant l'intervention demeure limitée, et l'information de la température n'est pas accessible par cette technique.

1.2.1 Monitoring des interventions par Imagerie par résonance magnétique

Les systèmes d'imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) offrent trois avantages principaux pour le suivi et le contrôle des traitements par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité. Tout d'abord, ils permettent d'obtenir un très bon contraste pour la visualisation des organes lors de la définition des zones cibles. Ensuite, la sensibilité de certains paramètres de résonance magnétique permet un suivi de l'évolution de la température des tissus. Enfin, les changements structurels des zones traitées peuvent souvent être visualisés avec un tel système.

Il est cependant possible de faire de bonnes images RMN en utilisant des produits de contraste. D'autre part, il a été montré que la température des tissus pouvait être suivie pendant le traitement en effectuant des images basées sur le temps de relaxation T1 (Huber et al. 1994). Cela ne donne pas une indication précise et directe de l'efficacité du traitement puisque seule l'exposition thermique est connue, mais cela permet de vérifier que la température des tissus hors de la région cible n'a pas atteint un seuil trop élevé.

Les systèmes RMN sont, sans conteste, les outils les plus performants en ce qui concerne l'imagerie médicale en raison du contraste qu'ils permettent d'obtenir. Ils peuvent, de plus, s'adapter au monitoring des traitements par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité comme cela a été montré pour le traitement de l'hypertrophie prostatique, en permettant un suivi de la température. Pourtant, ces systèmes présentent des inconvénients. Tout d'abord, en termes de coût, ils sont bien plus onéreux que les systèmes d'imagerie de type échographique qui sont utilisés très régulièrement pour l'imagerie des interventions HIFU, notamment dans la prostate. Ensuite, pour faire des images post-traitement acceptables avec un système RMN « corps entier », il faudrait un champ magnétique deux à trois fois supérieur à celui habituellement utilisé, ce qui augmenterait d'autant la taille de l'appareillage. Enfin, l'IRM présente des problématiques de compatibilité avec certains dispositifs et patients. De manière générale, la faible disponibilité de l'IRM limite son utilisation en routine au bloc chirurgical.

1.2.2 Monitoring des interventions par échographie

Principe de l'échographie

L'échographie est l'application clinique la plus répandue des ultrasons. Un transducteur électro-acoustique multi-élément produit une oscillation mécanique rapide à sa surface, en contact acoustique avec le milieu à examiner. Le mouvement est transmis aux tissus en contact avec la sonde. Une onde est ainsi générée et se propage dans les tissus. On suppose les tissus biologiques homogènes (les propriétés ne dépendent pas de la position) et isotropes (les propriétés ne dépendent pas de la direction). Ainsi, l'onde générée se déplace de façon rectiligne sans en être déviée ni déformée. En effet, mis à part la graisse, les tissus biologiques mous contiennent une part importante d'eau. Leurs propriétés acoustiques fluctuent donc faiblement autour de celle de l'eau (Duck, 1990). La légère différence de propriété est néanmoins suffisante pour qu'une petite partie de l'onde soit diffusée et réfléchiée par les hétérogénéités rencontrées au cours de sa propagation. De plus, les os et les poches d'air (bulle, poumon...) sont des réflecteurs parfaits aux ultrasons. Il est donc impossible d'imager au travers et au-delà de ces milieux. Quand les inhomogénéités sont beaucoup plus petites que la longueur d'onde (plus de dix fois plus petites), elles réémettent du signal dans toutes les directions de l'espace de manière isotrope. Ce phénomène s'appelle la diffusion de Rayleigh (le phénomène de diffusion existe aussi pour des diffuseurs du même ordre de grandeur que la longueur d'onde ; le signal est alors réémis de manière non-isotrope selon le modèle de diffusion de Mie). La partie de ce signal enregistrée par le transducteur émetteur s'appelle le signal rétrodiffusé. Ce signal contient une information sur les tissus mous traversés par l'onde qui apparaîtront sur l'image échographique sous la forme d'une texture (le grain) caractéristique des tissus traversés. L'onde acoustique qui revient à la surface du transducteur au cours du temps est à nouveau convertie en signal électrique (Damianou, Hynynen, and Fan 1995), (Damianou et al. 1997)). Ce signal est appelé ligne d'échos ou signal radiofréquence (RF).

Chaque faisceau est créé par une barrette composée de plusieurs transducteurs piezo-électrique (usuellement entre 64 et 256 pour les équipements cliniques) contrôlé électroniquement. Le principe d'acquisition se déroule en deux étapes distinctes :

L'émission : Les transducteurs émettent une impulsion égale, mais affectée d'un retard les uns par rapport aux autres. La loi de retard, ou beamforming, est calculée afin de faire focaliser les impulsions en un point à distance de la barrette.

La réception : suite à l'insonification du milieu, les signaux sont réfléchis et diffusés dans le milieu. Chaque élément de la barrette acquiert passivement les signaux issus du milieu. Les signaux issus de chaque élément, si on les accole les uns aux autres forment une matrice des signaux rétrodiffusés bruts appelés parfois, par grave abus, signaux RF (pour radio-fréquence). L'échographe peut alors appliquer une formation de voie, c'est-à-dire appliquer un nouveau délai à chaque voie de réception afin de mettre en phase toutes les réponses acoustiques provenant d'une profondeur donnée de la ligne à observer. Les signaux sont ensuite sommés et le processus est répété pour chaque ligne.

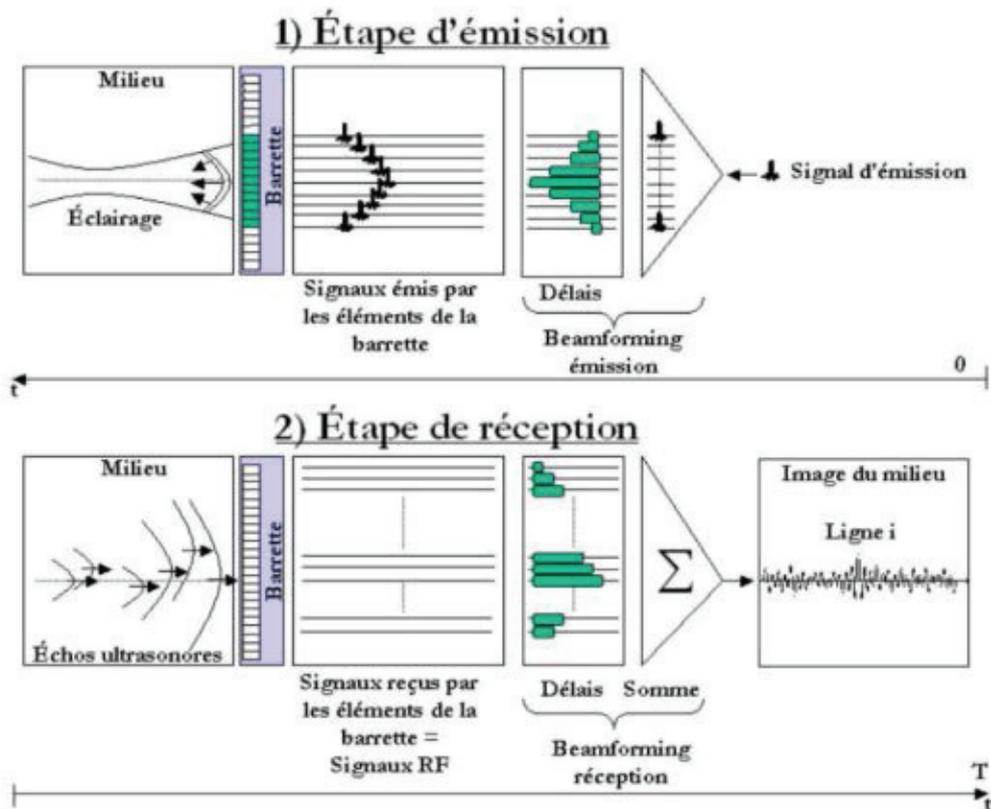


Figure I-5 Deux étapes constituent l'acquisition en échographie standard : (1) l'émission d'un signal focalisé : (2) La réception de la ligne du milieu insonifiée (Bercoff, Tanter, and Fink 2004).

Le signal reçu oscille autour de 0 avec une amplitude dépendante des inhomogénéités rencontrée. Le signal est ensuite traité numériquement. Son enveloppe est calculée (il s'agit du mode A), plusieurs filtres sont appliqués pour garantir une bonne résolution spatiale et une dynamique confortable à l'œil humain. Le signal final est codé en niveaux de gris. Les intensités plus fortes apparaissent en blanc et les plus faibles en noir. Les surfaces réfléchissantes apparaissent alors très blanches (on parle de zones hyperéchogènes) ; les zones purement homogènes et non diffusantes apparaissent en noir (zones

hypoéchogènes).

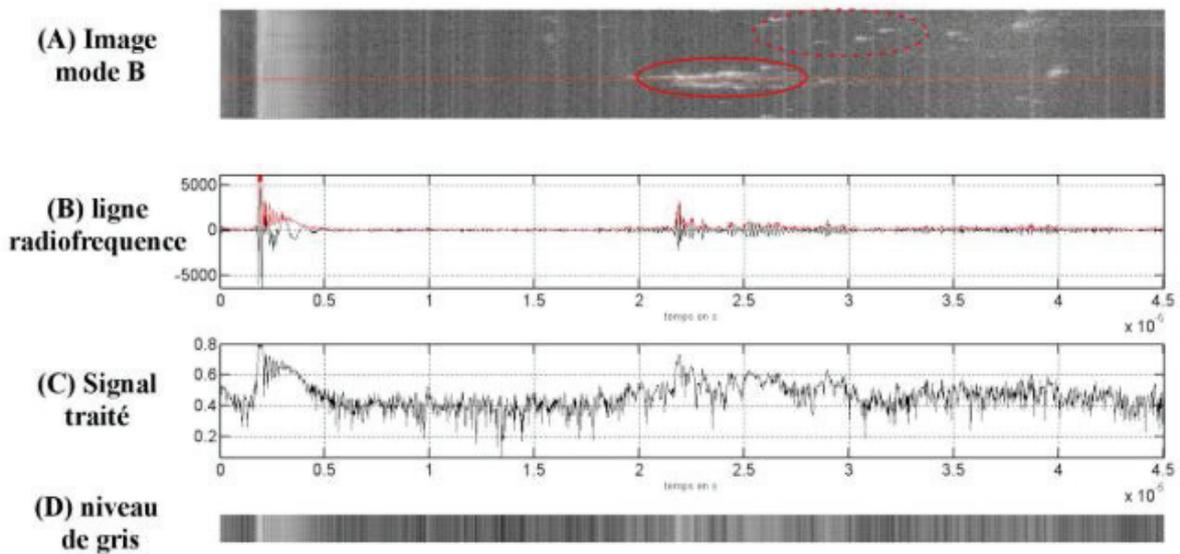


Figure I-6 (A) Image échographique en mode B avec un obstacle (encadré) dans de l'eau. La présence de bulles, réflecteurs parfaits, est visible dans le cercle en pointillé. (B) ligne RF (noire) et son enveloppe (rouge) correspondant à la ligne rouge sur (A). (C) le signal après traitement et (D) couleur correspondante en niveau de gris pour cette ligne (Ribault 1999).

Au fur et à mesure qu'elle se propage dans les tissus, l'onde est atténuée. L'amplitude du signal RF diminue donc en fonction du temps. Afin de contrer cet effet, un gain est appliqué sur les lignes radiofréquence. Cette correction est appelée TGC (time gain compensation). Cependant, à des profondeurs importantes, le signal s'atténue à tel point qu'il se noie dans le bruit généré par les circuits de réception. Ce phénomène limite la profondeur d'imagerie. L'atténuation de l'onde étant dépendante de sa fréquence d'émission, la profondeur d'imagerie est réduite avec l'augmentation de la valeur de la fréquence. Or, une fréquence élevée implique une atténuation plus importante, mais également une meilleure résolution. Le choix de la fréquence à utiliser pour l'imagerie est une affaire de compromis entre la résolution et la pénétrabilité de l'imagerie.

Focalisation, Résolution

La résolution axiale est la précision le long de l'axe de propagation des ultrasons (en profondeur dans les tissus). Elle est définie comme l'inverse de la distance minimale perceptible par le système entre deux éléments réfléchissants. Elle dépend de la réponse impulsionnelle de la sonde. Plus l'impulsion est étroite, meilleure sera la résolution. La distance minimale entre deux réflecteurs perceptibles par l'échographe s'exprime comme suit :

$$\Delta z_m = \frac{c\tau}{2} \quad \text{Equation I-9}$$

Avec Δz_m en m, c la vitesse du son en $m \cdot s^{-1}$ et τ la largeur du pulse en s. La résolution axiale peut aussi s'exprimer en fonction de la bande passante du transducteur :

$$\Delta z_m = \frac{c\tau}{2} = \frac{cQ}{2f_0} = \frac{c}{2BP} \quad \text{Equation I-10}$$

Avec Q le facteur de qualité, f_0 la fréquence centrale du transducteur et BP sa bande passante.

La résolution perpendiculaire à la direction de propagation des ultrasons constitue la résolution latérale. Elle est définie par la capacité de la sonde à distinguer deux éléments réfléchissants côte à côte à une profondeur égale. Elle dépend de la géométrie de la sonde utilisée (sonde linéaire ou sectorielle), de la fréquence d'émission des ultrasons ainsi que de la focalisation du faisceau. C'est pour optimiser la résolution latérale que le beamforming détaillé dans le précédent paragraphe est réalisé ligne après ligne.

Ces deux paramètres permettent de définir une fenêtre de résolution. Les dimensions de cette fenêtre sont donc dépendantes de la fréquence, de la focalisation des ultrasons et de la géométrie de la sonde utilisée. Cette fenêtre est très importante car elle explique l'aspect granuleux des images échographiques en mode B. En effet, la résolution des échographes est inférieure à la taille des cellules composants le corps humain. La fenêtre de résolution joue donc le rôle de moyennage des échos des particules la composant. Chaque particule se trouvant dans une fenêtre de résolution ne sera pas considérée comme un réflecteur propre mais agira avec toutes les particules réfléchissantes avoisinantes. L'association de ces particules soumises à une exposition ultrasonore réémet un signal dépendant de la structure des particules, de non de leur seule nature, générant des phénomènes d'interférence pouvant être constructive ou destructive. Pour chaque fenêtre, les multiples réflecteurs s'ajouteront ou s'annuleront pour renvoyer un signal moyen à la sonde. L'image échographique sera alors composée de fenêtres de résolution d'intensités différentes selon le positionnement des particules réfléchissantes. C'est le phénomène de speckle, ou de tavelure, qui donne aux images échographiques son aspect granuleux.

Enjeux et limites

Contrairement aux méthodes par rayonnement de particules (tomographie, rayons X...), l'échographie n'est pas ionisante. Les ondes acoustiques de faible intensité émises par les sondes échographiques sont sans danger pour le corps humain. Du fait de l'utilisation de faible puissance, il n'existe pas ici d'élévation de température ou de cavitation comme pour les ultrasons focalisés de haute intensité.

Le principe de l'échographe est entièrement qualitatif et ne permet généralement pas une analyse paramétrique des tissus. Certains tissus vont apparaître de manière intense (hyperéchogène) ou sombre (hypoéchogène). Le contraste entre deux organes proches ou des tumeurs dans un tissu ne sera pas très élevé. Malgré tout, les interfaces entre les tissus sont aisément visibles ainsi que la majorité des inhomogénéités.

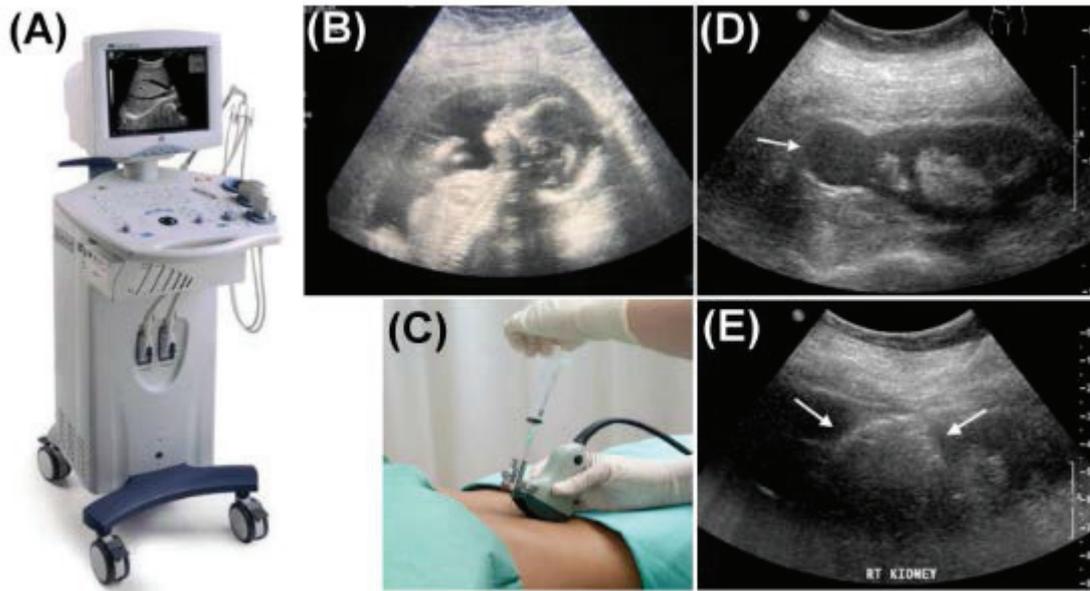


Figure I-7 L'échographe clinique (A) possède de nombreuses applications. La visualisation du développement du fœtus (B) et le guidage de biopsie (C) sont des utilisations courantes de l'échographie. Plus récemment le guidage des thérapies interventionnelles s'organise autour de l'échographie tel le traitement d'une tumeur du rein par radiofréquence. D tumeur rénale (fléchée) pré traitement. (E) image écho pendant le traitement. Le nuage de bulle (fléché) montre la zone de destruction.

A l'inverse des images IRM ou des rayons X, les images échographiques ne sont pas perturbées par les mouvements. En effet, pour obtenir une image jusqu'à une profondeur z et, considérant une vitesse constante dans les tissus (1540m/s), il faut $2Nz/c$ seconde pour imager N lignes radiofréquences. Cela correspond environ à une dizaine d'images par seconde sur la plupart des appareils utilisés dans les hôpitaux. La limite temporelle est davantage liée au temps de calcul lié à la formation de voie qu'à la physique des ultrasons elle-même. Cette cadence élevée permet d'éviter l'apparition d'artefacts dus aux mouvements corporels par exemple.

Une des limites de l'utilisation de l'échographie reste sa dépendance aux fréquences d'émission. En effet, un compromis doit constamment être trouvé entre résolution et profondeur d'observation. Plus la fréquence est élevée, plus la résolution est importante, et concomitamment l'onde subira d'autant les effets de l'atténuation, limitant le rapport signal sur bruit et la profondeur d'observation. Une sonde de fréquence élevée est très précise mais ne peut imaginer qu'à une profondeur minime de l'ordre de quelques centimètres. Au contraire, une sonde basse fréquence peut imaginer jusqu'à une quinzaine de centimètres mais avec une faible résolution.

Application au monitoring des interventions HIFU

Aucune mesure fiable de température par échographie n'existe aujourd'hui en routine clinique. Lors des traitements par ultrasons focalisés de haute intensité, la lésion produite n'est que rarement visualisable.

L'échographie permet d'imager l'ébullition et la cavitation lors de ces traitements. En effet, l'apparition de bulles dans l'image est synonyme d'hyperéchogénéité, les bulles d'air étant des réflecteurs pour les ultrasons. Or elle ne permet pas toujours de visualiser les lésions de coagulation pour des puissances de traitements ne faisant pas apparaître de micro-bulles. Plusieurs auteurs (Ter Haar, Sinnett, and Rivens 1989); (Sibille et al. 1993)) ont constaté qu'après le traitement une zone hyperéchogène apparaissait sur l'image échographique, dans la zone cible.

D'autre part, il a été constaté que les zones hyperéchogènes disparaissent au bout de quelques minutes, c'est pourquoi jusqu'à présent, peu de méthodes basées sur le traitement de l'image échographique ont été retenues pour le monitoring des traitements par HIFU en clinique. La figure I-8 montre l'imagerie échographique d'un tissu à différent stade du traitement. On voit apparaître des microbulles, mais une superposition de l'imagerie avec la silhouette de la lésion réelle, représentée par des flèches blanches, montre que la zone détruite n'est pas entièrement recouverte de spot hyperéchogène dus aux microbulles. De plus, le traitement n'est plus visible une fois que les microbulles se sont dissoutes dans l'organisme.

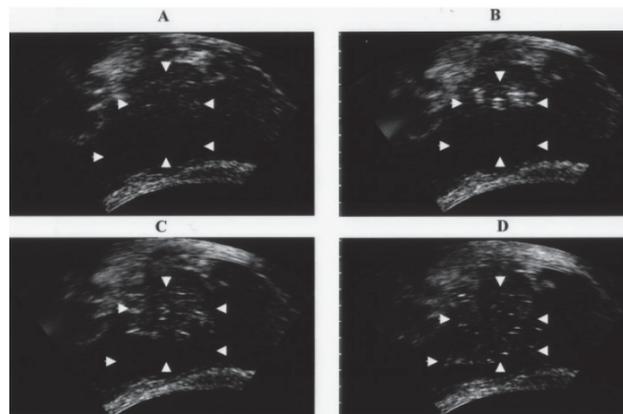


Figure I-8 Imagerie ultrasonore d'une intervention par HIFU dans la prostate (Wu et al., 2004). La lésion réelle est repérée par les triangles blancs a. Tissu non traité ; b. tissu en cours de traitement, on observe l'apparition de microbulles ; c. tissu immédiatement après le traitement, des microbulles sont présentes dans la lésion ; d. tissu deux heures après traitement, les microbulles se sont dissoutes, la lésion demeure difficilement identifiable.

La visualisation de la zone traitée peut être réalisée moyennant l'utilisation de produits de contrastes. Le traitement induisant la coagulation du sang, la zone traitée n'est plus vascularisée. Les agents de contraste se diffusent dans le réseau vasculaire et sont visible en sous la forme de spots hyperéchogènes apparaissant dans tout le tissu sauf à l'endroit où le traitement a été effectué, qui apparaît hypoéchogène.

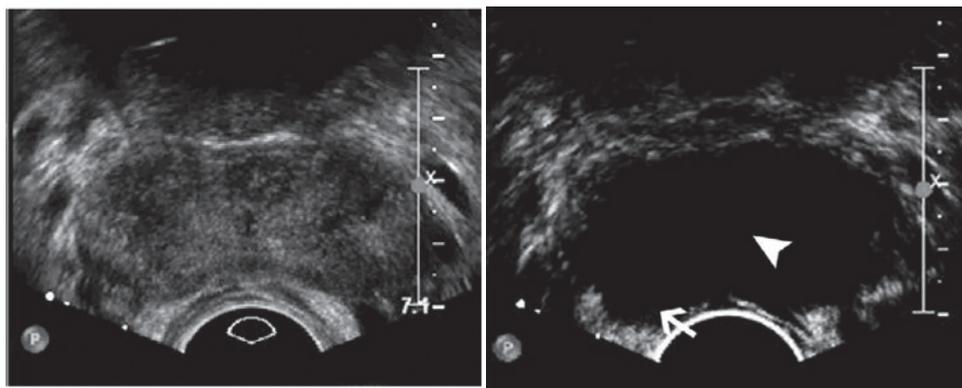


Figure I-9 Visualisation d'une Lésion Ultrasonore dans la prostate par injection de produit de contraste. A gauche : tissu traité, la lésion est invisible ; A droite : tissu traité après injection de produits de contrastes. La zone traitée apparaît hypoéchogène devant le tissu non traité. ((Dupré et al. 2016))

Plusieurs études décrivent la visualisation de lésions de coagulation après les traitements. Dans certains cas, la lésion apparaît hypoéchogène, dans d'autres cas en hyperéchogénéicité. Certaines études font apparaître des lésions composées d'une zone hyperéchogène encerclée dans une zone hypoéchogène. Par conséquent il semble que l'élévation de la température ait un impact sur le speckle.

Le traitement des images échographiques les rend qualitativement supérieures à l'œil humain, mais détruisent une partie de l'information contenue dans les signaux rétrodiffusés.

L'objet principal de cette thèse est d'investiguer la possibilité d'observer les changements de température, ou du moins l'état de nécrose des tissus traités par HIFU, sur la base de l'observation de signaux rétrodiffusés bruts. Une étude de monitoring a aussi été conduite par élastographie passive. Aussi le prochain paragraphe permettra de dresser un panorama des techniques qui ont été investiguées durant les quarante dernières années pour le monitoring de la température par méthode acoustiques pour finir avec un paragraphe évoquant les techniques d'élastographie.

1.3 Caractérisation acoustique des tissus biologiques

Plusieurs paramètres acoustiques peuvent être évalués dans les tissus biologiques. L'atténuation des ondes ultrasonores, leur vitesse de propagation au sein du milieu, ainsi que de nombreuses informations caractéristiques du milieu de propagation contenues dans le signal rétrodiffusé peuvent être évaluées *in vitro* et *in vivo*. Depuis plus de quarante ans, de très nombreuses études ont été réalisées, portant sur la dépendance de ces paramètres avec la température du milieu et leur potentielle utilisation pour réaliser des mesures de températures par ultrasons. De telles mesures, du fait des avantages que présentent les méthodes acoustiques et qui ont été évoqués précédemment, seraient éminemment utiles pour le monitoring des interventions HIFU, mais les enjeux imaginables par ailleurs dans de nombreux domaines de la santé et de l'industrie les érigent encore aujourd'hui en tabou ou en fantasmes.

1.3.1 Mesures d'atténuation

Depuis les premiers travaux de Kuc (Kuc and Taylor 1982), les mesures d'atténuation dans les tissus biologiques sont devenues un domaine d'investigation très important pour ce qui est du diagnostic médical (Ophir et al. 1984). Ce paramètre a été largement utilisé dans les années 80 pour la caractérisation tissulaire et pour la détection d'anomalies ou de maladies (Berger 1987). Les mesures du coefficient d'atténuation ont donc été largement utilisées dans le but de faire de l'imagerie. Par ailleurs, le coefficient d'atténuation des ultrasons dans les tissus joue un rôle très important dans les traitements par HIFU. Ce point sera détaillé dans le chapitre 4 de cette thèse.

Dans ce paragraphe, nous allons présenter quelques méthodes d'estimation de l'atténuation des ultrasons dans les tissus biologiques, ainsi que l'application de la mesure de l'atténuation à la thermométrie ultrasonore et au monitoring des interventions HIFU.

Méthode en transmission

La mesure en transmission fait intervenir deux transducteurs ultrasonores fonctionnant sur des bandes passantes similaires et placés en vis-à-vis. L'un des transducteurs est utilisé en tant qu'émetteur. Le second transducteur, utilisé en réception, est passif. Il permet d'enregistrer le pulse émis après que ce dernier a traversé l'espace qui sépare les deux transducteurs. Dans un premier temps, une mesure de référence est réalisée dans l'eau (ou bien dans un milieu d'impédance acoustique proche de celle du tissu ou du matériau à analyser afin de minimiser l'impact des réflexions spéculaires à l'interface). Puis l'échantillon à analyser est placé entre les deux transducteurs. Un nouveau pulse est émis par le transducteur émetteur qui traverse le tissu avant d'être enregistré par le récepteur. Un schéma explicatif de la mesure en transmission est représenté en figure I-10. Le pulse reçu est atténué et retardé par rapport au pulse mesuré dans l'eau seule. L'atténuation du tissu peut s'exprimer de la manière suivante :

$$\alpha_t = -\frac{1}{d_t} \cdot \ln\left(\frac{A}{A_{ref}}\right) \quad \text{Equation I-11}$$

Avec α_t l'atténuation du tissu en $Np \cdot cm^{-1}$; d_t l'épaisseur du tissu parcourue par le pulse ultrasonore en cm ; A l'amplitude du pulse émis après son passage dans le tissu ; A_{ref} l'amplitude du pulse de référence dans l'eau après son passage dans le tissu.

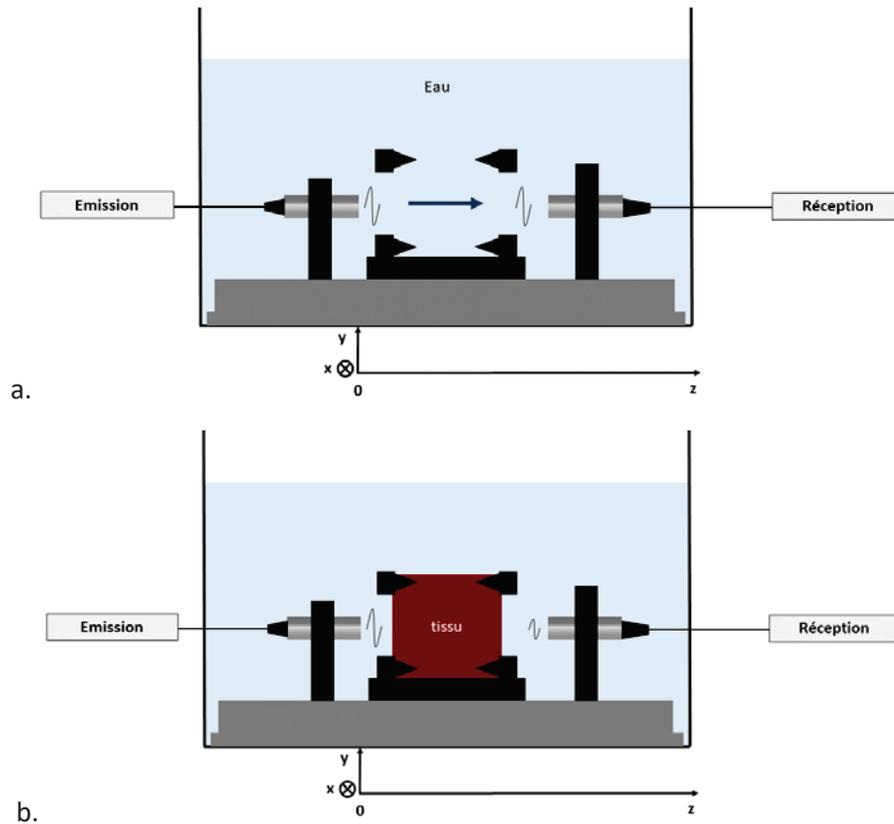


Figure I-10 Mesure en transmission. a. Mesure du pulse transmis dans l'eau ; b. Mesure du pulse atténué dans le tissu.

Or la dépendance en fréquence de l'atténuation peut s'écrire de la manière suivante :

$$\alpha_t(f) = a \cdot f^b \quad \text{Equation I-12}$$

Avec a le coefficient d'atténuation du tissu en $Np \cdot cm^{-1} \cdot MHz^{-1}$; f est la fréquence en MHz et b est le coefficient de dépendance en fréquence sans unité.

En passant cette expression au logarithme, on obtient :

$$\ln(\alpha_t(f)) = \ln(a) + b \cdot \ln(f) = \ln\left(-\frac{1}{d_t} \cdot \ln\left(\frac{A^*(f)}{A_{ref}^*(f)}\right)\right) \quad \text{Equation I-13}$$

Avec α_t l'atténuation du tissu en $Np \cdot cm^{-1}$; d_t l'épaisseur du tissu parcourue par le pulse ultrasonore en cm ; $A^*(f)$ le pulse mesuré après passage dans le tissu dans le domaine fréquentiel (par la suite, le signal exprimé dans le domaine fréquentiel correspondra à la transformée de Fourier du signal dans le domaine temporel) ; $A_{ref}^*(f)$ le pulse de référence mesuré dans l'eau dans le domaine fréquentiel ; a le coefficient d'atténuation du tissu en $Np \cdot cm^{-1} \cdot MHz^{-1}$; f est la fréquence en MHz et b est le coefficient de dépendance en fréquence sans unité.

Ainsi, une interpolation linéaire sur $\ln(\alpha_t(f)) = \ln\left(-\frac{1}{d_t} \cdot \ln\left(\frac{A^*(f)}{A_{ref}^*(f)}\right)\right)$ en fonction de $\ln(f)$ permet de remonter à la fois à $\ln(a)$ correspondant à l'ordonnée à l'origine de la droite, et au coefficient de dépendance en fréquence b , qui est la pente de la droite.

Cette mesure permet l'évaluation du coefficient d'atténuation, donc de la dépendance fréquentielle de l'atténuation en fonction de la fréquence (sur la bande passante des transducteurs), mais elle permet en plus d'évaluer le comportement non linéaire de cette dépendance.

Méthode en pulse-écho (pseudo transmission)

La mesure en pulse-écho ressemble à la mesure en émission / réception, mais elle ne fait appel qu'à un seul transducteur, jouant le rôle de l'émetteur et du récepteur à lui seul. Un réflecteur acoustique placé en vis à vis permet de réfléchir le pulse, qui peut alors se propager dans le sens inverse pour être enregistré par le transducteur. Il parcourt une distance double de celle parcourue en configuration transmission.

De la même manière une première mesure doit être effectuée dans l'eau seule. Puis le tissu à caractériser est placé entre le transducteur et le réflecteur. Le pulse émis traverse l'eau, le tissu, se réfléchit contre le réflecteur, revient dans le sens inverse, traverse à nouveau le tissu et l'eau avant d'être enregistré par le transducteur. En comparaison de la mesure en transmission, il faut prendre en considération que l'épaisseur de tissus parcourue par le pulse le long du trajet ultrasonore est le double de l'épaisseur réelle du tissu.

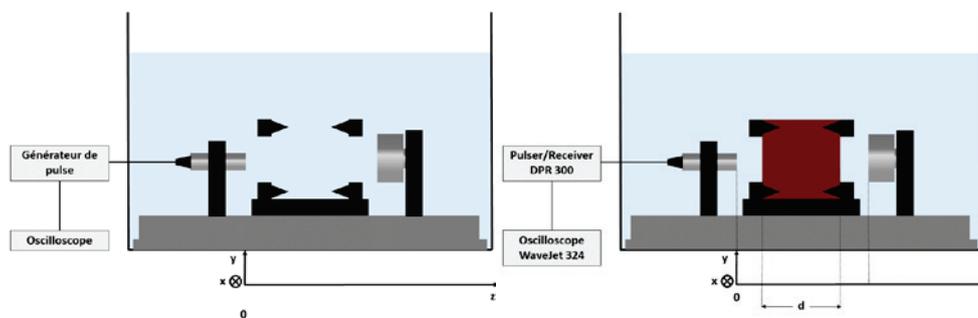


Figure I-11 Montage en pulse écho et montage équivalent en transmission. a. mesure de référence dans l'eau. b. mesure dans le tissu

Les méthodes en transmission et en pulse écho nécessitent de pouvoir disposer des transducteurs en vis-à-vis de part et d'autre du tissu, et un transducteur et un miroir respectivement. *In vivo* ces méthodes demeurent faibles, l'atténuation et les structures réfléchissantes dans le corps humain rendant impossible une pénétrabilité suffisante des ultrasons pour pouvoir enregistrer du signal une fois les tissus traversés. Le paragraphe suivant détaille des méthodes de mesure de l'atténuation basées sur le signal rétrodiffusé, à l'aide d'une barrette d'imagerie.

Multiple Filter Algorithm (méthode centroïde)

Les mesures d'atténuation dans les tissus biologiques faisant intervenir une barrette d'imagerie et basées sur le signal rétrodiffusé ont été étudiées par de nombreuses équipes. La méthode que je vais exposer brièvement dans ce paragraphe permet de réaliser des mesures d'atténuation locale *in vivo* au moyen d'une barrette d'imagerie (Labyed and Bigelow 2011), (Baldeweck et al. 1995). Dans le paragraphe suivant je présenterai des résultats obtenus par Mathieu Ribault, qui a appliqué cette technique de mesure au monitoring des interventions par HIFU. Pour cela, une barrette est disposée contre le tissu d'étude comme représenté dans la figure I-12.

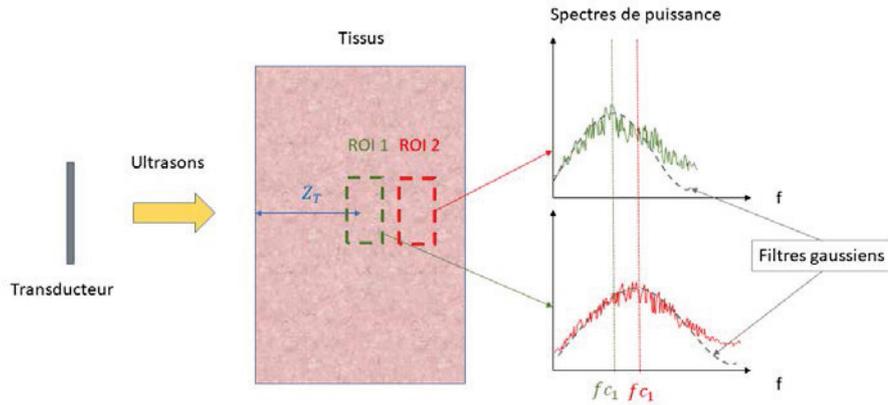


Figure I-12 Mesure de l'atténuation locale / globale avec un transducteur linéaire. Cette mesure peut s'effectuer in vivo ; elle est basée sur la rétrodiffusion. Il faut refaire le schéma (Mamou and Oelze 2013)

L'algorithme *Multiple Filter* fait intervenir plusieurs filtres gaussiens aux signaux rétrodiffusés par le tissu dans le domaine fréquentiel. Son application expérimentale nécessite l'utilisation d'un gel de référence (ou fantôme de référence). L'acquisition du signal dans le gel de référence doit se faire de manière identique à l'acquisition des signaux dans le tissu d'étude. Le rapport des spectres de puissance dans le tissu biologique et dans le fantôme de référence peut s'écrire, en faisant l'hypothèse que la rétrodiffusion dans le tissu peut être décrite par un modèle de rétrodiffusion gaussien :

$$\frac{S_s(f)}{S_{ref}(f)} \cdot e^{-\alpha_{ref}(f) \cdot z_T} \sim \exp(-4 \cdot \alpha_s \cdot f \cdot z_T) \cdot \frac{F_Y(f)}{F_{Y_{ref}}(f)} \cong C_1 \exp\left(-\frac{(f - f_c^*)^2}{2 \cdot \sigma_c^2}\right) \quad \text{Equation I-14}$$

Avec :

$S_s(f)$ le spectre de puissance dans le tissu ; $S_{ref}(f)$ le spectre de puissance dans le fantôme de référence ; α_{ref} l'atténuation dans le gel de référence ; z_T l'épaisseur de tissu ; α_s l'atténuation dans le tissu ; f la fréquence de l'onde ; f_c la fréquence centrale de la distribution gaussienne intervenant dans le facteur de forme ; σ_c écart-type de la distribution gaussienne intervenant dans le facteur de forme ; $F_{Y_{ref}}(f)$ le facteur de forme dans le fantôme de référence ; $F_Y(f)$ le facteur de forme dans le tissu à analyser.

En posant les définitions suivantes (Labyed and Bigelow 2011) :

$$f_c^* \sim [1 - 2 \cdot \sigma_c^{*2} (A_s - A_r)] \cdot f_c + 4 \cdot \sigma_c^{*2} \cdot z_T \alpha_s \quad \text{Equation I-15}$$

$$\sigma_c^{*2} = \frac{\sigma_c^2}{1 - 2 \cdot \sigma_c^2 \cdot (A_s - A_r)} \quad \text{Equation I-16}$$

On peut écrire :

$$\xi(f_c) = \frac{f_c - f_c^*}{4 \cdot \sigma_c^{*2} \cdot z_T} \cong \frac{A_s - A_r}{2 \cdot z_T} \cdot f_c - \alpha_s \quad \text{Equation I-17}$$

Il suffit de tracer $\xi(f_c)$ en fonction f_c ; on interpole les données expérimentales avec une droite dont l'ordonnée à l'origine donne α_s , l'atténuation dans le tissu.

Utilisation de l'atténuation dans le cadre de la mesure de température

L'utilisation de l'atténuation pour le monitoring de la température a été étudiée par plusieurs équipes par le passé (Bamber and Hill 1979). Plus récemment les travaux de Straube, Arthur et Trobaugh (Straube and Arthur 1994b) ont montré l'efficacité d'une telle mesure sur des plages de température inférieures à 50°C.

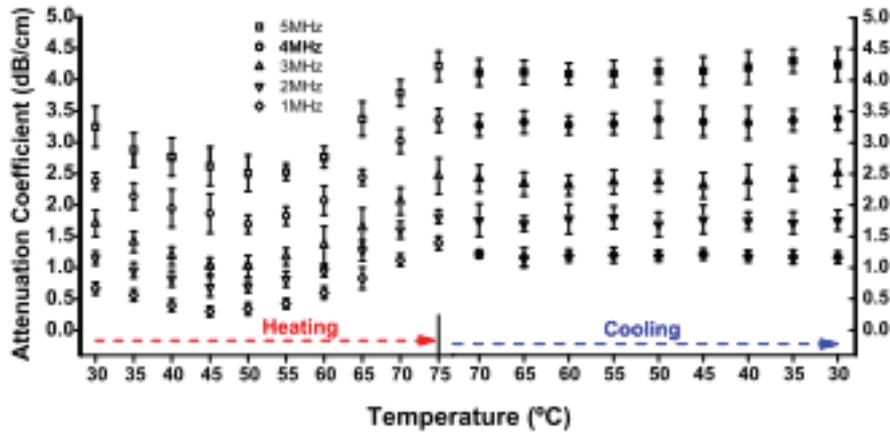


Figure I-13 Mesure du coefficient d'atténuation à plusieurs fréquences pour le suivi d'une élévation de température dans du foie porcin in vitro (Choi et al. 2011)

En effet, à partir de cette température, un changement de phase s'opère dans le tissu. Cette transformation complexe, englobant la dénaturation du collagène, la coagulation du sang, la lyse cellulaire etc. non content de consommer une partie de l'énergie des ultrasons, a une influence également sur les signaux de rétrodiffusion, en ceci qu'il s'agit d'une restructuration mécanique du tissu, visible aussi bien macroscopiquement par un éclaircissement des tissus qu'à l'échelle microscopique. A partir de cette température, une variation brusque et irréversible du coefficient d'atténuation a pu être observée (Ribault 1999). Un profil caractéristique de l'évolution du coefficient d'atténuation en fonction de la température dans le foie porcin est représenté en figure I-13. La non-linéarité de l'atténuation en fonction de la température en fait un paramètre inadéquat pour l'évaluation de la température. La variation irréversible et brusque de ce paramètre en font néanmoins un paramètre étudié pour le tracking des lésions. Ce paramètre a même pu être utilisé comme moyen de contrôle dans le cadre d'une visualisation en 2D de la lésion après traitement dont un exemple est représenté en figure I-14 (Nordlinger 2013) après un traitement ultrasonore dans la prostate. La figure I-15 illustre la différence entre le spectre d'un signal issu d'un tissu prostatique sain et d'un tissu prostatique traité. Dans le cadre d'un tissu sain, le signal fréquentiel présente un profil gaussien bien arrondi, dont on voit qu'il s'effondre après traitement. Ce comportement témoigne d'une augmentation importante de l'atténuation dans les tissus traités relativement aux tissus sains.

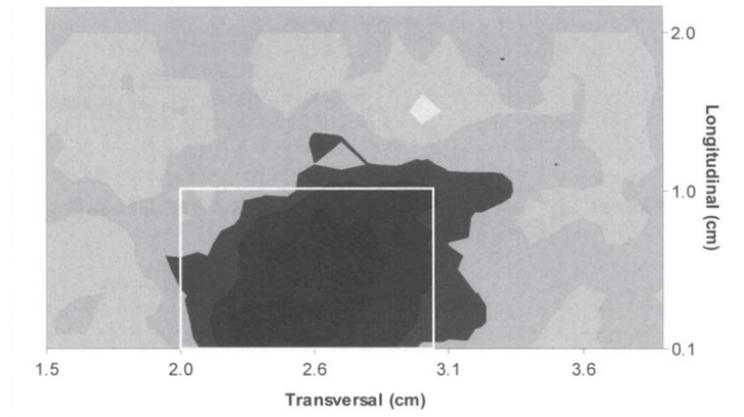


Figure I-14 Carte de différentiel d'atténuation obtenue avec une barrette fonctionnant à 5,5MHz après une intervention HIFU sur des pièces de tissu hépatique (Ribault). L'atténuation a été évaluée avec la méthode centroïde (Baldewick et al. 1995)

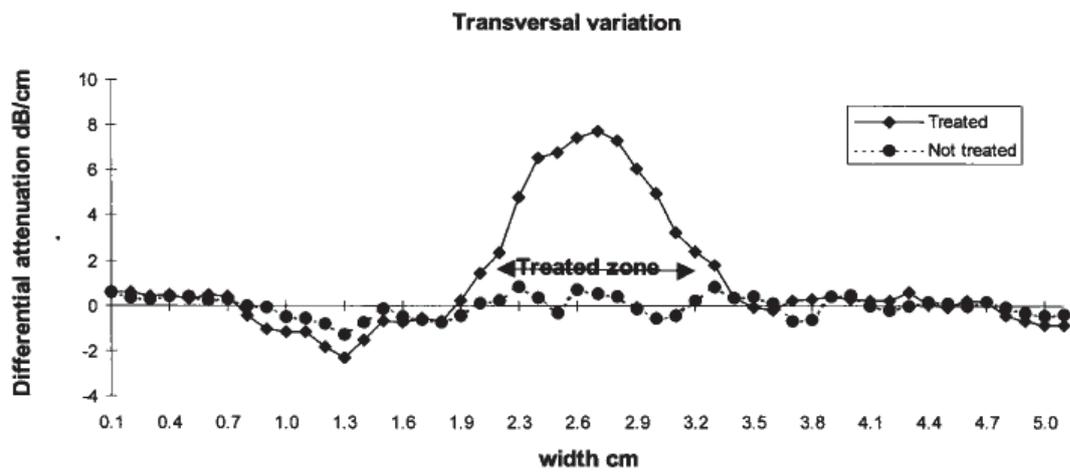


Figure I-15 Comparaison des spectres dans la prostate non traitée et traitée par HIFU (Ribault 1999)

1.3.2 Mesure de la différence de temps de vol (Shift of Sound – SoS) et célérité des ultrasons dans les tissus biologiques

Mesure de la vitesse des ultrasons à l'aide de transducteurs mono-éléments

Le mesure de la vitesse des ultrasons dans un milieu se fait bien souvent par la mesure de la différence de temps de vol ou du décalage temporel d'un signal par rapport à un signal de référence. Les montages en transmission et en pulse écho permettent de réaliser de telles mesures.

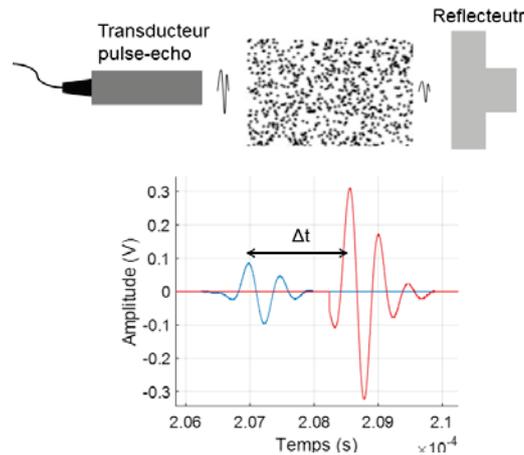


Figure I-16 Dispositif de mesure de la vitesse des ondes dans un échantillon biologique par une méthode en pulse-écho.

La dépendance de la vitesse du son en fonction de la température a été étudiée de manière approfondie depuis plusieurs décennies. Plus récemment, à partir d'un examen minutieux de la littérature, (Miller, Bamber, and Meaney 2002) ont proposé un modèle pour la vitesse du son dans les tissus :

$$\frac{1}{c(T)} = \frac{1}{c_w(T)} + \frac{1}{c_f(T)} + \frac{1}{c_r(T)} \quad \text{Equation I-18}$$

Avec T la température, c la vitesse des ultrasons, et les indices w, f et r référant à l'eau, au gras et aux tissus résiduels (protéines...) respectivement.

En se basant sur la formule précédente, dans la majorité des tissu aqueux, la dépendance en température peut être décrite comme l'opposé d'une courbe quadratique trouvant son maximum entre 45 et 55°C.

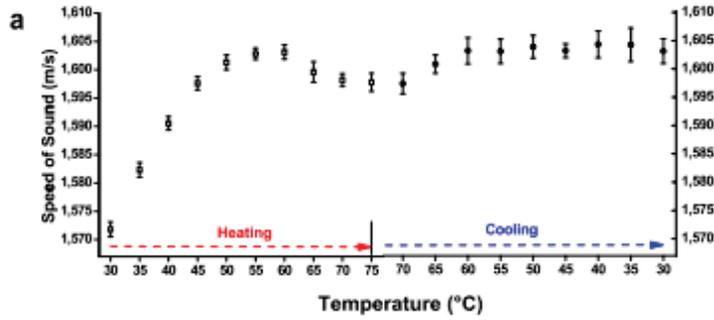


Figure I-17 Profil de vitesse en fonction de la température caractéristique mesuré dans du foie porcin in vitro (Choi et al. 2011) Techniques d'évaluation du décalage de temps de vol dans les signaux rétrodiffusés (Shift of Sound (SoS))

La faisabilité de l'imagerie de température en 2D à l'aide d'échographies diagnostiques à ultrasons a été démontrée il y a près de deux décennies (Simon, VanBaren, and Ebbini 1998). Le même principe a été appliqué en traquant les changements locaux dans les lignes de rétrodiffusion au moyen de techniques de corrélation. Les changements de température dans les tissus induisent des modifications de la vitesse du son ainsi que de la dilatation thermique dans les tissus affectés. Les changements de vitesse génèrent des shifts dans les signaux à cause de la variation de trajet acoustique induite. Les phénomènes de dilatation thermique produit des déplacements physiques dus au changement réel de la localisation des éléments diffusants dans le volume chauffé.

En utilisant un modèle infinitésimal pour la dilatation thermique et une hypothèse de dépendance linéaire de la température pour la vitesse du son, Simon et al (Simon, VanBaren, and Ebbini 1998) ont suggéré un modèle qui regroupait ces deux effets dans une seule équation qui liait la contrainte d'écho au changement de température induit. Pour un diffuseur simple à une distance z du transducteur et placé dans milieu homogène à une température de base constante T_0 , une impulsion émise, $p(t)$, atteindra le diffuseur après un délai de z/c_0 et l'écho diffusé sera détecté par le transducteur après un délai supplémentaire de z/c_0 pour un délai total de $2z/c_0$. Pour le cas inhomogène, $c(z, T)$ et en supposant un changement de température infinitésimal, $T(z) = T_0 + \delta T(z)$, $|\delta T| \ll T_0$, nous pouvons exprimer le décalage d'écho de deux transmissions à T_0 et T_1 :

$$\delta\tau(z) = \tau(z) - \tau_0(z) \approx 2 \int_0^{z(\theta)(1-\alpha\delta\theta)} \frac{1 + \zeta(\xi)\delta\theta(\xi)c(\xi, \theta(\xi)) - 1}{c(\xi, \theta(\xi))} d\xi \quad \text{Equation I-19}$$

Où ζ est le coefficient de dilatation linéaire.

Ces mesures ont été réalisées avec succès dans des fantômes imitant les tissus, des modèles *ex vivo* et de petits modèles animaux in vivo récemment (Bayat 2015). De plus, des systèmes de thermométrie en temps réel par ultrasons basés sur GPU ont été développés et démontrés dans des environnements précliniques. L'une des difficultés majeures est l'estimation fiable du décalage d'écho en présence de déformations tissulaires importantes dans des organes tels que le foie et le cœur. Les déformations des tissus entraînent une décorrélation de l'écho, ce qui augmente la variance de l'erreur d'estimation. Ceci est partiellement atténué par le développement d'architectures logicielles de thermométrie en temps réel par ultrasons capables de supporter des centaines d'images par seconde, minimisant ainsi les décorrélations d'écho entre images. Ces difficultés restent dans le domaine du traitement du signal (Bayat, Ballard, and Ebbini 2017). L'évolution d'un chauffage dans un gel bio-mimant est représenté en figure I-18.

(Liu et al. 2010) ont démontré le suivi en temps réel de la variation de température in vivo à l'aide du système intégré d'imagerie-thérapie décrit dans (Liu and Ebbini 2010).

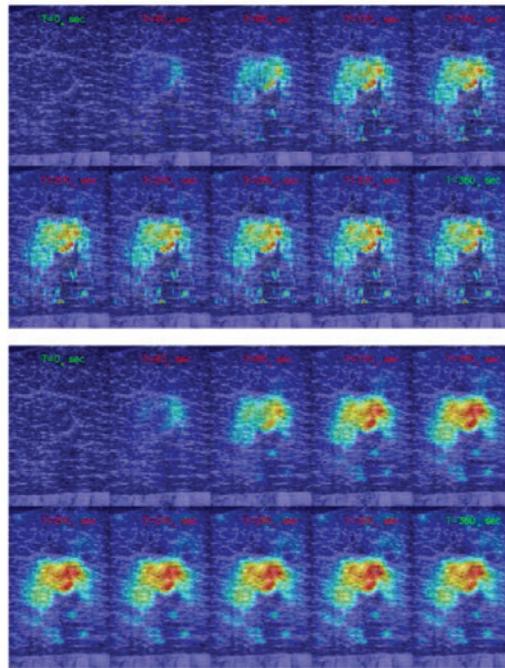


Figure I-18 Cartes de température obtenues par l'évaluation des décalages des signaux échographiques (Shift of Sound - SoS). La température a été portée de 0°C à 20°C (E. S. Ebbini 2018)

Les méthodes par mesure des décalages temporels ou par évaluation de la température présentent une très bonne résolution et une très bonne spécificité. Cependant, ces méthodes sont notablement sensibles au mouvement, mais également limitées à des plages de températures inférieures à 45 – 55°C, à cause de la non-linéarité de la tendance qui relie la température à la vitesse des ultrasons dans les tissus biologiques.

1.3.3 Caractérisation basée sur l'énergie du signal rétrodiffusé

Energie du signal rétrodiffusé

Plusieurs méthodes de caractérisations sont basées sur l'énergie du signal rétrodiffusé. Dans le cadre du monitoring des interventions, je présenterai dans ce paragraphe certaines méthodes qualitative basées sur l'énergie du signal rétrodiffusé en vue d'une mesure de température dans les tissus ou bien d'une caractérisation du niveau de nécrose du tissu. Dans une seconde partie, je présenterai les méthodes quantitatives (Quantitative Ultrasound ou QUS) et leur application au monitoring des interventions. En particulier, ces méthodes permettent de remonter à des paramètres de la microstructure et pourraient participer à l'explication des mesures d'énergie qualitatives présentées dans un premier temps.

En plus de la vitesse des ultrasons, le changement d'énergie du signal rétrodiffusé (CBE) a également été étudié en tant que méthode permettant l'estimation des changements de température en utilisant une méthode de mesure par pulse-écho. Le coefficient de rétrodiffusion issu d'une distribution aléatoire de diffuseurs beaucoup plus petits que la longueur d'onde est donné par :

$$\eta(T) = \frac{(\rho_m c_m(T) - \rho_s c_s(T))^2}{(\rho_s c_s(T))^2} + \frac{1}{3} \left(\frac{3\rho_s - 3\rho_m}{2\rho_s + \rho_m} \right) \quad \text{Equation I-20}$$

Où (ρ_m, c_m) et (ρ_s, c_s) sont la densité et la célérité des ultrasons dans le milieu et dans les diffuseurs respectivement. Pour une onde plane se propageant suivant un axe z , l'énergie du signal rétrodiffusé peut être définie par :

$$E(T) = \frac{\eta(T)}{a(T)} (1 - e^{-2a(T)z}) \quad \text{Equation I-21}$$

Avec $a(T)$ le coefficient d'atténuation dans le milieu. Dans cette étude, le rapport $E(T)/E(T_0)$ était calculé, T_0 étant la température de référence. Ce paramètre était utilisé pour la thermométrie ultrasonore, en ceci qu'il présentait une croissance ou bien une décroissance monotone dans les milieux aqueux entre 37 et 45°C.

Application à la thermométrie

Les méthodes spectrales basées sur les harmoniques du spectre ont permis de réaliser le monitoring d'interventions *in vitro* dans des milieux non expansifs pour des températures inférieures à 50°C (figure I-19). L'expérience a été réalisée par Mathieu Ribault (Ribault 1999) sur des fantômes contenant des forêts de tiges. Cette méthode nécessite de pouvoir observer des harmoniques hautes. Dans cette étude Mathieu Ribault s'intéresse à des harmoniques pouvant aller jusqu'à la dix-neuvième. Il en résulte des problématiques de rapport signal sur bruit à de si hautes fréquences. Dans l'expérience, le gel était traversé par un réseau de fils espacés de 5mm et la fréquence centrale du transducteur était de 0.15 MHz. Dans les milieux biologiques, et spécifiquement dans le foie, les hépatocytes font de 20 à 30 μm . Ces différences entre un fantôme traversé de fils et les milieux biologiques font penser qu'à haute fréquence et dans un milieu complexe, avec des diffuseurs espacés de manière non régulière, les harmoniques à haute fréquence seront très difficiles à observer. De plus, les phases de compression/dilatation et la restructuration tissulaire sont un obstacle supplémentaire à l'application de la méthode.

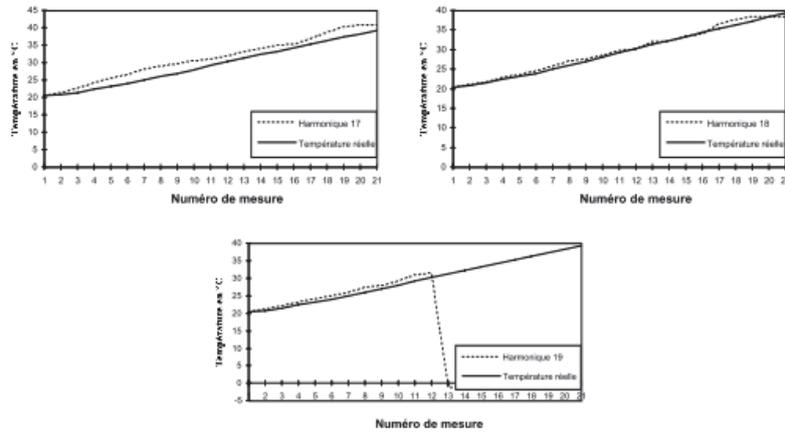


Figure I-19 correspondance entre les températures réelles et les températures calculées au moyen de la méthode présentée dans le paragraphe précédent pour les harmoniques 17 et 19 (Ribault 1999)

Les méthodes basées sur l'énergie du signal rétrodiffusé ont été également appliquées dans le domaine temporel par Arthur et Straube (Straube and Arthur 1994a). Le coefficient de rétrodiffusion (Equation I-20) a été évalué en fonction de la température lors du chauffage. Ces méthodes ont été appliquée dans des tissus biologiques différents (figure I-20), muscle et gras. Ces techniques ont été appliquées à la thermométrie pour des plages de températures inférieures à 50°C (Trobaugh et al. 2008).

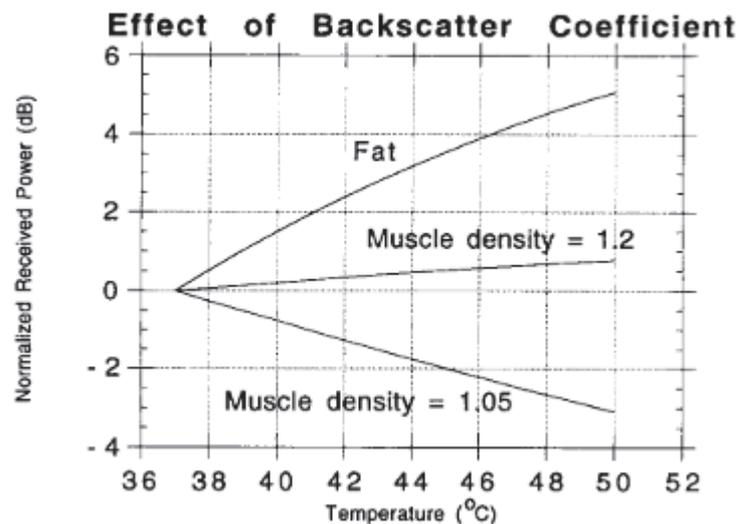


Figure I-20 Effet de la température sur l'énergie rétrodiffusée normalisée dans du gras et du muscle. (Straube and Arthur 1994b)

Cependant, au-delà de l'a pure thermométrie, le coefficient *CBE* de Straube, Arthur et Trobaugh a pu être utilisé pour le monitoring des interventions par HIFU *in vitro*, et en clinique. En effet, à l'heure actuelle, les interventions dans la prostate réalisées par le Sonablate 500 (Sonacare Medical, Charlotte, USA) sont monitorées sur la base de de cet indicateur. Les travaux de Sanghvi (Sanghvi et al. 2017) ont permis de dessiner des seuils d'énergie du signal rétrodiffusé correspondant à des trois stades du traitement. En deçà du premier seuil, le tissu est considéré comme non traité, ou bien traité de manière réversible. Sur l'imagerie 2D, les pixels correspondant à ces valeurs de *CBE* sont codés en vert. Au-delà du second seuil, le tissu est considéré comme traité de manière irréversible. Les pixels rétrodiffusant

un signal dont l'énergie est supérieure à cette valeur sont codés en orange, signifiant que le tissu a bien été détruit. Entre les deux valeurs, l'imagerie est codée en jaune. Il s'agit d'une plage de valeur de l'énergie du signal rétrodiffusé pour laquelle on ne peut pas savoir si le tissu est traité ou non. La figure I-21 montre l'évolution linéaire de la température en fonction de l'énergie du signal rétrodiffusé. La figure I-22 montre plusieurs lésions réalisées *in vitro* dans du blanc de poulet réalisées avec le Sonablate 500. Les lésions sont imagées par échographie et comparées aux images obtenues avec le code couleur basé sur les valeurs d'énergie du signal rétrodiffusé. Dans cette étude, le signal rétrodiffusé brut est passé par un filtre de hannig avant de subir une transformée de Fourier rapide et une compression logarithmique. L'énergie est rapportée à l'énergie du signal de référence acquis dans le tissu non traité.

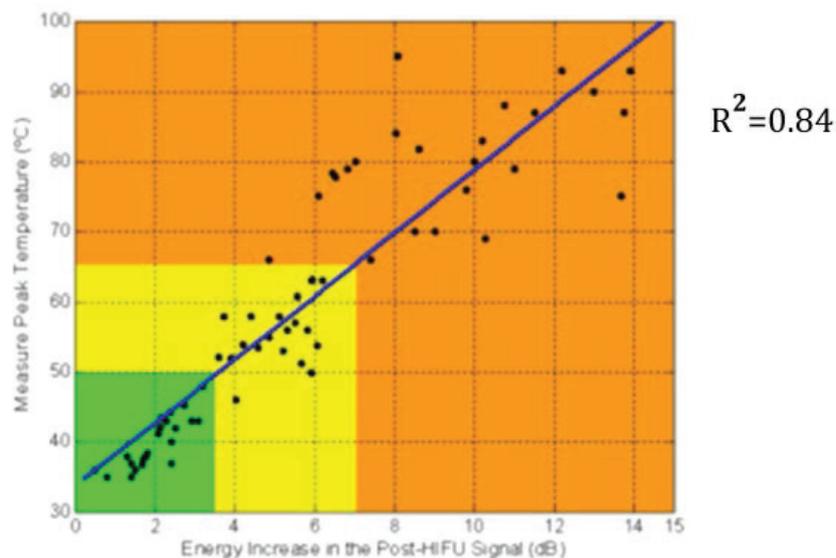


Figure I-21 Température maximale obtenue dans le tissu en fonction de l'énergie rétrodiffusée relative dans du blanc de poulet traité par HIFU *in vitro* (Sanghvi et al. 2017).

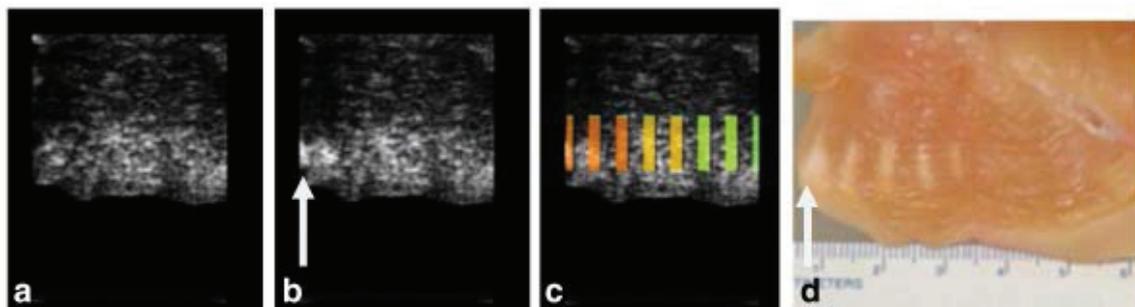


Figure I-22 a. échographie du tissu avant intervention b. échographie du tissu après intervention. L'ébullition est visible sur les lésions les plus marquées. c. Codage couleur effectué sur la base de la calibration réalisée en figure I-21. d. Visualisation macroscopique des lésions (Sanghvi et al. 2017).

Il est à noter que le signal n'est pas redressé par l'atténuation. Il est vrai que certaines études ont montré que la compensation par l'atténuation n'avait pas d'effet sur l'énergie du signal rétrodiffusé (Straube and Arthur 1994a), mais ces études ne travaillaient que sur des plages de températures inférieures à 50°C pour lesquelles l'atténuation reste plus ou moins constante.

Les méthodes basées sur l'énergie du signal rétrodiffusé présentent une très bonne résolution sur des plages de température inférieures à 50°C (Trobaugh et al. 2008). Au-delà de 50°C, la thermométrie au

sens strict n'a pas été démontrée. Le chapitre 2 de cette thèse étudie l'impact de la compensation par l'atténuation sur l'énergie du signal rétrodiffusé lors d'un chauffage par HIFU jusqu'à 80°C.

Caractérisation par Ultrasons Quantitatifs (QUS)

Dans la lignée directe du dernier paragraphe, plusieurs études par ultrasons quantitatifs (QUS) ont été menées pour le monitoring des interventions HIFU, dont certaines avaient pour objectif le monitoring de la température.

Silverman et al. (Silverman et al. 1986) ont mis au point des paramètres spectraux pour examiner les changements induits dans des tumeurs traitées par ultrasons pour induire une hyperthermie. Ces paramètres spectraux ont été corrélés aux modifications histologiques observées dans les tumeurs. Les tumeurs ont été scannées immédiatement avant et après le traitement. Le système de diagnostic par imagerie ultrasonore utilisait un transducteur faiblement focalisé de 10 MHz. Des données RF brutes ont été acquises, permettant de calculer le spectre de puissance du signal rétrodiffusé. Le spectre de puissance a pu être normalisé en le rapportant à un spectre de référence (Frederic L. Lizzi et al. 1987). À partir du spectre de puissance rétrodiffusé normalisé, la pente spectrale et l'ordonnée spectrale à l'origine ont été estimés de cette manière. Les estimations des paramètres spectraux ont connu des changements significatifs entre les échantillons avant et après le traitement. Le SS diminuait de 0,261 dB / MHz avant traitement à -0,147 dB / MHz après traitement. Quant à l'IS, il augmentait de -66,84 dB avant le traitement à -55,31 dB immédiatement après l'hyperthermie. Le cas traité a entraîné un décalage vers le haut et vers la droite le long de la diagonale. Les résultats de (Silverman et al. 1986) ont suggéré que les changements histologiques expliquaient les changements observés dans les paramètres spectraux. Il a été observé que les estimations de basse fréquence suivaient des éléments structurels déterministes (par exemple, des limites dans la tumeur), tandis que les estimations à fréquences plus élevées étaient corrélées à des changements de la diffusion cellulaire, des vacuoles cytoplasmiques et des espaces intercellulaires élargis.

Dans une étude visant à évaluer les effets de la température sur les tissus, des techniques par ultrasons quantitatifs faisant appel à des paramètres spectraux tels que le coefficient de rétrodiffusion (BSC), le diamètre effectif des diffuseurs (ESD) et la concentration acoustique effective (EAC) ont été étudiés, étant liés aux changements de structure du tissu au cours du chauffage (Kemmerer and Oelze 2012). Les estimations des propriétés de diffusion et les estimations de l'atténuation ont été faites à partir d'échantillons de foie de rat immergés dans un bain de solution saline chauffée à 37, 45, 50, 55, 60, 65 ou 70 ° C pendant 10 min. Les mesures ont été réalisées en utilisant un transducteur fonctionnant à une fréquence centrale de 20 MHz. Les résultats de l'étude ont montré que le coefficient d'atténuation augmentait de façon monotone avec la température. Le BSC restait similaire pour toutes les doses thermiques de 8 à 15 MHz. Au-delà de 15 MHz, une augmentation de la pente du BSC a été observée pour les échantillons chauffés à une température supérieure ou égale à 55 °C. Le BSC a ensuite été paramétré pour fournir des estimations du BSE et de l'EAC en supposant un modèle gaussien sphérique. Lorsqu'on utilise une largeur de bande supérieure à 15 MHz, l'ESD et l'EAC ont été en mesure de distinguer les cas traités des cas non traités.

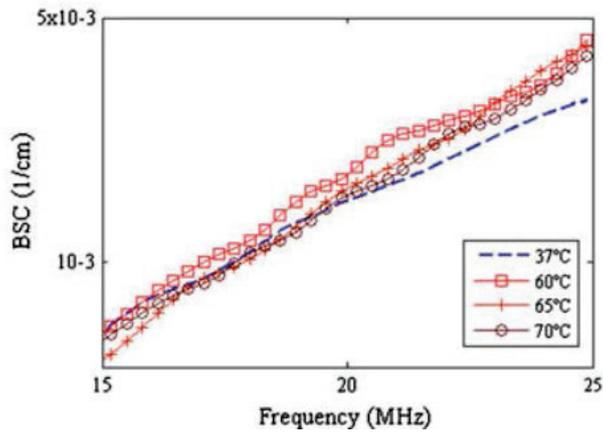


Figure I-23 BSC en fonction de la fréquence pour un traitement faisant intervenir des doses thermiques élevées (15-25 MHz) (Kemmerer and Oelze 2012). On voit que les courbes se distinguent qu'à partir de 15MHz.

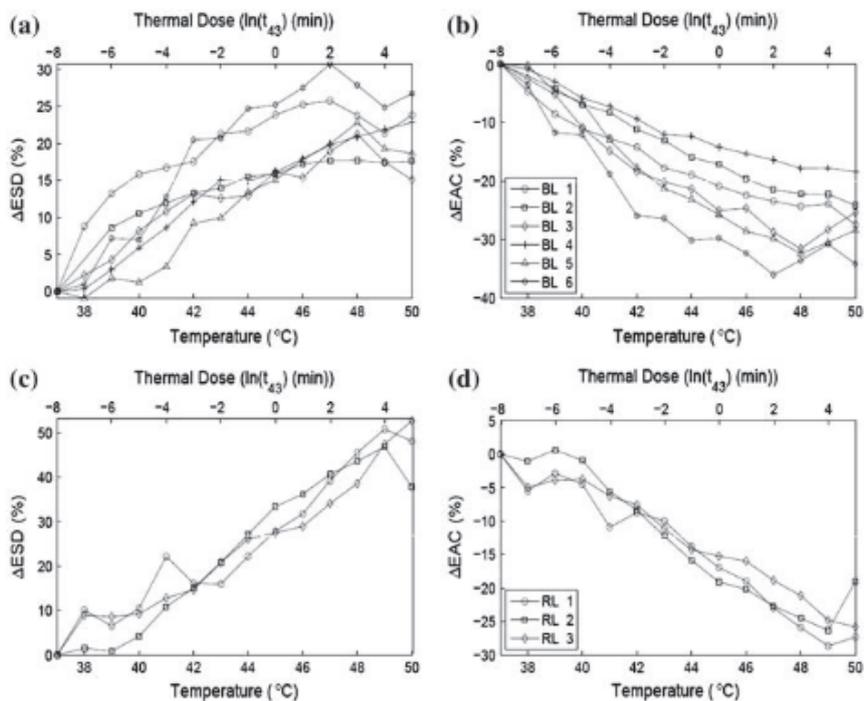


Figure I-24 Changement d'ESD (panneaux de gauche) et d'EAC (panneaux de droite) en fonction de la température pour les échantillons de foie de bœuf (en haut) et les échantillons de foie de lapin (en bas) (Ghoshal et al. 2011). On peut noter le comportement différent des foies de bœuf et de lapin.

Des lésions thermiques dans le foie des rats ont également été produites par un transducteur HIFU et la réponse du tissu a été étudié par ultrasons quantitatifs. Les techniques de QUS ont été utilisées pour scanner la même zone avant et après la production de la lésion thermique avec HIFU. Les lésions ont été confirmées par analyse histologique en microscopie optique. La figure I-25 montre des images paramétriques de lésions thermiques utilisant l'EAC. La valeur de l'EAC dans les lésions ne s'est pas sensiblement modifiée en raison d'un chauffage par HIFU similaire au chauffage par le foie du baign-marie.

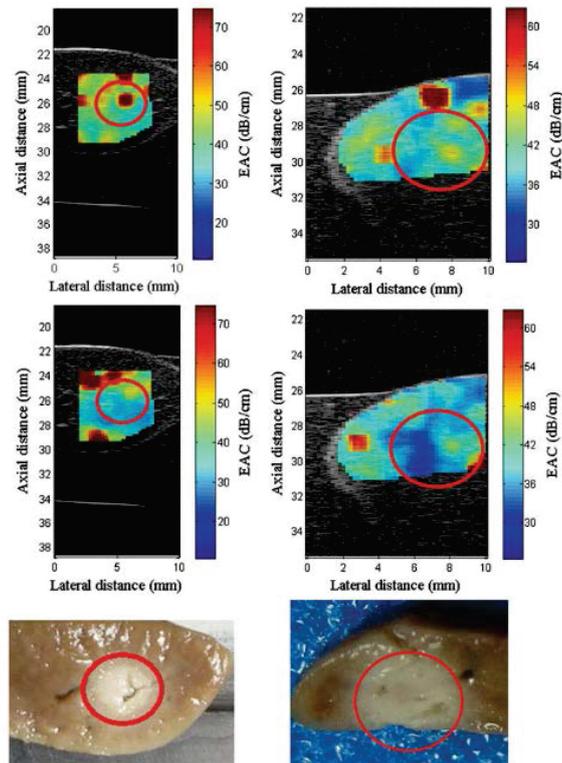


Figure 1-25 Images par ultrasons quantitatifs de lésions formées par HIFU. Les panneaux gauche et droite correspondent chacun à un échantillon de foie. Les images du haut ont été réalisées avant traitement, les images du milieu ont été réalisées après exposition et les images du bas sont des photographies des régions traitées. Les cercles rouges indiquent l'emplacement de la lésion (Ghoshal et al. 2011).

Les techniques par ultrasons quantitatifs ont démontré la capacité à visualiser les zones détruites par thermothérapie. Les changements dans les estimations des paramètres QUS après le traitement ont été mis en lien avec les changements dans la microstructure tissulaire évaluée à partir d'images histologiques. Ces techniques semblent être sensibles aux changements de la microstructure tissulaire après traitement. Les techniques de QUS capables de détecter les modifications de la microstructure des tissus sont basées sur les spectres rétrodiffusés (SS, SI, MBF, UIB, ESD, EAC), les paramètres statistiques de l'enveloppe, les estimations de l'atténuation, de la vitesse du son, sur l'imagerie par élastographie et autres techniques qui évaluent les modifications de la contrainte et de la rigidité des tissus après traitement.

Une profondeur de pénétration de 2–5 cm aux fréquences de 30 MHz jusqu'à 10 MHz permet à la technique d'être applicable à une variété de types de tumeurs tels que les cancers de la peau, certains cancers du sein et les cancers pouvant être atteints avec des sondes endoscopiques telles que les cancers du nasopharynx et du tube digestif. Cependant, les limites de pénétrabilité en font des méthodes difficiles à appliquer pour le monitoring d'interventions ciblant des tissus profonds, séparés de l'émetteur par plusieurs interfaces tissulaires. De plus, les échographes utilisés en imagerie clinique utilisent traditionnellement des fréquences de 1 à 10 MHz et ne disposent généralement pas de capacités RF permettant une analyse par ultrasons quantitatifs pour des raisons de pénétrabilité. Si la capacité des techniques par ultrasons quantitatifs à détecter les lésions après traitement est avérée, la thermométrie au sens strict durant les interventions HIFU reste limitée.

1.3.4 Elastographie

Une autre approche consiste à évaluer les modifications de la rigidité des lésions en fonction de la température. Dans les solides, l'élasticité est caractérisée par deux paramètres : le coefficient de Lamé λ relatif aux ondes de compression et le coefficient de lamé μ relatif aux ondes de cisaillement, aussi appelé module de cisaillement. Il est courant de considérer les tissus biologiques comme des tissus incompressibles, c'est-à-dire des milieux pour lesquels $\lambda \gg \mu$. Aussi la palpation réalisée par le médecin en cabinet consiste-t-elle à mesurer qualitativement le module de cisaillement avec les doigts. L'imagerie par ondes de cisaillement regroupe un ensemble de techniques qui permettent de réaliser une cartographie quantitative du module de cisaillement des milieux mous. Par la suite, de nombreuses études se sont penchées sur les moyens d'évaluer le module de cisaillement en profondeur dans les tissus. Plusieurs méthodes existent, faisant intervenir des sources différentes pour la génération des ondes de cisaillement : vibreur externe, pression de radiation, source naturelle et même électromagnétique.

En 1983, Eisenscher et al. décrivent une méthode baptisée « échosonographie ». Cette méthode faisait intervenir un piston placé à la surface de la peau pour produire des vibrations en basses fréquences. Les résultats consistaient en une description qualitative de la rigidité des tissus. En 1987, (Krouskop, Dougherty, and Vinson 1987) proposèrent une méthode pour la mesure quantitative de la vitesse des ondes de cisaillement, proportionnelle au coefficient μ . Pour cela ils appliquèrent un vibreur sur la peau, et mesurèrent les déplacements induits par échographie Doppler. Cette méthode, basée sur la détection du mouvement local, permettait d'évaluer les propriétés d'élasticité globales des tissus biologiques. En 1988, Lerner & al. utilisèrent également un vibreur externe pour une méthode qualitative de mesure de l'élasticité des tissus avec un codage couleur issu d'un système d'imagerie fait pour afficher le débit sanguin en temps réel (Lerner & al. 1988). Cette méthode est connue sous le nom de sonoélasticité. La méthode de Lerner & al. a été modifiée en 1990 par (Yamakoshi et al. 2015). Elle faisait toujours intervenir un vibreur externe mais le dispositif de mesure était remplacé par une barrette d'imagerie multiéléments. Cette technique a pu être utilisée pour obtenir des cartes de phase et d'amplitude. Le taux d'échantillonnage élevé permettait de monter à des fréquences plus élevées (typiquement plusieurs centaines de Hz) L'augmentation de la fréquence d'acquisition des images a permis la réalisation de mesures quantitatives. Jusqu'alors les méthodes de sonoélasticité reposaient sur l'imagerie harmonique. Cependant, la vitesse de l'onde de cisaillement n'était pas en accord avec les prévisions des modèles théoriques. Ce n'est qu'en 1999 que ce problème a été résolu, avec le développement de l'élastographie transitoire par Catheline et al. [(S Catheline et al. 1999)(Stefan Catheline, Wu, and Fink 1999)]. Ces auteurs ont utilisé une configuration similaire, mais ont transformé la vibration émise en impulsion. Cela a été rendu possible par le développement de l'imagerie ultra-rapide par ultrasons par (L Sandrin et al. 1999). L'élastographie transitoire a d'abord été mise en œuvre en 1D pour la caractérisation de la fibrose hépatique, puis en 2D pour l'observation des cancers du sein. Ces techniques étaient basées sur la mesure de la composante longitudinale des ondes de cisaillement.

Mesures par pression de radiation

Il est aussi possible d'utiliser une source interne pour la génération d'ondes de cisaillement dans le milieu. (Sugimoto, Ueha, and Itoh 1990) ont suggéré en 1990 l'utilisation de la force de radiation acoustique pouvant être appliquée de manière unidimensionnelle dans matériaux absorbants ou réfléchissants. Cette force, générée par une onde acoustique, induit des mouvements dans le milieu, correspondant au cisaillement généré par une onde de compression. Dans cette étude la pression de radiation était générée par un transducteur géométriquement focalisé, et le déplacement était mesuré par un transducteur ultrasonore. Par la suite, (Sugimoto, Ueha, and Itoh 1990) ont essayé d'investiguer les différents paramètres permettant de mesurer la rigidité du tissu.

Dans ce cadre, une des idées originelles était de reproduire la palpation du médecin en profondeur dans les tissus en utilisant la force de radiation. L'étude de la propagation des ondes de cisaillement ne s'est faite que dans un second temps. Une des possibilités était de la mesure du module d'élasticité reliant la contrainte à la déformation et le temps de relaxation du milieu a été également étudié.

C'est en 1998 que Sarvazyan et al. (Sarvazyan et al. 1998) se sont intéressés à la propagation des ondes de cisaillement. Ils utilisaient encore une force de radiation acoustique et ont dérivé les équations de propagation pour le point focal en tant que source. Leur idée était de mesurer le déplacement sur place, ce qui correspond au modèle de ressort. Il était également possible d'estimer le front d'onde près du point focal en fonction du temps et de la distance radiale pour obtenir la vitesse. Cependant, dans cette étude, l'IRM était utilisée pour détecter la propagation. Cette méthode de détection implique une fréquence d'images faible et est relativement coûteuse à utiliser.

En 2004, Bercoff et al. (Bercoff, Tanter, and Fink 2004) ont présenté une méthode entièrement basée sur les ultrasons, non seulement pour la force de rayonnement acoustique, mais également pour la technique d'imagerie [5]. L'idée principale ici consistait à se focaliser sur plusieurs points pour générer un front d'onde sous la forme d'un cône de Mach. Cela nécessitait un déplacement de la tâche focale ultrasonore à une vitesse supérieure à celle de la position localisée de l'onde de cisaillement dans le milieu. Avec ceci couplé à une imagerie ultra-rapide par ultrasons (L Sandrin et al. 1999) en 1999 (à plus de 1000 images par seconde), ils mesuraient la vitesse de l'onde de cisaillement, et donc la rigidité. Cette technique d'imagerie est particulièrement différente des méthodes précédentes car elle est basée sur la propagation du front d'onde transitoire et non sur le déplacement créé par la force. Cela dépendait fortement de l'amélioration de la cadence du scanner ultra-rapide. Cette méthode est une amélioration de la méthode développée par (L Sandrin et al. 1999) car elle ne nécessite pas de source vibrante tenue par le médecin. La force de radiation acoustique a été utilisée dans de nombreuses études pour différents organes et est maintenant une méthode largement utilisée en élastographie à ondes de cisaillement. Pour la fibrose hépatique, une étude clinique basée sur la méthode ARFI-SWS a été rapportée en 2010 par Takahashi et al. (Takahashi et al. 2010).

Utilisation de sources naturelles

Les techniques d'imagerie et de caractérisation précédentes reposaient sur la génération d'ondes de cisaillement à l'aide d'une source active. Cependant, un milieu peut être analysé en utilisant les ondes naturelles internes observables par ultrasons, comme le montrent Dickinson et al. dès 1982 (Dickinson and Hill 1982). Par exemple, dans le corps humain, cela peut être réalisé par une activité musculaire, une activité cardiaque (Vos et al. 2015) ou une pulsativité artérielle. Le meilleur candidat pour les premières méthodes passives était le cœur. Il a été étudié depuis 1996, initialement par Kanai et al. (Kanai et al. 1996), qui ont démontré la possibilité de mesurer le déplacement des tissus par effet Doppler.

D'autres études ont utilisé la corrélation de bruit, une méthode permettant de retrouver la fonction de l'onde de Green dans un milieu [(Derode et al., 2003)(Roux, Sabra, Kuperman, & Roux, 2005)]. En d'autres termes, cette méthode extrait les propriétés de vitesse de tout domaine complexe. Il partage le même arrière-plan physique que les techniques de retournement temporel.

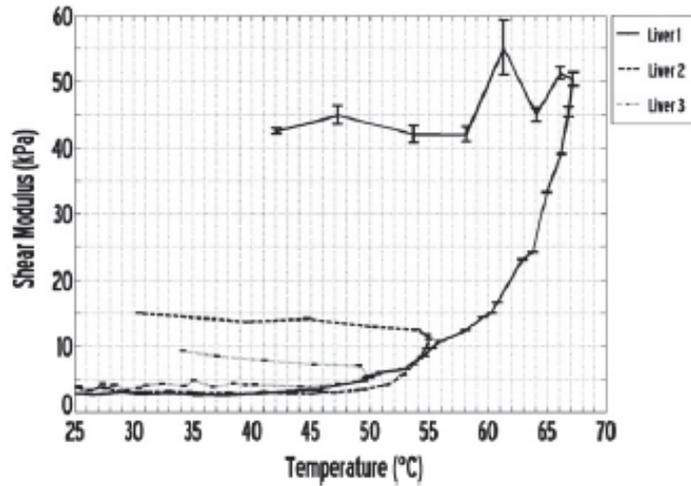
Cette méthode a été utilisée pour la première fois en 2007 par Sabra et al. (Sabra et al. 2007) pour caractériser la raideur musculaire. Leur première expérience consistait à utiliser 15 transducteurs à la surface de la jambe. Pour mesurer la vitesse de phase, la corrélation entre les signaux mesurés par chacun de ces transducteurs était déterminée. À peu près au même moment, Catheline et al. a présenté une expérience d'inversion temporelle dans un gel (S. Catheline et al. 2008). Ceci correspond à une amélioration de la technique précédente car un scanner ultra-rapide était utilisé avec un réseau de transducteurs. Cela a permis de déterminer la fonction de Green dans un plan bidimensionnel.

Peu de temps après, des mesures unidimensionnelles ont été effectuées avec un transducteur unique afin de déterminer la possibilité de mesurer l'élasticité avec cette méthode (Benech et al. 2013a). Cette étude a montré que même si la fonction de Green n'est pas isotrope, la largeur de la focale dans la direction de propagation de l'ultrason correspond approximativement à la longueur d'onde des ondes de cisaillement, ce qui permet donc de mesurer l'élasticité.

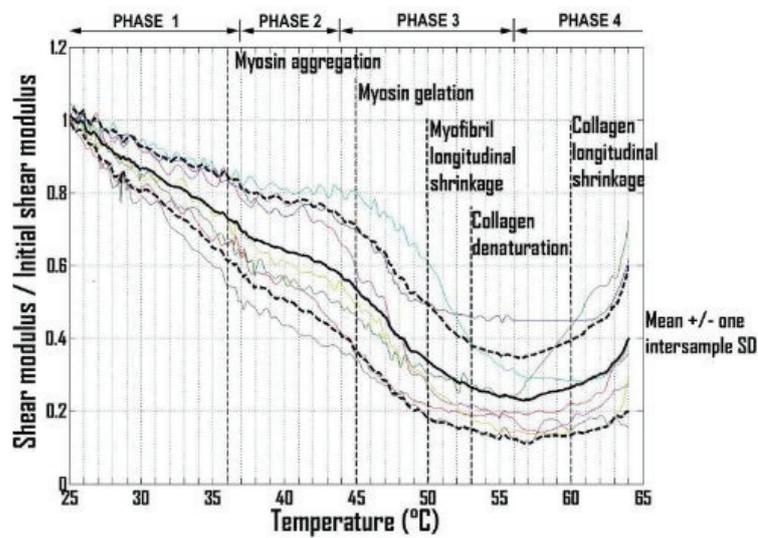
En 2011, Gallot et al. ont combiné ces deux idées plus récentes pour déterminer l'élasticité du foie (Gallot et al. 2011). Ils ont directement mesuré un champ d'ondes bidimensionnel avec un réseau de transducteurs et ont déterminé le déplacement des ondes de cisaillement à l'aide d'une méthode de suivi des taches. La détermination de la vitesse de l'onde de cisaillement était ensuite sur la représentation spatio-temporelle de la fonction de Green, comme dans le cas unidimensionnel, avec un calcul le long de la profondeur. Cette étude a donc proposé une méthode d'obtention de cartes d'élasticité contraire à (Krouskop, Dougherty, and Vinson 1987), basée sur une caractérisation globale. Catheline et al. a présenté un nouvel algorithme en 2013 basé sur une approximation d'onde plane proche du point focal de la fonction de Green (S. Catheline et al. 2013). Cela a consisté à comparer le champ d'onde inversé dans le temps dans la déformation et dans la vitesse de la particule, afin d'obtenir une vitesse de groupe approximative. Cependant, une partie intéressante de leur étude a été la démonstration de la faisabilité avec l'utilisation d'un balayage lent classique. La fréquence de répétition des impulsions était trop faible pour obtenir des informations temporelles, mais la résolution était suffisamment élevée pour obtenir la longueur d'onde centrale. Cette méthode ne repose donc que sur des informations spatiales. La possibilité d'effectuer des mesures avec des fréquences d'images très basses permet par exemple d'utiliser cette technique avec l'IRM. Il serait également possible d'utiliser ici une fréquence d'acquisition non constante. Ceci a été utilisé en 2015 par Zorgani et al. Pour mesurer l'élasticité du cerveau (Zorgani 2016).

Application à la thermométrie

Sapin de Brosse et al (E. Sapin-De Brosse et al. 2010) ont étudié les variations du module de cisaillement par force de radiation au cours d'un échauffement au bain marie. Plusieurs tissus ont été étudiés, et une tentative pour expliquer les changements d'élasticité du tissu a été effectuée en superposant les courbes du module de cisaillement en fonction de la température avec les différentes étapes de transformations du tissu (figure I-26). La figure I-26 montre l'évolution du module de cisaillement dans un tissu chauffé à trois températures différentes.



a.



b.

Figure 1-26 a. Evolution du module de cisaillement en fonction de la température pour trois échantillons issus du même foie bovin durant un chauffage *in vitro* (E. Sapin-De Brosse et al. 2010). Figure 1-26b. Evolution du coefficient de cisaillement normalisé dans le muscle bovin (le long des fibres musculaires) avec la température dans 9 échantillons ; comparaison entre le comportement moyen et le seuil théorique de la dénaturation des protéine (Sapin-de Brosse et al. 2010)

On constate que tout au long du chauffage, le module de cisaillement dans la zone traitée augmente de manière monotone pour se maintenir à un plateau correspondant à peu près à la valeur atteinte au terme du chauffage. Cette tendance fait de la vitesse des ondes de cisaillement un bon candidat pour le monitoring des interventions par HIFU. Les limites évoquées par les auteurs sont essentiellement liées à la source active. Ce problème devrait pouvoir être évité en utilisant l'élastographie passive. Ce thème fera l'objet du chapitre 3 de cette thèse. Enfin, Bastien Arnal a pu, en utilisant une technique similaire, tracer des cartes d'élasticité au cours du chauffage, mais pour des températures inférieures à 50°C (Arnal, Pernot, and Tanter 2011a, 2011b). (Arnal, Pernot, and Tanter 2011b)

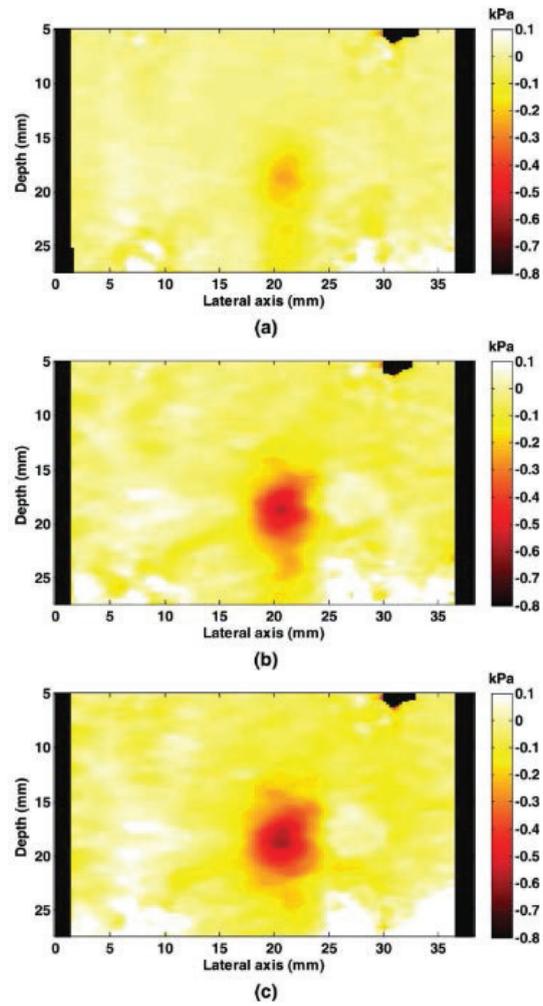


Figure I-27 Evolution du module de cisaillement au cours d'un échauffement par HIFU dans un gel de gélatine (Arnal, Pernot, and Tanter 2011a).

Bibliographie du Chapitre 1

- Amerongen, Martinus J. van, Sjoerd F.M. Jenniskens, Peter B. van den Boezem, Jurgen J. Fütterer, and Johannes H.W. de Wilt. 2017. "Radiofrequency Ablation Compared to Surgical Resection for Curative Treatment of Patients with Colorectal Liver Metastases – a Meta-Analysis." *Hpb* 19 (9): 749–56. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.05.011>.
- Arnal, Bastien, Mathieu Pernot, and Mickael Tanter. 2011a. "Monitoring of Thermal Therapy Based on Shear Modulus Changes: I. Shear Wave Thermometry." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 58 (2): 369–78. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1814>.
- . 2011b. "Monitoring of Thermal Therapy Based on Shear Modulus Changes: II. Shear Wave Imaging of Thermal Lesions." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 58 (8): 1603–11. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1987>.
- Aubry, Jean-Francois, Kim Butts Pauly, Chrit Moonen, Gail Ter Haar, Mario Ries, Rares Salomir, Sham Sokka, et al. 2013. "The Road to Clinical Use of High-Intensity Focused Ultrasound for Liver Cancer: Technical and Clinical Consensus Current Overview and Unmet Clinical Need for Treating Cancer in and of the Liver." *Journal of Therapeutic Ultrasound* 1: 1. <https://doi.org/10.1186/2050-5736-1-13>.
- Baldeweck, T., P. Laugier, G. Berger, and A. Herment. 1995. "Application of Autoregressive Spectral Analysis for Ultrasound Attenuation Estimation: Interest in Highly Attenuating Medium." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 42 (1): 99–110. <https://doi.org/10.1109/58.368307>.
- Bamber, J.C., and C.R. Hill. 1979. "Ultrasonic Attenuation and Propagation Speed in Mammalian Tissues as a Function of Temperature." *Ultrasound in Medicine & Biology* 5 (2): 149–57. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(79\)90083-8](https://doi.org/10.1016/0301-5629(79)90083-8).
- Bayat, Mahdi. 2015. "HHS Public Access." *IEEE Trans Biomed Eng.* 62 (2): 450–57. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2358075>.
- Bayat, Mahdi, John R. Ballard, and Emad S. Ebbini. 2017. "Ultrasound Thermography: A New Temperature Reconstruction Model and in Vivo Results." *AIP Conference Proceedings* 1821 (March). <https://doi.org/10.1063/1.4977628>.
- Benech, N., J. Brum, S. Catheline, T. Gallot, and C. Negreira. 2013a. "Near-Field Effects in Green's Function Retrieval from Cross-Correlation of Elastic Fields: Experimental Study with Application to Elastography." *The Journal of the Acoustical Society of America* 133 (5): 2755–66. <https://doi.org/10.1121/1.4795771>.
- Benech, N, J Brum, Stefan Catheline, T Gallot, and C Negreira. 2013b. "Near-Field Effects in Green's Function Retrieval from Cross-Correlation of Elastic Fields: Experimental Study with Application to Elastography." *The Journal of the Acoustical Society of America* 133 (5): 2755–66. <https://doi.org/10.1121/1.4795771>.
- Bercoff, J, M Tanter, and Mathias Fink. 2004. "Supersonic Shear Imaging: A New Technique for Soft Tissue Elasticity Mapping." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 51 (4): 396–409. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2004.1295425>.
- Berger. 1987. "OPTIMAL PRECISION IN ULTRASOUND ATTENUATION ESTIMATION AND APPLICATION TO THE DETECTION OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY CARRIERS." *Tetrahedron Letters* 28 (44): 5241–44.
- Bour, Pierre, Fabrice Marquet, Valéry Ozenne, Solenn Toupin, Erik Dumont, Jean François Aubry,

- Matthieu Lepetit-Coiffe, and Bruno Quesson. 2017. "Real-Time Monitoring of Tissue Displacement and Temperature Changes during MR-Guided High Intensity Focused Ultrasound." *Magnetic Resonance in Medicine* 78 (5): 1911–21. <https://doi.org/10.1002/mrm.26588>.
- Brum, J., Stefan Catheline, N. Bencech, and C. Negreira. 2008. "Shear Elasticity Estimation from Surface Wave: The Time Reversal Approach." *The Journal of the Acoustical Society of America* 124 (6): 3377–80. <https://doi.org/10.1121/1.2998769>.
- Bush, N. L., I. Rivens, G. R. ter Haar, and J. C. Bamber. 1993. "Acoustic Properties of Lesions Generated with an Ultrasound Therapy System." *Ultrasound in Medicine and Biology* 19 (9): 789–801. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(93\)90095-6](https://doi.org/10.1016/0301-5629(93)90095-6).
- Carling, Ulrik, Leonid Barkhatov, Henrik M. Reims, Tryggve Storås, Frederic Courivaud, Airazat M. Kazaryan, Per Steinar Halvorsen, Eric Dorenberg, Bjørn Edwin, and Per Kristian Hol. 2019. "Can We Ablate Liver Lesions Close to Large Portal and Hepatic Veins with MR-Guided HIFU? An Experimental Study in a Porcine Model." *European Radiology*, 5013–21. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5996-8>.
- Catheline, S., N. Bencech, J. Brum, and C. Negreira. 2008. "Time Reversal of Elastic Waves in Soft Solids." *Physical Review Letters* 100 (6): 1–4. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.064301>.
- Catheline, S., R. Souchon, M. Rupin, J. Brum, A. H. Dinh, and J. Y. Chapelon. 2013. "Tomography from Diffuse Waves: Passive Shear Wave Imaging Using Low Frame Rate Scanners." *Applied Physics Letters* 103 (1). <https://doi.org/10.1063/1.4812515>.
- Catheline, S, J -. Thomas, F Wu, and M A Fink. 1999. "Diffraction Field of a Low Frequency Vibrator in Soft Tissues Using Transient Elastography." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 46 (4): 1013–19. <https://doi.org/10.1109/58.775668>.
- Catheline, Stefan, R Souchon, M Rupin, J Brum, A H Dinh, and Jean-Yves Chapelon. 2013. "Tomography from Diffuse Waves: Passive Shear Wave Imaging Using Low Frame Rate Scanners." *Applied Physics Letters* 103 (1). <https://doi.org/10.1063/1.4812515>.
- Catheline, Stefan, François Wu, and Mathias Fink. 1999. "A Solution to Diffraction Biases in Sonoelasticity: The Acoustic Impulse Technique." *The Journal of the Acoustical Society of America* 105 (5): 2941–50. <https://doi.org/10.1121/1.426907>.
- Chapelon, J. Y., J. Margonari, D. Cathignol, A. Gelet, C. Guers, and Y. Theillere. 1990. "Thresholds for Tissue Ablation by Focused Ultrasound." *Ultrasonics Symposium Proceedings* 3: 1653–56. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1990.171649>.
- Chavrier, F., J. Y. Chapelon, A. Gelet, and D. Cathignol. 2000. "Modeling of High-Intensity Focused Ultrasound-Induced Lesions in the Presence of Cavitation Bubbles." *The Journal of the Acoustical Society of America* 108 (1): 432–40. <https://doi.org/10.1121/1.429476>.
- Chenot, J., D. Melodelima, W. A. N'Djin, Rémi Souchon, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon. 2010. "Intra-Operative Ultrasound Hand-Held Strain Imaging for the Visualization of Ablations Produced in the Liver with a Toroidal HIFU Transducer: First in Vivo Results." *Physics in Medicine and Biology* 55 (11): 3131–44. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/11/010>.
- Choi, Min Joo, Sitaramanjaneya Reddy Guntur, Joo Myoung Lee, Dong Guk Paeng, Kang I L Lee, and Andrew Coleman. 2011. "Changes in Ultrasonic Properties of Liver Tissue in Vitro during Heating-Cooling Cycle Concomitant with Thermal Coagulation." *Ultrasound in Medicine and Biology* 37 (12): 2000–2012. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.06.015>.
- Chu, Katrina F, and Damian E Dupuy. 2014. "Thermal Ablation of Tumours: Biological Mechanisms

- and Advances in Therapy." *Nature Reviews Cancer* 14 (3): 199–208.
<https://doi.org/10.1038/nrc3672>.
- Clarke, R. L., and G. R. Ter Haar. 1997. "Temperature Rise Recorded during Lesion Formation by High-Intensity Focused Ultrasound." *Ultrasound in Medicine and Biology* 23 (2): 299–306.
[https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(96\)00198-6](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(96)00198-6).
- Crouzet, Sébastien, Olivier Rouviere, Xavier Martin, and Albert Gelet. 2014. "High-Intensity Focused Ultrasound as Focal Therapy of Prostate Cancer." *Current Opinion in Urology* 24 (3).
https://journals.lww.com/urology/Fulltext/2014/05000/High_intensity_focused_ultrasound_as_focal_therapy.5.aspx.
- Curiel, L., F. Chavrier, B. Gignoux, S. Pichardo, S. Chesnais, and J. Y. Chapelon. 2004. "Experimental Evaluation of Lesion Prediction Modelling in the Presence of Cavitation Bubbles: Intended for High-Intensity Focused Ultrasound Prostate Treatment." *Medical and Biological Engineering and Computing* 42 (1): 44–54. <https://doi.org/10.1007/BF02351010>.
- Damianou, Christakis A., Kullervo Hynynen, and Xiaobing Fan. 1995. "Evaluation of Accuracy of a Theoretical Model for Predicting the Necrosed Tissue Volume during Focused Ultrasound Surgery." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 42 (2): 182–87.
<https://doi.org/10.1109/58.365232>.
- Damianou, Christakis A., Narendra T. Sanghvi, Francis J. Fry, and Roberto Maass-Moreno. 1997. "Dependence of Ultrasonic Attenuation and Absorption in Dog Soft Tissues on Temperature and Thermal Dose." *The Journal of the Acoustical Society of America* 102 (1): 628–34.
<https://doi.org/10.1121/1.419737>.
- Deng, Yufeng, Ned C Rouze, Mark L Palmeri, and Kathryn R Nightingale. 2017. "Ultrasonic Shear Wave Elasticity Imaging Sequencing and Data Processing Using a Verasonics Research Scanner." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 64 (1): 164–76.
<https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2614944>.
- Derode, Arnaud, Eric Larose, Mickael Tanter, Julien de Rosny, Arnaud Tourin, Michel Campillo, and Mathias Fink. 2003. "Recovering the Green's Function from Field-Field Correlations in an Open Scattering Medium (L)." *The Journal of the Acoustical Society of America* 113 (6): 2973.
<https://doi.org/10.1121/1.1570436>.
- Diana, Michele, Luigi Schiraldi, Yu-Yin Liu, Riccardo Memeo, Didier Mutter, Patrick Pessaux, and Jacques Marescaux. 2016. "High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Applied to Hepato-Bilio-Pancreatic and the Digestive System—Current State of the Art and Future Perspectives." *HepatoBiliary Surgery and Nutrition* 5 (4): 329–44. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2015.11.03>.
- Dickinson, R. J., and C. R. Hill. 1982. "Measurement of Soft Tissue Motion Using Correlation between A-Scans." *Ultrasound in Medicine and Biology* 8 (3): 263–71. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(82\)90032-1](https://doi.org/10.1016/0301-5629(82)90032-1).
- Dickinson, R J. 1984. "An Ultrasound System for Local Hyperthermia Using Scanned Focused Transducers." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering BME-31* (1): 120–25.
<https://doi.org/10.1109/TBME.1984.325378>.
- Duck, Francis. 1990. *Physical Properties of Tissues*. Edited by elsevier. elsevier.
- Dupré, A., D. Melodelima, Y. Chen, D. Pérol, A. Kocot, J. Vincenot, and M. Rivoire. 2016. "Intra-Operative Ablation of Colorectal Liver Metastases (CLM) with High Intensity Focused Ultrasound (HIFU): Preliminary Results of a Prospective Ablate-and-Resect Study." *Hpb* 18: e130.
<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.02.305>.

- E. S. Ebbini, C. Simon and D. Liu. 2018. "Real-Time Ultrasound Thermography and Thermometry [." *IEEE Signal Processing Magazine* 35 (2): 166–74.
- Franceschini, Emilie, Régine Guillermin, Franck Tourniaire, Sandrine Roffino, Edouard Lamy, and Jean-François Landrier. 2014. "Structure Factor Model for Understanding the Measured Backscatter Coefficients from Concentrated Cell Pellet Biophantoms." *The Journal of the Acoustical Society of America* 135 (6): 3620–31. <https://doi.org/10.1121/1.4876375>.
- Franceschini, Emilie, Romain De Monchy, and Jonathan Mamou. 2016. "Quantitative Characterization of Tissue Microstructure in Concentrated Cell Pellet Biophantoms Based on the Structure Factor Model." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1321–34. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2549273>.
- Gallot, T, Stefan Catheline, P Roux, J Brum, N Benech, and C Negreira. 2011. "Passive Elastography: Shear-Wave Tomography from Physiological-Noise Correlation in Soft Tissues." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 58 (6): 1122–26. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1920>.
- Gennisson, J-L., M Rénier, Stefan Catheline, C Barrière, J Bercoff, M Tanter, and Mathias Fink. 2007. "Acoustoelasticity in Soft Solids: Assessment of the Nonlinear Shear Modulus with the Acoustic Radiation Force." *J. Acoust. Soc. Am.* 122 (6): 3211–19.
- Ghoshal, Goutam, Jeremy P. Kemmerer, Chandra Karunakaran, Rita J. Miller, and Michael L. Oelze. 2016a. "Quantitative Ultrasound for Monitoring High-Intensity Focused Ultrasound Treatment *In Vivo*." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1234–42. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2517644>.
- Ghoshal, Goutam, Jeremy P Kemmerer, Chandra Karunakaran, Rita J Miller, and Michael L Oelze. 2016b. "Quantitative Ultrasound for Monitoring High-Intensity Focused Ultrasound Treatment *In Vivo*." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1234–42. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2517644>.
- Ghoshal, Goutam, Adam C. Luchies, James P. Blue, and Michael L. Oelze. 2011. "Temperature Dependent Ultrasonic Characterization of Biological Media." *The Journal of the Acoustical Society of America* 130 (4): 2203–11. <https://doi.org/10.1121/1.3626162>.
- Goshal, kemmerer oelze. 2013. "Ex Vivo Study of Quantitative Ultrasound" 38 (12): 2238–48. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.010>.
- Goss, S. A., L. A. Frizzell, and F. Dunn. 1979. "Ultrasonic Absorption and Attenuation in Mammalian Tissues." *Ultrasound in Medicine and Biology* 5 (2): 181–86. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(79\)90086-3](https://doi.org/10.1016/0301-5629(79)90086-3).
- Haar, G. Ter, D. Sinnett, and I. Rivens. 1989. "High Intensity Focused Ultrasound—a Surgical Technique for the Treatment of Discrete Liver Tumours." *Physics in Medicine and Biology* 34 (11): 1743–50. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/34/11/021>.
- Huber, P., B. Stepanow, J. Debus, K. Joechle, M. Mory, J. Jenne, A. Werner, G. van Kaick, and W. J. Lorenz. 1994. "Temperature Monitoring of Focused Ultrasound Therapy by MRI." *Proceedings of the IEEE Ultrasonics Symposium* 3: 1825–28. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1994.401945>.
- Ibbini, M S, and C A Cain. 1990. "The Concentric-Ring Array for Ultrasound Hyperthermia: Combined Mechanical and Electrical Scanning." *International Journal of Hyperthermia* 6 (2): 401–19. <https://doi.org/10.3109/02656739009141147>.
- Illing, Rowland O., Tom A. Leslie, James E. Kennedy, John G. Calleary, Christopher W. Ogden, and Mark Emberton. 2006. "Visually Directed High-Intensity Focused Ultrasound for Organ-Confined

- Prostate Cancer: A Proposed Standard for the Conduct of Therapy." *BJU International* 98 (6): 1187–92. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06509.x>.
- Insana, Michael F., and Timothy J. Hall. 1990. "Parametric Ultrasound Imaging from Backscatter Coefficient Measurements: Image Formation and Interpretation." *Ultrasonic Imaging* 12 (4): 245–67. <https://doi.org/10.1177/016173469001200402>.
- J.Ferlay. 2013. "Verlangen Naar Integraliteit." *European Journal of Cancer* 49 (4): 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>.
- Kanai, H, M Sato, Y Koiwa, and N Chubachi. 1996. "Transcutaneous Measurement and Spectrum Analysis of Heart Wall Vibrations." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 43 (5): 791–810. <https://doi.org/10.1109/58.535480>.
- Kemmerer, Jeremy P., and Michael L. Oelze. 2012. "Ultrasonic Assessment of Thermal Therapy in Rat Liver." *Ultrasound in Medicine and Biology* 38 (12): 2130–37. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.07.024>.
- Kennedy. 2005. "The Sesquiterpene Lactone Parthenolide Induces Apoptosis of Human Acute Myelogenous Leukemia Stem and Progenitor Cells." *Nature Reviews Cancer* 105 (11): 4163–69. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4135>.
- Kinsler & AR Frey, LE. 1962. *Fundamentals of Acoustics*. Edited by John Wiley & Sons. New-York: John Wiley & sons.
- Krouskop, T. A., D. R. Dougherty, and F. S. Vinson. 1987. "A Pulsed Doppler Ultrasonic System for Making Noninvasive Measurements of the Mechanical Properties of Soft Tissue." *Journal of Rehabilitation R&D* 24 (2): 1–8.
- Kuc, Roman, and Kenneth J.W. Taylor. 1982. "Variation of Acoustic Attenuation Coefficient Slope Estimates for in Vivo Liver." *Ultrasound in Medicine and Biology* 8 (4): 403–12. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(82\)80008-2](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(82)80008-2).
- Labyed, Yassin, and Timothy A. Bigelow. 2011. "A Theoretical Comparison of Attenuation Measurement Techniques from Backscattered Ultrasound Echoes." *The Journal of the Acoustical Society of America* 129 (4): 2316–24. <https://doi.org/10.1121/1.3559677>.
- Lele, P. P. 1967. "Production of Deep Focal Lesions by Focused Ultrasound-Current Status." *Ultrasonics* 5 (2): 105–12. [https://doi.org/10.1016/S0041-624X\(67\)80011-8](https://doi.org/10.1016/S0041-624X(67)80011-8).
- Lerner & al. 1988. *Sono-Elasticity: Medical Elasticity Images Derived from Ultrasound Signals in Mechanically Vibrated Targets*. Edited by Springer. Springer. Springer.
- Leslie, T, R Ritchie, R Illing, G Ter Haar, R Phillips, M Middleton, B M Bch, F Wu, and D Cranston. 2012. "High-Intensity Focused Ultrasound Treatment of Liver Tumours: Post-Treatment MRI Correlates Well with Intra-Operative Estimates of Treatment Volume." *The British Journal of Radiology* 85 (1018): 1363–70. <https://doi.org/10.1259/bjr/56737365>.
- Li, Chuan Xing, Guo Liang Xu, Zhen You Jiang, Jian Jun Li, Guang Yu Li, Hong Bo Shan, Rong Zhang, and Yin Li. 2004. "Analysis of Clinical Effect of High-Intensity Focused Ultrasound on Liver Cancer." *World Journal of Gastroenterology* 10 (15): 2201–4. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i15.2201>.
- Lin, T., J. Ophir, and G. Potter. 1988. "Correlation of Ultrasonic Attenuation with Pathologic Fat and Fibrosis in Liver Disease." *Ultrasound in Medicine and Biology* 14 (8): 729–34. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(88\)90028-2](https://doi.org/10.1016/0301-5629(88)90028-2).
- Lindop, Joel E, Graham M Treece, Andrew H Gee, and Richard W Prager. 2008. "Phase-Based Ultrasonic Deformation Estimation." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and*

- Frequency Control* 55 (1): 94–111. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2008.620>.
- Liu, Dalong, and Emad S. Ebbini. 2010. "Real-Time 2-D Temperature Imaging Using Ultrasound." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 57 (1): 12–16. <https://doi.org/10.1109/TBME.2009.2035103>.
- Liu, Dalong, Jing Jiang, John Bischof, John Ballard, and Emad Ebbini. 2010. "Real-Time Monitoring of Thermal and Mechanical Response to Sub-Therapeutic HIFU Beams in Vivo." *Proceedings - IEEE Ultrasonics Symposium*, 2254–57. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2010.5935932>.
- Lizzi, F L, M Ostromogilsky, E J Feleppa, M C Rorke, and M M Yaremko. 1987. "Relationship of Ultrasonic Spectral Parameters to Features of Tissue Microstructure." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 34 (3): 319–29. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.1987.26950>.
- Lizzi, Frederic L., Michael Ostromogilsky, Ernest J. Feleppa, Mary C. Rorke, and Mykola M. Yaremko. 1987. "Relationship of Ultrasonic Spectral Parameters to Features of Tissue Microstructure." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 34 (3): 319–29. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.1987.26950>.
- Lubbers, J., and R. Graaff. 1998. "A Simple and Accurate Formula for the Sound Velocity in Water." *Ultrasound in Medicine and Biology* 24 (7): 1065–68. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(98\)00091-X](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(98)00091-X).
- Mamou, Jonathan, and Michael L. Oelze. 2013. *Quantitative Ultrasound in Soft Tissues. Quantitative Ultrasound in Soft Tissues*. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-6952-6>.
- Melodelima, D., W. A. N'Djin, J. Favre-Cabrera, H. Parmentier, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon. 2009. "Thermal Ablation Produced Using a Surgical Toroidal High-Intensity Focused Ultrasound Device Is Independent from Hepatic Inflow Occlusion." *Physics in Medicine and Biology* 54 (20): 6353–68. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/20/021>.
- Melodelima, David, and Dominique Cathignol. 2004. "Cancer Treatment by Ultrasound: Increasing the Depth of Necrosis." *Applied Physics Letters* 84 (26): 5365–67. <https://doi.org/10.1063/1.1767277>.
- Miller, Naomi R., Jeffrey C. Bamber, and Paul M. Meaney. 2002. "Fundamental Limitations of Noninvasive Temperature Imaging by Means of Ultrasound Echo Strain Estimation." *Ultrasound in Medicine and Biology* 28 (10): 1319–33. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(02\)00608-7](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(02)00608-7).
- Montaldo, Gabriel, Mickaël Tanter, Jérémy Bercoff, Nicolas Benech, and Mathias Fink. 2009. "Coherent Plane-Wave Compounding for Very High Frame Rate Ultrasonography and Transient Elastography." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 56 (3): 489–506. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2009.1067>.
- Moran, C M. 1995. "* Original Contribution PROPAGATION PROPERTIES OF EXCISED" 5629.
- Muleki-Seya, Pauline, Regine Guillermin, Julien Guglielmi, Jiangang Chen, Thierry Pourcher, Elisa Konofagou, and Emilie Franceschini. 2016. "High-Frequency Quantitative Ultrasound Spectroscopy of Excised Canine Livers and Mouse Tumors Using the Structure Factor Model." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1335–50. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2563169>.
- Nordlinger, Bernard & al. 2013. "Perioperative FOLFOX4 Chemotherapy and Surgery versus Surgery Alone for Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer (EORTC 40983): Long-Term Results of a Randomised, Controlled, Phase 3 Trial." *Lancet* 14 (2): 432–40. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

- Nordlinger, Bernard, Halfdan Sorbye, Bengt Glimelius, Graeme J. Poston, Peter M. Schlag, Philippe Rougier, Wolf O. Bechstein, et al. 2013. "Perioperative FOLFOX4 Chemotherapy and Surgery versus Surgery Alone for Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer (EORTC 40983): Long-Term Results of a Randomised, Controlled, Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 14 (12): 1208–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9).
- O'Neil, H. T. 1949. "Theory of Focusing Radiators." *Journal of the Acoustical Society of America* 21 (5): 516–26. <https://doi.org/10.1121/1.1906542>.
- Ophir, J., T. H. Shawker, N. F. Maklad, J. G. Miller, S. W. Flax, P. A. Narayana, and J. P. Jones. 1984. *Attenuation Estimation in Reflection: Progress and Prospects. Ultrasonic Imaging*. Vol. 6. <https://doi.org/10.1177/016173468400600401>.
- Pauly, H., and H. P. Schwan. 1971. "Mechanism of Absorption of Ultrasound in Liver Tissue." *The Journal of the Acoustical Society of America* 50 (2B): 692–99. <https://doi.org/10.1121/1.1912685>.
- Pawlik, Timothy M., and Jean Nicolas Vauthey. 2008. "Surgical Margins during Hepatic Surgery for Colorectal Liver Metastases: Complete Resection Not Millimeters Defines Outcome." *Annals of Surgical Oncology* 15 (3): 677–79. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9703-2>.
- Pennes, Harry H. 1948. "Applied Physiology." *Journal of Applied Physiology* 17: 1865–71. https://doi.org/10.5005/jp/books/12678_10.
- Pernot, Mathieu, Mickael Tanter, Jeremy Bercoff, Kendall R. Waters, and Mathias Fink. 2004. "Temperature Estimation Using Ultrasonic Spatial Compound Imaging." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 51 (5): 606–15. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2004.1320832>.
- Pinton, Gianmarco F, Jeremy J Dahl, and Gregg E Trahey. 2005. "Rapid Tracking of Small Displacements Using Ultrasound." *Proceedings - IEEE Ultrasonics Symposium* 4 (6): 2062–65. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2005.1603285>.
- Ramaekers, P., M. De Greef, J. M.M. Van Breugel, C. T.W. Moonen, and M. Ries. 2016. "Increasing the HIFU Ablation Rate through an MRI-Guided Sonication Strategy Using Shock Waves: Feasibility in the in Vivo Porcine Liver." *Physics in Medicine and Biology* 61 (3): 1057–77. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/3/1057>.
- Ribault, Mathieu. 1999. "Caracterisation Ultrasonore de Lesions Induites Par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité." Université Lyon I.
- Roux, Philippe, Karim G. Sabra, W. A. Kuperman, and Andre Roux. 2005. "Ambient Noise Cross Correlation in Free Space: Theoretical Approach." *The Journal of the Acoustical Society of America* 117 (1): 79–84. <https://doi.org/10.1121/1.1830673>.
- Sabra, Karim G., Stephane Conti, Philippe Roux, and W. A. Kuperman. 2007. "Passive in Vivo Elastography from Skeletal Muscle Noise." *Applied Physics Letters* 90 (19): 1–4. <https://doi.org/10.1063/1.2737358>.
- Sanchez-Sesma, F J. 2006. "Retrieval of the Green's Function from Cross Correlation: The Canonical Elastic Problem." *Bulletin of the Seismological Society of America* 96 (3): 1182–91. <https://doi.org/10.1785/0120050181>.
- Sandrin, L, Stefan Catheline, M Tanter, X Hennequin, and Mathias Fink. 1999. "Time-Resolved Pulsed Elastography with Ultrafast Ultrasonic Imaging." *Ultrasonic Imaging* 21 (4): 259–72. <https://doi.org/10.1177/016173469902100402>.

- Sandrin, Laurent, Bertrand Fourquet, Jean Michel Hasquenoph, Sylvain Yon, Céline Fournier, Frédéric Mal, Christos Christidis, et al. 2003. "Transient Elastography: A New Noninvasive Method for Assessment of Hepatic Fibrosis." *Ultrasound in Medicine and Biology* 29 (12): 1705–13. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>.
- Sanghvi, Narendra T., Wo-Hsing Chen, Roy Carlson, Clint Weis, Ralf Seip, Toyooki Uchida, and Michael Marberger. 2017. "Clinical Validation of Real-Time Tissue Change Monitoring during Prostate Tissue Ablation with High Intensity Focused Ultrasound." *Journal of Therapeutic Ultrasound* 5 (1): 24. <https://doi.org/10.1186/s40349-017-0102-2>.
- Sapareto, Stephen A., and William C. Dewey. 1984. "Thermal Dose Determination in Cancer Therapy." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 10 (6): 787–800. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(84\)90379-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90379-1).
- Sapin-De Brosses, E., J. L. Gennisson, M. Pernot, M. Fink, and M. Tanter. 2010. "Temperature Dependence of the Shear Modulus of Soft Tissues Assessed by Ultrasound." *Physics in Medicine and Biology* 55 (6): 1701–18. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/011>.
- Sapin-de Brosses, E, J-L Gennisson, M Pernot, Mathias Fink, and M Tanter. 2010. "Temperature Dependence of the Shear Modulus of Soft Tissues Assessed by Ultrasound." *Physics in Medicine and Biology* 55 (6): 1701–18. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/011>.
- Sapin-De Brosses, Emilie, Mathieu Pernot, and Mickal Tanter. 2011. "The Link between Tissue Elasticity and Thermal Dose in Vivo." *Physics in Medicine and Biology* 56 (24): 7755–65. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/24/005>.
- Sarvazyan, Armen P., Oleg V. Rudenko, Scott D. Swanson, J. Brian Fowlkes, and Stanislav Y. Emelianov. 1998. "Shear Wave Elasticity Imaging: A New Ultrasonic Technology of Medical Diagnostics." *Ultrasound in Medicine and Biology* 24 (9): 1419–35. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(98\)00110-0](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(98)00110-0).
- Seip, R, J Tavakkoli, R F Carlson, A Wunderlich, N T Sanghvi, K A Dines, and T A Gardner. 2002. "High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Multiple Lesion Imaging: Comparison of Detection Algorithms for Real-Time Treatment Control." In *2002 IEEE Ultrasonics Symposium, 2002. Proceedings.*, 2:1427–30 vol.2. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2002.1192564>.
- Sibille, Alain, Frédéric Prat, Jean Yves Chapelon, Fatima Abou El Fadil, Luc Henry, Yves Theilliere, Thierry Ponchon, and Dominique Cathignol. 1993. "Characterization of Extracorporeal Ablation of Normal and Tumor-Bearing Liver Tissue by High Intensity Focused Ultrasound." *Ultrasound in Medicine and Biology* 19 (9): 803–13. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(93\)90096-7](https://doi.org/10.1016/0301-5629(93)90096-7).
- Silverman, R. H., D. J. Coleman, F. L. Lizzi, J. H. Torpey, J. Driller, T. Iwamoto, S. E P Burgess, and A. Rosado. 1986. "Ultrasonic Tissue Characterization and Histopathology in Tumor Xenografts Following Ultrasonically Induced Hyperthermia." *Ultrasound in Medicine and Biology* 12 (8): 639–45. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(86\)90185-7](https://doi.org/10.1016/0301-5629(86)90185-7).
- Simon, Claudio, Philip VanBaren, and Emad Ebbini. 1998. "Combined Imaging and Therapy with Piezocomposite Phased Arrays." *Proceedings of the IEEE Ultrasonics Symposium* 2: 1555–58. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1998.765240>.
- Simon, Claudio, Philip Vanbaren, and Emad S. Ebbini. 1998. "Two-Dimensional Temperature Estimation Using Diagnostic Ultrasound." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 45 (4): 1088–99. <https://doi.org/10.1109/58.710592>.
- Song, Y. G., Chen, G. Z., and Song, Y. L. 1984. "The Free Thigh Flap: A New Free Flap Concept Based on the Septocutaneous Artery. Br. J. Plast. Surg. 37: 149, 1984.No Title." *British Journal of Plastic*

Surgery 37 (149).

- Souchon, Rémi, Olivier Rouvière, Albert Gelet, Valérie Detti, Seshadri Srinivasan, Jonathan Ophir, and Jean Yves Chapelon. 2003. "Visualisation of HIFU Lesions Using Elastography of the Human Prostate in Vivo: Preliminary Results." *Ultrasound in Medicine and Biology* 29 (7): 1007–15. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(03\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(03)00065-6).
- Straube, W. L., and R. Martin Arthur. 1994a. "Theoretical Estimation of the Temperature Dependence of Backscattered Ultrasonic Power for Noninvasive Thermometry." *Ultrasound in Medicine and Biology* 20 (9): 915–22. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0301-5629(94)90051-5).
- Straube, W L, and R Martin Arthur. 1994b. "Theoretical Estimation of the Temperature Dependence of Backscattered Ultrasonic Power for Noninvasive Thermometry." *Ultrasound in Medicine and Biology* 20 (9): 915–22. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0301-5629(94)90051-5).
- Sugimoto, T, S Ueha, and K Itoh. 1990. "Tissue Hardness Measurement Using the Radiation Force of Focused Ultrasound." In *IEEE Symposium on Ultrasonics*, 1377–80 vol.3. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.1990.171591>.
- Takahashi, Hirokazu, Naofumi Ono, Yuichiro Eguchi, Takahisa Eguchi, Yoichiro Kitajima, Yasunori Kawaguchi, Shunya Nakashita, et al. 2010. "Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for Fibrosis Staging of Chronic Liver Disease: A Pilot Study." *Liver International* 30 (4): 538–45. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02130.x>.
- Tardoski, Sophie, Evelyne Gineyts, Jacqueline Ngo, Anthony Kocot, Philippe Clézardin, and David Melodelima. 2015. "Low-Intensity Ultrasound Promotes Clathrin-Dependent Endocytosis for Drug Penetration into Tumor Cells." *Ultrasound in Medicine and Biology* 41 (10): 2740–54. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.06.006>.
- Tardoski, Sophie, Jacqueline Ngo, Evelyne Gineyts, Jean Paul Roux, Philippe Clézardin, and David Melodelima. 2015. "Low-Intensity Continuous Ultrasound Triggers Effective Bisphosphonate Anticancer Activity in Breast Cancer." *Scientific Reports* 5 (September): 1–15. <https://doi.org/10.1038/srep16354>.
- Trobaugh, Jason W., R. Martin Arthur, William L. Straube, and Eduardo G. Moros. 2008. "A Simulation Model for Ultrasonic Temperature Imaging Using Change in Backscattered Energy." *Ultrasound in Medicine and Biology* 34 (2): 289–98. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.015>.
- Vincenot, Jeremy. 2006. "Transducteurs Toriques Peropérateurs Extracorporels Destinés Au Traitement Des Tumeurs Hépatiques et Pancréatiques Par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité." Université Lyon I.
- Vincenot, Jeremy, David Melodelima, Françoise Chavrier, Alexandre Vignot, Anthony Kocot, and Jean Yves Chapelon. 2013. "Electronic Beam Steering Used with a Toroidal HIFU Transducer Substantially Increases the Coagulated Volume." *Ultrasound in Medicine and Biology* 39 (7): 1241–54. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.019>.
- Vos, H J, B M van Dalen, J G Bosch, A F W van der Steen, and N de Jong. 2015. "Myocardial Passive Shear Wave Detection." In *2015 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 1–4. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2015.0152>.
- Wagner, Robert F., David G. Brown, and Timothy J. Hall. 1990. "Describing Small-Scale Structure in Random Media Using Pulse-Echo Ultrasound." *Journal of the Acoustical Society of America* 87 (1): 179–92. <https://doi.org/10.1121/1.399283>.
- Worthington, A E, J Trachtenberg, and M D Sherar. 2002. "Ultrasound Properties of Human Prostate Tissue during Heating." *Ultrasound in Medicine & Biology* 28 (10): 1311–18.

[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(02\)00577-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-5629(02)00577-X).

Wu, Yun Zi, Bin Li, Tao Wang, Shuang Jia Wang, and Yan Ming Zhou. 2011. "Radiofrequency Ablation Vs Hepatic Resection for Solitary Colorectal Liver Metastasis: A Meta-Analysis." *World Journal of Gastroenterology* 17 (36): 4143–48. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i36.4143>.

Yamakoshi, Yoshiki, Jun Sato, Takuso Sato, and Tetsuya Asahina. 2015. "Ultrasonic Imaging of the Internal Vibration of Soft Tissue under Forced Vibration View Online : <https://doi.org/10.1121/1.2025806> View Table of Contents : <https://asa.scitation.org/toc/jas/84/51> Published by the Acoustical Society of America Quantifying " 139 (1988): 138–39. <https://doi.org/10.1121/1.2025806>.

Yan, Sijing, Min Lu, Xiaoya Ding, Fei Chen, Xuemei He, Chunyan Xu, Hang Zhou, Qi Wang, Lan Hao, and Jianzhong Zou. 2016. "HematoPorphyrin Monomethyl Ether Polymer Contrast Agent for Ultrasound/Photoacoustic Dual-Modality Imaging-Guided Synergistic High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Therapy." *Scientific Reports* 6 (July): 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep31833>.

Zderic, Vesna, Amid Keshavarzi, Marilee A. Andrew, Shahram Vaezy, and Roy W. Martin. 2004. "Attenuation of Porcine Tissues in Vivo after High-Intensity Ultrasound Treatment." *Ultrasound in Medicine and Biology* 30 (1): 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.09.003>.

Zorgani, Ali. 2016. "Passive Elastography : Tomography and Mechanical Characterization of Biological Tissue." Université Lyon I.

Chapitre 2 : Monitoring des traitements HIFU au moyen de nouvelles mesures quantitatives par ultrasons

2.1 Introduction

Les traitements par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) induisent une restructuration des tissus. Pour les traitements guidés par échographie, une image « pré-ablation » (référence) et une image « post-ablation » sont utilisées à la fois pour planifier les zones à traiter et pour évaluer l'avancement de la procédure. Les images ultrasonores en mode B montrent des régions hyperéchogènes lorsqu'il y a présence de cavitation ou d'ébullition (Crouzet et al. 2014). Les phénomènes associés à l'ébullition des tissus sont utilisés pour estimer si le tissu ciblé a bien été détruit (Illing et al. 2006)(Leslie et al. 2012)(Choi et al. 2011). Cependant, contrairement à l'imagerie par résonance magnétique, l'imagerie échographique ne permet pas de mesurer la température des tissus dans une plage comprise entre 60 et 90°C qui correspond aux températures à partir desquelles les nécroses se produisent. Cette limite est principalement liée au traitement du signal qui implique, entre autres, un redressement et une compression logarithmique des signaux reçus, limitant à la fois la dynamique et le contraste. De nombreuses équipes de recherche ont suggéré une caractérisation tissulaire par ultrasons en fonction de la température (Clarke and Ter Haar 1997)(Damianou et al. 1997) (Worthington, Trachtenberg, and Sherar 2002) (Simon, Vanbaren, and Ebbini 1998)(Ghoshal et al. 2016a) (Pernot et al. 2004) pour essayer de mesurer la température durant des procédures HIFU ou de thérapie par effet thermique. Ces travaux ont montré qu'entre autres paramètres ultrasonores dépendant de la température, l'énergie du signal rétrodiffusé semblait être un indicateur fiable de l'effet induit car celle-ci augmente de manière significative lorsque la température du tissu est supérieure à 60°C alors que tous les autres paramètres sont limités à des mesures inférieures à 55°C [9]. Une étude menée in vivo sur des tissus prostatiques a montré qu'une mesure basée sur l'énergie contenue dans les signaux rétrodiffusés permettait de détecter 82% des ablations créées tout en affichant des taux de faux positifs inférieurs à 5% (Seip et al. 2002).

Les études décrites dans ce chapitre se basent sur une approche similaire. Dans la première partie de cette étude, les modifications de l'énergie rétrodiffusée par ultrasons (BSE) dues à la coagulation thermique ont tout d'abord été mesurées avec un transducteur mono-élément durant un traitement par HIFU dans du foie bovin. Ensuite ces mesures ont été réalisées avec une barrette d'imagerie ultrasonore intégrée à un transducteur HIFU pour calculer des cartes de température 2D en utilisant le BSE compensé par le changement d'atténuation qui se produit au cours du processus de coagulation. Enfin une troisième étude a été menée pour apporter des éléments d'explication au phénomène mis en jeu en utilisant les techniques par ultrasons quantitatifs (QUS) pour mesurer le coefficient de rétrodiffusion (BSC), la taille moyenne effective du diffuseur (ESD) et la concentration des diffuseurs (EAC) au cours d'un échauffement et de corrélérer ces valeurs à une analyse histologique.

2.2 Mesure de l'énergie rétrodiffusée au cours d'un échauffement par HIFU en 1D

2.2.1 Matériel

2.2.1.2 Echantillons tissulaires

Les expérimentations étaient menées sur des foies de bovins obtenus auprès d'un boucher local dans les quarante-huit heures suivant l'abattage. Pour chaque échantillon, un bloc de tissu mesurant environ 5 cm x 10 cm de section transversale et 6 cm de profondeur était découpé. Un soin particulier était porté à la découpe pour choisir les morceaux les plus homogènes à distance des plus gros vaisseaux pouvant perturber l'insonification thérapeutique ou le processus d'imagerie. Afin de conserver le plus de pertinence possible avec de futures expérimentations *in vivo*, la capsule de Glisson entourant l'organe était préservée pour être mise en contact avec le dispositif HIFU. Les échantillons étaient ensuite placés dans un cristalliseur et immergés dans de l'eau dégazée à 4 mg/L de dioxygène. Le tout a été immergé dans 2 L de solution saline tamponnée au phosphate (PBS) et dégazé dans une chambre à vide à 0,7 bar pendant 30 minutes dans le but d'éliminer l'air présent dans le foie, notamment dans les vaisseaux. L'échantillon était ensuite disposés dans le porte échantillon au sein d'une cuve remplie d'eau dégazée et thermostatée à 37°C au moyen d'un thermostat (Polystat 36, Fischer Scientific, USA). Un soin particulier était porté au transvasement afin de ne pas mettre l'échantillon en contact avec l'air. Une période de quinze à vingt minutes était nécessaire pour que le foie atteigne une température comprise entre 36 et 37°C. L'échantillon était ensuite placé dans un support mécanique spécifiquement développé pour cette étude de manière à ce que les ultrasons puissent passer librement entre les faces latérales de l'échantillon de tissu grâce à des fenêtres découpées dans les mâchoires enserrant l'échantillon (Figure II-1).

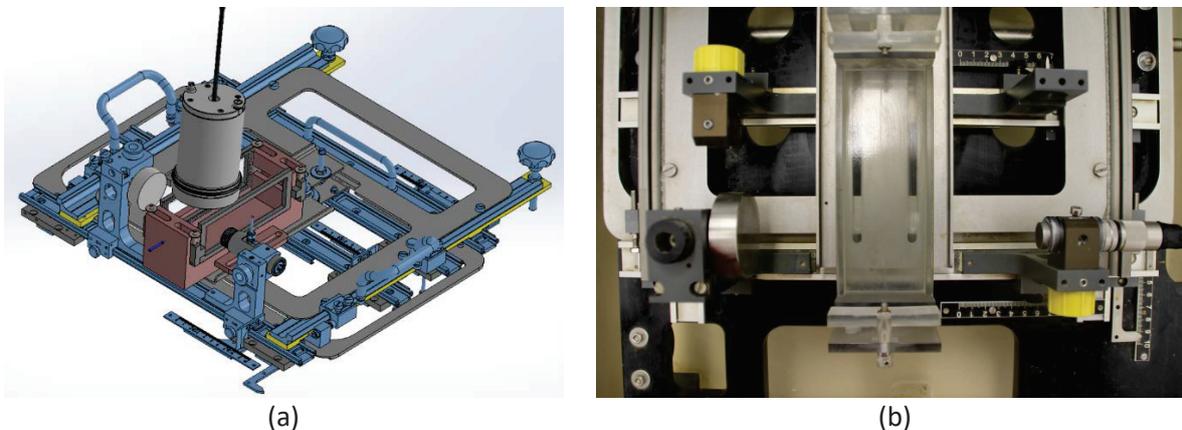


Figure II-1 Dispositif expérimental. (a) CAO de l'ensemble du banc de mesure. La sonde HIFU est placée au-dessus du support contenant l'échantillon. L'axe acoustique du transducteur de mesure était perpendiculaire à l'axe acoustique HIFU. Le transducteur de mesure était placé en vis-à-vis d'un réflecteur. L'échantillon était placé dans son support, entre le transducteur de mesure et le réflecteur. (b) Photographie en vue du dessus du porte échantillon avec de part et d'autre un transducteur mono-élément et un réflecteur.

2.2.1.2 Instrumentation ultrasonore

Le système HIFU était composé d'un transducteur plan fonctionnant à une fréquence optimale de 3 MHz, avec un diamètre actif de 4 cm afin de produire une augmentation de température homogène et une ablation d'un volume suffisamment important dans l'échantillon étudié. Un générateur de

fonctions programmable (HM8131-2, HAMEG, Villejuif, France) était utilisé pour générer un signal sinusoïdal à 3MHz. Ce signal était ensuite amplifié par un amplificateur de courant 41501-55 (ADECE, Artannes, France). Les mesures acoustiques étaient réalisées au moyen d'un transducteur plan de fréquence centrale 2,25 MHz (Sofranel, Sartrouville, France). Cette fréquence était choisie en raison de la dimension des échantillons à analyser mais également dans l'optique, à terme, de pouvoir réaliser ces mesures avec le transducteur de thérapie en dual-mode. Ce transducteur plan était alimenté par un générateur d'impulsions DPR 300 (JSR Ultrasonics, Pittsford, USA) fonctionnant en mode pulse-écho. Les signaux acoustiques réfléchis par le réflecteur en acier étaient enregistrés avec une fréquence d'échantillonnage de 2 GS/s par un oscilloscope numérique (Pico5000s, Picoscope, Chestnet Ridge, NY, États-Unis) et traités hors ligne par un programme développé spécifiquement sous Matlab (Matlab 2007b, The MathWorks Inc.). Une pièce mécanique maintenait la sonde de traitement permettant sur un système de rails pouvant translater au-dessus du porte échantillon avec un point d'arrêt précis alignant l'axe acoustique de la sonde HIFU avec l'axe acoustique du transducteur fonctionnant en mode pulse-écho.

2.2.2 Méthode

La température dans l'échantillon était mesurée tout au long de l'expérimentation avec un thermocouple aiguille de 0,33 mm (MY-29/5HT Needle Microprobe, Physitemp, USA) placé à 0,5 mm de l'axe acoustique du transducteur fonctionnant en pulse-écho afin de mesurer la température au cours des traitements sans interférer avec le signal rétrodiffusé. Lors des insonifications, une puissance acoustique de 30 W correspondant à une intensité acoustique à la surface du transducteur de $1,8 \text{ W.cm}^2$ était utilisée avec un rapport cyclique de 98,3%. Ces valeurs sont basées sur des études précédentes (David Melodelima and Cathignol 2004), où des lésions thermiques tissulaires étaient produites avec des paramètres similaires. Avec ces paramètres de traitement des températures de 80°C étaient atteintes en 20 minutes d'insonification ce qui permettait d'avoir un échauffement relativement lent pour mesurer les changements produits. Pendant le cycle d'arrêt du duty cycle, le transducteur fonctionnant en pulse-écho était utilisé pour enregistrer 10 lignes rétrodiffusées. L'épaisseur de l'échantillon, l'atténuation et l'énergie contenue dans le signal rétrodiffusé par l'échantillon à différents moments du chauffage étaient calculés en comparant le signal reçu à travers le tissu à celui transmis dans l'eau en guise de signal de référence. La figure II-1 représente la configuration expérimentale et le support dédié à l'échantillon. Après l'exposition HIFU, les mesures étaient répétées durant le refroidissement du tissu jusqu'à 37°C environ. La figure II-2 représente un chronogramme détaillant la séquence des activations successives de la thérapie et de l'imagerie.

Une seconde série d'expériences était réalisée afin de visualiser microscopiquement les transformations tissulaires par analyses histologiques en fonction des températures atteintes. L'exposition par ultrasons était arrêtée lorsque la température mesurée était de 40°C, 50°C, 60°C, 65°C et 80°C. Ces expériences avaient également comme objectif d'obtenir une estimation plus précise de l'atténuation dans la zone coagulée notamment en mesurant plus précisément la distance parcourue par l'onde dans la zone traitée (apparaissant plus clair que le foie non traité) et la distance parcourue dans le foie traité.

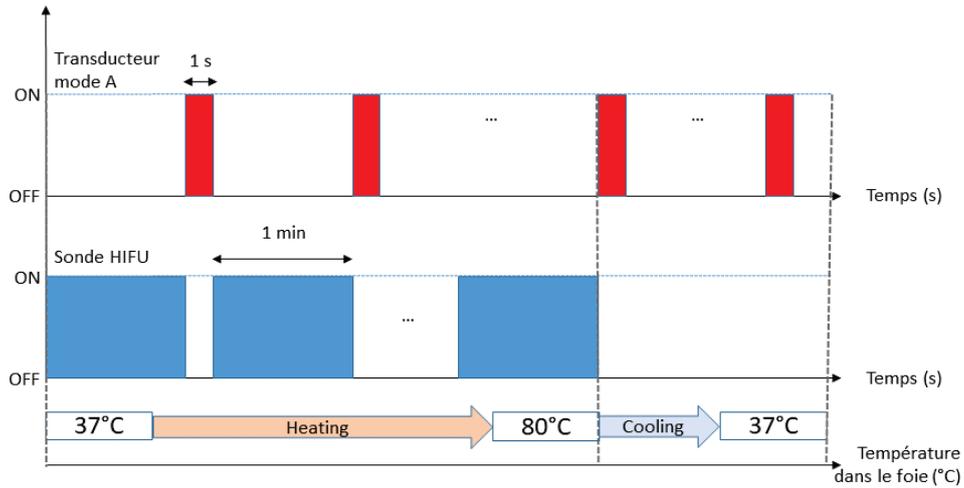


Figure II-2 Chronogramme du traitement

Le temps de vol correspondant au signal sur le réflecteur lors d'une mesure dans l'eau (T_w) permettrait de calculer la vitesse des ultrasons dans l'eau à 37°C selon l'équation II-1 où C_w est la vitesse des ultrasons dans l'eau en m/s et d_1 la distance séparant l'émetteur du réflecteur en m :

$$C_w = \frac{T_w}{d_1} \quad \text{Equation II-1}$$

De la même manière, les différents temps de vol correspondant aux échos spéculaire d'entrée (t_2) et de sortie du foie (t_1) et du réflecteur (T_s) étaient mesurés par la position temporelle des pics sur le signal enregistré comme indiqué sur la Figure II-3. Ces valeurs ont été utilisées pour calculer la vitesse des ultrasons dans le tissu en fonction de la température selon l'équation II-2 :

$$C_s(T) = C_w \cdot \left[\frac{T_w - T_s}{t_2 - t_1} + 1 \right] \quad \text{Equation II-2}$$

Où dans le tissu $C_s(T)$ est la vitesse des ultrasons dans le tissu en m/s et T est la température des tissus en °C.

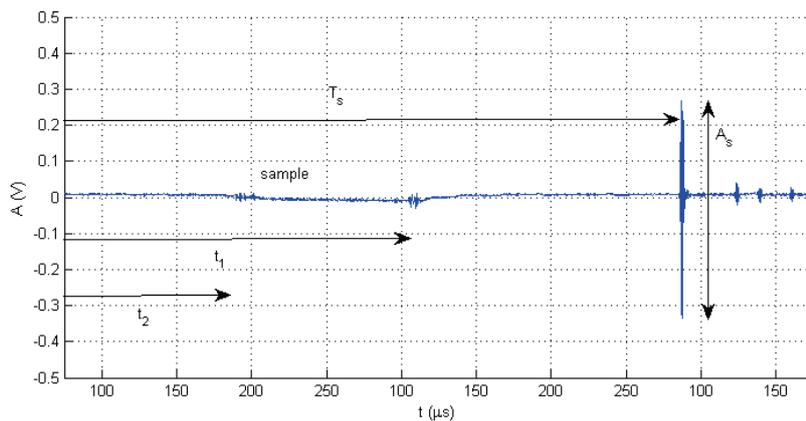


Figure II-3 Signal rétrodiffusé par un échantillon de foie

L'épaisseur de l'échantillon $d(T)$ était ensuite calculée selon l'équation II-3 :

$$d(T) = \frac{[t_2 - t_1] \cdot C_s(T)}{2} \quad \text{Equation II-3}$$

Le coefficient d'atténuation était calculé selon l'équation II-4 où $|A_s(f, T)|$ et $|A_w(f)|$ sont les réponses en fréquence du signal réfléchi provenant du réflecteur en acier avec et sans l'échantillon dans le trajet, respectivement.

$$\alpha_s(f, T) = -\frac{1}{2.d(T)} \cdot \ln\left(\frac{A_s(f, T)}{A_w(f, T)}\right) \quad \text{Equation II-4}$$

Le coefficient d'atténuation α varie en fonction de la fréquence selon l'équation II-5.

$$\alpha(f) = af^b \quad \text{Equation II-5}$$

Où le coefficient a s'exprime en $\text{dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-b}$, f est la fréquence en MHz, et le coefficient b est sans dimension. Une régression polynômiale permettait de calculer les coefficients a et b . La qualité de la régression était déterminée par le coefficient de détermination R^2 .

L'énergie rétrodiffusée (BSE) était calculée selon l'équation 6 où $|S(f, T)|$ est le spectre de puissance du signal rétrodiffusé des tissus à la température T et $|S(f, T_{37})|$ est le spectre de puissance du signal rétrodiffusé par les tissus avant le traitement HIFU.

$$BSE = 20\text{Log}_{10}\left(\frac{|S(f, T)|e^{\alpha_s(f, T)}}{|S(f, T_{37^\circ\text{C}})|e^{\alpha_s(f, T_{37^\circ\text{C}})}}\right) \quad \text{Equation II-6}$$

Dès la fin du refroidissement tissulaire l'échantillon était coupé en tranches le long du plan d'imagerie. Des photographies des tissus traités étaient prises et des sous échantillons ont été prélevés en cœur de lésion. Les échantillons étaient ensuite été fixés dans du formol à 10% à température ambiante pendant moins de 48h. Une coloration à l'hématoxyline-éosine-safran était réalisée pour observer les cellules au microscope optique. Les images étaient capturées à l'aide d'une caméra numérique et analysées à l'aide du logiciel de traitement d'images Fiji du logiciel ImageJ (Wayne Rasband, Institut national de la santé, Bethesda, MD, États-Unis). Les espaces intercellulaires étaient évalués en utilisant la fonction de seuil sur les composants verts des échantillons colorés. Un filtre Flou gaussien avec une valeur sigma de 7 était appliqué sur la composante rouge pour évaluer le nombre de noyaux de chaque échantillon. Le nombre de cellules était évalué en comptant les pixels colorés à l'exclusion des pixels des noyaux. La quantité de collagène était évaluée sur l'histogramme de la composante rouge de chaque échantillon et il était supposé que la membrane des cellules représentait une quantité négligeable par rapport à la quantité de collagène.

2.2.3 Résultats

Au total 50 échantillons ont été traités. L'atténuation mesurée dans le foie à 37°C était en moyenne de $0,10 \pm 0,08 \text{ Np.cm}^{-1}$ à 1 MHz ce qui est proche des valeurs décrites par plusieurs études avec un coefficient moyen de $0,08 \pm 0,04 \text{ Np.cm}^{-1}$ à 1 MHz. Lors de l'échauffement le coefficient d'atténuation augmente soudainement de $0,10 \pm 0,08 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ à $0,16 \pm 0,09 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ lorsque le seuil de nécrose est atteint (environ 60 ° C). Le coefficient d'atténuation reste supérieur ($0,16 \pm 0,09 \text{ Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$) à sa valeur initiale jusqu'à 30 minutes après la fin de la procédure HIFU. Lorsque le refroidissement a commencé, le coefficient a légèrement diminué, mais semble être insensible à la température (Figure II-4). Ces résultats sont cohérents avec des mesures similaires faites par d'autres équipes mais avec un chauffage par eau chaude. Cette variation relativement brusque de l'atténuation ne permet pas d'en faire un estimateur de la température mais

doit être prise en compte dans l'estimation d'autres paramètres pour lesquels cette valeur intervient, notamment dans l'estimation de l'énergie rétrodiffusée.

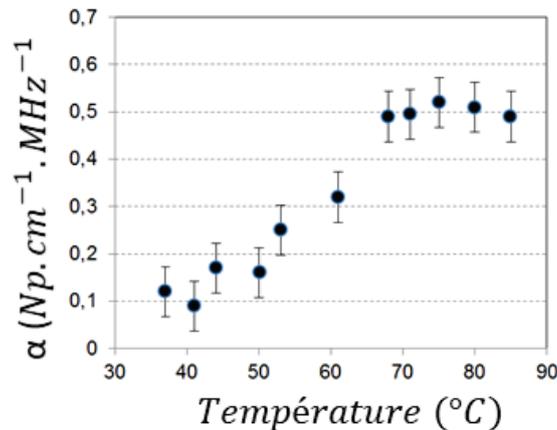


Figure II-4 Evolution du coefficient d'atténuation en fonction de la température.

Ainsi, la mesure de l'énergie contenue dans le signal rétrodiffusé (BSE) augmente linéairement avec la température tissulaire lorsque les signaux radiofréquence sont compensée par la valeur d'atténuation à la température correspondante. Dans ce cas une augmentation linéaire de +8 dB entre 37 et 80°C a été mesurée (Figure II-5a). Cette augmentation linéaire est bien corrélée à la valeur de température ($r = 0,93$, $p < 0,05$). Lorsque la valeur de 80°C est atteinte l'ébullition apparaît dans les tissus conduisant à une augmentation brutale de l'énergie (+25 dB). Lors du refroidissement le BSE reste toutefois plus élevé (+ 3 dB) que sa valeur initiale, indiquant que l'effet n'est pas purement thermique mais également structurel (Figure II-5b).

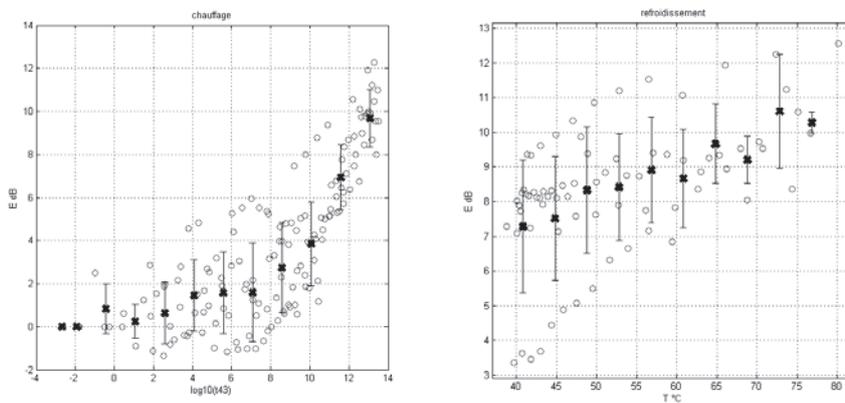


Figure II-5 (a) Energie du signal rétrodiffusé par le tissu en fonction de la température compensée par la valeur de l'atténuation à la température correspondante. Courbe rouge : régression linéaire sur les données de coagulation ($y = 0,07x - 2,27$; $R^2 = 0.87$) courbe bleue : régression linéaire sur les données d'ébullition ($y = 0,55x - 34,08$; $R^2 = 0.99$). (b) Energie du signal rétrodiffusé par le tissu en fonction de la température lors du refroidissement.

Si les signaux radiofréquences sont compensés par une valeur fixe d'atténuation une augmentation du BSE de 1,6 dB est observée mais celle-ci n'est pas linéaire avec la température. La figure II-6 montre des signaux rétrodiffusés à 37, 60 et 80°C pendant un échauffement par ultrasons, en comparant les signaux compensés par une atténuation fixe (celle du foie à 37°C) avec des signaux compensés avec la valeur d'atténuation mesurée pour chaque température.

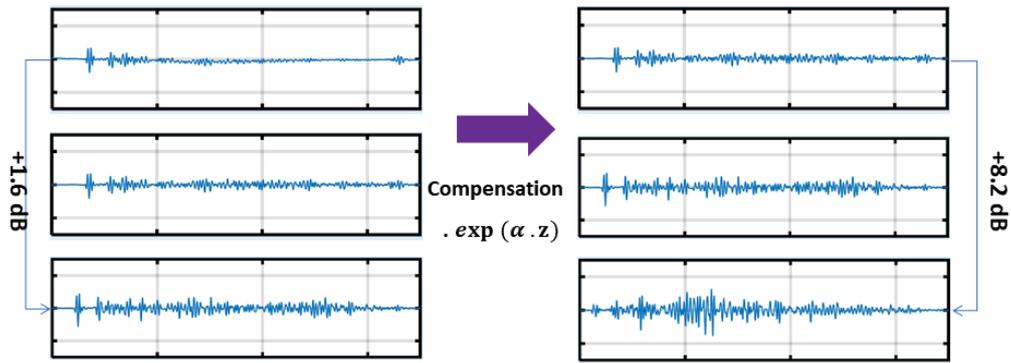


Figure II-6 Signaux rétrodiffusés à 37, 60 et 80°C compensés par une valeur d'atténuation fixe (à gauche la valeur d'atténuation du foie à 37°C) et à droite par la valeur de l'atténuation mesurée à chaque température.

La figure II-7 montre des images typiques d'échantillons colorés par HES lorsque le traitement par HIFU est arrêté à différentes températures. Différents effets ont été observés en fonction de la température atteinte. Les premiers dommages cellulaires se manifestaient vers 55°C sous la forme d'une destruction de la membrane cellulaire avec un début de fusion des cellules. Les échantillons exposés à des températures comprises entre 60 et 75°C présentent des espaces intercellulaires dilatés et une augmentation de la taille des noyaux. Au-dessus de 75°C, les sinusoides disparaissent en raison du processus de coagulation, les dimensions des cellules sont plus grandes en raison de la destruction des membranes et les noyaux sont plus petits.

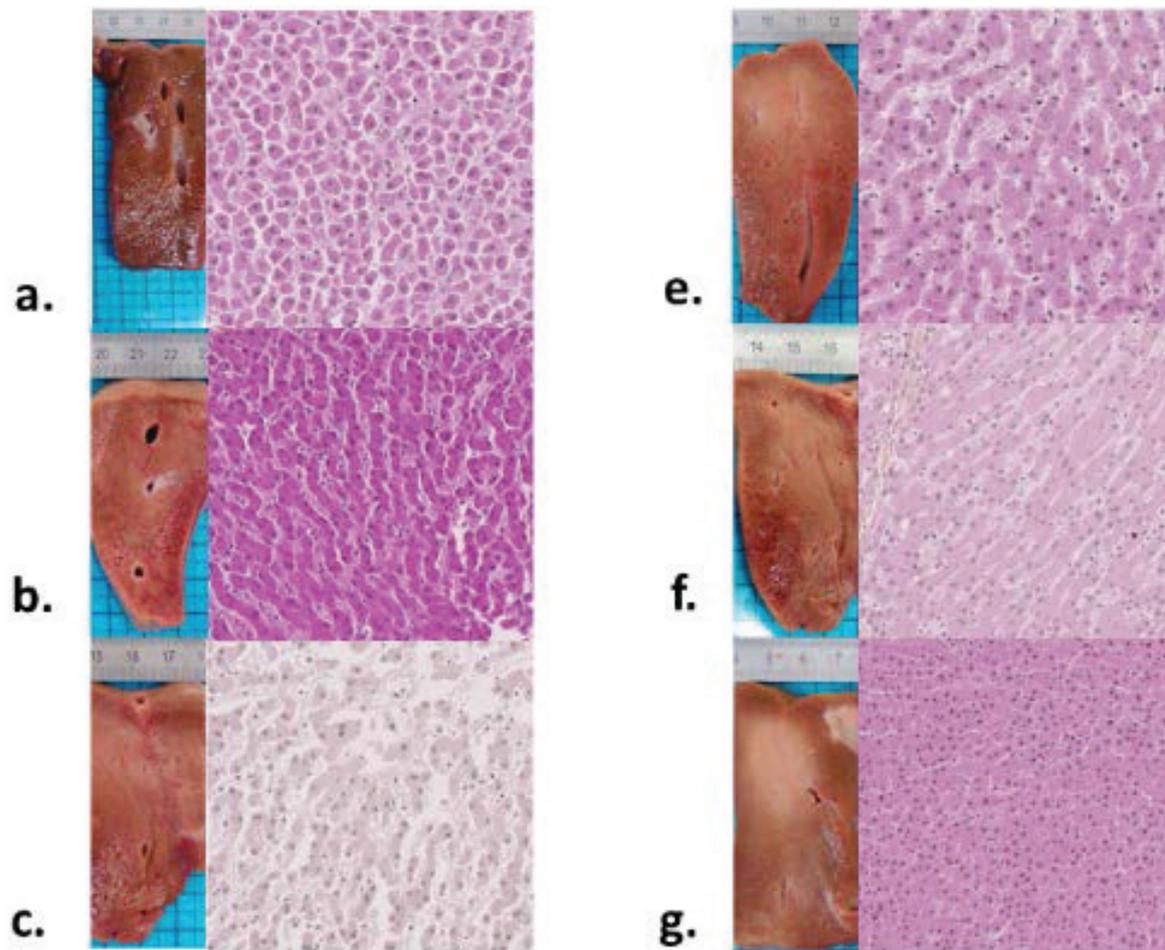
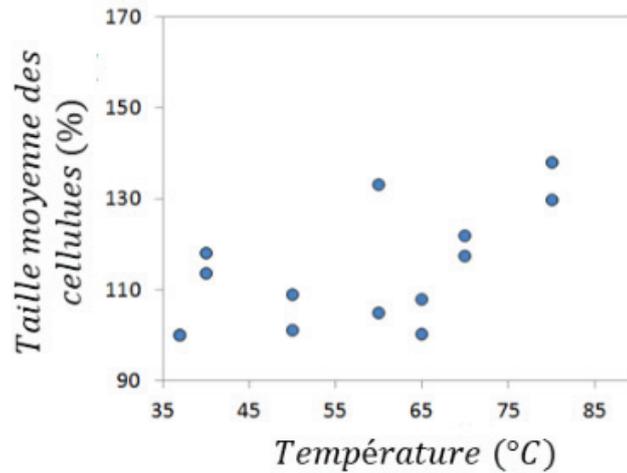
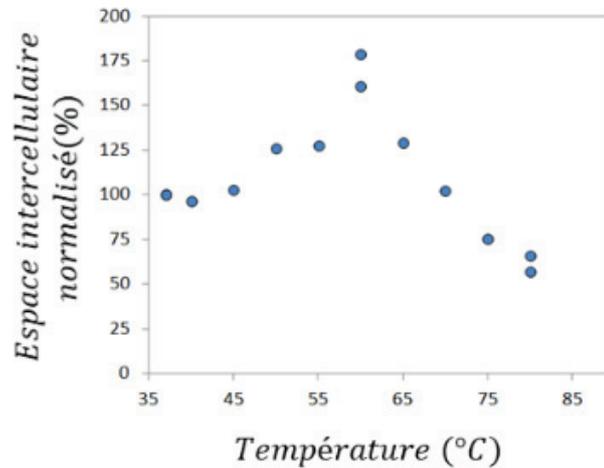


Figure II-7 Comparaison des lésions macroscopiques obtenues après traitement et découpe des échantillons et des clichés histologiques obtenus après une coloration par hématoxyline-éosine-safran en cœur de lésion pour du foie non traité (a.), du foie chauffé à 50 °C (b.), à 60°C (c.), à 65°C (e.), à 75°C (f.) et à 80°C (g.).

La mesure de la taille des cellules montre que celle-ci augmente relativement linéairement en fonction de la température (Figure II-8a) alors que les espaces intercellulaires augmentent brusquement entre 50 et 60°C, probablement pour évacuer la chaleur produite, puis ces espaces diminuent fortement une fois que le phénomène de coagulation se produit pour des températures supérieures à 60°C (Figure II-8b). Ces mesures n'ont pu être réalisées que sur deux séries d'expérimentation et devraient être reproduite pour confirmer ces tendances.



(a.)



(b.)

Figure II-8 Taille moyenne des cellules en fonction de la température. (b) Espaces intercellulaires en fonction de la température.

2.2 Thermométrie ultrasonore durant un chauffage par HIFU

Les expériences précédentes ont mis en évidence une augmentation linéaire de l'énergie contenue dans le signal ultrasonore rétrodiffusé compensée par l'atténuation correspondante lors d'un échauffement produit par ultrasons. L'étape suivante a été d'appliquer cette mesure sur les signaux provenant d'une sonde d'imagerie échographique intégrée dans un transducteur HIFU

2.2.1 Matériel

Le transducteur HIFU utilisé dans le cadre de cette étude était un matériau piezocomposite 1-3, fonctionnant à 3 MHz avec un rendement maximal de 60% à cette fréquence. Il était divisé en huit secteurs de 4,16 cm², chacun d'eux également découpé en 32 éléments indépendants de 13 mm² (Figure II-9). La connectique de la sonde était composée d'un faisceau de câbles de puissance

alimentant le transducteur ainsi que d'un faisceau de câbles pour l'imagerie échographique. La liaison de puissance était composée de 32 câbles coaxiaux de 2,5 mètres chacun. La première extrémité des câbles était reliée au transducteur, la seconde à un connecteur 80 contacts (HC-501224011, Hypertac, États-Unis).

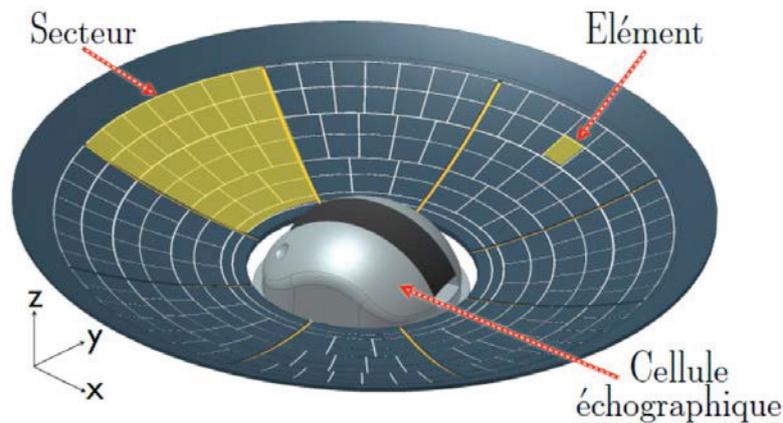


Figure II-9 Découpage du transducteur en 256 éléments répartis en 8 secteurs

Avant chaque traitement, une étape de préparation de la sonde était effectuée. Une enveloppe en polyuréthane (CIV-Flex Transducer Cover; CIVCO, Kalona, Iowa, USA) était installée en face du transducteur (Figure II-10) et permettait la circulation d'un liquide dégazé (Ablasonic, Edap-TMS, Vaulx en Velin, France). L'enveloppe était maintenue immobile grâce à la mise en place d'un joint torique (98x4 mm, NBR 70, SCMR, France) autour de la sonde. L'épaisseur de polyuréthane entraînait une atténuation de la pression ultrasonore de 2% à 3 MHz. Le liquide assurait le couplage acoustique avec la surface du foie. Une pompe péristaltique Masterflex (L/S modèle 7518-60, Cole-Parmer Instruments, Chicago, États-Unis) réalisait la circulation de ce liquide dans le circuit. Le flux continu (0,3 l/min) permettait également le refroidissement du transducteur HIFU pendant les phases d'émission. Le refroidissement du liquide était assuré par un échangeur thermique plongé dans un bain réfrigérant à 5°C. La distance entre la surface du transducteur et l'extrémité de l'enveloppe était réglée à 50 mm. Grâce à la cellule d'imagerie échographique intégrée, il était possible de visualiser les tissus, localiser puis cibler la zone à traiter.

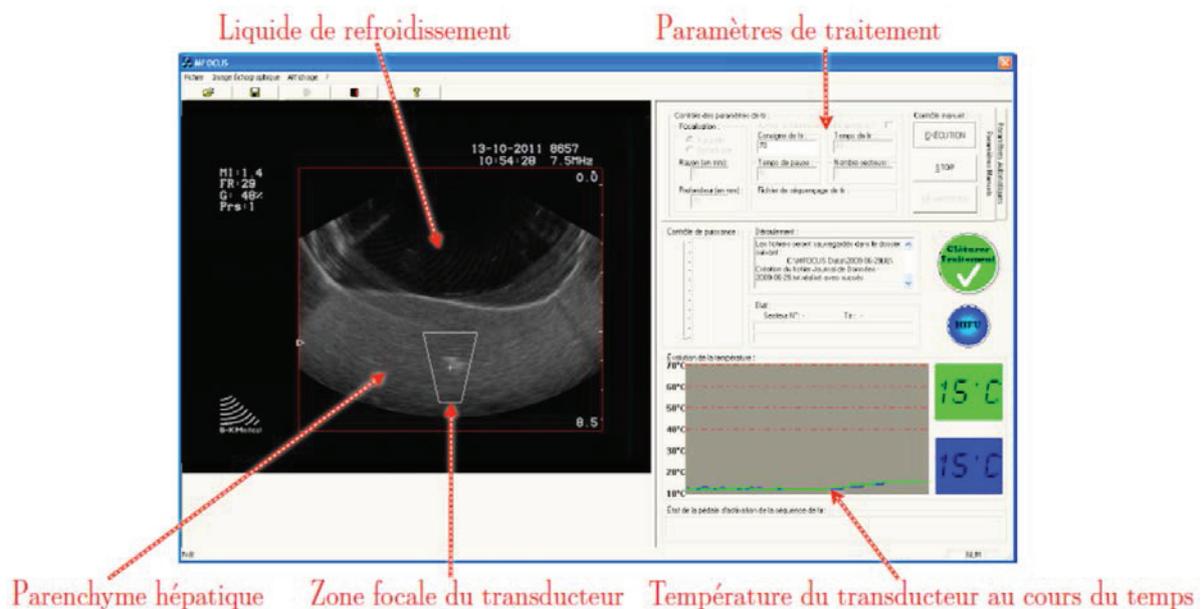


Figure II-10 : Interface de commande permettant de piloter la sonde

Le dispositif de commande était composé d'un générateur de signal (PG1050 Acute, Hsin Chuang City, Taiwan) connecté à un port USB d'un PC de contrôle. Trente-deux des cinquante voies de ce générateur étaient utilisées pour générer 32 signaux TTL (Transistor-Transistor Logic) à la fréquence de travail (3,0 MHz). Ce générateur TTL permettait d'ajuster les retards avec une résolution temporelle de 10 nanosecondes, soit $10,8^\circ$ à la fréquence de 3,0 MHz. Trente-deux amplificateurs de puissance (AHF 855, ADECE, Artannes, France) convertissaient les signaux TTL en ondes sinusoïdales amplifiées. La puissance maximale pouvant être délivrée était d'environ 10 watts électriques par voie. Le courant était ensuite acheminé vers la sonde et alimentait les 32 éléments piézo-composites de chaque secteur connectés en parallèle. L'impédance électrique des transducteurs était adaptée grâce à 32 transformateurs (bobinage sur ferrite torique). Le gain de chaque amplificateur pouvait être ajusté à l'aide de cartes de sortie numérique/analogique 0-10V (CNA, SR9400, Matlog, France). Au sein de chaque amplificateur, un coupleur directionnel permettait la génération de deux tensions, directement proportionnelles à la puissance électrique émise et réfléchiée sur chaque voie. Ces 2×32 tensions étaient capturées par des cartes d'entrée analogique-numérique (CAN, SR9300, Matlog, France) et transmises à l'ordinateur qui contrôlait l'ensemble de l'instrumentation utilisée. La sonde d'imagerie était reliée à un échographe B-K Hawk 2102 EXL (B-K Medical, Herlev, Danemark) modifié pour avoir accès aux signaux radiofréquences. Une interface utilisateur de traitement développée au laboratoire était divisée en deux zones (Figure II-10). Dans la partie gauche, l'image échographique était intégrée. Une cible représentant la région qui sera détruite en fonction des paramètres d'exposition choisis était superposée sur l'image. L'opérateur devait ajuster la position de la sonde afin de faire correspondre la tache focale avec la zone à traiter. La partie droite était consacrée au contrôle du traitement. Le démarrage et l'arrêt de l'exposition ultrasonore pouvaient être réalisés à tout instant à partir de cette interface. Une fois que l'émission ultrasonore était amorcée, il était possible de suivre l'état d'avancement du traitement au cours du temps. La puissance acoustique envoyée ainsi que la température du transducteur étaient affichées en temps réel. Un système mécanique d'alignement permettait de placer un thermocouple aiguille de 0,33 mm (MY-29/5HT Needle Microprobe, Physitemp, USA) dans le plan focal à 0,5 mm du cercle de focalisation (Figure II-10).

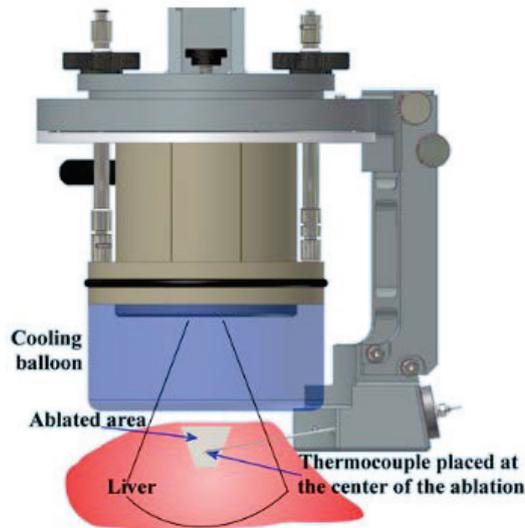


Figure II-11 Schéma du positionnement de la sonde HIFU au-dessus d'un échantillon de foie avec le système mécanique de positionnement du thermocouple dans le plan focal.

2.2.2 Méthode

Pour ces expériences, trois échantillons de foie de génisse ont été utilisés. Ces échantillons étaient préparés de la même manière que celle décrite précédemment. Les traitements HIFU étaient réalisés en utilisant une puissance acoustique de 50 W avec un duty cycle de 75%. Le temps d'émission des HIFU était de 40 secondes. Ces valeurs sont basées sur nos études précédentes (Chenot et al. 2010),(Vincenot et al. 2013), où des lésions thermiques étaient produites avec ces paramètres. Pendant le cycle d'arrêt du duty cycle, cinq images ultrasonores étaient acquises avec la sonde intégrée au dispositif HIFU et enregistrées par un PC relié à l'échographe BK pour une analyse post-traitement. Après chaque exposition aux HIFU, l'échantillon de tissu refroidissait jusqu'à 37°C et la procédure d'acquisition avec la sonde d'imagerie était répétée à plusieurs températures de refroidissement.

Après traitement, le BSE était calculé pour chaque ligne RF acquise selon l'équation 4 et en utilisant la valeur de l'atténuation correspondante à chaque température selon les données précédentes issues des expériences avec le transducteur en mode A. Pour chaque valeur du BSE en dB, une plage de température a été attribuée selon la calibration décrite dans l'étude précédente, permettant de produire des cartes en 2D de la température pendant le traitement par HIFU. En fonction de la température estimée, des cartes 2D de la dose thermique correspondante étaient également calculées.

2.2.3 Résultats

La figure II-12 montre une image échographique d'un foie traité reconstruite par un algorithme développé au laboratoire. Cette figure montre également l'évolution de deux lignes radiofréquences durant l'échauffement produit par HIFU. Une ligne passe par l'axe acoustique de la sonde HIFU et l'autre ligne est à distance de l'ablation. La position de la zone focale est indiquée par un encadré rouge pour la ligne passant par l'axe acoustique de la sonde HIFU. La profondeur de la zone focale est donnée

à titre indicatif par un encadré vert sur les lignes à distance de l'axe acoustique HIFU. Les signaux radiofréquences sont compensés par l'atténuation à la température correspondante. Il apparaît qu'une augmentation du signal est visible uniquement pour la ligne passant par l'axe acoustique HIFU et uniquement dans la zone focale. Aucune augmentation significative est observable sur la ligne à distance de l'axe acoustique de la sonde HIFU. De même aucune modification particulière n'est visible sur les images échographiques hormis l'apparition de l'ébullition. Bien qu'une augmentation de signal d'environ 8 dB apparaisse entre 37 et 80°C, celle-ci n'est pas visible sur l'image échographique conventionnelle en raison de la compression logarithmique qui est appliquée.

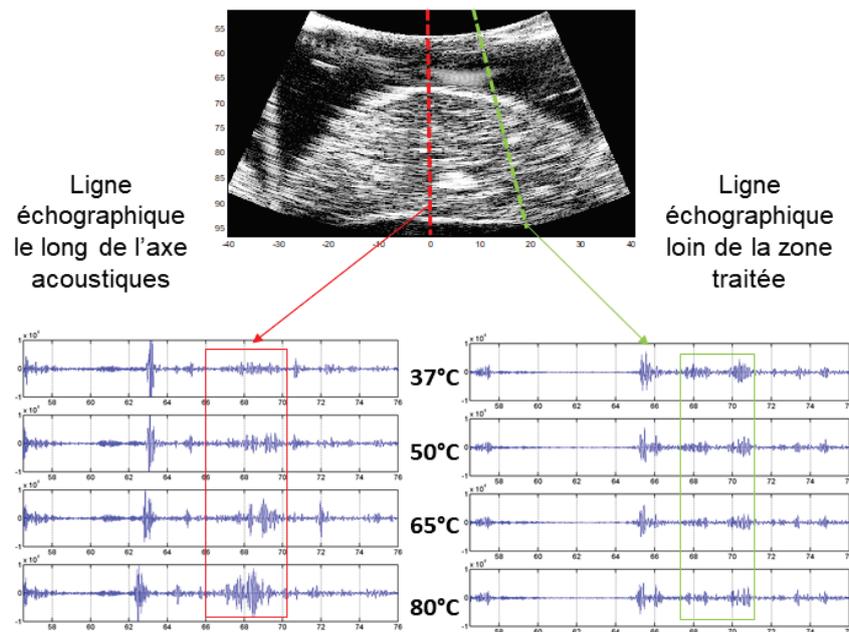


Figure II-12 : Image échographique d'un foie traité reconstruite par un algorithme développé au laboratoire. Représentation de deux lignes radiofréquences durant l'échauffement produit par HIFU. Une ligne passe par l'axe acoustique de la sonde HIFU et l'autre ligne est à distance de l'ablation. La position de la zone focale est indiquée par un encadré rouge pour la ligne passant par l'axe acoustique de la sonde HIFU. La profondeur de la zone focale est donnée à titre indicatif par un encadré vert sur les lignes à distance de l'axe acoustique HIFU. Les signaux radiofréquences sont compensés par l'atténuation à la température correspondante.

Les mesures réalisées avec le thermocouple ont permis de montrer une corrélation forte entre la valeur de température et le BSE (Figure II-13). Cette courbe sert de calibration pour attribuer ensuite une valeur de température en chaque point de l'image selon la valeur de BSE calculée, y compris sur des expériences menées ensuite sans thermocouple.

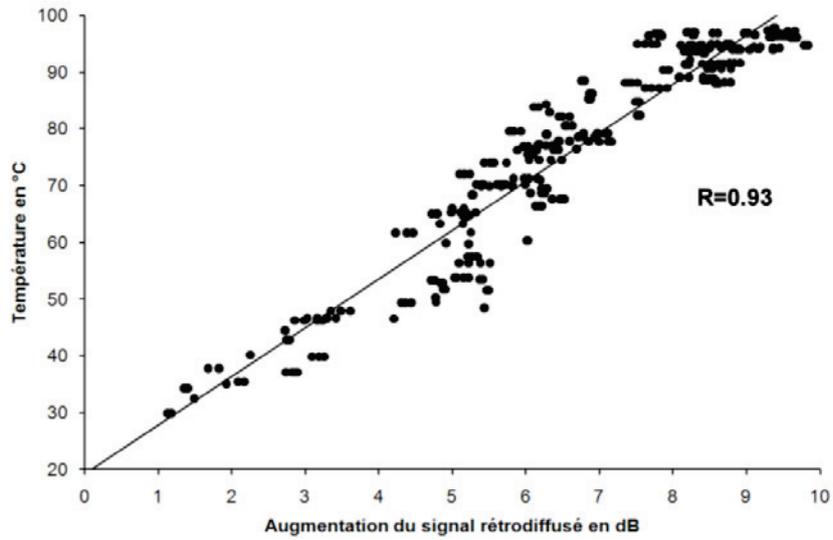


Figure II-13 Corrélation entre la température mesurée et la valeur du BSE calculée au point de mesure.

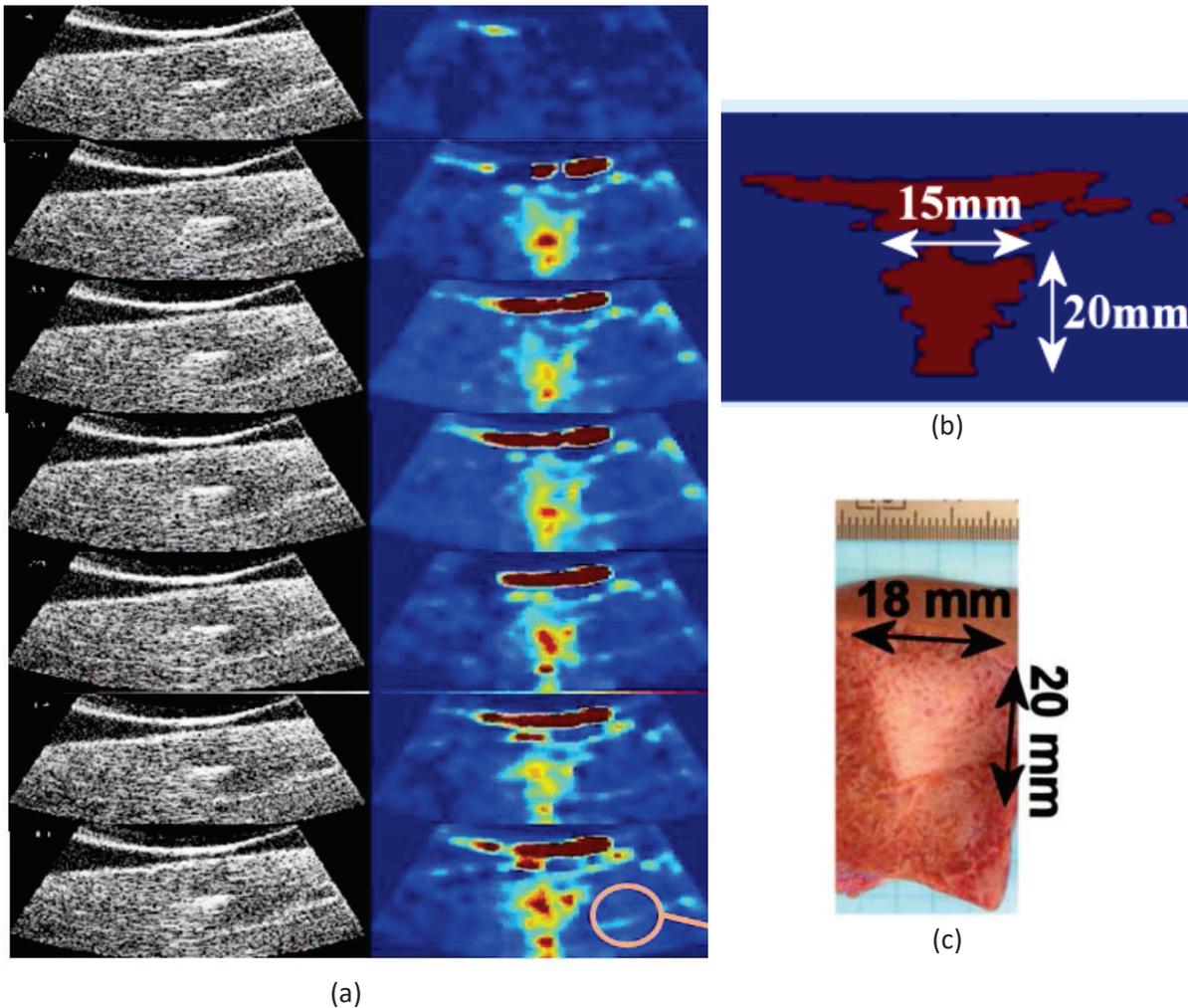


Figure II-14 (a) Thermométrie par calcul du BSE au cours d'un échauffement par HIFU dans un échantillon de foie. La température déduite par le calcul du BSE selon la droite donnée sur la figure II-13 est codée selon 6 niveaux entre 37 (bleu) et 100°C (rouge). Aucune modification n'est visible sur les images échographiques correspondantes en dessous du seuil d'ébullition. (b) Temps équivalent à 43°C correspondant à ce traitement et (c) photographie de la lésion HIFU correspondante.

Le calcul du BSE appliqué à l'ensemble des lignes radiofréquences qui composent les images échographiques a permis de réaliser une thermométrie en 2D des traitements HIFU (Figure II-14a). Comme observé sur la figure II-12 le BSE (directement relié à la température) ne change que dans la région traitée. La température est codée selon 6 niveaux de couleur du bleu (37 ° C) au rouge (100 ° C) pour les températures estimées. Selon l'estimation de la température, la dose thermique correspondante a été estimée et corrélée à l'ablation réelle observée après la découpe de l'échantillon le long de l'axe acoustique (Figure II-14b et II-14c). Alors que le calcul du BSE permet de visualiser la température produite par les HIFU dans le foie, aucun changement évident n'apparaît sur les images échographiques.

2.3 Caractérisation des nécroses HIFU par Ultrasons Quantitatifs

Les techniques d'ultrasons quantitatifs (QUS) basées sur la paramétrisation du coefficient de rétrodiffusion (BSC) ont été utilisées pour mieux comprendre les modifications de microstructure tissulaire durant un échauffement menant aux mesures de BSE décrites précédemment. Le principe est d'adapter un modèle de diffusion au BSC estimé. Les paramètres d'ajustement fournissent une description de la microstructure du tissu, sous la forme de la taille, la forme, la force de diffusion et l'organisation spatiale des diffuseurs. L'un des modèles de diffusion les plus utilisés est le modèle sphérique gaussien (SGM) [(F L Lizzi et al. 1987)(Wagner, Brown, and Hall 1990)], qui décrit le tissu comme un continuum inhomogène aléatoire avec des fluctuations d'impédance. Le modèle SGM fournit deux estimations QUS décrivant la microstructure tissulaire : la taille moyenne effective du diffuseur (ESD) et la concentration acoustique (EAC) (c'est-à-dire le produit de la densité en nombre de diffuseurs et le carré de la différence d'impédance relative entre les diffuseurs et le milieu environnant). Dans cette partie, les modifications des paramètres ESD et EAC QUS ont été corrélées aux variations de température au cours d'une l'exposition ultrasonore. Le but de cette étude était de quantifier les changements dans les paramètres QUS dus à l'élévation de la température après l'exposition ultrasonore dans des échantillons de foies *in vitro*. L'atténuation, le BSC, l'ESD et l'EAC ont été évaluées à différentes températures entre 37 ° C et 80 ° C. La modification de la microstructure tissulaire au cours d'un traitement par HIFU pourrait permettre d'expliquer les dépendances des paramètres ultrasonores en température et la microstructure tissulaire.

2.3.1 Matériel et méthode

Les échantillons de foie étaient obtenus et préparés de la même manière que celle décrite précédemment. Les échantillons étaient découpés en morceaux rectangulaires de 10 cm x 3 cm x 6 cm. Les tissus étaient chauffés à l'aide d'un transducteur plan fonctionnant à 3 MHz (Tardoski, Gineyts, et al. 2015; Tardoski, Ngo, et al. 2015). La forme du transducteur était circulaire avec un diamètre actif de 4 cm. L'alimentation électrique du transducteur était fournie via un amplificateur de puissance 41501-55 dB (ADECE, Artannes, France) piloté par un générateur d'ondes sinusoïdales Hameg HM8131 (Hameg, Francfort, Allemagne). Un wattmètre directionnel (wattmètre / réflectomètre) (Rohde et Schwarz, Munich, Allemagne) équipés d'une sonde à couplage bidirectionnel NAP (Rohde et Schwarz) était inséré dans la ligne reliant la sortie de l'amplificateur et la sonde ultrasonore afin de mesurer la puissance incidente et réfléchi. La sonde ultrasonore était recouverte d'une enveloppe en polyuréthane (14 × 91,5 mm, CIV-Flex, CIVCO, USA) contenant un fluide de couplage ultrasonore

dégazé (Ablasonic®, EDAP, Vaux-en-Velin, France). Un débit continu à 0,3 L / min permettait de maintenir l'eau de couplage à 20 ° C durant les insonifications. Une pompe Masterflex péristaltique (modèles L / S 7518–60, Cole-Parmer Instruments Co., Chicago, IL, États-Unis) entraînait cette eau circuit fermé. Les tissus étaient chauffés avec une faible intensité (1,5 W / cm² à la surface du transducteur plan) pour créer un chauffage lent et homogène et éviter les effets non linéaires. En utilisant une telle puissance, la température du foie atteignait 80 ° C après environ quinze minutes d'exposition. La température était contrôlée le long de l'axe acoustique à 1 cm de la surface du foie à l'aide d'un thermocouple à aiguille (Microprobe à aiguille MY-29 / 5HT, Physitemp, USA). Six échantillons de foie ont été chauffés à 50, 60, 65, 70, 75 et 80°C. Chaque échantillon était ensuite découpé perpendiculairement à l'axe acoustique HIFU à la profondeur du thermocouple, puis découpé à nouveau en deux échantillons. Le premier permettait d'acquérir des signaux rétrodiffusés pour évaluer le BSC. Le second était utilisé pour mesurer le coefficient d'atténuation.

Les coefficients d'atténuation pour les différentes températures atteintes étaient calculés selon une technique de substitution standard. Pour cela un transducteur plan mono-élément fonctionnant à une fréquence centrale de 20 MHz était excité à l'aide d'un émetteur-récepteur d'impulsions 5073PR (Olympus, France). Le montage expérimental pour la mesure de l'atténuation est représenté en figure II-15. Les signaux RF étaient numérisés à une fréquence d'échantillonnage de 250 MHz avec une résolution de 12 bits à l'aide d'une carte d'acquisition Gagescope modèle CS12502. Une tranche de l'échantillon chauffé d'une épaisseur d'environ 5 mm était mise en contact avec un réflecteur plan et l'atténuation était déterminée en comparant les spectres des signaux rétrodiffusés avec et sans le tissu dans le trajet acoustique. Les coefficients d'atténuation étaient déterminés en calculant la transformée de Fourier du signal temporel correspondant aux impulsions réfléchies avec et sans échantillon. Le coefficient d'atténuation α , en dB.cm⁻¹ était calculé à partir de la différence du logarithme des transformées de Fourier, en utilisant l'équation II-7 :

$$\alpha_L(f) = -\frac{20}{2a_L} \log_{10} \frac{A_L(f)}{A_w(f)} \quad \text{Equation II-7}$$

Où $A_L(f)$ est l'amplitude du signal fréquentiel dans le foie, f est la fréquence, $A_T(f)$ est l'amplitude du signal fréquentiel dans la tumeur et $A_0(f)$ est l'amplitude du signal fréquentiel dans l'eau. Le coefficient d'atténuation α varie en fonction de la fréquence suivant l'équation 8.

$$\alpha(f) = af^b \quad \text{Equation II-8}$$

Où le coefficient a s'exprime en dB.cm⁻¹.MHz^{-b}, f est la fréquence en MHz, et le coefficient b est sans dimension. Une régression polynômiale permettait de calculer les coefficients a et b . Pour chaque échantillon chauffé, six signaux rétrodiffusés provenant de six emplacements différents ont été enregistrés afin de pouvoir en calculer la moyenne.

Le coefficient de rétrodiffusion a été estimé en utilisant la technique du fantôme de référence. Des signaux rétrodiffusés ont été enregistrés à partir d'une des tranches de l'échantillon à l'aide du système d'imagerie haute fréquence Vevo 770 (Visualsonics Inc, Toronto, Canada) et d'une sonde RMV710 utilisée en mode B. Le transducteur mono élément focalisé présentait un nombre d'ouverture de 2,1 et fonctionnait à une fréquence centrale de 25 MHz avec une focalisation naturelle à 15 mm. Le foyer de la sonde a été placé approximativement à une distance de 1 mm sous l'interface entre l'eau et l'échantillon. Pour environ 100 lignes RF, une région d'intérêt était sélectionnée dans la zone focale avec une fenêtre rectangulaire de 1,2 mm de longueur correspondant à 15 longueurs d'impulsion (Figure II-16).

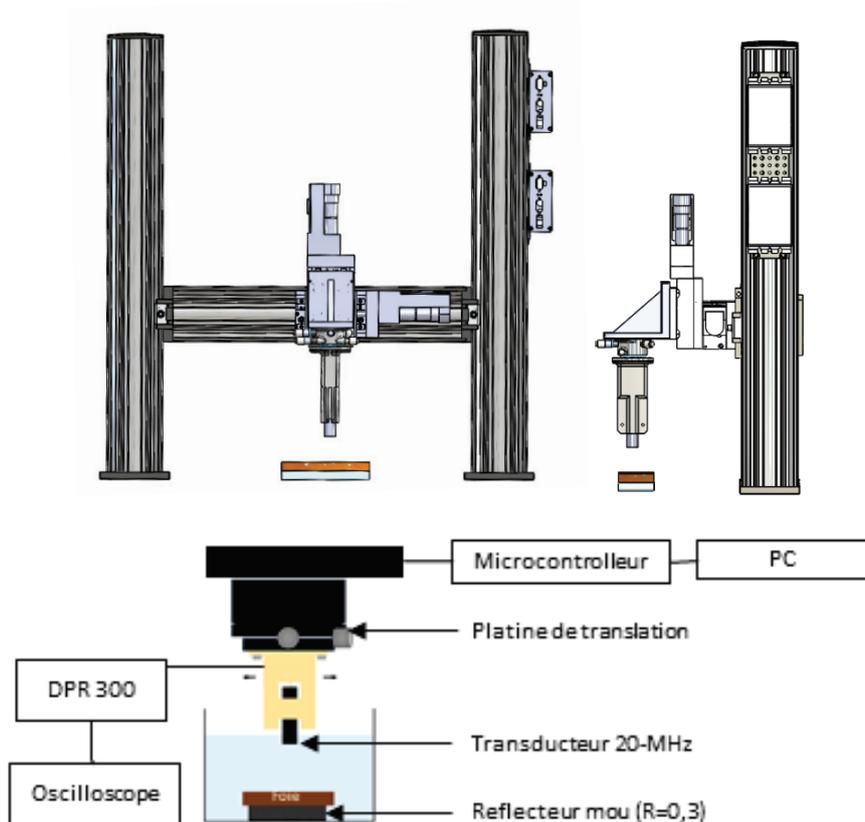


Figure II-15 : Dispositif expérimental pour l'acquisition des mesures d'atténuation sur des échantillons de foies chauffés à différentes températures (50, 60, 65, 70, 75 et 80°C).

Sur les mêmes échantillons, des signaux rétrodiffusés ont été acquis à plus basse fréquence, au moyen d'une barrette d'imagerie fonctionnant à une fréquence centrale de 5 MHz (ATL 7-4, Phillips, Amsterdam) connectée à un échographe ultrarapide Vantage 256 (Verasonics, Kirkland), piloté par un programme réalisé au laboratoire sous le logiciel Matlab 2007 (Mathworks, Natick, USA).

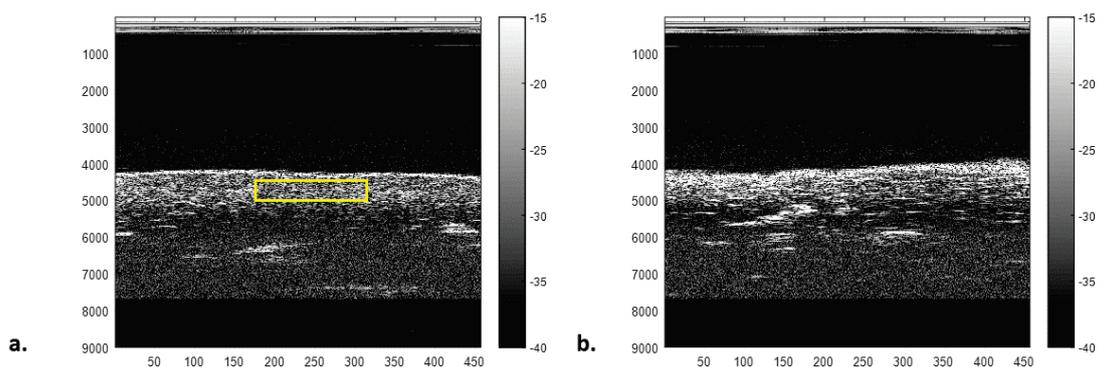


Figure II-16 Sélection d'une région d'intérêt sur une image échographique haute résolution dans un échantillon à 37°C (a) et dans un échantillon chauffé à 80°C (b).

Les spectres de puissance des signaux RF étaient ensuite moyennés pour obtenir le coefficient de rétrodiffusion (BSC). La technique du fantôme de référence utilise un milieu de diffusion de référence qui permet de compenser le coefficient de rétrodiffusion mesuré BSC_{meas} par la réponse impulsionnelle du système ainsi que par les effets de diffraction et de focalisation dépendants de la

profondeur. Le milieu de référence était constitué de microsphères de polyamide de 2,5 microns (orgasol 2001 UD NAT1, Arkema, France) à une fraction volumique de 0,5% incorporées dans une matrice d'agar-agar. Les échos du milieu de diffusion de référence ont été acquis et fenêtrés de la même manière que l'échantillon pour obtenir le spectre de puissance moyenne de référence BSC_{meas} . Le BSC a ensuite pu être calculée selon l'équation 9 (Franceschini et al. 2014) :

$$BSC_{meas}(f) = BSC_{ref}(f) \frac{P_{meas}(f)}{P_{ref}(f)} e^{4d[\alpha_{meas}(f) - \alpha_{ref}(f)]} \quad \text{Equation II-9}$$

où f est la fréquence des ultrasons en MHz. Les pertes acoustiques étaient compensées en utilisant des coefficients d'atténuation prédéterminés dans les échantillons et les milieux de référence ; α_{meas} et α_{ref} désignent l'atténuation dépendante de la fréquence exprimée en $Np.cm^{-1}$ de l'échantillon et de la référence. Pour chaque échantillon, des estimations des paramètres QUS ont été obtenues en ajustant les mesures BSC mesurées avec le modèle de Gauss (SGM) (Frederic L. Lizzi et al. 1987)(Insana and Hall 1990) selon l'équation 10 ou le modèle de facteur de structure (SFM) (Muleki-Seya et al. 2016)(Franceschini, Monchy, and Mamou 2016) dans la bande passante 12-38 MHz selon l'équation 11 :

$$BSC_{SGM}(k) = \frac{k^4 v_s^2 EAC}{4\pi^2} e^{-0,827k^2 ESD^2} \quad \text{Equation II-10}$$

avec la k longueur d'onde en m et $v_s = (\frac{4}{3}\pi ESD^3)$.

Le SGM donne des estimations de l'ESD et de l'EAC. L'ESD est corrélée à la taille des diffuseurs principaux présents dans les tissus. L'EAC est le produit du nombre de particules diffusantes par unité de volume (mm^3) et du carré de la différence d'impédance entre les diffuseurs et le milieu environnant.

$$BSC_{SFM}(k) = n \frac{k^4 v_s^2 \gamma_z}{4\pi^2} \left[\frac{3}{(2ka)^3} j_1(2ka) \right]^2 S(k) \quad \text{Equation II-11}$$

avec la k longueur d'onde en m, n est la densité de diffuseurs ; $v_s = (\frac{4}{3}\pi ESD^3)$ et j_1 la fonction de Bessel sphérique d'ordre 1.

Le SFM fournit trois paramètres : le rayon de diffusion a , la fraction de volume de diffusion ϕ et le contraste d'impédance relative z , à partir desquels on peut déduire l'EAC selon l'équation 12 :

$$EAC = \frac{\phi z^2}{\frac{4}{3}\pi a^3} \quad \text{Equation II-12}$$

Si les modèles SGM et SFM donnent des tailles de diffuseurs similaires le tissu peut être considéré comme un milieu clairsemé. Le SFM ne peut donner que l'ESD et l'EAC (Frederic L. Lizzi et al. 1987)(Insana and Hall 1990). Sinon, le tissu peut être considéré comme un milieu concentré et le SFM peut fournir les trois paramètres QUS (a , ϕ , γ_z). Les paramètres QUS rapportés sont moyennés sur les cinq mesures effectuées sur chaque échantillon chauffé.

2.3.2 Résultats

La figure II-17 (a) montre l'atténuation en fonction de la fréquence pour les différentes températures étudiées. Il a été constaté que l'atténuation dépendait linéairement de la fréquence dans la largeur de bande de 5 à 30 MHz. Les valeurs moyennes du coefficient d'atténuation ont été trouvées égales à

0,58 ; 0,81 ; 1,15 ; 1,2 ; 1,45 ; 1,37 et 1,83 $\text{dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$, pour des températures de 37, 50, 60, 65, 70, 75 et 80°C, respectivement. Par conséquent, le coefficient d'atténuation augmente avec la température. Pour le foie non traité à 37 °C, la valeur de l'atténuation ($0,87 \pm 0,09 \text{ dB.cm}^{-1}$ à 1 MHz) était proche des valeurs décrites par plusieurs études avec un coefficient moyen de $0,69 \pm 0,34 \text{ dB.cm}^{-1}$ à 1 MHz (Duck 1990).

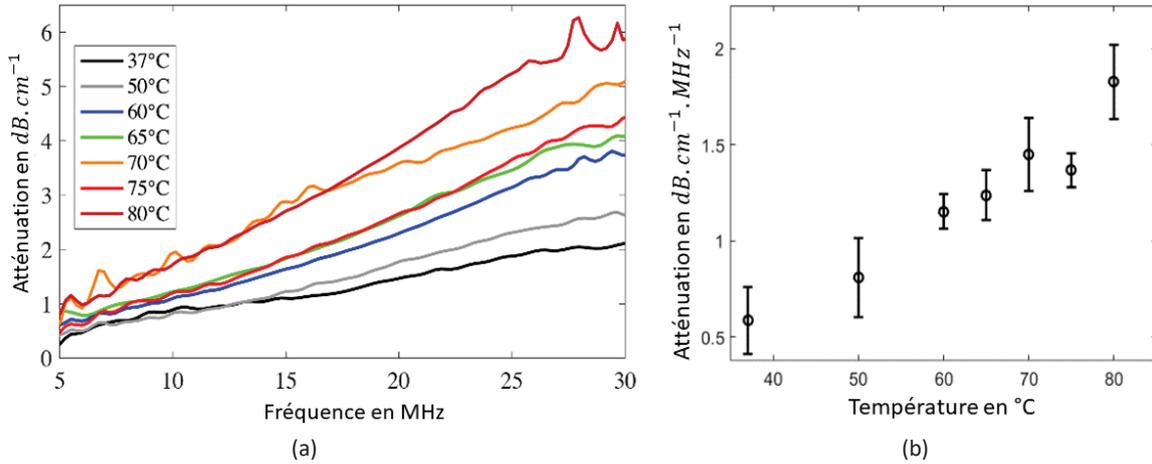


Figure II-17 (a) Atténuation en fonction de la fréquence pour des foies chauffés à différentes températures par ultrasons. (b) Variation de la pente d'atténuation en fonction de la température.

L'amplitude du BSC pour le foie non traité s'est avérée être plus petite que celle du BSC pour les foies traités. Le BSC intégré moyen dans la bande de fréquence allant de 12 à 38 MHz était égal à 0,006, 0,025, 0,018, 0,018, 0,050, 0,038, 0,038 et 0,036 $\text{cm}^{-1} . \text{sr}^{-1}$, pour des températures de 37, 50, 60, 65, 70, 75 et 80°C, respectivement. Il est intéressant de noter que le BSC intégré peut être utilisé pour différencier significativement les expositions modérées (50, 60, 65 °C) des températures élevées (70, 75, 80°C) ($p < 0,05$), ce qui correspond au seuil de coagulation dans le tissu. La figure II-18 représente les coefficients de rétrodiffusion en fonction de la fréquence.

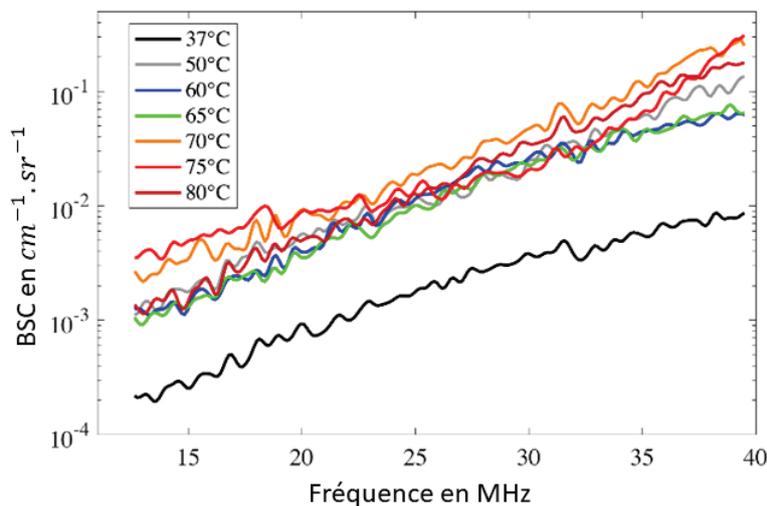


Figure II-18 Coefficient de rétrodiffusion en fonction de la fréquence après que les échantillons aient été chauffés à différentes températures comprises entre 37 et 80°C.

La figure II-19 présente les paramètres ESD et EAC QUS estimés à partir des modèles SGM et SFM. Les valeurs ESD et EAC obtenues à partir de la SGM et de la SFM concentrée ont donné des valeurs similaires pour le foie non traité à 37 °C, comme observé dans des expériences menées par d'autres groupes sur des foies canins ex vivo (Muleki-Seya et al. 2016).

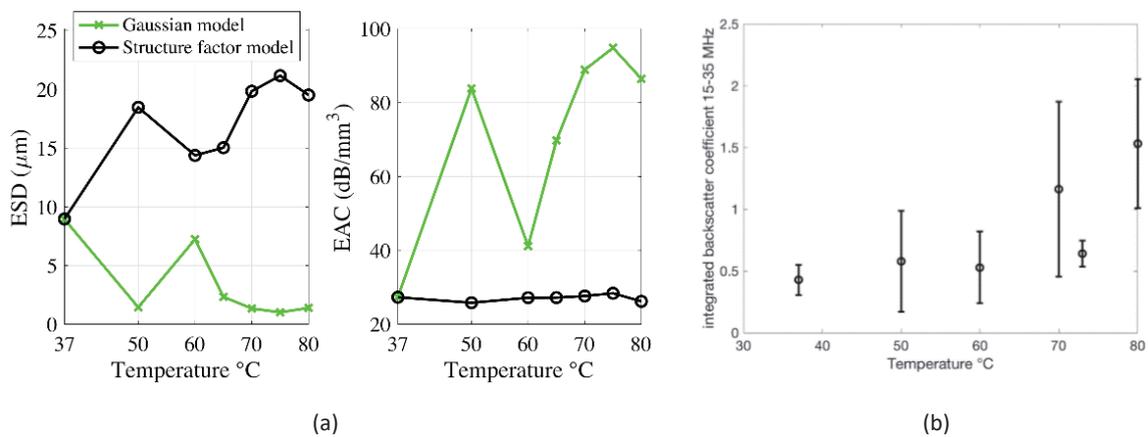


Figure II-19 (a) Taille effective des diffuseurs (ESD) et concentration acoustique effective (EAC) estimés par les modèles SGM et SFM dans les tissus hépatiques en fonction de la température. (b) Coefficient de rétrodiffusion intégré en fonction de la température.

Considérant que l'ESD et l'EAC estimés par le SGM dilué et le SFM concentré diffèrent l'un de l'autre pour les échantillons traités. L'ESD estimé par le modèle SGM diminuait avec l'augmentation de la température et donnait des valeurs de DSE $\leq 2 \mu\text{m}$ pour les températures de 50, 65, 70, 75 et 80 °C, telles qu'obtenues précédemment dans des tumeurs concentrées de souris SFM (Muleki-Seya et al. 2016). Cela suggère que les foies traités peuvent être considérés comme des milieux concentrés et que la SFM est un modèle plus approprié à utiliser pour caractériser les foies traités. Lorsque l'on considère le modèle de SFM concentré, l'ESD augmente avec la température, tandis que l'EAC reste à peu près constant en fonction de la température (environ $27 \text{ dB} \cdot \text{cm}^{-3}$). La valeur ESD pour le foie non traité (8,96 μm) est significativement différente des valeurs ESD pour les échantillons traités avec HIU ($\geq 14,37 \mu\text{m}$). Les résultats présentés ici sont basés sur des modifications structurelles des tissus biologiques au cours du chauffage pouvant être mesurées à l'aide de signaux rétrodiffusés par ultrasons et obtenus avec des sondes d'imagerie de diagnostic disponibles dans le commerce. Au cours des traitements HIU, un changement a été observé concernant l'iBSC et l'EDD estimés par la GDF concentrée qui augmente en fonction de la température. Ces modifications de l'iBSC et de l'EDD semblent indiquer une modification de la microstructure du tissu et doivent être corrélées à l'examen histologique. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la réversibilité lors du refroidissement du tissu.

2.4 Discussion et conclusion sur le chapitre 2

Ce travail a montré qu'il existe une augmentation linéaire de l'énergie contenue dans le signal rétrodiffusé par les tissus hépatiques lors d'un échauffement par ultrasons en fonction de la température sur une plage comprise entre 37 et 80°C. Cette linéarité est observée si le signal est compensé par l'atténuation mesurée pour chaque température. Une corrélation forte a pu être mise en avant entre le BSE et la température permettant de créer des cartes 2D de thermométrie d'un échauffement par ultrasons.

La relation linéaire établie entre le signal rétrodiffusé et la température permet un calcul simple de la température de toutes les images RF acquises. Cette relation est valable pour une large plage de température. En effet, la linéarité a été établie pour une plage de température allant de 37°C à 80°C.

Une des limites de cette approche est liée à la création de bulles dans les tissus par cavitation ou ébullition qui sature le signal radiofréquence. L'augmentation est alors brusque et fait perdre la linéarité de l'augmentation du signal avec la température. De plus, ce mode de calcul est facilement perturbé par les mouvements. Néanmoins de nombreuses méthodes de recalage des signaux et de compensations de mouvements temps réel existent et pourront être implémenté sur le programme de calcul de température. Dans les études menées l'échauffement était par ultrasons mais il semble tout à fait envisageable d'utiliser cette méthode avec d'autres techniques comme la radiofréquence. En revanche la taille et la concentration des diffuseurs étant très variables d'un organe à l'autre il sera nécessaire d'étudier les variations de BSE dans d'autres échantillons tissulaires. Après l'échauffement, les variations des valeurs du BSE étaient faibles (moins de 2 dB). Les valeurs du BSE restaient donc relativement constantes et supérieures aux valeurs à 37°C pendant le refroidissement. La dépendance du BSE n'est donc pas seulement due à la température mais davantage à la coagulation dans les tissus et peut donc également être utilisée pour déterminer si le tissu a été traité ou non. Des études complémentaires sont nécessaires pour séparer les effets thermiques des effets de coagulation afin de bien comprendre les modifications produites sur le signal rétrodiffusé. Les études histologiques apportent de premiers éléments de réponse. Les espaces intercellulaires semblent se dilater dans le cadre du réarrangement des cellules (fusion de cellules, taille des noyaux) et est très probablement le facteur principal du changement de BSE dû à la température et à la dénaturation des tissus résultante du traitement HIFU.

La modification des signaux rétrodiffusés est due à un processus complexe lors de l'ablation thermique. Dans d'autres études liées au développement de techniques d'imagerie QUS pour monitorer les thérapie HIFU [(Goshal 2013),(Goshal et al. 2016b)], l'estimation du coefficient de rétrodiffusion (BSC) ne s'est pas révélée très sensible à la création de lésions thermiques dans des tissus hépatiques (Kemmerer and Oelze 2012). Les changements de BSC en ce qui concerne l'exposition thermique apparaissent au-dessus de 55°C uniquement pour les hautes fréquences (> 15 MHz)(Kemmerer and Oelze 2012). De plus, les modifications du BSC causées par une exposition thermique étaient faibles lorsqu'elles étaient mesurées à des fréquences inférieures à 20 MHz (Kemmerer and Oelze 2012)(Bush et al. 1993)(Bush et al. 1993). En conséquence, le BSC ne peut pas être utilisé pour estimer la température pendant les traitements HIFU. En revanche, il est possible d'utiliser le BSC que pour visualiser les tissus traités et non traités mais uniquement avec des hautes fréquences (> 15 MHz) et donc sur de faibles profondeurs ce qui rend ce paramètre peu pertinent en clinique. Les variations d'ESD et d'EAC sont visibles pour des fréquences supérieures à 15 MHz, ainsi, les tailles de diffuseur telles que $k_a = 1$ correspondent à des diamètres supérieurs à 33 μm , ce qui correspond à des tailles de cellules hépatiques qui sont comprises entre 20 et 25 μm .

L'estimation du BSE présente l'avantage d'être plus sensible aux modifications de la structure globale des tissus hépatiques et notamment les modifications des espaces intercellulaires et des dimensions des cellules. Surtout les variations de BSE sont mesurables à des fréquences comprises entre 3 et 7 MHz ce qui permet d'envisager l'utilisation d'échographes conventionnels et sur des profondeurs d'exploration importantes.

Bibliographie du chapitre 2

- Amerongen, Martinus J. van, Sjoerd F.M. Jenniskens, Peter B. van den Boezem, Jurgen J. Fütterer, and Johannes H.W. de Wilt. 2017. "Radiofrequency Ablation Compared to Surgical Resection for Curative Treatment of Patients with Colorectal Liver Metastases – a Meta-Analysis." *Hpb* 19 (9): 749–56. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.05.011>.
- Arnal, Bastien, Mathieu Pernot, and Mickael Tanter. 2011a. "Monitoring of Thermal Therapy Based on Shear Modulus Changes: I. Shear Wave Thermometry." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 58 (2): 369–78. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1814>.
- . 2011b. "Monitoring of Thermal Therapy Based on Shear Modulus Changes: II. Shear Wave Imaging of Thermal Lesions." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 58 (8): 1603–11. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1987>.
- Aubry, Jean-Francois, Kim Butts Pauly, Chrit Moonen, Gail Ter Haar, Mario Ries, Rares Salomir, Sham Sokka, et al. 2013. "The Road to Clinical Use of High-Intensity Focused Ultrasound for Liver Cancer: Technical and Clinical Consensus Current Overview and Unmet Clinical Need for Treating Cancer in and of the Liver." *Journal of Therapeutic Ultrasound* 1: 1. <https://doi.org/10.1186/2050-5736-1-13>.
- Baldeweck, T., P. Laugier, G. Berger, and A. Herment. 1995. "Application of Autoregressive Spectral Analysis for Ultrasound Attenuation Estimation: Interest in Highly Attenuating Medium." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 42 (1): 99–110. <https://doi.org/10.1109/58.368307>.
- Bamber, J.C., and C.R. Hill. 1979. "Ultrasonic Attenuation and Propagation Speed in Mammalian Tissues as a Function of Temperature." *Ultrasound in Medicine & Biology* 5 (2): 149–57. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(79\)90083-8](https://doi.org/10.1016/0301-5629(79)90083-8).
- Bayat, Mahdi. 2015. "HHS Public Access." *IEEE Trans Biomed Eng.* 62 (2): 450–57. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2358075>.
- Bayat, Mahdi, John R. Ballard, and Emad S. Ebbini. 2017. "Ultrasound Thermography: A New Temperature Reconstruction Model and in Vivo Results." *AIP Conference Proceedings* 1821 (March). <https://doi.org/10.1063/1.4977628>.
- Benech, N., J. Brum, S. Catheline, T. Gallot, and C. Negreira. 2013a. "Near-Field Effects in Green's Function Retrieval from Cross-Correlation of Elastic Fields: Experimental Study with Application to Elastography." *The Journal of the Acoustical Society of America* 133 (5): 2755–66. <https://doi.org/10.1121/1.4795771>.
- Benech, N, J Brum, Stefan Catheline, T Gallot, and C Negreira. 2013b. "Near-Field Effects in Green's Function Retrieval from Cross-Correlation of Elastic Fields: Experimental Study with Application to Elastography." *The Journal of the Acoustical Society of America* 133 (5): 2755–66. <https://doi.org/10.1121/1.4795771>.
- Bercoff, J, M Tanter, and Mathias Fink. 2004. "Supersonic Shear Imaging: A New Technique for Soft Tissue Elasticity Mapping." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 51 (4): 396–409. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2004.1295425>.
- Berger. 1987. "OPTIMAL PRECISION IN ULTRASOUND ATTENUATION ESTIMATION AND APPLICATION TO THE DETECTION OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY CARRIERS." *Tetrahedron Letters* 28 (44): 5241–44.

- Bour, Pierre, Fabrice Marquet, Valéry Ozenne, Solenn Toupin, Erik Dumont, Jean François Aubry, Matthieu Lepetit-Coiffe, and Bruno Quesson. 2017. "Real-Time Monitoring of Tissue Displacement and Temperature Changes during MR-Guided High Intensity Focused Ultrasound." *Magnetic Resonance in Medicine* 78 (5): 1911–21. <https://doi.org/10.1002/mrm.26588>.
- Brum, J., Stefan Catheline, N. Benech, and C. Negreira. 2008. "Shear Elasticity Estimation from Surface Wave: The Time Reversal Approach." *The Journal of the Acoustical Society of America* 124 (6): 3377–80. <https://doi.org/10.1121/1.2998769>.
- Bush, N. L., I. Rivens, G. R. ter Haar, and J. C. Bamber. 1993. "Acoustic Properties of Lesions Generated with an Ultrasound Therapy System." *Ultrasound in Medicine and Biology* 19 (9): 789–801. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(93\)90095-6](https://doi.org/10.1016/0301-5629(93)90095-6).
- Carling, Ulrik, Leonid Barkhatov, Henrik M. Reims, Tryggve Storås, Frederic Courivaud, Airazat M. Kazaryan, Per Steinar Halvorsen, Eric Dorenberg, Bjørn Edwin, and Per Kristian Hol. 2019. "Can We Ablate Liver Lesions Close to Large Portal and Hepatic Veins with MR-Guided HIFU? An Experimental Study in a Porcine Model." *European Radiology*, 5013–21. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5996-8>.
- Catheline, S., N. Benech, J. Brum, and C. Negreira. 2008. "Time Reversal of Elastic Waves in Soft Solids." *Physical Review Letters* 100 (6): 1–4. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.064301>.
- Catheline, S., R. Souchon, M. Rupin, J. Brum, A. H. Dinh, and J. Y. Chapelon. 2013. "Tomography from Diffuse Waves: Passive Shear Wave Imaging Using Low Frame Rate Scanners." *Applied Physics Letters* 103 (1). <https://doi.org/10.1063/1.4812515>.
- Catheline, S, J -. Thomas, F Wu, and M A Fink. 1999. "Diffraction Field of a Low Frequency Vibrator in Soft Tissues Using Transient Elastography." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 46 (4): 1013–19. <https://doi.org/10.1109/58.775668>.
- Catheline, Stefan, R Souchon, M Rupin, J Brum, A H Dinh, and Jean-Yves Chapelon. 2013. "Tomography from Diffuse Waves: Passive Shear Wave Imaging Using Low Frame Rate Scanners." *Applied Physics Letters* 103 (1). <https://doi.org/10.1063/1.4812515>.
- Catheline, Stefan, François Wu, and Mathias Fink. 1999. "A Solution to Diffraction Biases in Sonoelasticity: The Acoustic Impulse Technique." *The Journal of the Acoustical Society of America* 105 (5): 2941–50. <https://doi.org/10.1121/1.426907>.
- Chapelon, J. Y., J. Margonari, D. Cathignol, A. Gelet, C. Guers, and Y. Theillere. 1990. "Thresholds for Tissue Ablation by Focused Ultrasound." *Ultrasonics Symposium Proceedings* 3: 1653–56. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1990.171649>.
- Chavrier, F., J. Y. Chapelon, A. Gelet, and D. Cathignol. 2000. "Modeling of High-Intensity Focused Ultrasound-Induced Lesions in the Presence of Cavitation Bubbles." *The Journal of the Acoustical Society of America* 108 (1): 432–40. <https://doi.org/10.1121/1.429476>.
- Chenot, J., D. Melodelima, W. A. N'Djin, Rémi Souchon, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon. 2010. "Intra-Operative Ultrasound Hand-Held Strain Imaging for the Visualization of Ablations Produced in the Liver with a Toroidal HIFU Transducer: First in Vivo Results." *Physics in Medicine and Biology* 55 (11): 3131–44. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/11/010>.
- Choi, Min Joo, Sitaramanjaneya Reddy Guntur, Joo Myoung Lee, Dong Guk Paeng, Kang I L Lee, and Andrew Coleman. 2011. "Changes in Ultrasonic Properties of Liver Tissue in Vitro during Heating-Cooling Cycle Concomitant with Thermal Coagulation." *Ultrasound in Medicine and Biology* 37 (12): 2000–2012. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.06.015>.

- Chu, Katrina F, and Damian E Dupuy. 2014. "Thermal Ablation of Tumours: Biological Mechanisms and Advances in Therapy." *Nature Reviews Cancer* 14 (3): 199–208. <https://doi.org/10.1038/nrc3672>.
- Clarke, R. L., and G. R. Ter Haar. 1997. "Temperature Rise Recorded during Lesion Formation by High-Intensity Focused Ultrasound." *Ultrasound in Medicine and Biology* 23 (2): 299–306. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(96\)00198-6](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(96)00198-6).
- Crouzet, Sébastien, Olivier Rouviere, Xavier Martin, and Albert Gelet. 2014. "High-Intensity Focused Ultrasound as Focal Therapy of Prostate Cancer." *Current Opinion in Urology* 24 (3). https://journals.lww.com/co-urology/Fulltext/2014/05000/High_intensity_focused_ultrasound_as_focal_therapy.5.aspx.
- Curiel, L., F. Chavrier, B. Gignoux, S. Pichardo, S. Chesnais, and J. Y. Chapelon. 2004. "Experimental Evaluation of Lesion Prediction Modelling in the Presence of Cavitation Bubbles: Intended for High-Intensity Focused Ultrasound Prostate Treatment." *Medical and Biological Engineering and Computing* 42 (1): 44–54. <https://doi.org/10.1007/BF02351010>.
- Damianou, Christakis A., Kullervo Hynynen, and Xiaobing Fan. 1995. "Evaluation of Accuracy of a Theoretical Model for Predicting the Necrosed Tissue Volume during Focused Ultrasound Surgery." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 42 (2): 182–87. <https://doi.org/10.1109/58.365232>.
- Damianou, Christakis A., Narendra T. Sanghvi, Francis J. Fry, and Roberto Maass-Moreno. 1997. "Dependence of Ultrasonic Attenuation and Absorption in Dog Soft Tissues on Temperature and Thermal Dose." *The Journal of the Acoustical Society of America* 102 (1): 628–34. <https://doi.org/10.1121/1.419737>.
- Deng, Yufeng, Ned C Rouze, Mark L Palmeri, and Kathryn R Nightingale. 2017. "Ultrasonic Shear Wave Elasticity Imaging Sequencing and Data Processing Using a Verasonics Research Scanner." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 64 (1): 164–76. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2614944>.
- Derode, Arnaud, Eric Larose, Mickael Tanter, Julien de Rosny, Arnaud Tourin, Michel Campillo, and Mathias Fink. 2003. "Recovering the Green's Function from Field-Field Correlations in an Open Scattering Medium (L)." *The Journal of the Acoustical Society of America* 113 (6): 2973. <https://doi.org/10.1121/1.1570436>.
- Diana, Michele, Luigi Schiraldi, Yu-Yin Liu, Riccardo Memeo, Didier Mutter, Patrick Pessaux, and Jacques Marescaux. 2016. "High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Applied to Hepato-Bilio-Pancreatic and the Digestive System—Current State of the Art and Future Perspectives." *HepatoBiliary Surgery and Nutrition* 5 (4): 329–44. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2015.11.03>.
- Dickinson, R. J., and C. R. Hill. 1982. "Measurement of Soft Tissue Motion Using Correlation between A-Scans." *Ultrasound in Medicine and Biology* 8 (3): 263–71. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(82\)90032-1](https://doi.org/10.1016/0301-5629(82)90032-1).
- Dickinson, R J. 1984. "An Ultrasound System for Local Hyperthermia Using Scanned Focused Transducers." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* BME-31 (1): 120–25. <https://doi.org/10.1109/TBME.1984.325378>.
- Duck, Francis. 1990. *Physical Properties of Tissues*. Edited by elsevier. elsevier.
- Dupré, A., D. Melodelima, Y. Chen, D. Pérol, A. Kocot, J. Vincenot, and M. Rivoire. 2016. "Intra-Operative Ablation of Colorectal Liver Metastases (CLM) with High Intensity Focused Ultrasound (HIFU): Preliminary Results of a Prospective Ablate-and-Resect Study." *Hpb* 18: e130.

<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.02.305>.

- E. S. Ebbini, C. Simon and D. Liu. 2018. "Real-Time Ultrasound Thermography and Thermometry [." *IEEE Signal Processing Magazine* 35 (2): 166–74.
- Franceschini, Emilie, Régine Guillermin, Franck Tourniaire, Sandrine Roffino, Edouard Lamy, and Jean-François Landrier. 2014. "Structure Factor Model for Understanding the Measured Backscatter Coefficients from Concentrated Cell Pellet Biophantoms." *The Journal of the Acoustical Society of America* 135 (6): 3620–31. <https://doi.org/10.1121/1.4876375>.
- Franceschini, Emilie, Romain De Monchy, and Jonathan Mamou. 2016. "Quantitative Characterization of Tissue Microstructure in Concentrated Cell Pellet Biophantoms Based on the Structure Factor Model." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1321–34. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2549273>.
- Gallot, T, Stefan Catheline, P Roux, J Brum, N Benech, and C Negreira. 2011. "Passive Elastography: Shear-Wave Tomography from Physiological-Noise Correlation in Soft Tissues." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 58 (6): 1122–26. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1920>.
- Gennisson, J-L., M Rénier, Stefan Catheline, C Barrière, J Bercoff, M Tanter, and Mathias Fink. 2007. "Acoustoelasticity in Soft Solids: Assessment of the Nonlinear Shear Modulus with the Acoustic Radiation Force." *J. Acoust. Soc. Am.* 122 (6): 3211–19.
- Ghoshal, Goutam, Jeremy P. Kemmerer, Chandra Karunakaran, Rita J. Miller, and Michael L. Oelze. 2016a. "Quantitative Ultrasound for Monitoring High-Intensity Focused Ultrasound Treatment *In Vivo*." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1234–42. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2517644>.
- Ghoshal, Goutam, Jeremy P Kemmerer, Chandra Karunakaran, Rita J Miller, and Michael L Oelze. 2016b. "Quantitative Ultrasound for Monitoring High-Intensity Focused Ultrasound Treatment *In Vivo*." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1234–42. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2517644>.
- Ghoshal, Goutam, Adam C. Luchies, James P. Blue, and Michael L. Oelze. 2011. "Temperature Dependent Ultrasonic Characterization of Biological Media." *The Journal of the Acoustical Society of America* 130 (4): 2203–11. <https://doi.org/10.1121/1.3626162>.
- Goshal, kemmerer oelze. 2013. "Ex Vivo Study of Quantitative Ultrasound" 38 (12): 2238–48. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.010.EX>.
- Goss, S. A., L. A. Frizzell, and F. Dunn. 1979. "Ultrasonic Absorption and Attenuation in Mammalian Tissues." *Ultrasound in Medicine and Biology* 5 (2): 181–86. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(79\)90086-3](https://doi.org/10.1016/0301-5629(79)90086-3).
- Haar, G. Ter, D. Sinnett, and I. Rivens. 1989. "High Intensity Focused Ultrasound-a Surgical Technique for the Treatment of Discrete Liver Tumours." *Physics in Medicine and Biology* 34 (11): 1743–50. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/34/11/021>.
- Huber, P., B. Stepanow, J. Debus, K. Joechle, M. Mory, J. Jenne, A. Werner, G. van Kaick, and W. J. Lorenz. 1994. "Temperature Monitoring of Focused Ultrasound Therapy by MRI." *Proceedings of the IEEE Ultrasonics Symposium* 3: 1825–28. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1994.401945>.
- Ibbini, M S, and C A Cain. 1990. "The Concentric-Ring Array for Ultrasound Hyperthermia: Combined Mechanical and Electrical Scanning." *International Journal of Hyperthermia* 6 (2): 401–19. <https://doi.org/10.3109/02656739009141147>.

- Illing, Rowland O., Tom A. Leslie, James E. Kennedy, John G. Calleary, Christopher W. Ogden, and Mark Emberton. 2006. "Visually Directed High-Intensity Focused Ultrasound for Organ-Confined Prostate Cancer: A Proposed Standard for the Conduct of Therapy." *BJU International* 98 (6): 1187–92. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06509.x>.
- Insana, Michael F., and Timothy J. Hall. 1990. "Parametric Ultrasound Imaging from Backscatter Coefficient Measurements: Image Formation and Interpretation." *Ultrasonic Imaging* 12 (4): 245–67. <https://doi.org/10.1177/016173469001200402>.
- J.Ferlay. 2013. "Verlangen Naar Integraliteit." *European Journal of Cancer* 49 (4): 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>.
- Kanai, H, M Sato, Y Koiwa, and N Chubachi. 1996. "Transcutaneous Measurement and Spectrum Analysis of Heart Wall Vibrations." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 43 (5): 791–810. <https://doi.org/10.1109/58.535480>.
- Kemmerer, Jeremy P., and Michael L. Oelze. 2012. "Ultrasonic Assessment of Thermal Therapy in Rat Liver." *Ultrasound in Medicine and Biology* 38 (12): 2130–37. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.07.024>.
- Kennedy. 2005. "The Sesquiterpene Lactone Parthenolide Induces Apoptosis of Human Acute Myelogenous Leukemia Stem and Progenitor Cells." *Nature Reviews Cancer* 105 (11): 4163–69. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4135>.
- Kinsler & AR Frey, LE. 1962. *Fundamentals of Acoustics*. Edited by John Wiley & Sons. New-York: John Wiley & sons.
- Krouskop, T. A., D. R. Dougherty, and F. S. Vinson. 1987. "A Pulsed Doppler Ultrasonic System for Making Noninvasive Measurements of the Mechanical Properties of Soft Tissue." *Journal of Rehabilitation R&D* 24 (2): 1–8.
- Kuc, Roman, and Kenneth J.W. Taylor. 1982. "Variation of Acoustic Attenuation Coefficient Slope Estimates for in Vivo Liver." *Ultrasound in Medicine and Biology* 8 (4): 403–12. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(82\)80008-2](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(82)80008-2).
- Labyed, Yassin, and Timothy A. Bigelow. 2011. "A Theoretical Comparison of Attenuation Measurement Techniques from Backscattered Ultrasound Echoes." *The Journal of the Acoustical Society of America* 129 (4): 2316–24. <https://doi.org/10.1121/1.3559677>.
- Lele, P. P. 1967. "Production of Deep Focal Lesions by Focused Ultrasound-Current Status." *Ultrasonics* 5 (2): 105–12. [https://doi.org/10.1016/S0041-624X\(67\)80011-8](https://doi.org/10.1016/S0041-624X(67)80011-8).
- Lerner & al. 1988. *Sono-Elasticity: Medical Elasticity Images Derived from Ultrasound Signals in Mechanically Vibrated Targets*. Edited by Springer. Springer. Springer.
- Leslie, T, R Ritchie, R Illing, G Ter Haar, R Phillips, M Middleton, B M Bch, F Wu, and D Cranston. 2012. "High-Intensity Focused Ultrasound Treatment of Liver Tumours: Post-Treatment MRI Correlates Well with Intra-Operative Estimates of Treatment Volume." *The British Journal of Radiology* 85 (1018): 1363–70. <https://doi.org/10.1259/bjr/56737365>.
- Li, Chuan Xing, Guo Liang Xu, Zhen You Jiang, Jian Jun Li, Guang Yu Li, Hong Bo Shan, Rong Zhang, and Yin Li. 2004. "Analysis of Clinical Effect of High-Intensity Focused Ultrasound on Liver Cancer." *World Journal of Gastroenterology* 10 (15): 2201–4. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i15.2201>.
- Lin, T., J. Ophir, and G. Potter. 1988. "Correlation of Ultrasonic Attenuation with Pathologic Fat and Fibrosis in Liver Disease." *Ultrasound in Medicine and Biology* 14 (8): 729–34. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(88\)90028-2](https://doi.org/10.1016/0301-5629(88)90028-2).

- Lindop, Joel E, Graham M Treece, Andrew H Gee, and Richard W Prager. 2008. "Phase-Based Ultrasonic Deformation Estimation." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 55 (1): 94–111. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2008.620>.
- Liu, Dalong, and Emad S. Ebbini. 2010. "Real-Time 2-D Temperature Imaging Using Ultrasound." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 57 (1): 12–16. <https://doi.org/10.1109/TBME.2009.2035103>.
- Liu, Dalong, Jing Jiang, John Bischof, John Ballard, and Emad Ebbini. 2010. "Real-Time Monitoring of Thermal and Mechanical Response to Sub-Therapeutic HIFU Beams in Vivo." *Proceedings - IEEE Ultrasonics Symposium*, 2254–57. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2010.5935932>.
- Lizzi, F L, M Ostromogilsky, E J Feleppa, M C Rorke, and M M Yaremko. 1987. "Relationship of Ultrasonic Spectral Parameters to Features of Tissue Microstructure." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 34 (3): 319–29. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.1987.26950>.
- Lizzi, Frederic L., Michael Ostromogilsky, Ernest J. Feleppa, Mary C. Rorke, and Mykola M. Yaremko. 1987. "Relationship of Ultrasonic Spectral Parameters to Features of Tissue Microstructure." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 34 (3): 319–29. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.1987.26950>.
- Lubbers, J., and R. Graaff. 1998. "A Simple and Accurate Formula for the Sound Velocity in Water." *Ultrasound in Medicine and Biology* 24 (7): 1065–68. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(98\)00091-X](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(98)00091-X).
- Mamou, Jonathan, and Michael L. Oelze. 2013. *Quantitative Ultrasound in Soft Tissues. Quantitative Ultrasound in Soft Tissues*. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-6952-6>.
- Melodelima, D., W. A. N'Djin, J. Favre-Cabrera, H. Parmentier, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon. 2009. "Thermal Ablation Produced Using a Surgical Toroidal High-Intensity Focused Ultrasound Device Is Independent from Hepatic Inflow Occlusion." *Physics in Medicine and Biology* 54 (20): 6353–68. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/20/021>.
- Melodelima, David, and Dominique Cathignol. 2004. "Cancer Treatment by Ultrasound: Increasing the Depth of Necrosis." *Applied Physics Letters* 84 (26): 5365–67. <https://doi.org/10.1063/1.1767277>.
- Miller, Naomi R., Jeffrey C. Bamber, and Paul M. Meaney. 2002. "Fundamental Limitations of Noninvasive Temperature Imaging by Means of Ultrasound Echo Strain Estimation." *Ultrasound in Medicine and Biology* 28 (10): 1319–33. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(02\)00608-7](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(02)00608-7).
- Montaldo, Gabriel, Mickaël Tanter, Jérémy Bercoff, Nicolas Benech, and Mathias Fink. 2009. "Coherent Plane-Wave Compounding for Very High Frame Rate Ultrasonography and Transient Elastography." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 56 (3): 489–506. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2009.1067>.
- Moran, C M. 1995. "* Original Contribution PROPAGATION PROPERTIES OF EXCISED" 5629.
- Muleki-Seya, Pauline, Regine Guillermin, Julien Guglielmi, Jiangang Chen, Thierry Pourcher, Elisa Konofagou, and Emilie Franceschini. 2016. "High-Frequency Quantitative Ultrasound Spectroscopy of Excised Canine Livers and Mouse Tumors Using the Structure Factor Model." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1335–50. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2563169>.
- Nordlinger, Bernard & al. 2013. "Perioperative FOLFOX4 Chemotherapy and Surgery versus Surgery Alone for Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer (EORTC 40983): Long-Term

- Results of a Randomised, Controlled, Phase 3 Trial." *Lancet* 14 (2): 432–40.
<https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Nordlinger, Bernard, Halfdan Sorbye, Bengt Glimelius, Graeme J. Poston, Peter M. Schlag, Philippe Rougier, Wolf O. Bechstein, et al. 2013. "Perioperative FOLFOX4 Chemotherapy and Surgery versus Surgery Alone for Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer (EORTC 40983): Long-Term Results of a Randomised, Controlled, Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 14 (12): 1208–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9).
- O'Neil, H. T. 1949. "Theory of Focusing Radiators." *Journal of the Acoustical Society of America* 21 (5): 516–26. <https://doi.org/10.1121/1.1906542>.
- Ophir, J., T. H. Shawker, N. F. Maklad, J. G. Miller, S. W. Flax, P. A. Narayana, and J. P. Jones. 1984. *Attenuation Estimation in Reflection: Progress and Prospects. Ultrasonic Imaging*. Vol. 6. <https://doi.org/10.1177/016173468400600401>.
- Pauly, H., and H. P. Schwan. 1971. "Mechanism of Absorption of Ultrasound in Liver Tissue." *The Journal of the Acoustical Society of America* 50 (2B): 692–99. <https://doi.org/10.1121/1.1912685>.
- Pawlik, Timothy M., and Jean Nicolas Vauthey. 2008. "Surgical Margins during Hepatic Surgery for Colorectal Liver Metastases: Complete Resection Not Millimeters Defines Outcome." *Annals of Surgical Oncology* 15 (3): 677–79. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9703-2>.
- Pennes, Harry H. 1948. "Applied Physiology." *Journal of Applied Physiology* 17: 1865–71. https://doi.org/10.5005/jp/books/12678_10.
- Pernot, Mathieu, Mickael Tanter, Jeremy Bercoff, Kendall R. Waters, and Mathias Fink. 2004. "Temperature Estimation Using Ultrasonic Spatial Compound Imaging." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 51 (5): 606–15. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2004.1320832>.
- Pinton, Gianmarco F, Jeremy J Dahl, and Gregg E Trahey. 2005. "Rapid Tracking of Small Displacements Using Ultrasound." *Proceedings - IEEE Ultrasonics Symposium* 4 (6): 2062–65. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2005.1603285>.
- Ramaekers, P., M. De Greef, J. M.M. Van Breugel, C. T.W. Moonen, and M. Ries. 2016. "Increasing the HIFU Ablation Rate through an MRI-Guided Sonication Strategy Using Shock Waves: Feasibility in the in Vivo Porcine Liver." *Physics in Medicine and Biology* 61 (3): 1057–77. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/3/1057>.
- Ribault, Mathieu. 1999. "Caracterisation Ultrasonore de Lesions Induites Par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité." Université Lyon I.
- Roux, Philippe, Karim G. Sabra, W. A. Kuperman, and Andre Roux. 2005. "Ambient Noise Cross Correlation in Free Space: Theoretical Approach." *The Journal of the Acoustical Society of America* 117 (1): 79–84. <https://doi.org/10.1121/1.1830673>.
- Sabra, Karim G., Stephane Conti, Philippe Roux, and W. A. Kuperman. 2007. "Passive in Vivo Elastography from Skeletal Muscle Noise." *Applied Physics Letters* 90 (19): 1–4. <https://doi.org/10.1063/1.2737358>.
- Sanchez-Sesma, F J. 2006. "Retrieval of the Green's Function from Cross Correlation: The Canonical Elastic Problem." *Bulletin of the Seismological Society of America* 96 (3): 1182–91. <https://doi.org/10.1785/0120050181>.
- Sandrin, L, Stefan Catheline, M Tanter, X Hennequin, and Mathias Fink. 1999. "Time-Resolved Pulsed

- Elastography with Ultrafast Ultrasonic Imaging." *Ultrasonic Imaging* 21 (4): 259–72. <https://doi.org/10.1177/016173469902100402>.
- Sandrin, Laurent, Bertrand Fourquet, Jean Michel Hasquenoph, Sylvain Yon, Céline Fournier, Frédéric Mal, Christos Christidis, et al. 2003. "Transient Elastography: A New Noninvasive Method for Assessment of Hepatic Fibrosis." *Ultrasound in Medicine and Biology* 29 (12): 1705–13. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>.
- Sanghvi, Narendra T., Wo-Hsing Chen, Roy Carlson, Clint Weis, Ralf Seip, Toyooki Uchida, and Michael Marberger. 2017. "Clinical Validation of Real-Time Tissue Change Monitoring during Prostate Tissue Ablation with High Intensity Focused Ultrasound." *Journal of Therapeutic Ultrasound* 5 (1): 24. <https://doi.org/10.1186/s40349-017-0102-2>.
- Sapareto, Stephen A., and William C. Dewey. 1984. "Thermal Dose Determination in Cancer Therapy." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 10 (6): 787–800. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(84\)90379-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90379-1).
- Sapin-De Brosses, E., J. L. Gennisson, M. Pernot, M. Fink, and M. Tanter. 2010. "Temperature Dependence of the Shear Modulus of Soft Tissues Assessed by Ultrasound." *Physics in Medicine and Biology* 55 (6): 1701–18. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/011>.
- Sapin-de Brosses, E, J-L Gennisson, M Pernot, Mathias Fink, and M Tanter. 2010. "Temperature Dependence of the Shear Modulus of Soft Tissues Assessed by Ultrasound." *Physics in Medicine and Biology* 55 (6): 1701–18. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/011>.
- Sapin-De Brosses, Emilie, Mathieu Pernot, and Mickal Tanter. 2011. "The Link between Tissue Elasticity and Thermal Dose in Vivo." *Physics in Medicine and Biology* 56 (24): 7755–65. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/24/005>.
- Sarvazyan, Armen P., Oleg V. Rudenko, Scott D. Swanson, J. Brian Fowlkes, and Stanislav Y. Emelianov. 1998. "Shear Wave Elasticity Imaging: A New Ultrasonic Technology of Medical Diagnostics." *Ultrasound in Medicine and Biology* 24 (9): 1419–35. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(98\)00110-0](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(98)00110-0).
- Seip, R, J Tavakkoli, R F Carlson, A Wunderlich, N T Sanghvi, K A Dines, and T A Gardner. 2002. "High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Multiple Lesion Imaging: Comparison of Detection Algorithms for Real-Time Treatment Control." In *2002 IEEE Ultrasonics Symposium, 2002. Proceedings.*, 2:1427–30 vol.2. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2002.1192564>.
- Sibille, Alain, Frédéric Prat, Jean Yves Chapelon, Fatima Abou El Fadil, Luc Henry, Yves Theilliere, Thierry Ponchon, and Dominique Cathignol. 1993. "Characterization of Extracorporeal Ablation of Normal and Tumor-Bearing Liver Tissue by High Intensity Focused Ultrasound." *Ultrasound in Medicine and Biology* 19 (9): 803–13. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(93\)90096-7](https://doi.org/10.1016/0301-5629(93)90096-7).
- Silverman, R. H., D. J. Coleman, F. L. Lizzi, J. H. Torpey, J. Driller, T. Iwamoto, S. E P Burgess, and A. Rosado. 1986. "Ultrasonic Tissue Characterization and Histopathology in Tumor Xenografts Following Ultrasonically Induced Hyperthermia." *Ultrasound in Medicine and Biology* 12 (8): 639–45. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(86\)90185-7](https://doi.org/10.1016/0301-5629(86)90185-7).
- Simon, Claudio, Philip VanBaren, and Emad Ebbini. 1998. "Combined Imaging and Therapy with Piezocomposite Phased Arrays." *Proceedings of the IEEE Ultrasonics Symposium* 2: 1555–58. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1998.765240>.
- Simon, Claudio, Philip Vanbaren, and Emad S. Ebbini. 1998. "Two-Dimensional Temperature Estimation Using Diagnostic Ultrasound." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 45 (4): 1088–99. <https://doi.org/10.1109/58.710592>.

- Song, Y. G., Chen, G. Z., and Song, Y. L. 1984. "The Free Thigh Flap: A New Free Flap Concept Based on the Septocutaneous Artery. Br. J. Plast. Surg. 37: 149, 1984.No Title." *British Journal of Plastic Surgery* 37 (149).
- Souchon, Rémi, Olivier Rouvière, Albert Gelet, Valérie Detti, Seshadri Srinivasan, Jonathan Ophir, and Jean Yves Chapelon. 2003. "Visualisation of HIFU Lesions Using Elastography of the Human Prostate in Vivo: Preliminary Results." *Ultrasound in Medicine and Biology* 29 (7): 1007–15. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(03\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(03)00065-6).
- Straube, W. L., and R. Martin Arthur. 1994a. "Theoretical Estimation of the Temperature Dependence of Backscattered Ultrasonic Power for Noninvasive Thermometry." *Ultrasound in Medicine and Biology* 20 (9): 915–22. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0301-5629(94)90051-5).
- Straube, W L, and R Martin Arthur. 1994b. "Theoretical Estimation of the Temperature Dependence of Backscattered Ultrasonic Power for Noninvasive Thermometry." *Ultrasound in Medicine and Biology* 20 (9): 915–22. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0301-5629(94)90051-5).
- Sugimoto, T, S Ueha, and K Itoh. 1990. "Tissue Hardness Measurement Using the Radiation Force of Focused Ultrasound." In *IEEE Symposium on Ultrasonics*, 1377–80 vol.3. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.1990.171591>.
- Takahashi, Hirokazu, Naofumi Ono, Yuichiro Eguchi, Takahisa Eguchi, Yoichiro Kitajima, Yasunori Kawaguchi, Shunya Nakashita, et al. 2010. "Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for Fibrosis Staging of Chronic Liver Disease: A Pilot Study." *Liver International* 30 (4): 538–45. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02130.x>.
- Tardoski, Sophie, Evelyne Gineyts, Jacqueline Ngo, Anthony Kocot, Philippe Clézardin, and David Melodelima. 2015. "Low-Intensity Ultrasound Promotes Clathrin-Dependent Endocytosis for Drug Penetration into Tumor Cells." *Ultrasound in Medicine and Biology* 41 (10): 2740–54. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.06.006>.
- Tardoski, Sophie, Jacqueline Ngo, Evelyne Gineyts, Jean Paul Roux, Philippe Clézardin, and David Melodelima. 2015. "Low-Intensity Continuous Ultrasound Triggers Effective Bisphosphonate Anticancer Activity in Breast Cancer." *Scientific Reports* 5 (September): 1–15. <https://doi.org/10.1038/srep16354>.
- Trobaugh, Jason W., R. Martin Arthur, William L. Straube, and Eduardo G. Moros. 2008. "A Simulation Model for Ultrasonic Temperature Imaging Using Change in Backscattered Energy." *Ultrasound in Medicine and Biology* 34 (2): 289–98. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.015>.
- Vincenot, Jeremy. 2006. "Transducteurs Toriques Peropératoires Extracorporels Destinés Au Traitement Des Tumeurs Hépatiques et Pancréatiques Par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité." Université Lyon I.
- Vincenot, Jeremy, David Melodelima, Françoise Chavrier, Alexandre Vignot, Anthony Kocot, and Jean Yves Chapelon. 2013. "Electronic Beam Steering Used with a Toroidal HIFU Transducer Substantially Increases the Coagulated Volume." *Ultrasound in Medicine and Biology* 39 (7): 1241–54. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.019>.
- Vos, H J, B M van Dalen, J G Bosch, A F W van der Steen, and N de Jong. 2015. "Myocardial Passive Shear Wave Detection." In *2015 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 1–4. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2015.0152>.
- Wagner, Robert F., David G. Brown, and Timothy J. Hall. 1990. "Describing Small-Scale Structure in Random Media Using Pulse-Echo Ultrasound." *Journal of the Acoustical Society of America* 87 (1): 179–92. <https://doi.org/10.1121/1.399283>.

- Worthington, A E, J Trachtenberg, and M D Sherar. 2002. "Ultrasound Properties of Human Prostate Tissue during Heating." *Ultrasound in Medicine & Biology* 28 (10): 1311–18. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(02\)00577-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-5629(02)00577-X).
- Wu, Yun Zi, Bin Li, Tao Wang, Shuang Jia Wang, and Yan Ming Zhou. 2011. "Radiofrequency Ablation Vs Hepatic Resection for Solitary Colorectal Liver Metastasis: A Meta-Analysis." *World Journal of Gastroenterology* 17 (36): 4143–48. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i36.4143>.
- Yamakoshi, Yoshiki, Jun Sato, Takuso Sato, and Tetsuya Asahina. 2015. "Ultrasonic Imaging of the Internal Vibration of Soft Tissue under Forced Vibration View Online : <https://doi.org/10.1121/1.2025806> View Table of Contents : <https://asa.scitation.org/toc/jas/84/S1> Published by the Acoustical Society of America Quantifying " 139 (1988): 138–39. <https://doi.org/10.1121/1.2025806>.
- Yan, Sijing, Min Lu, Xiaoya Ding, Fei Chen, Xuemei He, Chunyan Xu, Hang Zhou, Qi Wang, Lan Hao, and Jianzhong Zou. 2016. "HematoPorphyrin Monomethyl Ether Polymer Contrast Agent for Ultrasound/Photoacoustic Dual-Modality Imaging-Guided Synergistic High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Therapy." *Scientific Reports* 6 (July): 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep31833>.
- Zderic, Vesna, Amid Keshavarzi, Marilee A. Andrew, Shahram Vaezy, and Roy W. Martin. 2004. "Attenuation of Porcine Tissues in Vivo after High-Intensity Ultrasound Treatment." *Ultrasound in Medicine and Biology* 30 (1): 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.09.003>.
- Zorgani, Ali. 2016. "Passive Elastography : Tomography and Mechanical Characterization of Biological Tissue." Université Lyon I.

ANNEXE

Les mesures faites entre 2,5 et 6,5 MHz ont permis de réaliser l'image échographique représentée en figure II-21. Les BSC correspondants sont représentés en figure II-21.

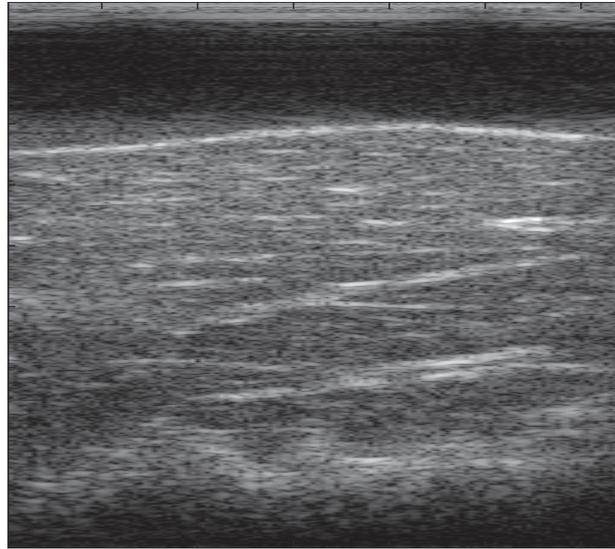


Figure II-20 Signaux rétrodiffusés acquis dans du foie de génisse entre 2,5 ET 6,5 MHz

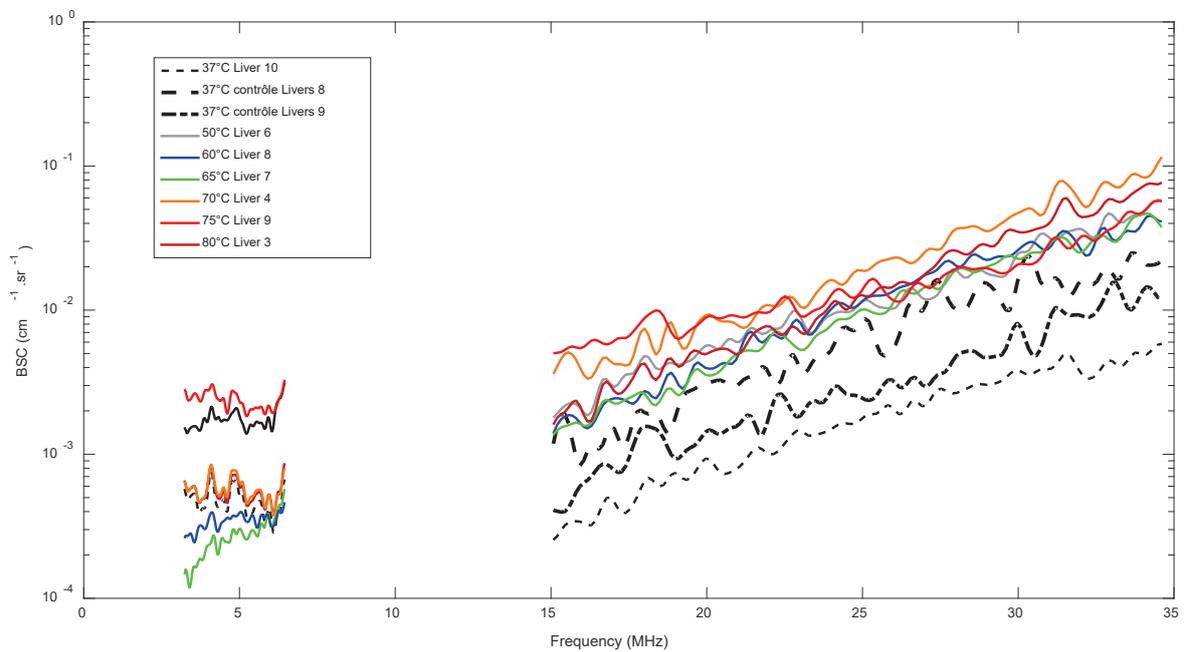


Figure II-21 Visualisation des coefficients de rétrodiffusions mesurés entre 2,5 et 6,5 MHz et 15 et 25 MHz dans du foie porcin.

Chapitre 3. Monitoring des traitements par Ultrasons de Haute Intensité au moyen de l'élastographie passive

3.1 Introduction

Les nécroses de coagulation produites par ultrasons focalisés induisent une augmentation de la dureté du milieu perceptible par palpation et également par élastographie (Souchon et al. 2003). Plus récemment la mesure de la vitesse des ondes de cisaillement comme méthode d'élastographie s'est imposée en raison d'une meilleure reproductibilité de la contrainte produite. Différentes techniques pour observer et créer des ondes de cisaillement ont été décrites (Parker et al. 2011, Tanter & Fink 2014, Giammarinaro et al. 2018). La technique la plus courante consiste à utiliser la pression de radiation acoustique pour créer une source d'ondes de cisaillement dans le milieu. Les ondes de cisaillement sont ensuite imagées avec une sonde ultrasonore à haute cadence (Bercoff et al., 2004). Cette technique a déjà été appliquée dans les muscles et le foie, notamment à des fins de thermométrie mais cette approche ne s'est avérée précise qu'à des températures inférieures à 55°C (Arnal et al. 2011).

Les méthodes basées sur la pression de radiation sont limitées lorsqu'il est nécessaire de créer des ondes de cisaillement en profondeur dans les tissus. Les méthodes dites « passives » peuvent résoudre cette limite. L'élastographie passive est une méthode récente qui repose sur des techniques de corrélation de bruit qui ont d'abord été utilisées en sismologie afin de récupérer la réponse impulsionnelle (Aki & Richards, 2002) et donc la fonction de Green dans un milieu (Sanchez-Sesma, 2006). Ces techniques ont également été étudiées du point de vue du retournement temporel dans les milieux creux et ouverts (Derode et al., 2002) et plus récemment dans le domaine médical (Sabra et al. 2007, Gallot et al. 2011). Un nouvel algorithme permettant d'estimer l'élasticité par ondes de cisaillement pour les imageurs ultrasonores dont la cadence d'image est faible a été proposé par Catheline et al. (2013) et utilisé dans le cerveau par IRM par Zorgani et al. (2015), dans la cornée avec tomographie optique (Nguyen et al., 2016) et dans des cellules (Grasland-Mongrain et al., 2018). En revanche, l'utilisation de l'élastographie passive n'a pas encore été proposée pour suivre l'évolution d'un traitement par HIFU. Ainsi ce chapitre décrit une étude menée *in vitro* sur des échantillons de foie pour évaluer la faisabilité et l'intérêt des techniques d'élastographie passive pour guider les traitements par ultrasons focalisés.

3.2 Matériel

Les échantillons étaient issus de foies de génisse achetés en boucherie le jour de l'expérience. Le foie était découpé en échantillons d'environ 10 x 5 x 5 cm³ afin que leurs dimensions soient proches de celles du porte-échantillon. Un soin particulier était porté à la découpe pour choisir les morceaux les plus homogènes à distance des plus gros vaisseaux pouvant perturber l'insonification thérapeutique ou le processus d'imagerie. Les échantillons étaient ensuite placés dans un cristalliseur et immergés dans de l'eau dégazée à 4 mg/L de dioxygène. Le tout a été immergé dans 2 L de solution saline tamponnée au phosphate (PBS) et dégazé dans une chambre à vide à 0,7 bar pendant 30 minutes dans le but d'éliminer l'air présent dans le foie, notamment dans les vaisseaux. L'échantillon était ensuite disposés dans le porte échantillon au sein d'une cuve remplie d'eau dégazée et thermostatée à 37°C

au moyen d'un thermostat (Polystat 36, Fischer Scientific, USA). Un soin particulier était porté au transvasement afin de ne pas mettre l'échantillon en contact avec l'air. Une période de quinze à vingt minutes était nécessaire pour que le foie atteigne une température comprise entre 36 et 37°C.

Le dispositif expérimental représenté en figure III-1 a été conçu dans le but de réaliser des traitements par ultrasons de haute intensité (HIU) au moyen d'un transducteur plan. La partie active du transducteur était un disque de 4 cm de diamètre et dont la fréquence de fonctionnement optimale était de 2,9 MHz. A cette fréquence, le rendement électro-acoustique de la sonde était de 80%. Le transducteur ultrasonore était encastré sur un épaulement d'un boîtier spécifiquement conçu pour cette application et collé avec de la résine époxy Stycast 2651 (Emerson & Cuming Europe, Westerloo-Oesevel, Belgique) pour assurer l'étanchéité. Une cavité remplie d'air située à l'arrière du transducteur permet de réfléchir l'onde arrière pour renforcer l'onde émise par la face avant. La sonde était alimentée par un générateur de signaux (Programmable 15MHz function Generator HM8131-2, Hameg, Germany), émettant un signal sinusoïdal à 2,9MHz et amplifié par un amplificateur de puissance (41501-55-dB power amplifier, ADECE, Artannes, France). Un wattmètre Rohde & Schwartz était inséré entre l'amplificateur et la sonde pour mesurer en temps-réel la puissance électrique transmise à la sonde et la puissance réfléchi. La sonde était recouverte par une enveloppe en polyuréthane (14x91,5 mm, CIV-Flex Transducer cover, CIVCO, USA) contenant un liquide de couplage ultrasonore dégazé (Ablasonic®, EDAP, Vaux-en-Velin, France). L'atténuation en pression de l'onde ultrasonore à 2,9 MHz induit par cette enveloppe a été mesurée à 2%. L'étanchéité pour maintenir le liquide dans l'enveloppe était assurée en fixant un joint torique dans une gorge réalisée sur le boîtier de la sonde. Un circuit de refroidissement flexible (Ablapack®, EDAP, Vaux-en-Velin, France) était relié par des connecteurs luer lock de façon étanche aux tubulures de la sonde représentée sur la figure III-2. L'échangeur thermique était plongé dans un bac d'eau maintenu à 3°C. Une pompe péristaltique Masterflex (L/S model 7518-60, Cole-Parmer Instruments Co., USA) conduisait le liquide de couplage à travers l'ensemble du circuit avec un débit de 0,3 l/min ce qui permettait de maintenir la température du transducteur à 15°C durant les traitements. L'enveloppe recouvrait la sonde entièrement ainsi que les câbles de connections sur une longueur de 1 mètre, ce qui permettait de travailler sans souiller ou endommager la sonde par infiltration d'eau.

Une pièce mécanique sur la base de deux demi-cylindres enserrant la sonde de traitement permettait une fixation sur une potence pouvant translater au-dessus d'un porte échantillon parallélépipédique dans lequel un échantillon de foie était disposé. Le banc d'expérimentation utilisé est celui décrit dans le chapitre 2. L'alignement de la sonde avec l'échantillon assurait des paramètres de chauffage maîtrisés et reproductibles. Les mâchoires permettant de maintenir l'échantillon possédaient des fenêtres assez grandes pour y placer une barrette d'imagerie. Pour cette série d'expériences, l'imagerie était réalisée au moyen d'un échographe ultrarapide Vantage 256 (Verasonics, Kirkland) avec une barrette d'imagerie linéaire ATL 7-4 (Phillips, Amsterdam) comprenant 128 éléments et fonctionnant entre 4 et 7 MHz. Afin de s'approcher des conditions physiologiques, l'expérience se déroulait dans une cuve d'eau dégazée portée à 37°C par un thermostat (Polystat 36, Fischer Scientific, USA) et dans des échantillons également chauffés à 37°C. La sonde d'imagerie était fixée à la cuve au moyen d'une pince universelle. Durant le chauffage ultrasonore, le thermostat était éteint afin d'éviter qu'il ne génère des vibrations dans l'échantillon. Un vibreur externe (modal shop inc, Sharonville, USA) fonctionnant à 60MHz était utilisé pour générer un champ diffus dans l'échantillon permettant la réalisation des cartes d'élasticité. Il était excité par un générateur de signaux.

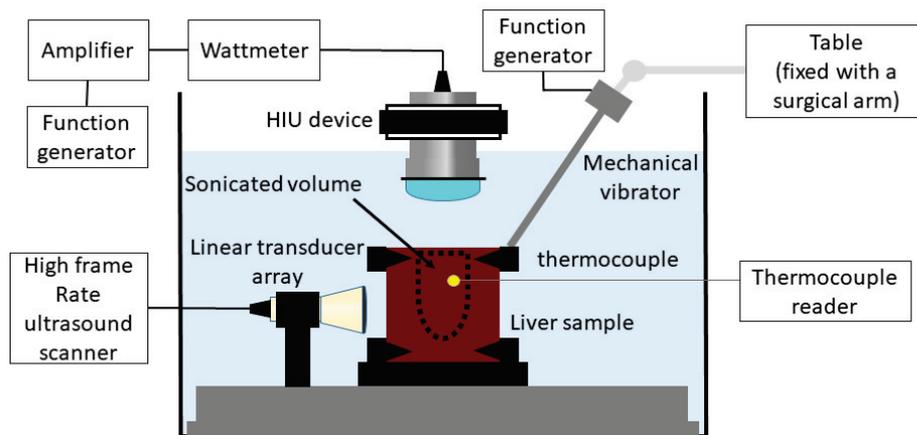


Figure III-1 Schéma du dispositif expérimental. Un échantillon de foie est maintenu dans un porte échantillon au sein d'une cuve d'eau dégazée chauffée à 37°C. Le foie est insonifié par une sonde ultrasonore placée à la verticale du plan d'imagerie.

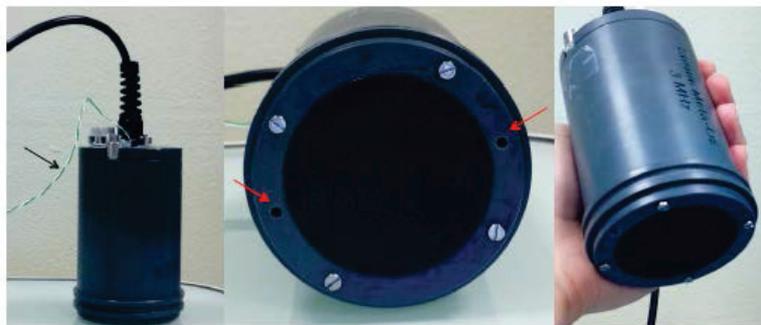


Figure III-2 Sonde de thérapie plane de 4cm de diamètre fonctionnant à une fréquence optimale de 2,25MHz. La flèche noire sur la photographie de gauche pointe le câble du thermocouple permettant de monitorer la température de la sonde au niveau de la membrane. Les flèches rouges représentent les ouvertures permettant le flux et le reflux du liquide de couplage dans le ballonnet.

3.3 Méthode

L'échantillon était chauffé jusqu'à ce que la température du tissu atteigne des températures comprises entre 50 et 80°C en utilisant un *duty cycle* de 90%. Le transducteur de thérapie était activé durant 60 s à 30 watts acoustique. Les 10% restant étaient utilisés pour réaliser l'imagerie comme indiqué sur la figure III-3. Après l'échauffement une période de refroidissement était observée afin de laisser la température de l'échantillon atteindre 40°C. La température dans l'échantillon était mesurée tout au long de l'expérimentation avec un thermocouple aiguille de 0,33 mm (MY-29/5HT Needle Microprobe, Physitemp, USA) placé à 0,5 mm sous le plan d'image. La mesure de la vitesse des ondes de cisaillement dans les milieux biologiques était réalisée sur la base d'une méthode développée par (Stefan Catheline et al. 2013) et modifiée pour les besoins de l'étude. Cette méthode est basée sur le retournement temporel et la corrélation des signaux rétrodiffusés. (Sanchez-Sesma 2006) décrit que cette méthode permet de remonter à la fonction de Green à partir d'un champ d'onde diffus.

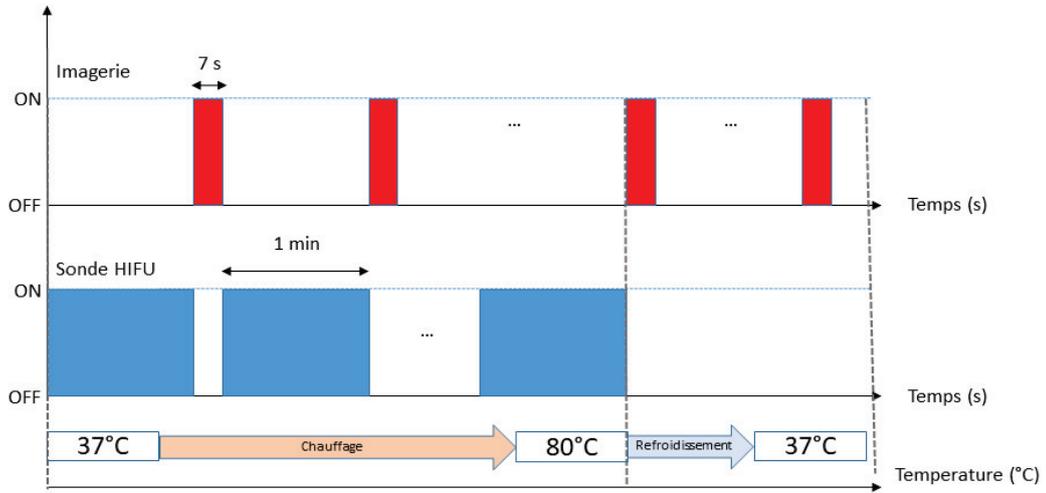


Figure III-3. Chronogramme d'une expérience de monitoring d'un traitement ultrasonore par élastographie passive.

Le vibreur induisait dans l'échantillon biologique un champ diffus dans ce milieu considéré comme homogène et isotrope. Le champ était mesuré le long de l'axe z $u_3(r, t) = \phi(r, t)$. La fonction de retournement temporel se définit par le produit de convolution dans le temps suivant :

$$\Phi^{RT}(r_0, r, \tau) = \Phi(r_0, -t) \otimes \Phi(r, -t) \quad \text{Equation III-1}$$

En dérivant par rapport à τ et r_0 , le champ dérivé retourné temporellement peut s'écrire :

$$\frac{\partial^2 \Phi^{RT}}{\partial r_0 \partial \tau} = \frac{\partial^2 \Phi(r_0, -t)}{\partial r_0} \otimes \frac{\partial^2 \Phi(r, t)}{\partial \tau} \quad \text{Equation III-2}$$

De plus, la fonction retournée temporellement $\Phi^{RT}(r_0, r, t)$ est liée à la fonction de Green, laquelle dépend seulement de $R = r - r_0$ dans les milieux homogènes et isotropes. On peut donc écrire : $\Phi^{RT}(r_0, r, t) = \Phi^{RT}(R = r_0 - r, t)$, ce qui conduit à :

$$\frac{\partial^2 \Phi^{RT}}{\partial r_0 \partial \tau} = - \frac{\partial^2 \Phi^{RT}}{\partial R^2} \quad \text{Equation III-3}$$

puis

$$\frac{\partial^2 \Phi^{RT}}{\partial^2 R} = \frac{\partial \Phi(r_0, -t)}{\partial r_0} \otimes \frac{\partial \Phi(r, t)}{\partial r} \quad \text{Equation III-4}$$

En faisant l'hypothèse d'un champ d'onde monochromatique, le champ d'onde retourné temporellement est lié à la fonction de Green dans le domaine fréquentiel par :

$$\phi^{RT}(r_0, r, \omega) = \phi^*(r_0, \omega) \cdot \phi(r, \omega) \propto \text{Im}[G_{33}(R = r_0 - r, \omega)]$$

La méthode ainsi décrite est basée sur le champ proche de la fonction de Green, qui peut être approximée par (Benech et al. 2013b):

$$\phi^{RT}(0, r, \omega) \propto \frac{k}{12\pi\mu} \left\{ \left(\frac{\beta}{\alpha}\right)^3 \left(1 - \frac{(qr)^2}{10}\right) + 2 \left(1 - \frac{(kr)^2}{10}\right) + \frac{1}{5} \left[(kr)^2 - \left(\frac{\beta}{\alpha}\right)^3 \right] \cos^2(\theta) \right\} \quad \text{Equation III-5}$$

L'amplitude du champ retourné temporellement respecte :

$$\phi^{RT}(0,0,\omega) \propto \frac{k}{6\pi\mu} \quad \text{Equation III-6}$$

Et pour le cas d'une tension le long d'un axe :

$$\frac{\partial^2 \phi^{RT}}{\partial^2 R}(0,0,\omega) \propto (2 - \cos^2(\theta)) \frac{k^3}{30\pi\mu} \quad \text{Equation III-7}$$

En considérant

$$\zeta_z^{RT}(R=0,\omega) \propto \frac{k^3}{30\pi\mu} \text{ et } \zeta_x^{RT}(R=0,\omega) \propto 2 \frac{k^3}{30\pi\mu} \quad \text{Equation III-8}$$

$$\zeta_z^{RT}(R=0,\omega) + 2 * \zeta_x^{RT}(R=0,\omega) = \frac{k^3}{6\pi\mu} \quad \text{Equation III-9}$$

La vitesse particulaire retournée dans le temps est donnée par :

$$V^{RT}(r_0, r, \tau) = \frac{\partial \phi(r_0, -t)}{\partial t} \otimes \frac{\partial \phi(r, t)}{\partial t} \quad \text{Equation III-10}$$

En utilisant les propriétés de dérivation de la convolution, l'équation précédente permet d'obtenir l'expression de la vitesse particulaire retournée dans le temps :

$$V^{RT}(R=0,\tau) = -\frac{\partial^2 \phi^{RT}}{\partial \tau^2}(R=0,\tau) \quad \text{Equation III-11}$$

Dans le domaine fréquentiel, on peut écrire :

$$V^{RT}(R=0,\omega) \propto \frac{\omega^2 k}{6\pi\mu}$$

Les derniers calculs ont été réalisés dans le domaine fréquentiel. Cependant, en faisant l'hypothèse que l'onde étudiée est monochromatique, les résultats sont les mêmes dans le domaine temporel. Ainsi la célérité des ondes de cisaillement peut être estimée par l'expression suivante :

$$c = \frac{\omega}{k} = \sqrt{\frac{V_0^{RT}}{\zeta_z^{RT} + 2\zeta_x^{RT}}} \quad \text{Equation III-12}$$

Cette mesure nécessite des acquisitions ultrasonores faites avec une fréquence d'échantillonnage temporelle supérieure au double de la fréquence de l'onde de cisaillement pour satisfaire le critère de Shannon. L'échographe était entièrement contrôlé avec un code réalisé au laboratoire sous Matlab 2013a (Mathworks, Natick, USA). Une apodisation de Tukey était appliquée. Cette fenêtre était choisie empiriquement. Il s'agit d'une fonction qui maximise l'amplitude des éléments centraux de la barrette, avec une pondération décroissante en s'approchant des bords (Equation III-13).

$$A = 0.5 * \text{tukeywin}(128, 0.2) + 0.5 \quad \text{Equation III-13}$$

Avec pour $k \in \llbracket 2..N \rrbracket$ $\text{tukeywin}(N, a) = 0.5 \cdot \left[1 + \cos\left(\pi \frac{2k-N(1+a)}{2N(1-a)}\right) \right]$ et 1 pour $k=1$.

Chaque séquence d'imagerie consistait en l'acquisition de 300 images avec une fréquence de 600 images par seconde (Laurent Sandrin et al. 2003) grâce à des ondes planes émises sous cinq angles entre 10° et -10° selon la méthode de compounding décrite par (Montaldo et al. 2009). Au début de chaque séquence d'acquisition, un trigger généré par l'échographe activait le vibreur pour synchroniser les deux appareils. Les images ultrasonores étaient stockées sous le format IQ et l'estimateur de déplacement basé sur la phase de Loupa était utilisé pour l'évaluation de la vitesse en chaque point du tissu entre les images deux à deux (Pinton, Dahl, and Trahey 2005; Lindop et al. 2008;

Deng et al. 2017). Pour chaque carte d'élasticité réalisée, 300 images étaient utilisées pour la réalisation de 299 cartes de vitesse des ondes de cisaillement. Cette méthode permettait d'obtenir des cartes de vitesse des ondes de cisaillement en 30s, et par la suite de pouvoir observer les changements d'élasticité durant le traitement. Le choix d'une acquisition toutes les deux minutes a été fait par précaution devant les temps de calculs. Au total, l'expérience a été réalisée sur 8 échantillons. Chaque traitement a mené à la formation d'une lésion observable macroscopiquement par la décoloration du tissu et l'augmentation de sa dureté au toucher. Le fait que les lésions soient plus dures au toucher que le foie non traité permettait de repérer facilement par palpation le plan de découpe.

La figure III-4 illustre la propagation des ondes de cisaillement durant l'échauffement produit par les ultrasons.

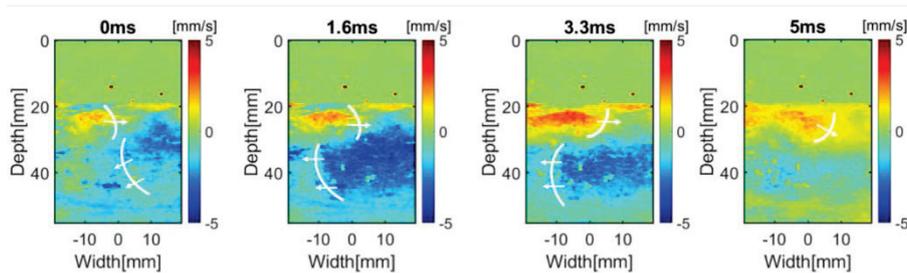


Figure III-4 Propagation des ondes de cisaillement estimée pour une fréquence d'acquisition de 600Hz. La direction de propagation est symbolisée par des flèches blanches.

Par corrélation, une fonction de cohérence peut être calculée, c'est-à-dire une tâche focale au sens du retournement temporel. Les algorithmes d'élastographie passive consistent à étudier les propriétés de cette tâche focale, et notamment, son rayon de courbure, lequel est directement lié à la vitesse des ondes de cisaillement (Brum et al. 2008; Gallot et al. 2011; Benech et al. 2013b). Ce procédé est appliqué à un échantillon et plusieurs résultats sont représentés sur la figure III-5. La tâche focale calculée correspond à la position indiquée par une croix blanche. Les données affichées sont issues de l'échantillon N°8, avant et après traitement. Les dimensions de la tâche focale augmentent au cours du chauffage, correspondant à une augmentation de la célérité des ondes de cisaillement dans les tissus traités. Cette augmentation est également reliée à la température au centre de la lésion qui a atteint 70°C.

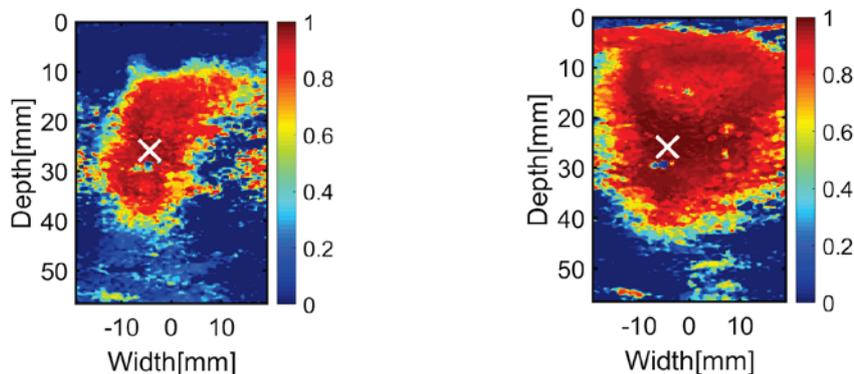


Figure III-5 Tâche focal du signal retourné temporellement pour une pseudo source représentée par une croix blanche pour l'échantillon N°8 avant (à gauche) et après (à droite) traitement. La taille de la tâche focale augmente au fil du traitement.

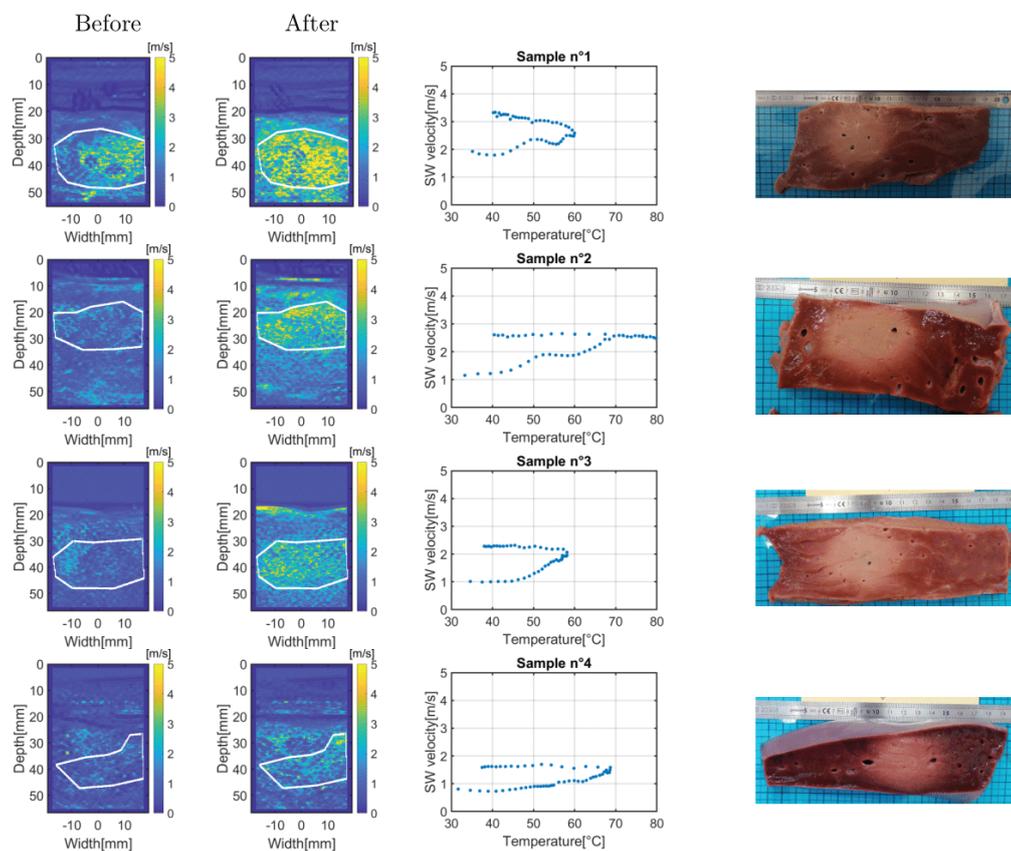
3.4 Résultats et discussion

La quatrième colonne de la figure III-6 montre les lésions ultrasonores produites dans le foie après découpe de l'échantillon dans le plan d'imagerie. La lésion est observable sous la forme d'une zone plus claire dans les tissus hépatiques. Cette décoloration était d'autant plus contrastée que le temps entre la découpe et la prise de photographie était important. Le meilleur contraste était observable après 10 minutes environ. La zone traitée pouvait être repérée par palpation avant même la dissection des tissus. Les dimensions des lésions étaient conformes à ce que l'on pouvait attendre de la part d'un traitement réalisé avec une sonde plane. Le diamètre moyen des lésions était de $4,0 \pm 0,5$ cm soit à peu près le diamètre de la surface émettrice du transducteur de thérapie. Ces lésions étaient par ailleurs d'aspect homogène, ce qui correspond à l'homogénéité du dépôt d'énergie pour chaque profondeur considérée. Juste après le traitement, un liseré rose pouvait être observé en bordure de la lésion. Après quelques minutes, ce liseré disparaissait. (Chu and Dupuy 2014) décrivent la présence d'un liseré inflammatoire et hémorragique en bordure de lésion *in vivo*. Lorsque le temps entre la mort de l'animal et le prélèvement est court la quantité de sang présente peut conduire à l'observation de ce phénomène *in vitro*. Une zone correspondant à ce liseré a pu être systématiquement observé sur les cartes d'élasticité au cours du chauffage. Pour chaque échantillon, il y a toujours eu une augmentation de la vitesse des ondes de cisaillement. Malgré toutes les précautions mises en œuvre pour réaliser une découpe des échantillons dans un plan passant par le plan de l'image il reste possible que les deux ne soient pas strictement superposables et que de légers décalages existent. En particulier, une marque était faite au scalpel sur les échantillons après le traitement afin de repérer la position de la barrette d'imagerie. Toutefois, partant de cet axe, la découpe pouvait être réaliser avec une légère inclinaison par rapport au plan d'image.

Les valeurs moyennes des vitesses des ondes de cisaillement ont été calculées dans des régions d'intérêt (Region Of Interest, notée aussi ROI) qui apparaissent contourées en blanc dans les deux premières colonnes de la figure III-6. Pour cette première étude ces ROI ont été définies depuis la dernière image de la vidéo en regardant la forme finale de la lésion. Pour chaque ROI les valeurs moyennes de vitesse des ondes de cisaillement ont été normalisées par rapport à la première valeur obtenue dans l'échantillon à 37°C. Il apparaît que la même tendance dans les variations de vitesse peut être observée pour chaque échantillon. Pendant le chauffage, la vitesse des ondes de cisaillement est assez stable jusqu'à 45°C. Au-delà de cette valeur la vitesse moyenne des ondes de cisaillement augmente jusqu'à la température atteinte en fin de traitement et qui est comprise entre 50 et 80°C. Dans deux cas l'augmentation de vitesse des ondes de cisaillement n'est pas parfaitement constante mais les discontinuités semblent être artéfactuelles d'après les vidéos correspondantes. Ainsi, les raisons peuvent être trouvées dans le mouvement des tissus au cours de la procédure, notamment les phénomènes de contractions et de dilatation thermique (confère le paragraphe dédié à ce phénomène et décrit par (Souchon et al. 2003)). De même la contrainte exercée par les mâchoires du porte échantillon peut être de nature à altérer la mesure des ondes de cisaillement (Gennisson et al. 2007) par effet acoustico-élastiques. Ces déformations des échantillons ont pu induire des mouvements responsables du déplacement du plan d'imagerie durant le traitement et ainsi des discontinuités observées sur les vidéos. Bien que non évaluée précisément dans cette étude, l'influence des mouvements et des déformations tissulaires semble être importante, notamment parce qu'elle a pu induire des déplacements du plan d'imagerie par apport au tissu. Des études complémentaires sont nécessaires pour décrire plus en détail cette limite et éventuellement mettre en place des techniques de compensation des mouvements. Des expériences complémentaires dans des mousses doivent être réalisées.

Durant le refroidissement, la vitesse des ondes cisaillement reste globalement stable quelle que soit la valeur de température maximale atteinte ce qui est cohérent avec un changement irréversible des tissus sous l'effet du traitement. Les changements de vitesses semblent donc liés aux changements de la structure du tissu sous l'effet de la chaleur mais pas à la valeur de température en elle-même. Cependant il est également possible qu'un effet d'inertie dans le changement de structure ne rentre en compétition avec un effet thermique lors du refroidissement pour obtenir une valeur stable. Cette variation de vitesse est également cohérente avec des travaux précédents (Emilie Sapin-De Brosses, Pernot, and Tanter 2011) menés avec des températures plus basses. Durant le chauffage, des fluctuations sur la mesure de la vitesse moyenne des ondes de cisaillement peut être observée, notamment pour les échantillons 1 et 6.

Les résultats sont également présentés sous la forme de 8 vidéos (téléchargeables à l'adresse : <https://filesender.renater.fr/?s=download&token=52b02560-8b8e-12a3-9c7a-25324993bcad>). Les vidéos sont composées des cartes d'onde de cisaillement acquises à chaque minute de la procédure incluant l'échauffement et le refroidissement.



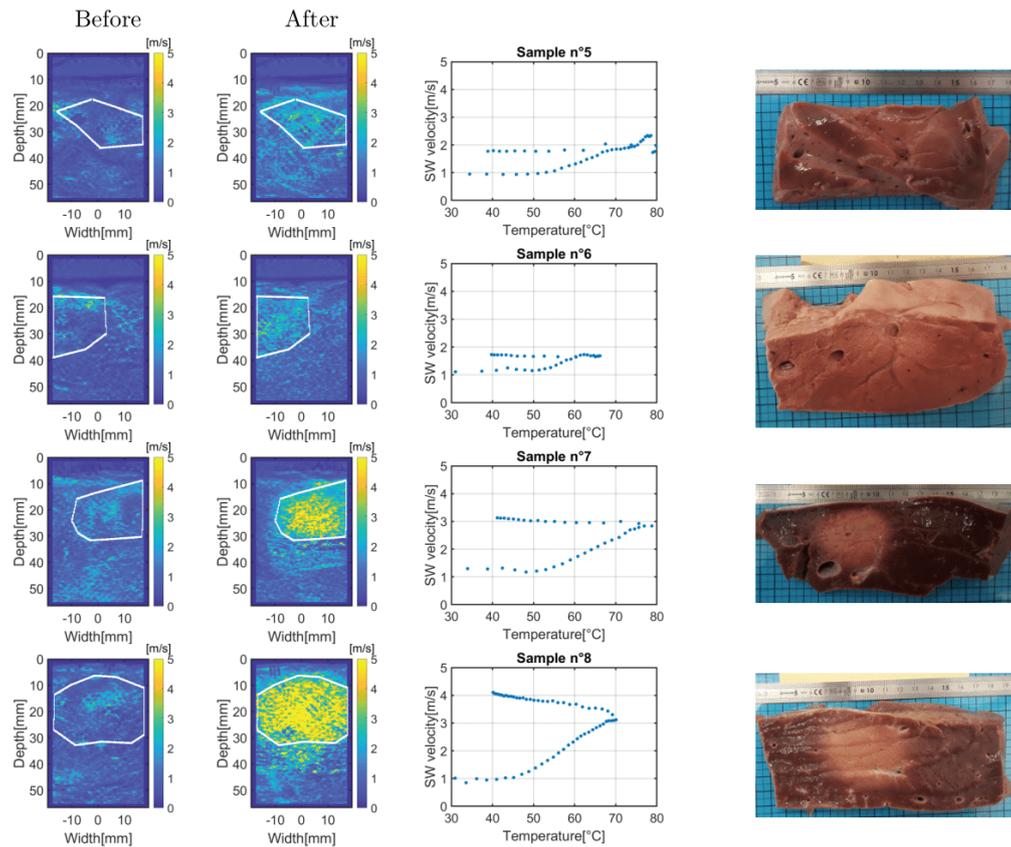


Figure III-6 Cartes de vitesse des ondes de cisaillement avant (première colonne) et après traitement (deuxième colonne); la troisième colonne montre la vitesse moyenne des ondes de cisaillement durant le traitement ; La dernière colonne montre les photos des lésion

Sur chaque vidéo, le tissu semble durcir durant le traitement. Deux types de vidéos peuvent être distinguées. Sur certaines, un chauffage global peut être observé dans le plan de la lésion, comme si le chauffage était homogène. Sur d'autres vidéos cependant, le tissu semble durcir avant tout au niveau de certains foyers autour desquels les dimensions de la zone lésée augmentent jusqu'à atteindre sa forme finale. Durant cette partie du chauffage, sur les vidéos, une frontière molle peut être observée autour de ces foyers. Ce phénomène est visible sur la figure III-7, qui consiste en 3 cartes de célérités d'ondes de cisaillement. Les zones pour lesquelles une augmentation de la vitesse des ondes de cisaillement est supérieure à 1,5 m/s sont contourées par une ligne blanche. Les deux zones plus dures entourées par des liserés plus mous se rejoignent pendant le chauffage pour finalement apparaître comme une lésion homogène. Ce phénomène est certainement dû à une inhomogénéité au sein du tissu, comme par exemple la présence d'une veine. Ces images peuvent également faire penser à un changement de phase dans un milieu monophasique, faisant intervenir des foyers de chaleur.

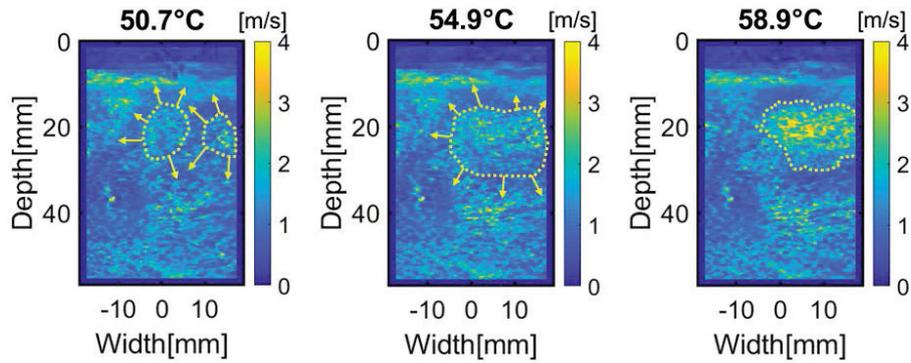


Figure III-7 Cartes de vitesse des ondes de cisaillement à différentes températures pour l'échantillon N° 7. Une frontière peut être observée, plus molle que le milieu environnant, affichée sous la forme d'un contour en pointillé.

Conclusions du Chapitre 3

Lors de cette étude, l'objectif était d'investiguer la faisabilité d'un monitoring des traitements par HIFU au moyen de l'élastographie passive. Dans ce but, 8 échantillons de foie ont été traités par ultrasons *in vitro*. Dans chaque cas, des cartes de vitesse des ondes de cisaillement ont été réalisées avec succès durant le chauffage et le refroidissement. Des changements ont pu effectivement être observés durant la formation des lésions sur une surface de 4x4 cm². La dynamique des changements d'élasticité des tissus a ainsi pu être imagée. L'expansion des zones lésées ainsi que les changements en termes d'élasticité au travers de la mesure moyenne de la vitesse des ondes de cisaillement dans une région d'intérêt correspondant à la lésion finale a ainsi pu être visualisée. La dynamique de la formation des lésions est cohérente avec des essais antérieurs similaires mais à plus basse température (Emilie Sapin-De Brosse, Pernot, and Tanter 2011).

Ces travaux sont encore très préliminaires et il serait également intéressant de réaliser de nouvelles expériences basées sur le même protocole, à ceci près qu'un second traitement serait appliqué aux zones déjà traitées afin de faire la part des choses entre l'influence des effets thermiques et des effets de transformations structurelles du tissu sur la vitesse des ondes de cisaillement au cours du chauffage. Les résultats actuels montrent que la vitesse des ondes de cisaillement reste constante à la valeur atteinte à la fin du chauffage et cela indépendamment de la température atteinte (comprise entre 50 et 80°C). Bien qu'une lésion soit obtenue dans toutes les conditions expérimentales testées l'objectif de nouvelles expérimentations serait de réaliser un nouvel échauffement pour observer si la vitesse des ondes de cisaillement augmente à nouveau dans un tissu déjà coagulé. Si cette augmentation de la vitesse des ondes de cisaillement est irréversible cela pourrait constituer un critère permettant de contribuer à la détection et la caractérisation des lésions générées lors d'un traitement par HIFU au moyen de la mesure des ondes de cisaillement se propageant dans les tissus.

Enfin, ce travail a été conduit *in vitro*. Aussi le bruit naturel présent dans le corps humain nécessaire à l'utilisation de l'élastographie passive a dû être simulé par un vibreur externe. La faisabilité *in vivo* demeure donc à investiguer. De plus, les traitements ont consisté en des chauffages lents pour se mettre dans des conditions optimales de temps d'imagerie et de précision sur la température des tissus au moment de la réalisation des images. Pour ces raisons un transducteur non focalisé était utilisé. De prochaines études seront menés dans le cadre de traitements réalisés avec des transducteurs focalisés puis en conditions *in vivo*.

Bibliographie du chapitre 3

- Amerongen, Martinus J. van, Sjoerd F.M. Jenniskens, Peter B. van den Boezem, Jurgen J. Fütterer, and Johannes H.W. de Wilt. 2017. "Radiofrequency Ablation Compared to Surgical Resection for Curative Treatment of Patients with Colorectal Liver Metastases – a Meta-Analysis." *Hpb* 19 (9): 749–56. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.05.011>.
- Arnal, Bastien, Mathieu Pernot, and Mickael Tanter. 2011a. "Monitoring of Thermal Therapy Based on Shear Modulus Changes: I. Shear Wave Thermometry." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 58 (2): 369–78. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1814>.
- . 2011b. "Monitoring of Thermal Therapy Based on Shear Modulus Changes: II. Shear Wave Imaging of Thermal Lesions." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 58 (8): 1603–11. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1987>.
- Aubry, Jean-Francois, Kim Butts Pauly, Chrit Moonen, Gail Ter Haar, Mario Ries, Rares Salomir, Sham Sokka, et al. 2013. "The Road to Clinical Use of High-Intensity Focused Ultrasound for Liver Cancer: Technical and Clinical Consensus Current Overview and Unmet Clinical Need for Treating Cancer in and of the Liver." *Journal of Therapeutic Ultrasound* 1: 1. <https://doi.org/10.1186/2050-5736-1-13>.
- Baldeweck, T., P. Laugier, G. Berger, and A. Herment. 1995. "Application of Autoregressive Spectral Analysis for Ultrasound Attenuation Estimation: Interest in Highly Attenuating Medium." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 42 (1): 99–110. <https://doi.org/10.1109/58.368307>.
- Bamber, J.C., and C.R. Hill. 1979. "Ultrasonic Attenuation and Propagation Speed in Mammalian Tissues as a Function of Temperature." *Ultrasound in Medicine & Biology* 5 (2): 149–57. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(79\)90083-8](https://doi.org/10.1016/0301-5629(79)90083-8).
- Bayat, Mahdi. 2015. "HHS Public Access." *IEEE Trans Biomed Eng.* 62 (2): 450–57. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2358075>.
- Bayat, Mahdi, John R. Ballard, and Emad S. Ebbini. 2017. "Ultrasound Thermography: A New Temperature Reconstruction Model and in Vivo Results." *AIP Conference Proceedings* 1821 (March). <https://doi.org/10.1063/1.4977628>.
- Benech, N., J. Brum, S. Catheline, T. Gallot, and C. Negreira. 2013a. "Near-Field Effects in Green's Function Retrieval from Cross-Correlation of Elastic Fields: Experimental Study with Application to Elastography." *The Journal of the Acoustical Society of America* 133 (5): 2755–66. <https://doi.org/10.1121/1.4795771>.
- Benech, N, J Brum, Stefan Catheline, T Gallot, and C Negreira. 2013b. "Near-Field Effects in Green's Function Retrieval from Cross-Correlation of Elastic Fields: Experimental Study with Application to Elastography." *The Journal of the Acoustical Society of America* 133 (5): 2755–66. <https://doi.org/10.1121/1.4795771>.
- Bercoff, J, M Tanter, and Mathias Fink. 2004. "Supersonic Shear Imaging: A New Technique for Soft Tissue Elasticity Mapping." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 51 (4): 396–409. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2004.1295425>.
- Berger. 1987. "OPTIMAL PRECISION IN ULTRASOUND ATTENUATION ESTIMATION AND APPLICATION TO THE DETECTION OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY CARRIERS." *Tetrahedron Letters* 28 (44): 5241–44.

- Bour, Pierre, Fabrice Marquet, Valéry Ozenne, Solenn Toupin, Erik Dumont, Jean François Aubry, Matthieu Lepetit-Coiffe, and Bruno Quesson. 2017. "Real-Time Monitoring of Tissue Displacement and Temperature Changes during MR-Guided High Intensity Focused Ultrasound." *Magnetic Resonance in Medicine* 78 (5): 1911–21. <https://doi.org/10.1002/mrm.26588>.
- Brum, J., Stefan Catheline, N. Benech, and C. Negreira. 2008. "Shear Elasticity Estimation from Surface Wave: The Time Reversal Approach." *The Journal of the Acoustical Society of America* 124 (6): 3377–80. <https://doi.org/10.1121/1.2998769>.
- Bush, N. L., I. Rivens, G. R. ter Haar, and J. C. Bamber. 1993. "Acoustic Properties of Lesions Generated with an Ultrasound Therapy System." *Ultrasound in Medicine and Biology* 19 (9): 789–801. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(93\)90095-6](https://doi.org/10.1016/0301-5629(93)90095-6).
- Carling, Ulrik, Leonid Barkhatov, Henrik M. Reims, Tryggve Storås, Frederic Courivaud, Airazat M. Kazaryan, Per Steinar Halvorsen, Eric Dorenberg, Bjørn Edwin, and Per Kristian Hol. 2019. "Can We Ablate Liver Lesions Close to Large Portal and Hepatic Veins with MR-Guided HIFU? An Experimental Study in a Porcine Model." *European Radiology*, 5013–21. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5996-8>.
- Catheline, S., N. Benech, J. Brum, and C. Negreira. 2008. "Time Reversal of Elastic Waves in Soft Solids." *Physical Review Letters* 100 (6): 1–4. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.064301>.
- Catheline, S., R. Souchon, M. Rupin, J. Brum, A. H. Dinh, and J. Y. Chapelon. 2013. "Tomography from Diffuse Waves: Passive Shear Wave Imaging Using Low Frame Rate Scanners." *Applied Physics Letters* 103 (1). <https://doi.org/10.1063/1.4812515>.
- Catheline, S, J -. Thomas, F Wu, and M A Fink. 1999. "Diffraction Field of a Low Frequency Vibrator in Soft Tissues Using Transient Elastography." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 46 (4): 1013–19. <https://doi.org/10.1109/58.775668>.
- Catheline, Stefan, R Souchon, M Rupin, J Brum, A H Dinh, and Jean-Yves Chapelon. 2013. "Tomography from Diffuse Waves: Passive Shear Wave Imaging Using Low Frame Rate Scanners." *Applied Physics Letters* 103 (1). <https://doi.org/10.1063/1.4812515>.
- Catheline, Stefan, François Wu, and Mathias Fink. 1999. "A Solution to Diffraction Biases in Sonoelasticity: The Acoustic Impulse Technique." *The Journal of the Acoustical Society of America* 105 (5): 2941–50. <https://doi.org/10.1121/1.426907>.
- Chapelon, J. Y., J. Margonari, D. Cathignol, A. Gelet, C. Guers, and Y. Theillere. 1990. "Thresholds for Tissue Ablation by Focused Ultrasound." *Ultrasonics Symposium Proceedings* 3: 1653–56. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1990.171649>.
- Chavrier, F., J. Y. Chapelon, A. Gelet, and D. Cathignol. 2000. "Modeling of High-Intensity Focused Ultrasound-Induced Lesions in the Presence of Cavitation Bubbles." *The Journal of the Acoustical Society of America* 108 (1): 432–40. <https://doi.org/10.1121/1.429476>.
- Chenot, J., D. Melodelima, W. A. N'Djin, Rémi Souchon, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon. 2010. "Intra-Operative Ultrasound Hand-Held Strain Imaging for the Visualization of Ablations Produced in the Liver with a Toroidal HIFU Transducer: First in Vivo Results." *Physics in Medicine and Biology* 55 (11): 3131–44. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/11/010>.
- Choi, Min Joo, Sitaramanjaneya Reddy Guntur, Joo Myoung Lee, Dong Guk Paeng, Kang I L Lee, and Andrew Coleman. 2011. "Changes in Ultrasonic Properties of Liver Tissue in Vitro during Heating-Cooling Cycle Concomitant with Thermal Coagulation." *Ultrasound in Medicine and Biology* 37 (12): 2000–2012. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.06.015>.

- Chu, Katrina F, and Damian E Dupuy. 2014. "Thermal Ablation of Tumours: Biological Mechanisms and Advances in Therapy." *Nature Reviews Cancer* 14 (3): 199–208. <https://doi.org/10.1038/nrc3672>.
- Clarke, R. L., and G. R. Ter Haar. 1997. "Temperature Rise Recorded during Lesion Formation by High-Intensity Focused Ultrasound." *Ultrasound in Medicine and Biology* 23 (2): 299–306. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(96\)00198-6](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(96)00198-6).
- Crouzet, Sébastien, Olivier Rouviere, Xavier Martin, and Albert Gelet. 2014. "High-Intensity Focused Ultrasound as Focal Therapy of Prostate Cancer." *Current Opinion in Urology* 24 (3). https://journals.lww.com/urology/Fulltext/2014/05000/High_intensity_focused_ultrasound_as_focal_therapy.5.aspx.
- Curiel, L., F. Chavrier, B. Gignoux, S. Pichardo, S. Chesnais, and J. Y. Chapelon. 2004. "Experimental Evaluation of Lesion Prediction Modelling in the Presence of Cavitation Bubbles: Intended for High-Intensity Focused Ultrasound Prostate Treatment." *Medical and Biological Engineering and Computing* 42 (1): 44–54. <https://doi.org/10.1007/BF02351010>.
- Damianou, Christakis A., Kullervo Hynynen, and Xiaobing Fan. 1995. "Evaluation of Accuracy of a Theoretical Model for Predicting the Necrosed Tissue Volume during Focused Ultrasound Surgery." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 42 (2): 182–87. <https://doi.org/10.1109/58.365232>.
- Damianou, Christakis A., Narendra T. Sanghvi, Francis J. Fry, and Roberto Maass-Moreno. 1997. "Dependence of Ultrasonic Attenuation and Absorption in Dog Soft Tissues on Temperature and Thermal Dose." *The Journal of the Acoustical Society of America* 102 (1): 628–34. <https://doi.org/10.1121/1.419737>.
- Deng, Yufeng, Ned C Rouze, Mark L Palmeri, and Kathryn R Nightingale. 2017. "Ultrasonic Shear Wave Elasticity Imaging Sequencing and Data Processing Using a Verasonics Research Scanner." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 64 (1): 164–76. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2614944>.
- Derode, Arnaud, Eric Larose, Mickael Tanter, Julien de Rosny, Arnaud Tourin, Michel Campillo, and Mathias Fink. 2003. "Recovering the Green's Function from Field-Field Correlations in an Open Scattering Medium (L)." *The Journal of the Acoustical Society of America* 113 (6): 2973. <https://doi.org/10.1121/1.1570436>.
- Diana, Michele, Luigi Schiraldi, Yu-Yin Liu, Riccardo Memeo, Didier Mutter, Patrick Pessaux, and Jacques Marescaux. 2016. "High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Applied to Hepato-Bilio-Pancreatic and the Digestive System—Current State of the Art and Future Perspectives." *HepatoBiliary Surgery and Nutrition* 5 (4): 329–44. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2015.11.03>.
- Dickinson, R. J., and C. R. Hill. 1982. "Measurement of Soft Tissue Motion Using Correlation between A-Scans." *Ultrasound in Medicine and Biology* 8 (3): 263–71. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(82\)90032-1](https://doi.org/10.1016/0301-5629(82)90032-1).
- Dickinson, R J. 1984. "An Ultrasound System for Local Hyperthermia Using Scanned Focused Transducers." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* BME-31 (1): 120–25. <https://doi.org/10.1109/TBME.1984.325378>.
- Duck, Francis. 1990. *Physical Properties of Tissues*. Edited by elsevier. elsevier.
- Dupré, A., D. Melodelima, Y. Chen, D. Pérol, A. Kocot, J. Vincenot, and M. Rivoire. 2016. "Intra-Operative Ablation of Colorectal Liver Metastases (CLM) with High Intensity Focused Ultrasound (HIFU): Preliminary Results of a Prospective Ablate-and-Resect Study." *Hpb* 18: e130.

<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.02.305>.

- E. S. Ebbini, C. Simon and D. Liu. 2018. "Real-Time Ultrasound Thermography and Thermometry [." *IEEE Signal Processing Magazine* 35 (2): 166–74.
- Franceschini, Emilie, Régine Guillermin, Franck Tourniaire, Sandrine Roffino, Edouard Lamy, and Jean-François Landrier. 2014. "Structure Factor Model for Understanding the Measured Backscatter Coefficients from Concentrated Cell Pellet Biophantoms." *The Journal of the Acoustical Society of America* 135 (6): 3620–31. <https://doi.org/10.1121/1.4876375>.
- Franceschini, Emilie, Romain De Monchy, and Jonathan Mamou. 2016. "Quantitative Characterization of Tissue Microstructure in Concentrated Cell Pellet Biophantoms Based on the Structure Factor Model." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1321–34. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2549273>.
- Gallot, T, Stefan Catheline, P Roux, J Brum, N Benech, and C Negreira. 2011. "Passive Elastography: Shear-Wave Tomography from Physiological-Noise Correlation in Soft Tissues." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 58 (6): 1122–26. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1920>.
- Gennisson, J-L., M Rénier, Stefan Catheline, C Barrière, J Bercoff, M Tanter, and Mathias Fink. 2007. "Acoustoelasticity in Soft Solids: Assessment of the Nonlinear Shear Modulus with the Acoustic Radiation Force." *J. Acoust. Soc. Am.* 122 (6): 3211–19.
- Ghoshal, Goutam, Jeremy P. Kemmerer, Chandra Karunakaran, Rita J. Miller, and Michael L. Oelze. 2016a. "Quantitative Ultrasound for Monitoring High-Intensity Focused Ultrasound Treatment *In Vivo*." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1234–42. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2517644>.
- Ghoshal, Goutam, Jeremy P Kemmerer, Chandra Karunakaran, Rita J Miller, and Michael L Oelze. 2016b. "Quantitative Ultrasound for Monitoring High-Intensity Focused Ultrasound Treatment *In Vivo*." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1234–42. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2517644>.
- Ghoshal, Goutam, Adam C. Luchies, James P. Blue, and Michael L. Oelze. 2011. "Temperature Dependent Ultrasonic Characterization of Biological Media." *The Journal of the Acoustical Society of America* 130 (4): 2203–11. <https://doi.org/10.1121/1.3626162>.
- Goshal, kemmerer oelze. 2013. "Ex Vivo Study of Quantitative Ultrasound" 38 (12): 2238–48. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.010.EX>.
- Goss, S. A., L. A. Frizzell, and F. Dunn. 1979. "Ultrasonic Absorption and Attenuation in Mammalian Tissues." *Ultrasound in Medicine and Biology* 5 (2): 181–86. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(79\)90086-3](https://doi.org/10.1016/0301-5629(79)90086-3).
- Haar, G. Ter, D. Sinnett, and I. Rivens. 1989. "High Intensity Focused Ultrasound-a Surgical Technique for the Treatment of Discrete Liver Tumours." *Physics in Medicine and Biology* 34 (11): 1743–50. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/34/11/021>.
- Huber, P., B. Stepanow, J. Debus, K. Joechle, M. Mory, J. Jenne, A. Werner, G. van Kaick, and W. J. Lorenz. 1994. "Temperature Monitoring of Focused Ultrasound Therapy by MRI." *Proceedings of the IEEE Ultrasonics Symposium* 3: 1825–28. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1994.401945>.
- Ibbini, M S, and C A Cain. 1990. "The Concentric-Ring Array for Ultrasound Hyperthermia: Combined Mechanical and Electrical Scanning." *International Journal of Hyperthermia* 6 (2): 401–19. <https://doi.org/10.3109/02656739009141147>.

- Illing, Rowland O., Tom A. Leslie, James E. Kennedy, John G. Calleary, Christopher W. Ogden, and Mark Emberton. 2006. "Visually Directed High-Intensity Focused Ultrasound for Organ-Confined Prostate Cancer: A Proposed Standard for the Conduct of Therapy." *BJU International* 98 (6): 1187–92. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06509.x>.
- Insana, Michael F., and Timothy J. Hall. 1990. "Parametric Ultrasound Imaging from Backscatter Coefficient Measurements: Image Formation and Interpretation." *Ultrasonic Imaging* 12 (4): 245–67. <https://doi.org/10.1177/016173469001200402>.
- J.Ferlay. 2013. "Verlangen Naar Integraliteit." *European Journal of Cancer* 49 (4): 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>.
- Kanai, H, M Sato, Y Koiwa, and N Chubachi. 1996. "Transcutaneous Measurement and Spectrum Analysis of Heart Wall Vibrations." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 43 (5): 791–810. <https://doi.org/10.1109/58.535480>.
- Kemmerer, Jeremy P., and Michael L. Oelze. 2012. "Ultrasonic Assessment of Thermal Therapy in Rat Liver." *Ultrasound in Medicine and Biology* 38 (12): 2130–37. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.07.024>.
- Kennedy. 2005. "The Sesquiterpene Lactone Parthenolide Induces Apoptosis of Human Acute Myelogenous Leukemia Stem and Progenitor Cells." *Nature Reviews Cancer* 105 (11): 4163–69. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4135>.
- Kinsler & AR Frey, LE. 1962. *Fundamentals of Acoustics*. Edited by John Wiley & Sons. New-York: John Wiley & sons.
- Krouskop, T. A., D. R. Dougherty, and F. S. Vinson. 1987. "A Pulsed Doppler Ultrasonic System for Making Noninvasive Measurements of the Mechanical Properties of Soft Tissue." *Journal of Rehabilitation R&D* 24 (2): 1–8.
- Kuc, Roman, and Kenneth J.W. Taylor. 1982. "Variation of Acoustic Attenuation Coefficient Slope Estimates for in Vivo Liver." *Ultrasound in Medicine and Biology* 8 (4): 403–12. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(82\)80008-2](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(82)80008-2).
- Labyed, Yassin, and Timothy A. Bigelow. 2011. "A Theoretical Comparison of Attenuation Measurement Techniques from Backscattered Ultrasound Echoes." *The Journal of the Acoustical Society of America* 129 (4): 2316–24. <https://doi.org/10.1121/1.3559677>.
- Lele, P. P. 1967. "Production of Deep Focal Lesions by Focused Ultrasound-Current Status." *Ultrasonics* 5 (2): 105–12. [https://doi.org/10.1016/S0041-624X\(67\)80011-8](https://doi.org/10.1016/S0041-624X(67)80011-8).
- Lerner & al. 1988. *Sono-Elasticity: Medical Elasticity Images Derived from Ultrasound Signals in Mechanically Vibrated Targets*. Edited by Springer. Springer. Springer.
- Leslie, T, R Ritchie, R Illing, G Ter Haar, R Phillips, M Middleton, B M Bch, F Wu, and D Cranston. 2012. "High-Intensity Focused Ultrasound Treatment of Liver Tumours: Post-Treatment MRI Correlates Well with Intra-Operative Estimates of Treatment Volume." *The British Journal of Radiology* 85 (1018): 1363–70. <https://doi.org/10.1259/bjr/56737365>.
- Li, Chuan Xing, Guo Liang Xu, Zhen You Jiang, Jian Jun Li, Guang Yu Li, Hong Bo Shan, Rong Zhang, and Yin Li. 2004. "Analysis of Clinical Effect of High-Intensity Focused Ultrasound on Liver Cancer." *World Journal of Gastroenterology* 10 (15): 2201–4. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i15.2201>.
- Lin, T., J. Ophir, and G. Potter. 1988. "Correlation of Ultrasonic Attenuation with Pathologic Fat and Fibrosis in Liver Disease." *Ultrasound in Medicine and Biology* 14 (8): 729–34. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(88\)90028-2](https://doi.org/10.1016/0301-5629(88)90028-2).

- Lindop, Joel E, Graham M Treece, Andrew H Gee, and Richard W Prager. 2008. "Phase-Based Ultrasonic Deformation Estimation." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 55 (1): 94–111. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2008.620>.
- Liu, Dalong, and Emad S. Ebbini. 2010. "Real-Time 2-D Temperature Imaging Using Ultrasound." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 57 (1): 12–16. <https://doi.org/10.1109/TBME.2009.2035103>.
- Liu, Dalong, Jing Jiang, John Bischof, John Ballard, and Emad Ebbini. 2010. "Real-Time Monitoring of Thermal and Mechanical Response to Sub-Therapeutic HIFU Beams in Vivo." *Proceedings - IEEE Ultrasonics Symposium*, 2254–57. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2010.5935932>.
- Lizzi, F L, M Ostromogilsky, E J Feleppa, M C Rorke, and M M Yaremko. 1987. "Relationship of Ultrasonic Spectral Parameters to Features of Tissue Microstructure." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 34 (3): 319–29. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.1987.26950>.
- Lizzi, Frederic L., Michael Ostromogilsky, Ernest J. Feleppa, Mary C. Rorke, and Mykola M. Yaremko. 1987. "Relationship of Ultrasonic Spectral Parameters to Features of Tissue Microstructure." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 34 (3): 319–29. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.1987.26950>.
- Lubbers, J., and R. Graaff. 1998. "A Simple and Accurate Formula for the Sound Velocity in Water." *Ultrasound in Medicine and Biology* 24 (7): 1065–68. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(98\)00091-X](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(98)00091-X).
- Mamou, Jonathan, and Michael L. Oelze. 2013. *Quantitative Ultrasound in Soft Tissues. Quantitative Ultrasound in Soft Tissues*. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-6952-6>.
- Melodelima, D., W. A. N'Djin, J. Favre-Cabrera, H. Parmentier, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon. 2009. "Thermal Ablation Produced Using a Surgical Toroidal High-Intensity Focused Ultrasound Device Is Independent from Hepatic Inflow Occlusion." *Physics in Medicine and Biology* 54 (20): 6353–68. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/20/021>.
- Melodelima, David, and Dominique Cathignol. 2004. "Cancer Treatment by Ultrasound: Increasing the Depth of Necrosis." *Applied Physics Letters* 84 (26): 5365–67. <https://doi.org/10.1063/1.1767277>.
- Miller, Naomi R., Jeffrey C. Bamber, and Paul M. Meaney. 2002. "Fundamental Limitations of Noninvasive Temperature Imaging by Means of Ultrasound Echo Strain Estimation." *Ultrasound in Medicine and Biology* 28 (10): 1319–33. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(02\)00608-7](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(02)00608-7).
- Montaldo, Gabriel, Mickaël Tanter, Jérémy Bercoff, Nicolas Benech, and Mathias Fink. 2009. "Coherent Plane-Wave Compounding for Very High Frame Rate Ultrasonography and Transient Elastography." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 56 (3): 489–506. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2009.1067>.
- Moran, C M. 1995. "* Original Contribution PROPAGATION PROPERTIES OF EXCISED" 5629.
- Muleki-Seya, Pauline, Regine Guillermin, Julien Guglielmi, Jiangang Chen, Thierry Pourcher, Elisa Konofagou, and Emilie Franceschini. 2016. "High-Frequency Quantitative Ultrasound Spectroscopy of Excised Canine Livers and Mouse Tumors Using the Structure Factor Model." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1335–50. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2563169>.
- Nordlinger, Bernard & al. 2013. "Perioperative FOLFOX4 Chemotherapy and Surgery versus Surgery Alone for Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer (EORTC 40983): Long-Term

- Results of a Randomised, Controlled, Phase 3 Trial." *Lancet* 14 (2): 432–40.
<https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Nordlinger, Bernard, Halfdan Sorbye, Bengt Glimelius, Graeme J. Poston, Peter M. Schlag, Philippe Rougier, Wolf O. Bechstein, et al. 2013. "Perioperative FOLFOX4 Chemotherapy and Surgery versus Surgery Alone for Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer (EORTC 40983): Long-Term Results of a Randomised, Controlled, Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 14 (12): 1208–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9).
- O'Neil, H. T. 1949. "Theory of Focusing Radiators." *Journal of the Acoustical Society of America* 21 (5): 516–26. <https://doi.org/10.1121/1.1906542>.
- Ophir, J., T. H. Shawker, N. F. Maklad, J. G. Miller, S. W. Flax, P. A. Narayana, and J. P. Jones. 1984. *Attenuation Estimation in Reflection: Progress and Prospects. Ultrasonic Imaging*. Vol. 6. <https://doi.org/10.1177/016173468400600401>.
- Pauly, H., and H. P. Schwan. 1971. "Mechanism of Absorption of Ultrasound in Liver Tissue." *The Journal of the Acoustical Society of America* 50 (2B): 692–99. <https://doi.org/10.1121/1.1912685>.
- Pawlik, Timothy M., and Jean Nicolas Vauthey. 2008. "Surgical Margins during Hepatic Surgery for Colorectal Liver Metastases: Complete Resection Not Millimeters Defines Outcome." *Annals of Surgical Oncology* 15 (3): 677–79. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9703-2>.
- Pennes, Harry H. 1948. "Applied Physiology." *Journal of Applied Physiology* 17: 1865–71. https://doi.org/10.5005/jp/books/12678_10.
- Pernot, Mathieu, Mickael Tanter, Jeremy Bercoff, Kendall R. Waters, and Mathias Fink. 2004. "Temperature Estimation Using Ultrasonic Spatial Compound Imaging." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 51 (5): 606–15. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2004.1320832>.
- Pinton, Gianmarco F, Jeremy J Dahl, and Gregg E Trahey. 2005. "Rapid Tracking of Small Displacements Using Ultrasound." *Proceedings - IEEE Ultrasonics Symposium* 4 (6): 2062–65. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2005.1603285>.
- Ramaekers, P., M. De Greef, J. M.M. Van Breugel, C. T.W. Moonen, and M. Ries. 2016. "Increasing the HIFU Ablation Rate through an MRI-Guided Sonication Strategy Using Shock Waves: Feasibility in the in Vivo Porcine Liver." *Physics in Medicine and Biology* 61 (3): 1057–77. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/3/1057>.
- Ribault, Mathieu. 1999. "Caracterisation Ultrasonore de Lesions Induites Par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité." Université Lyon I.
- Roux, Philippe, Karim G. Sabra, W. A. Kuperman, and Andre Roux. 2005. "Ambient Noise Cross Correlation in Free Space: Theoretical Approach." *The Journal of the Acoustical Society of America* 117 (1): 79–84. <https://doi.org/10.1121/1.1830673>.
- Sabra, Karim G., Stephane Conti, Philippe Roux, and W. A. Kuperman. 2007. "Passive in Vivo Elastography from Skeletal Muscle Noise." *Applied Physics Letters* 90 (19): 1–4. <https://doi.org/10.1063/1.2737358>.
- Sanchez-Sesma, F J. 2006. "Retrieval of the Green's Function from Cross Correlation: The Canonical Elastic Problem." *Bulletin of the Seismological Society of America* 96 (3): 1182–91. <https://doi.org/10.1785/0120050181>.
- Sandrin, L, Stefan Catheline, M Tanter, X Hennequin, and Mathias Fink. 1999. "Time-Resolved Pulsed

- Elastography with Ultrafast Ultrasonic Imaging." *Ultrasonic Imaging* 21 (4): 259–72. <https://doi.org/10.1177/016173469902100402>.
- Sandrin, Laurent, Bertrand Fourquet, Jean Michel Hasquenoph, Sylvain Yon, Céline Fournier, Frédéric Mal, Christos Christidis, et al. 2003. "Transient Elastography: A New Noninvasive Method for Assessment of Hepatic Fibrosis." *Ultrasound in Medicine and Biology* 29 (12): 1705–13. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>.
- Sanghvi, Narendra T., Wo-Hsing Chen, Roy Carlson, Clint Weis, Ralf Seip, Toyooki Uchida, and Michael Marberger. 2017. "Clinical Validation of Real-Time Tissue Change Monitoring during Prostate Tissue Ablation with High Intensity Focused Ultrasound." *Journal of Therapeutic Ultrasound* 5 (1): 24. <https://doi.org/10.1186/s40349-017-0102-2>.
- Sapareto, Stephen A., and William C. Dewey. 1984. "Thermal Dose Determination in Cancer Therapy." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 10 (6): 787–800. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(84\)90379-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90379-1).
- Sapin-De Brosses, E., J. L. Gennisson, M. Pernot, M. Fink, and M. Tanter. 2010. "Temperature Dependence of the Shear Modulus of Soft Tissues Assessed by Ultrasound." *Physics in Medicine and Biology* 55 (6): 1701–18. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/011>.
- Sapin-de Brosses, E, J-L Gennisson, M Pernot, Mathias Fink, and M Tanter. 2010. "Temperature Dependence of the Shear Modulus of Soft Tissues Assessed by Ultrasound." *Physics in Medicine and Biology* 55 (6): 1701–18. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/011>.
- Sapin-De Brosses, Emilie, Mathieu Pernot, and Mickal Tanter. 2011. "The Link between Tissue Elasticity and Thermal Dose in Vivo." *Physics in Medicine and Biology* 56 (24): 7755–65. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/24/005>.
- Sarvazyan, Armen P., Oleg V. Rudenko, Scott D. Swanson, J. Brian Fowlkes, and Stanislav Y. Emelianov. 1998. "Shear Wave Elasticity Imaging: A New Ultrasonic Technology of Medical Diagnostics." *Ultrasound in Medicine and Biology* 24 (9): 1419–35. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(98\)00110-0](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(98)00110-0).
- Seip, R, J Tavakkoli, R F Carlson, A Wunderlich, N T Sanghvi, K A Dines, and T A Gardner. 2002. "High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Multiple Lesion Imaging: Comparison of Detection Algorithms for Real-Time Treatment Control." In *2002 IEEE Ultrasonics Symposium, 2002. Proceedings.*, 2:1427–30 vol.2. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2002.1192564>.
- Sibille, Alain, Frédéric Prat, Jean Yves Chapelon, Fatima Abou El Fadil, Luc Henry, Yves Theilliere, Thierry Ponchon, and Dominique Cathignol. 1993. "Characterization of Extracorporeal Ablation of Normal and Tumor-Bearing Liver Tissue by High Intensity Focused Ultrasound." *Ultrasound in Medicine and Biology* 19 (9): 803–13. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(93\)90096-7](https://doi.org/10.1016/0301-5629(93)90096-7).
- Silverman, R. H., D. J. Coleman, F. L. Lizzi, J. H. Torpey, J. Driller, T. Iwamoto, S. E P Burgess, and A. Rosado. 1986. "Ultrasonic Tissue Characterization and Histopathology in Tumor Xenografts Following Ultrasonically Induced Hyperthermia." *Ultrasound in Medicine and Biology* 12 (8): 639–45. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(86\)90185-7](https://doi.org/10.1016/0301-5629(86)90185-7).
- Simon, Claudio, Philip VanBaren, and Emad Ebbini. 1998. "Combined Imaging and Therapy with Piezocomposite Phased Arrays." *Proceedings of the IEEE Ultrasonics Symposium* 2: 1555–58. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1998.765240>.
- Simon, Claudio, Philip Vanbaren, and Emad S. Ebbini. 1998. "Two-Dimensional Temperature Estimation Using Diagnostic Ultrasound." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 45 (4): 1088–99. <https://doi.org/10.1109/58.710592>.

- Song, Y. G., Chen, G. Z., and Song, Y. L. 1984. "The Free Thigh Flap: A New Free Flap Concept Based on the Septocutaneous Artery. Br. J. Plast. Surg. 37: 149, 1984.No Title." *British Journal of Plastic Surgery* 37 (149).
- Souchon, Rémi, Olivier Rouvière, Albert Gelet, Valérie Detti, Seshadri Srinivasan, Jonathan Ophir, and Jean Yves Chapelon. 2003. "Visualisation of HIFU Lesions Using Elastography of the Human Prostate in Vivo: Preliminary Results." *Ultrasound in Medicine and Biology* 29 (7): 1007–15. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(03\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(03)00065-6).
- Straube, W. L., and R. Martin Arthur. 1994a. "Theoretical Estimation of the Temperature Dependence of Backscattered Ultrasonic Power for Noninvasive Thermometry." *Ultrasound in Medicine and Biology* 20 (9): 915–22. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0301-5629(94)90051-5).
- Straube, W L, and R Martin Arthur. 1994b. "Theoretical Estimation of the Temperature Dependence of Backscattered Ultrasonic Power for Noninvasive Thermometry." *Ultrasound in Medicine and Biology* 20 (9): 915–22. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0301-5629(94)90051-5).
- Sugimoto, T, S Ueha, and K Itoh. 1990. "Tissue Hardness Measurement Using the Radiation Force of Focused Ultrasound." In *IEEE Symposium on Ultrasonics*, 1377–80 vol.3. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.1990.171591>.
- Takahashi, Hirokazu, Naofumi Ono, Yuichiro Eguchi, Takahisa Eguchi, Yoichiro Kitajima, Yasunori Kawaguchi, Shunya Nakashita, et al. 2010. "Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for Fibrosis Staging of Chronic Liver Disease: A Pilot Study." *Liver International* 30 (4): 538–45. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02130.x>.
- Tardoski, Sophie, Evelyne Gineyts, Jacqueline Ngo, Anthony Kocot, Philippe Clézardin, and David Melodelima. 2015. "Low-Intensity Ultrasound Promotes Clathrin-Dependent Endocytosis for Drug Penetration into Tumor Cells." *Ultrasound in Medicine and Biology* 41 (10): 2740–54. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.06.006>.
- Tardoski, Sophie, Jacqueline Ngo, Evelyne Gineyts, Jean Paul Roux, Philippe Clézardin, and David Melodelima. 2015. "Low-Intensity Continuous Ultrasound Triggers Effective Bisphosphonate Anticancer Activity in Breast Cancer." *Scientific Reports* 5 (September): 1–15. <https://doi.org/10.1038/srep16354>.
- Trobaugh, Jason W., R. Martin Arthur, William L. Straube, and Eduardo G. Moros. 2008. "A Simulation Model for Ultrasonic Temperature Imaging Using Change in Backscattered Energy." *Ultrasound in Medicine and Biology* 34 (2): 289–98. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.015>.
- Vincenot, Jeremy. 2006. "Transducteurs Toriques Peropératoires Extracorporels Destinés Au Traitement Des Tumeurs Hépatiques et Pancréatiques Par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité." Université Lyon I.
- Vincenot, Jeremy, David Melodelima, Françoise Chavrier, Alexandre Vignot, Anthony Kocot, and Jean Yves Chapelon. 2013. "Electronic Beam Steering Used with a Toroidal HIFU Transducer Substantially Increases the Coagulated Volume." *Ultrasound in Medicine and Biology* 39 (7): 1241–54. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.019>.
- Vos, H J, B M van Dalen, J G Bosch, A F W van der Steen, and N de Jong. 2015. "Myocardial Passive Shear Wave Detection." In *2015 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 1–4. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2015.0152>.
- Wagner, Robert F., David G. Brown, and Timothy J. Hall. 1990. "Describing Small-Scale Structure in Random Media Using Pulse-Echo Ultrasound." *Journal of the Acoustical Society of America* 87 (1): 179–92. <https://doi.org/10.1121/1.399283>.

- Worthington, A E, J Trachtenberg, and M D Sherar. 2002. "Ultrasound Properties of Human Prostate Tissue during Heating." *Ultrasound in Medicine & Biology* 28 (10): 1311–18. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(02\)00577-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-5629(02)00577-X).
- Wu, Yun Zi, Bin Li, Tao Wang, Shuang Jia Wang, and Yan Ming Zhou. 2011. "Radiofrequency Ablation Vs Hepatic Resection for Solitary Colorectal Liver Metastasis: A Meta-Analysis." *World Journal of Gastroenterology* 17 (36): 4143–48. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i36.4143>.
- Yamakoshi, Yoshiki, Jun Sato, Takuso Sato, and Tetsuya Asahina. 2015. "Ultrasonic Imaging of the Internal Vibration of Soft Tissue under Forced Vibration View Online : <https://doi.org/10.1121/1.2025806> View Table of Contents : <https://asa.scitation.org/toc/jas/84/S1> Published by the Acoustical Society of America Quantifying " 139 (1988): 138–39. <https://doi.org/10.1121/1.2025806>.
- Yan, Sijing, Min Lu, Xiaoya Ding, Fei Chen, Xuemei He, Chunyan Xu, Hang Zhou, Qi Wang, Lan Hao, and Jianzhong Zou. 2016. "HematoPorphyrin Monomethyl Ether Polymer Contrast Agent for Ultrasound/Photoacoustic Dual-Modality Imaging-Guided Synergistic High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Therapy." *Scientific Reports* 6 (July): 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep31833>.
- Zderic, Vesna, Amid Keshavarzi, Marilee A. Andrew, Shahram Vaezy, and Roy W. Martin. 2004. "Attenuation of Porcine Tissues in Vivo after High-Intensity Ultrasound Treatment." *Ultrasound in Medicine and Biology* 30 (1): 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.09.003>.
- Zorgani, Ali. 2016. "Passive Elastography : Tomography and Mechanical Characterization of Biological Tissue." Université Lyon I.

Chapitre 4 : Évaluation de l'atténuation ultrasonore des tumeurs hépatiques humaines et de ses effets potentiels sur les traitements par HIFU

4.1 Introduction

Il existe deux formes principales de cancers du foie : les tumeurs hépatiques primaires (principalement les carcinomes hépatocellulaires – CHC) et les métastases hépatiques, provenant essentiellement de tumeurs gastro-intestinales (J.Ferlay 2013). En 2018, on comptait approximativement 840 000 nouveaux cas de tumeurs hépatiques primaires dans le monde pour 780 000 décès ce qui en fait le 3ème cancer le plus mortel à l'échelle mondiale. Les tumeurs primaires hépatiques se développent préférentiellement dans des foies pathologiques (hépatites virales, alcoolisme et obésité). Les traitements existants font intervenir des stratégies multiples, incluant des transplantations hépatiques, des traitements locaux (résection, ablation), et des thérapies ciblées. Malgré cela, à l'heure actuelle, seulement 25% des patients peuvent être candidats aux traitements curatifs.

Le second cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale en 2018 était le cancer colorectal (environ 1 033 000, soit 6% des cas). Presque la moitié de ces patients développeront des métastases hépatiques au cours de leur maladie. Quel que soit le traitement, la survie à 5 ans est de seulement 10% et la chirurgie demeure le seul traitement potentiellement curatif (Nordlinger et al. 2013). Cependant, seulement 10 à 20% des patients sont éligibles à la chirurgie (Pawlik and Vauthey 2008). Certains traitements impliquant des destructions localisées, comme l'ablation par radiofréquence (RFA), ont été utilisées pour augmenter le nombre de patients traités avec une visée curative. Cependant, la RFA est influencée par la perfusion sanguine ce qui rend le traitement des tumeurs juxta-vasculaire difficile voire impossible, de plus il est nécessaire d'implanter une électrode dans le parenchyme hépatique et le volume de traitement est limité. Plusieurs études rapportent un taux de récurrence local d'environ 25% [(Wu et al. 2011), (van Amerongen et al. 2017)].

Bien que de nombreuses recherches à l'échelle mondiale, le foie demeure un organe particulièrement difficile à traiter par HIFU, en raison des effets combinés du mouvement induit par la respiration, la forte absorption du milieu osseux (cage thoracique) et les aberrations de propagations induites par ce même milieu (Diana et al. 2016). Malgré que le carcinome hépatocellulaire et les métastases hépatiques exigent des protocoles d'analyses et d'étude totalement différents et indépendants, Il est courant de considérer qu'un traitement par HIFU soit similaire pour ces deux pathologies [(Li et al. 2004) (Kennedy 2005) (Aubry et al. 2013)]. Dans certaines études, la puissance acoustique est déterminée en émettant séquentiellement des impulsions acoustiques relativement courts de 2 à 3 s, en augmentant la puissance jusqu'à voir apparaître une région hyperechogène sur l'imagerie échographique (Leslie et al. 2012). L'hyperéchogénéicité produite par les HIFU est liée à l'ébullition produite et considérée comme un indicateur fiable que la puissance délivrée est suffisante pour traiter. Les puissances de traitement peuvent varier de 170 à 350 W_{ac} sans qu'un lien soit fait entre les tissus (tumeurs primaires ou secondaires) et ces variations importantes. Pourtant il s'agit de tissus différents se développant également dans des organes plus ou moins pathologiques. Les caractéristiques acoustiques des tumeurs hépatiques primaires et secondaires sont donc inévitablement différentes, ce qui pourrait expliquer la nécessité d'appliquer des paramètres de traitement différents pour chacune des pathologies. En particulier, l'atténuation est un paramètre critique, puisqu'il décrit l'absorption d'énergie de l'onde acoustique vers le tissu (l'absorption représentant 80 à 90% de

l'atténuation acoustique). La valeur moyenne d'atténuation des tissus hépatiques sains rapportées par plusieurs études est de $0.71 \pm 0.39 \text{ dB.cm}^{-1}$ [(Duck, 1990) (Kuc and Taylor 1982) (Goss, Frizzell, and Dunn 1979)] à 1 MHz. Cependant, à notre connaissance, peu voire aucune mesure d'atténuation n'a été communiquées dans les tumeurs hépatiques ou dans le foie environnant, qui lui aussi peut être très différent d'une pathologie à l'autre si l'on compare un tissu cirrhotique autour d'une tumeur primaire et un au tissu hépatique sain autour d'une métastase.

Dans cette étude, les coefficients d'atténuation de tumeurs primaires et secondaires, ainsi que du tissu environnant ont été évaluées dans des tissus humains obtenus directement après hépatectomie. Des simulations numériques ont ensuite été réalisées dans le but d'évaluer l'impact de ces valeurs sur un traitement par HIFU.

4.2 Matériel et méthodes

4.2.1 Mesures acoustiques

Les expériences étaient réalisées au Centre Léon Bérard dans des tissus hépatiques humains (tumeurs primaires et secondaires ainsi que le foie environnant) après obtention du consentement éclairé des patients. Les échantillons humains proviennent de patients atteints de tumeurs du foie résécables ayant subi des hépatectomies standard. Dans ces conditions une partie importante du foie est retirée, en plus de la tumeur car la résection était réalisée de manière segmentaire ce qui permettait de faire des mesures dans les deux tissus.

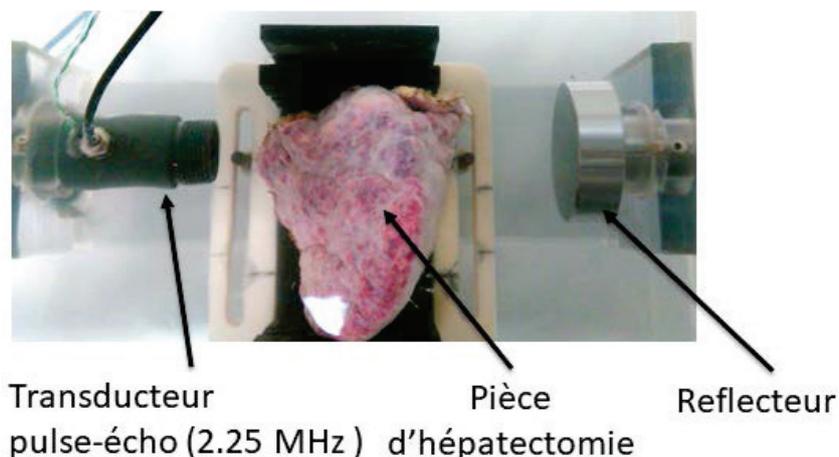


Figure IV-1 Dispositif expérimental. Le transducteur fonctionnant en pulse-écho était aligné en face d'un réflecteur. La pièce d'hépatectomie était disposée sur un porte-échantillon dédié entre le transducteur et le réflecteur. L'ensemble était plongé dans une cuve d'eau dégazée thermostatée à 37°C.

L'atténuation et la vitesse des ultrasons dans les tissus étaient mesurées grâce à un dispositif d'acquisition fonctionnant en pulse-écho (Figure IV-1). Un transducteur plan de 13mm de diamètre actif et fonctionnant à une fréquence centrale de 2.25MHz était utilisé pour réaliser des mesures aux fréquences typiques des traitements HIFU hépatiques (1-3 MHz). Le transducteur était aligné avec un réflecteur acoustique en aluminium. Le transducteur et le réflecteur étaient séparés par une distance de 100mm au moyen d'un support spécifiquement développé au laboratoire. Le dispositif était disposé dans une cuve d'eau dégazée chauffée à $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Le transducteur pouvait être déplacé

linéairement selon un axe orthogonal à l'axe acoustique. Tous les 5 millimètres de déplacement, une série de 32 impulsions étaient émises. Pour chaque mesure acoustique, deux jeux de données étaient nécessaires : un jeu de référence acquis dans l'eau et un autre acquis dans le tissu. Le jeu de référence était issu d'un enregistrement des impulsions ultrasonores se propageant uniquement dans l'eau le second était acquis de la même manière en intercalant l'échantillon à analyser entre le transducteur et le réflecteur. Les signaux étaient enregistrés au moyen d'un oscilloscope (WaveJet324, Lecroy) et analysés par un programme développé spécifiquement sous Matlab (Matlab 2007b, The MathWorks Inc.). Une fois le tissu positionné dans son porte-échantillon dédié, une image échographique était acquise avec une sonde linéaire fonctionnant à 12MHz BK (Modèle 8811, BK Medical) positionnée le long de l'axe acoustique du transducteur avec pour objectif de pouvoir mesurer l'épaisseur de l'échantillon et de la tumeur.

Pour mesurer la vitesse des ultrasons dans le foie, le programme permettait de relever la différence de temps de vol entre les deux impulsions (décalage temporel noté Δt) acquises avec et sans le tissu. La vitesse des ultrasons dans le foie, c_L était calculée avec l'équation 1 (Lubbers and Graaff 1998):

$$c_L = \frac{c_w}{1 + \Delta t_L \frac{c_w}{2d_L}} \quad \text{Equation IV-1}$$

Où d_L est l'épaisseur de l'échantillon, c_w la vitesse des ultrasons dans l'eau et Δt_L est la différence de temps de vol mesurée. La vitesse des ultrasons dans la tumeur, c_t , était calculée grâce à l'équation 2 dérivée de l'équation 1 :

$$c_t = \frac{2d_T}{\Delta t_T - \frac{2d_w}{c_w} - \frac{2(d_L - d_T)}{c_L}} \quad \text{Equation IV-2}$$

Où d_T est l'épaisseur de la tumeur, c_L est la vitesse des ultrasons dans le foie et Δt_T est la différence de temps de vol mesurée dans la tumeur.

Les coefficients d'atténuation étaient calculés en calculant la transformée de Fourier du signal temporel correspondant aux impulsions réfléchies avec et sans échantillon. Le coefficient d'atténuation α , en dB.cm^{-1} était calculé à partir de la différence du logarithme des transformées de Fourier, en utilisant l'équation 3 pour le foie et l'équation 4 pour la tumeur (Lubbers and Graaff 1998):

$$\alpha_L(f) = -\frac{20}{2d_L} \log_{10} \frac{A_L(f)}{A_w(f)} \quad \text{Equation IV- 3}$$

$$\alpha_T(f) = -\frac{20}{2d_T} \left[2\alpha_L d_L + \log_{10} \frac{A_T(f)}{A_w(f)} \right] \quad \text{Equation IV- 4}$$

Où $A_L(f)$ est l'amplitude du signal fréquentiel dans le foie, f est la fréquence, $A_T(f)$ est l'amplitude du signal fréquentiel dans la tumeur et $A_w(f)$ est l'amplitude du signal fréquentiel dans l'eau. Le coefficient d'atténuation α varie en fonction de la fréquence suivant l'équation 5.

$$\alpha(f) = a f^b \quad \text{Equation IV-5}$$

Où le coefficient a s'exprime en $\text{dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-b}$, f est la fréquence en MHz, et le coefficient b est sans dimension. Une régression polynômiale permettait de calculer les coefficients a et b . La qualité de la régression était déterminée par le coefficient de détermination R^2 . Une analyse statistique a été réalisée avec un test de Student à deux échantillons en fixant la significativité à 0,05.

4.2.2 Simulations des traitements HIFU

Des simulations numériques ont été réalisées à partir des données obtenues grâce aux expériences décrites ci-dessus afin de simuler les différences entre des traitements par HIFU de tumeurs hépatiques primaires ou secondaires. Ces données étaient utilisées dans un outil de modélisation 3D par différences finies [(Vincenot et al. 2013) (Chavrier et al. 2000) (Curiel et al. 2004)]. Les simulations portaient sur un transducteur HIFU mono-élément sphérique d'un rayon de courbure de 7cm fonctionnant à une fréquence de travail de 1MHz. Le champ de pression était calculé utilisant l'intégrale de Rayleigh et les hypothèses de O'Neil (O'Neil 1949), à savoir que l'amplitude et la phase de la vitesse sont supposés constants sur la totalité de la surface du transducteur, et l'amplitude est supposée assez faible pour éviter les phénomènes de cavitation et les phénomènes non-linéaires. Le transducteur est numériquement divisé en sources élémentaires dont les dimensions sont inférieures à une demi-longueur d'onde et la pression totale en chaque point de la zone d'étude est le résultat de la contribution de chaque source élémentaire.

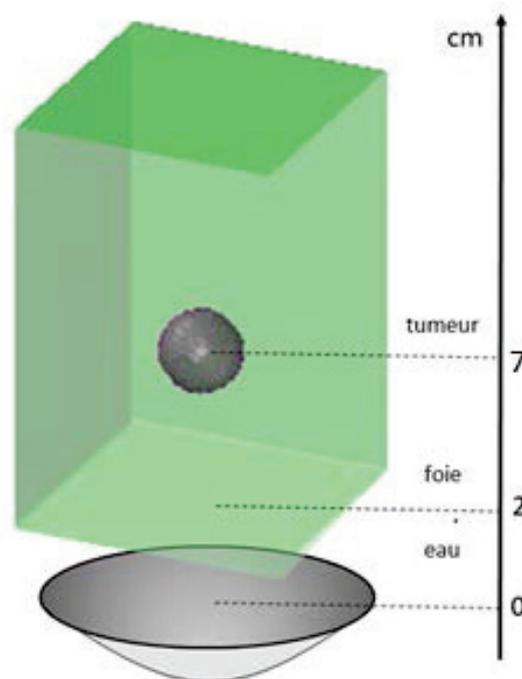


Figure IV-2 Schéma de la configuration de simulation. Un transducteur sphérique HIFU est simulé pour traiter une tumeur

Dans toutes les simulations, l'origine du système de coordonnées était fixée au centre du transducteur. Les limites des axes x, y et z étaient (-35 mm, 35 mm), (-35 mm, 35 mm) et (20 mm, 200 mm) respectivement (Figure IV-2). Ces valeurs ont été utilisées pour s'assurer qu'il n'y ait pas d'effet de bord affectant le phénomène de diffusion thermique ni l'interprétation des résultats. Le pas d'échantillonnage spatial était de 0,8 mm. La lésion thermique était simulée en utilisant un modèle (Chavrier et al. 2000) basé sur la résolution de la bio-heat transfer equation (BHTE) dans des conditions *in vivo*. La BHTE était calculée selon l'équation 6.

$$\rho_t C_t \frac{\partial T}{\partial t} = k \Delta T - \omega_b C_b (T - T_b) + Q \quad \text{Equation IV-6}$$

Avec T la température du tissu, Q l'énergie déposée par l'onde acoustique en $W.cm^{-3}$, ρ_t la masse volumique du tissu en $kg.m^{-3}$, c la célérité de l'onde en $m.s^{-1}$, k la conductivité thermique en $W.m^{-1}.K^{-1}$, ω_s le taux de perfusion sanguine en $kg.s^{-1}$, c_s la chaleur spécifique du sang en $J.kg^{-1}.K^{-1}$ et T_s la température du sang ($37^\circ C$). L'énergie acoustique Q absorbée par le tissu était calculée avec l'équation 7.

$$Q = \frac{P^2}{2Z} \quad \text{Equation IV-7}$$

Où P est la pression acoustique calculée avec l'intégrale de Rayleigh et Z l'impédance acoustique du tissu. La pression et la température étaient calculées avec le même système de coordonnées cartésiennes. La puissance acoustique utilisée était de 12,5W afin de permettre une ablation à 50 mm de profondeur dans le tissu. Le pas de temps pour calculer la température était de 0,2 s selon une méthode par différences finies (Chato, 1990). Les paramètres (Duck, 1990) utilisés par la simulation numérique sont décrits dans le tableau 1. La vitesse des ultrasons et l'absorption acoustique ont été ajustées en fonction des valeurs expérimentales mesurées. Les simulations étaient réalisées en utilisant les valeurs d'atténuation du foie et de la tumeur mesurée sur chaque patient. Deux simulations supplémentaires étaient réalisées en utilisant les valeurs moyennes d'atténuation et de vitesse des ultrasons mesurées dans les cas d'une tumeur primaire et d'une tumeur secondaire. Pour des facilités de comparaison, la géométrie de la tumeur était définie comme une sphère de 2 cm de diamètre localisé à 5 cm de profondeur dans le tissu hépatique, soit à 7 cm du transducteur.

Paramètre	Valeur <i>In vivo</i>
Température initiale des tissus	37°C
Masse volumique	1060 kg.m ⁻³
Chaleur spécifique	3700 J.kg ⁻¹ .°C ⁻¹
Conductivité thermique	0.5 W.m ⁻¹ .°C ⁻¹
Coefficient de perfusion	30 kg.m ⁻³ .s ⁻¹

Table 1. Paramètres acoustiques et thermiques affectés aux tissus dans le cadre de la simulation du traitement HIFU.

Finalement, la notion de temps équivalent à 43°C (CEM_{43}) était utilisé pour estimer numériquement les dommages induits par l'exposition aux HIFU dans le foie selon l'équation 8 [29].

$$CEM_{43} = \int_0^t R^{43-T} dt \quad \text{Equation IV-8}$$

où T est la température en degrés Celsius, t est le temps en minutes, R est une fonction binaire de la température ($R = 0.5$ pour $T > 43^\circ C$, et $R = 0.25$ pour $T < 43^\circ C$) [29]. Sur cette échelle, le seuil de CEM_{43} produisant une lésion irréversible des tissus a été défini à 240 minutes [22, 30]. En reconstituant une cartographie 3D des doses thermiques reçues par chaque élément de volume, la forme des lésions irréversibles dans les tissus est prévisible. Cette relation entre le temps de traitement, la température et les dommages tissulaires donne une bonne approximation des effets thermiques des ultrasons dans les tissus biologiques. Le modèle numérique était implémenté en C++ et la visualisation de la pression, de la température et du temps équivalent à 43°C se fait au moyen d'une interface graphique développée en Matlab (MATLAB 2007b, The Mathworks Inc.).

La modélisation de référence était celle réalisée dans du foie sain car la plupart des études sur les HIFU se basent sur des essais *in vitro* et *in vivo* réalisées sur des tissus hépatiques non pathologiques [(Carling et al. 2019) (Bour et al. 2017) (Ramaekers et al. 2016) (D. Melodelima et al. 2009)]. Si des différences apparaissaient entre un traitement HIFU dans du foie sain et dans les tumeurs hépatiques

les simulations visaient alors à estimer les compensations de puissance nécessaire pour obtenir la même ablation quel que soit le tissu ciblé. Il aurait également été possible de faire varier le temps d'exposition, mais changer le temps d'exposition pourrait induire des effets supplémentaires dues à la conduction thermique et à la perfusion tissulaire.

4.3 Résultats

4.3.1 Mesures acoustiques

Au total, 20 mesures ont été réalisées dans des échantillons humains issus d'hépatectomies. Dans sept cas, les foies contenaient une tumeur primaire. Dans Treize cas, ils contenaient une tumeur secondaire. La Figure IV-3 montre la variation du coefficient d'atténuation dans les différents tissus hépatiques étudiés. L'atténuation dans les tumeurs secondaires (métastases hépatiques) était significativement plus importante que dans tous les autres tissus. Les tissus hépatiques contenant une tumeur secondaire avaient un coefficient d'atténuation proche de celle des tissus hépatiques sains. Dans cette configuration de traitement, la zone ciblée (tumeur secondaire) représente donc un milieu absorbant beaucoup plus fortement les ultrasons que les tissus hépatiques environnant. Au contraire, les tumeurs primaires présentaient une atténuation plus importante dans les tissus hépatiques environnant mais également que le foie sain. Il en résulte que l'énergie acoustique est préférentiellement absorbée dans un foie environnant la tumeur primaire. Les deux situations sont donc complètement différentes selon que le traitement HIFU concerne une tumeur primaire ou secondaire.

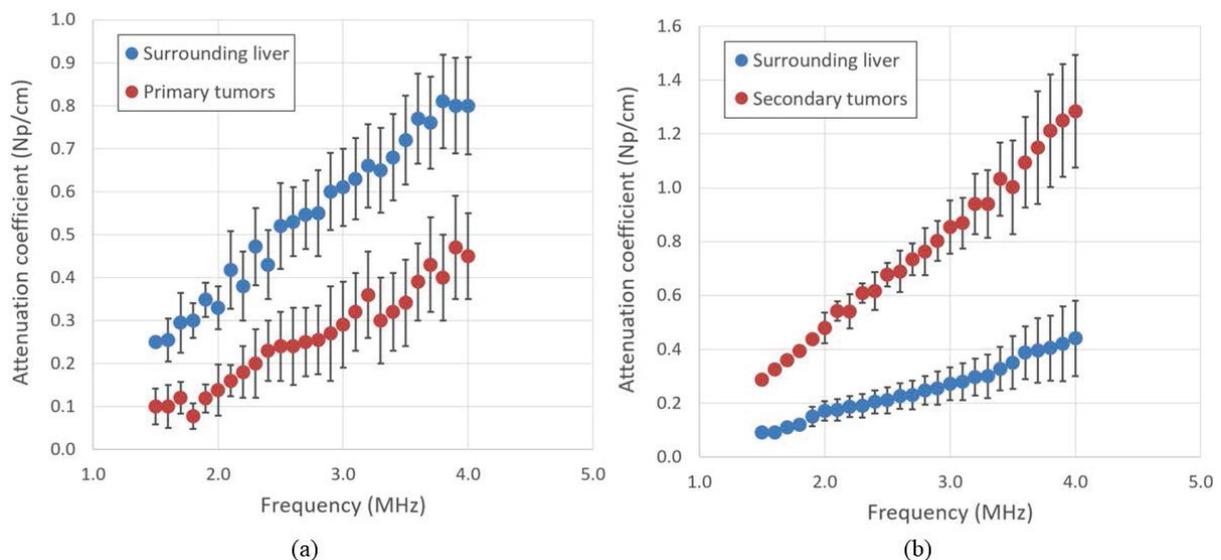


Figure IV-3 Atténuation en fonction de la fréquence dans le cas (a) de tissus hépatiques contenant une tumeur primaire et (b) de tissus hépatiques contenant une tumeur secondaire (b).

Le tableau 2 montre la vitesse du son dans les tissus, ainsi que les coefficients d'atténuation α et de non-linéarité fréquentielle b et le coefficient de détermination R^2 pour l'ensemble des tissus étudiés. Concernant les valeurs d'atténuation les valeurs reprennent les interprétations précédentes. Concernant la vitesse des ultrasons il n'apparaît pas de différences significatives entre les différents tissus étudiés.

Tissu	Coefficient a ($\text{Np.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$)	Coefficient b	Coefficient de determination R^2	Vitesse des ultrasons (m.s^{-1})
Tumeur primaire	0.10 ± 0.03	1.47 ± 0.24	0.87	1568 ± 9
Foie contenant une tumeur primaire	0.16 ± 0.07	1.33 ± 0.10	0.99	1565 ± 15
Tumeur secondaire	0.20 ± 0.04	1.38 ± 0.19	0.96	1571 ± 25
Foie contenant une tumeur secondaire	0.07 ± 0.02	1.30 ± 0.29	0.95	1585 ± 19

Tableau 54 : Valeurs des coefficients d'atténuation ($\alpha = af^b$) et de la vitesse des ultrasons dans les différents tissus étudiés à une température de $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

4.3.2 Simulation des traitements HIFU

Les Figures IV-4a, IV-5b et IV-5c montrent le temps équivalent à 43°C obtenus lorsque l'insonification est produite dans un foie homogène sain (Figure IV-4a), dans un foie de cirrhose contenant une tumeur primaire dont la position est indiquée par le cercle violet (Figure IV-4b) et dans un foie contenant une tumeur secondaire dont la position est indiquée par le cercle violet (Figure IV-4c). Les valeurs moyennes d'atténuation présentées dans le tableau 2 ont été utilisées. Les mêmes paramètres de traitement ont été appliqués pour chaque configuration, à savoir une puissance acoustique de 12,5 watts durant 10 secondes. Les dimensions des lésions sont indiquées sur les figures. Compte tenu des différences d'atténuation la lésion est plus grande dans un foie contenant une tumeur secondaire car l'atténuation est beaucoup plus importante dans la zone tumorale que la lésion de référence dans le foie sain. De la même manière comme l'atténuation est plus importante dans le foie entourant une tumeur primaire la lésion produite dans la tumeur est plus petite que celle produite dans un foie sain. Les Figures IV-4d, IV-4e et IV-4f montrent les températures atteintes à la fin de l'insonification lorsque celle-ci était produite dans un foie homogène sain (Figure IV-4d), dans un foie de cirrhose contenant une tumeur primaire dont la position est indiquée par le cercle violet (Figure IV-4e) et dans un foie contenant une tumeur secondaire dont la position est indiquée par le cercle violet (Figure IV-4f). Pour les mêmes raisons que précédemment, il apparaît comme attendu que la température est plus importante dans les tumeurs secondaires que dans le foie sain et moins importante dans les tumeurs primaires que dans le foie sain.

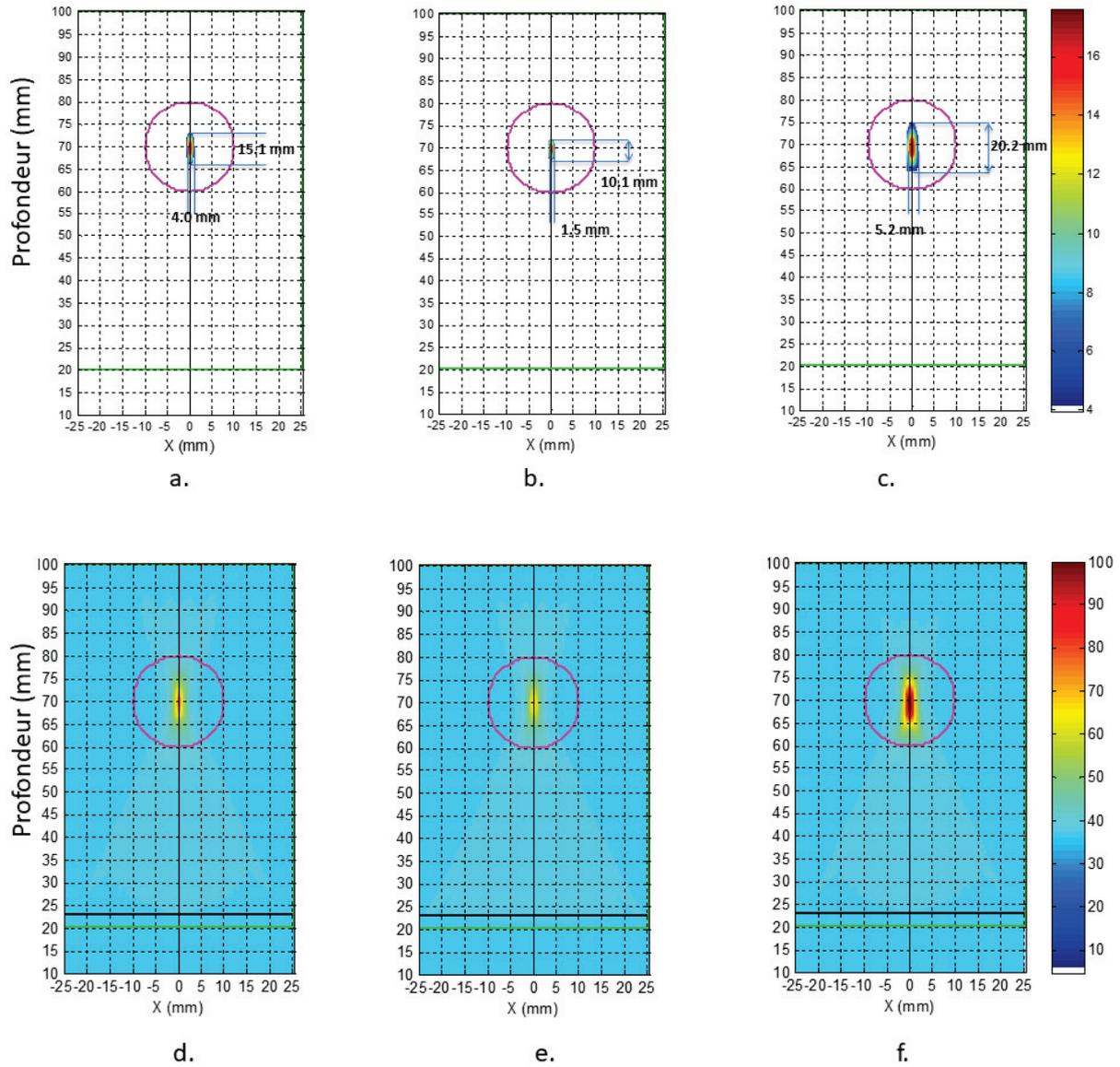


Figure IV-4 Temps équivalent à 43°C après 10 s de traitement (puissance acoustique de 12.5 W), (a) dans un foie sain, (b) dans un foie contenant une tumeur primaire et (c) dans un foie contenant une tumeur secondaire. Température correspondante dans un foie sain (d), un foie cirrhotique contenant une tumeur primaire (e) et dans un foie contenant une tumeur secondaire (f).

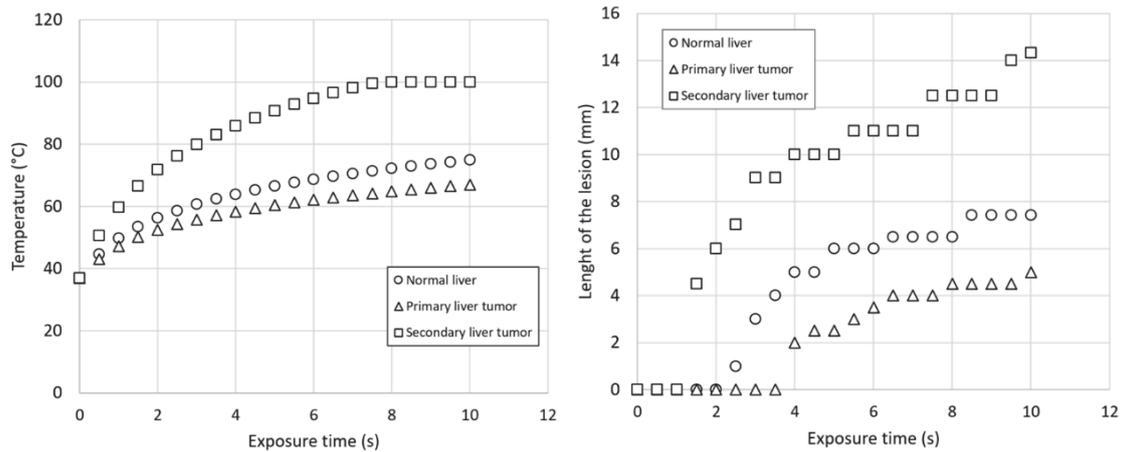


Figure IV-5 Evolution de la température au point focal en fonction du temps dans un foie sain (points noirs), une tumeur primaire (points rouges) et une tumeur secondaire (points bleus) avec les mêmes paramètres de traitement : Puissance acoustique de 12,5 W durant 10 secondes.

La figure IV-5 montre l'évolution de la température au point focal en fonction du temps pour un foie sain, un foie contenant une tumeur primaire et un foie contenant une tumeur secondaire en utilisant les mêmes paramètres de traitement ($12,5 W_{ac}$ durant 10 secondes). L'évolution temporelle et les valeurs atteintes diffèrent pour chaque cas, comme attendu d'après les mesures d'atténuation réalisées. Après 10 secondes de traitement la température dans la métastase est de 100°C , de 75°C dans le foie sain et de 68°C dans la tumeur primaire.

Un ajustement des puissances acoustiques a été simulé pour obtenir les mêmes élévations de température et donc les mêmes lésions dans ces trois configurations de traitement présentant des atténuations totalement différentes. Le foie sain restant la référence l'ajustement a concerné la configuration d'un foie contenant une tumeur primaire et celle d'un foie contenant une tumeur secondaire. La puissance acoustique trouvée comme la plus adaptée était de 6,9 W pour les tumeurs secondaires et de 15,7 W pour les tumeurs primaires. Les Figures IV-6a, IV-6b et IV-6c montrent le temps équivalent à 43°C obtenus lorsque l'insonification est produite dans un foie homogène sain (Figure IV-6a), dans un foie de cirrhose contenant une tumeur primaire dont la position est indiquée par le cercle violet (Figure IV-6b) et dans un foie contenant une tumeur secondaire dont la position est indiquée par le cercle violet (Figure IV-6c). Le temps d'exposition était de 10s dans chaque cas et les dimensions des lésions sont alors beaucoup plus proches. Les Figures IV-6d, IV-6e et IV-6f montrent les températures atteintes à la fin de l'insonification lorsque celle-ci était produite dans un foie homogène sain (Figure IV-6d), dans un foie de cirrhose contenant une tumeur primaire dont la position est indiquée par le cercle violet (Figure IV-6e) et dans un foie contenant une tumeur secondaire dont la position est indiquée par le cercle violet (Figure IV-6f). L'ajustement des paramètres de traitement a permis d'obtenir des températures similaires dans les trois cas.

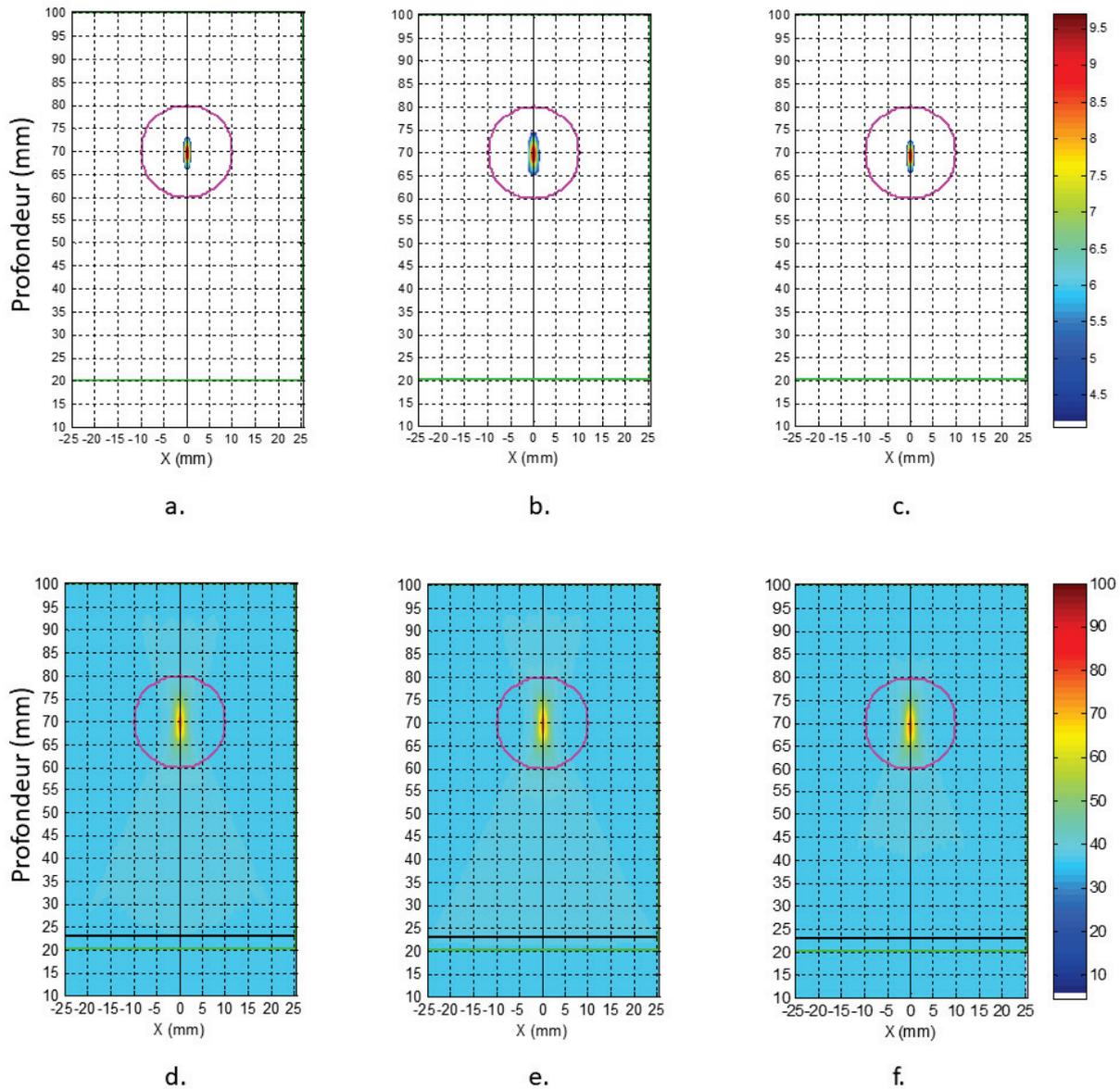


Figure IV-6 Temps équivalent à 43°C après 10 s de traitement, (a) dans un foie sain avec une puissance acoustique de 12,5 W, (b) dans un foie contenant une tumeur primaire avec une puissance acoustique de 15,7 W et (c) dans un foie contenant une tumeur secondaire avec une puissance acoustique de 6,9 W. Température correspondante dans un foie sain (d), un foie cirrhotique contenant une tumeur primaire (e) et dans un foie contenant une tumeur secondaire (f).

La figure IV-7 montre l'évolution de la température au point focal en fonction du temps pour un foie sain, un foie contenant une tumeur primaire et un foie contenant une tumeur secondaire après ajustement de la puissance acoustique. L'évolution temporelle et les valeurs atteintes sont alors les mêmes pour chaque cas.

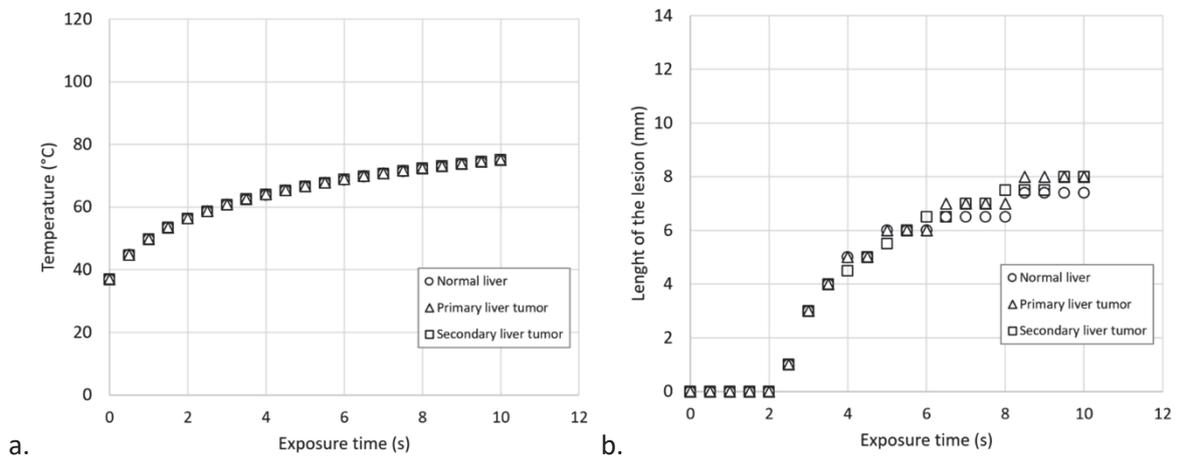


Figure IV-7 Evolution de la température au point focal en fonction du temps dans un foie sain (points noirs), une tumeur primaire (points rouges) et une tumeur secondaire (points bleus) après ajustement de la puissance acoustique : 12,5W pour le foie sain, 15,7W pour les tumeurs primaires et 6,9W pour les tumeurs secondaires.

4.4 Discussion

Un traitement par HIFU des tumeurs hépatiques nécessite de définir de nombreux paramètres, à la fois géométriques et d'activation tels que la fréquence optimale de fonctionnement, les dimensions du transducteur, le nombre d'éléments, la puissance acoustique et le temps d'insonification. Les paramètres de traitement sont déterminés sur la base de simulations numériques puis d'expérimentations *in vitro* et *in vivo*. Le plus souvent l'ensemble de ces validations préalables aux essais cliniques sont conduites sur des tissus sains et homogènes. Certaines expériences *in vivo* peuvent être réalisées, en utilisant par exemple des modèles murins ou des modèles de lapins dans lesquels des tumeurs VX2 sont implantés mais leur anatomie diffère grandement de l'anatomie humaine ce qui rend la transposition difficile. Ainsi, la plupart des études HIFU menés sur le traitement des tumeurs hépatiques humaines primaires et secondaires sont faites avec des paramètres de traitement établis sur du foie sain (Leslie et al. 2012). Dans cette étude nous avons pu évaluer les atténuations de tumeurs hépatiques primaires et secondaires humaines ainsi que dans le foie entourant les zones tumorales. Des différences importantes ont été mesurées, induisant des différences significatives entre les lésions réalisées en comparaison avec celles obtenues dans du foie sain.

En prenant le foie sain pour référence dans le cadre de la définition des paramètres optimaux de traitement, les simulations réalisées dans cette étude ont montré que les lésions produites dans les tumeurs primaires étaient plus petites, tandis qu'elles sont plus volumineuses dans les tumeurs secondaires. En clinique, les études décrivent l'utilisation pour chaque patient de puissances de traitement de plus en plus importantes jusqu'à ce que de l'ébullition apparaisse sur l'imagerie échographique (Leslie et al. 2012). La puissance nécessaire peut être jusqu'à 2,5 fois supérieure à la puissance initiale. Les différences d'atténuation dans les tissus sains et pathologiques peuvent expliquer de telles variations. Une meilleure connaissance de l'atténuation des tissus humains pourrait améliorer la sécurité et l'efficacité des traitements dans le foie en ajustement au mieux la puissance nécessaire. Cette remarque est aussi vraie dans les autres organes. Les mécanismes possiblement responsables de l'atténuation des ondes ultrasonores dans les tissus mous comprennent les forces de frottements visqueux opposées au mouvement périodique des particules présentes, l'inertie produite par le mouvement relatif des éléments structurels tels que les cellules devant leur milieu environnant,

la perte d'énergie due aux phénomènes d'hystérésis et de relaxation (Wells, 1977)(Leslie et al. 2012). Il a aussi été montré que l'atténuation dépend de manière prédominante de la composition macromoléculaire et de la relaxation, et n'est que faiblement conditionnée par la structure du tissu (Wells, 1977). Cela peut expliquer les différences importantes qui ont été observées dans les deux types de tumeurs et le milieu environnant.

Des mesures quantitatives des différents paramètres acoustiques avant et après traitement ultrasonore sont également essentielles pour les simulations utilisées pour déterminer les paramètres nécessaires aux traitements HIFU, notamment pour prévoir la propagation des faisceaux ultrasonores et l'évolution de la température dans les différents tissus. Les résultats présents dans cette étude peuvent être utilisés pour le développement de thérapies HIFU spécifiques aux tumeurs primaires et secondaires dans le foie sans atteindre les tissus intermédiaires, comme la paroi abdominale. Pour la modéliser, des études antérieures prennent pour modèle un milieu à quatre couches principales : la peau, le gras, les muscles et les viscères [(Dickinson 1984) (Ibbini and Cain 1990)]. De la même manière, une étude a investigué cette problématique de manière encore un peu plus fine, en divisant la peau en deux couches correspondant au derme et à l'épiderme respectivement (Moran 1995). Une autre étude assigne à une tumeur murine des valeurs de perfusion différentes pour les régions intérieures et extérieures, dans la mesure où le cœur des lésions est souvent nécrotique tandis que la périphérie est particulièrement perfusée.

La méthode de caractérisation par pulse-écho a été choisie pour notre étude. Cette technique permet non seulement l'évaluation du coefficient d'atténuation mais également de la célérité des ultrasons et l'acquisition de signaux rétrodiffusés par le tissu. Ces derniers signaux rétrodiffusés permettent de remonter à des informations sur la microstructure du tissu (Kemmerer and Oelze 2012) et permet par ailleurs une évaluation précise de l'épaisseur du tissu.

Les coefficients d'atténuation ont été mesurés dans les foies et les tumeurs primaires ou secondaires de 20 patients *ex vivo* immédiatement après résection. Un facteur 2 a pu être observé entre les valeurs des coefficients d'atténuation mesurés dans les tumeurs primaires et secondaires. Les tissus hépatiques contenant les métastases sont généralement considérés comme sains ce que confirme la valeur du coefficient d'atténuation. Inversement un foie cirrhotique présente un coefficient d'atténuation deux fois plus important que le foie sain ce qui rend difficile le dépôt d'énergie dans des tumeurs primaires profondes et moins atténuantes. La cirrhose demeure toutefois une pathologie évolutive, et les valeurs des paramètres acoustiques changent certainement au cours de la maladie et nécessiterait une évaluation plus précise. Cependant, cette valeur est cohérente avec d'autres observations. En effet, l'évolution de la maladie est marquée par l'apparition de fibrose, or il a déjà été rapporté que l'augmentation de la fibrose induisait une augmentation de l'atténuation acoustique des tissus (Lin, Ophir, and Potter 1988).

La bande passante du transducteur utilisé pour la caractérisation était de 2,2 – 4,1MHz. La mesure serait plus fiable avec une bande passante plus large. Cette fréquence a été choisie étant donnée la variabilité de l'épaisseur des échantillons obtenus pouvant mesurer entre 3 et 10 cm d'épaisseur, afin d'éviter les problèmes de pénétrabilité.

L'atténuation est un marqueur de la perte d'énergie de l'onde ultrasonore en fonction de la distance parcourue dans le tissu. Ce paramètre rassemble plusieurs phénomènes : les réflexions spéculaires aux interfaces, la dispersion, la diffusion, et l'absorption, qui est la part de l'énergie transmise au tissu sous forme de chaleur. Dans le but de mieux prédire la formation de lésion générée par HIFU, l'absorption est le paramètre qui nous intéresse spécialement. Le mécanisme principal induisant l'augmentation de température dans le tissu exposé aux ultrasons est le transfert d'énergie par frottement visqueux

opposés au mouvement périodique des particules présentes dans le milieu (Zderic et al. 2004). Les réflexions spéculaires aux interfaces n'ont pas été prises en compte dans le cadre de la simulation. La partie de l'atténuation due à la diffusion a également été négligée devant l'absorption (Pauly and Schwan 1971). Kuc & al. 1980 (Kuc and Taylor 1982) suggère de prendre en considération le décalage de phase au sein du tissu en considérant le milieu biologique comme un filtre à caractériser en phase et en amplitude. Ainsi l'atténuation du milieu peut être interprétée comme la quantité d'énergie transmise de l'onde vers le tissu pour chaque centimètre parcouru par l'onde. En négligeant la diffusion, la dispersion et les phénomènes non-linéaires, l'atténuation et l'absorption peuvent être considérées comme identiques. Cette hypothèse est usuelle dans le cadre des ultrasons thérapeutiques (Pauly and Schwan 1971).

De nombreux paramètres affectant le traitement ont également été négligés dans le cadre de cette étude. Les paramètres thermiques présents dans la BHTE n'ont pas été évalués dans les échantillons étudiés en raison du temps limité durant lequel nous disposons de l'échantillon et de la nécessité de ne pas inciser ou endommager les échantillons pour les études anatomopathologiques qui suivaient. Pour des prédictions plus précises concernant la formation des lésions, la conductivité thermique, la chaleur spécifique, la masse volumique et la perfusion devraient être évalués de la même manière que l'atténuation dans des tissus hépatiques humains à 37°C mais également tout au long du chauffage par HIFU.

4.5 Conclusions sur le chapitre 4

Cette étude a permis d'obtenir des données concernant les coefficients d'atténuation dans des tissus hépatiques pathologiques humains : foies cirrhotiques, tumeurs hépatiques primaires, tumeurs hépatiques secondaires et tissus hépatiques contenant une tumeur secondaire. Les différences d'atténuation entre ces différentes configurations ont un effet important sur les traitements. Globalement les tumeurs hépatiques secondaires présentent une atténuation presque trois fois plus forte que le tissu hépatique environnant ce qui en fait un milieu particulièrement propice pour déposer préférentiellement l'énergie dans le volume pathologique. Inversement les tumeurs hépatiques primaires sont presque deux fois moins atténuantes que les tissus hépatiques environnant ce qui rend le traitement particulièrement compliqué dans une telle configuration pour limiter le dépôt d'énergie dans les tissus non ciblés. Afin d'obtenir une meilleure caractérisation des tissus humains, la prochaine étape de cette étude pourrait être l'évaluation d'autres paramètres tels que le coefficient de non-linéarité, la conductivité thermique et la chaleur spécifique.

4.6 Bibliographie du chapitre 4

- Amerongen, Martinus J. van, Sjoerd F.M. Jenniskens, Peter B. van den Boezem, Jurgen J. Fütterer, and Johannes H.W. de Wilt. 2017. "Radiofrequency Ablation Compared to Surgical Resection for Curative Treatment of Patients with Colorectal Liver Metastases – a Meta-Analysis." *Hpb* 19 (9): 749–56. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.05.011>.
- Arnal, Bastien, Mathieu Pernot, and Mickael Tanter. 2011a. "Monitoring of Thermal Therapy Based on Shear Modulus Changes: I. Shear Wave Thermometry." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 58 (2): 369–78. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1814>.
- . 2011b. "Monitoring of Thermal Therapy Based on Shear Modulus Changes: II. Shear Wave Imaging of Thermal Lesions." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 58 (8): 1603–11. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1987>.
- Aubry, Jean-Francois, Kim Butts Pauly, Chrit Moonen, Gail Ter Haar, Mario Ries, Rares Salomir, Sham Sokka, et al. 2013. "The Road to Clinical Use of High-Intensity Focused Ultrasound for Liver Cancer: Technical and Clinical Consensus Current Overview and Unmet Clinical Need for Treating Cancer in and of the Liver." *Journal of Therapeutic Ultrasound* 1: 1. <https://doi.org/10.1186/2050-5736-1-13>.
- Baldeweck, T., P. Laugier, G. Berger, and A. Herment. 1995. "Application of Autoregressive Spectral Analysis for Ultrasound Attenuation Estimation: Interest in Highly Attenuating Medium." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 42 (1): 99–110. <https://doi.org/10.1109/58.368307>.
- Bamber, J.C., and C.R. Hill. 1979. "Ultrasonic Attenuation and Propagation Speed in Mammalian Tissues as a Function of Temperature." *Ultrasound in Medicine & Biology* 5 (2): 149–57. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(79\)90083-8](https://doi.org/10.1016/0301-5629(79)90083-8).
- Bayat, Mahdi. 2015. "HHS Public Access." *IEEE Trans Biomed Eng.* 62 (2): 450–57. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2358075>.
- Bayat, Mahdi, John R. Ballard, and Emad S. Ebbini. 2017. "Ultrasound Thermography: A New Temperature Reconstruction Model and in Vivo Results." *AIP Conference Proceedings* 1821 (March). <https://doi.org/10.1063/1.4977628>.
- Benech, N., J. Brum, S. Catheline, T. Gallot, and C. Negreira. 2013a. "Near-Field Effects in Green's Function Retrieval from Cross-Correlation of Elastic Fields: Experimental Study with Application to Elastography." *The Journal of the Acoustical Society of America* 133 (5): 2755–66. <https://doi.org/10.1121/1.4795771>.
- Benech, N, J Brum, Stefan Catheline, T Gallot, and C Negreira. 2013b. "Near-Field Effects in Green's Function Retrieval from Cross-Correlation of Elastic Fields: Experimental Study with Application to Elastography." *The Journal of the Acoustical Society of America* 133 (5): 2755–66. <https://doi.org/10.1121/1.4795771>.
- Bercoff, J, M Tanter, and Mathias Fink. 2004. "Supersonic Shear Imaging: A New Technique for Soft Tissue Elasticity Mapping." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 51 (4): 396–409. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2004.1295425>.
- Berger. 1987. "OPTIMAL PRECISION IN ULTRASOUND ATTENUATION ESTIMATION AND APPLICATION TO THE DETECTION OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY CARRIERS." *Tetrahedron Letters* 28 (44): 5241–44.

- Bour, Pierre, Fabrice Marquet, Valéry Ozenne, Solenn Toupin, Erik Dumont, Jean François Aubry, Matthieu Lepetit-Coiffe, and Bruno Quesson. 2017. "Real-Time Monitoring of Tissue Displacement and Temperature Changes during MR-Guided High Intensity Focused Ultrasound." *Magnetic Resonance in Medicine* 78 (5): 1911–21. <https://doi.org/10.1002/mrm.26588>.
- Brum, J., Stefan Catheline, N. Benech, and C. Negreira. 2008. "Shear Elasticity Estimation from Surface Wave: The Time Reversal Approach." *The Journal of the Acoustical Society of America* 124 (6): 3377–80. <https://doi.org/10.1121/1.2998769>.
- Bush, N. L., I. Rivens, G. R. ter Haar, and J. C. Bamber. 1993. "Acoustic Properties of Lesions Generated with an Ultrasound Therapy System." *Ultrasound in Medicine and Biology* 19 (9): 789–801. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(93\)90095-6](https://doi.org/10.1016/0301-5629(93)90095-6).
- Carling, Ulrik, Leonid Barkhatov, Henrik M. Reims, Tryggve Storås, Frederic Courivaud, Airazat M. Kazaryan, Per Steinar Halvorsen, Eric Dorenberg, Bjørn Edwin, and Per Kristian Hol. 2019. "Can We Ablate Liver Lesions Close to Large Portal and Hepatic Veins with MR-Guided HIFU? An Experimental Study in a Porcine Model." *European Radiology*, 5013–21. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5996-8>.
- Catheline, S., N. Benech, J. Brum, and C. Negreira. 2008. "Time Reversal of Elastic Waves in Soft Solids." *Physical Review Letters* 100 (6): 1–4. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.064301>.
- Catheline, S., R. Souchon, M. Rupin, J. Brum, A. H. Dinh, and J. Y. Chapelon. 2013. "Tomography from Diffuse Waves: Passive Shear Wave Imaging Using Low Frame Rate Scanners." *Applied Physics Letters* 103 (1). <https://doi.org/10.1063/1.4812515>.
- Catheline, S, J -. Thomas, F Wu, and M A Fink. 1999. "Diffraction Field of a Low Frequency Vibrator in Soft Tissues Using Transient Elastography." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 46 (4): 1013–19. <https://doi.org/10.1109/58.775668>.
- Catheline, Stefan, R Souchon, M Rupin, J Brum, A H Dinh, and Jean-Yves Chapelon. 2013. "Tomography from Diffuse Waves: Passive Shear Wave Imaging Using Low Frame Rate Scanners." *Applied Physics Letters* 103 (1). <https://doi.org/10.1063/1.4812515>.
- Catheline, Stefan, François Wu, and Mathias Fink. 1999. "A Solution to Diffraction Biases in Sonoelasticity: The Acoustic Impulse Technique." *The Journal of the Acoustical Society of America* 105 (5): 2941–50. <https://doi.org/10.1121/1.426907>.
- Chapelon, J. Y., J. Margonari, D. Cathignol, A. Gelet, C. Guers, and Y. Theillere. 1990. "Thresholds for Tissue Ablation by Focused Ultrasound." *Ultrasonics Symposium Proceedings* 3: 1653–56. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1990.171649>.
- Chavrier, F., J. Y. Chapelon, A. Gelet, and D. Cathignol. 2000. "Modeling of High-Intensity Focused Ultrasound-Induced Lesions in the Presence of Cavitation Bubbles." *The Journal of the Acoustical Society of America* 108 (1): 432–40. <https://doi.org/10.1121/1.429476>.
- Chenot, J., D. Melodelima, W. A. N'Djin, Rémi Souchon, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon. 2010. "Intra-Operative Ultrasound Hand-Held Strain Imaging for the Visualization of Ablations Produced in the Liver with a Toroidal HIFU Transducer: First in Vivo Results." *Physics in Medicine and Biology* 55 (11): 3131–44. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/11/010>.
- Choi, Min Joo, Sitaramanjaneya Reddy Guntur, Joo Myoung Lee, Dong Guk Paeng, Kang I L Lee, and Andrew Coleman. 2011. "Changes in Ultrasonic Properties of Liver Tissue in Vitro during Heating-Cooling Cycle Concomitant with Thermal Coagulation." *Ultrasound in Medicine and Biology* 37 (12): 2000–2012. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.06.015>.

- Chu, Katrina F, and Damian E Dupuy. 2014. "Thermal Ablation of Tumours: Biological Mechanisms and Advances in Therapy." *Nature Reviews Cancer* 14 (3): 199–208. <https://doi.org/10.1038/nrc3672>.
- Clarke, R. L., and G. R. Ter Haar. 1997. "Temperature Rise Recorded during Lesion Formation by High-Intensity Focused Ultrasound." *Ultrasound in Medicine and Biology* 23 (2): 299–306. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(96\)00198-6](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(96)00198-6).
- Crouzet, Sébastien, Olivier Rouviere, Xavier Martin, and Albert Gelet. 2014. "High-Intensity Focused Ultrasound as Focal Therapy of Prostate Cancer." *Current Opinion in Urology* 24 (3). https://journals.lww.com/co-urology/Fulltext/2014/05000/High_intensity_focused_ultrasound_as_focal_therapy.5.aspx.
- Curiel, L., F. Chavrier, B. Gignoux, S. Pichardo, S. Chesnais, and J. Y. Chapelon. 2004. "Experimental Evaluation of Lesion Prediction Modelling in the Presence of Cavitation Bubbles: Intended for High-Intensity Focused Ultrasound Prostate Treatment." *Medical and Biological Engineering and Computing* 42 (1): 44–54. <https://doi.org/10.1007/BF02351010>.
- Damianou, Christakis A., Kullervo Hynynen, and Xiaobing Fan. 1995. "Evaluation of Accuracy of a Theoretical Model for Predicting the Necrosed Tissue Volume during Focused Ultrasound Surgery." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 42 (2): 182–87. <https://doi.org/10.1109/58.365232>.
- Damianou, Christakis A., Narendra T. Sanghvi, Francis J. Fry, and Roberto Maass-Moreno. 1997. "Dependence of Ultrasonic Attenuation and Absorption in Dog Soft Tissues on Temperature and Thermal Dose." *The Journal of the Acoustical Society of America* 102 (1): 628–34. <https://doi.org/10.1121/1.419737>.
- Deng, Yufeng, Ned C Rouze, Mark L Palmeri, and Kathryn R Nightingale. 2017. "Ultrasonic Shear Wave Elasticity Imaging Sequencing and Data Processing Using a Verasonics Research Scanner." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 64 (1): 164–76. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2614944>.
- Derode, Arnaud, Eric Larose, Mickael Tanter, Julien de Rosny, Arnaud Tourin, Michel Campillo, and Mathias Fink. 2003. "Recovering the Green's Function from Field-Field Correlations in an Open Scattering Medium (L)." *The Journal of the Acoustical Society of America* 113 (6): 2973. <https://doi.org/10.1121/1.1570436>.
- Diana, Michele, Luigi Schiraldi, Yu-Yin Liu, Riccardo Memeo, Didier Mutter, Patrick Pessaux, and Jacques Marescaux. 2016. "High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Applied to Hepato-Bilio-Pancreatic and the Digestive System—Current State of the Art and Future Perspectives." *HepatoBiliary Surgery and Nutrition* 5 (4): 329–44. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2015.11.03>.
- Dickinson, R. J., and C. R. Hill. 1982. "Measurement of Soft Tissue Motion Using Correlation between A-Scans." *Ultrasound in Medicine and Biology* 8 (3): 263–71. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(82\)90032-1](https://doi.org/10.1016/0301-5629(82)90032-1).
- Dickinson, R J. 1984. "An Ultrasound System for Local Hyperthermia Using Scanned Focused Transducers." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* BME-31 (1): 120–25. <https://doi.org/10.1109/TBME.1984.325378>.
- Duck, Francis. 1990. *Physical Properties of Tissues*. Edited by elsevier. elsevier.
- Dupré, A., D. Melodelima, Y. Chen, D. Pérol, A. Kocot, J. Vincenot, and M. Rivoire. 2016. "Intra-Operative Ablation of Colorectal Liver Metastases (CLM) with High Intensity Focused Ultrasound (HIFU): Preliminary Results of a Prospective Ablate-and-Resect Study." *Hpb* 18: e130.

<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.02.305>.

- E. S. Ebbini, C. Simon and D. Liu. 2018. "Real-Time Ultrasound Thermography and Thermometry [." *IEEE Signal Processing Magazine* 35 (2): 166–74.
- Franceschini, Emilie, Régine Guillermin, Franck Tourniaire, Sandrine Roffino, Edouard Lamy, and Jean-François Landrier. 2014. "Structure Factor Model for Understanding the Measured Backscatter Coefficients from Concentrated Cell Pellet Biophantoms." *The Journal of the Acoustical Society of America* 135 (6): 3620–31. <https://doi.org/10.1121/1.4876375>.
- Franceschini, Emilie, Romain De Monchy, and Jonathan Mamou. 2016. "Quantitative Characterization of Tissue Microstructure in Concentrated Cell Pellet Biophantoms Based on the Structure Factor Model." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1321–34. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2549273>.
- Gallot, T, Stefan Catheline, P Roux, J Brum, N Benech, and C Negreira. 2011. "Passive Elastography: Shear-Wave Tomography from Physiological-Noise Correlation in Soft Tissues." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 58 (6): 1122–26. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1920>.
- Gennisson, J-L., M Rénier, Stefan Catheline, C Barrière, J Bercoff, M Tanter, and Mathias Fink. 2007. "Acoustoelasticity in Soft Solids: Assessment of the Nonlinear Shear Modulus with the Acoustic Radiation Force." *J. Acoust. Soc. Am.* 122 (6): 3211–19.
- Ghoshal, Goutam, Jeremy P. Kemmerer, Chandra Karunakaran, Rita J. Miller, and Michael L. Oelze. 2016a. "Quantitative Ultrasound for Monitoring High-Intensity Focused Ultrasound Treatment *In Vivo*." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1234–42. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2517644>.
- Ghoshal, Goutam, Jeremy P Kemmerer, Chandra Karunakaran, Rita J Miller, and Michael L Oelze. 2016b. "Quantitative Ultrasound for Monitoring High-Intensity Focused Ultrasound Treatment *In Vivo*." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1234–42. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2517644>.
- Ghoshal, Goutam, Adam C. Luchies, James P. Blue, and Michael L. Oelze. 2011. "Temperature Dependent Ultrasonic Characterization of Biological Media." *The Journal of the Acoustical Society of America* 130 (4): 2203–11. <https://doi.org/10.1121/1.3626162>.
- Goshal, kemmerer oelze. 2013. "Ex Vivo Study of Quantitative Ultrasound" 38 (12): 2238–48. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.010.EX>.
- Goss, S. A., L. A. Frizzell, and F. Dunn. 1979. "Ultrasonic Absorption and Attenuation in Mammalian Tissues." *Ultrasound in Medicine and Biology* 5 (2): 181–86. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(79\)90086-3](https://doi.org/10.1016/0301-5629(79)90086-3).
- Haar, G. Ter, D. Sinnett, and I. Rivens. 1989. "High Intensity Focused Ultrasound-a Surgical Technique for the Treatment of Discrete Liver Tumours." *Physics in Medicine and Biology* 34 (11): 1743–50. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/34/11/021>.
- Huber, P., B. Stepanow, J. Debus, K. Joechle, M. Mory, J. Jenne, A. Werner, G. van Kaick, and W. J. Lorenz. 1994. "Temperature Monitoring of Focused Ultrasound Therapy by MRI." *Proceedings of the IEEE Ultrasonics Symposium* 3: 1825–28. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1994.401945>.
- Ibbini, M S, and C A Cain. 1990. "The Concentric-Ring Array for Ultrasound Hyperthermia: Combined Mechanical and Electrical Scanning." *International Journal of Hyperthermia* 6 (2): 401–19. <https://doi.org/10.3109/02656739009141147>.

- Illing, Rowland O., Tom A. Leslie, James E. Kennedy, John G. Calleary, Christopher W. Ogden, and Mark Emberton. 2006. "Visually Directed High-Intensity Focused Ultrasound for Organ-Confined Prostate Cancer: A Proposed Standard for the Conduct of Therapy." *BJU International* 98 (6): 1187–92. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06509.x>.
- Insana, Michael F., and Timothy J. Hall. 1990. "Parametric Ultrasound Imaging from Backscatter Coefficient Measurements: Image Formation and Interpretation." *Ultrasonic Imaging* 12 (4): 245–67. <https://doi.org/10.1177/016173469001200402>.
- J.Ferlay. 2013. "Verlangen Naar Integraliteit." *European Journal of Cancer* 49 (4): 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>.
- Kanai, H, M Sato, Y Koiwa, and N Chubachi. 1996. "Transcutaneous Measurement and Spectrum Analysis of Heart Wall Vibrations." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 43 (5): 791–810. <https://doi.org/10.1109/58.535480>.
- Kemmerer, Jeremy P., and Michael L. Oelze. 2012. "Ultrasonic Assessment of Thermal Therapy in Rat Liver." *Ultrasound in Medicine and Biology* 38 (12): 2130–37. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.07.024>.
- Kennedy. 2005. "The Sesquiterpene Lactone Parthenolide Induces Apoptosis of Human Acute Myelogenous Leukemia Stem and Progenitor Cells." *Nature Reviews Cancer* 105 (11): 4163–69. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4135>.
- Kinsler & AR Frey, LE. 1962. *Fundamentals of Acoustics*. Edited by John Wiley & Sons. New-York: John Wiley & sons.
- Krouskop, T. A., D. R. Dougherty, and F. S. Vinson. 1987. "A Pulsed Doppler Ultrasonic System for Making Noninvasive Measurements of the Mechanical Properties of Soft Tissue." *Journal of Rehabilitation R&D* 24 (2): 1–8.
- Kuc, Roman, and Kenneth J.W. Taylor. 1982. "Variation of Acoustic Attenuation Coefficient Slope Estimates for in Vivo Liver." *Ultrasound in Medicine and Biology* 8 (4): 403–12. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(82\)80008-2](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(82)80008-2).
- Labyed, Yassin, and Timothy A. Bigelow. 2011. "A Theoretical Comparison of Attenuation Measurement Techniques from Backscattered Ultrasound Echoes." *The Journal of the Acoustical Society of America* 129 (4): 2316–24. <https://doi.org/10.1121/1.3559677>.
- Lele, P. P. 1967. "Production of Deep Focal Lesions by Focused Ultrasound-Current Status." *Ultrasonics* 5 (2): 105–12. [https://doi.org/10.1016/S0041-624X\(67\)80011-8](https://doi.org/10.1016/S0041-624X(67)80011-8).
- Lerner & al. 1988. *Sono-Elasticity: Medical Elasticity Images Derived from Ultrasound Signals in Mechanically Vibrated Targets*. Edited by Springer. Springer. Springer.
- Leslie, T, R Ritchie, R Illing, G Ter Haar, R Phillips, M Middleton, B M Bch, F Wu, and D Cranston. 2012. "High-Intensity Focused Ultrasound Treatment of Liver Tumours: Post-Treatment MRI Correlates Well with Intra-Operative Estimates of Treatment Volume." *The British Journal of Radiology* 85 (1018): 1363–70. <https://doi.org/10.1259/bjr/56737365>.
- Li, Chuan Xing, Guo Liang Xu, Zhen You Jiang, Jian Jun Li, Guang Yu Li, Hong Bo Shan, Rong Zhang, and Yin Li. 2004. "Analysis of Clinical Effect of High-Intensity Focused Ultrasound on Liver Cancer." *World Journal of Gastroenterology* 10 (15): 2201–4. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i15.2201>.
- Lin, T., J. Ophir, and G. Potter. 1988. "Correlation of Ultrasonic Attenuation with Pathologic Fat and Fibrosis in Liver Disease." *Ultrasound in Medicine and Biology* 14 (8): 729–34. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(88\)90028-2](https://doi.org/10.1016/0301-5629(88)90028-2).

- Lindop, Joel E, Graham M Treece, Andrew H Gee, and Richard W Prager. 2008. "Phase-Based Ultrasonic Deformation Estimation." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 55 (1): 94–111. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2008.620>.
- Liu, Dalong, and Emad S. Ebbini. 2010. "Real-Time 2-D Temperature Imaging Using Ultrasound." *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 57 (1): 12–16. <https://doi.org/10.1109/TBME.2009.2035103>.
- Liu, Dalong, Jing Jiang, John Bischof, John Ballard, and Emad Ebbini. 2010. "Real-Time Monitoring of Thermal and Mechanical Response to Sub-Therapeutic HIFU Beams in Vivo." *Proceedings - IEEE Ultrasonics Symposium*, 2254–57. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2010.5935932>.
- Lizzi, F L, M Ostromogilsky, E J Feleppa, M C Rorke, and M M Yaremko. 1987. "Relationship of Ultrasonic Spectral Parameters to Features of Tissue Microstructure." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 34 (3): 319–29. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.1987.26950>.
- Lizzi, Frederic L., Michael Ostromogilsky, Ernest J. Feleppa, Mary C. Rorke, and Mykola M. Yaremko. 1987. "Relationship of Ultrasonic Spectral Parameters to Features of Tissue Microstructure." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 34 (3): 319–29. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.1987.26950>.
- Lubbers, J., and R. Graaff. 1998. "A Simple and Accurate Formula for the Sound Velocity in Water." *Ultrasound in Medicine and Biology* 24 (7): 1065–68. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(98\)00091-X](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(98)00091-X).
- Mamou, Jonathan, and Michael L. Oelze. 2013. *Quantitative Ultrasound in Soft Tissues. Quantitative Ultrasound in Soft Tissues*. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-6952-6>.
- Melodelima, D., W. A. N'Djin, J. Favre-Cabrera, H. Parmentier, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon. 2009. "Thermal Ablation Produced Using a Surgical Toroidal High-Intensity Focused Ultrasound Device Is Independent from Hepatic Inflow Occlusion." *Physics in Medicine and Biology* 54 (20): 6353–68. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/20/021>.
- Melodelima, David, and Dominique Cathignol. 2004. "Cancer Treatment by Ultrasound: Increasing the Depth of Necrosis." *Applied Physics Letters* 84 (26): 5365–67. <https://doi.org/10.1063/1.1767277>.
- Miller, Naomi R., Jeffrey C. Bamber, and Paul M. Meaney. 2002. "Fundamental Limitations of Noninvasive Temperature Imaging by Means of Ultrasound Echo Strain Estimation." *Ultrasound in Medicine and Biology* 28 (10): 1319–33. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(02\)00608-7](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(02)00608-7).
- Montaldo, Gabriel, Mickaël Tanter, Jérémy Bercoff, Nicolas Benech, and Mathias Fink. 2009. "Coherent Plane-Wave Compounding for Very High Frame Rate Ultrasonography and Transient Elastography." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 56 (3): 489–506. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2009.1067>.
- Moran, C M. 1995. "* Original Contribution PROPAGATION PROPERTIES OF EXCISED" 5629.
- Muleki-Seya, Pauline, Regine Guillermin, Julien Guglielmi, Jiangang Chen, Thierry Pourcher, Elisa Konofagou, and Emilie Franceschini. 2016. "High-Frequency Quantitative Ultrasound Spectroscopy of Excised Canine Livers and Mouse Tumors Using the Structure Factor Model." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 63 (9): 1335–50. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2563169>.
- Nordlinger, Bernard & al. 2013. "Perioperative FOLFOX4 Chemotherapy and Surgery versus Surgery Alone for Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer (EORTC 40983): Long-Term

- Results of a Randomised, Controlled, Phase 3 Trial." *Lancet* 14 (2): 432–40.
<https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Nordlinger, Bernard, Halfdan Sorbye, Bengt Glimelius, Graeme J. Poston, Peter M. Schlag, Philippe Rougier, Wolf O. Bechstein, et al. 2013. "Perioperative FOLFOX4 Chemotherapy and Surgery versus Surgery Alone for Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer (EORTC 40983): Long-Term Results of a Randomised, Controlled, Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 14 (12): 1208–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9).
- O'Neil, H. T. 1949. "Theory of Focusing Radiators." *Journal of the Acoustical Society of America* 21 (5): 516–26. <https://doi.org/10.1121/1.1906542>.
- Ophir, J., T. H. Shawker, N. F. Maklad, J. G. Miller, S. W. Flax, P. A. Narayana, and J. P. Jones. 1984. *Attenuation Estimation in Reflection: Progress and Prospects. Ultrasonic Imaging*. Vol. 6. <https://doi.org/10.1177/016173468400600401>.
- Pauly, H., and H. P. Schwan. 1971. "Mechanism of Absorption of Ultrasound in Liver Tissue." *The Journal of the Acoustical Society of America* 50 (2B): 692–99. <https://doi.org/10.1121/1.1912685>.
- Pawlik, Timothy M., and Jean Nicolas Vauthey. 2008. "Surgical Margins during Hepatic Surgery for Colorectal Liver Metastases: Complete Resection Not Millimeters Defines Outcome." *Annals of Surgical Oncology* 15 (3): 677–79. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9703-2>.
- Pennes, Harry H. 1948. "Applied Physiology." *Journal of Applied Physiology* 17: 1865–71. https://doi.org/10.5005/jp/books/12678_10.
- Pernot, Mathieu, Mickael Tanter, Jeremy Bercoff, Kendall R. Waters, and Mathias Fink. 2004. "Temperature Estimation Using Ultrasonic Spatial Compound Imaging." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 51 (5): 606–15. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2004.1320832>.
- Pinton, Gianmarco F, Jeremy J Dahl, and Gregg E Trahey. 2005. "Rapid Tracking of Small Displacements Using Ultrasound." *Proceedings - IEEE Ultrasonics Symposium* 4 (6): 2062–65. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2005.1603285>.
- Ramaekers, P., M. De Greef, J. M.M. Van Breugel, C. T.W. Moonen, and M. Ries. 2016. "Increasing the HIFU Ablation Rate through an MRI-Guided Sonication Strategy Using Shock Waves: Feasibility in the in Vivo Porcine Liver." *Physics in Medicine and Biology* 61 (3): 1057–77. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/3/1057>.
- Ribault, Mathieu. 1999. "Caracterisation Ultrasonore de Lesions Induites Par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité." Université Lyon I.
- Roux, Philippe, Karim G. Sabra, W. A. Kuperman, and Andre Roux. 2005. "Ambient Noise Cross Correlation in Free Space: Theoretical Approach." *The Journal of the Acoustical Society of America* 117 (1): 79–84. <https://doi.org/10.1121/1.1830673>.
- Sabra, Karim G., Stephane Conti, Philippe Roux, and W. A. Kuperman. 2007. "Passive in Vivo Elastography from Skeletal Muscle Noise." *Applied Physics Letters* 90 (19): 1–4. <https://doi.org/10.1063/1.2737358>.
- Sanchez-Sesma, F J. 2006. "Retrieval of the Green's Function from Cross Correlation: The Canonical Elastic Problem." *Bulletin of the Seismological Society of America* 96 (3): 1182–91. <https://doi.org/10.1785/0120050181>.
- Sandrin, L, Stefan Catheline, M Tanter, X Hennequin, and Mathias Fink. 1999. "Time-Resolved Pulsed

- Elastography with Ultrafast Ultrasonic Imaging." *Ultrasonic Imaging* 21 (4): 259–72. <https://doi.org/10.1177/016173469902100402>.
- Sandrin, Laurent, Bertrand Fourquet, Jean Michel Hasquenoph, Sylvain Yon, Céline Fournier, Frédéric Mal, Christos Christidis, et al. 2003. "Transient Elastography: A New Noninvasive Method for Assessment of Hepatic Fibrosis." *Ultrasound in Medicine and Biology* 29 (12): 1705–13. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>.
- Sanghvi, Narendra T., Wo-Hsing Chen, Roy Carlson, Clint Weis, Ralf Seip, Toyooki Uchida, and Michael Marberger. 2017. "Clinical Validation of Real-Time Tissue Change Monitoring during Prostate Tissue Ablation with High Intensity Focused Ultrasound." *Journal of Therapeutic Ultrasound* 5 (1): 24. <https://doi.org/10.1186/s40349-017-0102-2>.
- Sapareto, Stephen A., and William C. Dewey. 1984. "Thermal Dose Determination in Cancer Therapy." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 10 (6): 787–800. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(84\)90379-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90379-1).
- Sapin-De Brosses, E., J. L. Gennisson, M. Pernot, M. Fink, and M. Tanter. 2010. "Temperature Dependence of the Shear Modulus of Soft Tissues Assessed by Ultrasound." *Physics in Medicine and Biology* 55 (6): 1701–18. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/011>.
- Sapin-de Brosses, E, J-L Gennisson, M Pernot, Mathias Fink, and M Tanter. 2010. "Temperature Dependence of the Shear Modulus of Soft Tissues Assessed by Ultrasound." *Physics in Medicine and Biology* 55 (6): 1701–18. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/011>.
- Sapin-De Brosses, Emilie, Mathieu Pernot, and Mickal Tanter. 2011. "The Link between Tissue Elasticity and Thermal Dose in Vivo." *Physics in Medicine and Biology* 56 (24): 7755–65. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/24/005>.
- Sarvazyan, Armen P., Oleg V. Rudenko, Scott D. Swanson, J. Brian Fowlkes, and Stanislav Y. Emelianov. 1998. "Shear Wave Elasticity Imaging: A New Ultrasonic Technology of Medical Diagnostics." *Ultrasound in Medicine and Biology* 24 (9): 1419–35. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(98\)00110-0](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(98)00110-0).
- Seip, R, J Tavakkoli, R F Carlson, A Wunderlich, N T Sanghvi, K A Dines, and T A Gardner. 2002. "High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Multiple Lesion Imaging: Comparison of Detection Algorithms for Real-Time Treatment Control." In *2002 IEEE Ultrasonics Symposium, 2002. Proceedings.*, 2:1427–30 vol.2. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2002.1192564>.
- Sibille, Alain, Frédéric Prat, Jean Yves Chapelon, Fatima Abou El Fadil, Luc Henry, Yves Theilliere, Thierry Ponchon, and Dominique Cathignol. 1993. "Characterization of Extracorporeal Ablation of Normal and Tumor-Bearing Liver Tissue by High Intensity Focused Ultrasound." *Ultrasound in Medicine and Biology* 19 (9): 803–13. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(93\)90096-7](https://doi.org/10.1016/0301-5629(93)90096-7).
- Silverman, R. H., D. J. Coleman, F. L. Lizzi, J. H. Torpey, J. Driller, T. Iwamoto, S. E P Burgess, and A. Rosado. 1986. "Ultrasonic Tissue Characterization and Histopathology in Tumor Xenografts Following Ultrasonically Induced Hyperthermia." *Ultrasound in Medicine and Biology* 12 (8): 639–45. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(86\)90185-7](https://doi.org/10.1016/0301-5629(86)90185-7).
- Simon, Claudio, Philip VanBaren, and Emad Ebbini. 1998. "Combined Imaging and Therapy with Piezocomposite Phased Arrays." *Proceedings of the IEEE Ultrasonics Symposium* 2: 1555–58. <https://doi.org/10.1109/ultsym.1998.765240>.
- Simon, Claudio, Philip Vanbaren, and Emad S. Ebbini. 1998. "Two-Dimensional Temperature Estimation Using Diagnostic Ultrasound." *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 45 (4): 1088–99. <https://doi.org/10.1109/58.710592>.

- Song, Y. G., Chen, G. Z., and Song, Y. L. 1984. "The Free Thigh Flap: A New Free Flap Concept Based on the Septocutaneous Artery. Br. J. Plast. Surg. 37: 149, 1984.No Title." *British Journal of Plastic Surgery* 37 (149).
- Souchon, Rémi, Olivier Rouvière, Albert Gelet, Valérie Detti, Seshadri Srinivasan, Jonathan Ophir, and Jean Yves Chapelon. 2003. "Visualisation of HIFU Lesions Using Elastography of the Human Prostate in Vivo: Preliminary Results." *Ultrasound in Medicine and Biology* 29 (7): 1007–15. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(03\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(03)00065-6).
- Straube, W. L., and R. Martin Arthur. 1994a. "Theoretical Estimation of the Temperature Dependence of Backscattered Ultrasonic Power for Noninvasive Thermometry." *Ultrasound in Medicine and Biology* 20 (9): 915–22. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0301-5629(94)90051-5).
- Straube, W L, and R Martin Arthur. 1994b. "Theoretical Estimation of the Temperature Dependence of Backscattered Ultrasonic Power for Noninvasive Thermometry." *Ultrasound in Medicine and Biology* 20 (9): 915–22. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0301-5629(94)90051-5).
- Sugimoto, T, S Ueha, and K Itoh. 1990. "Tissue Hardness Measurement Using the Radiation Force of Focused Ultrasound." In *IEEE Symposium on Ultrasonics*, 1377–80 vol.3. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.1990.171591>.
- Takahashi, Hirokazu, Naofumi Ono, Yuichiro Eguchi, Takahisa Eguchi, Yoichiro Kitajima, Yasunori Kawaguchi, Shunya Nakashita, et al. 2010. "Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for Fibrosis Staging of Chronic Liver Disease: A Pilot Study." *Liver International* 30 (4): 538–45. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02130.x>.
- Tardoski, Sophie, Evelyne Gineyts, Jacqueline Ngo, Anthony Kocot, Philippe Clézardin, and David Melodelima. 2015. "Low-Intensity Ultrasound Promotes Clathrin-Dependent Endocytosis for Drug Penetration into Tumor Cells." *Ultrasound in Medicine and Biology* 41 (10): 2740–54. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.06.006>.
- Tardoski, Sophie, Jacqueline Ngo, Evelyne Gineyts, Jean Paul Roux, Philippe Clézardin, and David Melodelima. 2015. "Low-Intensity Continuous Ultrasound Triggers Effective Bisphosphonate Anticancer Activity in Breast Cancer." *Scientific Reports* 5 (September): 1–15. <https://doi.org/10.1038/srep16354>.
- Trobaugh, Jason W., R. Martin Arthur, William L. Straube, and Eduardo G. Moros. 2008. "A Simulation Model for Ultrasonic Temperature Imaging Using Change in Backscattered Energy." *Ultrasound in Medicine and Biology* 34 (2): 289–98. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.015>.
- Vincenot, Jeremy. 2006. "Transducteurs Toriques Peropératoires Extracorporels Destinés Au Traitement Des Tumeurs Hépatiques et Pancréatiques Par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité." Université Lyon I.
- Vincenot, Jeremy, David Melodelima, Françoise Chavrier, Alexandre Vignot, Anthony Kocot, and Jean Yves Chapelon. 2013. "Electronic Beam Steering Used with a Toroidal HIFU Transducer Substantially Increases the Coagulated Volume." *Ultrasound in Medicine and Biology* 39 (7): 1241–54. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.019>.
- Vos, H J, B M van Dalen, J G Bosch, A F W van der Steen, and N de Jong. 2015. "Myocardial Passive Shear Wave Detection." In *2015 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, 1–4. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2015.0152>.
- Wagner, Robert F., David G. Brown, and Timothy J. Hall. 1990. "Describing Small-Scale Structure in Random Media Using Pulse-Echo Ultrasound." *Journal of the Acoustical Society of America* 87 (1): 179–92. <https://doi.org/10.1121/1.399283>.

- Worthington, A E, J Trachtenberg, and M D Sherar. 2002. "Ultrasound Properties of Human Prostate Tissue during Heating." *Ultrasound in Medicine & Biology* 28 (10): 1311–18. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(02\)00577-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-5629(02)00577-X).
- Wu, Yun Zi, Bin Li, Tao Wang, Shuang Jia Wang, and Yan Ming Zhou. 2011. "Radiofrequency Ablation Vs Hepatic Resection for Solitary Colorectal Liver Metastasis: A Meta-Analysis." *World Journal of Gastroenterology* 17 (36): 4143–48. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i36.4143>.
- Yamakoshi, Yoshiki, Jun Sato, Takuso Sato, and Tetsuya Asahina. 2015. "Ultrasonic Imaging of the Internal Vibration of Soft Tissue under Forced Vibration View Online : <https://doi.org/10.1121/1.2025806> View Table of Contents : <https://asa.scitation.org/toc/jas/84/S1> Published by the Acoustical Society of America Quantifying " 139 (1988): 138–39. <https://doi.org/10.1121/1.2025806>.
- Yan, Sijing, Min Lu, Xiaoya Ding, Fei Chen, Xuemei He, Chunyan Xu, Hang Zhou, Qi Wang, Lan Hao, and Jianzhong Zou. 2016. "HematoPorphyrin Monomethyl Ether Polymer Contrast Agent for Ultrasound/Photoacoustic Dual-Modality Imaging-Guided Synergistic High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Therapy." *Scientific Reports* 6 (July): 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep31833>.
- Zderic, Vesna, Amid Keshavarzi, Marilee A. Andrew, Shahram Vaezy, and Roy W. Martin. 2004. "Attenuation of Porcine Tissues in Vivo after High-Intensity Ultrasound Treatment." *Ultrasound in Medicine and Biology* 30 (1): 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.09.003>.
- Zorgani, Ali. 2016. "Passive Elastography : Tomography and Mechanical Characterization of Biological Tissue." Université Lyon I.

Conclusion Générale

Les ultrasons focalisés de haute intensité sont une technique non invasive permettant le traitement de nombreuses pathologies. La démocratisation de la technique demeure limitée par la faiblesse des moyens de monitoring de la génération d'une lésion. L'IRM procure des images de bonne qualité de l'anatomie et de la lésion. En particulier elle permet d'obtenir des cartes de températures pendant l'intervention. Son prix, sa disponibilité, son encombrement et les problématiques de compatibilités avec les patients et certains matériaux empêchent la large diffusion de cette technique. Au contraire l'imagerie échographique présente des avantages de portabilités, de cout, d'accessibilité, mais ne permet pas de remonter à l'information de la température dans les tissus au cours d'une intervention HIFU. Le traitement du signal nécessaire pour former les images échographiques à partir des lignes rétrodiffusées par les tissus écrase une partie de l'information qu'elles contiennent. Par ailleurs, beaucoup de paramètres acoustiques présentent une dépendance non linéaire avec la température en particulier au-delà de 50°C. En effet au-delà de cette température, les transformations du tissu en termes de nature et de structure altèrent la tendance de la dépendance en température de nombreux paramètres acoustiques, de manière irréversible.

La première partie de cette thèse a permis d'investiguer la possibilité de remonter à l'information de la température par l'étude des signaux rétrodiffusés par des tissus biologiques au cours d'un chauffage HIFU. En particulier, l'énergie du signal rétrodiffusé, mesurée avec un transducteur fonctionnant entre 1 et 3 MHz, s'est révélé être un paramètre intéressant pour sa dépendance linéaire avec la température pour des températures allant jusqu'à 80°C. Une augmentation de plus de +10db a pu être mesurée au cours du chauffage pour une valeur après refroidissement de +8dB par rapport à l'énergie du signal mesurée dans le foie non traité à 37°C. La dépendance linéaire entre l'énergie du signal rétrodiffusé et la température a servi de calibration pour la réalisation de mesures en 2D. Les expériences *in vitro* sur foie de porc et de génisse, et ont permis de réaliser des cartes de températures basées sur l'évaluation de l'énergie du signal rétrodiffusé avec un transducteur multiélément aligné avec dans l'axe du transducteur de thérapie. Cette étude a été complétée par des analyses faisant intervenir des techniques d'ultrasons quantitatifs et une analyse histologique des lésions HIFU. L'analyse par ultrasons quantitatifs a permis d'évaluer le BSC entre 15 et 35 MHz après traitement dans des tissus ayant été chauffés à plusieurs températures entre 37°C et 80°C. Des paramètres quantitatifs tels que le diamètre effectif des diffuseurs ou leur concentration moyenne ont pu être évalués. Cette étude a essentiellement montré que le milieu biologique pouvait être considéré comme un milieu dilué à 37°C, et comme un milieu dense à partir du début du traitement. Une augmentation de la valeur du coefficient de rétrodiffusion a pu être mesurée. L'histologie a montré une augmentation de la taille des cellules au cours du chauffage. Cette augmentation peut être la cause de l'augmentation de l'énergie du signal mesurée entre 2 et 3 MHz.

Une autre approche pour le monitoring des interventions, détaillée dans le second chapitre de cette thèse, a été d'utiliser des méthodes d'élastographie passive. Des traitements ultrasonores ont pu être réalisés *in vitro* sur du foie de génisse chauffé entre 50°C et 80°C. Une augmentation irréversible de la vitesse des ondes de cisaillement a été mesurée au cours du chauffage, et des vidéos des cartes de vitesse des ondes de cisaillement dans les tissus au cours du traitement ont pu être réalisées, permettant de visualiser la dynamique de la formation des lésions.

Dans le dernier chapitre, les techniques de mesures en pulse-écho développées au laboratoire ont pu être exportées au bloc opératoire pour évaluer l'atténuation ultrasonore de pièces d'hépatectomies *ex vivo* contenant des tumeurs primaires et secondaires (dont une pièce de foie cirrhotique). Cette étude a permis d'obtenir des valeurs d'atténuation dans des pièces humaines et d'en simuler l'influence sur les interventions ultrasonores. La plupart des études basent leurs paramètres de

traitements sur des valeurs d'atténuations mesurées dans du foie sain sur des pièces non-humaines. Dans le foie contenant une tumeur secondaire, l'atténuation de la tumeur est plus importante que l'atténuation du tissu environnant, il en résulte que le traitement est plus rapide à puissance égale que dans le foie sain. Dans le foie contenant une tumeur primaire, au contraire, l'atténuation est plus importante dans le milieu environnant que dans la tumeur, le traitement est donc moins rapide à puissance égale. Un ajustement des paramètres de traitement est nécessaire pour le traitement respectif de l'une et l'autre pathologies. Cet ajustement est effectivement réalisé aujourd'hui manuellement en clinique, de manière empirique.

La thermométrie ultrasonore durant les interventions HIFU est un objectif difficile à atteindre. Les ondes ultrasonores se déplaçant dans un milieu matériel, elles sont sensibles à la température du milieu ainsi qu'à sa structure. Dans les tissus biologiques, les changements complexes de la microstructure altèrent les signaux rétrodiffusés en même temps que les variations de température. Il existe néanmoins des perspectives. La mesure du signal rétrodiffusé brut permet l'acquisition des paramètres quantitatifs témoignant des transformations de la microstructure du tissu. Les plages de fréquences nécessaires pour ce type d'acquisition en limite l'utilisation *in vivo*, car la profondeur d'exploration demeure réduite pour les appliquer au monitoring des interventions HIFU. Elles permettent néanmoins d'éclairer les mesures faites en plus basse fréquence, qui ont permis quant à elles un monitoring de température dans le cadre du traitement *in vitro* de foie bovin. Les limites de ce monitoring sont les suivantes : la calibration est valide pour un tissu et un jeu de paramètres pour le traitement. Elle doit être réalisée à nouveau pour réaliser cette technique de thermométrie dans un nouveau tissu ou pour une nouvelle séquence de traitement.

L'élastographie passive permet aussi la visualisation des traitements HIFU. Des études supplémentaires sont nécessaires pour réaliser le monitoring de la température par mesure de la vitesse des ondes de cisaillement. La reproductibilité des paramètres de traitement et l'alignement mécanique reproductible de la sonde de thérapie et de la barrette d'imagerie sont un prérequis nécessaire pour pousser les études plus avant.

Publications et Congrès

Publications dans des revues internationales à comité de lecture

J. Caloone, V. Barrere, M. Sanchez, S. Cambroner, C. Huissoud, D. Melodelima, High-Intensity Focused Ultrasound Using a Toroidal Transducer as an Adjuvant Treatment for Placenta Accreta: A Preliminary Ex Vivo Study, Volume 6364, Issue 4, 08/2019, Pages 193-252, ISSN 1959-0318, <http://dx.doi.org/10.1016/j.irbm.2019.05.008>

Présentations orales et posters en conférences internationales

- ISTU meeting, 2016, Tel Aviv, Israël

Temperature measurement using backscattered ultrasonic power for non-invasive thermometry during HIFU ablation. (poster)

- ISTU meeting, 2017, Nanjing, Chine

Temperature measurement using backscattered ultrasonic power for non-invasive thermometry during HIFU ablation. (communication orale)

- ISTU meeting, 2018, Nashville, USA

Monitoring HIFU therapy using ultrasound backscattered signals. (poster)

- ISTU meeting 2019, Barcelone, Espagne

Estimation of the temperature increase during a HIFU treatment using ultrasound backscattered signals. Correlation with histological changes. (poster)

- IEEE IUS meeting, 2019, Glasgow, Ecosse

- Evaluation of the Attenuation Coefficient of Primary and Secondary Human Liver Tumors Recovered from Hepatectomy. Impact on High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Treatments. (communication orale)

- Characterization of High Intensity Ultrasound exposures by Quantitative ultrasound. (poster)

- Estimation of the temperature increase during a HIFU treatment using ultrasound backscattered signals. Correlation with histological changes. (poster)

Distinctions

Student Travel Award

2017 ISTU, International Symposium on Therapeutic Ultrasound

Juillet 2017, Nanjing, Chine

Student Travel Award

2019 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)

Octobre 2019, Glasgow, Ecosse