



**HAL**  
open science

# Développement de la thérapie ultrasonore conformationnelle par voie interstitielle pour le traitement du carcinome hépatocellulaire

Loïc Daunizeau

► **To cite this version:**

Loïc Daunizeau. Développement de la thérapie ultrasonore conformationnelle par voie interstitielle pour le traitement du carcinome hépatocellulaire. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1326 . tel-03533332

**HAL Id: tel-03533332**

**<https://theses.hal.science/tel-03533332v1>**

Submitted on 18 Jan 2022

**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.



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

**Ecole Doctorale N° 205**  
**Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé**

Soutenue publiquement le 08/12/2020, par :  
**Loïc Daunizeau**

---

**Développement de la thérapie  
ultrasonore conformationnelle par voie  
interstitielle pour le traitement du  
carcinome hépatocellulaire.**

---

Devant le jury composé de :

Dillenseger, Jean-Louis, Maître de Conférences, Université de Rennes 1	Rapporteur
Hamitouche, Chafiaa, Professeure des Universités, IMT Atlantique	Rapporteuse
De Mathelin, Michel, Professeur des Universités, Université de Strasbourg	Examinateur
Pitre-Champagnat, Stéphanie, Chargée de Recherche, CNRS Orsay	Examinatrice
Varray, François, Maître de Conférences, Université Lyon 1	Examinateur

Chapelon, Jean-Yves, Directeur de Recherche, Inserm Lyon	Directeur de thèse
N'Djin, W. Apoutou, Chargé de Recherche, Inserm Lyon	Co-directeur de thèse

## Résumé

Le carcinome hépatocellulaire est le principal cancer primaire du foie. Les procédures d'ablation thermique par voie interstitielle constituent un type de traitement curatif de ce cancer. Ces méthodes ne permettent pas toujours, de par leur nature physique (radio fréquence, micro-onde, laser, cryothérapie), de générer une ablation conformationnelle pour un volume tumoral donné. Dans certains cas, cela peut entraîner l'ablation d'un volume important de tissus non tumoraux. L'utilisation d'une sonde interstitielle ultrasonore disposant d'un transducteur avec de nombreux éléments indépendants, capable de générer des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), permettrait théoriquement de lever cette limitation. D'autre part, le nombre élevé d'éléments permettrait également de disposer de capacités d'imagerie. Les travaux présentés dans cette thèse ont donc d'abord porté sur la conception du transducteur associé à ce type de sonde. Un design particulier a été proposé spécifiquement pour le traitement d'une tumeur de 4 cm de diamètre. S'est ensuite posé la question de la stratégie de planification du traitement à adopter pour obtenir une lésion la plus conformationnelle possible. Différentes stratégies ont été évaluées par simulations numériques. Toutes ont présentés des caractéristiques semblables tant en termes de conformation que de temps de traitement total. La focalisation ultrasonore s'est avérée en elle-même suffisante pour générer un traitement conformationnel. Finalement, une plateforme robotique a été développée pour le pilotage de prototypes de sondes ultrasonores interstitielles bimodales, aussi bien en mode imagerie qu'en mode thérapie. Cette plateforme a permis de réaliser in vitro, les planifications de traitement automatiques de plusieurs fantômes de tumeurs, en se basant sur la reconstruction ultrasonore 3D issue de l'imagerie échographique obtenue in situ par les sondes ultrasonores. En revanche, en mode thérapie les prototypes de sondes n'ont pas atteint leurs spécifications et n'ont pas réussi à générer des lésions thermiques dans des tissus hépatiques in vitro. La modularité de la plateforme robotique a rendu possible son utilisation avec un système de thérapie ultrasonore différent, à la fiabilité éprouvée. Avec ce système, la planification automatique du traitement, ainsi que l'exécution du traitement HIFU associé, ont pu être effectués in vitro avec succès par la plateforme.

## Abstract

Hepatocellular carcinoma is the most common primary cancer of the liver. Interstitial thermal ablation procedures constitute a type of curative treatments for this cancer. Given the physical nature of the phenomenon used to modify temperature (radio frequency, micro wave, laser, cryotherapy), those methods may not be able to generate a conformal treatment for a given tumor shape. In some cases, this limitation may induce the thermal ablation of a large volume of non-tumor tissues. The use of an ultrasound interstitial probe mounted with a multi-element transducer capable of generating high intensity focused ultrasound (HIFU) may theoretically help to overcome this limitation. Also a transducer with an important number of elements may also provide in situ imaging. As a first step, the design of a transducer for interstitial ultrasound probe was studied. A specific configuration has been proposed for the treatment of tumors with a diameter of 4 cm. The question of the treatment planning method to adopt to reach an optimal conformal treatment has been then addressed by comparing numerical simulations of different strategies. All strategies were sufficiently conformal and none presented real assets compared to the others. Ultrasound focusing in itself provided the desired conformal thermal ablation. Finally, a robotic platform was developed for driving interstitial dual mode ultrasound probes, both in imaging and in therapy mode. This platform allowed the automatic treatment planning of in vitro tumor mimic phantoms, based on 3D ultrasound reconstruction from the B mode images obtained in situ by the interstitial probe. However, in therapy mode, the probes did not reach their specifications and did not manage to create thermal lesions in in vitro liver tissue sample. The modularity of the robotic platform allowed driving a different HIFU system, which was more robust. With this system, the platform managed to perform with success an automatic treatment planning and then the associated HIFU treatment in in vitro tissue sample.

# Table des matières

Introduction.....	4
Chapitre 1 Carcinome hépatocellulaire et traitement par ultrasons focalisés de haute intensité.....	7
1 Le cancer primaire du foie (carcinome hépatocellulaire) et ses traitements.....	7
1.1 Le foie.....	7
1.2 Carcinome Hépatocellulaire.....	9
1.3 Traitements du CHC.....	10
1.4 Traitements par ablation thermique par voie interstitielle du CHC.....	12
1.4.a Type de sondes interstitielles.....	12
1.4.b Guidage des traitements interstitiels.....	14
1.4.c Limites des approches interstitielles.....	17
2 Traitements par ultrasons focalisés de haute intensité.....	20
2.1 Historique.....	20
2.2 Types d'interaction entre les ultrasons et les tissus biologiques.....	21
2.3 Théorie physique pour les ultrasons thérapeutiques.....	22
2.3.a Acoustique linéaire.....	22
2.3.b Source ponctuelle monochromatique.....	24
2.3.c Source plane monochromatique.....	26
2.3.d Vitesse de phase.....	27
2.3.e Focalisation.....	28
2.3.f Champ de pression généré par un piston.....	30
2.3.g Phénomène d'atténuation.....	31
2.3.h Puissance acoustique.....	32
2.3.i Puissance transmise au milieu.....	33
2.3.j Équation de Pennes (Bio Heat Transfert Equation).....	35
2.3.k Dose thermique.....	36
2.4 Dispositifs extracorporels d'ablation thermique par ultrasons.....	36
2.5 Dispositifs montés sur cathéter.....	38
2.6 Guidage des thérapies ultrasonores.....	40
2.6.a Guidage par IRM.....	40
2.6.b Guidage par échographie.....	42
3 Conclusion.....	43
Chapitre 2 Considérations sur la conception du transducteur d'une sonde interstitielle ultrasonore pour le traitement conformationnel d'une tumeur solide.....	44
1 Contraintes associées à la conception de la sonde.....	44
1.1 Architecture générale de la sonde.....	44
1.2 Contraintes générales sur les paramètres du transducteur linéaire.....	45
1.3 Contrainte sur la longueur des éléments du fait des lobes de réseau.....	47
1.4 Définition de la profondeur maximale de traitement.....	50

1.5	Contrainte associée à la dissémination des cellules cancéreuses.....	51
2	Éléments de réponse aux problématiques de conception.....	52
2.1	Détermination de la largeur et du nombre d'éléments indépendants.....	52
2.2	Calcul de la fréquence optimale de dépôt d'énergie dans l'hypothèse d'une onde plane...	53
2.3	Calcul de la fréquence optimale de dépôt d'énergie dans le cas d'un champ focalisé par une barrette linéaire.....	55
2.3.a	Cohérence fréquentielle des sources.....	55
2.3.b	Méthode analytique à partir de l'intégrale de Rayleigh.....	56
2.4	Recherche de la fréquence optimale de dépôt d'énergie avec les outils de simulation numérique dans le cas de l'absence de lobes de réseaux.....	63
2.4.a	Condition d'absence des lobes de réseaux.....	64
2.4.b	Modification de la condition sur l'absence des lobes de réseau.....	65
2.4.c	Fréquence optimale de dépôt d'énergie au point focal.....	67
2.4.d	Limite de l'approche sans lobes de réseau.....	70
2.5	Recherche d'un couple fréquence - longueur d'élément, avec lobes de réseau.....	71
3	Discussion.....	75
Chapitre 3 Étude théorique des performances en thérapie du prototype de sonde interstitielle et stratégies de traitement associées.....		
1	Performances théoriques du prototype.....	77
1.1	Caractéristiques générales.....	77
1.2	Simulations numériques en mode thérapie.....	78
1.2.a	Recherche de la profondeur de traitement.....	78
1.2.b	Évaluation des lobes de réseau.....	80
2	Stratégies de planification du traitement.....	85
2.1	Représentation géométrique des points focaux.....	85
2.2	Temps de tir.....	86
2.3	Stratégie de traitement rectiligne.....	88
2.3.a	Traitement conformationnel dans un plan.....	89
2.3.b	Second algorithme de calcul des temps de tir.....	92
2.3.c	Traitements volumiques.....	94
2.4	Stratégie de traitement en zigzag.....	100
3	Discussion.....	106
3.1	Limites de la simulation numérique.....	106
3.2	Limites des stratégies de traitement conformationnel.....	107
Chapitre 4 Plateforme de navigation ultrasonore assistée par la robotique pour le pilotage de la sonde interstitielle.....		
1	Procédure de traitement.....	109
2	Plateforme robotique.....	110
2.1	Ordinateur central.....	111
2.2	Bras robot.....	111
2.3	Échographe.....	112

2.4 Communication inter-systèmes.....	112
2.5 Protocole OpenIGTLink.....	114
3 Essais de reconstruction ultrasonore 3D.....	115
3.1 Simulation numériques des traitements HIFU.....	121
4 Essais de thérapie.....	124
4.1 Détermination de la fréquence de fonctionnement en mode thérapie.....	125
4.1.a Mesures d'impédances électriques.....	125
4.1.b Mesures de rendement électroacoustique.....	127
4.2 Discussion.....	130
5 Essai de procédure de traitement avec une sonde confocale.....	131
5.1 Discussion.....	135
Conclusion.....	137
Bibliographie.....	140

# Introduction

Le premier cliché de radiographie par rayon X obtenu à la fin de l'année 1895 par Wilhelm Röntgen, a ouvert la voie à la révolution de l'imagerie médicale. Ce cliché a montré qu'il était possible de voir à l'intérieur du corps sans avoir à pratiquer d'incisions. Depuis lors, de nombreuses techniques d'imagerie médicales ont vu le jour et se sont développées, améliorant sans cesse la résolution spatiale, le contraste entre les différents types de tissus ou encore la rapidité d'acquisition.

Parmi ces méthodes d'imagerie, l'échographie est une méthode relativement peu coûteuse et portable qui permet d'effectuer des examens dynamiques en deux dimensions. Cette méthode utilise les phénomènes de réflexion des ondes acoustiques au niveau des interfaces entre deux milieux matériels aux propriétés mécaniques différentes. L'échographie médicale émerge dans les années 50 grâce aux nombreuses avancées dans le domaine de l'acoustique, suite notamment au développement du sonar et à la découverte des matériaux piézoélectriques. Aujourd'hui, sa simplicité d'utilisation en fait un moyen d'imagerie couramment employé dans diverses spécialités telles que la cardiologie, la gastro-entérologie, ou encore l'obstétrique.

Si les méthodes d'imagerie ont pour principal objectif d'aider à l'obtention d'un diagnostic, en fournissant des images des organes et des différentes structures anatomiques, elles peuvent aussi être utilisées pour le guidage de gestes diagnostiques ou thérapeutiques. L'insertion d'aiguilles pour la biopsie de masses suspectes, par exemple, peut ainsi être effectuée sous guidage échographique. Dans ce cas le système d'imagerie médicale n'est pas utilisé comme un moyen d'aider à l'obtention d'un diagnostic, mais comme un outil non invasif de visualisation des tissus, qui évite la réalisation du geste en aveugle. Ces méthodes ont montré qu'il était possible de réaliser des gestes chirurgicaux complexes sans avoir un visuel direct sur les outils et les différents tissus biologiques, ouvrant ainsi la voie aux nouvelles méthodes de chirurgie dites mini-invasives.

Suivant les traces de l'imagerie médicale qui a permis de voir sans ouvrir, les interventions mini-invasives orientent la chirurgie vers un but similaire : traiter en ouvrant le moins possible. Les avantages sont multiples, d'abord pour le patient : temps de convalescence réduit, risque infectieux limité, meilleure cicatrisation, douleurs plus faibles etc. mais également pour la société, puisque des interventions chirurgicales qui nécessitaient une hospitalisation du patient, peuvent maintenant être réalisées en ambulatoire avec un coût associé bien inférieur.

L'oncologie est un domaine de la médecine où les méthodes mini-invasives d'ablation des tissus ont naturellement su trouver leur place. Le contexte médical des travaux présentés dans cette thèse portent sur le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC), qui est le principal cancer primaire du foie. Ce cancer possède la particularité de se développer principalement en

complication d'une cirrhose, due à une hépatopathie chronique sous-jacente. Le traitement de ce type de cancer doit donc prendre en compte cette pathologie, qui selon les patients peut altérer fortement la fonction hépatique. Parmi les traitements à visée curative proposés pour le CHC, les méthodes d'ablation thermique par voie interstitielle sont couramment employées. Outre leur nature mini invasive, ces méthodes présentent l'avantage, contrairement à la résection chirurgicale, de ne pas obligatoirement induire une ablation complète d'un ou plusieurs lobes hépatiques. Cet avantage peut permettre de rendre éligible à un traitement curatif certains patients dont l'état général ou l'état de la fonction hépatique serait incompatible avec une résection chirurgicale.

Néanmoins, malgré leur relative précision par rapport à la résection chirurgicale, les méthodes actuelles d'ablation thermique par voie interstitielle, ne permettent pas toujours d'assurer un traitement conformationnel de la tumeur. En effet, de par la nature des phénomènes physiques à l'origine de l'ablation thermique, la zone ablatée est globalement de forme sphérique plus ou moins allongée suivant l'axe du cathéter et ce, quelle que soit la forme de la tumeur. Dans certains cas, cela peut entraîner l'ablation d'un volume important de parenchyme non tumoral.

Il s'avère que les ultrasons, au cœur de l'imagerie échographique, peuvent également être utilisés pour générer des ablations thermiques des tissus. Dans ce cas, les ultrasons sont émis en continu et entraînent par frottements viscoélastiques un échauffement du milieu qu'ils traversent. D'autre part, leur nature ondulatoire offre la possibilité de focaliser précisément dans l'espace l'énergie acoustique, rendant théoriquement possible le traitement conformationnel de n'importe quelle forme de tumeur. Ces méthodes d'ablation thermique par ultrasons focalisés, appelées HIFU pour High Intensity Focused Ultrasound, sont déjà utilisées en clinique pour un certain nombre d'indications, notamment en oncologie et tout particulièrement pour le traitement du cancer de la prostate.

Les travaux présentés dans cette thèse ont eu pour objectif de développer le traitement ultrasonore conformationnel par voie interstitielle du carcinome hépatocellulaire. L'objectif étant de pouvoir proposer une alternative aux méthodes de thérapie par voie interstitielle actuelles, avec une capacité de traitement conformationnel. Le premier chapitre présentera les méthodes actuelles de traitement du CHC, notamment celles par voie interstitielle ainsi que leur limitations, puis rappellera quelques éléments d'acoustiques et présentera finalement un état de l'art sur les traitements HIFU, notamment ceux par voie interstitielle. Le deuxième chapitre présentera des éléments de réflexion sur la conception d'un transducteur de sonde de thérapie ultrasonore interstitielle, notamment en essayant de prendre en compte les nombreuses contraintes qui s'appliquent dans ce cas. Le troisième chapitre présentera des résultats de simulations numériques associées à différentes stratégies de planification du traitement HIFU pour un prototype existant de sonde interstitielle bimodale, c'est à dire capable de générer des séquences ultrasonores à la fois d'imagerie et de thérapie. Enfin le quatrième et dernier chapitre présentera

les essais de thérapie et d'imagerie réalisés avec les prototypes de sondes interstitielles bimodales ainsi que la plateforme robotique spécialement développée pour le pilotage de ces sondes.

# Chapitre 1 Carcinome hépatocellulaire et traitement par ultrasons focalisés de haute intensité

## 1 Le cancer primaire du foie (carcinome hépatocellulaire) et ses traitements

### 1.1 Le foie

Le foie est la plus grosse glande du corps humain avec une masse moyenne de 1,5 kg chez l'adulte. Situé sous le diaphragme au niveau de l'hypocondre droit, il est protégé par les côtes et est en partie péritonisé. Véritable usine chimique, il participe au métabolisme de très nombreuses substances, remplissant ainsi de multiples fonctions vitales. Parmi les fonctions principales du foie, on peut citer ses fonctions d'épuration, puisqu'il participe à la dégradation des molécules toxiques, ainsi qu'à l'élimination des globules blancs et rouges vieillissants. Il joue également un rôle dans de nombreuses voies de synthèse, que ce soit pour le métabolisme des glucides, des lipides ou encore pour la synthèse de l'albumine et de la bile. On peut enfin lui attribuer un rôle de stockage, notamment du glycogène et du fer.

L'irrigation sanguine du foie est atypique, puisqu'en plus de l'alimentation en sang par l'artère hépatique, la veine porte qui draine le sang issu des viscères, alimente également le foie en sang. Le sang veineux en provenance de la veine porte, riche en nutriments mais pauvre en oxygène et le sang artériel riche en oxygène se mélangent dans les capillaires sinusoides qui alimentent les cellules du foie. Le sang se déverse ensuite dans les veines centrolobulaires qui à leur tour, vont former les veines sus-hépatiques qui draineront le sang jusque dans la veine cave inférieure (**Fig. 1**).

Les hépatocytes représentent environ 70 % des cellules du foie et assurent la majeure partie des fonctions hépatiques [1]. Ils ont la particularité de présenter une de leur face directement à la circulation sanguine au niveau des capillaires sinusoides tandis que leur face opposée forme la surface des canalicules biliaires dont le rôle est de conduire la bile sécrétée jusqu'à la vésicule biliaire. Les hépatocytes sont organisés en lobules autour des veines centrolobulaires.

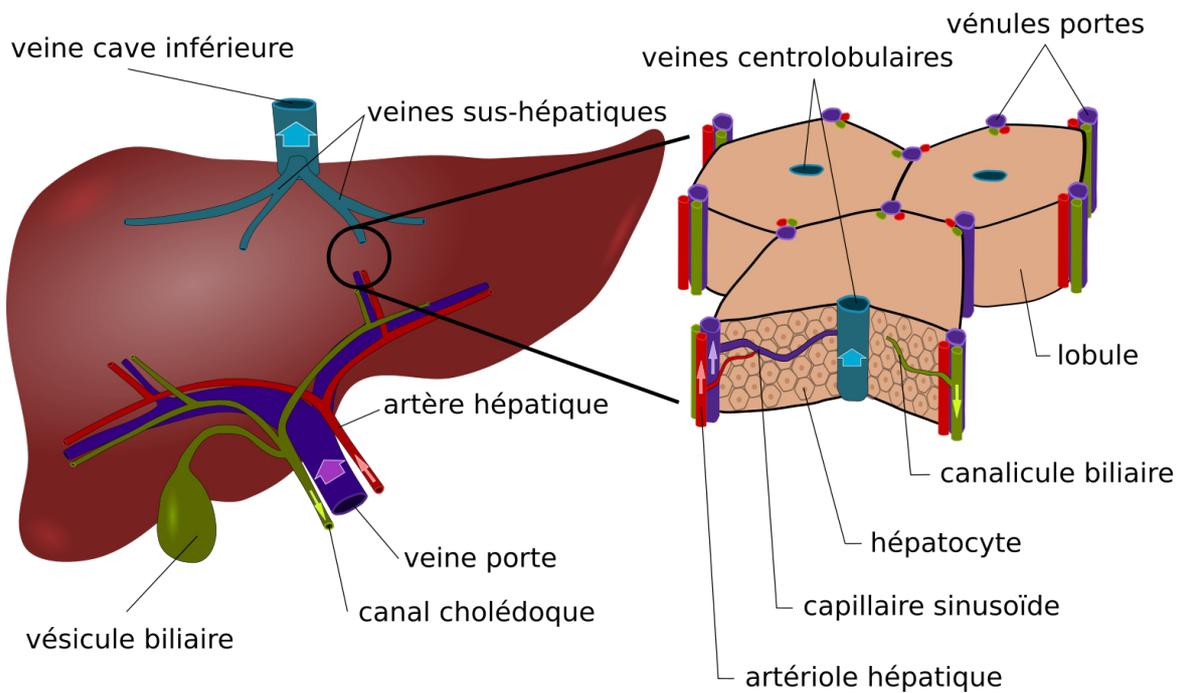


Figure 1. À gauche schéma d'irrigation du foie. À droite détail des lobules hépatiques.

Du fait de l'anatomie de son arbre vasculaire, le foie peut être découpé selon la classification de Couinaud [2] en 8 segments indépendants en termes de circulation sanguine (**Fig. 2**). L'exérèse d'un segment entier n'affecte donc pas l'irrigation sanguine des autres segments. Ceci a son importance en chirurgie, puisque lors d'une hépatectomie, ce sont un ou plusieurs segments entiers qui doivent être retirés pour s'assurer du bon fonctionnement du reste de l'organe.

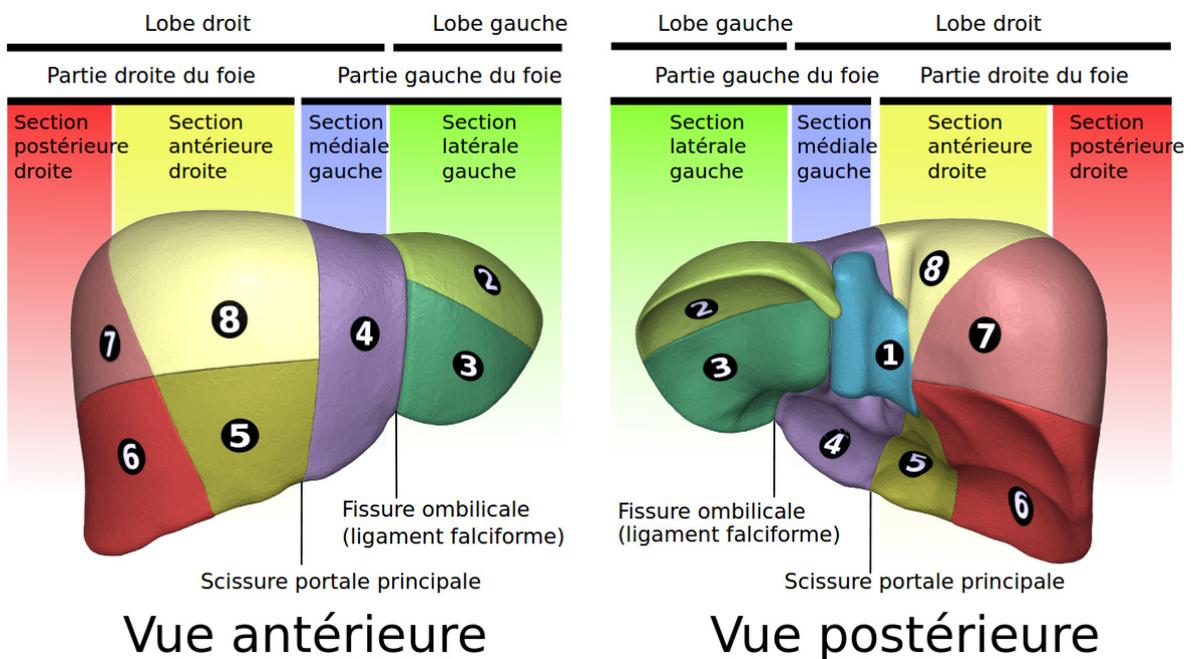


Figure 2. Détail des segments hépatiques. Reproduit de BodyParts3D, © The Database Center for Life Science licensed under CC Attribution-Share Alike 2.1 Japan.

## 1.2 Carcinome Hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer associé aux hépatocytes. Il s'agit du cancer primaire du foie le plus fréquent chez l'adulte. En France en 2012, son incidence annuelle était de 12,1/100000 chez l'homme et de 2,4/100000 chez la femme [3]. Il a la particularité de se développer principalement en complication d'une maladie hépatique chronique préexistante. Dans 90% des cas, le CHC se développe sur un foie cirrhotique et pour les 10% de cas restants, la majorité des patients sont atteints d'hépatopathie chronique non parvenue au stade de cirrhose [4]. La survenue du CHC sur foie sain est donc exceptionnelle.

Les différentes maladies du foie, lorsqu'elles sont chroniques, détruisent progressivement l'architecture lobulaire normale du foie. Une fibrose mutilante délimitant des nodules d'hépatocytes de structure anormale s'installe alors. Ce processus aboutit à la cirrhose du foie et a une altération de la fonction hépatique. Les principales maladies du foie responsables de la formation d'une cirrhose sont les hépatites chroniques virales (virus de l'hépatite B et C), l'alcoolisme chronique et la stéatose hépatique non alcoolique. Pour la majorité des patients atteints de CHC, leur fonction hépatique est donc altérée par une pathologie préexistante. En conséquence, les stratégies de traitement du CHC doivent prendre en compte à la fois le stade d'évolution du cancer, mais également le niveau d'altération de la fonction hépatique causée par l'hépatopathie chronique.

L'évaluation de la fonction hépatique se fait avec les scores pronostiques couramment utilisés pour la cirrhose [5]. Ainsi, le score de Child-Pugh [6], [7] est un score pronostique de la cirrhose se basant sur 5 critères : la présence d'ascite, d'encéphalopathie, le dosage de la bilirubine et de l'albumine et le temps de prothrombine (**Tableau 1**). En fonction du score, trois classes sont définies (A, B et C) et sont corrélées chacune à un taux de survie différent.

Critères :	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubinémie ( $\mu\text{mol/L}$ )	<35	35-50	>50
Albuminémie (g/L)	>35	35-28	<28
Temps de prothrombine (%)	>50	50-40	<40

Score	Classe	Pronostic de survie à 1 an
5-6	A	100%
7-9	B	80%
10-15	C	45%

Tableau 1. Score de Child-Pugh. À chaque critère est associé un nombre de points, qui sont additionnés pour donner le score pronostique.

### 1.3 Traitements du CHC

Pour les patients cirrhotiques, la transplantation hépatique (TH) constitue un traitement idéal au sens où elle permet de traiter à la fois le cancer et la cirrhose qui en est la cause. Cependant, du fait d'un nombre important de contre-indications et de la pénurie de greffons, la TH n'est envisagée que chez les patients avec un bon pronostic de survie. L'objectif dans cette situation de pénurie, étant d'éviter les greffes à risques qui entraîneraient la perte d'un greffon.

Le score AFP permet de définir le risque de récurrence tumorale en cas de TH. Il prend en compte le nombre de nodules cancéreux, leurs tailles et le dosage en alpha-foetoprotéine qui est une protéine exprimée par les cellules cancéreuses associées aux CHC. Les patients avec un score AFP  $\leq 2$  ont un risque de récurrence faible et sont donc ceux éligibles à la TH (**Tableau 2**). Dans ce cas, la TH offre un taux de survie globale à 5 ans aux alentours de 70% [8].

Paramètre	Valeur	Score
Diamètre (cm)	< 3	0
	3-6	1
	> 6	4
Nombre de nodules	$\leq 3$	0
	$\geq 4$	2
AFP (ng/ml)	< 100	0
	100-1000	2
	>1000	3

*Tableau 2. Score AFP. Les patients éligibles pour une transplantation hépatique sont ceux qui ont un score AFP inférieur ou égal à deux*

Outre l'avancement du cancer et la pénurie de greffons, d'autres contre-indications à la TH viennent s'ajouter (co-morbidité, alcoolisme actif etc.). En conséquence, la transplantation hépatique n'est réalisée que chez 3 à 4 % des patients atteints de CHC [3]. D'autres types de traitements à visée curative peuvent être envisagés en fonction, entre autres, de la localisation, du nombre de tumeurs, de la fonction hépatique et de la présence d'hypertension portale.

La résection chirurgicale (hépatectomie) de la partie du foie contenant la ou les tumeurs est envisageable chez les patients disposant d'une fonction hépatique préservée. En effet la résection chirurgicale implique le retrait complet des segments hépatiques touchés par le cancer et donc le retrait de parenchyme non tumoral participant à la fonction hépatique. Le volume hépatique restant après résection devant être dans tous les cas supérieur à 40 % du volume de foie initial [3]. D'autre part ce type de traitement impose au patient un état de santé général compatible avec la réalisation d'une opération chirurgicale lourde.

Les méthodes de destruction percutanée, également appelées méthodes de traitement par voie interstitielle, offrent une alternative à la résection chirurgicale et permettent en théorie de préserver

un volume de tissus sains plus important. Elles peuvent donc être proposées à des patients disposant d'une fonction hépatique plus altérée. Les méthodes de destruction percutanées sont des méthodes dites « mini-invasives » puisqu'elles utilisent des cathéters de quelques millimètres de diamètre insérés par voie percutanée sous guidage échographique à travers les tissus jusque dans la tumeur. Une fois en place, selon la méthode employée, un phénomène physique destructeur pour les tissus s'applique autour de l'extrémité du cathéter et détruit localement les tissus cancéreux. Ce type de méthode offre un certain nombre d'avantages par rapport à une intervention chirurgicale nécessitant une incision beaucoup plus grande. On peut citer notamment un risque d'infection et des douleurs post-intervention plus faibles, un temps de convalescence et d'hospitalisation réduit, ainsi qu'un coût moins important. Les méthodes de traitement par voie interstitielle peuvent ainsi être proposées à des patients dont l'état de santé général serait incompatible avec une résection chirurgicale.

Plusieurs études, portant sur un nombre limité de patients, semblent montrer que résection chirurgicale et traitement percutané présentent des taux de survie globale et sans récurrence plus ou moins équivalents pour les petits CHC [9]–[12]. Ces deux techniques peuvent aboutir à une inactivation de la tumeur, cependant, du fait du terrain et de l'hépatopathie chronique toujours présente, une récurrence est toujours possible. Pour les patients traités par ces méthodes, la TH est toujours une option thérapeutique mais elle est retardée jusqu'à l'apparition d'une récurrence [8].

En cas de tumeur non curable ( $AFP > 2$ ), des thérapies palliatives sont envisageables comme la chimioembolisation artérielle et des traitements systémiques médicamenteux. La chimioembolisation consiste en l'insertion d'un cathéter intravasculaire jusqu'à l'artère irriguant la tumeur, qui une fois en place va délivrer des agents d'embolisation chargés d'obstruer l'artère, couplés à des molécules de chimiothérapie. Les thérapies médicamenteuses consistent principalement pour les traitements de première ligne en deux molécules : le sorafénib et le lenvatinib. Ces molécules agissent toutes les deux en tant qu'inhibiteurs de tyrosine kinases, qui sont des catalyseurs de réactions chimiques intracellulaires. Ces thérapies palliatives peuvent être envisagées dans une stratégie de « down staging » pour ramener le patient à un score  $AFP \leq 2$  et ainsi le réintroduire dans le circuit de TH.

In fine, il apparaît que le choix du traitement se fait selon un nombre important de critères qui dépendent entre autres de l'état général du patient, de la fonction hépatique et l'état cancéreux que l'on peut très schématiquement résumer dans la figure suivante (**Fig. 3**).

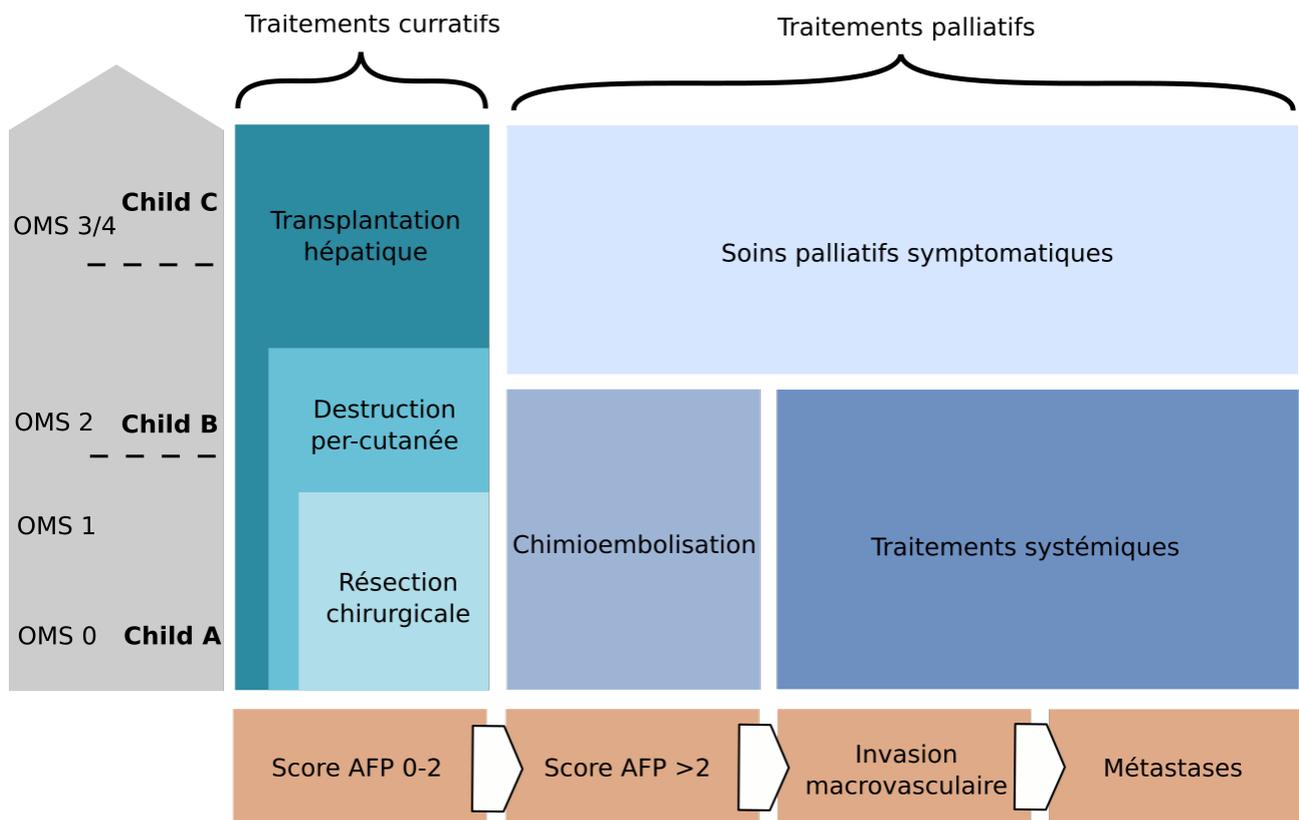


Figure 3. Schéma d'aide à la décision thérapeutique, l'évolution de l'état cancéreux est représentée en abscisse, l'état de la fonction hépatique en ordonnée. En bleu les différents traitements envisageables [3].

#### 1.4 Traitements par ablation thermique par voie interstitielle du CHC

Dans le cas d'un traitement par destruction percutanée du CHC différentes méthodes peuvent être employées pour la destruction des tissus autour du cathéter. On se concentrera dans ces travaux sur les méthodes de destruction des tissus par ablation thermique.

##### 1.4.a Type de sondes interstitielles

Actuellement la principale méthode d'ablation thermique par voie percutanée du CHC est l'ablation par radio fréquence (Radio Frequency Ablation, RFA) [13]–[16]. Les autres méthodes d'ablation thermique utilisent des sondes de cryothérapie [17], d'ablation par micro-ondes (Micro Wave Ablation, MWA) [18]–[20], et d'ablation laser (Laser-Induced Thermal Therapy, LITT) [21]–[23]. Ces méthodes donnent leurs meilleurs résultats pour des tumeurs mesurant moins de 3 cm. Selon les méthodes, il est possible en utilisant plusieurs sondes ou en faisant des insertions multiples de traiter des tumeurs plus larges, bien que les chances de réussite du traitement dans ce genre de cas soient réduites.

Deux types de sondes peuvent être utilisées pour les méthodes de cryothérapie. Certaines font circuler de l'azote liquide tandis que d'autres utilisent le phénomène de détente adiabatique de l'argon pour atteindre à l'extrémité des cathéters des températures aux alentours de -180 degrés Celsius [24] (**Fig. 4**). Par des phénomènes de diffusion thermique, la température dans les tissus

alentour descend très fortement jusqu'à la formation de cristaux de glace intracellulaires létaux pour les cellules.



*Figure 4. Boule de glace créée par une sonde de cryothérapie [16].*

Les méthodes basées sur les lasers, utilisent des cathéters incorporant des fibres optiques qui transportent des photons avec des longueurs d'onde situées dans le proche infrarouge. À l'extrémité du cathéter un diffuseur envoie les photons dans toutes les directions autour de la sonde et par des phénomènes de diffusion-absorption, l'énergie des photons est transmise aux tissus sous forme d'énergie thermique. Lorsque la température est suffisamment élevée, un phénomène de dénaturation des protéines contenues dans les cellules se produit, entraînant leur mort par nécrose (nécrose dite de coagulation).

Pour les procédures de RFA et de MWA, la sonde agit comme une antenne et génère autour d'elle un champ électromagnétique variable à une fréquence de quelques centaines de kHz pour les sondes radio-fréquences (**Fig. 5**) et de plusieurs centaines de MHz pour les sondes micro-ondes. Dans le cas des méthodes de RFA, le gradient de potentiel électrique ainsi créé va engendrer un déplacement des particules chargées, qui va entraîner à son tour par effet Joule une augmentation de la température dans les tissus autour de la sonde. Aux fréquences associées aux sondes micro-ondes, le champ électrique agit directement sur l'agitation des molécules dipolaires, notamment les molécules d'eau, augmentant ainsi l'énergie interne et donc la température des tissus. Dans les deux cas, l'augmentation de température dans les tissus va induire la mort des cellules par nécrose de coagulation.

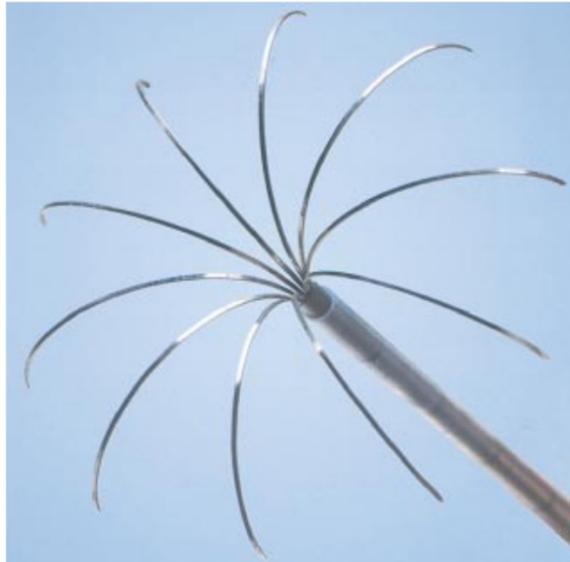


Figure 5. Exemple de sonde de RFA. Pour augmenter le volume de tissus ablatés, des antennes rétractables sont déployées une fois la sonde en position [16].

#### **1.4.b Guidage des traitements interstitiels**

Comme pour toutes les méthodes dites mini-invasives, les modalités de traitement par voie interstitielle nécessitent un recours accru à l'imagerie. En effet puisque la sonde est insérée dans les tissus au travers d'une incision étroite, le contact visuel direct avec son extrémité est rapidement perdu. Les méthodes d'imagerie deviennent alors nécessaires pour permettre l'insertion précise de l'extrémité de la sonde jusque dans la tumeur. De même, du fait de l'absence de contact visuel direct avec les tissus, l'étendue des lésions thermiques obtenues après l'application de l'effet physique ne peut être déterminée qu'avec l'utilisation de méthodes d'imagerie.

Selon le type de traitement par voie interstitielle envisagé, l'emploi des modalités d'imagerie peut être associé à quatre phases distinctes de la procédure, répondant chacune à un besoin particulier :

- phase n°1 : avant l'exécution du traitement, pour déterminer entre autres la zone à traiter (tumeur(s) + marges) et les voies d'abord possibles du cathéter selon l'anatomie du patient. Cette phase est appelée phase de planification du traitement.
- phase n°2 : pendant le geste d'insertion, pour le guidage de la sonde dans les tissus selon la voie d'abord sélectionnée.
- phase n°3 : pendant l'application de l'effet physique, pour s'assurer du bon déroulement en temps réel de l'ablation thermique. Cette phase est appelée phase de monitoring du traitement.
- phase n°4 : après application de l'effet physique, pour l'évaluation des lésions thermiques, et l'ajustement du traitement si besoin.

Chaque phase répondant à un besoin différent et intervenant à un moment distinct du traitement, les contraintes associées sont diverses et la modalité d'imagerie employée peut varier selon la phase et la procédure interstitielle. Il est également important de garder à l'esprit que pour un même dispositif interstitiel, il n'existe pas une seule et unique méthode de guidage. Les modalités d'imagerie peuvent varier selon les pays et les centres de radiologie interventionnelle. Nous proposons ici un tour d'horizon des méthodes typiques de guidage.

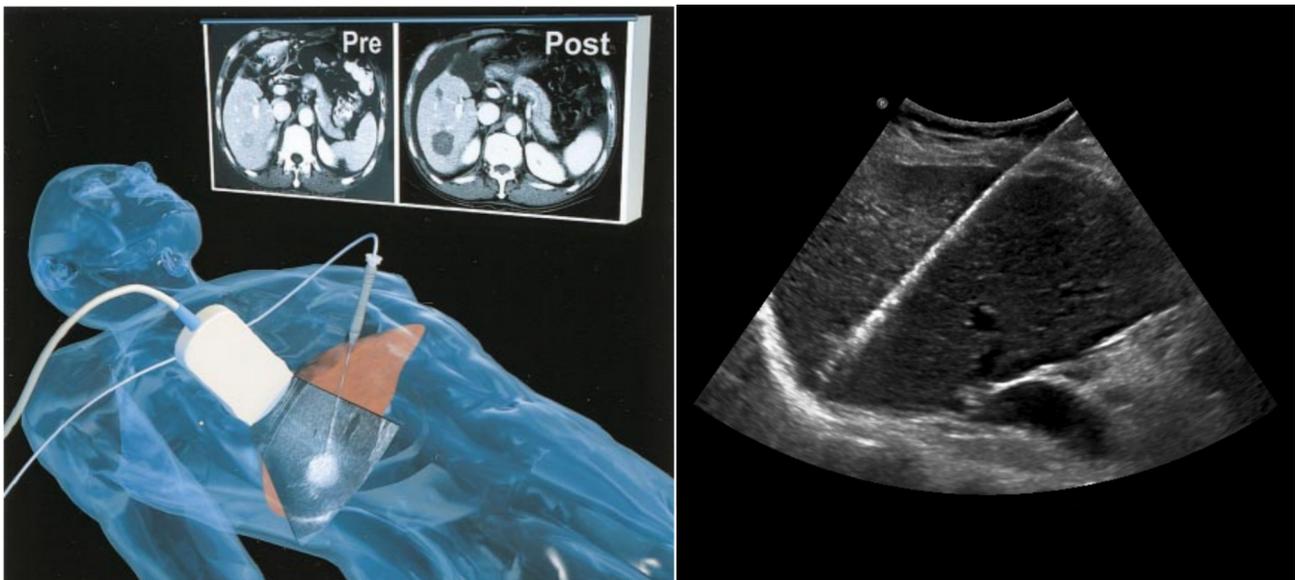
Il convient de souligner également que le terme « guidage » est un terme générique désignant l'utilisation des modalités d'imagerie quand elles ne sont pas employées à des fins diagnostiques mais en support de la procédure de traitement. Ce terme peut donc être potentiellement employé pour qualifier l'utilisation de l'imagerie médicale pendant n'importe laquelle de ces quatre phases et pas seulement pour la phase de guidage de l'insertion de la sonde (phase n°2).

Pour la planification des traitements par voie interstitielle du CHC (phase n°1), les images sont généralement obtenues par tomodensitométrie (TDM) (**Fig. 6**) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM), ces modalités permettant d'obtenir des images en trois dimensions.



*Figure 6. Aspect du CHC à l'imagerie scanner avec agent de contraste. Image du haut : pendant la phase artérielle, l'hypervascularisation entraîne une prise de contraste de la tumeur. Image du bas : pendant les phases portale et tardive, la vascularisation de la tumeur étant principalement d'origine artérielle, son contraste diminue et devient inférieur à celui du foie.*

La phase de guidage du geste d'insertion du cathéter se fait généralement sous guidage échographique. En effet les échographes peuvent reconstruire plusieurs dizaines d'images par seconde, ce qui permet de visualiser en temps réel le déplacement de la sonde dans les tissus (**Fig. 7**). Cependant, contrairement au scanner ou à l'IRM, l'échographie ne permet d'obtenir qu'un seul plan d'imagerie. Un porte cathéter peut être positionné sur la sonde échographique pour s'assurer que le cathéter restera dans le plan de l'image générée par la sonde échographique pendant son insertion dans les tissus.



*Figure 7. Image de gauche : pendant la phase d'insertion du cathéter, l'échographie fournit une image en temps réel de la sonde dans les tissus. Les images obtenues par TDM permettent de réaliser l'imagerie pour les phases de planification du traitement et d'évaluation du traitement [16]. Image de droite : exemple d'image échographique obtenue lors de l'insertion d'une sonde interstitielle dans le foie. Ici, le cathéter visible sous la forme d'un long segment hyperéchogène, est une sonde de MWA.*

Il est à noter que certaines plateformes complexes utilisent des méthodes de tracking de la sonde et de recalage. La sonde de thérapie est ainsi localisée dans l'espace en temps réel et recalée dans un logiciel de visualisation avec les images issues du scanner, ce qui permet de disposer d'un volume d'imagerie en 3D pendant la phase d'insertion du cathéter. Cette méthode nécessite néanmoins que le patient reste immobile pendant toute la phase d'insertion pour que le recalage des images de TDM reste cohérent avec la position du cathéter. Afin d'éviter les mouvements respiratoires des méthodes d'hyperventilation peuvent être utilisées.

Le monitoring en temps réel du traitement lorsqu'il est présent dans la procédure, se fait généralement par IRM ou par échographie. L'IRM permet un monitoring précis en 3 dimensions et en temps réel de l'évolution de la température dans les tissus. Le monitoring par ultrasons est beaucoup plus simple à mettre en œuvre mais moins précis puisqu'il ne permet d'obtenir qu'un

seul plan d'imagerie et la sensibilité de la méthode aux lésions thermiques est loin d'être excellente [25].

Comme pour la phase 1, l'imagerie post-traitement se fait généralement par IRM ou par scanner pour disposer d'un volume d'imagerie en 3D, même s'il est possible de la réaliser par échographie en injectant un produit de contraste pour s'assurer de l'absence de vascularisation des tissus ciblés.

#### **1.4.c Limites des approches interstitielles**

Les fonctions hépatiques d'un foie cirrhotique étant altérées, la préservation du parenchyme non tumoral est un objectif à rechercher lors des procédures d'ablation thermique. Le traitement idéal serait un traitement qui entraîne la destruction des tissus cancéreux et préserverait les tissus sains. On peut relever deux limitations que l'on rencontre actuellement avec les méthodes d'ablation thermique par voie interstitielle pour atteindre cet objectif. La première limitation vient des capacités des modalités d'imagerie à circonscrire précisément la zone où se situent les cellules cancéreuses. La seconde limitation vient de la capacité des sondes interstitielles à délivrer leur mode d'action physique de façon précise dans l'espace.

La première limitation est une problématique associée à tous les cancers solides car si les tumeurs sont en général bien visibles en imagerie dès qu'elles dépassent une certaine taille, l'envahissement des cellules cancéreuses dans les tissus sains adjacents est difficile à quantifier. De même, les métastases à distance de petites tailles ne sont pas forcément visibles. Pour limiter les risques de récurrences causées par les cellules cancéreuses situées en périphérie de la zone tumorale clairement identifiée, l'ablation des tumeurs solides se fait avec une certaine marge de tissus visiblement sains autour de la tumeur. Cependant, il suffit d'une cellule cancéreuse restante pour engendrer une récurrence. Pour limiter ce risque, selon le type de cancer, en plus de l'ablation de la tumeur, un traitement systémique adjuvant est mis en place. Il est à noter que dans le cadre du traitement du CHC, il n'y a généralement pas de traitements adjuvants, l'ablation complète des tissus tumoraux est donc primordiale.

La limite de précision des modalités d'imagerie pour le bilan d'extension est donc une problématique générale en oncologie. C'est pourquoi, dans la suite de ces travaux, nous allons nous intéresser plus précisément aux limitations des sondes de thérapie dans leur capacité à délivrer précisément leur action physique.

Lors d'une ablation par radio fréquence, la puissance dissipée dans les tissus est celle dissipée par effet joule. Localement, cette puissance est le produit du vecteur densité de courant par le champ électrique :

$$P_{Joule} = \vec{j} \cdot \vec{E}$$

Le courant étant proportionnel au champ électrique par la loi d'Ohm locale :

$$\vec{j} = \sigma \vec{E}$$

Où  $\sigma$  est la conductivité électrique locale. Il vient que la puissance localement transmise aux tissus est fonction de la conductivité électrique et du champ électrique :

$$P_{Joule} = \sigma \|\vec{E}\|^2$$

Pour ne détruire que les tissus cancéreux, le champ électrique devrait être localisé uniquement sur ceux-ci. Le champ électromagnétique étant contraint par l'équation d'onde, il serait théoriquement possible de focaliser localement l'énergie électromagnétique sur les tissus visés.

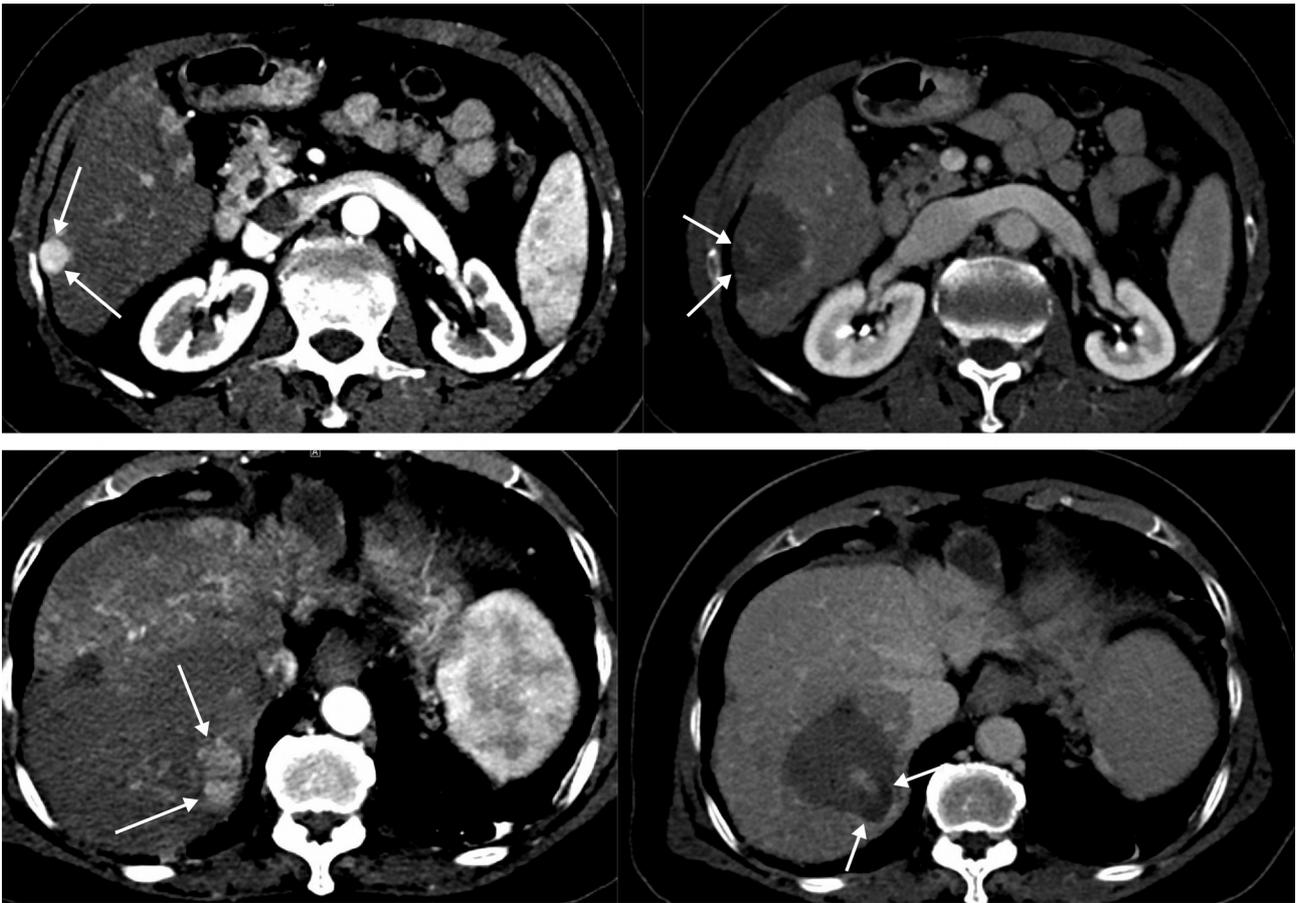
Les sondes radio fréquence opérant à une fréquence d'environ 500 kHz et du fait de la permittivité diélectrique relative des tissus mous, (2770 pour le foie [26]) les longueurs d'ondes associées sont de l'ordre de plusieurs mètres (environ 11 mètres pour le foie). La focalisation du champ électrique ne permettrait donc pas d'assurer le traitement conformationnel d'une tumeur de quelques centimètres de diamètre.

Les sondes d'ablation par micro-onde génèrent des ondes électromagnétiques à des fréquences bien plus élevées. En l'occurrence, deux fréquences sont utilisées pour des applications de thérapie : 915 MHz et 2,45 GHz. À ces fréquences, le phénomène à l'origine de l'augmentation de la température dans les tissus n'est pas le même qu'avec la RFA. Ici c'est la rotation rapide, autant de fois par seconde que la fréquence du champ électrique, des molécules présentant un moment dipolaire - notamment les molécules d'eau - qui entraîne l'augmentation de la température dans les tissus. Néanmoins, la puissance dissipée dans les tissus par les micro-ondes est fonction des mêmes paramètres que ceux rencontrés avec les sondes radio-fréquences :

$$P_{dissipée\ MWA} = \sigma \|\vec{E}\|^2$$

Du fait des fréquences bien plus élevées, la longueur d'onde associée à un traitement par MWA est d'environ 2 cm à 2.45GHz dans le foie. Cependant, pour focaliser efficacement le champ électrique, l'antenne devrait avoir des dimensions de plusieurs fois la longueur d'onde, ce qui serait incompatible avec une approche interstitielle.

De fait, pour les traitements par RFA et MWA le champ électrique est rayonné autour de la sonde qui agit comme une antenne unique sans que l'on puisse moduler localement son amplitude en fonction du type de tissu. La conséquence de ces limitations physiques est que les lésions thermiques obtenues par ces méthodes sont généralement de forme ovoïde le long de l'axe de la sonde, ce qui peut entraîner dans certains cas une ablation importe de tissus non tumoraux (**Fig. 8**). Pour les sondes de RFA « parapluie » (**Fig. 5**) utilisant des antennes rétractables le volume ablaté est plus sphérique.



*Figure 8. Exemples de surtraitements associés à des procédures de MWA. Colonne de gauche : images pré-traitements. La tumeur apparaît avec un contraste plus important par rapport au foie. Colonne de droite : images post-traitements. La zone ablatée apparaît avec un contraste plus faible par rapport au foie. Les flèches indiquent la position de la tumeur avant et après traitement.*

En plus des phénomènes engendrant un dépôt local d'énergie, le phénomène de diffusion thermique joue un rôle important dans l'évolution de la température dans les tissus. Celui-ci vient lisser la répartition de l'énergie thermique, transportant cette énergie des régions les plus chaudes vers les régions les plus froides. Dans le cas des sondes de cryothérapie, il s'agit même du seul phénomène physique en jeu pour modifier la température dans les tissus. Même si l'équation de diffusion thermique n'est pas la même que l'équation d'onde, la forme du champ de température dépend lui aussi de la forme des sources thermiques. La forme des sondes étant limitée à celle d'un fin cathéter pour permettre leur introduction dans les tissus par voie interstitielle, le champ de température généré par les sondes de cryothérapie n'est pas non plus localement modulable et les lésions thermiques associées ont elles aussi une forme sphérique plus ou moins allongée le long de l'axe de la sonde.

Le rayonnement infrarouge émis par les sondes LITT et absorbé par les tissus, est lui aussi soumis à un phénomène de diffusion. On retrouve ainsi la même limitation avec les sondes laser et la zone d'ablation est globalement ovoïde le long de l'axe de la sonde [27].

## 2 Traitements par ultrasons focalisés de haute intensité

Tout comme les ondes électromagnétiques, les ondes acoustiques sont des phénomènes ondulatoires. La différence fondamentale entre ces deux phénomènes est la nature de ce qui ondule. Dans le cas des ondes électromagnétiques, ce sont directement les champs électrique et magnétique, tandis que dans le cas des ondes acoustiques ce sont les particules matérielles qui ondulent autour de leurs positions d'équilibre. A contrario des ondes électromagnétiques, les ondes acoustiques sont des ondes mécaniques qui ont besoin d'un support matériel pour se propager. Il s'avère que les tissus biologiques principalement constitués d'eau, constituent un tel support de propagation. Et comme pour l'énergie associée aux ondes électromagnétiques, l'énergie associée aux ondes acoustiques peut être transmise aux tissus biologiques sous forme d'énergie thermique. Pour qu'un tel échange d'énergie puisse avoir lieu, l'onde acoustique doit osciller à des fréquences très supérieures au spectre des fréquences audibles, d'où le nom de thérapie ultrasonore. En pratique, les fréquences employées pour des applications d'ablation thermique varient de plusieurs centaines de kHz pour des applications de thérapie extracorporelles, à quelques MHz pour de la thérapie de contact (limite supérieure du spectre audible : 20kHz).

L'avantage théorique des ultrasons dans la problématique de la précision des ablations thermiques générées par les sondes interstitielles, provient de la dimension des longueurs d'ondes. En effet, les fréquences utilisées en thérapie ultrasonore étant de l'ordre de quelque MHz et la vitesse des ondes acoustiques dans les tissus mous étant d'environ  $1500 \text{ m.s}^{-1}$ , les longueurs d'onde associées sont de l'ordre de la centaine de micromètre. Théoriquement cela permet non seulement de pouvoir focaliser l'énergie dans des volumes de quelques millimètres cubes, mais également de disposer de sources acoustiques dont les dimensions sont à la fois suffisamment grandes pour permettre la focalisation du champ et suffisamment petites pour permettre leur intégration dans un cathéter de quelques millimètres de diamètre, compatible avec une approche interstitielle. Les ultrasons focalisés ouvrent donc théoriquement la voie au traitement conformationnel par ablation thermique des tumeurs solides associées au CHC par des sondes interstitielles.

### 2.1 Historique

L'acoustique est étudiée depuis l'antiquité, puisque Pythagore au 6ème siècle avant J.-C. découvre les lois de l'harmonie musicale et Aristote deux siècles plus tard énonce que le son se propage au moyen du déplacement de l'air. De nombreux savants et scientifiques se sont intéressés à ce domaine de la physique qui a l'avantage d'être accessible directement à nos sens. On peut citer par exemple Galilée, qui met en évidence le lien entre la fréquence d'oscillation de la source acoustique et la tonalité perçue par l'oreille, ou encore Jean le Rond d'Alembert qui établit l'équation d'onde en reprenant l'étude mathématique de la vibration des cordes de violon. La

grande figure de l'acoustique moderne est John William Strutt, plus connu sous le nom de Lord Rayleigh, qui a conduit de nombreux travaux dans ce domaine et a rédigé un traité en deux volumes « The theory of Sound » (1877-1878) qui constitue toujours un ouvrage de référence en acoustique moderne [28]. La découverte en 1880 de l'effet piézoélectrique par Pierre et Jacques Curie a ouvert la voie à la conception de transducteurs capables de générer des ultrasons à très haute fréquence, condition nécessaire pour l'interaction avec les tissus biologiques. Peu de temps après la mise au point des premiers sonars pendant la première guerre mondiale, des dispositifs similaires sont développés pour étudier entre autres les effets biologiques des ultrasons. On peut notamment citer les travaux de Wood et Loomis publié en 1927 [29] qui décrivent des effets physiques et biologiques d'ultrasons de haute intensité opérant à 300 kilohertz. En 1942, Lynn [30] publie pour la première fois des résultats sur l'application d'ultrasons focalisés de haute intensité (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) à la fois sur des échantillons ex vivo de foie de bœuf, et sur des modèles in vivo de chien et de chat. Ses résultats mettent clairement en évidence pour les échantillons ex vivo des lésions dans les tissus au point focal. Ses résultats montrent également que l'application d'ultrasons focalisés de haute intensité dans le cerveau des modèles in vivo a engendré des perturbations neurologiques chez certains sujets. Dans les années 1950, les travaux des frères Fry sur les ablations thermiques par HIFU dans le cerveau [31], [32] marquent l'essor du développement des dispositifs de traitement par ultrasons focalisés de haute intensité [33].

## ***2.2 Types d'interaction entre les ultrasons et les tissus biologiques***

La première interaction entre les ultrasons et les tissus biologique à avoir été étudiée a donc été l'augmentation de température dans les tissus et la nécrose de coagulation qui s'en suit. Cette interaction est provoquée par une exposition à une onde ultrasonore monochromatique de haute intensité. Cependant, selon le type de séquence ultrasonore, la fréquence et l'intensité acoustique employées, d'autres mécanismes d'interaction biologique peuvent intervenir. Certains de ces mécanismes présentent également un intérêt pour le traitement de différentes pathologies.

On peut par exemple citer l'utilisation de trains d'ondes très courts mais très énergétiques, qui suivent une loi de propagation non linéaire générant ainsi une onde de choc qui est utilisée en lithotripsie pour détruire les calculs rénaux [34].

En utilisant des séquences ultrasonores pulsées de haute intensité il est possible de générer des bulles de cavitation qui, dans des régimes d'oscillation fortement énergétique, induisent une destruction mécanique des tissus. Ce mode d'ablation non thermique est appelé histotripsie [35].

Un autre exemple réside dans l'envoi de séquences pulsées de faible intensité dans le cerveau, couplées avec l'injection de micro-bulles dans le système sanguin. L'oscillation faiblement énergétique des micro-bulles rend localement perméable, et ce de façon réversible, la barrière hémato-encéphalique. Cette perméabilité augmente ainsi considérablement l'efficacité des chimiothérapies dans le cadre du traitement des tumeurs cérébrales en améliorant la pénétration

des molécules dans les tissus cérébraux [36]. De façon générale, de nombreux travaux montrent que le couplage d'ultrasons de faible intensité avec des micro-bulles, entraîne des phénomènes de porosité réversible des membranes cellulaires, pouvant être utilisés pour la délivrance de drogue [37].

Enfin, une interaction bien connue des ultrasons avec les tissus biologiques, est le phénomène de réflexion de l'onde acoustique à une interface entre deux milieux aux propriétés mécaniques différentes. Cette interaction n'est pas utilisée à des fins thérapeutique, elle est néanmoins particulièrement importante puisqu'elle est à l'origine de l'imagerie échographique.

Bien que les ultrasons puissent avoir différents modes d'interactions avec les tissus biologiques, les travaux présentés dans cette thèse portant sur le développement d'une sonde d'ablation thermique par ultrasons focalisés de haute intensité, on ne s'intéressera par la suite qu'aux traitements HIFU par ablation thermique. De fait dans la suite de ce document le terme HIFU fera implicitement référence au mode d'interaction thermique des ultrasons avec les tissus biologiques bien qu'en toute rigueur il soit plus générique.

La modélisation des phénomènes physiques en jeux lors d'un traitement HIFU peut se faire à l'aide de la théorie de l'acoustique linéaire. Grâce à ce modèle, il est possible par calcul numérique d'étudier les ablations thermiques potentiellement réalisables par n'importe quel type de transducteur.

## **2.3 Théorie physique pour les ultrasons thérapeutiques**

### **2.3.a Acoustique linéaire**

Les ondes acoustiques sont des phénomènes ondulatoires qui peuvent être décrits à partir des équations de la mécanique des fluides. Les équations de Navier-Stokes qui en sont les équations fondamentales, s'obtiennent en appliquant à un volume de fluide des propriétés de conservation de la masse, de l'énergie et la seconde loi de Newton. Les trois équations fondamentales ainsi obtenues n'étant pas linéaires, pour retrouver l'équation d'onde il est nécessaire d'appliquer un certain nombre d'hypothèses supplémentaires en vue de leur linéarisation. Il est notamment nécessaire de postuler que la variation de la masse volumique est très faible devant sa valeur à l'équilibre. On note alors que la masse volumique est égale à sa valeur à l'équilibre, indiquée par  $\rho_0$ , plus sa valeur correspondant aux faibles variations causées par les phénomènes acoustiques, indiquée par  $\rho_a$  :

$$\begin{aligned}\rho &= \rho_a + \rho_0 \\ \rho_a &\ll \rho_0\end{aligned}$$

Il est également nécessaire de postuler que la pression et la masse volumique sont linéairement liées. En remarquant que la pression est homogène à une vitesse au carré fois la masse volumique, cette condition peut s'écrire :

$$p = c^2 \rho$$

Où  $c$  est homogène à une vitesse.

Au vu de cette relation, il vient que la pression varie elle aussi autour de sa valeur à l'équilibre et on adopte les mêmes conventions de notations indicielles que pour la masse volumique i.e. :

$$p = p_a + p_0$$

La dernière condition nécessaire à la linéarisation des équations de la mécanique des fluides est que la vitesse particulière notée  $\vec{v}$  soit très inférieure à la vitesse  $c$  introduite plus haut. L'équation de conservation de la masse dans ces conditions devient alors :

$$\rho_0 \operatorname{div}(\vec{v}) + \frac{1}{c^2} \frac{\partial p_a}{\partial t} = 0$$

Et l'équation d'Euler dans ces mêmes hypothèses devient :

$$\rho_0 \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \overrightarrow{\operatorname{grad}} p_a = 0$$

Il est à noter ici, en appliquant l'opérateur rotationnel à cette dernière équation, que puisque le rotationnel d'un gradient est toujours nul, la variation au cours du temps du rotationnel de la vitesse est nulle. Dans les cas d'études classiques de l'acoustique le champ de vitesse étant nul avant l'apparition de la source, il vient que le rotationnel du champ de vitesse est toujours nul.

En appliquant une dérivation partielle par rapport au temps dans l'équation de conservation de la masse et en injectant le gradient de la pression dans l'opérateur divergence, on obtient in fine l'équation d'onde classique pour la pression :

$$\Delta p_a - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p_a}{\partial t^2} = 0$$

La masse volumique variant linéairement avec la pression, il vient immédiatement que la masse volumique est également contrainte par l'équation d'onde. En appliquant l'opérateur gradient à l'équation de conservation de la masse et en remarquant que le gradient de la divergence est égal au laplacien vectoriel puisque le rotationnel de la vitesse est nul, il vient que le champ de vitesse est également contraint par l'équation d'onde. Finalement, les champs de pression, de masse volumique et de vitesse obéissent à l'équation d'onde dans les hypothèses de l'acoustique linéaire.

Le fait que le rotationnel de la vitesse particulière soit nul implique une propriété importante pour cette dernière. En effet puisque le rotationnel du gradient d'un champ scalaire quelconque est toujours nul, il existe un champ scalaire tel que le champ de vitesse soit égale au gradient de ce champ :

$$\exists \phi, \vec{v} = \overrightarrow{\operatorname{grad}} \phi$$

On appelle ce champ le potentiel des vitesses et comme pour les champs précédents, il est contraint par l'équation d'onde. Si le potentiel des vitesses est connu, il est possible à partir des équations précédentes de retrouver, la vitesse particulière, la pression et la masse volumique. En pratique c'est donc le potentiel des vitesses que l'on cherche à déterminer.

### 2.3.b Source ponctuelle monochromatique

Une source ponctuelle représente en un point de l'espace le phénomène physique qui va générer la perturbation à l'origine de l'onde. Une façon assez pratique de représenter une telle source dans les équations est de la voir comme un générateur/absorbeur local de matière. Une telle source ajoutée dans l'équation de conservation de la masse permet de modéliser un point qui vient injecter de la matière et/ou en retirer, modifiant localement la masse volumique, ce qui va modifier la pression et donc générer l'onde. L'ajout d'une source acoustique ponctuelle  $s(t)$  en un point  $\vec{r}_s$  vient modifier l'équation d'onde qui devient alors :

$$\Delta\phi(\vec{r},t) - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \phi(\vec{r},t)}{\partial t^2} = \begin{cases} 0 & \text{si } \vec{r} \neq \vec{r}_s \\ s(t) & \text{si } \vec{r} = \vec{r}_s \end{cases}$$

Une telle source n'existe bien sûr pas en réalité et d'un point de vue physique il est bien plus intuitif de voir une source comme un élément extérieur au milieu de propagation ayant une action à la frontière du milieu. Une telle source est alors intuitivement plutôt modélisée par une condition aux limites pour un champ descriptif du milieu, par exemple une condition sur la vitesse particulière à la surface du milieu qui correspond à la position de la source. Les champs à l'intérieur du volume sont alors soumis à l'équation d'onde classique sans second membre.

Cependant, la résolution de l'équation d'onde avec un second membre correspondant à une source ponctuelle, permet grâce à la théorie des distributions, d'obtenir un certain nombre de résultats importants, dont notamment l'intégrale de Rayleigh.

Si la source de matière ponctuelle en elle-même, n'est pas un objet physique couramment rencontré dans la nature (la dernière en date est supposée être apparue il y a 13,8 milliards d'années), on peut néanmoins trouver du sens à cette modélisation en reprenant l'exemple d'une source extérieure au milieu, par exemple un piston. En effet, à la frontière entre la source et le milieu, le mouvement de la source vient localement ajouter de la matière au milieu, puisque de la matière appartenant au piston traverse la frontière vers le milieu, pour comprimer le milieu lui-même. A contrario, quand le piston se rétracte, la matière du milieu de propagation franchit la frontière dans l'autre sens pour combler le vide laissé par le piston, ce qui correspond à une perte de matière locale à la frontière.

Revenons à l'équation d'onde avec second membre correspondant à une source ponctuelle. On peut montrer en utilisant la théorie des distributions, que si la source est monochromatique de

pulsation  $\omega$  alors le potentiel des vitesses solution de cette équation, a également une dépendance temporelle monochromatique. Autrement dit, on peut montrer que :

$$\text{si } s(t) = s_0 e^{i\omega t} \text{ alors } \forall \vec{r}, \phi(\vec{r}, t) = H(\vec{r}_s, \vec{r}, \omega) e^{i\omega t}$$

Où  $H$  est une fonction de transfert donnant l'amplitude du champ en fonction de la position de la source et de sa fréquence.

Ce qui revient à écrire pour une source monochromatique :

$$\text{si } s(t) = s_0 e^{i\omega t} \text{ alors } \forall \vec{r}, \phi(\vec{r}, t) = \phi(\vec{r}) e^{i\omega t}$$

Dans ce cas le potentiel des vitesses est alors solution de l'équation d'Helmholtz :

$$\Delta \phi(\vec{r}) + \frac{\omega^2}{c^2} \phi(\vec{r}) = \begin{cases} 0 & \text{si } \vec{r} \neq \vec{r}_s \\ s_0 & \text{si } \vec{r} = \vec{r}_s \end{cases}$$

L'équation d'Helmholtz est une équation différentielle avec second membre. La résolution de l'équation nécessiterait donc en théorie de déterminer une solution particulière en plus de la solution homogène. Cependant, le second membre est en réalité une distribution de Dirac. Il reste possible de déterminer le champ de potentiel des vitesses rayonné par une telle source sans utiliser la théorie des distributions. Pour cela, il convient de considérer le champ en dehors de la source (on exclut  $\vec{r}_s$  du domaine de l'équation) et d'utiliser un argument de conservation de la matière pour prendre en compte l'effet de la source. Pour la suite, on exclut donc la position de la source du domaine de l'équation, ce qui revient à résoudre l'équation différentielle homogène.

On recherche le champ de potentiel des vitesses rayonné autour d'une source positionnée à l'origine, soit  $\vec{r}_s = 0$ . En utilisant un argument de symétrie du champ rayonné par la source ponctuelle on peut raisonnablement écrire que le potentiel des vitesses ne dépend que de sa distance à la source. En utilisant le laplacien en coordonnées sphériques il vient que le potentiel des vitesses obéit à l'équation suivante pour tout point en dehors de la source :

$$\frac{d^2 \phi(r)}{dr^2} + \frac{2}{r} \frac{d\phi(r)}{dr} + k^2 \phi(r) = 0$$

où  $k = \frac{\omega}{c}$

A noter qu'ici  $r$  n'est plus un vecteur position comme précédemment mais bien la distance à l'origine, donc à la source. Il s'agit d'une équation différentielle linéaire d'ordre deux à coefficients non constants. Les solutions de cette équation forment donc un espace vectoriel de dimension

deux. On peut facilement vérifier que les fonctions  $r \rightarrow \frac{e^{ikr}}{r}$  et  $r \rightarrow \frac{e^{-ikr}}{r}$  sont toutes les deux solutions de cette équation et forment une famille libre. Les solutions de cette équation sont donc de la forme :

$$\phi(r) = A \frac{e^{-ikr}}{r} + B \frac{e^{ikr}}{r}$$

Où  $A$  et  $B$  sont des constantes.

Finalement, en rajoutant la dépendance temporelle il vient :

$$\phi(r, t) = A \frac{e^{i(\omega t - kr)}}{r} + B \frac{e^{i(\omega t + kr)}}{r}$$

On remarque que dans le deuxième terme si la variable  $t$  augmente, la variable  $r$  doit diminuer pour garder la phase constante. Autrement dit l'onde modélisée par ce terme converge vers la source. A contrario, si dans le premier terme  $t$  augmente, alors la variable  $r$  doit aussi augmenter pour conserver la phase. L'onde modélisée par ce terme est donc divergente. Dans un milieu homogène infini, l'onde convergente n'est pas observée. On ne voit pas apparaître d'onde convergente à la surface d'un lac avant d'avoir lancé un caillou dans l'eau. C'est le fameux principe de causalité qui veut que la cause précède l'effet et qui nous permet d'écrire ici que  $B$  est nul.

On peut montrer en utilisant des arguments de conservation de la masse et en faisant tendre  $r$  vers zéro que la constante  $A$  s'écrit :

$$A = \frac{-\Omega}{4\pi\rho_0}$$

Où  $\Omega$  représente le débit de masse de la source ( $\text{kg}\cdot\text{s}^{-1}$ ).

In fine, pour une source ponctuelle située en zéro ayant un débit de masse monochromatique  $\Omega$  le champ de potentiel des vitesses rayonné dans un milieu homogène infini s'écrit :

$$\phi(r, t) = \frac{-\Omega}{4\pi\rho_0} \frac{e^{i(\omega t - kr)}}{r}$$

Si la source n'est pas située en zéro on se ramène au cas précédent en effectuant simplement une translation pour ramener la source en zéro. Dans le cas général d'une source située en  $\vec{r}_s$  on a donc :

$$\phi(r, t) = \frac{-\Omega}{4\pi\rho_0} \frac{e^{i(\omega t - k|\vec{r} - \vec{r}_s|)}}{|\vec{r} - \vec{r}_s|}$$

### 2.3.c Source plane monochromatique

Dans le cas où la source de matière serait un plan infini, par un raisonnement très similaire à celui utilisé pour la source ponctuelle, on obtient que le potentiel des vitesses s'écrit :

$$\phi(r, t) = A e^{i(\omega t - kr)}$$

Où  $r$  représente ici la distance au plan source et  $A$  une constante qui dépend de la source. La vitesse particulière étant le gradient de cette expression il vient :

$$\vec{v}(r, t) = -i k A e^{i(\omega t - kr)} \vec{u}_r$$

D'autre part, l'équation d'Euler permet de dire que :

$$\rho_0 \frac{\partial \phi}{\partial t} = -p_a$$

A noter qu'ici  $p_a$  correspond bien à la pression acoustique, puisqu'à distance infinie de la source la dérivée partielle du potentiel des vitesses est nulle.

Ainsi, le champ de pression rayonné par une source plane infinie s'écrit :

$$p_a(r, t) = -i A \rho_0 \omega e^{i(\omega t - kr)}$$

La pression et la vitesse particulière varient donc en phase selon la relation suivante, qui n'est toutefois valable que pour une onde plane :

$$p_a = \rho_0 c \|\vec{v}\|$$

Une source plane infinie n'a bien sûr pas de réalité physique, néanmoins la relation ci-dessus est très pratique parce qu'elle simplifie grandement les calculs. Dans le cas où on se situe suffisamment loin de la source ou si les dimensions du transducteur sont grandes devant la longueur d'onde, l'approximation de l'onde plane n'est pas déraisonnable et cette relation est utilisable.

### 2.3.d Vitesse de phase

Reprenons le raisonnement utilisé plus haut pour illustrer la notion d'onde convergente et divergente. Positionnons-nous en un point situé à une distance  $r$  de la source et à un temps  $t$ . Supposons que le temps augmente d'une quantité  $\Delta t$ , pour conserver une phase constante,  $r$  doit varier d'une distance  $c \times \Delta t$ . Autrement dit pour une onde monochromatique la perturbation du milieu caractérisée par la valeur de la phase, se déplace à la vitesse  $c$ . Rappelons que cette vitesse a été introduite pour relier linéairement la pression et la masse volumique et se trouve être in fine la vitesse de propagation de la déformation.

Dans l'hypothèse de l'acoustique linéaire les déformations du milieu suivent la loi de compression isostatique :

$$\Delta P = -K \cdot \frac{\Delta V}{V_0}$$

Où  $V_0$  représente un volume dans un état d'équilibre et  $\Delta V$  la variation de ce volume associée à la variation de pression  $\Delta P$  qu'il subit.  $K$  est le module d'élasticité isostatique.

En écrivant que  $\Delta V = V_{final} - V_0 = M \left( \frac{1}{\rho_{final}} - \frac{1}{\rho_0} \right)$  tout en remarquant que la masse du volume

$M$  est égale pour le volume avant et après la compression il vient :

$$\Delta P = K \cdot \frac{\rho_{final} - \rho_0}{\rho_{final}}$$

Dans le cas de l'acoustique, on a les relations :  $\Delta P = p_a$  ,  $\rho_{final} - \rho_0 = \rho_a$  et  $\frac{\rho_a}{\rho_{final}} \approx \frac{\rho_a}{\rho_0}$

In fine on trouve donc que :  $p_a = \frac{K}{\rho_0} \rho_a$  et donc que  $c = \sqrt{\frac{K}{\rho_0}}$

On voit donc que la vitesse de phase dans un milieu dépend de son module d'élasticité isostatique et de sa masse volumique. Plus le milieu est résistant à la compression, i.e. plus  $K$  est grand, plus la vitesse de phase est élevée et plus la masse volumique est importante plus la vitesse est faible. En tout état de cause, les tissus biologiques étant principalement constitués d'eau, leurs vitesses de phase sont sensiblement équivalentes, avec une valeur moyenne autour de 1540 m.s<sup>-1</sup> (à comparer aux 1480 m.s<sup>-1</sup> de l'eau) (**Tableau 3**).

Tissu	Vitesse moyenne (m.s <sup>-1</sup> )
Foie	1580
Muscles	1580
Graisse	1450
Cerveau	1560
Tissus mous humains (moyenne)	1540
Sang	1580
Os cortical	4000
Eau (20°)	1480
Air (15°C)	340

*Tableau 3. Vitesse de l'onde acoustique dans les tissus. Adapté de « Physical properties of tissue: a comprehensive reference book. » par Duck, F. A., 1990, p.76-82, Academic Press [38]. Valeurs pour l'eau et l'air : « CRC Handbook of Chemistry and Physics », par William M. Haynes, 2016, 97ème édition, p. 2433 (14-48) et p. 2431 (14-46), CRC Press/Taylor and Francis [39].*

### 2.3.e Focalisation

Grâce à la théorie des distributions il est possible, connaissant le champ rayonné par une source ponctuelle, de déterminer le champ rayonné dans un milieu homogène infini par une source  $\Pi$  contenue dans un plan. Le champ du potentiel des vitesses rayonné par une telle source dans un tel milieu est alors donné par l'intégrale de Rayleigh :

$$\phi(\vec{r}) = \iint_{\Pi} \frac{\partial \phi(\vec{r}_0)}{\partial \vec{n}} \frac{e^{ik|\vec{r}_0 - \vec{r}|}}{2\pi|\vec{r}_0 - \vec{r}|} d^2 r_0$$

On reconnaît sous l'intégrale dans le facteur de droite le champ rayonné par une source ponctuelle qui serait située en un point  $\vec{r}_0$  de la source globale. L'amplitude et la phase associées à cette source ponctuelle sont alors données par la dérivée normale du champ de potentiel des vitesses en  $\vec{r}_0$  . Le champ généré par la source globale peut alors être vu comme la somme des champs

rayonnés par chacune des sources ponctuelles infinitésimales situées à la surface de la source globale.

Il est à noter que chacune de ces sources infinitésimales peut avoir une amplitude et une phase différentes de celles des autres sources. Notamment, on peut faire varier localement les phases pour que les contributions des sources infinitésimales au phénomène ondulatoire arrivent en phase en un point prédéfini de l'espace qu'on appelle point focal. On parle alors de focalisation de l'onde et en ce point l'énergie sera maximisée. On retrouve là tout l'intérêt des phénomènes ondulatoires et en particulier des ultrasons, l'énergie de l'onde peut être maximisée à distance de la source.

En pratique, un transducteur plan constitué de suffisamment d'éléments pilotés indépendamment peut focaliser son énergie en un point à la manière d'un transducteur sphérique. Il suffit d'appliquer à chaque élément la bonne phase pour recréer un front d'onde sphérique convergeant vers le point focal. De plus, du fait de l'indépendance des éléments, le point focal peut être déplacé dans l'espace sans déplacement du transducteur, on parle alors de focalisation dynamique. (Fig. 9).

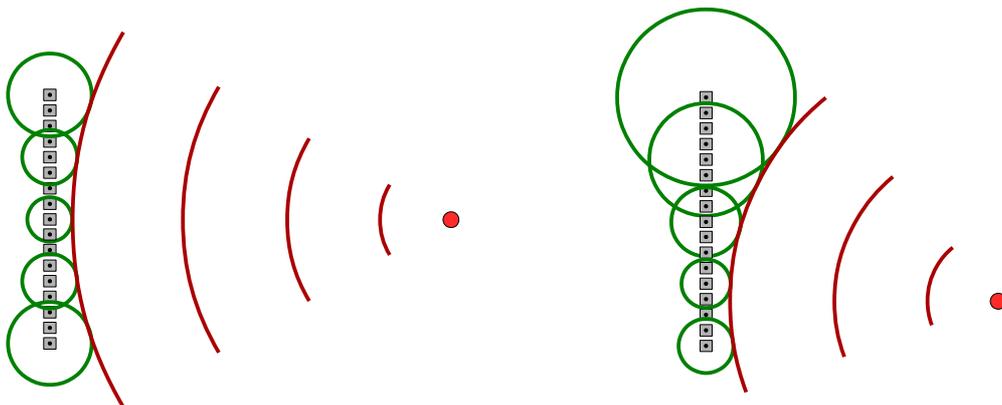
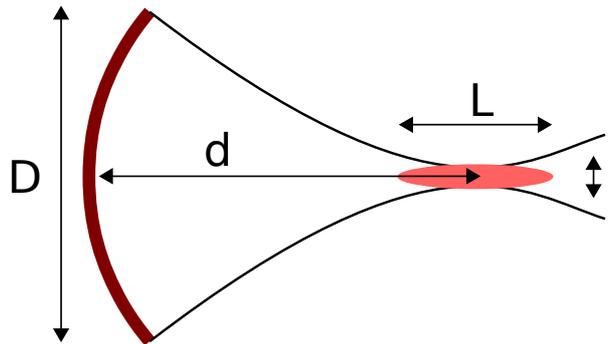


Figure 9. Exemple de focalisation dynamique. Les éléments acoustiques en gris sont situés dans un même plan et génèrent chacun une onde avec une phase représentée par un cercle vert. À gauche, en choisissant convenablement les phases, le front d'onde représenté en rouge peut être rendu sphérique ce qui aura pour effet de focaliser l'énergie en un point particulier (point rouge). À droite, en changeant le jeu de phases appliqué aux sources, le point focal peut même être déplacé sans devoir déplacer les sources.

En théorie la tache focale, i.e. la zone où l'énergie est supérieure au maximum d'énergie sur deux, a un diamètre à peu près égal à la longueur d'onde divisée par deux. Cependant cela est vrai si le front d'onde entoure complètement la source. Or, du fait des dimensions du transducteur, l'énergie acoustique est répartie sur une calotte sphérique et non une sphère complète.

Dans ce cas on peut montrer que les dimensions de la tache focale, en plus de la longueur d'onde  $\lambda$  dépendent également des dimensions du transducteur et de la distance de focalisation. En l'occurrence pour un transducteur sphérique ou un transducteur plan générant le même front

d'onde, de section  $D$  qui focalise à une distance  $d$  on a les relations suivantes pour les dimensions  $L$  et  $l$  de la tache focale :



$$l \approx \lambda \frac{d}{D} \text{ et } L \approx 7\lambda \left(\frac{d}{D}\right)^2$$

La tache focale a donc une forme allongée d'autant plus importante que le ratio  $d/D$  est grand. La longueur d'onde étant le rapport de la vitesse de phase sur la fréquence on retrouve bien que les dimensions de la tache focale sont de l'ordre de quelques millimètres pour une vitesse de phase dans les tissus aux alentours de  $1500 \text{ m.s}^{-1}$  et une fréquence de quelques MHz.

### 2.3.f Champ de pression généré par un piston

Reprenons l'intégrale de Rayleigh. Dans le cas d'une source qui serait un piston oscillant perpendiculairement à son plan, par un argument de continuité des vitesses particulières à la surface du piston, il vient que la vitesse particulière du milieu est normale au plan du piston, ce que l'on peut écrire :

$$\vec{v} = v(\vec{r}_0) \vec{n}$$

On a donc :

$$v(\vec{r}_0) = \vec{\text{grad}} \phi \cdot \vec{n} = \frac{\partial \phi}{\partial \vec{n}}$$

Que l'on peut remplacer dans l'intégrale de Rayleigh. D'autre part en se rappelant qu'à partir de l'équation d'Euler on obtient :

$$\rho_0 \frac{\partial \phi}{\partial t} = -p_a$$

Et que la source est monochromatique, on peut écrire que :

$$p_a(\vec{r}, t) = -\rho_0 \frac{\partial}{\partial t} [\phi(\vec{r}) e^{i\omega t}] = -i\omega \rho_0 \phi(\vec{r}) e^{i\omega t}$$

Où  $\phi(r)$  est donné par l'intégrale de Rayleigh. In fine, la pression en un point du milieu de propagation est donnée par :

$$p_a(\vec{r}) = -i \omega \rho_0 \iint_{\text{H}} v(\vec{r}_0) \frac{e^{ik|\vec{r}_0 - \vec{r}|}}{2\pi|\vec{r}_0 - \vec{r}|} d^2 r_0$$

En pratique on connaît l'intensité acoustique de la source (valeur homogène à une puissance par unité de surface) plutôt que sa vitesse particulière. On verra en partie **2.3.i** qu'il est possible de relier la vitesse particulière à l'intensité acoustique.

Cette intégrale permet donc de calculer la pression acoustique générée par une source plane en tout point du milieu de propagation. Elle offre notamment l'avantage d'accélérer considérablement les calculs numériques par rapport à une méthode qui se baserait sur une résolution numérique des équations différentielles de départ pour déterminer la pression.

### **2.3.g Phénomène d'atténuation**

Selon le type de milieu de propagation, l'énergie acoustique associée à l'onde va subir une atténuation plus ou moins importante au cours de la propagation de l'onde. Cette atténuation peut être due à une partie de l'énergie qui est réfléchiée à la suite d'une rupture d'impédance dans le milieu, à des phénomènes de diffusion acoustique ou encore à cause de l'absorption dans les tissus.

Lorsque le phénomène d'absorption se produit, une partie de la puissance acoustique de l'onde va être directement cédée au milieu lors du passage de l'onde, du fait des frottements viscoélastiques. Ce phénomène d'absorption a pour conséquence une augmentation de la température du milieu et une diminution de l'amplitude de l'onde au fur et à mesure de son déplacement dans le milieu.

Dans le cas des traitements HIFU à moins qu'il y ait une barrière acoustique importante sur le trajet des ultrasons, on fait l'hypothèse que l'atténuation de l'onde est due uniquement au phénomène d'absorption. Autrement dit, toute l'énergie perdue par l'onde au cours de sa propagation va être transmise sous forme d'énergie thermique aux tissus. On peut défendre cette hypothèse grâce à l'idée que l'énergie associée aux phénomènes de diffusion acoustique sera de toute façon à un moment ou à un autre absorbée par les tissus. Le phénomène de diffusion acoustique agit en pratique plus comme un phénomène lissant le dépôt d'énergie (à la manière des phénomènes de diffusion thermique) que comme un phénomène évacuant complètement du milieu de propagation une partie de l'énergie acoustique.

Les phénomènes d'absorption peuvent être modélisés en ajoutant un terme à l'équation d'Euler. Dans ce cas, l'équation différentielle observée par la pression acoustique devient :

$$\Delta p_a + \frac{4\eta}{3\rho_0 c^2} \Delta \frac{\partial p_a}{\partial t} - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p_a}{\partial t^2} = 0$$

Où  $\eta$  est le coefficient de viscosité de cisaillement.

Dans ce cas en reprenant l'étude faite dans la partie source ponctuelle avec cette nouvelle équation différentielle on montre que le champ de potentiel des vitesses rayonné par une source ponctuelle monochromatique dans un milieu visqueux s'écrit toujours de la même façon, si ce n'est que le coefficient  $k$  est complexe. En écrivant  $k = k' - i\alpha$  on trouve donc que le champ de potentiel des vitesses rayonné par une source ponctuelle monochromatique dans un milieu visqueux infini homogène s'exprime sous la forme :

$$\phi(r, t) = \frac{-\Omega}{4\pi\rho_0} e^{-\alpha|\vec{r}-\vec{r}_s|} \frac{e^{i(\omega t - k'|\vec{r}-\vec{r}_s|)}}{|\vec{r}-\vec{r}_s|}$$

Par rapport à un milieu non visqueux, l'amplitude du champ est modulée par une exponentielle réelle décroissante ( $\alpha$  est positif) fonction de la distance à la source qui s'interprète comme la conséquence des pertes par frottements visqueux dans les tissus. Notons que dans le cas où la viscosité est relativement faible on a  $k' \approx \frac{\omega}{c}$  soit la valeur de  $k$  dans le cas d'un milieu sans atténuation.

Le coefficient d'atténuation  $\alpha$  est propre à chaque tissu selon ses propriétés viscoélastiques (**Tableau 4**). Ce coefficient dépend non linéairement de la fréquence  $f$  et est en pratique interpolé par une fonction puissance à partir de mesures faites sur des échantillons de tissus :

$$\alpha(f) = a f^b$$

Où  $a$  et  $b$  sont les coefficients d'interpolation.

Tissus	a (cm <sup>-1</sup> .MHz <sup>-b</sup> )	b
Cerveau	0,05	1,08
Foie	0,0459	1,139
Muscle	0,064	1

Tableau 4. Exemple de valeur pour les coefficients d'atténuation dans des tissus. Reproduit de « *Physical properties of tissue: a comprehensive reference book.* » par Duck, F. A., 1990, p.103-104, Academic Press [38].

L'intégrale de Rayleigh reste vraie avec un  $k$  complexe. Elle permet donc de calculer le champ de pression dans des tissus biologiques dont on connaîtrait a priori le coefficient d'atténuation.

### 2.3.h Puissance acoustique

Assez classiquement en multipliant les termes de l'équation d'Euler (obtenue à partir de la seconde loi de Newton) par la vitesse particulière on peut obtenir une équation qui laisse apparaître la variation temporelle d'une quantité homogène à une énergie égalée par une intégrale de surface :

$$\frac{d}{dt} \iiint e dV = - \iint p_a \vec{v} \cdot \vec{dS}$$

Où  $e$  est la densité d'énergie. À partir de cette équation, on définit naturellement l'intensité acoustique instantanée par le vecteur :

$$\vec{I}_i = p_a \vec{v}$$

L'intensité acoustique instantanée s'exprime donc en Watt par mètre carré et représente localement la puissance transportée par l'onde acoustique par unité de surface à chaque instant.

On définit l'intensité acoustique comme la moyenne temporelle de l'intensité acoustique instantanée :

$$\vec{I} = \langle \vec{I}_i \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T p_a \cdot \vec{v} dt$$

Dans le cas spécifique d'une onde plane, on dispose de la relation :

$$p_a = \rho_0 c \|\vec{v}\|$$

Il vient alors :

$$I_i = \|\vec{I}_i\| = \frac{p_a^2}{\rho_0 c}$$

Et pour une onde monochromatique, la moyenne d'un cosinus au carré valant 1/2, l'intensité acoustique devient, en notant  $\hat{p}_a$  l'amplitude de la pression :

$$I = \langle I_i \rangle = \frac{\hat{p}_a^2}{2\rho_0 c}$$

Ainsi connaissant le champ de pression acoustique (obtenu par un calcul de l'intégrale de Rayleigh) il est possible de connaître l'intensité acoustique localement présente dans le milieu de propagation si on se place suffisamment à distance de la source pour que l'hypothèse de l'onde plane soit réaliste.

### 2.3.i Puissance transmise au milieu

On se place dans l'approximation des ondes planes. Appliquons l'intégrale de l'énergie évoquée précédemment à un pavé droit dont deux faces sont parallèles aux surfaces d'onde, de surface  $S$  et espacées par la distance  $\Delta r$ . On obtient alors la relation suivante en calculant l'intégrale de volume :

$$S \Delta r \frac{\partial e}{\partial t} = - \oiint p_a \vec{v} \vec{dS}$$

Le produit  $\vec{v} \vec{dS}$  est nul partout sauf pour les surfaces parallèles aux surfaces d'onde où

$\vec{v} \vec{dS} = \|\vec{v}\| dS$ . En calculant l'intégrale de surface et en utilisant la relation  $p_a = \rho_0 c \|\vec{v}\|$  on obtient :

$$\frac{\partial e}{\partial t} = \frac{-1}{\rho_0 c} \frac{p_a^2(r+\Delta r) - p_a^2(r)}{\Delta r} \quad \text{il vient donc} \quad \frac{\partial e}{\partial t} = \frac{-1}{\rho_0 c} \frac{\partial p_a^2}{\partial r}$$

Dans le cas où le champ de pression n'est pas atténué et s'écrit donc sous la forme :

$p_a = P_a \cos(\omega t - kr + \phi)$  on montre simplement en calculant la dérivée qu'en n'importe quel point de l'espace la variation d'énergie vaut :

$$\frac{de}{dt} = \frac{P_a^2 k}{\rho_0 c} \sin(2\omega t + \psi(r))$$

Où  $\psi$  est une valeur de phase ne dépendant que de la position spatiale.

Dans ce cas, l'énergie en un point varie autour de sa valeur d'équilibre et ne varie pas au cours du temps en moyenne. L'énergie accumulée en un point est utilisée dans son intégralité pour déplacer les particules voisines. À tout instant, la variation d'énergie est due au travail des forces, il n'y a pas de transfert thermique avec le milieu.

Dans le cas où le champ de pression est atténué et s'écrit donc sous la forme :

$p_a = P_a e^{-\alpha r} \cos(\omega t - kr + \phi)$  la variation d'énergie vaut après calcul de la dérivée :

$$\frac{de}{dt} = \frac{P_a^2 k}{\rho_0 c} e^{-2\alpha r} \sin(2\omega t + \psi(r)) + \frac{2\alpha P_a^2}{\rho_0 c} e^{-2\alpha r} \cos^2(\omega t + \psi'(r))$$

On voit dans cette belle équation l'apparition explicite du premier principe de la thermodynamique, puisqu'on reconnaît dans le terme de gauche un terme quasiment identique au cas de la propagation sans frottement visqueux, correspondant au travail des forces et qui est nul en moyenne, tandis que le terme de droite correspond à la quantité de chaleur générée par les frottements visqueux et qui du fait du cosinus au carré, a une moyenne temporelle non nulle. En calculant cette moyenne temporelle et en notant  $q$  la quantité de chaleur transmise au milieu par les phénomènes de frottements visqueux, on obtient la relation :

$$q = \frac{\alpha P_a^2}{\rho_0 c} e^{-2\alpha r}$$

En notant  $\hat{p}_a$  l'amplitude de la pression on obtient :

$$q = \frac{\alpha \hat{p}_a^2}{\rho_0 c}$$

Soit en utilisant l'intensité acoustique :

$$q = 2\alpha I$$

In fine, connaissant l'intensité acoustique rayonnée par une source et le coefficient d'atténuation, il est possible de calculer localement la quantité de chaleur transmise aux tissus par la source ultrasonore.

### 2.3.j Équation de Pennes (Bio Heat Transfert Equation)

La quantité de chaleur localement transmise aux tissus biologiques connue, il ne reste plus qu'à modéliser les phénomènes de diffusions thermiques pour avoir un modèle physique complet de l'élévation de température dans les tissus soumis à un champ ultrasonore.

L'équation de diffusion thermique classique s'obtient en effectuant le bilan d'énergie thermique d'un volume quelconque et s'écrit localement sous la forme de l'équation de diffusion bien connue :

$$\rho_0 c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \vec{\nabla} \cdot k_t \vec{\nabla} T$$

Où  $c_t$  est la capacité thermique massique ( $\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$ ) et  $k_t$  la conductivité thermique ( $\text{W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$ ). Cette équation modélise la variation locale de température en prenant en compte les propriétés thermiques du milieu. Elle met en évidence que la variation temporelle de la température dépend de la température au voisinage du point : si le voisinage du point est plus chaud que le point, la température du point va augmenter par diffusion de l'énergie thermique et inversement en cas de voisinage plus froid.

Pour modéliser un tissu biologique, un terme de conducto-convection est ajouté pour représenter les échanges thermiques entre le tissu et le sang en circulation, dont on considère la température  $T_s$  constante et égale à  $37^\circ\text{C}$ .

$$\rho_0 c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \vec{\nabla} \cdot k_t \vec{\nabla} T + \omega_s c_s (T_s - T)$$

Avec  $\omega_s$  le taux de perfusion sanguine ( $\text{kg.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$ ) et  $c_s$  la capacité thermique massique du sang. Ce terme représente localement l'énergie thermique évacuée des tissus par la circulation sanguine. Il permet de modéliser la perfusion sanguine générée par les capillaires microscopiques. Les échanges thermiques avec des vaisseaux plus grands doivent être modélisés avec les vaisseaux considérés comme des milieux thermostatés à part entière. Les échanges thermiques sont alors modélisés par les conditions aux limites du milieu.

L'apport local de l'énergie acoustique convertie en énergie thermique est modélisé par l'ajout du terme  $q$  obtenu précédemment. On obtient, in fine, l'équation dite BHTE pour *Bio Heat Transfert Equation* également appelée équation de Pennes [40].

$$\rho_0 c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \vec{\nabla} \cdot k_t \vec{\nabla} T + \omega_s c_s (T_s - T) + q$$

Les différents paramètres thermiques présents dans cette équation sont déterminés directement par mesure dans des échantillons.

### 2.3.k Dose thermique

Dans un tissu donné, le taux de destruction cellulaire obtenu par ablation thermique, dépend de la température en elle-même et du temps d'exposition du tissu à cette température. Ainsi, des profils de température différents peuvent aboutir à un taux de destruction cellulaire identique. Pour obtenir une ablation complète, plus la température est élevée, plus le temps d'exposition pourra être court. À l'inverse plus la température est faible, plus le temps d'exposition devra être long. Il est donc utile de disposer d'un indicateur permettant de donner le niveau de destruction cellulaire attendu en un point quelconque des tissus, quel que soit le profil de température expérimenté en ce point.

Sapareto et Dewey proposent un indicateur appelé dose thermique [41] qui donne en fonction de l'historique de température expérimenté en un point, le temps qu'il aurait fallu en exposant ce point à une température de 43°C, pour atteindre les mêmes effets thermiques. Cet indicateur est donc exprimé en temps équivalent à 43°C et est défini par la relation :

$$t_{43} = \int_0^{t_{final}} R^{(43-T(t))} dt$$

Avec  $t_{43}$  le temps équivalent à 43°C,  $R$  un coefficient valant 0,5 pour les températures supérieures à 43°C, 0,25 pour des températures comprises entre 43°C et 37°C et 0 pour des valeurs inférieures à 37°C et  $T(t)$  la température dans les tissus au temps  $t$ .

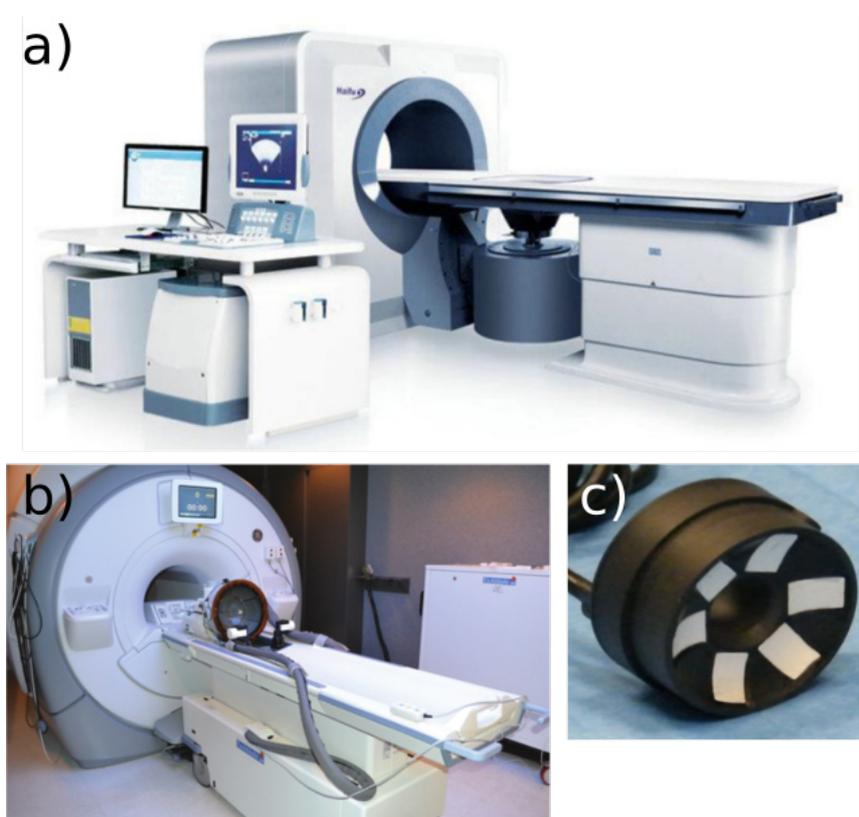
Ainsi quel que soit l'historique de température expérimenté par un point, on pourra se référer à la dose thermique équivalente à 43°C reçue en ce point pour estimer le niveau de destruction cellulaire. Par exemple, pour le foie on estime qu'une dose thermique de 240 minutes équivalentes à 43°C est nécessaire pour attendre une ablation complète des tissus [42]–[44].

## 2.4 Dispositifs extracorporels d'ablation thermique par ultrasons

La théorie et la pratique montrent que les ultrasons ont la capacité de déposer de l'énergie et de générer une ablation thermique dans les tissus biologiques. Lorsque les ultrasons sont focalisés, les ablations peuvent être produites à distance du transducteur. De nombreux dispositifs HIFU adoptent donc une stratégie de traitement extracorporel, où le transducteur est situé à l'extérieur du corps du patient et le point focal est lui positionné dans les tissus. Le traitement s'effectue donc sans incision, avec tous les avantages associés aux méthodes non-invasives.

Parmi les dispositifs HIFU extracorporels qui ont trouvé leur voie jusqu'à une utilisation en clinique, on peut citer les dispositifs utilisés pour le traitement des cancers solides, notamment les cancers du foie et les cancers osseux [45], ou encore les cancers du sein [46], [47] (**Fig. 10a**). S'il est vrai que l'ablation des tissus est particulièrement indiquée pour le traitement des cancers solides, il existe des pathologies non cancéreuses pour lesquelles les HIFU sont employés. On peut notamment citer le traitement des tremblements essentiels [48]–[51] qui nécessite l'ablation de

quelques millimètres cubes de tissus cérébraux situés très en profondeur et donc impossibles d'accès par voie chirurgicale. Pour que les ultrasons atteignent cette zone du cerveau avec suffisamment d'énergie malgré la barrière acoustique que constitue le crâne, la surface du transducteur est très importante et les sources ultrasonores sont positionnées tout autour du crâne du patient (**Fig. 10b**). Les HIFU sont également utilisés pour le traitement de tumeurs non cancéreuses mais particulièrement douloureuses comme les fibromes utérins [52]. Comme autre exemple de traitement par ablation de tissus non cancéreux on peut citer le traitement du glaucome [53] dans le cas où il est dû à un déséquilibre entre la production et l'évacuation de l'humeur vitrée, engendrant une augmentation de la pression intra-oculaire. Pour retrouver une pression normale, une partie des cellules productrices de l'humeur vitrée sont détruites par HIFU au moyen d'un petit dispositif positionné directement sur l'œil (**Fig. 10c**).



*Figure 10. Exemple de système de traitement HIFU extracorporel commercialisé. a) Système JC (Haifu Medical Technology, Chine), peut être utilisé pour le traitement des tumeurs des reins, du sein, du foie ou encore des os [47]. b) Système Exablate Neuro (Insightec, Israël) utilisé pour le traitement des tremblements essentiels [51]. c) Dispositif EyeOp1 (Eye Tech Care, France) utilisé pour le traitement du glaucome [53].*

Il existe également des dispositifs HIFU endocavitaires, plus invasifs, mais qui ne nécessitent pas non plus d'incisions chirurgicales pour être mis en œuvre. Ces dispositifs utilisent un transducteur qui doit être positionné dans un conduit naturel, comme l'urètre ou le rectum, et sont surtout employés pour le traitement du cancer de la prostate (**Fig. 11**) [54]–[56].



*Figure 11. Dispositif Ablatherm (Edap TMS, France) utilisé pour le traitement du cancer de la prostate. Le transducteur est inséré par voie endorectale [57].*

Ce panorama est non exhaustif et en pratique il existe de nombreux autres dispositifs HIFU extracorporels ou endocavitaires plus ou moins avancés dans leur stade de développement et tous ne sont pas parvenus au stade d'une utilisation en clinique.

## **2.5 Dispositifs montés sur cathéter**

Dans certains cas, lorsque la zone ciblée est située en profondeur dans les tissus, leur hétérogénéité peut altérer le trajet ultrasonore et réduire significativement la pression au point focal. Les couches de tissus adipeux ont par exemple, une vitesse de propagation du son de l'ordre de 1450m/s, ce qui peut sur de longs trajets générer des aberrations de phase au point focal. De plus, des barrières acoustiques telles que les os ou les poches de gaz, de par leurs impédances acoustiques très différentes de celles des tissus biologiques mous, peuvent limiter la zone de traitement accessible aux dispositifs HIFU extracorporels.

Des dispositifs ultrasonores d'ablation thermique mini-invasifs basés sur des cathéters ont été développés pour des approches endovasculaires ou interstitielles permettant ainsi de positionner les transducteurs au plus proche de la zone à traiter [58], [59] (**Fig. 12**). Ces dispositifs compacts, du fait des contraintes médicales sur le diamètre du cathéter, ne disposent en générale que de quelques éléments acoustiques indépendants dans un même plan, qui ne permettent pas une focalisation dynamique performante. Le traitement d'un volume complet est assuré en déplaçant la sonde autour de son axe d'insertion. On ne parlera pas de dispositifs HIFU dans ce cas puisqu'ils ne disposent pas de capacité de focalisation à proprement parlé. Certains auteurs proposent le terme HICU pour *High Intensity Contact Ultrasound* pour se référer à ces dispositifs [60]. Parmi les dispositifs HICU qui ont été évalués avec des essais in vivo, on peut citer des études relatant des essais d'ablation thermique dans le cerveau [61], dans le foie (**Fig. 12d**) [62] ou encore de la voie biliaire [63]. À noter qu'il existe un dispositif monté sur cathéter et guidé par IRM qui a atteint le

stade d'une utilisation en clinique pour l'ablation thermique de la prostate par voie transurétrale [64], [65].

Certains auteurs [66], [67] proposent d'utiliser un des éléments acoustiques de thérapie comme élément pour de l'imagerie A-mode (**Fig. 12a et 12b**). En tournant la sonde autour de son axe, il est alors possible de reconstruire une image échographique in situ, dans le plan perpendiculaire à l'axe de la sonde, ce qui présente un intérêt évident pour le guidage du traitement. Les sondes ainsi obtenues sont appelées sondes bi-modales, puisqu'elles peuvent travailler aussi bien avec des régimes sinusoïdaux de haute amplitude correspondant à des séquences de thérapies, qu'avec des signaux brefs de séquence d'imagerie.

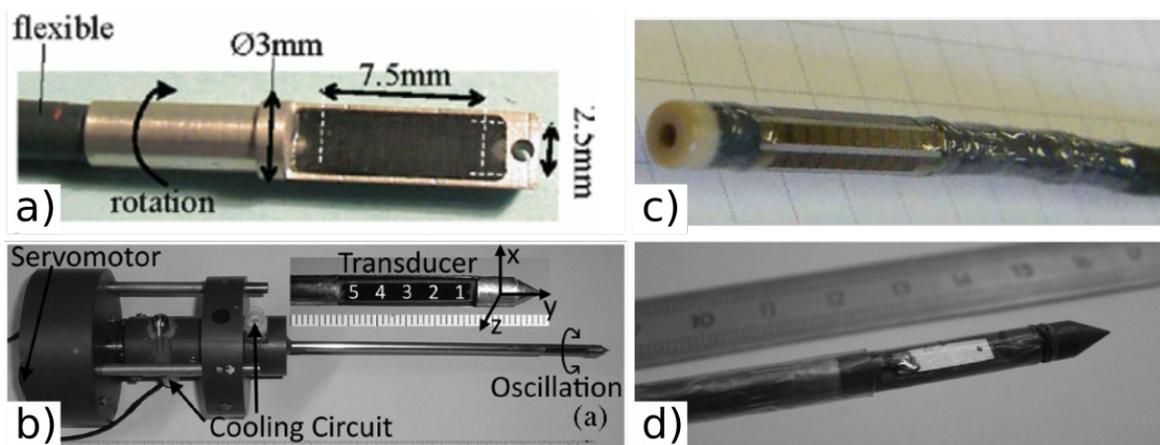


Figure 12. Exemple de dispositifs interstitiels HICU. a) Sonde mono-élément bi-modale opérant à 11 MHz [67] b) Sonde bi-modale opérant entre 5 et 6MHz avec 5 éléments indépendants [66] c) Sonde opérant à 6MHz disposant de 56 éléments indépendants positionnés tout autour de la sonde en 7 rangées de 8 éléments [68] d) Sonde mono-élément opérant à 5,3 MHz, testée in vivo dans du foie de porc [62].

De rares études présentent des sondes bi-modales plus complexes avec un nombre important d'éléments indépendants ( $\geq 32$ ) situés dans un même plan (**Fig. 13**), offrant ainsi de réelles capacités de focalisation dynamique du champ [69]–[71]. Le nombre élevé d'éléments permet également de disposer de capacités d'imagerie plus classiques, sans avoir besoin de déplacer la sonde.



Figure 13. Sonde interstitielle bi-modale opérant à 3,5 ou 4,8 MHz disposant de 32 éléments indépendants. Prototype testé in vivo sur des foies de lapins [69].

Les sondes bi-modales avec un nombre important d'éléments présentent plusieurs intérêts, premièrement l'image est potentiellement de meilleure qualité que celle obtenue avec un seul élément, les capacités de focalisation en émission et en réception étant retrouvées, deuxièmement

l'image est directement obtenue dans le plan de thérapie, il n'est donc pas nécessaire de recalculer la position des images avec la position du point focal.

## **2.6 Guidage des thérapies ultrasonores**

Les dispositifs de traitements HIFU ou HICU étant extracorporels ou mini-invasifs, l'imagerie est donc un outil indispensable à leur mise en œuvre. On retrouve pendant les procédures d'ablation ultrasonore les quatre phases distinctes d'utilisation de l'imagerie présentées précédemment, à savoir : planification du traitement, insertion/positionnement du transducteur, monitoring et évaluation du traitement.

Lors des traitements HIFU, le champ ultrasonore étant focalisé en un point, la zone de nécrose de coagulation est limitée elle aussi en une zone de quelques millimètres cubes. Pour générer une ablation thermique d'une taille suffisante pour englober une tumeur solide de plusieurs centimètres cubes, il est nécessaire de juxtaposer les points focaux les uns à côté des autres. Les images obtenues lors de l'étape de planification du traitement, en plus d'être utilisées pour déterminer le volume à ablater, permettent de planifier la position des points focaux nécessaires à l'ablation complète de la zone ciblée.

Pour les dispositifs extracorporels, même s'il n'y a pas d'insertion à proprement parlé du dispositif dans les tissus, le positionnement du transducteur à l'extérieur du corps est primordial pour s'assurer que le point focal est situé au bon endroit dans les tissus.

La phase de monitoring du traitement, pendant laquelle l'imagerie permet de s'assurer du bon déroulement de l'ablation thermique, est primordiale dans le cas des traitements par ultrasons. En effet, les performances théoriques des dispositifs obtenues par simulations numériques se basent sur un modèle simplifié et le niveau réel des lésions thermiques peut différer assez fortement de celui obtenu *in silico*, que ce soit à cause de phénomènes de réflexion, des non-linéarités ou encore des paramètres physiques des tissus mal connus.

Selon les dispositifs, différentes modalités d'imagerie sont utilisées pour ces phases. En l'occurrence les deux modalités principalement rencontrées avec les traitements par ultrasons sont l'IRM et l'échographie, chacune présentant des avantages et des inconvénients.

### **2.6.a Guidage par IRM**

L'IRM permet d'obtenir des images en fonction de la dynamique de relaxation des spins des protons qui varie selon la nature des tissus biologiques. Pour ce faire, un électroaimant génère un très fort champ magnétique permanent (généralement 1,5 ou 3 Tesla en clinique) dans sa partie centrale (appelée tunnel) là où le patient est allongé. Dans ce tunnel, les spins sont alignés dans la direction du champ magnétique. Un bref signal radiofréquence à la fréquence de précession de Larmor des protons est généré pour désaligner les spins du champ magnétique. En revenant à leur état d'équilibre, ils émettent à leur tour un signal électromagnétique capté par des antennes

radio. En analysant ce signal dont les propriétés dépendent de la nature des tissus, il est possible de reconstruire une image des tissus.

L'IRM a l'avantage de générer des volumes d'imagerie en trois dimensions qui peuvent être utilisés directement pour réaliser la planification du traitement. Mais la grande force de l'IRM est de pouvoir fournir une thermométrie en temps réel et en 3D des tissus, ce qui permet de suivre précisément l'évolution de l'ablation thermique au cours du traitement HIFU (Fig. 14).

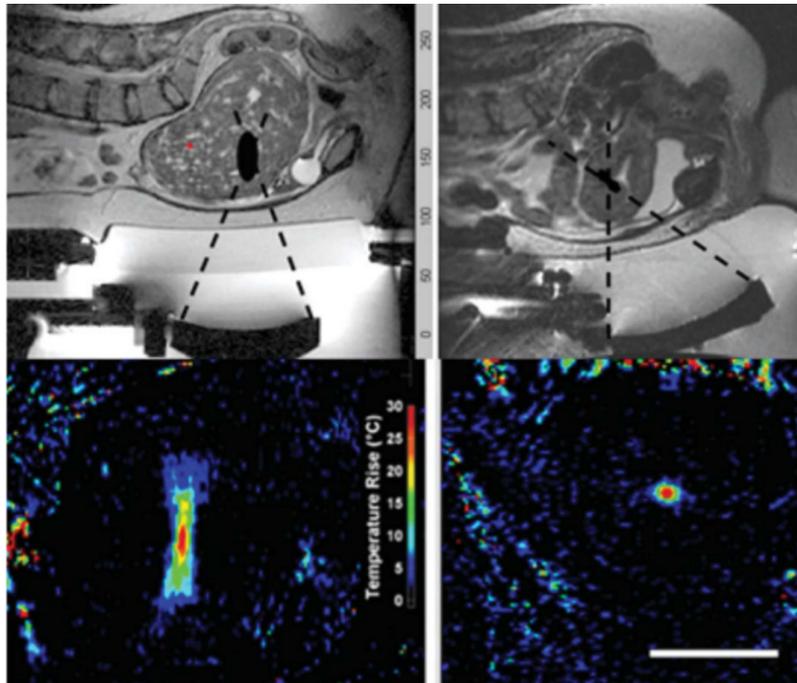


Figure 14. Exemple d'image obtenue par IRM pour le traitement HIFU guidé par IRM du fibrome utérin. Sur la ligne du haut des séquences anatomiques classiques sont utilisées pour planifier le traitement. Le transducteur est clairement visible en bas de l'image. Le point focal se situe au croisement des lignes en pointillés. La ligne du bas montre le type d'image que l'on peut obtenir avec des séquences IRM de thermométrie. L'élévation de température au point focal est clairement visible et on retrouve la forme allongée caractéristique d'une lésion HIFU générée par un transducteur sphérique [72].

La contrepartie de l'IRM réside dans le fait que son utilisation n'est pas simple. En effet, la forme de tunnel de l'IRM peut poser problème en cas de besoin d'intervention sur le patient pendant la procédure. De plus, le fort champ magnétique impose l'utilisation de matériaux non ferromagnétiques. Enfin, pour éviter les artefacts de susceptibilité magnétique lors de la reconstruction des images, les matériaux avec une susceptibilité magnétique non nulle (paramagnétique) doivent se trouver à distance du volume imagé. Cette limitation peut contraindre assez fortement le design des dispositifs ultrasonores. Néanmoins, la principale limitation liée à l'utilisation de l'IRM reste son coût et sa disponibilité limitée, eu égard au faible nombre de machines disponibles, par rapport aux besoins déjà importants par ailleurs.

### 2.6.b Guidage par échographie

L'échographie est une méthode d'imagerie basée sur les ultrasons. Au lieu de générer une onde monochromatique, les transducteurs d'imagerie génèrent des impulsions très courtes. À chaque passage d'un milieu vers un autre ayant une impédance acoustique différente, une partie de l'énergie acoustique de l'onde incidente va être réémise dans l'autre direction sous la forme d'une onde réfléchie. Les transducteurs, grâce à l'effet piézoélectrique direct, vont traduire cette onde acoustique réfléchie en signal électrique qui sera utilisé pour reconstruire l'image à la manière d'un sonar en deux dimensions (**Fig. 15**).

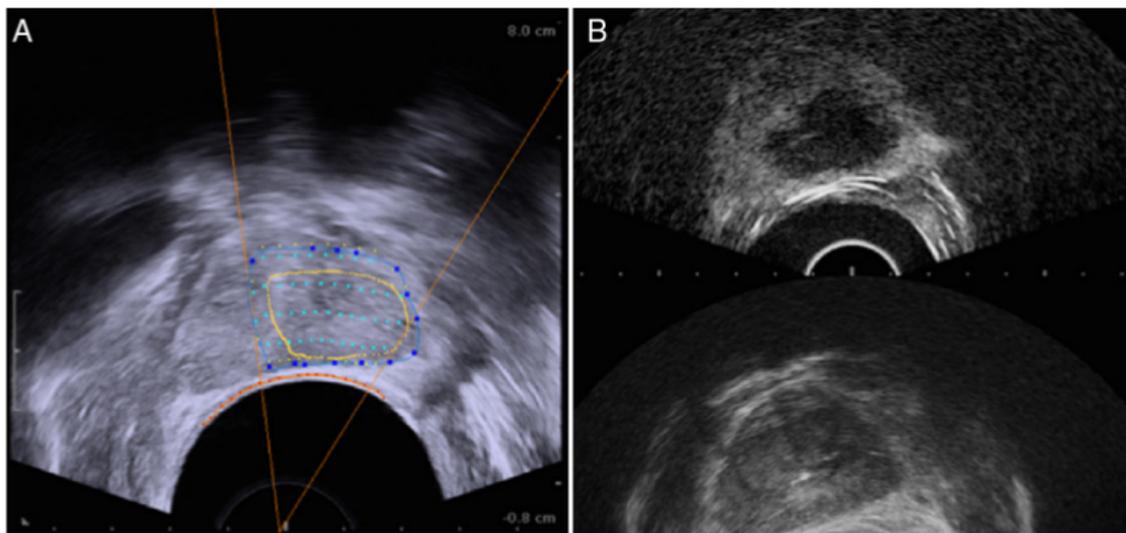


Figure 15. Exemple d'images obtenues par échographie pour le traitement par HIFU guidé par ultrason de la prostate. Sur l'image de gauche la planification du traitement avec la position des différents points focaux est superposée à l'image d'échographie. Sur l'image droite une imagerie de contraste est réalisée post traitement pour s'assurer de l'ablation complète des tissus visés [73].

Par rapport à l'IRM, l'échographie est une méthode d'imagerie beaucoup plus simple à mettre en œuvre, les appareils d'échographie étant mobiles, accessibles en grand nombre et peu onéreux. L'échographie permet également de générer plusieurs dizaines d'images par seconde ce qui est particulièrement utile pour la phase de positionnement/insertion du transducteur.

En contrepartie, l'imagerie ultrasonore génère des images dans un seul plan ce qui nécessite de déplacer la sonde d'imagerie pour couvrir un volume. Le principal inconvénient de l'échographie est l'absence actuelle de méthode d'imagerie ultrasonore capable de donner avec la même précision que l'IRM une information sur l'état en temps réel des dommages tissulaires.

En effet, le monitoring de l'ablation thermique par ultrasons se base principalement sur le changement d'échogénicité [47], [74]. Or la corrélation entre ce changement d'échogénicité et les lésions par nécrose de coagulation est loin d'être parfaite. Des méthodes alternatives sont étudiées dans le but d'améliorer la précision du monitoring par ultrasons. On peut citer notamment des méthodes se basant sur les variations dans l'énergie du signal rétro diffusé [75], des méthodes

d'élastographie [76] et même des méthodes de thermométrie se basant sur la dilatation des tissus [77].

### **3 Conclusion**

Les traitements par ablation thermique par voies percutanées du CHC ne permettent pas, du fait de leur nature physique, d'obtenir une ablation conformationnelle de la tumeur solide. Cela peut dans certains cas engendrer une ablation trop importante de tissus non tumoraux, ce qui est d'autant plus préjudiciable que la majorité des patients atteints de CHC ont une fonction hépatique altérée par une hépatopathie chronique sous-jacente.

Les ultrasons thérapeutiques ont démontré dans un certain nombre d'applications leur capacité à fournir un traitement conformationnel. Les avancées technologiques récentes ont permis de développer des sondes ultrasonores interstitielles avec de nombreux éléments acoustiques indépendants, offrant à la fois des capacités de focalisation dynamique et d'imagerie. Le chapitre suivant présentera des éléments de réflexion sur la conception du transducteur d'une telle sonde, dans le cadre du traitement conformationnel des tumeurs solides associées aux CHC.

# Chapitre 2 Considérations sur la conception du transducteur d'une sonde interstitielle ultrasonore pour le traitement conformationnel d'une tumeur solide

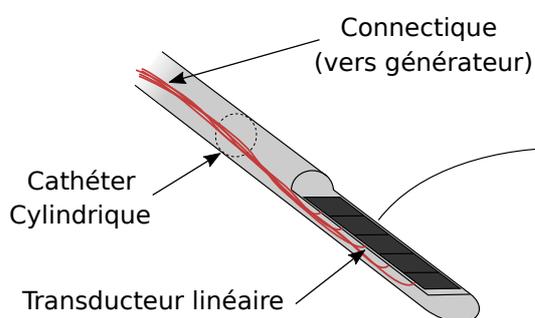
## 1 Contraintes associées à la conception de la sonde

### 1.1 Architecture générale de la sonde

Dans le chapitre précédent nous avons vu que les sondes ultrasonores interstitielles sont constituées d'un cathéter sur lequel est monté un transducteur qui peut prendre plusieurs formes, e.g. transducteur mono-élément, cylindrique, multi-facettes etc. Chaque design est pensé selon la stratégie de traitement envisagée et comporte des avantages et des inconvénients.

L'objectif principal recherché dans les travaux présentés dans ce document est d'obtenir un traitement conformationnel de la tumeur, pour pallier au manque de précision des méthodes actuelles de traitement par voie interstitielle du CHC. Pour atteindre cet objectif, les capacités de focalisation de l'énergie ultrasonore par la sonde sont primordiales, ce qui implique que le transducteur dispose d'un nombre important d'éléments indépendants dans un même plan. Une architecture qui permet une telle disposition des éléments acoustiques dans un espace réduit est une architecture où le transducteur est une barrette linéaire disposée à l'extrémité de la sonde (Fig. 1).

#### Architecture générale de la sonde :



#### Paramètres du transducteur linéaire :

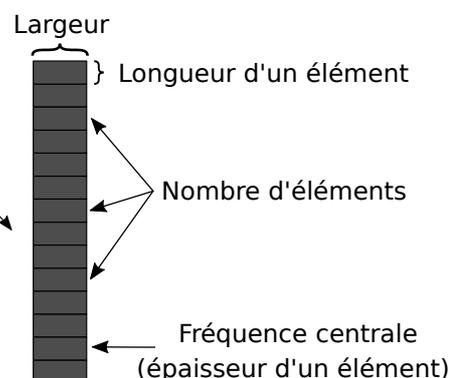
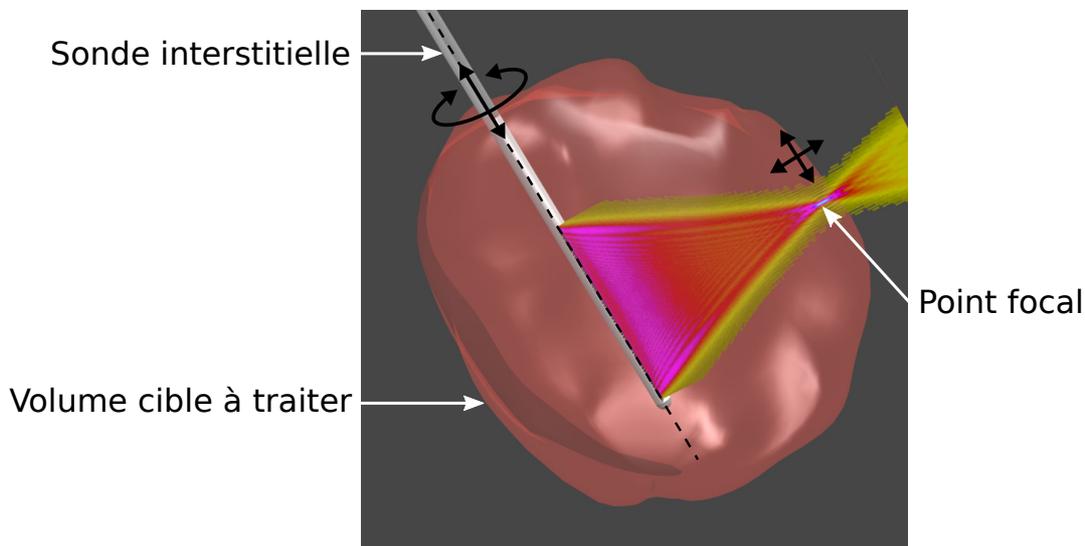


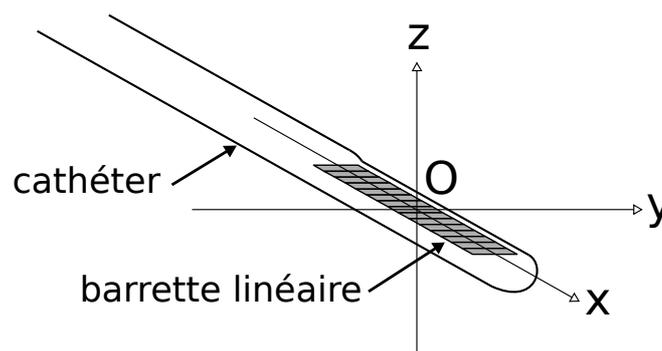
Figure 1. La sonde interstitielle est constituée d'un cathéter cylindrique à l'extrémité duquel le transducteur prend la forme d'une barrette linéaire comprenant de nombreux éléments acoustiques indépendants.

La stratégie générale de traitement associée à ce design consiste à insérer la sonde dans la tumeur, ou à proximité et de focaliser l'énergie en différents points focaux contigus, pour traiter tout le volume cible (tumeur + marges). Le déplacement des points focaux peut se faire soit par un déplacement mécanique de la sonde i.e. par translation ou par rotation autour de son axe d'insertion, soit en utilisant les capacités de focalisation dynamique de la barrette linéaire (**Fig. 2**).



*Figure 2. Une fois la sonde insérée dans la tumeur, le traitement conformationnel est obtenu en déplaçant le point focal de telle sorte qu'il balaye tout le volume cible. Le déplacement du point focal est assuré soit en déplaçant mécaniquement la sonde, soit par focalisation dynamique du champ dans le plan de focalisation de la barrette.*

Pour la suite de ces travaux, on définit un repère associé à la barrette linéaire. Le centre du repère  $O$  est situé au centre de la barrette. L'axe  $Ox$  est confondu avec l'axe du cathéter et l'axe  $Oz$  est perpendiculaire au plan défini par la surface de la barrette linéaire (**Fig. 3**).



*Figure 3. Repère associé au transducteur.*

## **1.2 Contraintes générales sur les paramètres du transducteur linéaire**

La barrette linéaire en elle-même est définie en premier lieu par des paramètres principalement géométriques qu'il convient dans ce processus de conception de définir. Ces paramètres, représentés dans la figure 1, sont les suivants :

- Largeur de la barrette linéaire
- Nombre d'éléments acoustiques indépendant
- Longueur d'un élément acoustique
- Fréquence centrale

Chacun de ces paramètres est contraint par un certain nombre d'aspects qui peuvent être d'ordre physique, médical ou technologique. Pour chaque paramètre on relève les contraintes suivantes :

Largeur : la largeur du transducteur est très liée au diamètre de la sonde. Si le diamètre de la sonde est trop important, elle ne peut plus être insérée par voie interstitielle dans les tissus.

A contrario si la largeur est trop faible devant la longueur d'onde, des phénomènes de diffraction peuvent intervenir dans le plan  $yOz$  normal à l'axe de la sonde et ainsi limiter la focalisation efficace de l'énergie au point focal.

D'autre part, plus la surface du transducteur est réduite, plus l'intensité acoustique à la surface du transducteur doit augmenter pour conserver une puissance égale. Or une intensité acoustique trop élevée entraîne des problèmes de surchauffe du transducteur potentiellement destructeurs.

Une limite importante provient également de la capacité des fabricants à réaliser en pratique une barrette linéaire miniaturisée intégrable dans le volume réduit de la tête de sonde.

Longueur d'un élément : Si l'élément est trop long par rapport à la longueur d'onde, des phénomènes de lobes de réseau apparaissent, ce qui a pour conséquence d'envoyer une partie de l'énergie délivrée par le transducteur dans des directions éloignées du point focal.

Pour les contraintes sur la longueur minimum des éléments, on retrouve globalement les mêmes limites que pour la largeur, à savoir que si la longueur de l'élément est trop faible, l'intensité acoustique sera plus importante, avec les problèmes d'échauffement associés. Également, en pratique, la réalisation d'un transducteur de puissance avec des éléments de faibles dimensions n'est pas aisée.

De plus un élément acoustique n'est pas un piston parfait, les bords du transducteur délivrent moins d'énergie que le centre, donc plus la dimension d'un transducteur est faible, plus le rendement est faible, ce qui amplifie d'autant la problématique de surchauffe.

Nombre d'éléments acoustiques : plus le nombre d'éléments acoustiques indépendants est important plus le nombre de connections électriques est important, or le nombre de connections est limité par la place disponible dans la sonde. Il est notamment limité par le diamètre du cathéter.

A contrario si le nombre d'élément indépendant est trop faible la capacité de focalisation dynamique n'est pas assurée.

D'autre part la longueur d'un élément étant limitée en fonction de la longueur d'onde pour assurer une focalisation efficace, un nombre élevé d'éléments permet d'augmenter la surface du transducteur, ce qui permet de diminuer l'intensité surfacique et également de traiter à des distances plus élevées de l'axe de sonde puisque la capacité de focalisation dépend notamment du ratio de la longueur du transducteur sur la distance focale (cf **I 2.3.e**).

La fréquence centrale : C'est un paramètre qui est particulièrement important puisque la fréquence définit la longueur d'onde et pilote donc un certain nombre des contraintes précédentes.

D'autre part l'atténuation dans les tissus dépend de la fréquence. Une fréquence élevée entraînera une absorption élevée et donc un dépôt d'énergie dans une zone proche du transducteur. Des fréquences plus basses permettront à l'onde de se propager plus loin. Selon la profondeur maximale à laquelle la sonde doit pouvoir déposer de l'énergie, la valeur de la fréquence peut varier fortement.

Une autre contrainte sur la fréquence provient du fait qu'elle dépend de l'épaisseur du transducteur. En l'occurrence on a la relation :

$$e = \frac{c}{2f}$$

Avec  $e$  l'épaisseur du transducteur,  $c$  la célérité de l'onde de compression dans la céramique constituant le transducteur et  $f$  la fréquence centrale de fonctionnement du transducteur.

Donc plus la fréquence est basse, plus le transducteur est volumineux, or les dimensions du transducteur sont contraintes par le diamètre de la sonde.

Par exemple pour une céramique avec une vitesse d'onde de compression de  $4400\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$  et pour une fréquence de 1 MHz, le transducteur doit faire 2,2 mm d'épaisseur. Ce qui contraint d'autant la dimension du cathéter.

### ***1.3 Contrainte sur la longueur des éléments du fait des lobes de réseau***

Le phénomène des lobes de réseau apparaît lorsque plusieurs sources adoptant un jeu de phase permettant la focalisation du champ en un point, sont trop éloignées ou trop grandes devant la longueur d'onde. Il se produit alors des phénomènes d'interférences constructives dans des zones éloignées de la zone focale.

Mathématiquement une façon simple d'appréhender ce phénomène est de considérer un réseau de sources acoustiques ponctuelles disposées sur une ligne et espacées chacune d'une distance  $d$ . Pour simplifier les calculs, on suppose un nombre impair de sources  $N$ , telles que l'élément central est centré sur le repère (**Fig. 4**). La nature des conclusions n'est pas modifiée si  $N$  est pair.

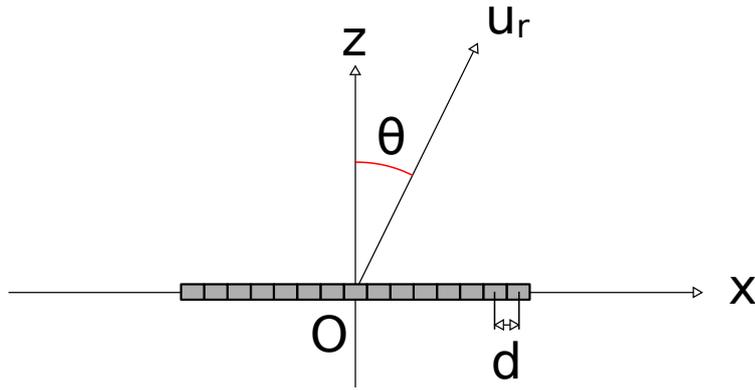


Figure 4. Schéma du réseau de sources ponctuelles séparées par une distance  $d$ .

Déterminons le champ rayonné par ce réseau de sources ponctuelles en utilisant l'intégrale de Rayleigh. Les sources étant ponctuelles, leur représentation spatiale est donnée par une distribution de Dirac. L'intégrale de Rayleigh s'écrit donc sous la forme d'une somme discrète, on obtient :

$$p(\vec{r}, t) = \frac{i\Omega\omega}{2\pi} \sum_{n=-(N-1)/2}^{(N-1)/2} \frac{e^{i(\omega t - k|nd\vec{u}_x - \vec{r}| + \phi_n)}}{|nd\vec{u}_x - \vec{r}|}$$

Avec  $\Omega$  le taux d'injection de masse des sources ponctuelles, en  $\text{kg}\cdot\text{s}^{-1}$ ,  $\omega$  la pulsation en  $\text{s}^{-1}$  et  $\phi_n$  la phase de chaque source. En faisant l'hypothèse d'une focalisation lointaine, on peut faire l'approximation que la différence de phase entre deux éléments consécutifs reste globalement identique, ce qui nous permet d'écrire  $\phi_n \approx n\Delta\phi$ . En réécrivant cette équation avec les coordonnées polaires, on peut approximer la valeur du champ de pression à une distance  $r$  suffisamment grande, par l'équation suivante :

$$p(r, \theta, t) \approx \frac{i\Omega\omega}{2\pi r} e^{i(\omega t - kr)} \frac{\sin\left(\frac{N}{2}(kd \sin\theta - \Delta\phi)\right)}{\sin\left(\frac{1}{2}(kd \sin\theta - \Delta\phi)\right)}$$

On s'intéresse au facteur de droite et en particulier à son dénominateur. Lorsque celui-ci s'annule, le numérateur s'annule également et le rapport des deux sinus tend vers  $N$ . Selon le jeu de phase utilisé et l'espacement inter-source, il peut exister plusieurs valeurs de  $\theta$  pour lesquelles le sinus au dénominateur s'annule. En l'occurrence on a l'équivalence :

$$\sin\left(\frac{1}{2}(kd \sin\theta - \Delta\phi)\right) = 0 \Leftrightarrow \frac{1}{2}(kd \sin\theta - \Delta\phi) = m\pi, \quad m \in \mathbb{Z}$$

Lorsque  $m$  vaut zéro, le dénominateur s'annule pour une valeur de  $\theta$  correspondant à la direction de focalisation attendue par le choix du jeu de phases. S'il existe une valeur de  $m$  différente de zéro qui annule le dénominateur alors il existera un lobe de réseau. Mettons l'équivalence précédente sous la forme :

$$\sin\left(\frac{1}{2}(kd \sin \theta - \Delta \phi)\right) = 0 \Leftrightarrow \sin \theta = \frac{\lambda}{d} \left(m + \frac{\Delta \phi}{2\pi}\right), \quad m \in \mathbb{Z}$$

La fonction arc sinus étant définie sur l'intervalle  $[-1, 1]$ , la condition suivante doit être vérifiée pour s'assurer de l'absence de lobe de réseau :

$$\left| \frac{\lambda}{d} \left(m + \frac{\Delta \phi}{2\pi}\right) \right| > 1, \quad \forall m \in \mathbb{Z}^*$$

Pour une focalisation dans une direction donnée  $\psi$  la différence de phase entre chaque élément vaut  $\Delta \phi = kd \sin \psi$ . La condition sur la distance  $d$  entre deux sources consécutives pour s'assurer de l'absence de lobe de réseau s'écrit alors :

$$d < \frac{1}{1 + \sin \psi} \lambda \quad \text{si } \psi > 0 \quad \text{et} \quad d < \frac{1}{1 - \sin \psi} \lambda \quad \text{si } \psi < 0$$

Bien que les éléments d'une barrette linéaire ne puissent pas être considérés comme des sources ponctuelles et bien que la focalisation se fasse à des distances raisonnables de la barrette, les phénomènes de lobes de réseau sont bien observés avec des barrettes linéaires dont la longueur des éléments est trop grande devant la longueur d'onde. La distance  $d$  représente dans ce cas la longueur d'un élément, ou ce qui revient au même puisqu'ils sont contigus, à la distance entre les centres de deux éléments consécutifs.

On considère dans un premier temps que la relation précédente reste vérifiée dans le cas d'une barrette linéaire. Notamment dans le cas d'une focalisation sur l'axe  $Oz$ , le  $\sin \psi$  est nul et la condition pour l'absence de lobe de réseau devient simplement  $d < \lambda$ .

Des éléments acoustiques trop grands par rapport à la longueur d'onde, peuvent donc impacter fortement la qualité de la focalisation. Les travaux de Makin et al. (2005) [70], présentent une sonde dont les éléments du transducteur linéaire ont une longueur supérieure à trois fois la longueur d'onde. La simulation numérique et l'observation du champ de pression généré par ce transducteur montrent que l'énergie répartie dans les lobes de réseau n'est pas négligeable (**Fig. 5**).

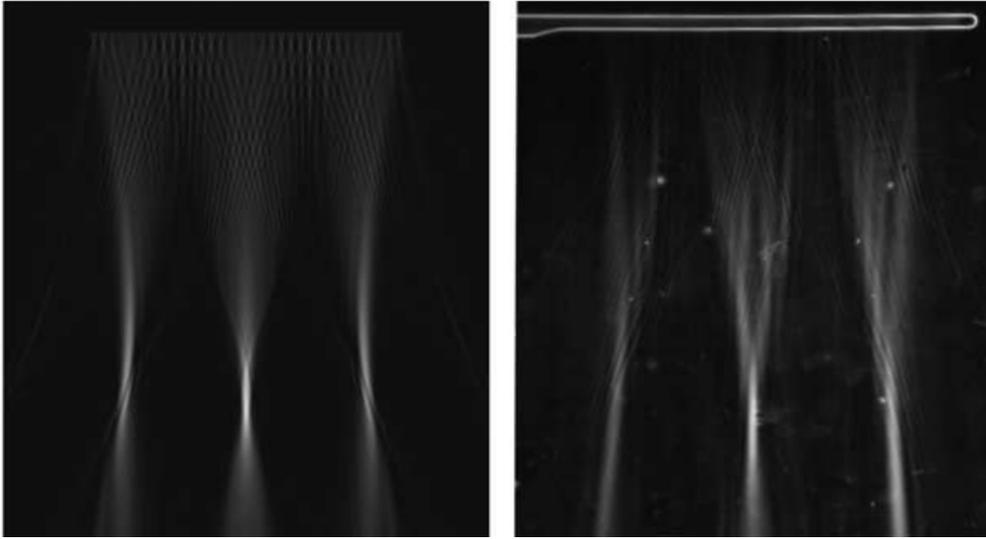


Figure 5. Images reproduites à partir de « Miniaturized ultrasound arrays for interstitial ablation and imaging » par Makin et al., 2005, *Ultrasound in Medicine and Biology*, 31(11), p.1544 [70]. À gauche, le champ de pression simulé avec les 32 éléments focalisés électroniquement à une distance de 60 mm du transducteur. À droite, le champ de pression visualisé par striaoscopie dans la même configuration de focalisation. En plus de la tache focale les lobes de réseau sont bien visibles.

Dans l'optique d'un traitement conformationnel, la présence de lobes de réseau trop importants n'est pas souhaitable. En remplaçant dans la condition précédente la longueur d'onde par le rapport de la vitesse de l'onde de compression sur la fréquence, on obtient comme condition sur la longueur des éléments acoustiques pour éviter les lobes de réseau :

$$d < \frac{c}{f(1 + \sin \psi)} \quad \text{avec } \psi > 0$$

Le choix de la longueur des éléments dépend donc de la fréquence du transducteur et de l'angle de focalisation maximal à laquelle la sonde fonctionnera.

#### **1.4 Définition de la profondeur maximale de traitement**

Le choix d'une profondeur de traitement est primordial dans le processus de conception de la sonde, puisque ce paramètre pilote fortement la fréquence du transducteur.

Le choix de cette profondeur se fait au regard des dispositifs interstitiels existant et de leurs performances, pour proposer une sonde ultrasonore comparable en termes de capacité de rayon de traitement.

Pour les dispositifs de traitement interstitiels actuels, le diamètre maximal des tumeurs traitables est de l'ordre de 5 centimètres. Pour les protocoles de RFA, les meilleurs résultats sont obtenus pour des tumeurs de diamètre inférieur à 3 cm [78]. Si on considère une marge de traitement de 1 cm autour de la tumeur [79], cela signifie qu'il faut pouvoir déposer de l'énergie à une profondeur de 2,5 cm par rapport à l'axe de sonde pour pouvoir traiter des tumeurs de 3 cm de diamètre.

Dans l'optique de conserver des résultats équivalents en terme de rayon de traitement par rapport aux sondes radio fréquence, on propose de fixer la profondeur de traitement maximale à 3cm. Cette profondeur de traitement permet ainsi en théorie de traiter une tumeur de 4 cm de diamètre avec une marge de tissus sains de 1 cm.

### 1.5 Contrainte associée à la dissémination des cellules cancéreuses

De façon générale, pour éviter la dissémination des cellules cancéreuses, les déplacements de la sonde une fois qu'elle est insérée dans la tumeur doivent être limités. Une façon de faire consiste à utiliser la focalisation dynamique pour déplacer les taches focales suivant la direction de l'axe d'insertion, ce qui réduit d'autant le nombre de déplacements physiques de la sonde par translation (Fig. 6).

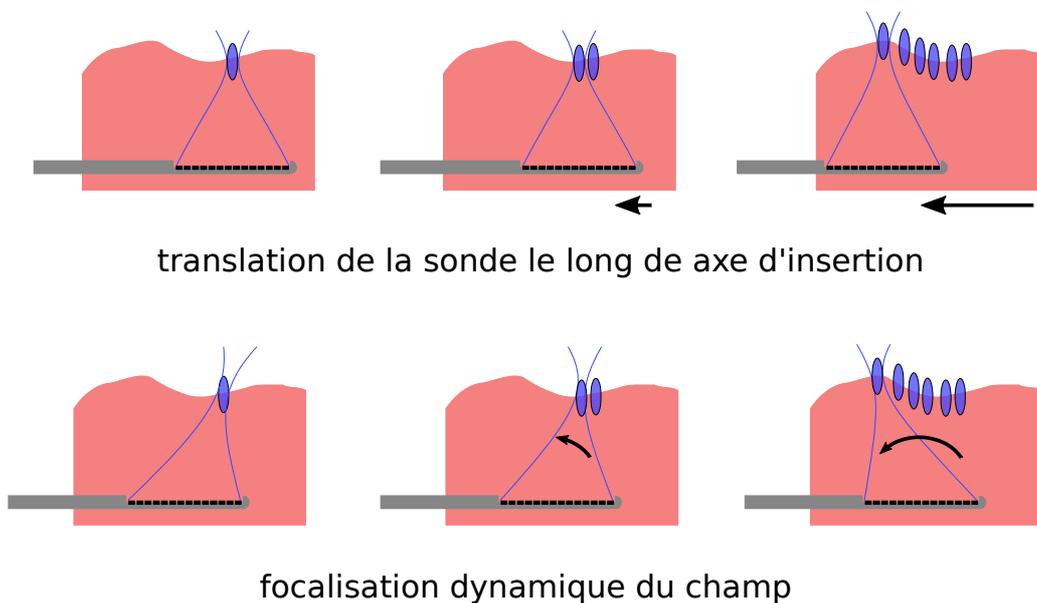


Figure 6. Sur la ligne du haut les points focaux sont déplacés le long de l'axe d'insertion en déplaçant mécaniquement la sonde le long de cet axe. Sur la ligne du bas le même jeu de points focaux est obtenu en utilisant les capacités de focalisation dynamique de la barrette linéaire, la sonde restant immobile.

Néanmoins pour conserver des performances convenables l'angle de focalisation ne doit pas être trop élevé. On propose de limiter l'angle  $\psi$  de telle sorte qu'à la distance maximum de traitement  $r$ , le point focal ne dépasse pas l'extrémité de la barrette de longueur  $l$  (Fig. 7).

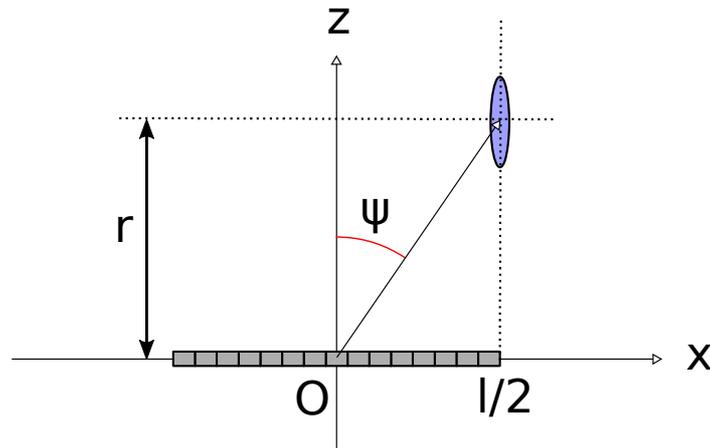


Figure 7. Schéma de la focalisation dynamique désaxée avec l'angle  $\psi$  maximal que l'on s'autorise pour conserver des performances acceptables.

Cette limite s'exprime alors :

$$r \sin \psi \leq \frac{l}{2}$$

## 2 Éléments de réponse aux problématiques de conception

### 2.1 Détermination de la largeur et du nombre d'éléments indépendants

La largeur du transducteur est un paramètre fortement contraint, à la fois par les exigences médicales et par les capacités des constructeurs à fabriquer des transducteurs de puissance miniaturisés.

Plus le diamètre de la sonde est important, plus le risque de complications lors de l'insertion dans les tissus est important. Comme valeur de référence, on peut noter que les sondes RFA utilisées en clinique ont des diamètres compris entre 17 et 14 G soit entre 1,5 et 2,1 mm [80]. On propose de chercher dans un premier temps la largeur la plus faible possible atteignable au regard des capacités techniques de réalisation d'un transducteur miniature. On s'assurera dans un second temps, une fois la fréquence déterminée, que les phénomènes de diffraction sont acceptables à cette largeur.

Techniquement la capacité de miniaturisation des transducteurs de puissance est propre au savoir-faire de chaque constructeur à concevoir de tels dispositifs. Il est donc nécessaire de s'intéresser aux caractéristiques des prototypes précédemment construits. Les trois prototypes de cathéter montés avec une barrette linéaire, capable d'ablation thermique, présentés dans les études dont nous avons connaissance [69]–[71], présentent les caractéristiques suivantes (**Tableau 1**) :

Étude	Diamètre cathéter (mm)	Fréquence centrale en mode HIFU (MHz)	Nombre d'éléments	Largeur de la barrette (mm)	Longueur totale de la barrette (mm)	Longueur d'un élément (mm / fraction de la longueur d'onde)	Intensité acoustique maximale (W/cm <sup>2</sup> )
Makin et al. 2005	3,3	3,1	32	2,3	49	1,53 / 3,08 $\lambda$	> 80
Mast et al. 2011	3,1	4,8	32	2,3	20	0,625 / 1,95 $\lambda$	> 110
Kwiecinski et al. 2015	3	5,5	64	2	13	0,2 / 0,7 $\lambda$	14,4

*Tableau 1. Caractéristiques des sondes interstitielles avec barrette linéaire ayant fait l'objet d'une publication.*

Comme pour la largeur, le nombre d'éléments indépendants intégrables dans un volume donné est dépendant du savoir-faire technique des constructeurs. Il n'y a en pratique aucune raison de limiter le nombre d'éléments indépendants, autrement que du fait des contraintes techniques d'intégration.

In fine, la largeur doit être la plus faible possible et le nombre d'éléments le plus important possible au regard des capacités techniques de réalisation d'un transducteur de puissance miniaturisé. L'étude de Kwiecinski et al. (2015) [71] propose les meilleurs caractéristiques avec une barrette de 2 mm de largeur et 64 éléments indépendants. On se propose donc de fixer dans cette étude sur la conception du transducteur d'une sonde interstitielle, la largeur de la barrette à 2mm et le nombre d'éléments indépendant à 64, cette configuration étant techniquement réalisable.

## **2.2 Calcul de la fréquence optimale de dépôt d'énergie dans l'hypothèse d'une onde plane**

La fréquence est un paramètre fondamental puisqu'elle pilote à la fois les phénomènes de diffraction dans le plan  $yOz$ , les phénomènes de lobes de réseau et le niveau d'atténuation de l'énergie acoustique dans les tissus. C'est en fonction de ce dernier point que l'on cherche à optimiser la fréquence. En effet, connaissant la profondeur de traitement, on cherche la fréquence qui optimise le dépôt d'énergie dans les tissus à cette profondeur.

En pratique lors du traitement complet du volume tumoral, la distance focale est amenée à varier entre le rayon maximal et une distance minimale de quelques millimètres. Du fait de l'atténuation de l'énergie acoustique sur le trajet de l'onde, le temps d'exposition aux HIFU - appelé aussi temps de tir - pour atteindre la dose thermique ciblée est d'autant plus long que la distance focale est importante. On propose donc d'optimiser la fréquence pour la distance la plus importante à laquelle la sonde sera amenée à travailler, puisque c'est à cette distance que le temps d'exposition

sera le plus long. On choisit donc comme distance pour laquelle la fréquence doit être optimisée, la profondeur de traitement maximale que l'on s'est fixée, soit 3 cm.

Une première approche pour déterminer la fréquence optimale de dépôt d'énergie est de considérer une onde plane et de rechercher par un calcul analytique la fréquence qui optimise la quantité de chaleur localement transférée aux tissus.

Reprenons l'expression de  $q$  dans le cas d'une onde plane se propageant dans un tissu atténuant (cf **I 2.3.i**) :

$$q = \frac{\alpha P_a^2}{\rho_0 c} e^{-2\alpha r}$$

Supposons que le coefficient d'atténuation dépende de la fréquence selon la formule présentée dans le chapitre précédent (cf **I 2.3.g**)  $\alpha = a f^b$ , on obtient alors la relation :

$$q = \frac{a f^b P_a^2}{\rho_0 c} e^{-2a f^b r}$$

A une distance  $r$  donnée, le dépôt de chaleur en fonction de la fréquence connaît un maximum global. En effet si la fréquence est trop faible l'énergie ne sera pas atténuée par les tissus, a contrario si la fréquence est trop élevée, l'énergie sera atténuée avant d'avoir parcouru la distance  $r$ . Cette interprétation se retrouve dans le calcul des limites de  $q$  lorsque  $f$  tend vers 0 et vers  $+\infty$  puisqu'elles valent toutes les deux 0.

La recherche du maximum global de la quantité de chaleur en fonction de la fréquence se traduit mathématiquement par la recherche de la fréquence qui annule la dérivée partielle de  $q$  par rapport à  $f$ . Après calculs on obtient :

$$\frac{\partial q}{\partial f} = 0 \Leftrightarrow f = \left( \frac{1}{2ar} \right)^{\frac{1}{b}}$$

La fréquence qui maximise le dépôt d'énergie à une distance  $r$  du transducteur dépend donc uniquement de cette distance et des coefficients d'atténuation du tissu. On remarque que plus  $r$  est grand plus la fréquence est faible et vice versa, on retrouve donc le fait que les fréquences associées aux dispositifs HIFU extracorporel sont plus faibles que celles employées pour des dispositifs HICU.

Pour les valeurs d'atténuation dans le foie données dans le tableau 4 du chapitre 1 ( $a = 0,0459 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{MHz}^{-b}$ ,  $b = 1,139$ ), la fréquence optimale en fonction de la distance  $r$  est donnée dans le tableau suivant (**Tableau 2**) :

$r$ (mm)	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
Fréquence (Mhz)	8,1	5,7	4,4	3,6	3,1	2,7	2,4	2,2	2,0	1,8

Tableau 2. Fréquences optimales de dépôt d'énergie associée à une onde plane selon la distance de traitement envisagé  $r$  et les paramètres d'atténuation du milieu.

### 2.3 Calcul de la fréquence optimale de dépôt d'énergie dans le cas d'un champ focalisé par une barrette linéaire

Le calcul précédent considère un champ d'onde plane et donne dans ce cas comme fréquence optimale de dépôt d'énergie à 3 cm la valeur de 3,1MHz. En reprenant le schéma de la barrette linéaire (Fig. 8) on voit que la distance entre le point focal et les éléments n'est pas constante. Si on appelle  $r$  la distance entre le point focal et l'axe  $Ox$ , tous les éléments sauf l'élément central s'il y en a un, se trouvent à une distance du point focal supérieure à  $r$ .

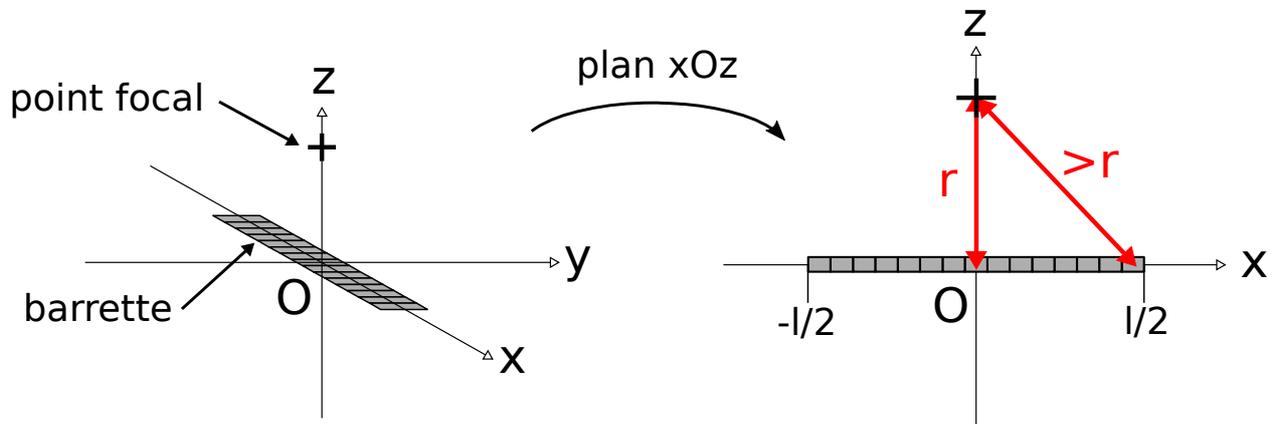


Figure 8. La distance entre chaque élément acoustique et le point focal est différente.

La distance entre chaque élément et le point focal étant différente, la fréquence optimale de dépôt d'énergie au point focal est elle aussi différente pour chaque élément. Il pourrait être tentant en premier lieu d'affecter à chaque source une fréquence différente.

#### 2.3.a Cohérence fréquentielle des sources

On a vu que la pression acoustique était contrainte par l'équation d'onde en fonction des sources acoustiques présentes dans le milieu de propagation (cf 1.2.3.b). L'opérateur différentiel associé à cette équation est l'opérateur d'Alembertien noté  $\square$ , c'est un opérateur linéaire et son opérateur inverse  $\square^{-1}$  lorsqu'il existe est donc également linéaire.

Prenons le cas d'un champ de pression généré par plusieurs sources monochromatiques à des fréquences différentes, on a alors la relation :

$$\square p(\vec{r}, t) = \sum_n s_n(\vec{r}) e^{i\omega_n t}$$

En appliquant l'opérateur inverse et du fait de sa linéarité on obtient :

$$p(\vec{r}, t) = \sum_n \square^{-1}(s_n(\vec{r}) e^{i\omega_n t}) = \sum_n p_n(\vec{r}, t)$$

où  $p_n$  est le champ rayonné par chaque source monochromatique de pulsation  $\omega_n$ .

Le champ total est donc la somme des champs rayonnés par chaque source monochromatique, ce qu'on peut mettre sous la forme **(1.2.3.b)** :

$$p(\vec{r}, t) = \sum_n H_n(\vec{r}, \omega_n) e^{i\omega_n t}$$

où  $H_n$  est une fonction indépendante du temps, propre à chaque source.

Supposons que l'on construise pour chaque source une fonction  $H_n$  tel qu'à  $t=0$  le champ total soit focalisé. Pour  $t \neq 0$ , pour chaque source, du fait des fréquences différentes, la fonction  $H_n$  sera modulée par une exponentielle complexe  $e^{i\omega_n t}$  différente, ce qui empêche la reconstruction du champ focalisé. Autrement dit, pour pouvoir conserver les capacités de focalisation de la sonde, il est nécessaire que les sources aient toutes la même fréquence.

### 2.3.b Méthode analytique à partir de l'intégrale de Rayleigh

Pour un point focal situé à une distance  $r$  de la barrette, puisque la plupart des éléments sont à une distance supérieure à  $r$  du point focal, on s'attend à ce que la fréquence optimale de dépôt d'énergie au point focal pour l'ensemble de la barrette ait une valeur plus faible que celle déterminée par l'expression obtenue précédemment dans le cas d'une onde plane.

On propose dans la suite de ce paragraphe de rechercher une méthode analytique pour déterminer la fréquence optimale de dépôt d'énergie dans le cas d'une focalisation dynamique dans l'axe  $Oz$  par une barrette linéaire.

Assez naturellement, on cherche à appliquer le calcul de la dérivée partielle de la quantité de chaleur par rapport à la fréquence, en utilisant au préalable l'intégrale de Rayleigh pour déterminer le champ de pression généré par la barrette linéaire. Dans le cas d'une barrette linéaire dont une dimension est très supérieure à l'autre, on peut écrire l'intégrale de Rayleigh sous la forme d'une intégrale simple suivant la plus grande dimension. La pression en un point  $\vec{r}$  appartenant au plan  $xOz$  est alors déterminée par l'expression :

$$p_a(\vec{r}, t) = -i\omega\rho_0 L e^{i\omega t} \int_{-l/2}^{l/2} v(x\vec{u}_x) e^{-af^b|x\vec{u}_x - \vec{r}|} \frac{e^{ik|x\vec{u}_x - \vec{r}|}}{2\pi|x\vec{u}_x - \vec{r}|} dx$$

Avec  $L$  la largeur du transducteur. Supposons que l'on se place dans le cas d'une focalisation suivant l'axe  $Oz$  à une distance  $r$  de la sonde, soit exactement la configuration de la figure 8.

On a alors la relation  $|x\vec{u}_x - \vec{r}| = \sqrt{r^2 + x^2}$ . D'autre part, tout le jeu de la focalisation dynamique consiste à choisir les phases des sources pour que l'onde émise par chacune d'elle arrive en

phase au point de focalisation. Cela revient à dire que pour tout  $x$  la phase de  $v(x\vec{u}_x)$  est choisi pour que  $\arg(v(x\vec{u}_x)e^{ik|x\vec{u}_x-\vec{r}|})=\phi$  avec  $\phi=C^{te}$  on a donc  $\forall x, v(x\vec{u}_x)e^{ik|x\vec{u}_x-\vec{r}|}=v_0 e^{i\phi}$ .  
Le champ de pression au point  $\vec{r}=r\vec{u}_z$  s'écrit alors :

$$p_a(r,t)=\frac{-i\omega\rho_0Lv_0}{2\pi}e^{i(\omega t+\phi)}\int_{-l/2}^{l/2}\frac{e^{-af^b\sqrt{r^2+x^2}}}{\sqrt{r^2+x^2}}dx$$

Soit en notation réelle :

$$p_a(r,t)=\frac{\omega\rho_0Lv_0}{2\pi}\sin(\omega t+\phi)\int_{-l/2}^{l/2}\frac{e^{-af^b\sqrt{r^2+x^2}}}{\sqrt{r^2+x^2}}dx$$

En reprenant l'expression de la quantité de chaleur en fonction de la pression (cf **I.2.3.i**) on obtient :

$$q(r)=\frac{(\omega\rho_0Lv_0)^2}{4\rho_0c\pi^2}af^b\left(\int_{-l/2}^{l/2}\frac{e^{-af^b\sqrt{r^2+x^2}}}{\sqrt{r^2+x^2}}dx\right)^2$$

Puisque l'on a les relations  $I=\langle I_i \rangle = \frac{\hat{p}_a^2}{2\rho_0c}$  et  $p_a=\rho_0c\|\vec{v}\|$  (cf **I.2.3.h**), l'intensité acoustique à la

surface du transducteur, noté  $I_{tr}$  est donnée par la relation :  $I_{tr}=\frac{v_0^2\rho_0c}{2}$  ce qui donne :

$$q(r)=I_{tr}\frac{L^2}{c^2}af^{b+2}\left(\int_{-l/2}^{l/2}\frac{e^{-af^b\sqrt{r^2+x^2}}}{\sqrt{r^2+x^2}}dx\right)^2$$

Calculons maintenant la dérivée partielle de  $q$  par rapport à  $f$ , on obtient :

$$\frac{\partial q}{\partial f}=I_{tr}\frac{L^2}{c^2}af^{b+1}I_1((b+2)I_1-2abf^bI_2)$$

Avec :

$$I_1=\int_{-l/2}^{l/2}\frac{e^{-af^b\sqrt{r^2+x^2}}}{\sqrt{r^2+x^2}}dx \quad \text{et} \quad I_2=\int_{-l/2}^{l/2}e^{-af^b\sqrt{r^2+x^2}}dx$$

et donc :

$$\frac{\partial q}{\partial f}=0 \Leftrightarrow (b+2)I_1-2abf^bI_2=0$$

La résolution de cette équation d'inconnue  $f$  n'est à première vue pas particulièrement triviale puisqu'elle fait notamment intervenir la fréquence dans des intégrales qui ne peuvent pas être calculées avec des primitives composées de fonctions analytiques usuelles. On peut néanmoins

mettre cette équation sous une forme proche du cas de l'onde plane en remarquant que

$$\sqrt{r^2+x^2}=r\sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2}, \text{ on a alors :}$$

$$(b+2)I_1-2abf^b I_2=0 \Leftrightarrow f=\left(\frac{1}{2ar}\right)^{\frac{1}{b}}\left(\frac{b+2}{b}\right)^{\frac{1}{b}}\left(\frac{\int_{-l/2}^{l/2} \frac{e^{-af^b r\sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2}}}{\sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2}} dx}{\int_{-l/2}^{l/2} e^{-af^b r\sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2}} dx}\right)^{\frac{1}{b}}$$

On se retrouve avec une équation où la fréquence est égale à l'expression de la fréquence optimale obtenue dans le cas de l'onde plane, multipliée par un facteur dépendant de  $b$  et par un autre facteur constitué par la fraction de deux intégrales, elles aussi fonction de la fréquence.

D'autre part on remarque que l'on a une équation de la forme  $f=g(f)$ . Si la fonction  $g$  est contractante alors on pourra appliquer le théorème du point fixe pour rechercher la valeur de  $f$ .

La méthode consiste à définir la suite  $(u_n)$  telle que  $u_{n+1}=g(u_n)$  et  $u_0$  prend une valeur de  $f$  quelconque au voisinage du point fixe. Le théorème du point fixe nous assure que si  $g$  est contractante alors la suite  $(u_n)$  converge vers le point fixe, c'est à dire la valeur de  $f$  qui vérifie  $f=g(f)$ , donc vers la valeur de  $f$  qui maxime le dépôt d'énergie au point focal situé sur l'axe  $Oz$  à une distance  $r$  de la barrette linéaire.

Montrons sans plus attendre qu'au voisinage des fréquences  $f \approx \left(\frac{1}{2ar}\right)^{\frac{1}{b}}$  la propriété  $\left|\frac{\partial g}{\partial f}\right| < 1$  est vérifiée.

Calculons la dérivée partielle de  $g$  par rapport à  $f$ . On propose de simplifier légèrement les calculs en considérant que  $b=1$  ce qui est globalement vérifié pour les tissus biologiques. On montre alors qu'on peut mettre cette dérivée sous la forme :

$$\frac{\partial g}{\partial f} = \frac{-3}{2} \left( 1 - \frac{J_1 J_2}{(J_3)^2} \right)$$

$$\text{avec : } J_1 = \int_{-l/2}^{l/2} \sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2} e^{-af r\sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2}} dx \quad J_2 = \int_{-l/2}^{l/2} \frac{e^{-af r\sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2}}}{\sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2}} dx \quad J_3 = \int_{-l/2}^{l/2} e^{-af r\sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2}} dx$$

On obtient alors que :

$$\left| \frac{\partial g}{\partial f} \right| < 1 \Leftrightarrow \frac{J_1 J_2}{(J_3)^2} \in ]\frac{1}{3}, \frac{5}{3}[$$

Au voisinage de  $f$  qui nous intéresse, on suppose que  $f \approx \frac{1}{2ar}$  ce qui nous permet d'écrire en

notant  $R(x) = \sqrt{1 + \left(\frac{x}{r}\right)^2}$  :

$$\frac{J_1 J_2}{(J_3)^2} = \frac{\int_{-l/2}^{l/2} R(x) e^{\frac{-1}{2}R(x)} dx \times \int_{-l/2}^{l/2} \frac{e^{\frac{-1}{2}R(x)}}{R(x)} dx}{\left( \int_{-l/2}^{l/2} e^{\frac{-1}{2}R(x)} dx \right)^2}$$

Ces intégrales n'ont pas de primitives qui s'expriment avec des fonctions analytiques usuelles, en revanche, elles s'évaluent numériquement sans problèmes pour différentes valeurs de  $l$  et de

$r$ . La figure suivante (**Fig. 9**) représente le produit  $\frac{J_1 J_2}{(J_3)^2}$  calculé numériquement pour des valeurs de  $r$  comprises entre 0,1 et 5 cm par pas de 0,1 cm et une longueur de transducteur  $l$  comprise entre 0,1 et 10 cm par pas de 0,2 cm :

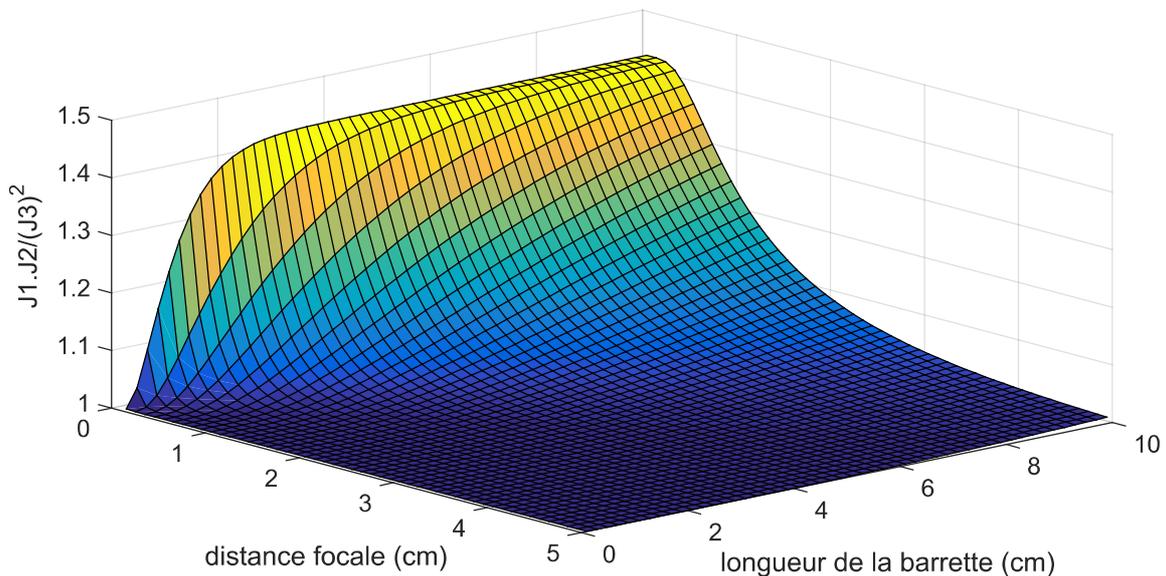


Figure 9. Valeurs prises par le rapport  $\frac{J_1 J_2}{(J_3)^2}$  en fonction de  $r$  et de  $l$ .

La condition sur  $\frac{J_1 J_2}{(J_3)^2}$  est bien respectée puisque cette fraction prend des valeurs comprises entre 1 et 1,5 sur le domaine considéré. La méthode du point fixe est donc a priori bien applicable

pour déterminer la fréquence qui optimise le dépôt d'énergie à une distance  $r$  d'une barrette linéaire de longueur totale  $l$ . D'autre part on remarque que pour les valeurs de  $l$  et de  $r$  tel que  $l/2 < r$ , la fonction  $g$  est fortement contractante puisque sa dérivée est presque nulle. On peut donc s'attendre à ce qu'une seule itération de la méthode du point fixe soit nécessaire pour obtenir une bonne approximation de la fréquence qui optimise le dépôt d'énergie dans le cas où  $l/2 < r$ .

De façon formelle, d'après le théorème du point fixe, la fréquence optimale est donnée par :

$$f_{opti} = \lim_{n \rightarrow +\infty} g^n(f_0) \text{ où } f_0 = \left(\frac{1}{2ar}\right)^{\frac{1}{b}}$$

Si  $l/2$  est inférieur à  $r$  on peut alors s'attendre à avoir directement la relation :

$$f_{opti} \approx g\left(\left(\frac{1}{2ar}\right)^{\frac{1}{b}}\right)$$

Cette relation induit une conséquence assez inattendue, en effet on a alors que la valeur de  $f$  est directement donnée par :

$$f_{opti} \approx \left(\frac{1}{2ar}\right)^{\frac{1}{b}} \left(\frac{b+2}{b}\right)^{\frac{1}{b}} \frac{\int_{-l/2}^{l/2} \frac{e^{-\frac{1}{2}\sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2}} dx}{\sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2}}}{\int_{-l/2}^{l/2} e^{-\frac{1}{2}\sqrt{1+\left(\frac{x}{r}\right)^2}} dx} \right)^{\frac{1}{b}}$$

Or le rapport des deux intégrales pour des valeurs de  $l$  relativement faible est proche de 1,

tandis que le facteur  $\left(\frac{b+2}{b}\right)^{\frac{1}{b}}$  vaut pour le foie environ 2,4. Ce qui signifie que la fréquence optimale serait dans ce cas plus de deux fois plus élevée que celle obtenue par le calcul dans le cas de l'onde plane. Vérifions que l'on a bien une convergence rapide de la suite  $(u_n)$ .

Les valeurs de la suite sont calculées numériquement, pour différentes valeurs de  $l$ , la distance  $r$  étant fixée à 3 cm. La valeur initiale  $u_0$  est la fréquence optimale dans le cas de l'onde plane. Les valeurs de  $u_1, u_2$  et  $u_3$  sont représentées sur la figure suivante (**Fig. 10**) pour des valeurs de  $l$  comprises entre 0,1 et 10 cm avec un pas de 0,1 cm.

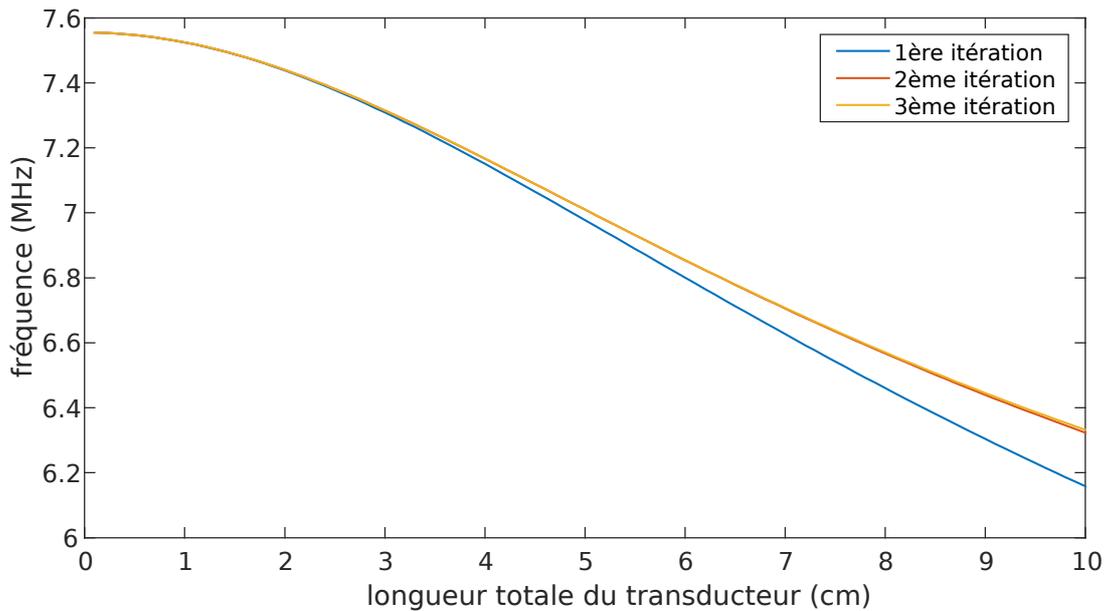


Figure 10. Fréquences obtenues après différentes itérations de la méthode du point fixe, pour une focalisation dynamique à 3cm du transducteur, en fonction de la longueur du transducteur.

La convergence rapide de la suite  $(u_n)$  est bien observée. Comme attendu, les fréquences obtenues avec cette méthode sont bien plus élevées, comparées à la fréquence de 3,1 MHz obtenue par le calcul dans le cas de l'onde plane. Par exemple, la fréquence optimale pour une barrette de 5 cm est dans ce cas de 7,01 MHz.

Vérifions grâce aux outils de simulation numérique ce résultat surprenant. Pour ce faire, le champ de pression acoustique généré par un transducteur de 5cm de long est simulé en se basant sur un calcul numérique de l'intégrale de Rayleigh dans un milieu homogène. Le logiciel utilisé pour les simulations numériques est le logiciel CIVA médicale, développé conjointement par le CEA et le LabTAU. De façon générale pour toutes les simulations numériques présentées dans ces travaux, les non linéarités, les phénomènes de réflexion et de cavitation ne sont pas modélisés. Le pas spatial de la zone de calcul est fixé à 0,1 mm, soit environ  $\lambda/2$  pour la fréquence de 7MHz.

La largeur du transducteur est fixée à 2 mm comme défini précédemment (cf II.2.1). Une hypothèse importante pour l'obtention du résultat précédent est que tout le long de la barrette, les sources aient une phase permettant la focalisation au point focal. Le nombre d'éléments doit donc au moins être suffisant pour éviter la présence de lobes de réseau. À 7,01 MHz la longueur d'onde est de 219,7  $\mu\text{m}$ , ce qui signifie qu'il faut au moins 228 éléments pour éviter ce phénomène avec une barrette de 5 cm. Les champs de pression associés à des configurations de transducteur comprenant 400, 600, 800 et 1000 éléments acoustiques indépendants ont été simulés. L'intensité acoustique au niveau du transducteur est fixée à 50  $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ . Le milieu de propagation est un milieu atténuant, les coefficients d'atténuation utilisés sont ceux du foie ( $a=0,0459 \text{ cm}^{-1}\cdot\text{MHz}^{-b}$ ,  $b=1,139$ ).

La figure suivante (**Fig. 11**) montre l'amplitude du champ de pression généré par le transducteur de 1000 éléments à la fréquence de 6,86 MHz.

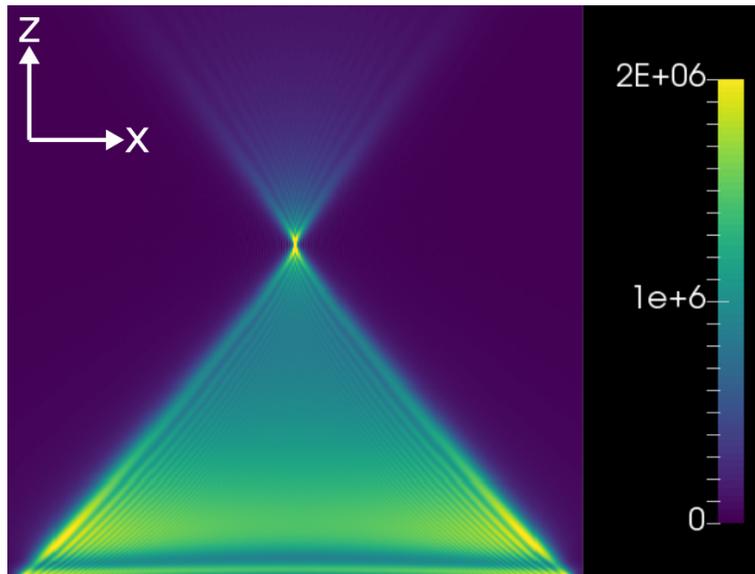


Figure 11. Amplitude du champ de pression acoustique généré par le transducteur de 1000 éléments indépendants à la fréquence de 6,86 MHz. L'amplitude est exprimée en Pascals.

Pour chaque configuration, la fréquence qui maximise le dépôt d'énergie au point focal a été

déterminée, en calculant la valeur de  $q$  selon la formule  $q = \frac{\alpha \hat{p}_a^2}{\rho_0 c}$  où  $\hat{p}_a$  est l'amplitude du champ de pression (cf I.2.3.i). Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (**Tableau 3**) ainsi que dans la figure suivante (**Fig. 12**).

Nombre d'éléments	Longueur d'un élément (mm)	Longueur d'un élément en fraction de la longueur d'onde à 7,01 MHz	Fréquence optimale de dépôt d'énergie au point focal (MHz)
400	0,125	0,55	6,48
600	0,083	0,36	6,72
800	0,062	0,27	6,81
1000	0,05	0,22	6,86

Tableau 3. Longueur des éléments et fréquence qui optimisent la valeur de  $q$  au point focal pour chaque configuration testée.

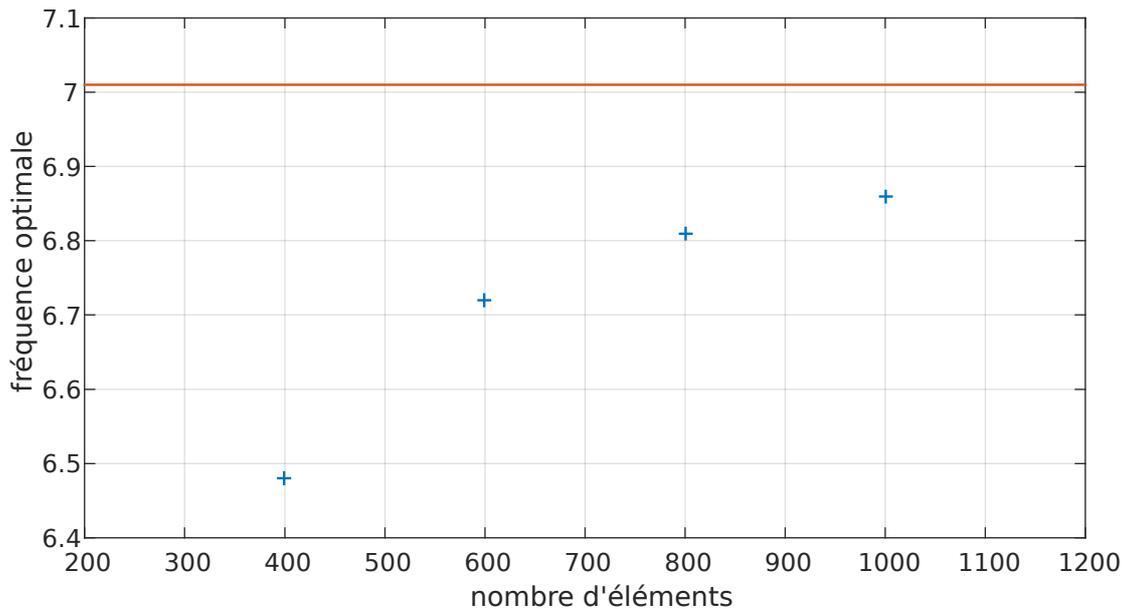


Figure 12. Fréquence optimale de dépôt d'énergie au point focal en fonction du nombre d'éléments indépendants. La valeur théorique donnée par le calcul pour cette configuration, i.e. 7,01MHz, est représentée par la droite rouge.

Plus le nombre d'éléments indépendant est important, plus la fréquence optimale de dépôt d'énergie au point focal se rapproche du résultat obtenu par la méthode analytique. Pour que cette méthode donne des résultats exploitables, il est donc nécessaire d'avoir des éléments très petit devant la longueur d'onde. En conséquence, pour obtenir un transducteur d'une longueur raisonnable, ce dernier doit disposer de nombreux éléments acoustiques indépendants.

Au vu du nombre limité d'éléments indépendants qu'il est possible d'intégrer dans une sonde interstitielle, cette méthode analytique ne peut pas être directement employée dans notre cas. En revanche, elle a permis de mettre en avant que contrairement à ce à quoi on pouvait s'attendre, la fréquence optimale de dépôt d'énergie à une certaine distance de la barrette linéaire est plus élevée que celle obtenue par le calcul analytique dans le cas de l'onde plane.

## **2.4 Recherche de la fréquence optimale de dépôt d'énergie avec les outils de simulation numérique dans le cas de l'absence de lobes de réseaux**

Au vu des résultats analytiques précédents, la fréquence optimale de dépôt d'énergie à une distance de 3cm du transducteur doit se situer entre 3 MHz et 7 MHz. Pour affiner cette plage de fréquence, on se tourne vers les outils de simulation numérique.

Dans un premier temps, dans l'optique d'obtenir un traitement conformationnel, l'absence de lobes de réseau est considérée comme primordiale. On recherche donc au préalable une condition sur la longueur du transducteur pour s'assurer de leur absence, quelle que soit la fréquence du transducteur.

### 2.4.a Condition d'absence des lobes de réseaux

On a vu précédemment que la condition sur l'absence de lobes réseau s'écrivait (cf II.1.3) :

$$d < \frac{c}{f(1 + \sin \psi)} \text{ avec } \psi > 0$$

On rappelle que l'on a fixé le nombre d'éléments indépendants à 64. En remplaçant l'espace inter-élément  $d$  par la longueur du transducteur, on obtient :

$$\frac{l}{64} < \frac{c}{f(1 + \sin \psi)} \text{ avec } \psi > 0$$

Puisqu'on cherche à avoir une longueur d'élément la plus grande possible tout en évitant les lobes de réseaux, on obtient comme relation entre la fréquence et la longueur du transducteur :

$$l = \frac{64c}{f(1 + \sin \psi)} \text{ avec } \psi > 0$$

Nous avons vu dans un paragraphe précédent (cf II.1.5) que pour éviter la dissémination des cellules cancéreuses, on souhaitait utiliser les capacités de focalisation dynamique désaxées par rapport à l'axe central  $Oz$  dans la limite suivante :

$$r \sin \psi \leq \frac{l}{2}$$

Dans le cas le plus défavorable, i.e. une focalisation désaxée d'une demi-longueur de transducteur suivant l'axe  $Ox$ , on a alors la relation

$$r \sin \psi = \frac{l}{2}$$

En introduisant cette relation dans la précédente, on obtient :

$$l = \frac{64c}{f \left( 1 + \frac{l}{2r} \right)}$$

Que l'on peut mettre sous la forme de l'équation du second degré :

$$\frac{f}{2r} l^2 + fl - 64c = 0$$

Dont la racine positive est :

$$l = r \left( \sqrt{1 + 128 \frac{c}{rf}} - 1 \right)$$

Vérifions avec les outils de simulations numériques que pour 3 transducteurs opérant à 3, 4 et 5 MHz, cette formule permet de définir une longueur de transducteur qui assurera une focalisation désaxée de la demi-longueur du transducteur, sans lobes de réseau. Les longueurs des

transducteurs associées à ces trois fréquences sont respectivement de 23,6 mm, 18,8 mm et 15,6 mm. La largeur des transducteurs est fixée à 2 mm et leur nombre d'éléments à 64, comme défini au début de ce chapitre (cf **II.2.1**).

Le pas spatial de la zone de calcul est fixé à 0,25 mm, soit environ  $\lambda$  pour les fréquences aux alentours de 6MHz. L'intensité acoustique au niveau du transducteur est fixée à  $20 \text{ W.cm}^{-2}$ . Le milieu de propagation est un milieu atténuant, les coefficients d'atténuation utilisés sont ceux du foie ( $a=0,0459 \text{ cm}^{-1}.\text{MHz}^{-b}$ ,  $b=1,139$ ). Les résultats sont visibles dans la figure suivante (**Fig. 13**).

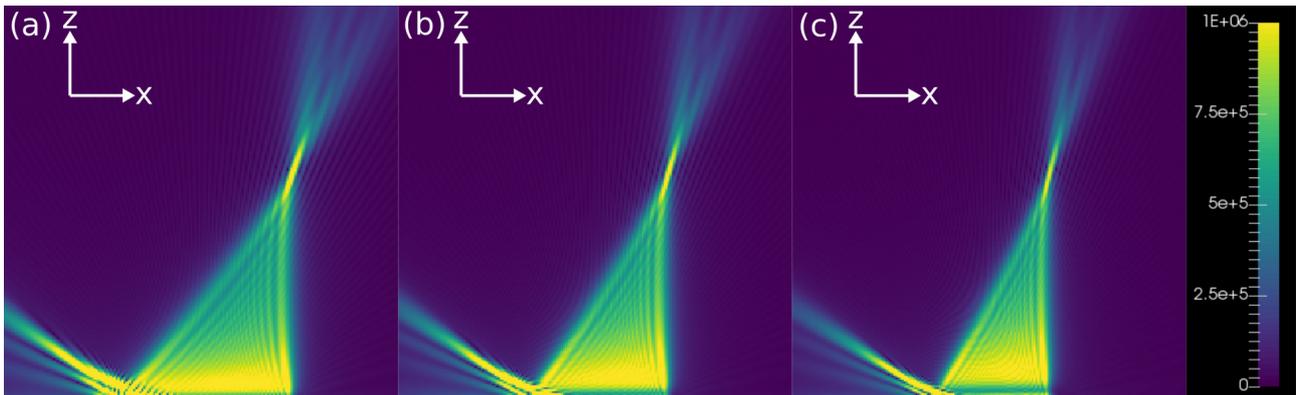


Figure 13. Champs de pression acoustique associés aux différentes configurations fréquence-longueur de barrette : (a) 3 MHz - 23,6 mm (b) 4 MHz - 18,8 mm (c) 5 MHz – 15,6 mm. La pression est exprimée en pascals.

On observe que malgré la prise en compte de la condition sur l'absence des lobes de réseau, ces lobes sont néanmoins visibles. Ceci est dû au fait que la condition pour l'absence de lobes de réseau (cf **II.1.3**) suppose une focalisation très éloignée du transducteur, ce qui revient à dire que le rapport de la distance focal sur la longueur du transducteur est très grand, or dans ces trois cas ce rapport reste raisonnable.

#### 2.4.b Modification de la condition sur l'absence des lobes de réseau

Dans le cas où le rapport distance focal sur longueur du transducteur reste relativement faible, l'angle  $\psi$  pour les éléments à l'extrémité du transducteur est plus important que pour les autres. Pour éviter l'apparition des lobes de réseau, une idée consiste à considérer l'angle  $\psi$  pour les éléments les plus éloignés du point focal. La condition sur l'absence de lobes de réseau s'écrit donc toujours de la même façon, c'est la définition de l'angle  $\psi$  qui est modifiée.

Dans le cas d'une focalisation désaxée d'une demi-longueur de transducteur, on obtient comme nouvelle relation :  $\sin \psi = l/r$  (**Fig. 14**).

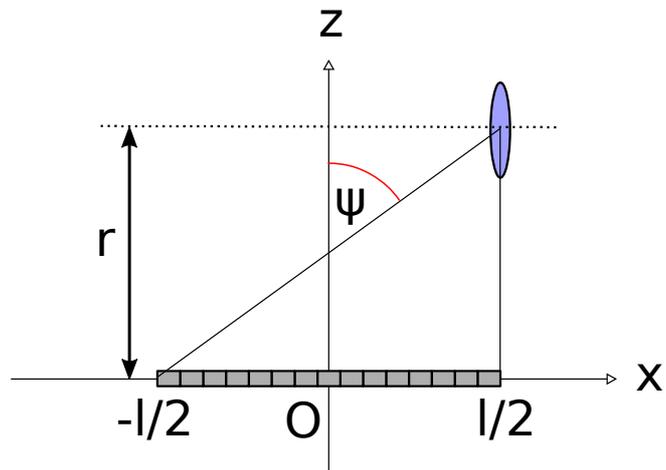


Figure 14. Définition de l'angle  $\psi$  dans le cas d'une focalisation désaxée d'une demi-longueur de barrette.

En remplaçant le  $\sin \psi$  dans la relation  $l = \frac{64c}{f(1 + \sin \psi)}$  avec  $\psi > 0$  on obtient :

$$l = \frac{64c}{f \left( 1 + \frac{l}{r} \right)}$$

Que l'on peut mettre sous la forme :

$$\frac{f}{r} l^2 + fl - 64c = 0$$

Dont la racine positive est :

$$l = \frac{r}{2} \left( \sqrt{1 + 256 \frac{c}{rf}} - 1 \right)$$

Avec cette équation, pour des transducteurs opérant à 3, 4 et 5 MHz, on obtient comme nouvelle longueur de transducteur, respectivement 19,8 mm, 16,1 mm et 13,6mm. Les champs de pression associés à ces configurations dans le cas d'une focalisation désaxée de la demi-longueur du transducteur sont visibles dans la figure suivante (**Fig. 15**).

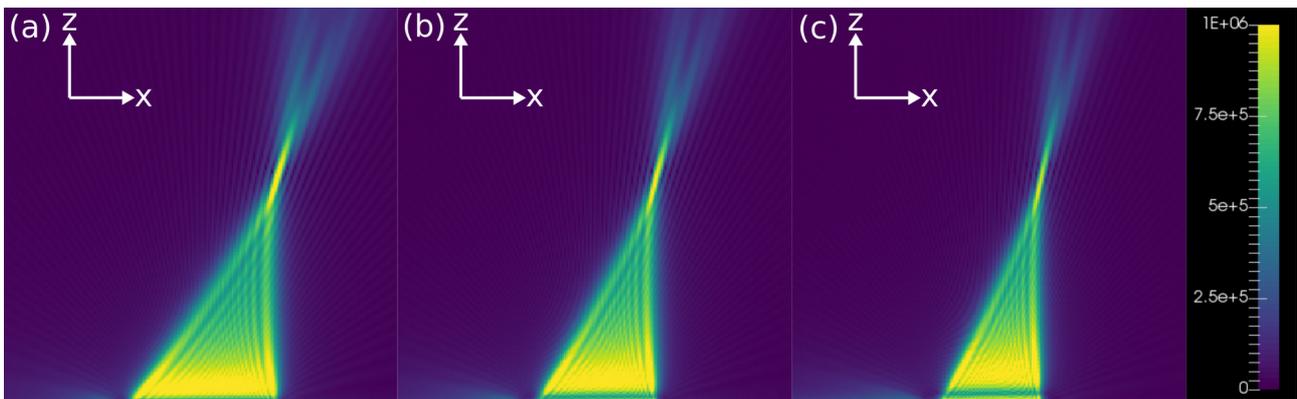


Figure 15. Champs de pression acoustique associés aux différentes configurations fréquence-longueur de barrette : (a) 3 MHz – 19,8 mm (b) 4 MHz – 16,1 mm (c) 5 MHz – 13,6 mm. La pression est exprimée en pascals.

Grâce à cette nouvelle définition de l'angle  $\psi$ , la formule exprimant la longueur de la barrette en fonction de la distance focale et de la fréquence permet de définir une configuration de transducteur qui ne génère pas de lobes de réseau lors d'une focalisation désaxée d'une demi-longueur de transducteur.

#### 2.4.c Fréquence optimale de dépôt d'énergie au point focal

Connaissant la longueur du transducteur qui assure une absence de lobes de réseau en fonction de la fréquence, on recherche la fréquence qui maximise le dépôt d'énergie lors d'une focalisation à 3cm du transducteur sur l'axe  $Oz$ .

La simulation numérique permet de calculer la température atteinte dans les tissus à la suite d'une exposition au champ de pression rayonné par le transducteur. On cherchera donc le maximum de température atteint au point focal pour différentes configurations de transducteur, l'intensité acoustique à la surface du transducteur et le temps de tir étant identiques pour chaque configuration.

Le calcul numérique du champ de température est également réalisé avec le logiciel CIVA médicale en se basant sur la BHTE et la méthode des volumes finis. Pour assurer le couplage entre le transducteur et les tissus ainsi que le refroidissement des éléments acoustiques, une mince couche d'eau est positionnée entre le transducteur et les tissus (**Fig. 16**). Son épaisseur entre le transducteur et le foie est ici défini à 1 mm.

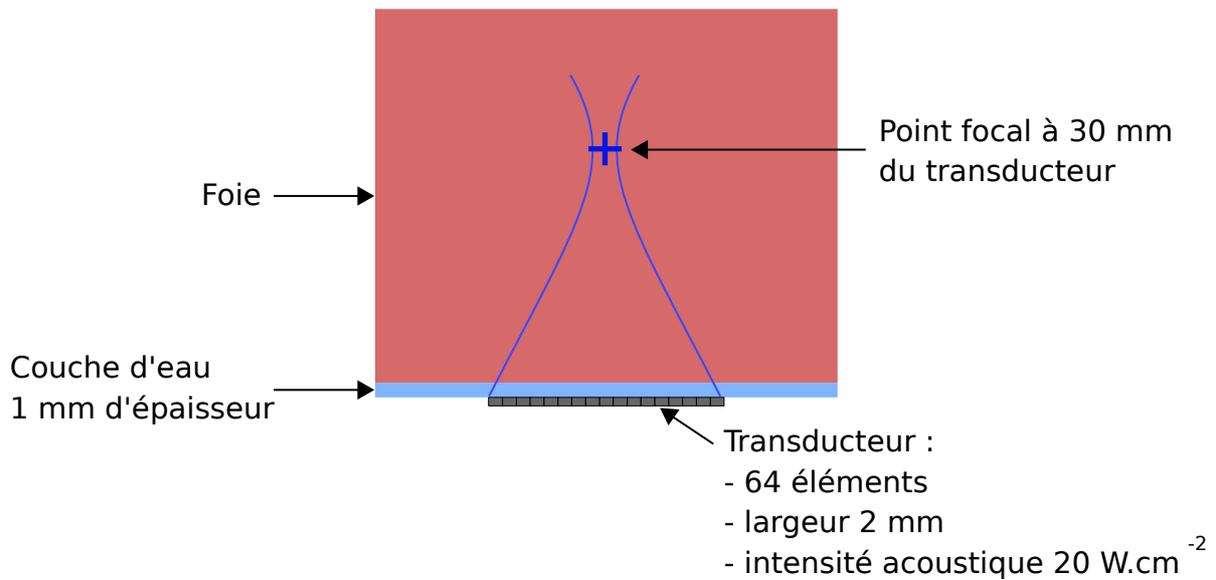


Figure 16. Schéma de la configuration simulée.

Les valeurs des différents paramètres physiques qui rentrent en jeu dans les différentes équations utilisées pour le calcul numérique sont reportées dans le tableau suivant (**Tableau 4**).

Milieu	Conductivité thermique ( $\text{W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$ )	Capacité thermique massique ( $\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$ )	Température ( $^{\circ}\text{C}$ )	Perfusion sanguine ( $\text{kg.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$ )	Masse volumique ( $\text{kg.m}^{-3}$ )	Coefficient d'atténuation acoustique a ( $\text{dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-b}$ ) et b	Vitesse du son ( $\text{m.s}^{-1}$ )
Eau	0,627	4188	20	-	1000	a = 0	1483
Foie	0,512	3600	37	18	1050	a = 0,4 b = 1,14	1578

Tableau 4. Valeurs des différents paramètres physiques utilisés pour la simulation numérique. Valeurs issues de « *Physical properties of tissue: a comprehensive reference book.* » par Duck, F. A., 1990, Academic Press.

Des configurations de transducteur avec des fréquences variant de 3,2 MHz à 4,6 MHz, avec un pas de 0,2MHz, sauf autour du maximal où il est affiné à 0,1MHz, ont été simulées.

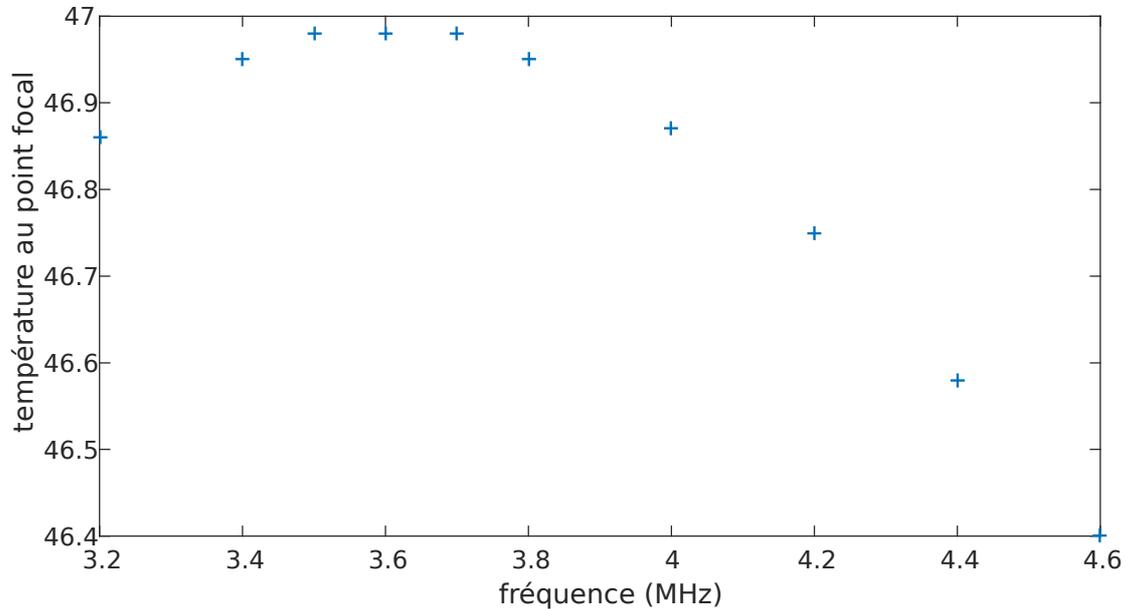
Pour chaque fréquence la longueur du transducteur est définie par la relation établie précédemment pour s'assurer de l'absence de lobes de réseau (cf **II.2.4.b**). La longueur du transducteur en fonction de la fréquence est donnée dans le tableau suivant (**Tableau 5**) :

Fréquence (MHz)	3,2	3,4	3,5	3,6	3,7	3,8	4	4,2	4,4	4,6
Longueur du transducteur (mm)	18,9	18,1	17,7	17,3	17,0	16,7	16,1	15,5	15,0	14,5

Tableau 5. Longueur de la barrette linéaire en fonction de sa fréquence, calculée avec la relation obtenue dans le paragraphe précédent.

L'intensité acoustique est constante à  $20\text{W.cm}^{-2}$  à la surface du transducteur et le temps d'exposition est lui aussi constant à 15 secondes.

Le graphique suivant (**Fig. 17**) présente la température maximale atteinte au point focal pour les différentes configurations de barrette linéaire.



*Figure 17. Température maximale atteinte au point focal pour les différentes configurations testées.*

La configuration du transducteur qui maximise la température au point focal a une fréquence de 3,6 MHz et une longueur de barrette de 17,3 mm. Les champs de pression et de température associés à cette configuration sont présentés dans la figure suivante (**Fig. 18**).

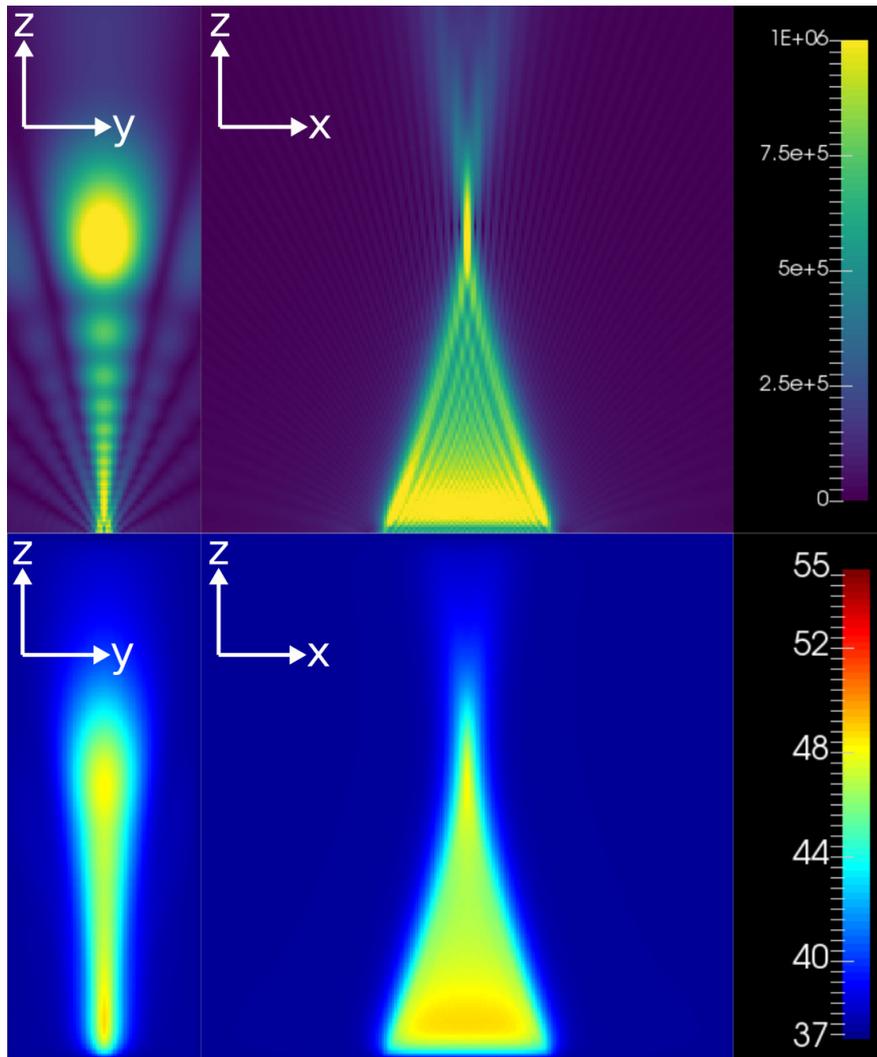


Figure 18. Champ de pression (ligne du haut) et champ de température atteinte après une exposition ultrasonore continue de 15 secondes (ligne du bas), générés par une barrette linéaire de 64 éléments, 2mm de large, 17,3 mm de long à une fréquence de 3,6 MHz, lors d'une focalisation dynamique à 3cm du transducteur dans du tissu hépatique. Pression exprimée en pascals et température en degrés Celsius.

Après une exposition ultrasonore de 15 secondes, la température atteinte au point focal dans cette configuration est d'à peine 47°C. Pour éviter un temps de traitement total de la tumeur trop important, une solution pourrait consister à d'augmenter l'intensité acoustique délivrée par le transducteur.

#### 2.4.d Limite de l'approche sans lobes de réseau

La méthode précédente permet de s'assurer de l'absence de lobes de réseau dans le champ de pression généré par la barrette linéaire. Néanmoins, cela entraîne que les éléments acoustiques sont de petites tailles. Dans le dernier cas présenté, la longueur de la barrette est de 17,3 mm pour une fréquence de 3,6MHz, ce qui donne une longueur d'élément de 271  $\mu\text{m}$  soit un rapport de 0,6  $\lambda$ .

Si on reprend les caractéristiques des sondes interstitielles du tableau 1, on observe une grande différence sur l'intensité acoustique maximale atteignable par chaque sonde. Le prototype de 64 éléments avec des éléments de 0,2 mm de long ( $0,7 \lambda$ ) produit une intensité acoustique de  $14 \text{ W.cm}^{-2}$  tandis que les deux autres prototypes avec des éléments de 1,53 mm ( $3,08 \lambda$ ) et 0,625 mm ( $1,95 \lambda$ ) produisent des intensités acoustiques respectivement de  $80 \text{ W.cm}^{-2}$  et  $110 \text{ W.cm}^{-2}$ . Bien que la longueur des éléments ne soit pas le seul paramètre qui explique une telle différence - le type de backing joue un rôle important - des éléments de petite taille limitent l'intensité acoustique maximale que la sonde peut délivrer.

On propose dans la suite de ce chapitre de rechercher une configuration où la capacité de focalisation à distance est conservée, mais où la présence de lobes de réseau n'est plus rédhibitoire, à condition que la part de l'énergie acoustique qui part dans ces lobes ne soit pas trop importante. On s'attend dans ce genre de configuration à ce que les lobes de réseau restent relativement proches du transducteur, ce qui n'est pas gênant pour l'obtention d'un traitement conformationnel.

### ***2.5 Recherche d'un couple fréquence - longueur d'élément, avec lobes de réseau***

Pour cette nouvelle approche, on part des constatations suivantes :

- A intensité acoustique constante, plus les éléments sont longs, plus la puissance totale délivrée par la sonde est importante, puisque sa surface augmente.
- Dans une situation de focalisation dynamique donnée, en augmentant la taille des éléments, la part de la puissance acoustique qui part dans les lobes de réseau devient de plus en plus importante.

L'idée consiste à supposer qu'il existe une longueur d'élément au-delà de laquelle si on augmente encore la taille des éléments, la variation de la part de puissance acoustique qui part dans les lobes de réseau sera plus importante que l'augmentation de la puissance acoustique totale délivrée par la sonde du fait de son augmentation de surface. Autrement dit, cela revient à supposer qu'il existe une longueur d'élément au-delà de laquelle une augmentation de la longueur des éléments entraîne une diminution du dépôt d'énergie au point focal (à intensité acoustique constante).

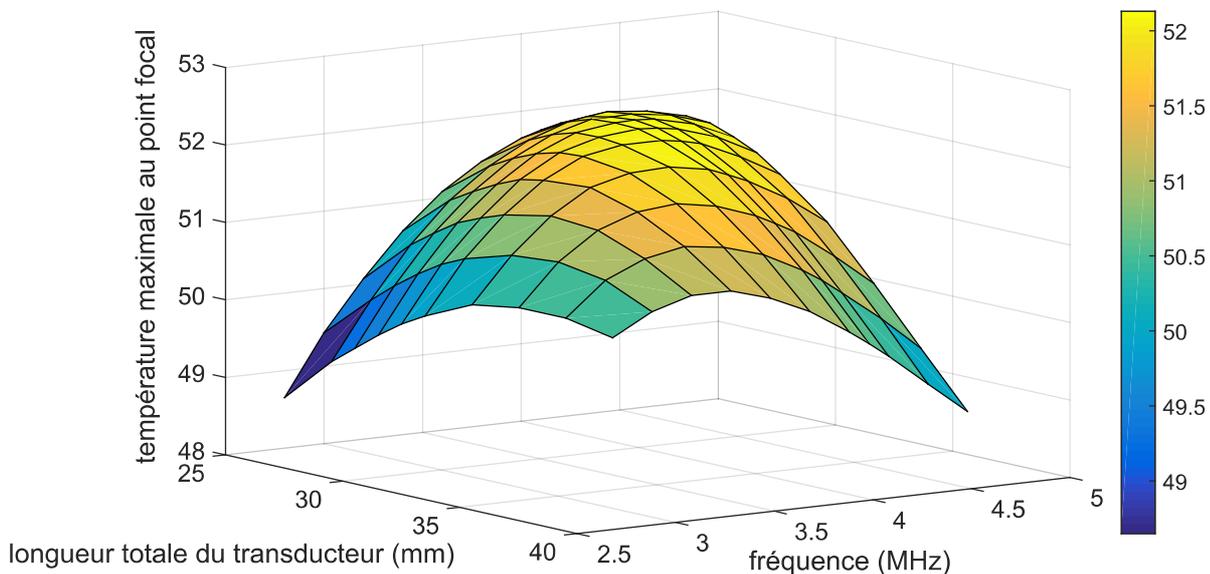
En réalité, en considérant le comportement du champ de pression à la limite, en faisant tendre la longueur des éléments vers l'infinie, on se retrouve dans le cas d'un élément infiniment plus long que la longueur d'onde donc dans le cas d'une onde plane. Or on sait que l'intensité du champ, dans le cas d'une onde plane, à une distance donnée, est plus faible que dans le cas d'un champ focalisé à cette même distance. Ce n'est donc pas réellement l'existence d'un maximum global que l'on suppose, mais plutôt qu'il intervient pour des longueurs d'éléments acoustiques

raisonnables. On propose donc de rechercher cette longueur d'éléments qui maximise le dépôt d'énergie au point focal.

En faisant varier la longueur des éléments, on fait varier leur longueur relative à la longueur d'onde et donc la valeur de la fréquence optimale varie elle aussi. En effet en diminuant un peu la fréquence on réduit le rapport de la longueur d'un élément acoustique devant la longueur d'onde donc on diminue la part de puissance acoustique qui part dans les lobes de réseau. Autrement dit la fréquence optimale varie selon la longueur des éléments pour d'autres raisons que du fait de la distance au point focal.

La méthode pour rechercher le couple fréquence, longueur d'élément qui maximise le dépôt d'énergie au point focal est sensiblement la même que dans le paragraphe précédent, simplement il y a ici deux paramètres qui varient indépendamment.

Le graphique suivant (**Fig. 19**) présente la température maximale atteinte au point focal pour les différentes configurations de barrette linéaire avec des fréquences variant de 2,8 MHz à 4,6 MHz et une longueur totale de barrette variant de 25 à 39 mm. Les pas sont respectivement de 0,2 MHz et 2 mm sauf autour du maximal, où ils sont affinés respectivement à 0,1MHz et 1mm. L'intensité acoustique est constante à  $20\text{W.cm}^{-2}$  à la surface du transducteur et le temps d'exposition est lui aussi constant à 15 secondes.



*Figure 19. Détail de la surface définie par la température maximale atteinte au point focal en fonction des deux paramètres de fréquence et de longueur du transducteur.*

On observe premièrement l'existence d'un maximum global pour cette surface. En l'occurrence le couple fréquence-longueur de la barrette qui maximise la température est le couple  $f = 4,1$  MHz,  $l = 29$  mm.

Regardons plus en détail le champ de pression rayonné par cette configuration et le champ de température atteinte dans les tissus après une exposition ultrasonore de 15 secondes (**Fig. 20**).

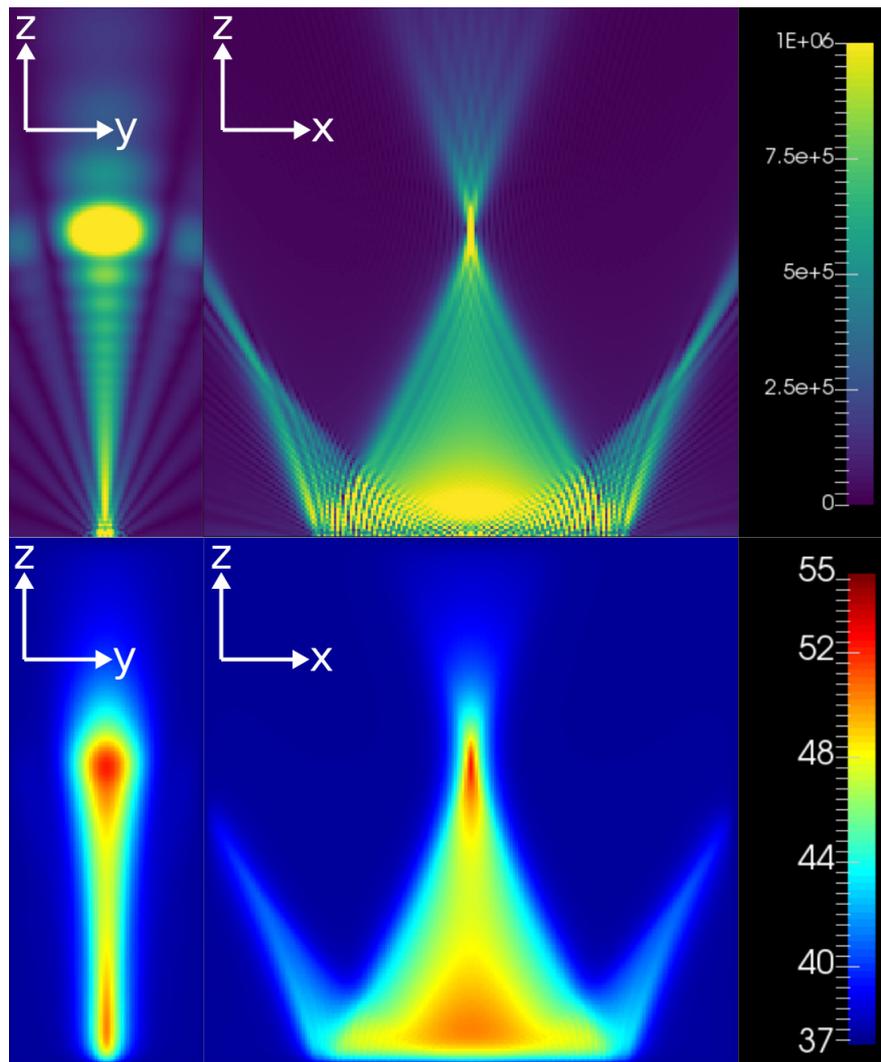


Figure 20. Champ de pression (ligne du haut) et champ de température après une exposition de 15 secondes (ligne du bas), générés par une barrette linéaire de 64 éléments, 2mm de large, 29mm de long à une fréquence de 4,1 MHz, lors d'une focalisation dynamique à 3cm du transducteur dans du tissu hépatique. Pression exprimée en pascals et température en degrés Celsius.

Les lobes de réseau, bien que de dimensions relativement importantes, génèrent une augmentation de température acceptable, puisqu'on observe une température dans ces lobes de 41,63 °C à 1 cm du transducteur, le maximum de température au point focal étant de 52,13 °C. En revanche la fréquence assez haute entraîne une absorption importante et donc des températures bien plus élevées dans une zone proche du transducteur (maximum de 50,25 °C). Cela peut poser problème lors d'un traitement complet, puisque la juxtaposition des points focaux par focalisation dynamique, donc sans déplacement de la sonde, va entraîner une accumulation importante d'énergie dans cette zone proche du transducteur. Le risque étant alors de dépasser les 100 degrés Celsius et donc de générer des phénomènes d'ébullition qui empêchent la propagation des ultrasons.

On propose donc de considérer des configurations avec des fréquences plus basses pour éviter une absorption trop élevée dans cette zone proche du transducteur. Si on reprend la surface présentée en figure 20, cette fois dans une représentation plane où la valeur du maximum est uniquement donnée par le code couleur (**Fig. 21**), on observe que si on descend la fréquence, on peut augmenter un peu la longueur des éléments pour rester dans la zone des valeurs les plus proches du maximum.

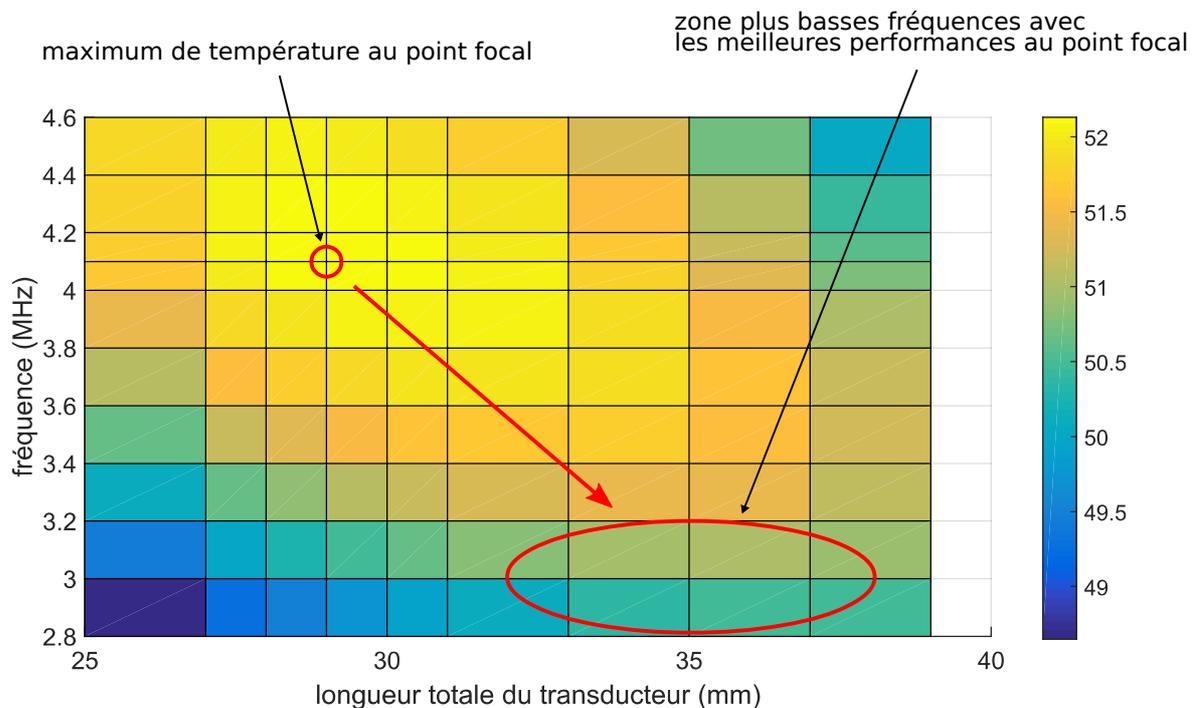


Figure 21. Température maximale atteinte au point focal, en fonction de la fréquence et de la longueur du transducteur. Échelle de température en degrés Celsius.

In fine, une configuration avec une fréquence de 3 MHz et d'une longueur de transducteur de 33 mm (longueur d'un élément 0,52 mm soit  $1,0 \lambda$ ) nous semble être un bon compromis. La fréquence est plus basse, pour éviter l'accumulation d'énergie dans la zone proche du transducteur et la longueur des éléments est plus grande pour se rapprocher du maximum de température atteignable à cette fréquence au point focal, sans toutefois trop augmenter cette longueur pour éviter des lobes de réseau trop importants, notamment dans l'optique d'utiliser la barrette linéaire pour de l'imagerie. Les champs de pression et de température associés à cette configuration sont présentés dans la figure suivante (**Fig. 22**).

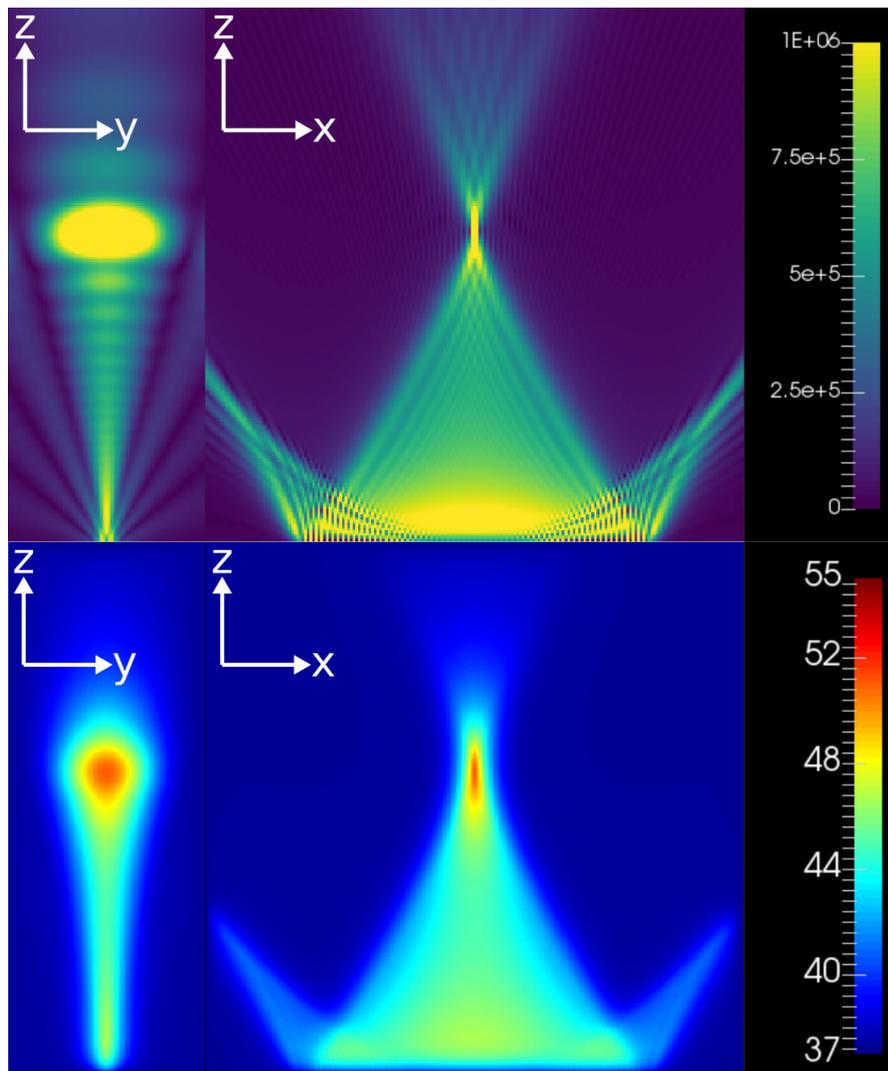


Figure 22. Champ de pression (ligne du haut) et champ de température après une exposition de 15 secondes (ligne du bas), générés par une barrette linéaire de 64 éléments, 2mm de large, 33mm de long à une fréquence de 3,0 MHz, lors d'une focalisation dynamique à 3cm du transducteur dans du tissu hépatique. Pression exprimée en pascals et température en degrés Celsius.

Dans cette configuration les lobes de réseau sont de dimensions plus faibles et la température à 1 cm du transducteur à l'intérieur de ces lobes est de 40,8 °C. Le maximum de température au point focal est de 50,97 °C. La température dans la zone proche du transducteur reste raisonnable avec un maximum à 46,53 °C. D'autre part la diffraction dans le plan  $yOz$  reste tout à fait acceptable.

Au terme de ce paragraphe nous avons utilisé les outils de simulation numériques pour déterminer un couple fréquence-longueur d'élément, qui présente un compromis entre d'une part, les performances en terme d'élévation de température au point focal et d'autre part, une élévation limitée de la température dans les lobes de réseau et dans la zone proche du transducteur.

### 3 Discussion

La méthode analytique de détermination de la fréquence optimale dans le cas d'une barrette linéaire semble cohérente avec les résultats de simulation numérique malgré des résultats qui nous ont

parus étonnant, puisque très éloignés de ceux obtenus avec le calcul dans le cas de l'onde plane. Malheureusement cette méthode semble dépendre fortement de la dimension des éléments et des éléments trop longs devant la longueur d'onde modifient en pratique fortement la fréquence optimale de dépôt d'énergie au point focal.

La méthode pour définir la longueur du transducteur en fonction de sa fréquence, pour éviter la présence de lobes de réseau, semble bien fonctionner en tant que telle puisqu'on observe bien l'absence de lobes de réseau dans les champs simulés. Cependant les transducteurs obtenus avec cette méthode ont des éléments acoustiques de petite taille et on peut raisonnablement supposer que générer une intensité acoustique de plusieurs dizaines de  $W.cm^{-2}$  avec ces transducteurs serait une tâche ardue.

Avec la dernière approche d'optimisation par simulation numérique, on propose à la fin le couple 3 MHz, 33 mm pour la fréquence et la longueur du transducteur. La validité de cette configuration dépend également de la stratégie de traitement complet du volume tumoral. Ce point sera abordé dans le chapitre suivant. En toute rigueur une fois la stratégie de traitement choisie, il faudrait vérifier les performances de la barrette linéaire associé à ce couple lors d'un traitement complet, pour s'assurer notamment que la température ne dépasse pas les 100 degrés pendant tout le traitement et que les lobes de réseau ne posent effectivement pas de problèmes pour un traitement conformationnel.

D'autre part, nous l'avons déjà quelque peu mentionné, mais la capacité de réalisation en pratique de transducteur de puissance miniaturisé est clairement un point important, très dépendant du savoir-faire des constructeurs, qui devrait être pris en compte de manière un peu plus fine dans cette phase de conception.

Dans l'optique de disposer de sondes interstitielles pendant le temps de cette thèse, des prototypes correspondant à des designs préexistant ont été commandés en amont de cette étude sur la conception du transducteur. Il s'agit en l'occurrence de prototypes se basant sur la configuration de transducteurs présentée dans l'étude de Kwiecinski et al. (2015) [71]. Les cathéters sont pourvus à leur extrémité d'un transducteur de 64 éléments, avec une dimension de 2 mm de large pour une longueur totale de 13 mm et une fréquence centrale de 6,0 MHz. Dans le chapitre suivant nous nous intéresserons à la caractérisation de cette sonde et à son pilotage. La stratégie de traitement complet du volume tumoral avec cette sonde sera également abordée.

# Chapitre 3 Étude théorique des performances en thérapie du prototype de sonde interstitielle et stratégies de traitement associées

## 1 Performances théoriques du prototype

### 1.1 Caractéristiques générales

Quatre prototypes de sondes ultrasonores interstitielles basées sur la configuration des sondes présentées dans les travaux de Kwiecinski et al. (2015) [71] ont été commandés au constructeur de sonde Vermon (Tours, France).

Une sonde interstitielle est constituée d'un cathéter cylindrique de 3 millimètres de diamètre pour 20 cm de long en acier inoxydable, disposant à son extrémité d'un transducteur linéaire de 64 éléments indépendants, d'une largeur de 2 mm pour une longueur totale de 13,12 mm (longueur d'un élément 205 $\mu$ m) (**Fig. 1**). Le transducteur est en théorie bimodale, puisque utilisable à la fois en mode imagerie, i.e. capable d'émettre une impulsion très courte et de recevoir les échos, mais également capable de générer un signal sinusoïdale en continu pour des séquences de thérapie. La fréquence centrale théorique du transducteur est de 6,0 MHz avec une bande passante relative à -6dB de 50 %. En mode thérapie, l'intensité acoustique maximale théorique à la surface du transducteur est de 20 W.cm<sup>-2</sup>. Un certain nombre de compromis ont été faits dans l'architecture du transducteur pour permettre un fonctionnement à la fois en mode imagerie et en mode thérapie. Ainsi pour éviter les échauffements à la surface du transducteur, il n'y pas de lentille convergente, telle que l'on trouve habituellement sur les sonde d'imagerie, pour focaliser le faisceau ultrasonore dans le plan  $yOz$ . En revanche pour conserver une impulsion ultrasonore la plus courte possible en mode imagerie, un backing absorbant est présent en face arrière du transducteur.

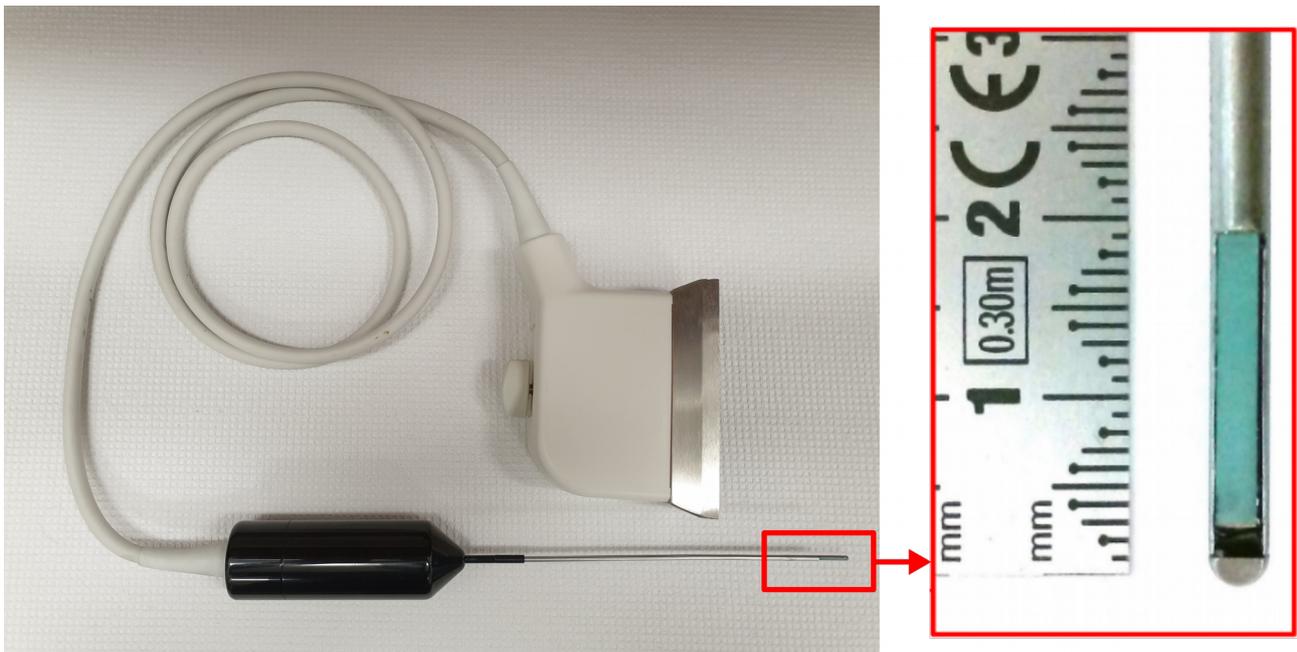


Figure 1. Prototype complet de la sonde interstitielle et détail de la barrette linéaire montée à l'extrémité du cathéter.

## 1.2 Simulations numériques en mode thérapie

Dans un premier temps, nous avons cherché à prévoir les performances en mode thérapie de la sonde, en effectuant des simulations numériques basées sur les caractéristiques théoriques de la sonde, soit une fréquence centrale de 6,0 MHz et une intensité acoustique à la surface du transducteur de  $20 \text{ W.cm}^{-2}$ . Les méthodes de calcul numérique et les propriétés des tissus sont identiques à celles présentées dans le chapitre précédent.

### 1.2.a Recherche de la profondeur de traitement

Le premier paramètre que l'on cherche à déterminer est la profondeur de traitement maximale atteignable avec ce type de transducteur. La démarche est donc inverse par rapport au chapitre précédent, puisqu'ici la configuration du transducteur est connue et on cherche la distance maximale à laquelle le champ de pression focalisé reste suffisamment important pour générer en un temps raisonnable une ablation thermique.

La méthode consiste simplement à simuler des configurations de focalisation dynamique à différentes profondeurs et à observer le temps nécessaire pour atteindre au point focal la dose thermique associée à une ablation thermique complète des tissus hépatiques. En l'occurrence pour les tissus hépatiques, cette dose thermique est prise égale à 240 minutes équivalentes à  $43^\circ\text{C}$ , que l'on notera  $240 \text{ min}_{43}$  (cf I.2.3.k).

La figure suivante (**Fig. 2**) montre la dose thermique atteinte au point focal en fonction du temps d'exposition aux HIFU pour différentes profondeurs de focalisation.

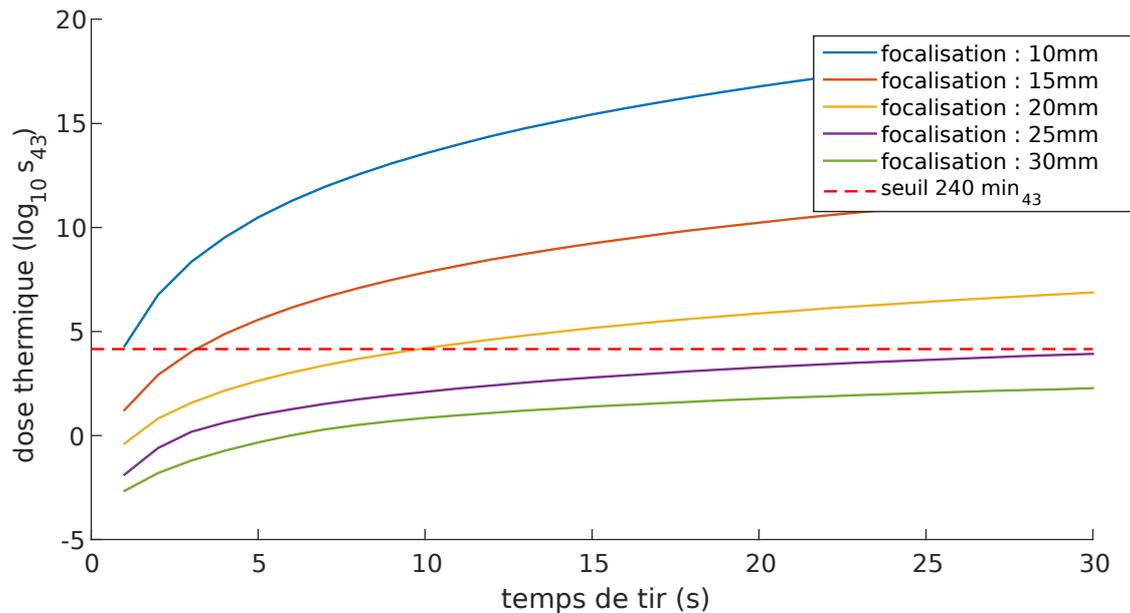


Figure 2. Dose thermique atteinte au point focal en fonction du temps de tir pour différentes profondeurs de focalisation. La dose thermique est exprimée en puissance de 10 de secondes équivalentes à 43°C.

Pour une focalisation à 10 mm de la barrette, un temps de tir d'une seconde suffit à déposer suffisamment d'énergie pour générer une ablation thermique au point focal. En revanche il faut plus de 30 secondes pour créer une ablation à 25 mm du transducteur lors d'une focalisation à cette distance. Une focalisation à 20 mm semble être une profondeur raisonnable puisque la dose thermique de  $240 \text{ min}_{43}$  est atteinte en 10 secondes. De fait on considérera une profondeur de traitement maximale avec ce transducteur de 20mm.

En observant le profil de dose thermique le long de l'axe  $Oz$ , on remarque que le maximum de dose thermique lors qu'une focalisation à 20 mm est atteint un peu avant les 20 mm (**Fig. 3**), il est nécessaire en réalité de focaliser à 22 mm pour que le maximum de dose thermique soit bien situé à 20 mm. Cependant dans cette configuration de focalisation, le temps pour atteindre la dose ciblée à 20 mm est de 13 secondes. D'autre part le profil de dose thermique est moins intéressant puisque dans la zone proche du transducteur la dose thermique atteint quasiment les  $240 \text{ min}_{43}$  ce qui peut limiter la succession de tirs sans dépasser la limite des 100 degrés.

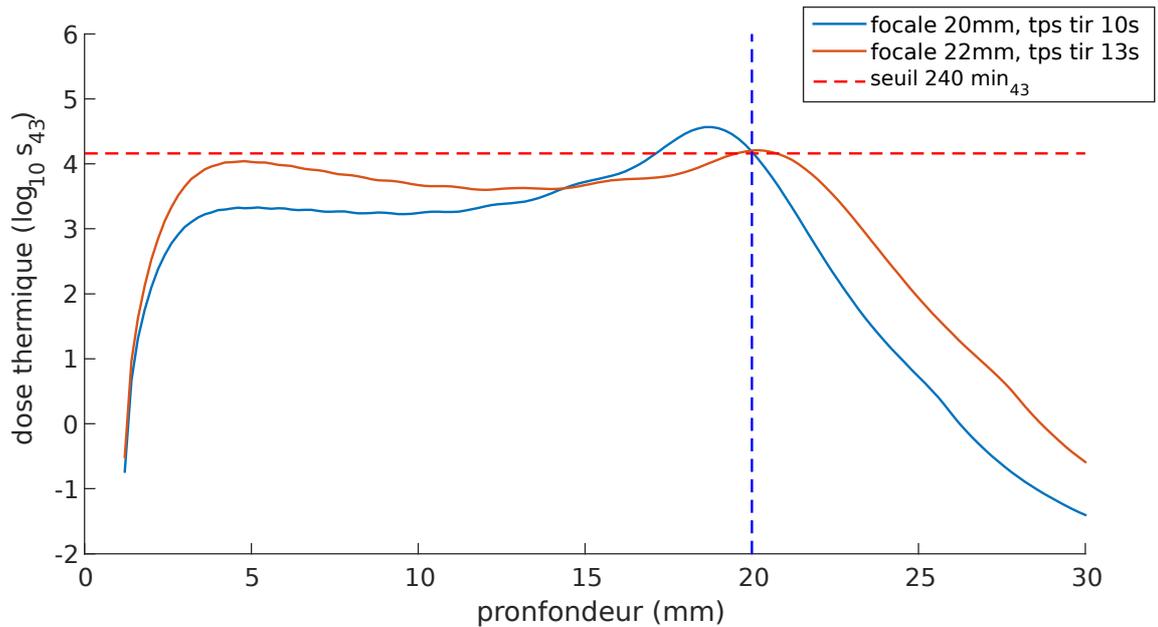


Figure 3. Profil de dose thermique le long de l'axe Oz .

Malgré le décalage de quelques mm qui existe entre le maximum de dose thermique et la distance de focalisation, à la fois pour des raisons de simplicité, mais également du fait du temps de traitement plus long et de l'aplatissement de la courbe de dose thermique, on considère que pour traiter un point à une distance  $z$  du transducteur, la focalisation doit être effectuée à cette même distance  $z$ .

### 1.2.b Évaluation des lobes de réseau

Étant donné la longueur des éléments relativement à la longueur d'onde ( $205\mu\text{m}$ , soit  $0,8 \lambda$ ) on s'attend à la présence de lobes de réseau notamment lors de focalisations désaxées. En effet en reprenant la relation (cf II.2.4.b) :

$$l = \frac{r}{2} \left( \sqrt{1 + 256 \frac{c}{rf}} - 1 \right)$$

On obtient pour une profondeur de traitement  $r$  de 20 mm et une fréquence  $f$  de 6 MHz que la longueur maximale  $l$  du transducteur pour éviter les lobes de réseau lors d'une focalisation désaxée doit être de 10,7 mm, soit une longueur d'élément de  $167 \mu\text{m}$  ( $0,65 \lambda$ ).

Pour estimer l'importance de ces lobes, les champs de pression et de température ont été simulés dans différentes configurations de focalisation. Les focalisations dynamiques dans l'axe et désaxées d'une demie longueur de transducteur ( $+6,56$  mm suivant l'axe  $Ox$ ), à des profondeurs de 5, 10, 15 et 20 mm ont été simulées. Le pas de discrétisation spatiale est de 0,1 mm.

Les champs de pression associés à ces configurations sont présentés dans la figure suivante (Fig. 4).

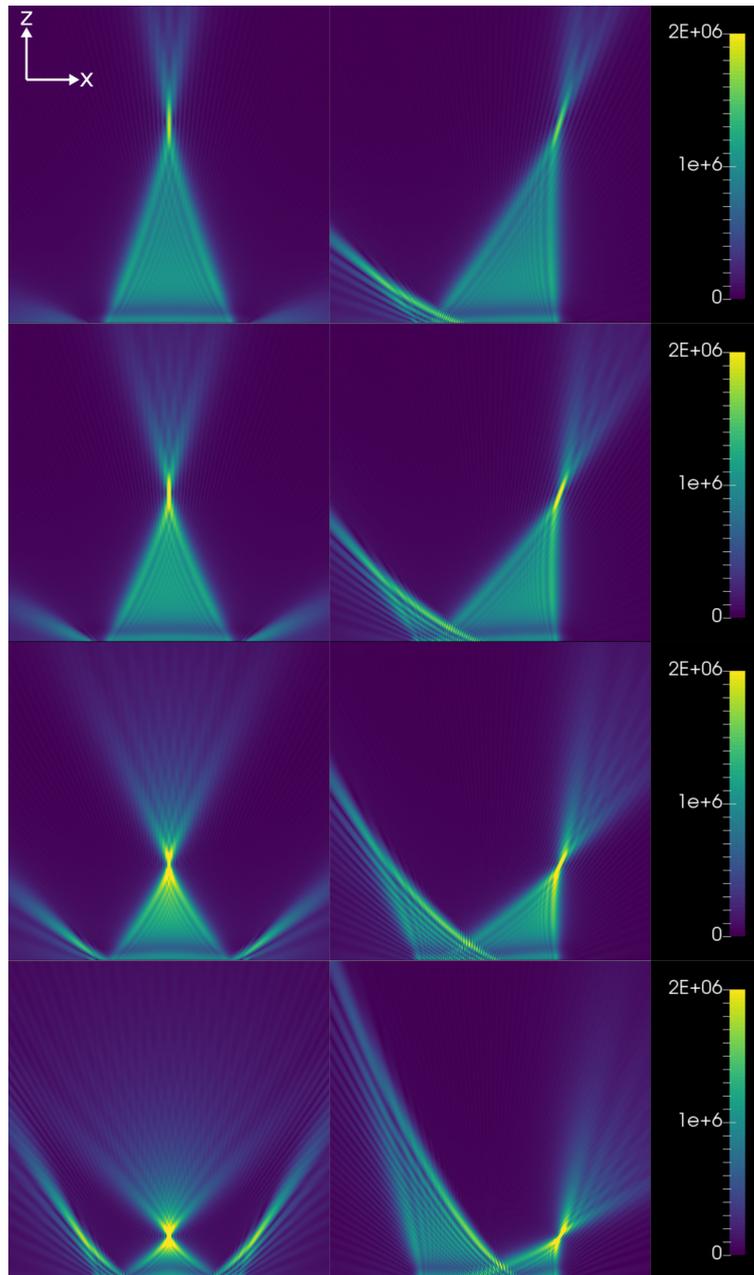


Figure 4. Champs de pression générés par le prototype de sonde interstitielle dans différentes configurations de focalisation dynamique. La colonne de gauche correspond aux focalisations dans l'axe du transducteur, celle de droite aux focalisations désaxées d'une demi-longueur de transducteur. En partant de celle du haut, les lignes correspondent à une focalisation à 20, 15, 10 et 5 mm de profondeur. La pression est exprimée en pascals.

Le maximum de pression au point focal pour les différentes configurations simulées est reporté dans le tableau suivant (**Tableau 1**).

	Focalisation axée				Focalisation désaxée			
Profondeur (mm)	5	10	15	20	5	10	15	20
Pression (MPa)	6,9	4,6	2,9	1,9	4,2	3,2	2,3	1,6

*Tableau 1. Pression au point focal pour les différentes configurations de focalisation.*

Les champs de température, obtenus après le temps nécessaire pour chaque configuration pour atteindre la dose thermique de  $240 \text{ min}_{43}$  au point focal, sont présentés dans la figure suivante (**Fig. 5**). Ces temps sont respectivement de 1 s, 2 s, 4 s et 10 s pour les focalisations dans l'axe aux profondeurs de 5, 10, 15 et 20 mm et de 2 s, 3 s, 6 s et 16 s pour les focalisations désaxées aux mêmes profondeurs.

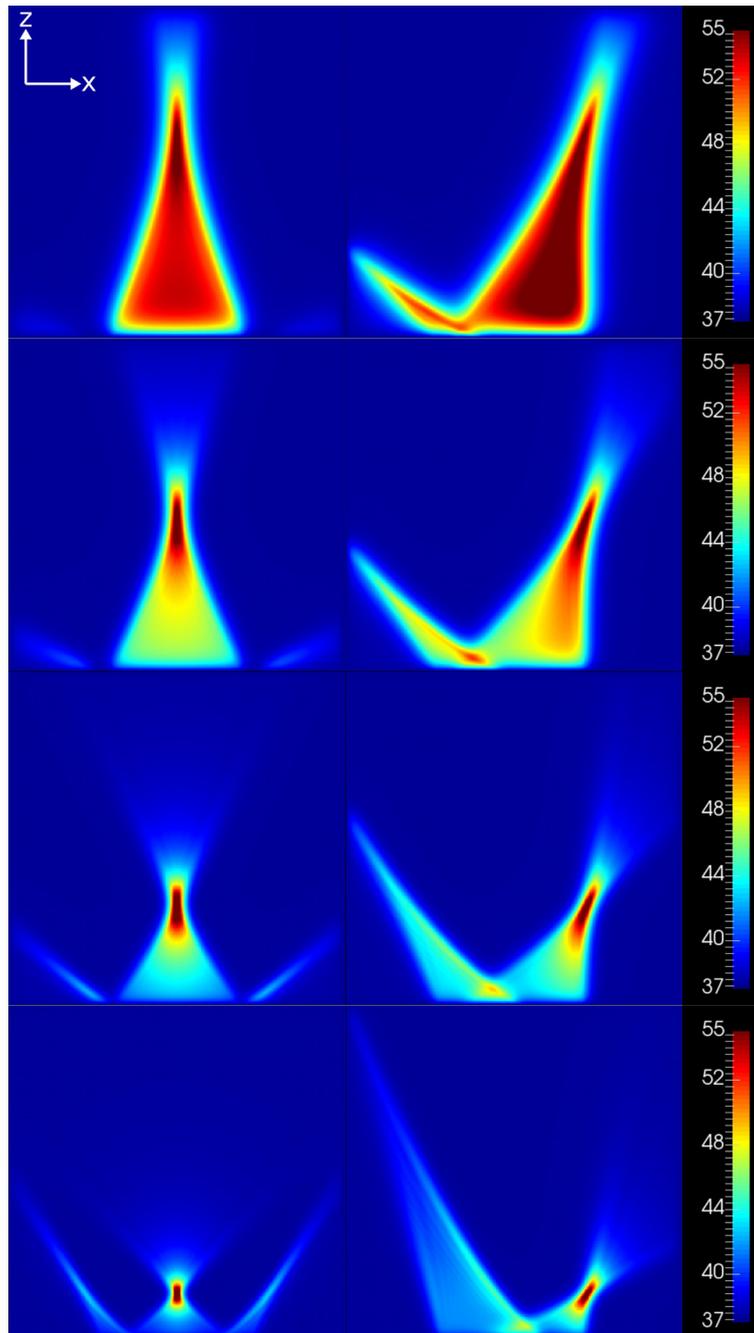


Figure 5. Champs de température obtenus après le temps de tir nécessaire pour chaque configuration pour atteindre la dose de  $240 \text{ min}_{43}$  au point focal. La température est exprimée en degrés Celsius.

Les températures obtenues aux points focaux et dans les lobes de réseaux sont reportées dans le tableau suivant (**Tableau 2**).

	Focalisation dans l'axe				Focalisation désaxée			
	5	10	15	20	5	10	15	20
Profondeur (mm)	5	10	15	20	5	10	15	20
Temps de tir (s)	1	2	4	10	2	3	6	16
Température au point focal (°C)	66	65	59	56	59	59	56	55
Température dans les lobes (°C)	43	42	40	38	45	46	49	52

*Tableau 2. Températures atteintes aux points focaux et dans les lobes de réseau pour les différentes configurations de focalisation.*

On observe que les lobes de réseau sont relativement importants dans certains cas, notamment lors des focalisations désaxées. Cependant ils ne représentent pas nécessairement un obstacle au traitement conformationnel, puisque qu'ils restent relativement proches du transducteur dans les cas où la température en leur sein est la plus élevée (cas des focalisations désaxées à 15 et 20 mm de profondeur). D'autre part, la distance maximale du point focal par rapport à l'axe  $Oz$ , défini dans le chapitre précédent comme étant égale à la demi-longueur du transducteur, peut être réduite. Cela offre deux avantages, à savoir des lobes de réseau plus faibles en intensité et un temps de tir plus court pour atteindre la dose thermique de  $240 \text{ min}_{43}$  au point focal. Ce point sera rediscuté dans un paragraphe suivant.

De façon tout à fait classique, on observe également que du fait de l'atténuation dans les tissus, plus la distance focale est grande plus l'intensité acoustique au point focal diminue. Cela implique pour ces focales un temps d'exposition aux HIFU plus important. Du fait de la forme linéaire du transducteur, on retrouve l'observation faite dans le chapitre précédent à savoir que l'intensité du champ de pression dans la zone entre le point focal et les extrémités du transducteur n'est pas négligeable et la température peut augmenter de façon importante dans cette zone, notamment pour les distances focales importantes.

L'augmentation de température dans cette zone peut être intéressante pour le traitement d'un volume complet, en effet, par effet d'accumulation de l'énergie thermique entre plusieurs tirs consécutifs, focaliser uniquement à la surface du volume cible pourrait être suffisant pour que tout le volume intérieur soit traité. A contrario, il subsiste toujours le risque évoqué dans le chapitre précédent, à savoir que la température dépasse les 100 degrés dans cette zone.

In fine, la forte élévation de température entre le point focal et le transducteur dans les cas de focalisation à une profondeur de 20 mm constitue donc un argument supplémentaire – en plus du temps de tir – pour limiter la profondeur de traitement maximale avec cette sonde à 20 mm.

## 2 Stratégies de planification du traitement

### 2.1 Représentation géométrique des points focaux

Les performances théoriques globales en mode thérapie de la sonde connues, on s'intéresse maintenant aux stratégies de traitement complet d'un volume tumoral. Autrement dit, connaissant le volume à ablater, on cherche une méthode systématique pour définir complètement la planification du traitement permettant une ablation conformationnelle du volume ciblé.

Comme soulevé dans la partie précédente, il pourrait être possible de traiter un volume complet simplement en focalisant l'énergie à sa surface. Dans cette optique, une partie de la problématique de planification du traitement consiste donc à définir une méthode de balayage de la surface du volume à traiter.

Il existe globalement deux stratégies pour balayer une surface, la première est une stratégie de balayage continue, pour laquelle la tache focal se déplace suivant une trajectoire avec une vitesse de déplacement qui peut être variable. Cette trajectoire est définie par un certain nombre de paramètres associés à des outils mathématiques décrivant une trajectoire dans l'espace, comme les courbes de Bézier par exemple. La deuxième solution consiste à positionner de façon discrète les points focaux à la surface du volume à traiter. Cette seconde stratégie ne dispose pas de l'élégance de la continuité mais est en pratique beaucoup plus simple à mettre en œuvre. Dans ces travaux on adoptera une approche discrète pour le positionnement des points focaux. La planification du traitement d'une tumeur solide est donc définie par un ensemble indexé de positions dans l'espace, qui correspondent aux différents points focaux à la surface du volume à traiter, auquel s'ajoute l'ensemble des temps de tir associés à chacun de ces points.

Dans le chapitre précédent un repère associé au transducteur a été défini. Du fait des déplacements possibles de la sonde autour de l'axe d'insertion (axe  $Ox$ ), c'est un repère mobile. Dans ce chapitre on définit un second repère, fixe, d'origine  $O'$  dont l'axe  $O'z$  est confondu avec l'axe  $Ox$ . Ce repère est défini une fois la sonde insérée dans le volume tumoral (**Fig. 6**).

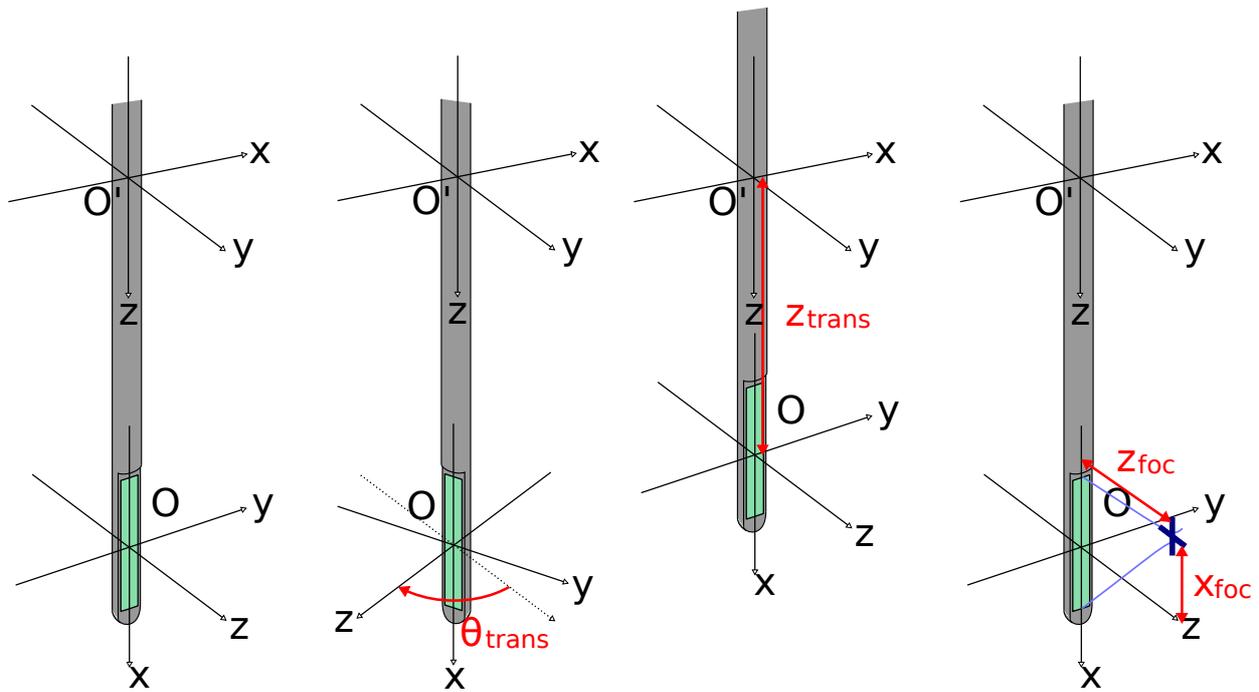


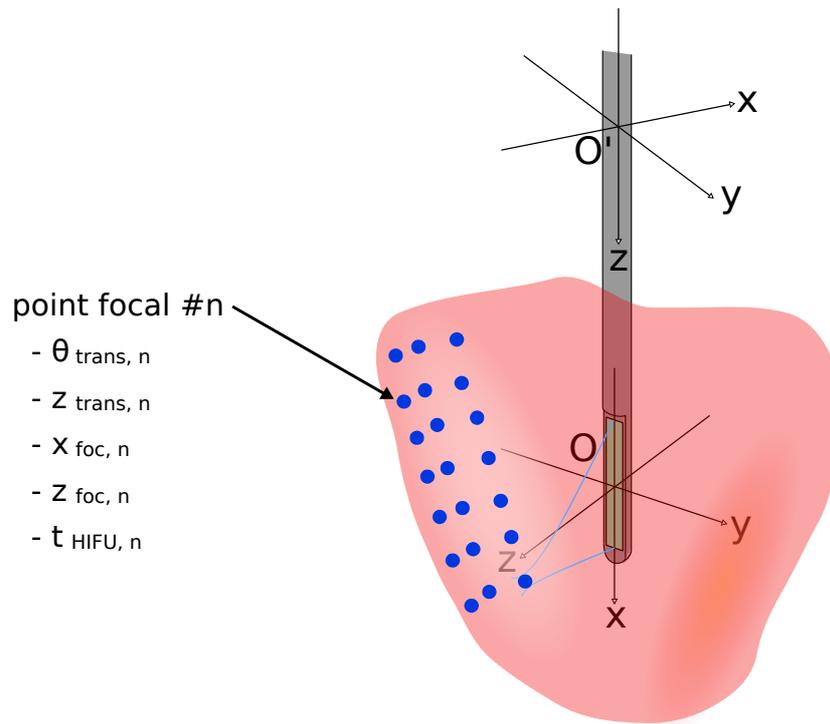
Figure 6. Une fois la sonde insérée dans le volume tumoral, l'axe d'insertion est définitivement fixé. On définit alors un repère fixe dont l'origine  $O'$  appartient à l'axe d'insertion. Le degré de liberté de translation de la sonde est représenté par la distance  $OO'$  et son degré de liberté de rotation par l'angle entre les axes  $O'y$  et  $Oz$ .

La sonde étant insérée dans les tissus, elle dispose de deux degrés de liberté de déplacement, un degré de liberté associé à la translation le long de l'axe d'insertion, représenté par le paramètre  $z_{trans}$  qui correspond à la distance entre les deux points  $O$  et  $O'$  et un degré de liberté associé à la rotation autour de cet axe, représenté par le paramètre  $\theta_{trans}$  qui correspond à l'angle entre les axes  $O'y$  et  $Oz$ . D'autre part, dans une position donnée de la sonde, le transducteur est capable de focaliser dynamiquement l'énergie en un point appartenant au plan  $xOz$ , ce point est alors repéré par ses coordonnées  $x_{foc}$  et  $z_{foc}$ . In fine, la définition spatiale d'un point focal est entièrement donnée par quatre paramètres, deux paramètres associés à la position mécanique de la sonde et deux paramètres de position du point focal dans le plan  $xOz$ , associés à la capacité de focalisation dynamique du transducteur.

## 2.2 Temps de tir

Le cinquième et dernier paramètre associé à un point focal est donc le temps de tir (**Fig. 7**). Selon la méthode de monitoring du traitement, le temps de tir peut être modulé en temps réel pendant la procédure d'ablation, en fonction de l'état d'avancement de l'ablation thermique. Cette approche nécessite une modalité d'imagerie à la fois capable de générer des images en temps réel et également suffisamment fiable et précise dans ses capacités à monitorer l'état des dommages

thermiques dans les tissus. Aujourd'hui seule l'IRM est capable de fournir un tel monitoring du traitement.



*Figure 7. La planification du traitement définit un ensemble de point focaux situés à la surface du volume à traiter. Chaque point est défini par 5 paramètres, 2 paramètres donnent la position de la sonde, deux paramètres définissent la configuration de focalisation dynamique et le 5ème paramètre donne le temps de tir.*

La procédure de traitement associée à la sonde interstitielle présentée dans ces travaux n'a pas vocation à être monitorée par IRM, aussi l'avancement des lésions thermiques ne peut être monitoré que par ultrasons, avec les limites en termes de précision que l'on connaît. Cela impose notamment de définir complètement pendant la phase de planification du traitement, i.e. avant le traitement en lui-même, le temps de tir associé à chaque point focal.

Une approche possible consiste à utiliser la simulation numérique pour déterminer pour différentes configurations de focalisation dynamique dans le plan  $xOz$ , le temps de tir nécessaire pour atteindre une lésion thermique au niveau des points focaux.

Un ensemble de tirs HIFU ont donc été simulés, avec les coordonnées des points focaux positionnées entre 6 et 20 mm selon l'axe  $Oz$  avec un pas de 1 mm et entre +6,5 et -6,5 mm selon axe  $Ox$  avec un pas de 0,5 mm. Ces simulations numériques ont permis d'obtenir pour chaque point focal et avec une résolution temporelle d'une seconde, les champs de température et de dose thermique atteintes dans les tissus hépatiques.

Les champs de dose thermique ont été assemblés sous la forme d'un abaque enregistré au format Matlab (**Fig. 8**). Un ensemble de fonctions Matlab ont été créées pour accéder facilement aux

données stockées dans cet abaque. Notamment, une fonction permet de renvoyer pour n'importe qu'elle point du plan  $xOy$  le temps de tir estimé pour atteindre la dose de  $240 \text{ min}_{43}$  en ce point, en faisant une simple interpolation au plus proche en fonction des points focaux enregistrés dans l'abaque. Par exemple si un point focal à pour coordonnées  $(-4,2, 12,3)$  cette fonction renverra le temps nécessaire pour atteindre la dose thermique au point  $(-4, 12)$ .

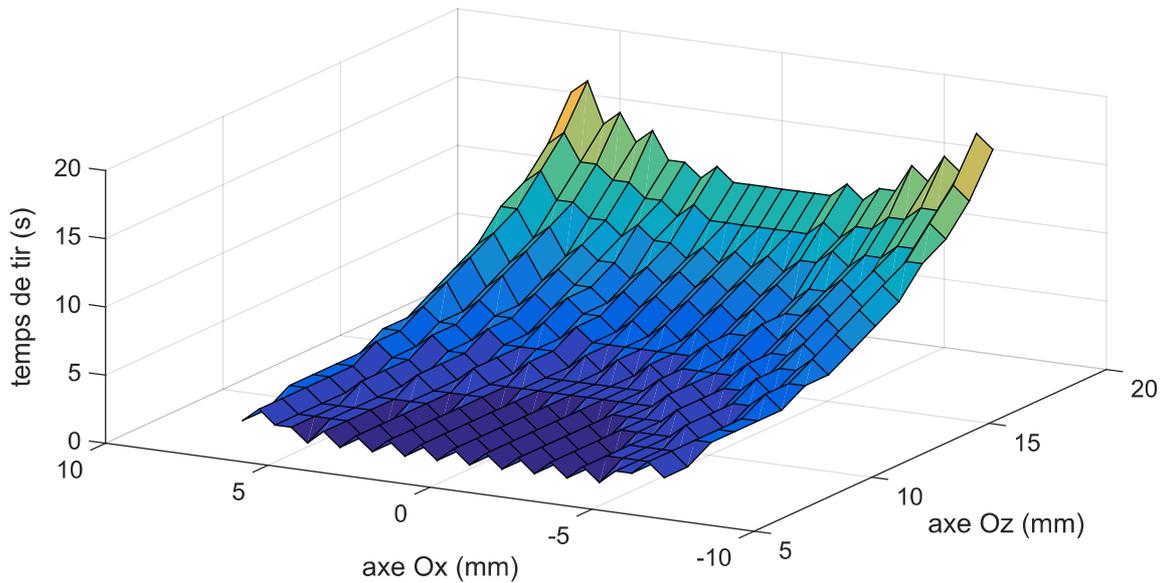


Figure 8. Surface représentant le temps de tir nécessaire pour atteindre la dose thermique de  $240 \text{ min}_{43}$  pour les différents points focaux stockés dans l'abaque. L'aspect irrégulier est dû aux interpolations spatiales et à la résolution temporelle de 1 seconde. De façon générale on retrouve néanmoins que plus le point focal est profond (  $z_{foc}$  grand) et désaxé par rapport à l'axe  $Oz$  (  $|x_{foc}|$  grand), plus le temps de tir est important.

### 2.3 Stratégie de traitement rectiligne

Si on reprend la contrainte liée aux déplacements de la sonde qui doivent être limités pour éviter la dissémination des cellules cancéreuses (cf II.1.5), une stratégie assez simple qui vient à l'esprit pour positionner les points focaux à la surface du volume à traiter, consiste à le découper en différents étages suivant l'axe d'insertion, chaque étage correspondant à une position suivant l'axe  $O'z$  de la sonde (paramètre  $z_{trans}$ ). À la manière du globe terrestre, chaque étage est ensuite découpé par des plans de longitude (plan  $xOz$ ) et les points focaux sont positionnés le long de l'intersection entre le plan de coupe et la surface du volume à traiter. Puis la sonde tourne de quelques degrés et l'opération est répétée avec le plan suivant. Une fois un étage complet traité la sonde translate pour traiter un nouvel étage (Fig. 9).

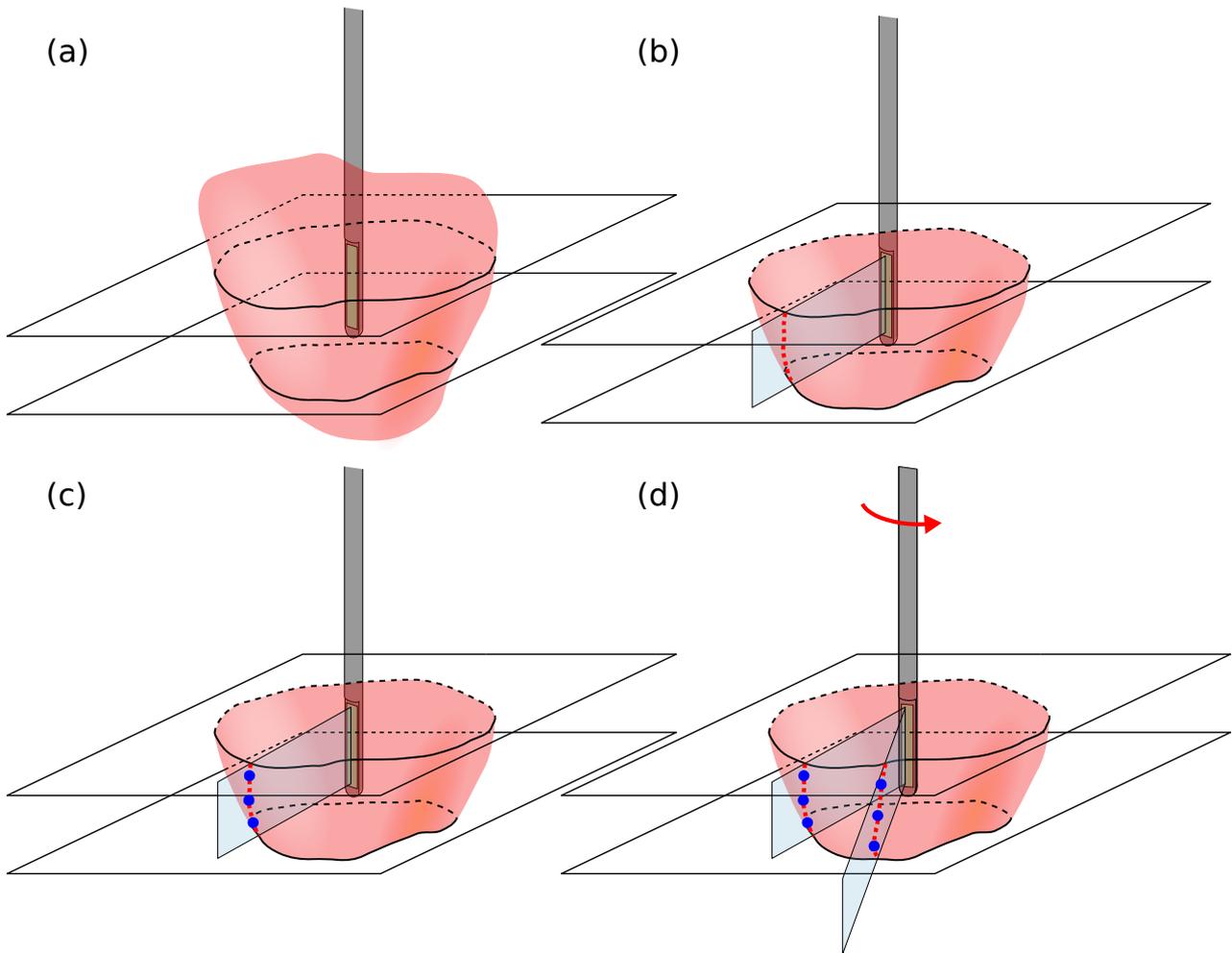


Figure 9. Stratégie de traitement rectiligne. (a) Suivant l'axe d'insertion, le volume à traiter est séparé en plusieurs étages, chaque étage correspondant à une profondeur d'insertion  $z_{trans}$  donnée. (b) Pour une rotation  $\theta_{trans}$  donnée, le plan  $xOz$  intersecte la surface du volume à traiter (trait pointillé rouge). (c) Les points focaux sont répartis le long de cette ligne (points bleus). (d) L'intersection surface du volume/plan  $xOz$ , complètement traitée, la sonde tourne de quelques degrés pour traiter de la même façon la nouvelle intersection. Une fois tout l'étage traité, la sonde translate pour traiter l'étage suivant.

Cette approche a l'avantage de la simplicité et permet de réduire dans un premier temps la recherche d'un traitement conformationnel à un problème dans un plan, tout en minimisant les différentes positions et donc les déplacements de la sonde interstitielle.

### 2.3.a Traitement conformationnel dans un plan

Dans un plan, la stratégie de positionnement des points focaux revient donc à les faire suivre la ligne d'intersection entre la surface du volume à traiter et le plan  $xOz$ . En positionnant un point focal sur l'axe  $Oz$  et en définissant un espacement  $\Delta x$  constant entre deux points focaux consécutifs suivant la direction  $Ox$ , on dispose d'une méthode systématique pour définir l'ensemble des points focaux qui suivent la ligne d'intersection (**Fig. 10**). Le temps de tir associé à chacun de ces points est directement obtenu à partir de l'abaque de dose thermique.

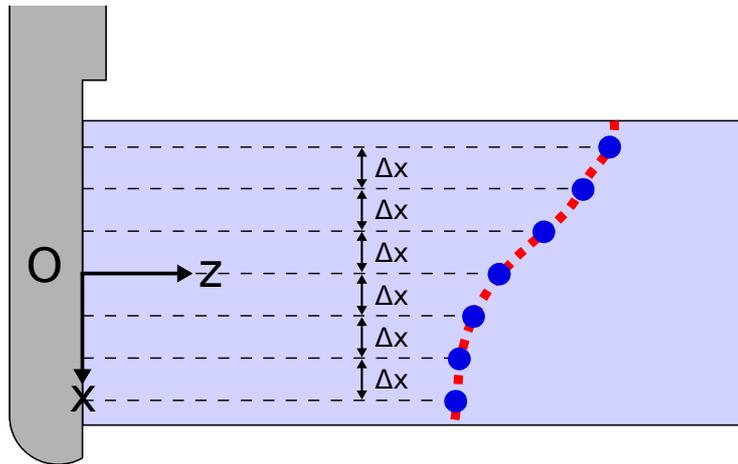


Figure 10. Disposition des points focaux dans le plan de focalisation  $xOz$ .

Dans le deuxième chapitre, nous avons proposé de limiter le désaxage des points focaux à une demie longueur de transducteur (cf II.1.5), ce qui correspond ici à  $|x_{foc}| \leq 6,5$  mm (longueur totale du transducteur : 13,12 mm). En reprenant la figure 8 qui donne le temps de tir pour les différents points focaux, on observe que plus la distance entre le point focal et l'axe  $Oz$  est grande, plus le temps de tir est important. Pour limiter la durée totale du traitement, la distance maximale entre les points focaux et l'axe  $Oz$  a été réduite à 5mm, ce qui donne un temps de tir maximal de 14 secondes au lieu de 16 secondes. Il s'agit d'un compromis entre temps de traitement total et nombre de déplacements, en effet plus le désaxage maximal du point focal est réduit, plus la procédure est rapide car le faisceau peu désaxé est plus efficace pour augmenter la température dans les tissus. En revanche cela diminue la hauteur d'un étage de traitement, ce qui peut entraîner un nombre plus important d'étages pour traiter le volume complet et donc un nombre plus important de déplacements de la sonde.

En fonction de la valeur de  $\Delta x$  on obtient donc un certain nombre de point focaux par plan pour respecter la limite de  $|x_{foc}| \leq 5$  mm. Cette stratégie de traitement dans un plan a été simulée sur différents profils d'intersection et pour trois valeurs différentes de  $\Delta x$  : 0,5, 1 et 1,5mm. Ces valeurs associent respectivement 21, 11 et 7 points focaux le long de l'intersection avec la surface du volume cible.

Quatre profils différents ont été utilisés. Le premier correspond au cas le plus défavorable en termes de temps traitement, à savoir une ligne droite parallèle à l'axe de sonde située à 20 mm du transducteur. Le second profil est un profil arrondi symétrique avec des points focaux situés entre 15,3 mm et 18,4 mm du transducteur. Le troisième profil est asymétrique avec le premier point focal situé à une profondeur de 10,8 mm et le dernier point est situé à une profondeur de 20 mm. Le dernier profil fait intervenir un minimum à 14,1 mm du transducteur en dehors de ses extrémités, le premier point focal étant à une profondeur de 16,4 mm et le dernier à 20mm.

La qualité du traitement est évaluée en prenant en compte la dose thermique dans les tissus après le dernier tir. La zone dont la dose thermique est supérieure à  $240 \text{ min}_{43}$  est considérée comme traitée. Les résultats des simulations de traitement des différents profils sont présentés dans la figure suivante (**Fig. 11**).

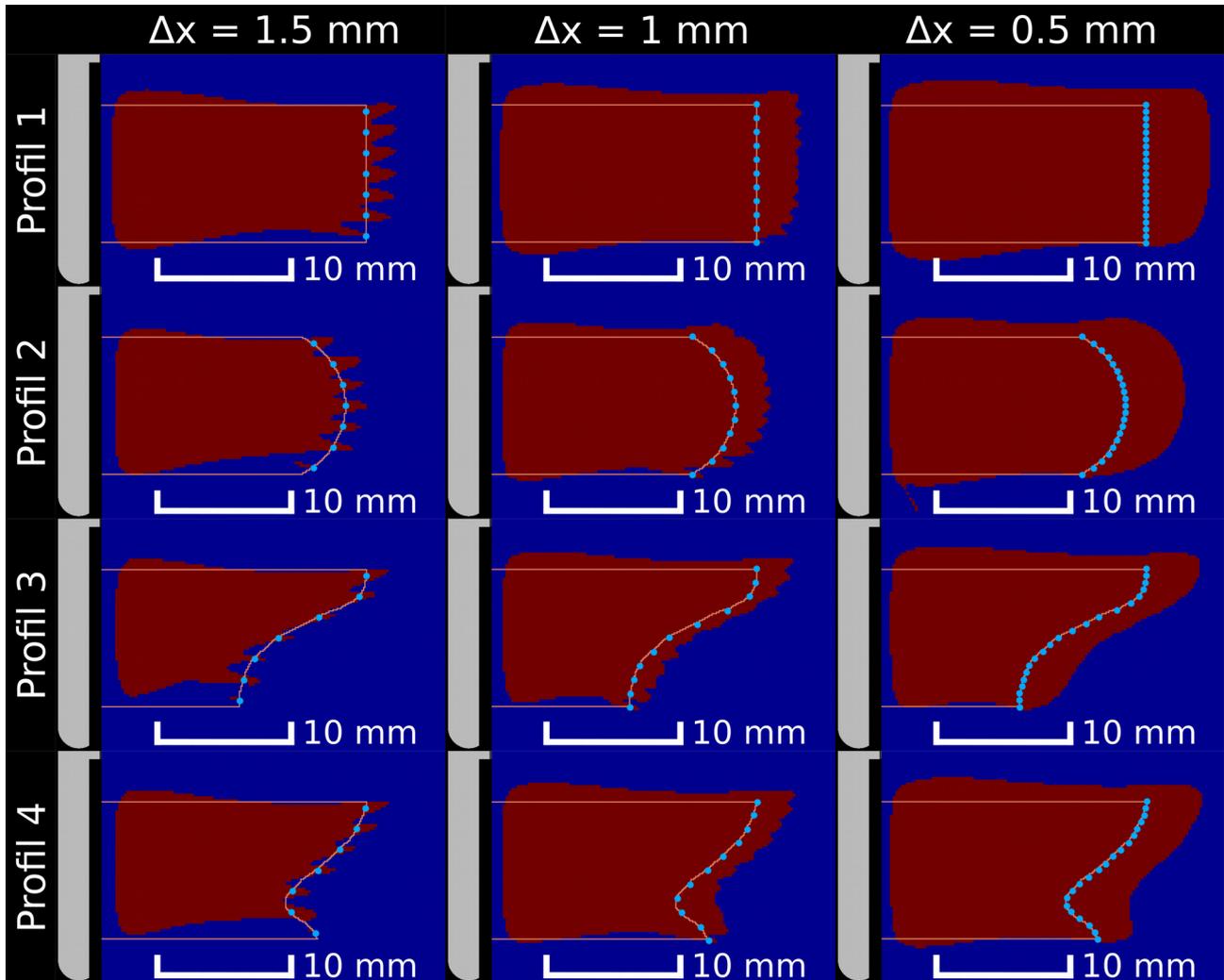


Figure 11. Zone traitée après le dernier tir de chaque configuration. Colonne de gauche,  $\Delta x = 1,5 \text{ mm}$ , colonne du centre  $\Delta x = 1 \text{ mm}$  et colonne de droite,  $\Delta x = 0,5 \text{ mm}$ . Chaque ligne correspond à un profil cible différent. La sonde est en gris clair. La zone bordeaux correspond à une dose thermique supérieure à  $240 \text{ min}_{43}$ , la zone bleue à une dose thermique inférieure à cette valeur. Les points focaux sont en bleu clair. La limite de la zone à traiter est en orange.

Les temps de tir pour chaque configuration sont reportés dans le tableau suivant (**Tableau 3**).

Profil	Temps de tir total selon l'espacement (s)		
	1,5 mm	1 mm	0,5 mm
1	76	128	234
2	45	77	137
3	36	66	115
4	45	83	144

Tableau 3. Temps de traitement total pour chaque profil.

Tout d'abord on observe que la stratégie consistant à ne focaliser que sur l'intersection permet bien de traiter l'intérieur du volume cible. D'autre part, l'utilisation d'un algorithme de calcul des temps de tir relativement simpliste permet néanmoins d'obtenir de bons résultats en termes de conformation du traitement.

On observe cependant que l'espacement de 1,5mm suivant la direction  $Ox$  entre les points focaux est trop grand, puisque l'intégralité de la zone ciblée n'est pas traitée, notamment pour les premiers points focaux (points du bas).

Pour l'espacement de 0,5 mm on observe un surtraitement des tissus au-delà de l'intersection. D'autre part le nombre de point focaux étant plus important, le temps de traitement total est lui aussi plus important. L'espacement de 1 mm semble donc être un bon compromis entre temps de traitement total et traitement complet du profil.

A noter également que pour toutes les configurations, la température dans les tissus ne dépasse jamais les 100° C. Pour la configuration la plus critique, à savoir le profil 1, avec  $\Delta x = 0,5$  mm, la température maximale atteinte est de 85°C.

### 2.3.b Second algorithme de calcul des temps de tir

Dans la méthode précédente le temps de tir associé à chaque point focal est déterminé à partir d'un abaque calculé à partir d'un tir unique en un seul point focal. Or les effets de diffusion thermique jouent ici un rôle important, ce qui est notamment visible dans le surtraitement lors d'un  $\Delta x$  de 0,5 mm.

Une méthode pour compenser ces effets et de considérer l'apport en énergie du tir précédent. Ainsi un deuxième algorithme de détermination des temps de tir a été développé.

Pour un point focal donné, ce nouvel algorithme considère la dose thermique atteinte en ce point lors du tir précédent et donne à partir de l'abaque le temps de tir nécessaire pour atteindre la dose thermique qui additionnée à celle déjà atteinte à la fin du tir précédent, permettra d'atteindre la valeur de 240 min<sub>43</sub>. Par exemple, considérons un tir en  $(x_{foc}, z_{foc}) = (2, 18)$ . Le tir précédent a eu lieu par exemple en (1,19), l'abaque de dose thermique nous permet de dire qu'à la suite de ce tir précédent la dose thermique atteinte en (2, 18) est de 160 min<sub>43</sub>. Le second algorithme donnera à

partir de l'abaque de dose le temps nécessaire pour atteindre lors d'une focalisation en (2, 18) la dose de  $80 \text{ min}_{43}$  en ce point. La somme des deux doses donnant la dose cible de  $240 \text{ min}_{43}$ .

Ce second algorithme de calcul des temps de tir a été simulé avec un  $\Delta x$  de 1 mm. Les résultats des simulations numériques associées à ces nouveaux temps de tir sont présentés dans la figure suivante (**Fig. 12**).

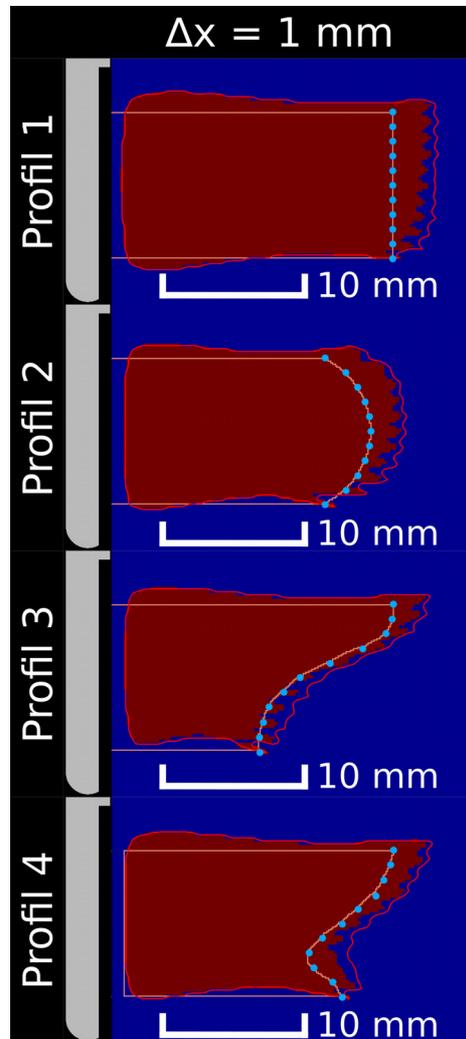


Figure 12. Zone traitée après le dernier tir de chaque configuration avec le second algorithme de détermination des temps de tir. Le trait rouge représente la limite de lésion obtenue sans la modulation du temps de tir (premier algorithme).

Les temps de tir associés à ce second algorithme de calcul sont reportés dans le tableau suivant (**tableau 4**).

Profil	Temps de tir (s) (% de réduction)
1	101 (21 %)
2	65 (16 %)
3	52 (21 %)
4	67 (19 %)

Tableau 4. Temps de tir total pour chaque profil avec le second algorithme de détermination des temps de tir. Pourcentage de réduction du temps de traitement total par rapport à la première méthode de calcul des temps de tir.

La prise en compte de l'effet de diffusion permet d'obtenir des temps de tir plus courts pour chaque point focal tout en conservant un traitement conformationnel du profil cible.

On observe cependant qu'autour des premiers tirs (points focaux du bas), certaines zones du plan ne sont pas complètement traitées puisque la dose thermique  $y$  est inférieure à  $240 \text{ min}_{43}$ . Néanmoins le traitement en trois dimensions devrait permettre grâce à la diffusion thermique, d'apporter l'énergie manquante pour obtenir une ablation thermique complète dans ces zones.

### 2.3.c Traitements volumiques

A ce stade on dispose d'une stratégie de positionnement spatial des points focaux et de deux algorithmes de calcul des temps de tir associés. Le premier lit directement l'abaque des temps de tir sans prendre en compte les tirs précédents, le deuxième corrige le temps de tir en fonction de la dose thermique atteinte lors du tir précédent.

Ces deux méthodes de planification du traitement ont été testées *in silico* sur un volume tumoral segmenté à partir d'images de scanner d'un patient développant un CHC. Conformément aux conclusions de l'étude de conformation dans le plan, l'espacement  $\Delta x$  entre deux points focaux consécutifs dans le plan  $xOz$  est fixé à 1 mm. Le volume tumoral a été segmenté en utilisant le logiciel open source 3DSlicer (<http://www.slicer.org>) [81] et l'axe d'insertion de la sonde a été défini dans ce même logiciel (**Fig. 13**).

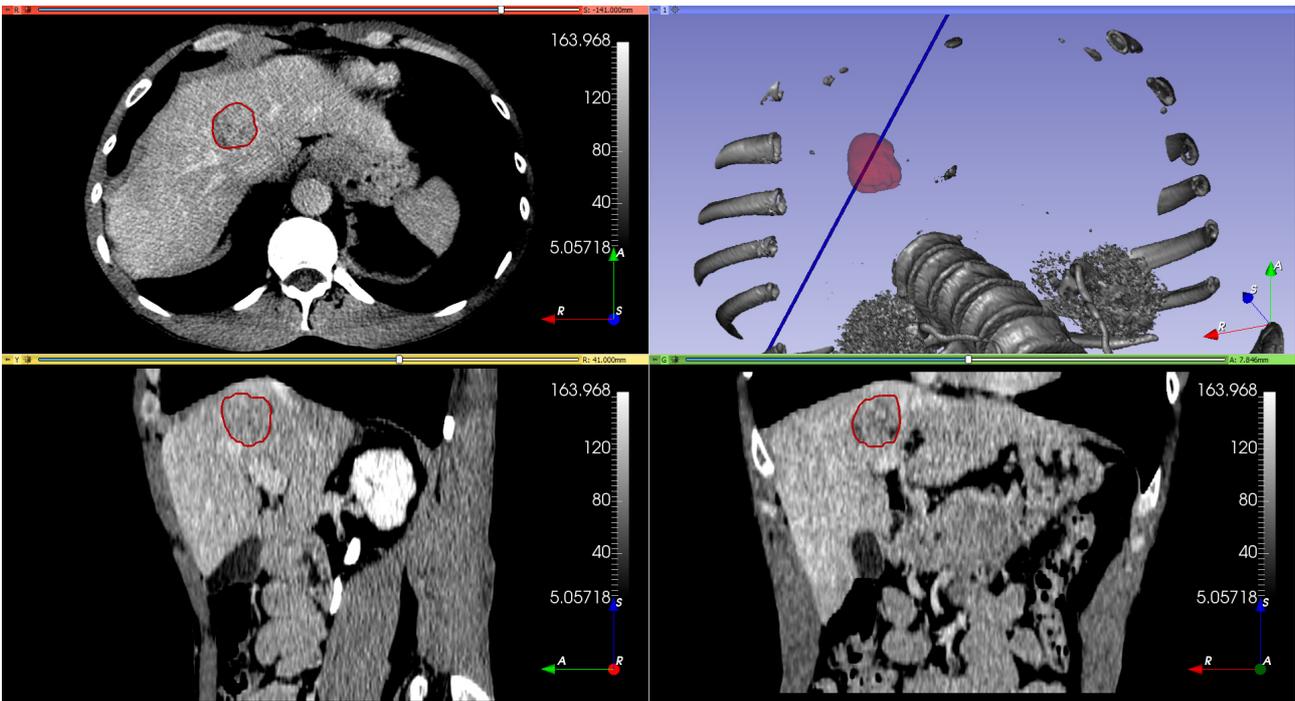


Figure 13. Segmentation manuelle du volume tumoral avec le logiciel 3DSlicer. Coupe axiale en haut à gauche, sagittale en bas à gauche et coronale en bas à droite. Représentation en 3 dimensions en haut à droite. Le volume segmenté est représenté en rouge dans les différents plans. Dans la vue 3D, l'axe d'insertion choisi est représenté en bleu.

Un script a été développé sous Matlab pour générer automatiquement la planification du traitement complet à partir du volume segmenté et de l'axe d'insertion défini dans 3DSlicer. Ce script a été conçu dans un souci de modularité, lui permettant notamment d'être réutilisé avec d'autres stratégies de traitement.

Pour ce faire, le script est découpé en quatre parties indépendantes (**Fig. 14**). La première partie s'occupe de lire et de charger dans l'environnement Matlab les matrices de segmentation et de position dans l'espace, sauvegardées dans les formats proposés par 3DSlicer. La deuxième partie du script utilise l'axe d'insertion de la sonde et la segmentation pour définir l'ensemble des 4-uplet  $(z_{trans}, \theta_{trans}, x_{foc}, z_{foc})$  définissant les propriétés spatiales des points focaux. La troisième partie ajoute le temps de tir HIFU ( $t_{HIFU}$ ) en utilisant au choix l'un des deux algorithmes présentés précédemment. La quatrième partie génère et sauvegarde les fichiers permettant de simuler avec le logiciel CIVA médicale le traitement ainsi défini, ainsi qu'un autre fichier qui permet de visualiser dans 3DSlicer l'ensemble des points focaux (**Fig. 15**).

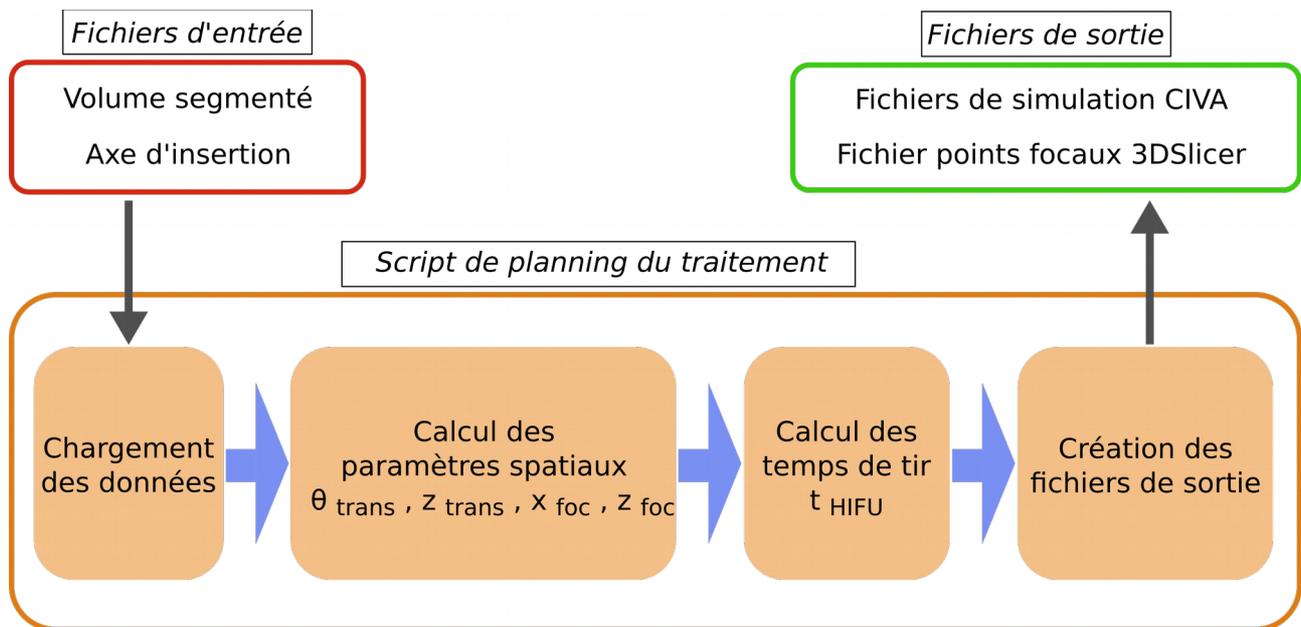


Figure 14. Schéma de principe du script de génération de la planification du traitement.

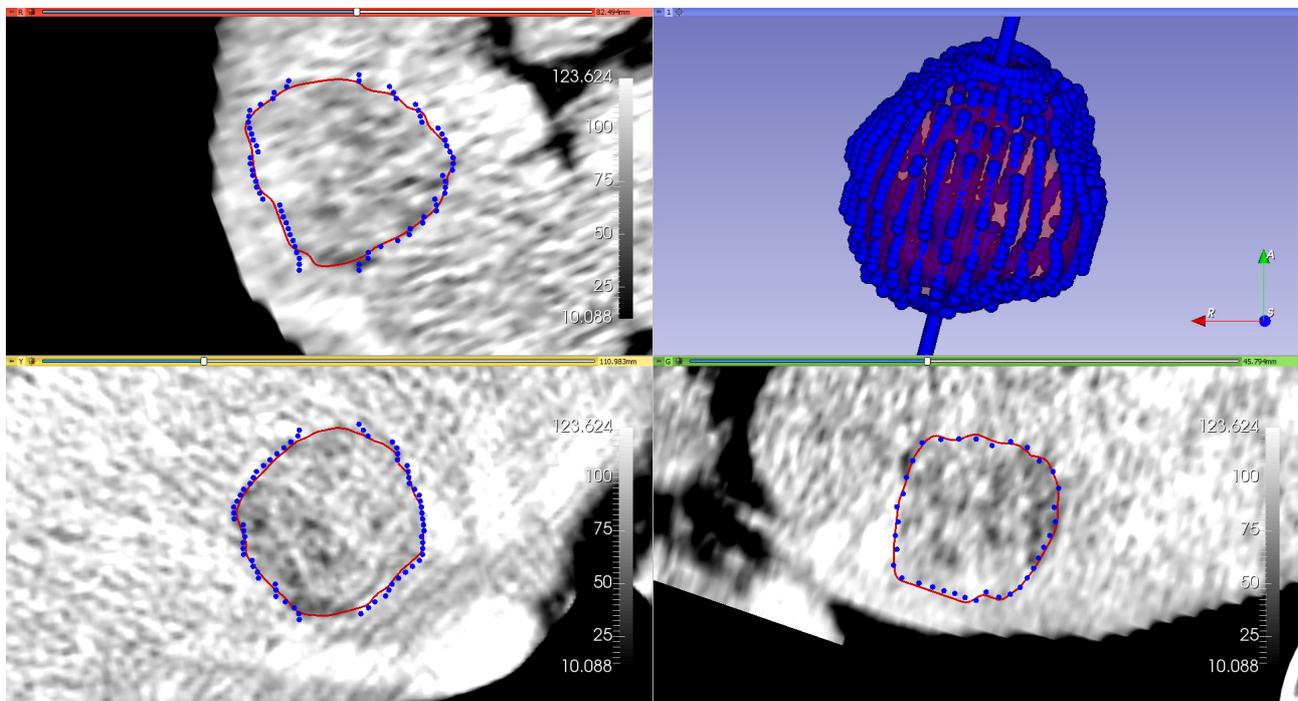


Figure 15. Visualisation dans 3DSlicer des positions des points focaux générés automatiquement à partir du volume segmenté et de l'axe d'insertion.

L'écart angulaire entre chaque plan de traitement a été fixé à  $10^\circ$ , puisqu'à 20 mm la distance entre deux plans consécutifs est, avec cet angle, de 3,2 mm, ce qui correspond à l'épaisseur traitée dans le plan  $yOz$  à cette distance, lors d'un tir où tous les points focaux sont situés à 20 mm (**figure 11, ligne 1**). Cette épaisseur reste globalement identique avec les deux méthodes de calcul des temps de tir.

Du fait de la taille de la zone de calcul, le pas spatial du maillage a dû être porté à 0,4 mm soit  $1,6 \lambda$ . Pour évaluer les erreurs associées à ce pas de discrétisation supérieur à la longueur d'onde,

une étude de convergence a été réalisée dans le cas d'une focalisation dans l'axe du transducteur à une profondeur de 20mm, pour un temps de tir total de 12 s. Quatre pas de discrétisation de la zone de calcul ont été testés : 0,4 mm ( $1,6 \lambda$ ), 0,3 mm ( $1,2 \lambda$ ), 0,2 mm ( $0,8 \lambda$ ), et 0,1 mm ( $0,4 \lambda$ ). Du fait de la symétrie de la configuration, le maximum de pression est situé sur l'axe  $Oz$ . Pour chaque pas, deux configurations de discrétisation ont été testées, une pour laquelle les nœuds du maillage sont directement positionnés sur l'axe  $Oz$ , l'autre pour laquelle l'axe  $Oz$  est positionné à équidistance de deux rangées contiguës de nœuds du maillage (**Fig. 16a**). Le graphique suivant représente pour chaque configuration, la valeur de la dose thermique atteinte à la fin du tir au point focal (**Fig. 16b**).

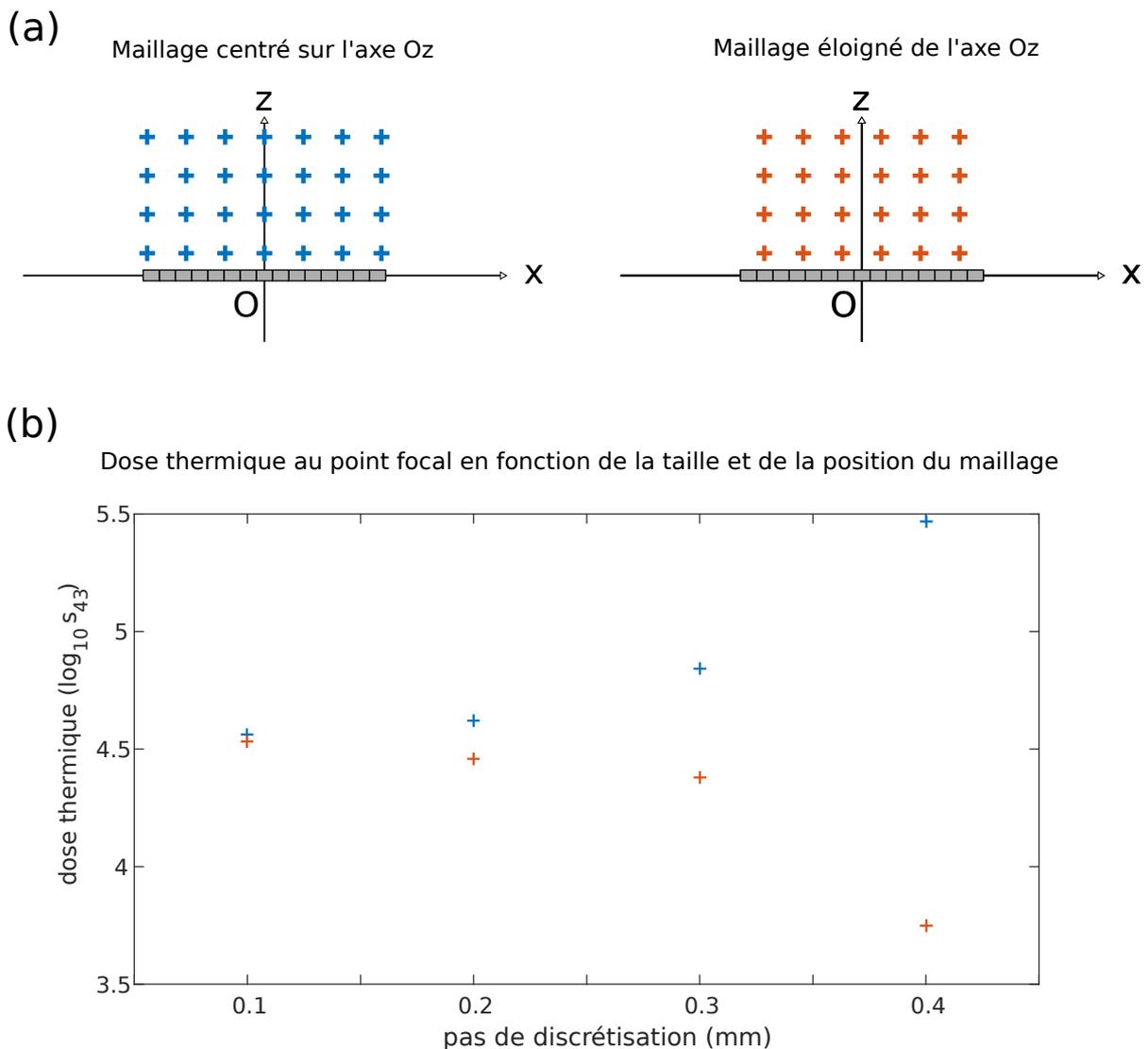


Figure 16. (a) Configuration du maillage, à gauche maillage centré sur l'axe  $Oz$ , à droite l'axe  $Oz$  est positionné à équidistance entre deux rangées de nœuds. (b) Dose thermique atteinte au point focal à la fin du tir de 12 secondes. Les points bleus font référence au positionnement « centré » du maillage, les points orange à la configuration « éloignée ».

Dans cette configuration particulière, il y a bien convergence vers un même résultat pour les deux configurations de positionnement du maillage. On notera que lorsque le maillage est centré sur l'axe  $Oz$ , la valeur finale de la dose thermique est surestimée et lorsque le maillage est le plus éloigné de l'axe  $Oz$  le résultat est sous estimé. In fine, dans le cas du pas de discrétisation de 0,4 mm l'erreur sur la dose thermique finale atteinte après 12 s de tir à 20 mm de profondeur est de +/-20 %. La réduction du pas du maillage n'étant pas possible, pour des raisons purement de capacité de calcul, cette erreur relativement importante de 20 % sur la dose thermique finale devra être gardée à l'esprit lors de l'analyse des résultats. Néanmoins, selon la position du maillage, le résultat est soit surestimé, soit sous-estimé. Du fait du grand nombre de points focaux, on peut espérer, du fait de la diffusion thermique, un résultat final moyenné entre les sur et les sous estimations.

Après calcul, les doses thermiques finales, obtenues après le dernier tir HIFU, ont été réimportées dans l'environnement 3DSlicer, permettant ainsi de comparer le volume ablaté avec le volume tumoral. La conformation du traitement est évaluée grâce au coefficient de similarité de Dice [82] définie par la relation :

$$C_{Dice} = 2 \times \frac{V_{cible} \cap V_{ablaté}}{V_{cible} + V_{ablaté}}$$

Avec  $V_{cible}$  le volume cible et  $V_{ablaté}$  le volume traité. Le numérateur est égal à l'intersection des deux volumes et le dénominateur à la somme des deux volumes. Lorsque les deux zones sont identiques le coefficient de similarité vaut 1, si les deux zones sont complètement disjointes, le coefficient vaut 0.

Enfin, dans cette configuration de volume tumoral et de position de l'axe d'insertion, la profondeur de traitement maximale ( $z_{foc}$ ) est de 21 mm. La stratégie d'interpolation au plus proche s'applique également pour les valeurs supérieures à la profondeur maximale stockée dans l'abaque (20 mm), ainsi un point à 21 mm de profondeur se verra attribuer un temps de tir HIFU égal au point situé à 20 mm de profondeur et de même abscisse.

La dose thermique finale associée à l'algorithme de temps de tir sans corrections est visible sur la colonne de gauche de la figure suivante (**Fig. 17**), celle associée au second algorithme est visible sur la colonne de droite de la même figure.

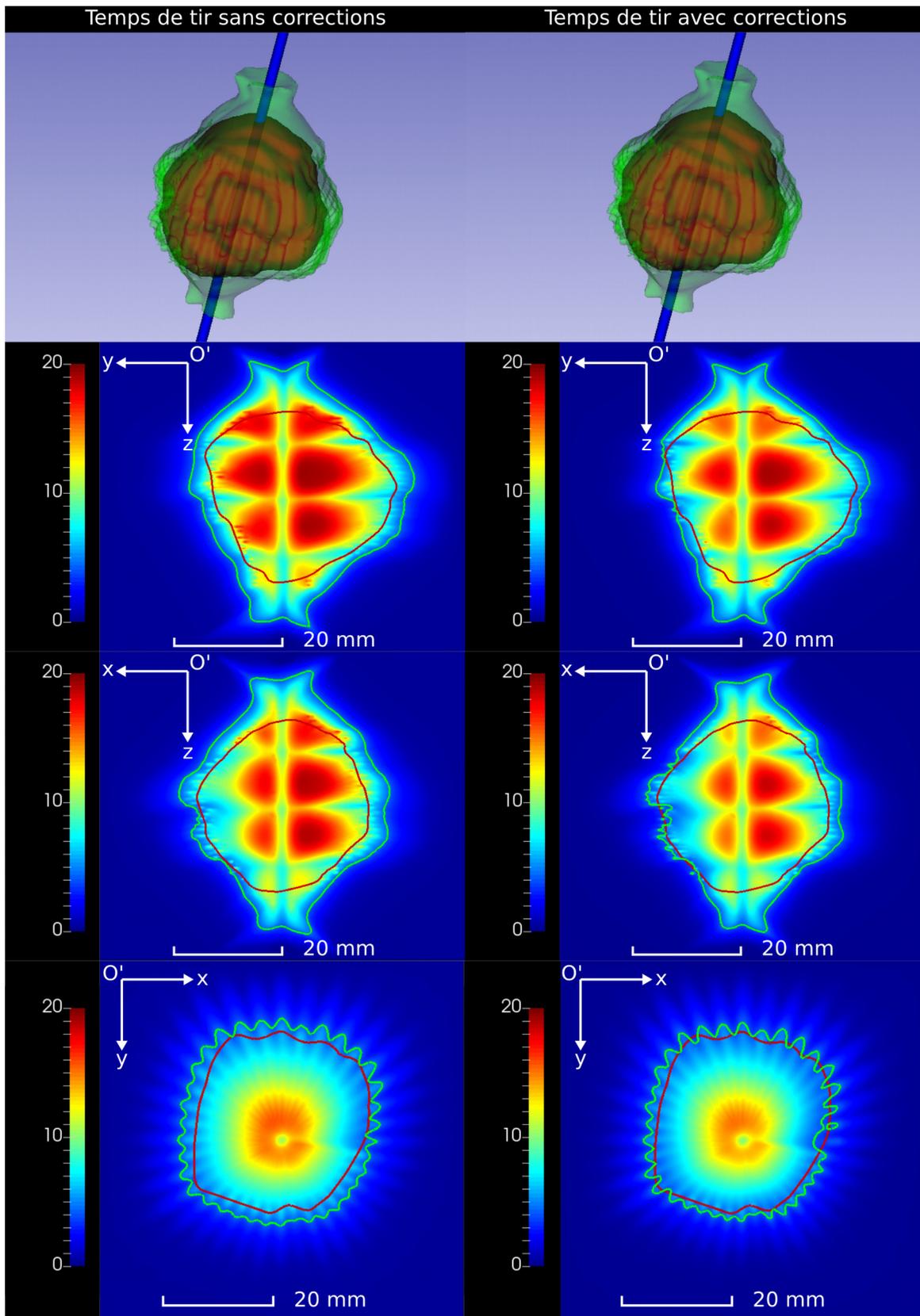


Figure 17. Champs de dose thermique obtenus après le dernier tir HIFU pour les deux méthodes de calcul des temps de tir. La méthode sans corrections des temps de tir est présentée sur la colonne de gauche, celle avec corrections sur la colonne de droite. Le contour du volume tumoral est en rouge, la limite de  $240 \text{ min}_{43}$  pour la dose thermique est en vert. L'échelle de dose thermique est en puissance de  $10 \text{ s}_{43}$ .

Le tableau suivant (**tableau 5**) présente les différentes métriques associées aux deux traitements :

Algorithme temps de tir	Volume tumoral (cm <sup>3</sup> )	Volume total ablaté (cm <sup>3</sup> )	Volume tumoral non ablaté (cm <sup>3</sup> )	Volume non tumoral ablaté (cm <sup>3</sup> )	Coefficient DICE	Nombre de points focaux	Temps de traitement total
Sans correction	17,0	28,5	0,0	11,5	0,75	1198	80 min 14 s
Avec corrections	idem	24,2	>0,1	7,3	0,82	idem	59 min 26 s

*Tableau 5. Métriques associées aux traitements complets.*

La conformation du traitement dans les deux cas est correcte avec un coefficient DICE supérieur à 0,75. Pour la stratégie sans corrections des temps de tir, le volume tumoral est traité dans son intégralité au prix d'un temps de tir total de 1 h 20 min. En comparaison, le temps d'émission des radiofréquences avec les sondes de RFA pour le traitement d'un volume de 5 cm de diamètre est de l'ordre de 30 minutes [79].

La stratégie de traitement avec correction des temps de tir est, elle, plus courte de 20 minutes, mais présente à certains endroits, notamment entre deux étages, des zones tumorales non traitées. L'écart entre deux étages ( $z_{trans}$ ) est calculé pour que le  $\Delta x$  entre les points focaux les plus bas de l'étage supérieur et les points focaux les plus hauts de l'étage inférieur, soit identique au  $\Delta x$  pour les points d'un même plan, soit 1 mm. Une solution pour éviter ce sous traitement pourrait être de diminuer cet espacement inter-étage, avec pour conséquence une légère augmentation du temps de traitement total.

Il est à noter également que la limite des 100 degrés est atteinte localement pour les deux stratégies de traitement. Lorsque qu'elle est atteinte, cette température se retrouve dans une zone relativement proche du transducteur.

## **2.4 Stratégie de traitement en zigzag**

La conformation du traitement obtenu avec la méthode précédente de positionnement dans l'espace des points focaux est, certes relativement correcte, néanmoins on note la présence d'un effet « pétales » particulièrement visible dans le plan  $xO'y$  et sur le modèle 3D du volume traité (**Fig. 17**). Cet effet correspond au surtraitement dans les directions des différents plans de tir  $xOz$ .

Dans l'optique d'obtenir une meilleure conformation du volume traité avec le volume cible, une autre méthode de balayage de la surface à traiter a été étudiée. La méthode proposée consiste à découper chaque étage de traitement en quartiers et à positionner les points focaux le long d'une trajectoire en zigzag à la surface des quartiers (**Fig. 18**).

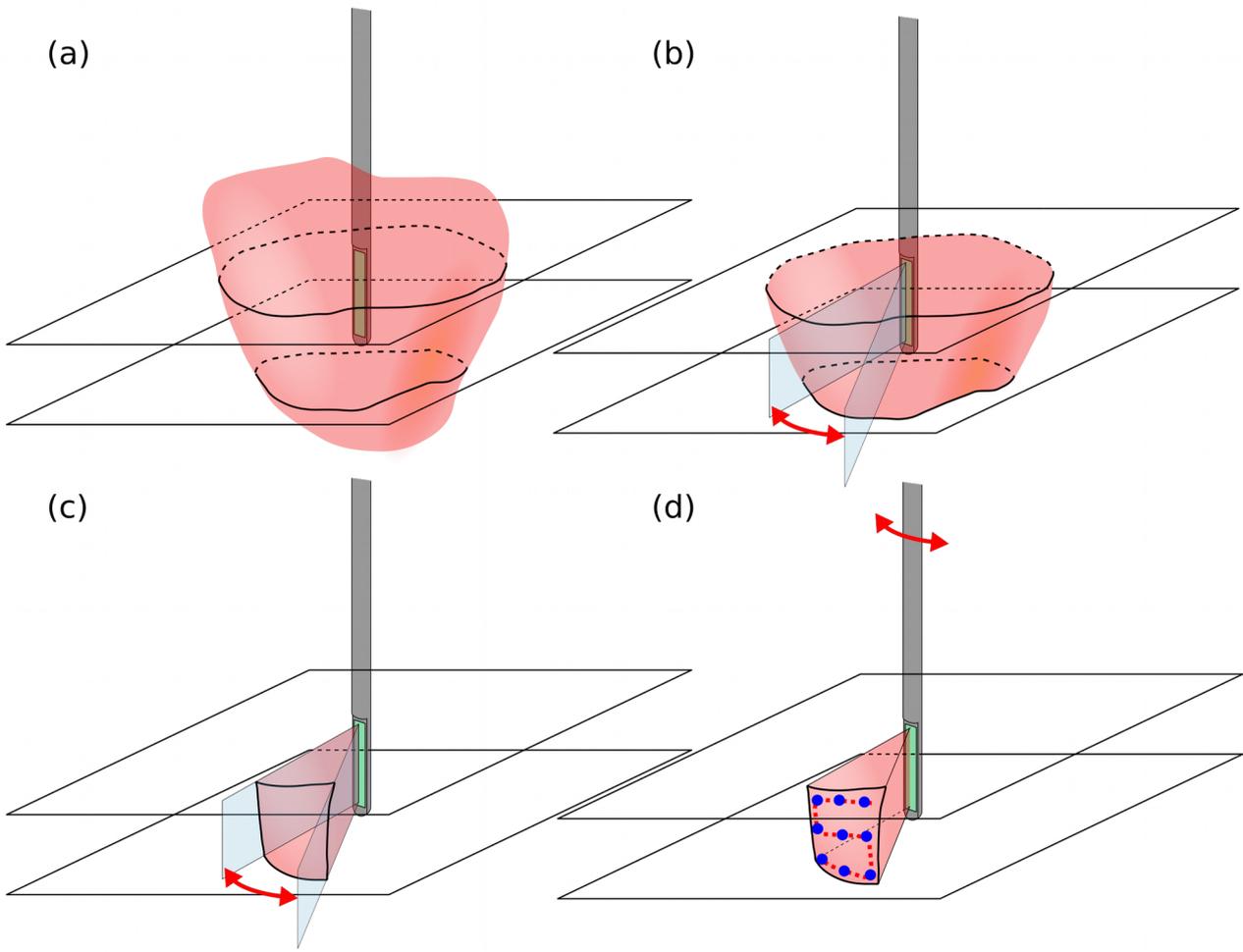
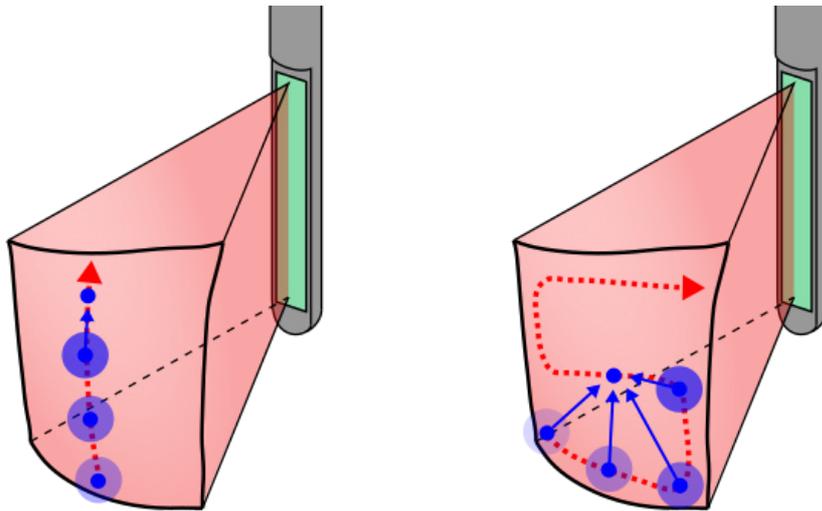


Figure 18. Stratégie de répartition en zigzag des points focaux à la surface du volume cible. (a) Le volume est toujours découpé en étages pour limiter les translations de la sonde le long de l'axe d'insertion. (b) et (c) Un secteur angulaire est défini (d) Les points focaux (bleu) sont positionnés le long d'une trajectoire en zigzag (ligne pointillée rouge) qui tapisse la surface de la section angulaire.

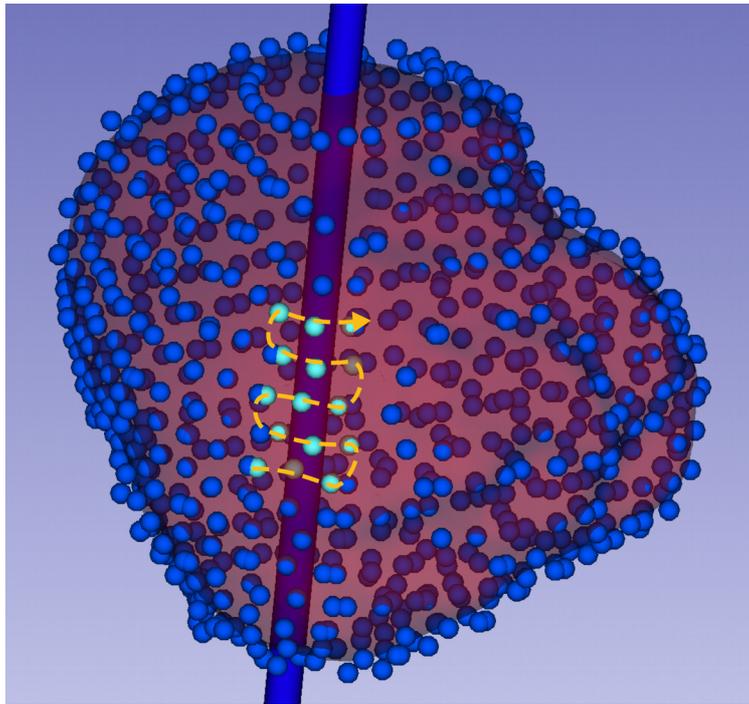
L'idée sous-jacente est qu'avec cette stratégie, l'accumulation d'énergie et la diffusion qui en résulte est répartie sur toute la surface plutôt que suivant une seule ligne, évitant ainsi théoriquement l'effet « pétales ». Un des effets attendu est également de pouvoir écarter les point focaux, puisque chaque point bénéficiera de la diffusion thermique issue de plusieurs tirs précédents, avec pour conséquence de réduire le temps de traitement total. (Fig. 19).



*Figure 19. À gauche, stratégie de traitement rectiligne, le point focal en cours de traitement bénéficie principalement de la diffusion thermique du tir précédent. À droite, dans le cas de la méthode de positionnement en zigzag, un nombre plus important de tirs antérieurs participent aux phénomènes de diffusion thermique.*

Cette nouvelle stratégie de positionnement spatiale a été implémentée dans le script de planification du traitement et testée sur le même volume tumoral que précédemment. Les temps de tir ont été calculés avec l'algorithme de temps de tir sans corrections.

Du fait de l'effet de la diffusion que l'on espère plus important, l'espacement entre les points focaux a été porté à 2 mm, aussi bien suivant l'axe  $O_x$  que  $O_y$ . La limite de  $\pm 5$ mm de désaxage suivant l'axe  $O_x$  a été conservée. Deux ouvertures angulaires ont été testées, une à 30 degrés et une à 15 degrés. À 20 mm, un espacement de 2 mm entre deux points focaux consécutifs suivant la direction  $O_y$  donne une ouverture angulaire d'environ 6 degrés, ce qui implique qu'à cette profondeur, pour un quartier d'ouverture angulaire de 15 degrés, 3 points focaux pourront être positionnés sur la largeur du zigzag (**Fig. 20**). Pour une ouverture à 30 degrés 6 points focaux pourront être positionnés.



*Figure 20. Points focaux à la surface du volume tumoral, positionnés avec la méthode des zigzags. En bleu clair les points appartenant à la même trajectoire en zigzag (flèche orange).*

Comme pour la stratégie de positionnement rectiligne des points focaux, la dose thermique atteinte après le dernier tir HIFU a été réimportée dans 3DSlicer pour comparaison avec le volume cible. La figure suivante (**Fig. 21**) présente les résultats du traitement pour les deux valeurs d'ouverture angulaire. L'ouverture de 15 degrés est présentée sur la colonne de gauche, celle de 30 degrés sur la colonne de droite.

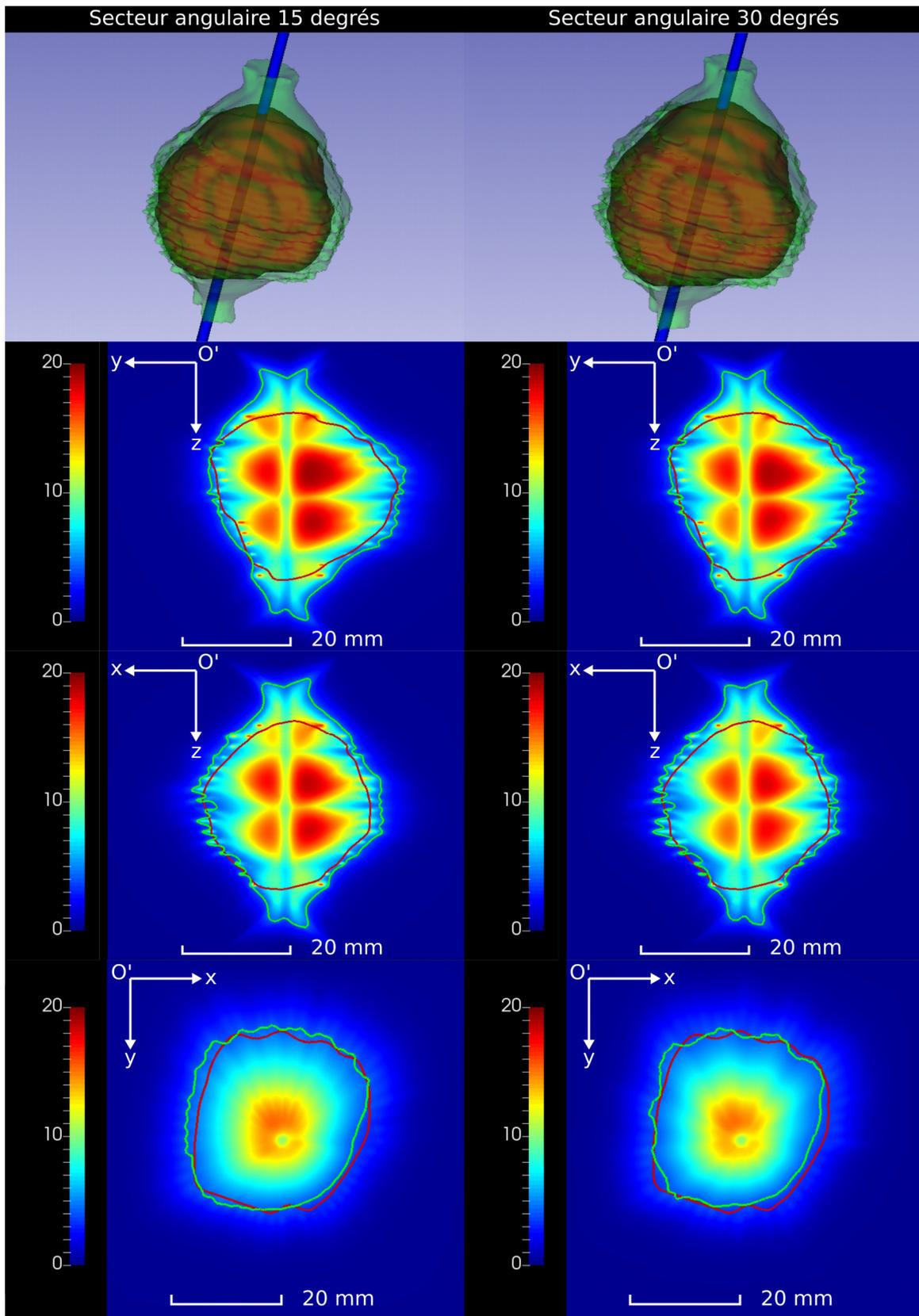


Figure 21. Champs de dose thermique obtenus après le dernier tir HIFU pour la méthode de positionnement des points focaux en zigzag. L'ouverture angulaire de 15 degrés est présentée sur la colonne de gauche, celle de 30 degrés sur la colonne de droite. Le contour du volume tumoral est en rouge, la limite de  $240 \text{ min}_{43}$  pour la dose thermique est en vert. L'échelle de dose thermique est en puissance de  $10 s_{43}$ .

Le tableau suivant (**tableau 6**) présente les métriques associées au traitement.

Ouverture angulaire	Volume tumoral (cm <sup>3</sup> )	Volume total ablaté (cm <sup>3</sup> )	Volume tumoral non ablaté (cm <sup>3</sup> )	Volume non tumoral ablaté (cm <sup>3</sup> )	Coefficient DICE	Nombre de points focaux	Temps de traitement total
30 degrés	17,0	21,7	0,1	4,9	0,87	731	54 min 3 s
15 degrés	idem	23,3	>0,1	6,3	0,84	816	60 min 30 s

*Tableau 6. Métriques associées aux traitements utilisant la méthode de positionnement des points focaux en zigzag.*

Avec l'ouverture angulaire de 30 degrés, on observe que l'effet pétale dans le plan  $xO'y$  est beaucoup moins visible. On perçoit néanmoins dans ce plan, une surface de traitement légèrement bombée pour quelques quartiers. En revanche, il apparaît clairement dans les plans  $zO'x$  et  $zO'y$ , ainsi que sur le modèle 3D, que la surface du volume traité n'est pas lisse et que l'on distingue bien les rangées de points focaux ayant un  $z_{foc}$  identiques.

L'aspect général du volume traité change peu avec l'ouverture à 15 degrés, les rangés de points focaux sont légèrement plus atténuées et les surtraitements associés aux secteurs angulaires sont également un peu moins visibles.

Les coefficients DICE sont un peu meilleurs avec cette méthode de positionnement des point focaux, puisqu'ils sont de 0,87 et 0,84 pour la méthode de positionnement en zigzag avec une ouverture angulaire respectivement de 30 et 15 degrés contre 0,75 et 0,82 pour la méthode de positionnement rectiligne respectivement sans et avec corrections des temps de tir. Cet indicateur est néanmoins à nuancer, puisque dans le cas d'une ablation d'une tumeur solide, on cherche à éviter à tout prix les zones tumorales non traitées. Ainsi la méthode avec l'ouverture angulaire de 30 degrés présente un meilleur indice de similarité et pourrait donc être considérée comme meilleure, or le volume non traité avec cette méthode est plus important qu'avec l'ouverture angulaire de 15 degrés qui possède un coefficient DICE plus faible.

On remarque également que malgré l'écartement plus important des points focaux entre eux, le temps de traitement total est sensiblement équivalent à celui de la méthode de positionnement rectiligne avec corrections des temps de tir, soit environ une heure. Ceci est dû au fait que les frontières des quartiers sont superposées, ce qui fait que certains points focaux proches de la frontière de deux quartiers contigus sont très proches. Ceci explique notamment pourquoi le temps de traitement total avec l'ouverture de 30 degrés est un peu plus court que celui de 15 degrés, puisqu'il y a deux fois moins de quartiers. Cette superposition des frontières n'étant pas visible sur la surface de traitement finale, elle n'entraîne donc pas de surtraitement et on en déduit qu'elle est nécessaire.

Il est également important de noter que cette méthode de positionnement des points focaux implique un nombre beaucoup plus important de déplacements de la sonde, puisqu'elle tourne autour de son axe d'insertion pour déplacer les points focaux de paramètre  $z_{foc}$  identiques sur la trajectoire en zigzag. On peut légitimement se demander si le gain en conformation du traitement apporté par cette méthode en zigzag justifie un nombre plus important de déplacements de la sonde et a des bénéfices supérieurs aux possibles conséquences qui découlent de ces déplacements.

Enfin comme pour la méthode précédente de positionnement rectiligne des points focaux, la température de 100 degrés est localement dépassée pendant le traitement pour les deux ouvertures angulaires.

### **3 Discussion**

La méthode de positionnement des points focaux uniquement à la surface du volume cible semble permettre de traiter le volume tumoral dans son intégralité, quel que soit la méthode de positionnement des points focaux et quel que soit la profondeur de traitement (jusqu'à 20 mm). De plus, quel que soit la méthode de planification du traitement, le traitement focal offre une conformation du traitement relativement correcte. Un certain nombre de limites peuvent néanmoins être soulevées, au premier rang desquels une température supérieure à 100 degrés observée dans les tissus. Une fréquence plus faible, comme celle déterminée au chapitre précédemment pourrait permettre d'éviter d'atteindre cette température.

#### ***3.1 Limites de la simulation numérique***

Tout d'abord, comme soulevé dans un paragraphe précédent, le pas de discrétisation spatial élevé pour les simulations de traitement complet incite à la prudence sur les interprétations des variations fines de forme pour les zones traitées pour les traitements complets.

D'autre part, l'abaque de temps de tir, utilisé pour toutes les configurations de planification du traitement, donne les doses thermiques avec un pas temporel d'une seconde. Ce pas pourrait être réduit pour obtenir des temps de tir plus précis. De même, du fait du pas spatial et des interpolations entre le maillage de simulation et la position des points focaux, le profil des temps de tir (**Fig. 11**) présente un aspect non lisse, qui n'a pas de sens physique. La qualité de l'abaque pourrait donc être améliorée en réduisant le pas de discrétisation du maillage. De plus l'interpolation entre point focal réel et point focal contenu dans l'abaque se fait au plus proche, une interpolation linéaire permettrait également d'améliorer la précision de l'abaque.

En pratique pour éviter l'échauffement de la sonde et la destruction du transducteur, un système de refroidissement par circulation d'eau est généralement ajouté. Ce système n'est pas modélisé dans cette configuration de traitement complet et son impact sur la température dans les tissus

n'est donc pas pris en compte, ce qui limite également l'analyse des simulations. Néanmoins le refroidissement de la sonde pourrait aider à limiter l'échauffement dans la zone proche du transducteur et donc également empêcher l'échauffement supérieur à 100 degrés observé dans les tissus.

Enfin, une limite très importante des simulations est qu'elles considèrent un milieu homogène aussi bien spatialement que temporellement, (sauf la perfusion sanguine qui est coupé lorsque la dose thermique dépasse le seuil de lésion). Les phénomènes non linéaires, de cavitation et de réflexion ne sont pas modélisés. Les résultats sont donc a priori éloignés de la réalité et essayer d'optimiser finement le traitement à partir de simulations numériques peut s'avérer être une tâche vaine au regard de la complexité des phénomènes réellement mis en jeu.

### ***3.2 Limites des stratégies de traitement conformationnel***

L'objectif des travaux présentés dans ce chapitre était de tester la conformation des différents traitements selon les méthodes de planification du traitement, aussi le volume cible correspondait directement au volume tumoral segmenté, en pratique il faut ajouter une marge, en général d'un centimètre [79] autour du volume tumoral. Cette marge limite d'autant le diamètre de tumeur traitable avec cette sonde (on obtient une tumeur de 2cm de diamètre). Cette fréquence de 6MHz est donc trop élevée, comme vu dans le chapitre précédent, pour espérer rivaliser avec les sondes interstitielles actuelles en termes de rayon de traitement.

La méthode en zigzag, si elle présente un coefficient de similarité un peu supérieur à la méthode rectiligne, nécessite de nombreux mouvements de la sonde. Son intérêt n'est donc pas évident. D'autant que quel que soit la méthode choisie, aussi bien pour le positionnement des points focaux que pour le calcul du temps de tir, le traitement est globalement conformationnel et les variations de forme du volume traité sont de quelques millimètres. Outre les remarques soulevées sur la précision des simulations, on peut légitimement se demander si une telle précision est intrinsèquement nécessaire pour les traitements du cancer primaire du foie. En effet, puisqu'il n'y a pas de traitements systémiques adjuvant pour le traitement du CHC, la recherche d'un traitement complet avec des marges suffisantes est primordiale.

De plus, essayer de maximiser l'effet de la diffusion thermique en optimisant la position des points focaux (méthode du zigzag) ne permet pas de gagner un temps important par rapport à une optimisation sur le temps de tir en lui-même, puisque la méthode de positionnement rectiligne avec correction des temps de tir, permet l'ablation en 1 heure d'un volume similaire. D'autre part l'atténuation, la diffusion et la perfusion peuvent varier fortement au sein d'un même tissu et selon les individus. Utiliser une méthode de planification du traitement se basant sur le phénomène de diffusion pour espérer obtenir un traitement conformationnel précis et répétable est, au vu de ces variations, hautement discutable.

Du fait de la forte hétérogénéité des paramètres tissulaires et du fait de l'absence de monitoring en temps réel de l'évolution des lésions pour cette application, on peut se demander si la recherche d'une méthode pour la planification du traitement ne devrait pas plutôt consister à déterminer les paramètres pour que le traitement complet soit assuré quel que soit les variations des paramètres tissulaires, au lieu de rechercher une conformation maximale dans un cas précis.

Dans cette optique, la puissance relativement faible délivrable par le transducteur est une limite importante, puisque non seulement le temps de traitement total est très long, mais cela rend également le traitement d'autant plus dépendant et sensible aux variations des paramètres de perfusion et de diffusion. Pour s'en convaincre il suffit de regarder les termes de la BHTE, plus l'apport d'énergie ultrasonore est faible, plus les deux termes de diffusion et de perfusion vont jouer un rôle important dans la dynamique de variation de la température. Un traitement généré par un transducteur de faible puissance est donc plus sensible aux variations intra et inter-individus.

In fine, les limites de la simulation numérique étant nombreuses, pour s'assurer de la capacité réelle de la sonde à générer un traitement conformationnel, l'évaluation des performances de la sonde en pratique est d'autant plus cruciale. D'autre part, la variabilité des paramètres physiques et la faible puissance du transducteur incitent à disposer d'un monitoring précis de l'évolution des lésions thermiques pendant les tirs HIFU pour s'assurer d'un traitement complet et conformationnel. La bi-modalité de la sonde, pourrait ici jouer un rôle important à condition de disposer de méthodes d'imageries ultrasonores fiables de monitoring.

Pour piloter la sonde aussi bien en mode thérapie qu'en mode d'imagerie, une plateforme robotique a été développée. Le chapitre suivant présentera cette plateforme et les essais en imagerie et en thérapie réalisés avec les prototypes de sonde.

# Chapitre 4 Plateforme de navigation ultrasonore assistée par la robotique pour le pilotage de la sonde interstitielle

## 1 Procédure de traitement

Nous avons présenté dans le chapitre précédent les outils et les méthodes développés pour définir automatiquement la planification conformationnelle du traitement, en fonction du volume tumoral. Ce dernier étant segmenté à partir d'images de scanner préopératoire.

Pour pouvoir utiliser ce type d'imagerie pour la planification du traitement et éviter tout décalage spatial avec le traitement en lui-même, il faut pouvoir en pratique, lors du geste d'insertion de la sonde dans le foie, insérer la sonde très précisément suivant l'axe d'insertion défini avec l'imagerie scanner. Cette contrainte impose de recalibrer précisément l'imagerie scanner avec la position dans l'espace de la sonde. Cette approche reste néanmoins problématique, puisque rien ne garantit que le geste d'insertion en lui-même n'entraîne pas un déplacement ou une déformation du volume tumoral. Une solution consiste à effectuer une imagerie scanner après insertion de la sonde. Néanmoins, ceci impose que la procédure se déroule dans un environnement permettant ce genre d'imagerie peropératoire.

La sonde étant bimodale, i.e. capable de générer des séquences de thérapie et d'imagerie, une autre approche possible pour la planification du traitement, consiste à utiliser directement les images B-mode générées par la sonde une fois insérée dans la tumeur. Pour la segmentation du volume tumoral, un volume d'imagerie en 3 dimensions peut être reconstruit à partir de ces images échographiques planes obtenues in situ. L'avantage de cette méthode est qu'elle fournit avec précision la forme du volume à ablater par rapport à la position du transducteur.

Avec cette approche d'imagerie échographique in situ pour la planification du traitement, la procédure complète de traitement associée à ce prototype de sonde interstitielle peut se découper en quatre phases distinctes. La première phase de la procédure est semblable à n'importe quelle autre procédure interstitielle, puisqu'il s'agit de la phase d'insertion de la sonde au sein de la tumeur. La deuxième phase correspond à la phase de reconstruction ultrasonore 3D, pendant laquelle la sonde génère des images 2D B-modes et est déplacée pour balayer tout le volume d'intérêt (tumeur + contours). À la suite de la reconstruction 3D, le volume tumoral est segmenté et la planification du traitement est définie en fonction de ce volume. La troisième phase correspond au traitement HIFU en lui-même. Pendant cette phase, pour chaque point focal précédemment

défini, la sonde doit être déplacée au besoin et générer le tir HIFU correspondant. La quatrième et dernière phase est elle aussi commune à d'autres procédures d'ablation thermique, puisqu'il s'agit d'une phase d'évaluation finale par l'imagerie des lésions thermiques. Les phases d'insertion de la sonde et d'évaluation du traitement étant déjà présentes dans d'autres procédures réalisées en clinique, elles n'ont pas été particulièrement étudiées dans ces travaux.

Les outils pour la définition de la planification du traitement à partir d'un volume segmenté ont été présentés dans le chapitre précédant. Il nous faut donc développer les outils pour la reconstruction 3D et le traitement HIFU pour pouvoir proposer une procédure complète de traitement. Ces deux phases de planification et de traitement nécessitent de pouvoir déplacer la sonde précisément en translation et en rotation autour de son axe d'insertion. La phase de planification nécessite pour la reconstruction 3D, d'enregistrer en temps réel les images B-mode et leurs positions dans l'espace. Pour répondre à ces besoins, une plateforme robotique pour le pilotage de la sonde pour la procédure de traitement complet a été développée.

## 2 Plateforme robotique

La plateforme robotique est constituée de 4 composants, i) la sonde interstitielle en elle-même, ii) un échographe de recherche (Vantage 256, Verasonics, États-Unis) capable de piloter la sonde en mode imagerie et en mode thérapie, iii) un bras robotique 7 axes (LBR iiwa, Kuka, Allemagne) pour le déplacement et l'indication de la position dans l'espace en temps réel de la sonde, iv) un ordinateur central, en charge de récupérer les données via le logiciel open source Plus Toolkit (<https://plustoolkit.github.io/>) [83] et de les afficher avec le logiciel 3DSlicer. L'ordinateur central, le robot et l'échographe communiquent entre eux via un réseau local. La figure suivante présente la plateforme complète (**Fig. 1**).

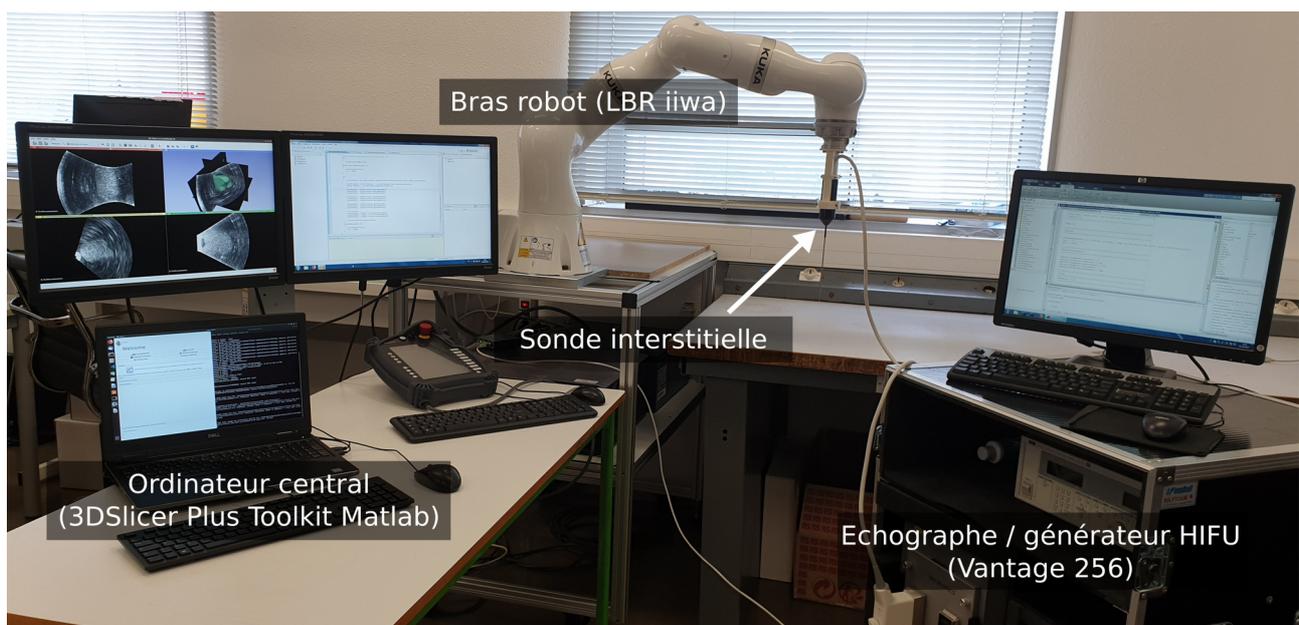


Figure 1. Photo de la plateforme robotique avec ses différents composants.

## 2.1 Ordinateur central

L'ordinateur sur lequel les logiciels 3DSlicer et Plus Toolkit sont exécutés, est l'élément central de la plateforme. Pendant la phase de reconstruction 3D de la procédure, Plus Toolkit reçoit les images B-modes en provenance de l'échographe et la position dans l'espace de la sonde en provenance du robot, et reconstruit le volume 3D à partir de ces flux de données. Le volume reconstruit est ensuite transféré à 3DSlicer pour visualisation.

Une fois la reconstruction terminée, le volume tumoral est segmenté - manuellement - pour pouvoir être utilisé par le script de planification de traitement présenté dans le chapitre précédent. Ce script a été légèrement modifié pour pouvoir générer en plus des fichiers de simulation numérique et de visualisation des points focaux dans 3DSlicer, un fichier contenant l'ensemble des 5-uplet (  $z_{trans}$  ,  $\theta_{trans}$  ,  $z_{foc}$  ,  $x_{foc}$  ,  $t_{HIFU}$  ) définissant tous les points focaux de la procédure.

Pour l'exécution de la phase de traitement, un module complémentaire a été développé dans 3DSlicer pour piloter le robot et l'échographe en mode thérapie. Ce module charge le fichier des points focaux définis par le script de planification du traitement, puis pour chaque point focal, envoie d'abord au robot les paramètres relatifs à la position de la sonde (  $z_{trans}$  ,  $\theta_{trans}$  ). Ce dernier déplace alors la sonde vers la position de consigne, puis envoie un message au module 3DSlicer lui indiquant que la position est atteinte. Le module envoie alors à l'échographe les paramètres du tir HIFU (  $z_{foc}$  ,  $x_{foc}$  ,  $t_{HIFU}$  ). Une fois le tir HIFU effectué, l'échographe envoie un message au module pour indiquer la fin du tir, la séquence se répète ensuite pour chaque point focal.

## 2.2 Bras robot

Pour pouvoir réaliser la procédure de traitement complet, différents programmes ont été implémentés sur le robot. Le premier est un programme qui s'exécute en tâche de fond dès que le robot est mis sous tension. Ce programme permet d'envoyer sur le réseau la position dans l'espace en temps réel de la platine du robot, en parallèle de tout autre programme en cours d'exécution sur le robot.

Un deuxième programme a été réalisé pour la phase de reconstruction 3D, pour que l'image B-mode 2D générée par la sonde, balaye le volume autour de l'axe d'insertion. Une première rotation de 360 degrés est réalisée et si tout le volume n'a pas été imagé, la sonde translate de 18 mm vers le haut et une deuxième rotation complète est effectuée.

Enfin un troisième programme a été implémenté pour la phase de traitement. Ce programme se connecte au module de traitement développé dans 3DSlicer et ce dernier lui envoie les coordonnées  $\theta_{trans}$  et  $z_{trans}$  à atteindre. Une fois cette position atteinte, le programme renvoie une instruction signifiant que le robot a atteint sa position au module 3DSlicer.

## 2.3 Échographe

L'échographe permet de programmer un grand nombre de séquences ultrasonores d'imagerie et de thérapie. En mode imagerie, une séquence permettant la reconstruction d'images sectorielles de 30 degrés d'ouverture et 50 mm de profondeur a été développée spécifiquement pour le transducteur des sondes interstitielles. La fréquence centrale théorique des transducteurs était donnée à 6MHz, cependant les mesures effectuées par le constructeur par la méthode du « pulse-echo » donnent des fréquences centrales un peu plus élevées aux alentours de 6,4 MHz. En pratique les images B-mode ont été reconstruites à partir d'ondes planes à la fréquence centrale de 6,25 MHz. Au total 11 angles différents ont été utilisés pour la direction de propagation des ondes planes, avec un incrément angulaire de 6,8 degrés entre chaque angle. Cette séquence permettait de reconstruire 10 images par seconde. En plus de la séquence d'imagerie et de la reconstruction des images B-mode, le programme développé pour l'échographe permettait d'envoyer sur le réseau chaque image immédiatement après sa reconstruction.

Un second programme a été développé pour la phase de traitement HIFU. Celui-ci récupère les informations envoyées par le module 3DSlicer (  $x_{foc}$  ,  $z_{foc}$  ,  $t_{HIFU}$  ) et exécute le tir correspondant.

## 2.4 Communication inter-systèmes

Le logiciel Plus Toolkit sert à l'origine d'intermédiaire entre différents systèmes médicaux, principalement d'imagerie et de positionnement dans l'espace, et 3DSlicer. En effet les fabricants de chaque système utilisent leur propre standard pour le transfert de leurs données. Plus Toolkit reconnaît un certain nombre de systèmes et peut nativement récupérer les données qu'ils envoient et les formater pour les transférer vers 3DSlicer et ainsi permettre leur visualisation dans ce logiciel. Le bras robot Kuka LBR iiwa et l'échographe Verasonics Vantage 256 ne font pas parti des systèmes nativement reconnus par Plus Toolkit. Néanmoins, ce logiciel reconnaît des données formatées selon le protocole OpenIGTLink (<http://openigtlink.org/>) [84]. C'est un protocole de couche application, il peut donc entre autre être utilisé pour la communication entre différents systèmes connectés sur un réseau local suivant le protocole TCP/IP.

En pratique le logiciel Plus Toolkit est configuré à son lancement par un fichier xml qui définit les différents systèmes desquels il devra récupérer les données. Dans le cas de cette plateforme robotique, ce fichier a été écrit de tel sorte qu'il indique que le logiciel devra recevoir les données issues d'un système d'imagerie connecté sur le réseau local suivant le protocole OpenIGTLink et d'un système de positionnement dans l'espace connecté sur ce même réseau, suivant ce même protocole. Le logiciel Plus Toolkit crée un client pour chacun de ses systèmes et essaie de se connecter à eux. Cela signifie que chaque système doit exécuter un programme serveur qui attend la connexion en provenance de Plus Toolkit.

Pour que le robot et l'échographe puissent envoyer leurs données et qu'elles soient reconnues par Plus Toolkit, un serveur capable d'envoyer les données selon le format spécifié par le protocole OpenIGTLink a été implémenté sur ces deux machines.

En plus de ces fonctions de récupération de données et de formatage pour 3DSlicer, Plus Toolkit embarque un algorithme de reconstruction ultrasonore 3D. L'exécution de cet algorithme est déclenché depuis 3DSlicer et le volume reconstruit par Plus Toolkit lui est retransmis à la volé pour pouvoir être visualisé.

À ce stade on dispose donc de tous les outils pour la deuxième phase du traitement à savoir la planification du traitement à partir de la reconstruction ultrasonore 3D. Le schéma suivant illustre les échanges de données et les différents programmes utilisés par la plateforme robotique pour cette phase (**Fig. 2**).

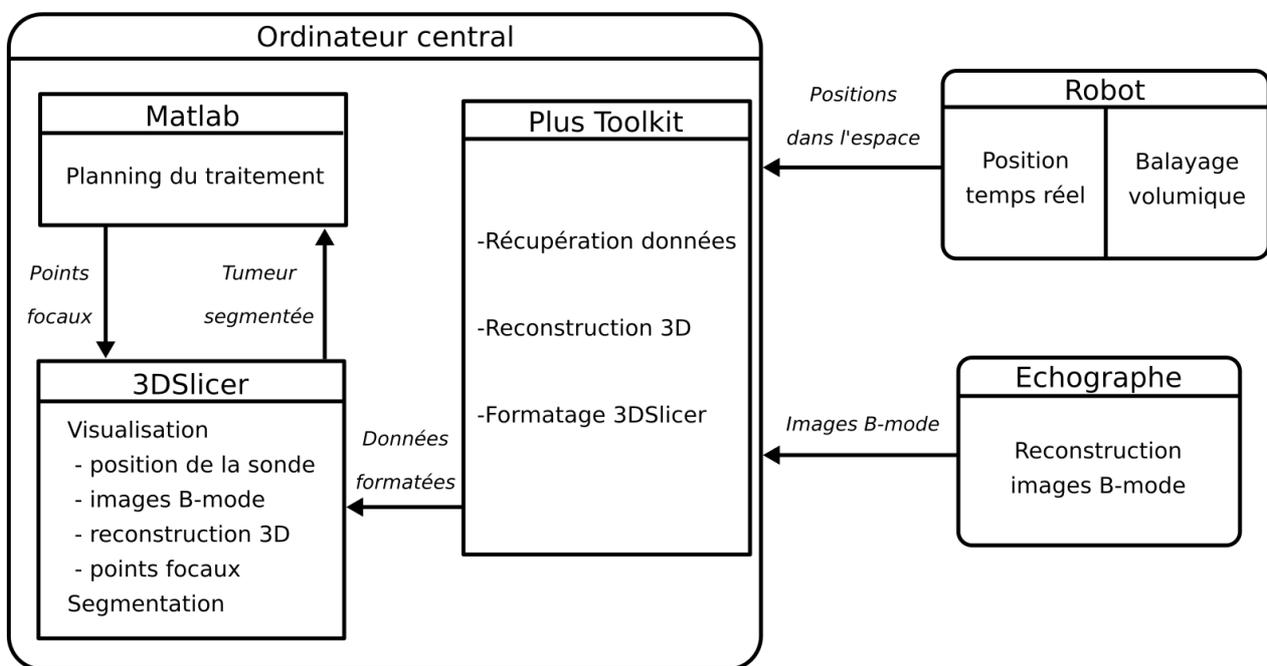


Figure 2. Schéma de la plateforme et de son fonctionnement pendant la phase de planification du traitement.

Pour la troisième phase, la phase de traitement, il faut pouvoir envoyer des ordres au robot pour qu'il déplace la sonde et à l'échographe pour qu'il exécute la séquence ultrasonore HIFU. L'architecture logicielle de 3DSlicer lui permet d'exécuter des modules personnalisés développés en C++. Un tel module a été développé spécialement pour piloter le bras robot et l'échographe pour que soit exécuter la phase de thérapie HIFU.

Ce module charge les paramètres de tous les points focaux du traitement générés par le script Matlab de planification du traitement et envoie via un serveur, toujours suivant le protocole OpenIGTLink, les paramètres de position de la sonde et de tir HIFU. Un client spécifique a été

développé sur le robot pour recevoir les positions à atteindre et un client a été développé sur l'échographe pour recevoir les paramètres du tir HIFU.

La figure suivante (**Fig. 3**) représente le schéma de la plateforme lors de la phase de traitement HIFU avec la sonde interstitielle.

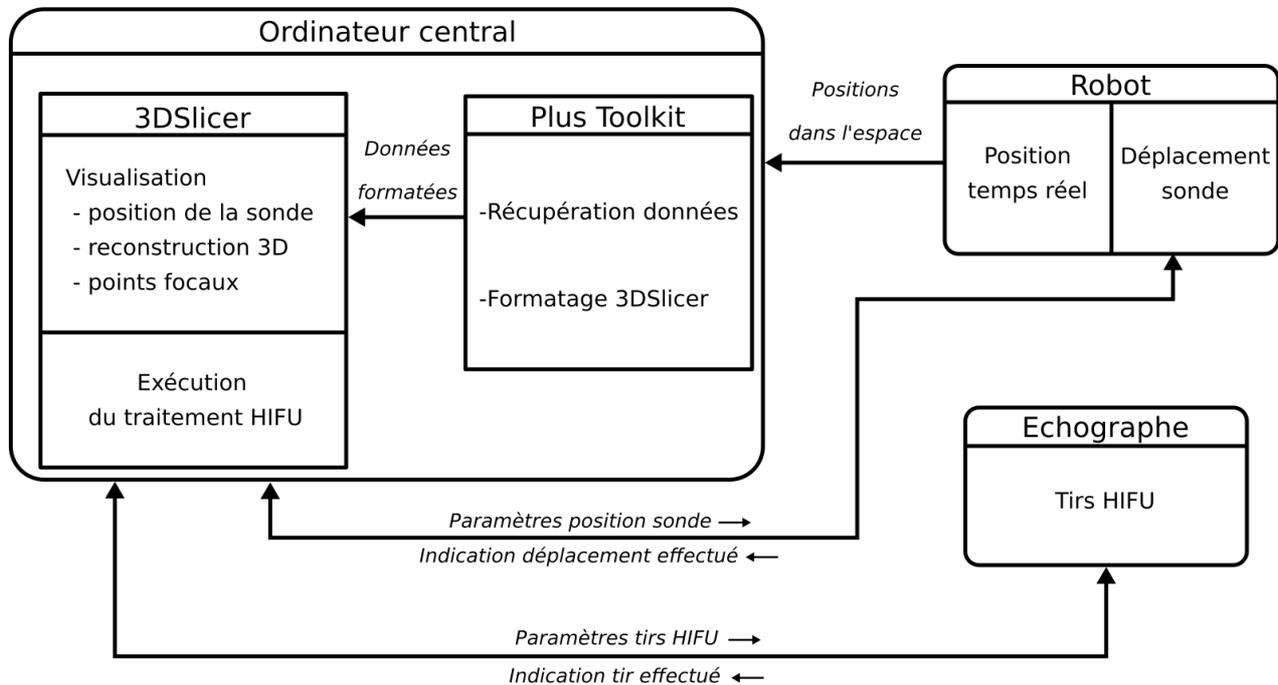


Figure 3. Schéma de la plateforme et de son fonctionnement pendant la phase de traitement HIFU.

## 2.5 Protocole OpenIGTLink

Actuellement trois versions du protocole sont définies. Dans ces travaux la version 2 a été en partie implémentée. Dans cette version, le protocole définit un en-tête sur 58 octets qui donne notamment le type de donnée contenue dans le message. Selon ce type, le corps du message est différent. En version 2, 18 types de messages différents sont définis. Pour la plateforme, seul trois ont été implémentés.

Le type TRANSFORM contient une matrice de position dans l'espace. Une telle matrice contient 12 éléments non triviaux et le corps d'un message de type TRANSFORM est constitué de ces 12 éléments.

Le type IMAGE contient une matrice en 3 dimensions. Le corps du message contient en plus des données contenues dans la matrice, un certain nombre d'information sur la matrice en elle-même, notamment sa taille, le type de donnée (entier signé ou non, nombre flottant etc.) ou encore sa position dans l'espace.

Le dernier type de message implémenté pour cette plateforme est le type STRING qui permet d'envoyer du texte de taille quelconque. C'est ce format qui est utilisé par le module de traitement dans 3DSlicer pour envoyer au robot et à l'échographe les informations de position et de tir HIFU.

Les différents composants utilisant des langages différents, les implémentations de ce protocole et des différents programmes décrits précédemment, ont été développés dans trois langages différents, C++ (3DSlicer), Java (Robot Kuka) et Matlab (Échographe Verasonics).

### 3 Essais de reconstruction ultrasonore 3D

Pour évaluer les capacités de la plateforme pendant la phase de planification de traitement, des fantômes de gel imitant des tumeurs solides de CHC ont été insérés in vitro dans des échantillons de foie de génisse. La sonde était ensuite insérée dans ce dispositif (**Fig. 4**) et la procédure de reconstruction décrite précédemment était lancée. L'objectif étant de reconstruire un volume ultrasonore 3D dans lequel le fantôme y serait visible dans son intégralité.

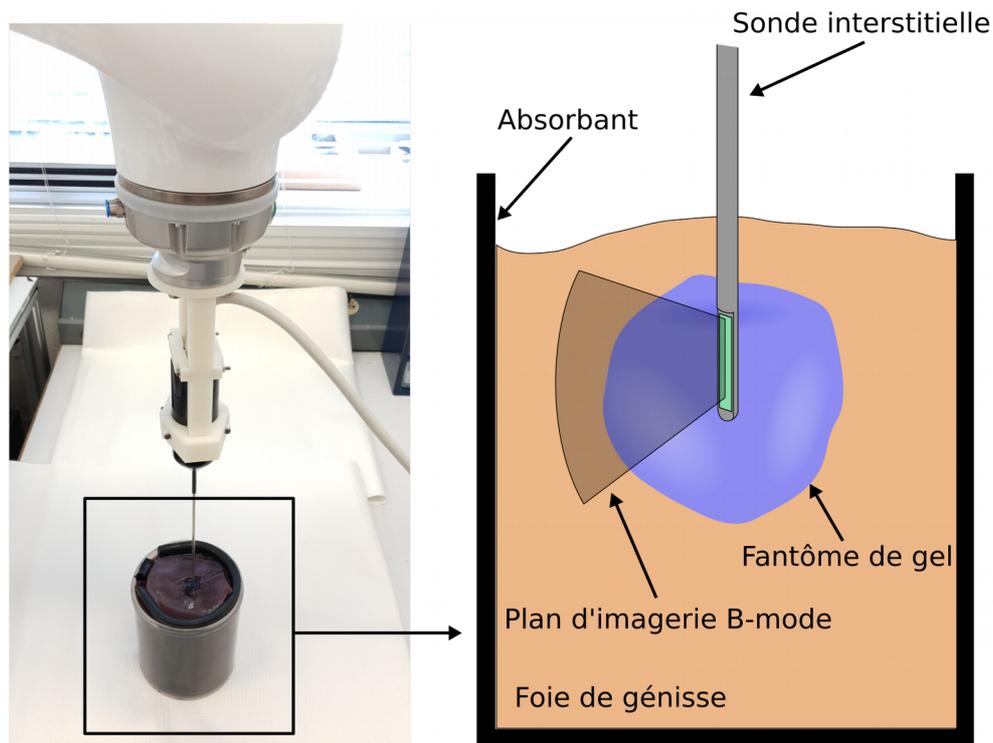
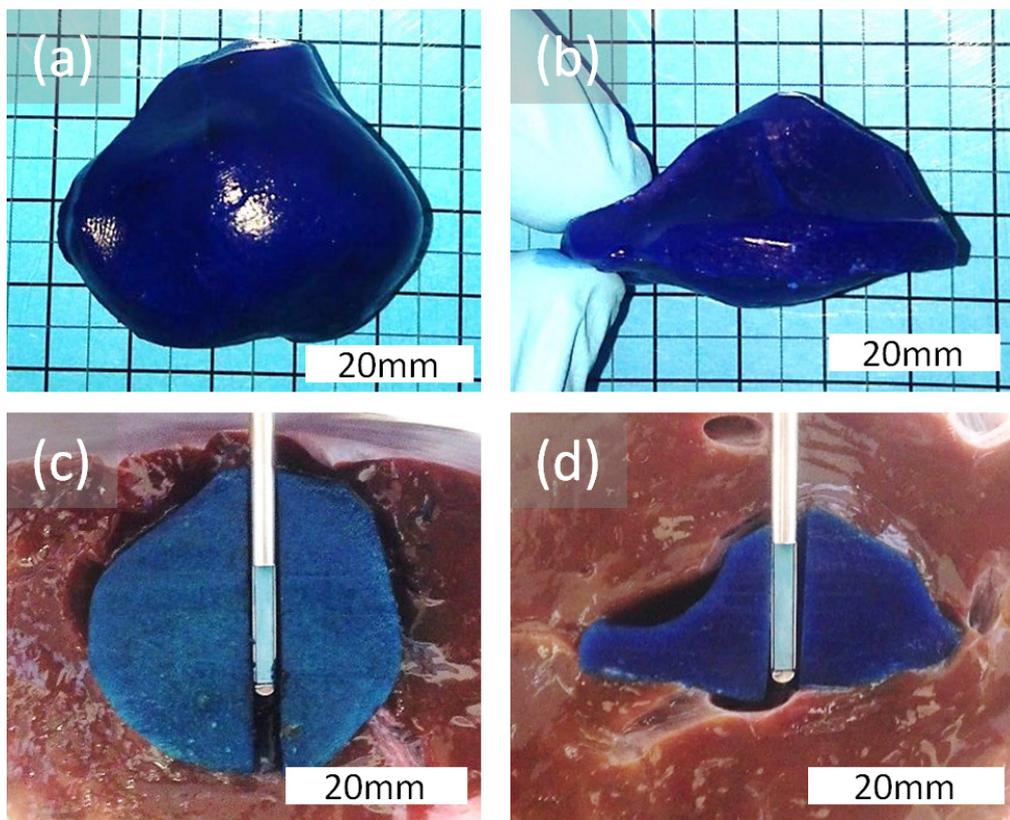


Figure 4. Dispositif in vitro utilisé pour l'évaluation de la plateforme pour la phase de planification du traitement.

Le gel, composé d'agarose, de cellulose, de glycérol, de bleu de méthylène et d'eau distillée, a été préparé selon la méthode décrite dans l'étude de Scoot et al 2000 [85]. Il est liquide à 65 degrés et solide à 37 degrés. Des études antérieures [86], [87] ont montrées que ce type de gel est hyperéchogène par rapport aux tissus hépatiques. Dans ces études le gel liquide était injecté directement dans les tissus, ce qui permettait de créer des fantômes d'environ 1cm de diamètre au maximum, puisque l'élasticité des tissus ne permettait pas au gel liquide de s'agglomérer d'avantage en un seul site. Cette méthode est suffisante pour modéliser des métastases mais ne permet pas de modéliser des tumeurs solides de plusieurs centimètres de diamètre. Pour pouvoir

créer des gels de dimensions suffisantes, les fantômes ont été moulés dans des moules en pâte à modeler avant leur insertion dans les échantillons de foie de génisse.

Au total 8 fantômes de tumeurs solides ont été réalisés, 5 avaient un diamètre moyen aux alentours de 20 mm. Pour ces gels de faible diamètre la sonde était insérée à côté des fantômes et la reconstruction volumique ne nécessitait pas une révolution complète de la sonde autour de son axe d'insertion. Les trois derniers, avaient un diamètre moyen autour de 40 mm et disposaient d'un trou en leur centre pour le passage de la sonde. Parmi les 5 fantômes de faible diamètre, un possédait une forme générale aplatie, avec une dimension nettement inférieure aux autres. De même, un des fantômes de grand diamètre a été moulé avec cette forme (**Fig. 5**).



*Figure 5. Fantômes de tumeurs solides de CHC . (a) et (c) Fantôme de grand diamètre (diamètre moyen ~ 40 mm) (Fantôme n°6). (b) et (d) Fantôme de grand diamètre de forme aplatie (grand diamètre ~ 40 mm, hauteur ~20 mm) (Fantôme n°7).*

La résolution spatiale de l'image obtenue par la reconstruction ultrasonore 3D a été évaluée en mesurant les dimensions de la réponse impulsionnelle spatiale à -6dB associée à un fil de cuivre de 70  $\mu\text{m}$  de largeur. Du fait de l'absence de lentille convergente à la surface du transducteur et de la diffraction associée à la largeur du transducteur, l'épaisseur du faisceau ultrasonore augmente avec la distance. Ainsi la résolution dépend de la profondeur. À 30 mm, la résolution mesurée était de 0,7 mm selon la direction  $Oz$  , 5,8 mm selon  $Oy$  et 1,7 selon  $Ox$  .

Malgré une résolution spatiale de plusieurs millimètres dans la direction  $Oy$  , les fantômes de gels étaient tous visibles et bien délimités dans les images issues des volumes reconstruits (**Fig. 6**

et **Fig. 7**). Le contraste entre la zone de l'image associée au gel et celle associée aux tissus hépatiques, a été calculé selon la formule  $C = \frac{S_{\text{fantôme}} - S_{\text{foie}}}{S_{\text{foie}}}$  avec  $S_{\text{fantôme}}$  et  $S_{\text{foie}}$  les valeurs moyennes du signal respectivement dans le fantôme et dans le foie. Dans tous les cas le contraste était supérieur à 1,  $C = 1,7 \pm 0,4$  (max 2,3, min 1,1), ce qui signifie une intensité moyenne du signal dans le gel au moins égale au double du signal moyen dans les tissus hépatiques.

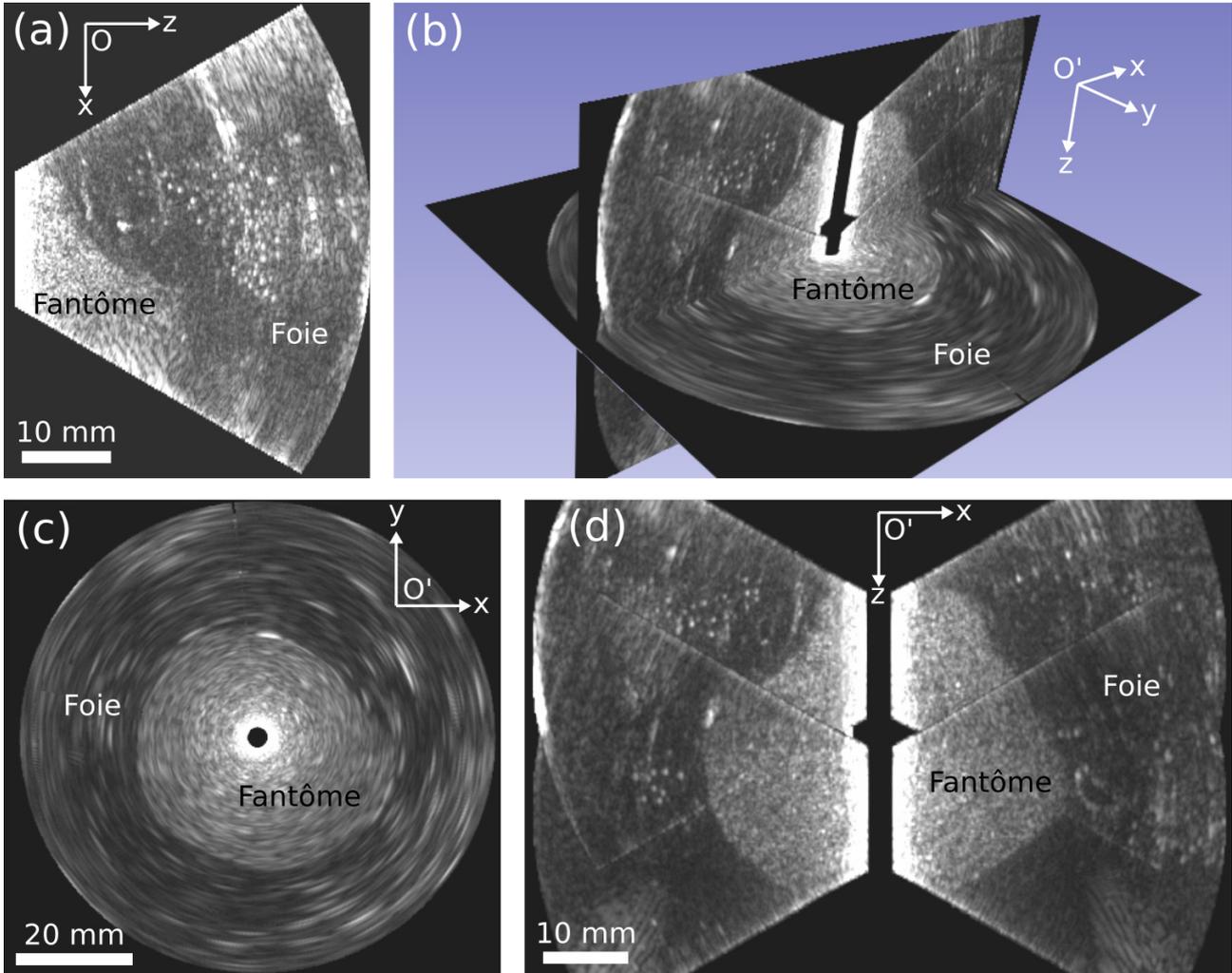


Figure 6. Images issues de 3DSlicer à la fin de la procédure de reconstruction 3D pour un fantôme de grand diamètre (Fantôme n°6). (a) Image 2D B-mode envoyée par l'échographe et visualisée en temps réel. (b) Vue en 3 dimensions du volume reconstruit. (c) et (d) Plans de coupe du volume reconstruit. Les dimensions du fantôme imposaient deux étages de révolution complète de la sonde pour l'imager en intégralité. La superposition des deux étages est bien visible en (d). La différence de qualité de résolution spatiale est également bien visible entre (c) et (d).

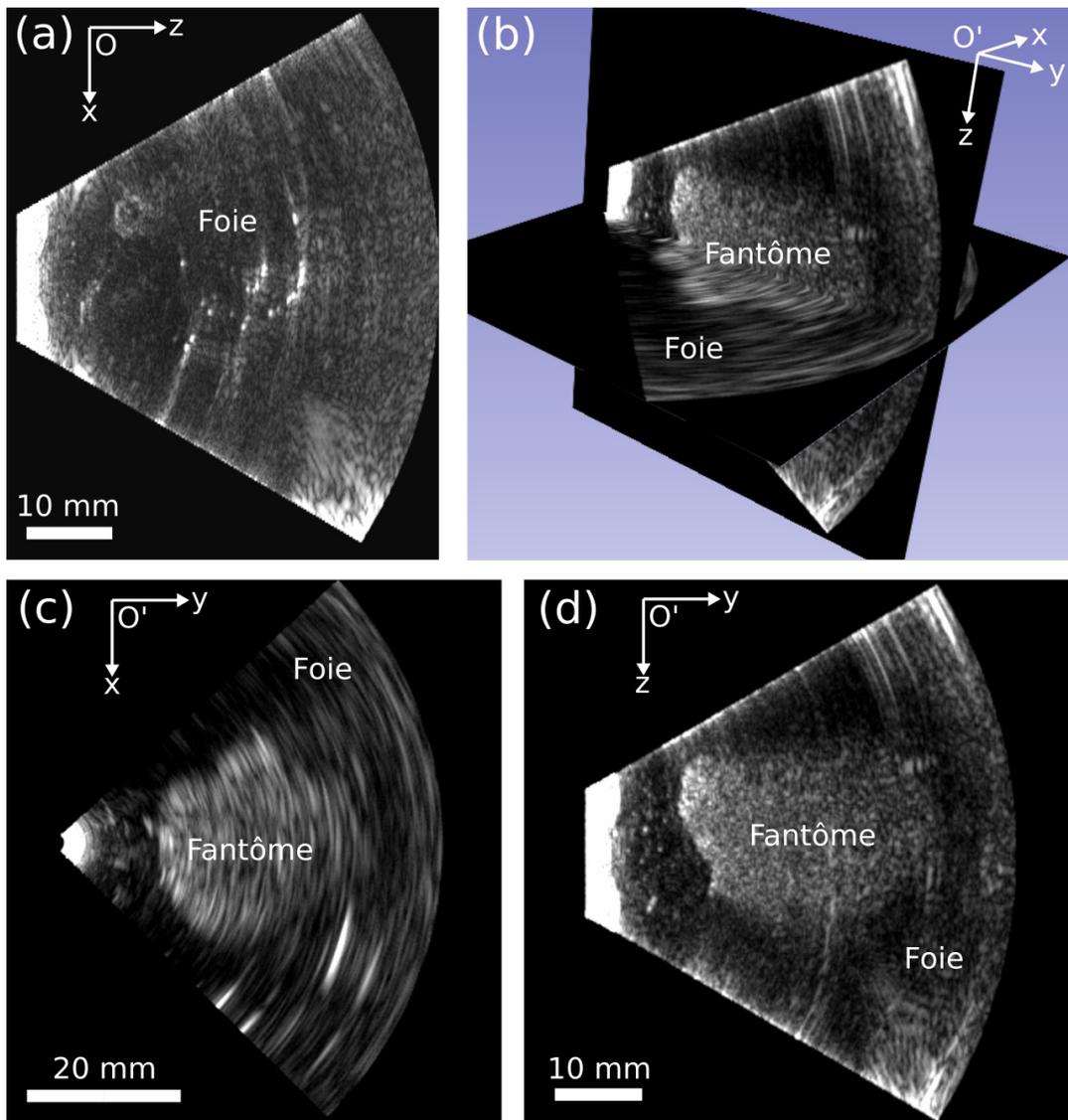


Figure 7. Images issues de 3DSlicer à la fin de la procédure de reconstruction 3D pour un fantôme de faible diamètre (Fantôme n°3). (a) Image 2D B-mode envoyée par l'échographe et visualisée en temps réel. Cette image est celle obtenue en fin de procédure, une fois que le balayage mécanique nécessaire pour reconstruire l'intégralité du fantôme est terminé. Le fantôme n'est donc plus visible à l'image (b) Vue en 3 dimensions du volume reconstruit. (c) et (d) Plans de coupe du volume reconstruit. La différence de qualité de résolution spatiale est bien visible entre (c) et (d).

A partir de ces images, les fantômes ont été segmentés manuellement avec les outils de 3DSlicer. La segmentation a été effectuée en délimitant manuellement le contour des fantômes dans le plan  $xO'y$  pour un certain nombre de coupes disjointes, puis un outil d'interpolation a été appliqué pour combler les espaces entre ces coupes. Finalement un lissage du volume global a été appliqué (**Fig. 8** et **Fig. 9**). Pour évaluer la précision de la segmentation, les volumes des fantômes segmentés ont été comparés aux volumes des fantômes réels, mesurés par la méthode du déplacement d'eau. (**Tableau 1**).

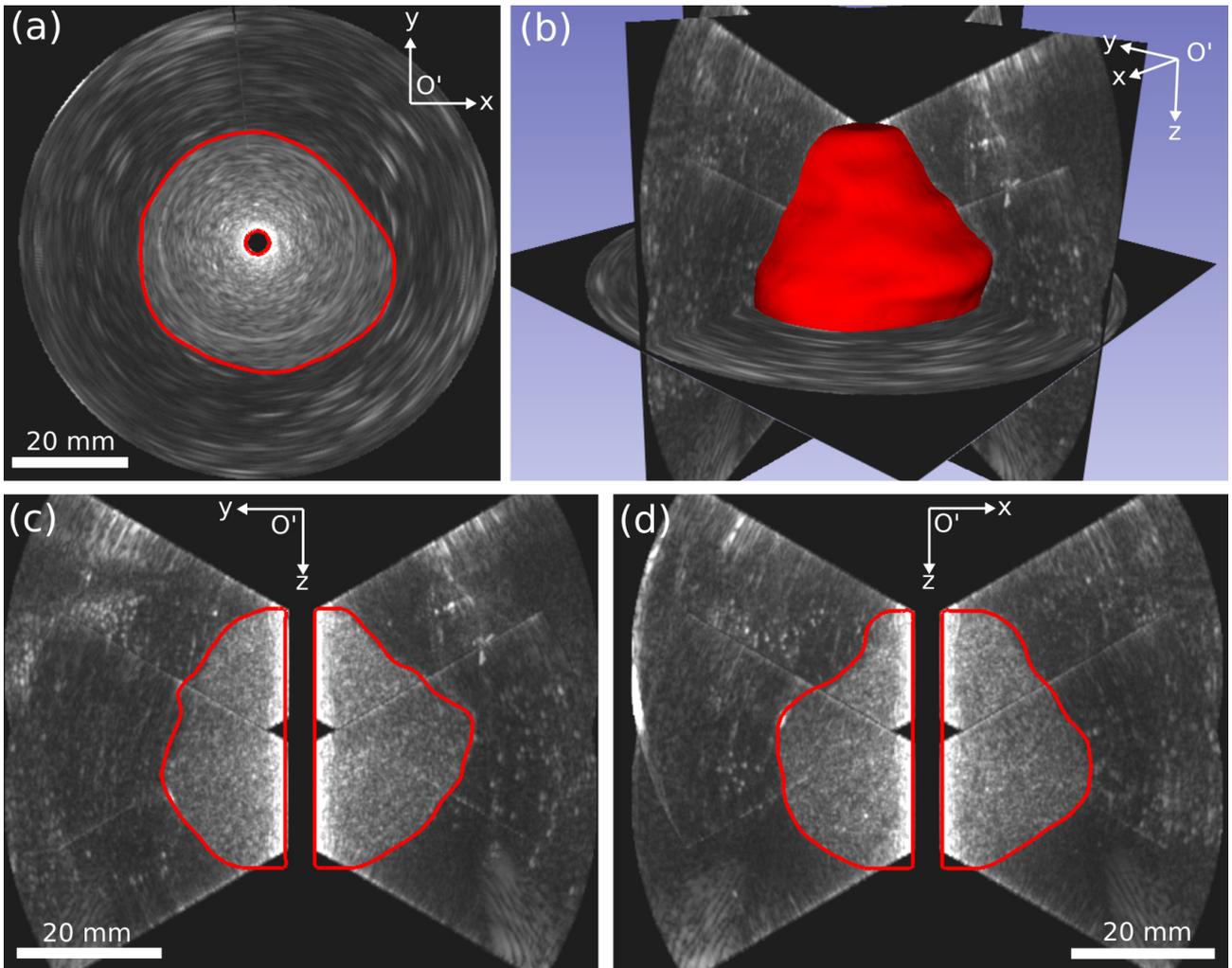


Figure 8. Images issues de 3DSlicer après la segmentation du fantôme de tumeur n°6. La frontière de la segmentation apparaît en rouge. (a), (c) et (d) Plans de coupe du volume reconstruit. (b) Vue en 3 dimensions.

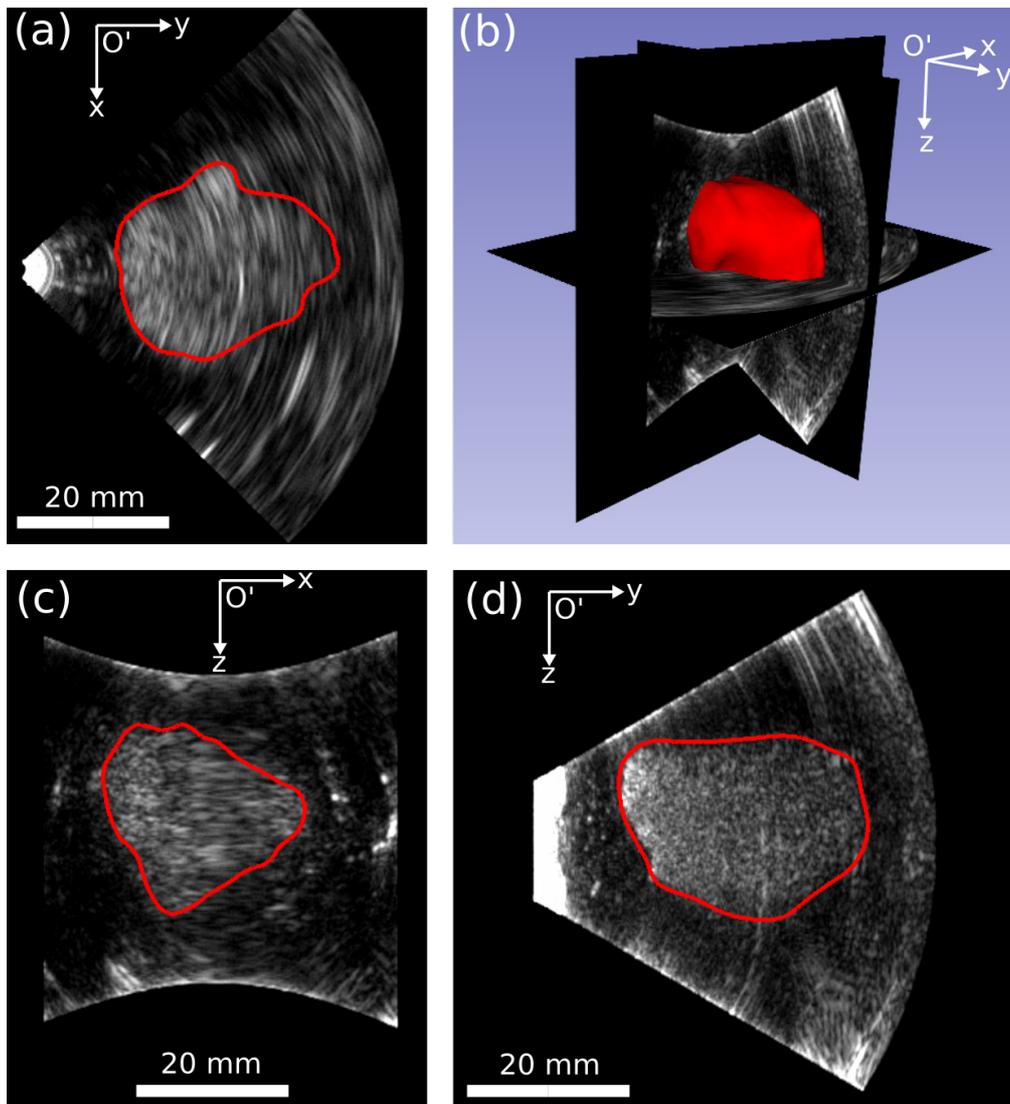


Figure 9. Images issues de 3DSlicer après la segmentation du fantôme de tumeur dans le cas d'un fantôme de faibles dimensions (Fantôme n°3). La frontière de la segmentation apparaît en rouge. (a), (c) et (d) Plans de coupe du volume reconstruit. (b) Vue en 3 dimensions.

Fantôme n°	Position de la sonde interstitielle	Secteur angulaire de la reconstruction 3D (nombre d'étage de translation)	Distance maximale entre l'axe d'insertion et le fantôme (mm)	Volume de la segmentation (cm <sup>3</sup> )	Volume du fantôme mesuré par déplacement d'eau (cm <sup>3</sup> )	Écart entre le volume segmenté et mesuré ( %, base 100 : volume déplacement d'eau)
1 petit Ø	A côté du fantôme	167 (1)	30	9,6	9,6	0
2 "	"	119 (1)	36	8,6	8,5	1
3 "	"	88 (1)	41	8,4	7,8	8
4 "	"	118 (1)	32	7,6	6,6	15
5 grand Ø	Dans le fantôme	360 (2)	23	20,6	21,3	3
6 "	"	360 (2)	24	29,7	28,5	4
7 grand Ø (aplati)	"	360 (1)	22	10,2	10,1	1
8 petit Ø (aplati)	A côté du fantôme	179 (1)	22	2,6	2,6	0

*Tableau 1. Récapitulatif des essais de reconstruction 3D des 8 fantômes de tumeurs. Comparaison entre les volumes des fantômes obtenus par segmentation et ceux obtenus par déplacement d'eau.*

Les variations entre les volumes segmentés et ceux mesurés par déplacement d'eau reste convenables sauf pour les fantômes n°3 (8 % de variation) et n°4 (15 % de variation). La méthode de déplacement d'eau en elle-même n'est pas dénuée de biais, en effet le volume des gels peut varier en fonction du temps qu'ils restent immergés dans l'eau puisqu'ils ont tendance à absorber les liquides. Cela a été vérifié par le fait que leurs masses variaient. Plus que la capacité à segmenter un volume identique, ce qui nous semble important dans l'idée de développer un traitement conformationnel, est que les points focaux soient bien positionnés en fonction de la surface de la tumeur telle que visualisée par l'imagerie échographique.

In fine, la plateforme robotique a démontré sa capacité à fournir et à afficher en temps réel les informations de position et d'imagerie générées par la sonde, permettant ainsi l'utilisation de la méthode de reconstruction ultrasonore 3D. Cette méthode a permis de segmenter avec succès les 8 fantômes de tumeurs de tailles et de formes différentes.

### **3.1 Simulation numériques des traitements HIFU**

Les fantômes segmentés ont servi de base pour des simulations de traitements complets utilisant la méthode de planification du traitement en zigzag avec une ouverture de 15 degrés. L'objectif était d'évaluer cette méthode de planification avec des volumes de formes et de tailles différentes, puisque dans le chapitre précédent une seule forme a été utilisée comme volume cible. Le choix

de cette méthode en particulier a été faite car elle présente selon nous un bon compromis entre conformation du traitement, volume sous-traité et temps de traitement total.

Il est à noter que tous les fantômes possèdent une partie située à une distance supérieure à la limite de traitement maximale de la sonde définie à 20 mm. On s'attend donc notamment pour les 4 premiers fantômes à un résultat final sous-traité. Les quatre derniers fantômes ont un rayon maximal plus faible compris entre 22 et 24 mm.

Les paramètres des simulations numériques sont identiques à ceux présentés dans le chapitre précédent pour un traitement complet, on rappelle notamment que la résolution spatiale du maillage est une limite importante à la justesse des résultats. La figure suivante (**Fig. 10**) présente les doses thermiques obtenues à la fin du traitement, superposées au volume ultrasonore 3D. Les métriques associées aux traitements sont présentées dans le tableau suivant (**Tableau 2**).

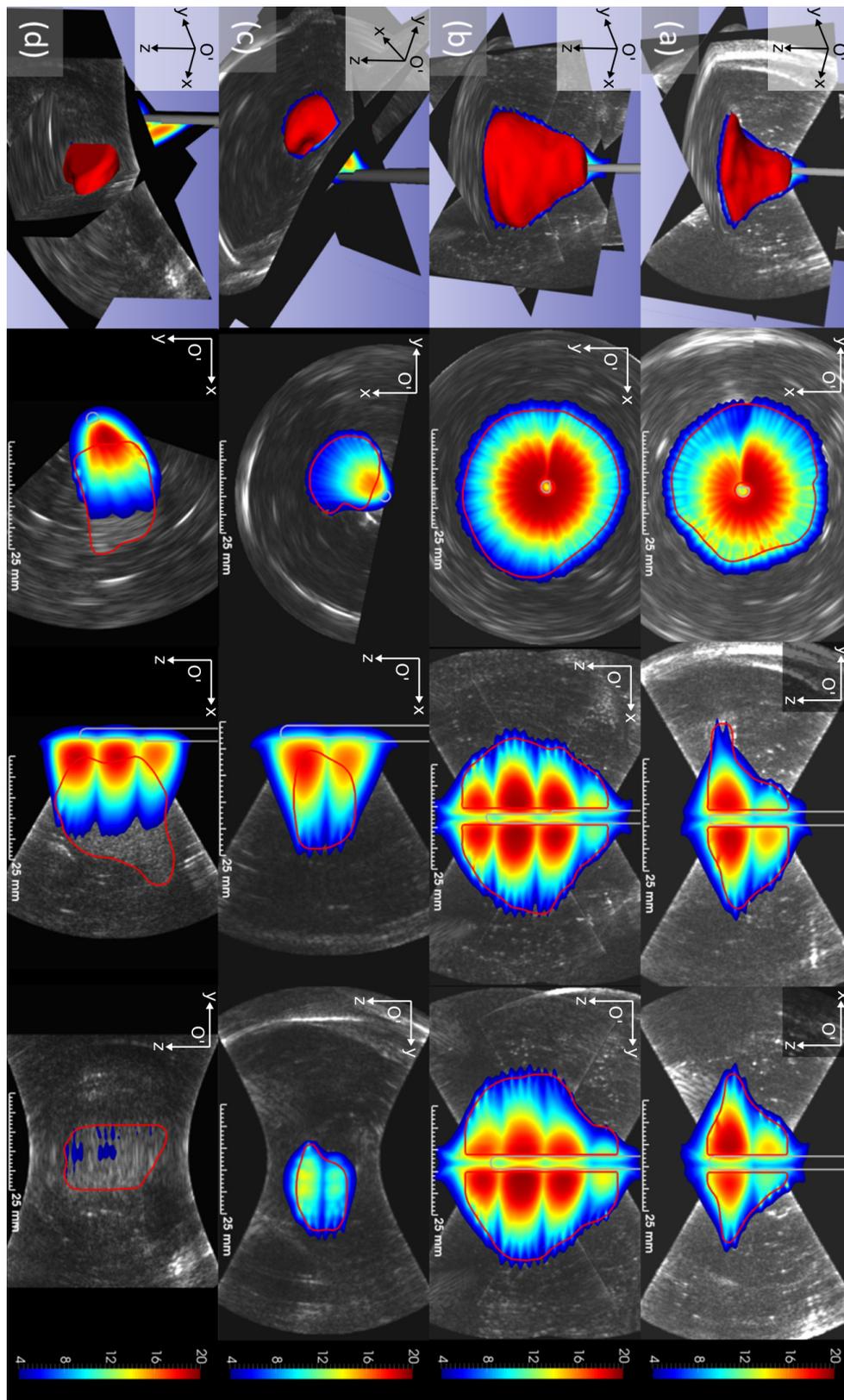


Figure 10. Dose thermique finale obtenue après traitement HIFU suivant la planification du traitement en zigzag avec une ouverture angulaire de 15 degrés. (a) Fantôme de grand diamètre aplati (n°7). (b) Fantôme de grand diamètre (n°6). (c) Fantôme de petit diamètre aplati (n°8). (d) Fantôme de petit diamètre (n°2). La dose thermique est exprimée en puissance de 10 secondes équivalentes à 43 degrés. Seule la dose supérieure à la limite d'ablation de 240 min<sub>43</sub> est représentée.

Fantôme n°	1	2	3	4	5	6	7	8
Volume segmenté (cm <sup>3</sup> )	9,6	8,5	8,4	7,6	20,6	29,7	10,2	2,6
Volume ablaté total (cm <sup>3</sup> )	14,5	10,8	9,7	10,8	27,9	39,0	15,9	5,9
Volume cible non traité (cm <sup>3</sup> )	1,1	2,8	5,6	2,2	0,1	0,1	< 0,1	< 0,1
Volume traité non ciblé (cm <sup>3</sup> )	6,0	5,1	7,0	5,4	7,3	9,4	5,7	3,4
Coefficient de similarité	0,7	0,6	0,3	0,6	0,9	0,9	0,8	0,6
Duré total du traitement (min)	44	35	34	32	78	124	40	14
Vitesse du traitement (cm <sup>3</sup> .min <sup>-1</sup> )	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4
Nombre d'étages de traitement	3	3	3	3	4	4	2	2
Nombre de points focaux	274	215	175	184	875	1118	497	93

*Tableau 2. Récapitulatifs des métriques associées aux traitements HIFU complets des fantômes de tumeurs.*

Comme attendu, les fantômes n°1 à 4 étant situés à une distance importante de la sonde, leur traitement HIFU n'est pas complet. En pratique cela induirait de devoir repositionner la sonde et donc de faire une nouvelle insertion.

Malgré leurs rayons maximaux légèrement supérieurs à la limite de 20 mm, les effets de diffusion thermique ont permis d'obtenir un traitement final acceptable pour les fantômes n° 5, 6, 7 et 8 avec un volume sous-traité inférieur ou égal à 0,1 cm<sup>3</sup>, pour tous les cas. Pour les fantômes de grand diamètre, pour lesquels la sonde est insérée en leur sein (n° 5, 6 et 7), le coefficient de similarité est supérieur à 0,8 ce qui indique une bonne conformation du traitement (**Fig. 10 a et b**).

La suite de nos travaux a donc pour but d'essayer de reproduire de tels résultats de traitements conformationnels sur des pièces de foie in vitro.

## 4 Essais de thérapie

Pour pouvoir évaluer la plateforme pour la phase de traitement HIFU complet, il est nécessaire en premier lieu d'arriver à générer des lésions HIFU unitaires i.e. associées à un seul point focal et de s'assurer que leurs formes et leurs dynamiques d'apparition soient similaires aux résultats des simulations numériques. L'objectif étant notamment de s'assurer que l'abaque des doses thermiques et notamment les temps de tir nécessaires pour atteindre la dose de 240 min<sub>43</sub> soient bien réalistes. Au besoin, ces lésions unitaires pourraient permettre de corriger l'abaque.

## 4.1 Détermination de la fréquence de fonctionnement en mode thérapie

La fréquence centrale théorique donnée par le constructeur est de 6 MHz. Comme évoqué précédemment, les fréquences centrales mesurées étaient un peu plus élevées. Cette fréquence est déterminée à partir de la méthode du « pulse-echo » et permet de déterminer la fréquence centrale de l'impulsion électrique à générer pour s'assurer du meilleur rapport amplitude / longueur d'impulsion. En mode thérapie i.e. lors d'une excitation électrique sinusoïdale en continue, la fréquence à utiliser est en générale déterminée suivant une autre méthode.

### 4.1.a Mesures d'impédances électriques

En fonction de son épaisseur, une céramique plane possède une fréquence de résonance fondamentale (cf II.1.2). Lorsqu'elle est excitée à une fréquence proche de cette fréquence de résonance, on peut modéliser son comportement avec le schéma électrique équivalent suivant (Fig. 11).

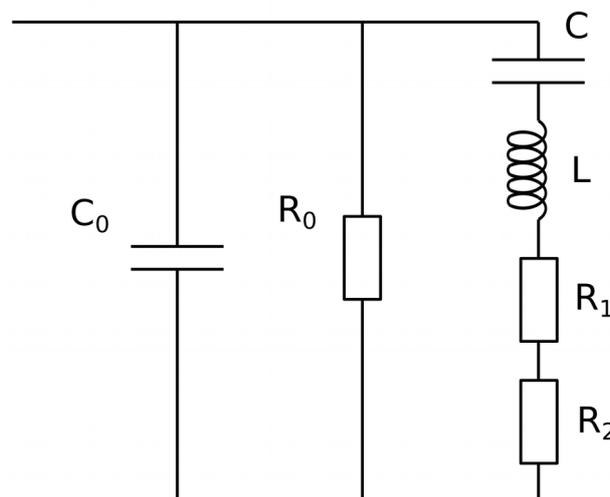


Figure 11. Schéma électrique équivalent pour une céramique excitée à des fréquences proches de sa fréquence de résonance.

Dans cette modélisation  $C_0$  représente la capacité équivalente du transducteur si la céramique ne possédait pas de propriétés piézoélectriques. La résistance  $R_0$  modélise les pertes diélectriques. La branche de droite est appelé branche motionnelle et modélise les effets piézoélectriques. Le rayonnement acoustique dans le milieu extérieur est modélisé par la résistance  $R_1$  et la résistance  $R_2$  correspond aux pertes mécaniques du transducteur.

Pour obtenir le maximum de puissance mécanique transmise au milieu extérieur pour une tension donnée, il faut donc générer un signal à la fréquence qui maximise le courant passant dans la branche motionnelle. En pratique cette fréquence est proche de la fréquence qui minimise l'impédance électrique pour le transducteur complet.

Parmi les prototypes de sonde interstitielle, l'un d'eux était un prototype partiel sans câblage fourni (**Fig. 12**). Les impédances des différentes voies ont donc été mesurées sur ce prototype pour disposer d'une mesure au plus près du transducteur.



Figure 12. Prototype partiel de sonde interstitielle. La tête de sonde avec le transducteur est visible à droite. La connectique pour les 64 voies indépendantes est visible à gauche.

Parmi les 64 éléments acoustiques, 9 étaient défectueux et présentait une valeur d'impédance bien plus élevée que les autres éléments. La moyenne de la norme de l'impédance électrique complexe mesurée pour les 55 éléments fonctionnels est présentée dans la figure suivante (**Fig. 13**).

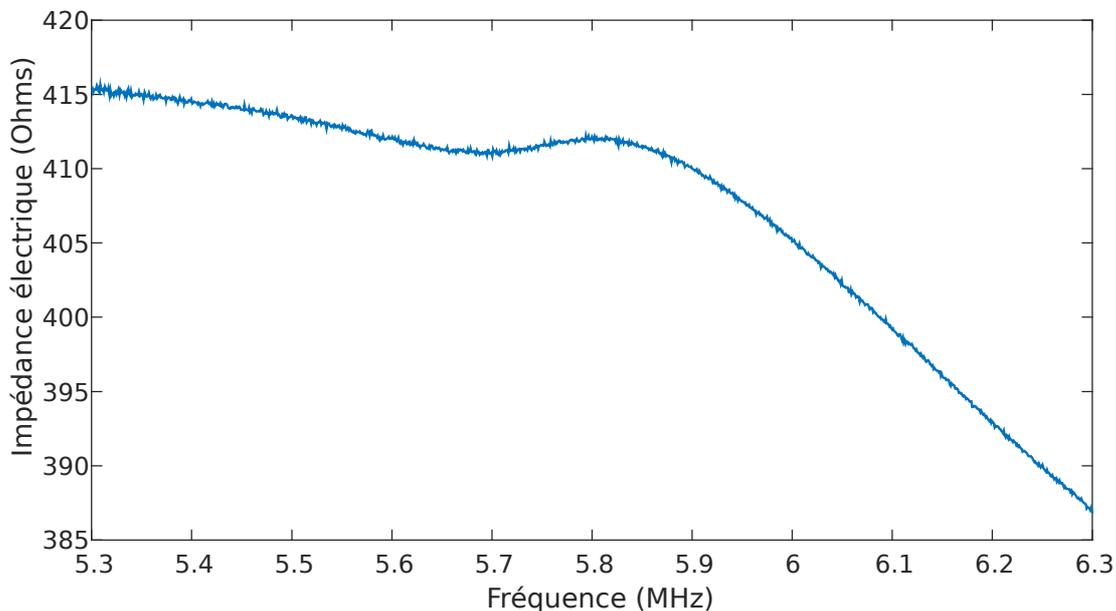


Figure 13. Moyenne de la norme de l'impédance électrique complexe pour les 55 éléments fonctionnels du prototype partiel de sonde interstitielle.

Cette courbe fait apparaître un minimum local aux alentours de 5,7 MHz, ce qui laisse penser que la fréquence à utiliser en mode thérapie doit être plus basse que celle utilisée en mode imagerie. Néanmoins les puissances électriques utilisées par l'impédancemètre pour effectuer ces mesures sont très faibles en comparaison des puissances électriques mises en jeu pendant les tirs HIFU.

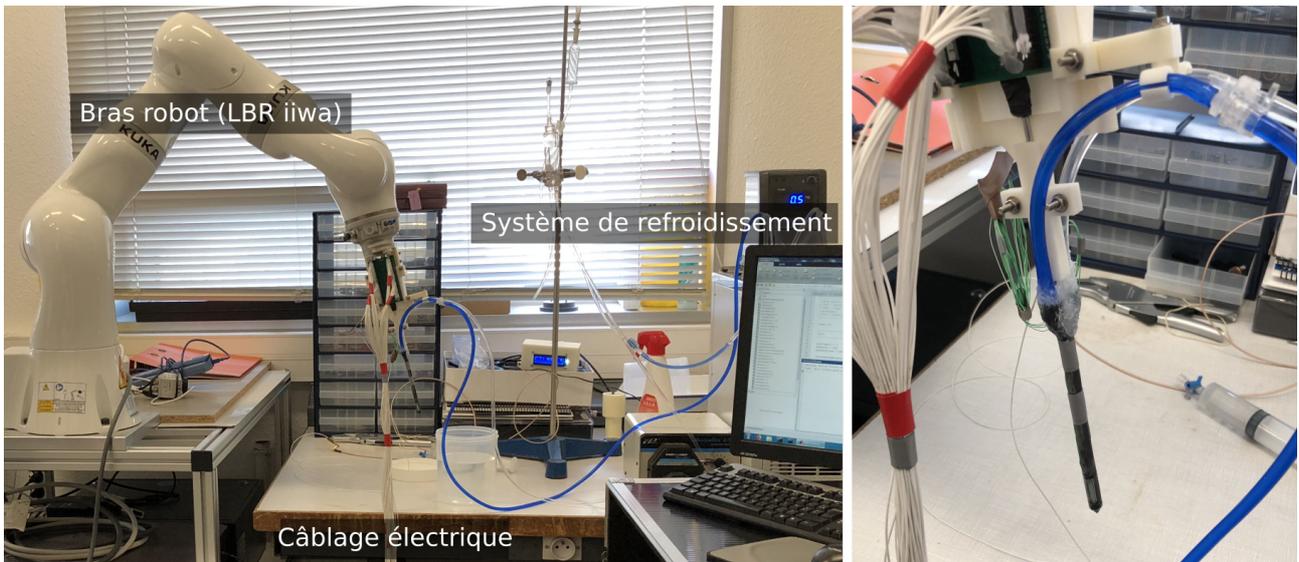
Nous avons donc également effectué des mesures de rendement électroacoustique du transducteur à des puissances électriques plus proches de celles rencontrées en thérapie.

#### **4.1.b Mesures de rendement électroacoustique**

Pour déterminer la fréquence à laquelle piloter les prototypes, une autre méthode consiste, pour différentes fréquences, à mesurer directement la puissance acoustique générée par le transducteur avec une balance acoustique. La mesure simultanée de la puissance électrique absorbée par le transducteur permet de calculer le rendement électroacoustique de la sonde en fonction de la fréquence. Piloter la sonde à la fréquence qui maximise ce rendement permet de diminuer son échauffement.

L'échographe permet de piloter la sonde en mode thérapie en générant un signal électrique sinusoïdal en continu pendant plusieurs secondes. Étant donné les dimensions d'un élément acoustique, pour respecter la limite d'intensité acoustique du transducteur de  $20 \text{ W.cm}^{-2}$ , la puissance acoustique maximale que peut délivrer un élément est de 82 mW. Au vu des très faibles puissances mises en jeu, il n'est pas nécessaire d'adapter électriquement en impédance le transducteur en fonction de l'impédance interne de l'échographe. Le prototype partiel a été câblé manuellement et pour une voie le câble a été séparé en deux parties, permettant le branchement d'un wattmètre pour la mesure de la puissance électrique dissipée par l'élément acoustique branché sur cette voie.

Pour contrôler la température du transducteur et éviter que celle-ci ne dépasse la température de Curie qui entraînerait la dépolarisation de la céramique, une thermistance est collée en face arrière du transducteur. En plus de la mesure de la température, un circuit de refroidissement a été ajouté pour générer une circulation d'eau froide sur la face avant du transducteur. Une pièce cylindrique avec un conduit central pour le passage du cathéter et deux conduits externes pour la circulation de l'eau a été spécifiquement conçue (**Fig. 14**).



*Figure 14. Montage du prototype partiel avec système de refroidissement sur le bras robot. Détail de la sonde à droite. L'eau refroidie arrive par le tube bleu, est amenée jusque la face avant du transducteur par la pièce cylindrique noire et est évacuée via cette même pièce vers le tube blanc. Une pompe péristaltique assure le déplacement de l'eau refroidie. Le faisceau de 64 câbles coaxiaux (en blanc) pilotant les éléments acoustiques est relié à l'échographe.*

Cette pièce cylindrique a permis le refroidissement efficace du transducteur au dépend d'un diamètre total de la sonde de 7 mm, incompatible avec une approche interstitielle. Un système de refroidissement, au vu de la fragilité des sondes, étant obligatoire, de futurs prototypes devront intégrer le système de refroidissement dans le cathéter pour pouvoir espérer conserver une approche interstitielle.

Sur l'échographe, le signal électrique est piloté en tension. Pour éviter toute destruction du prototype du fait d'une puissance électrique trop importante, la méthode employée a consisté, pour chaque fréquence, à commencer avec une tension de consigne très faible, mesurer la puissance acoustique, déterminer l'intensité acoustique à la surface du transducteur associée, tout en vérifiant que la température conserve une valeur raisonnable et augmenter petit à petit la tension de consigne jusqu'à atteindre soit une température trop importante soit la limite des  $20 \text{ W.cm}^{-2}$ . Les rendements obtenus pour différentes fréquences sont donnés dans la figure suivante (**Fig. 15**).

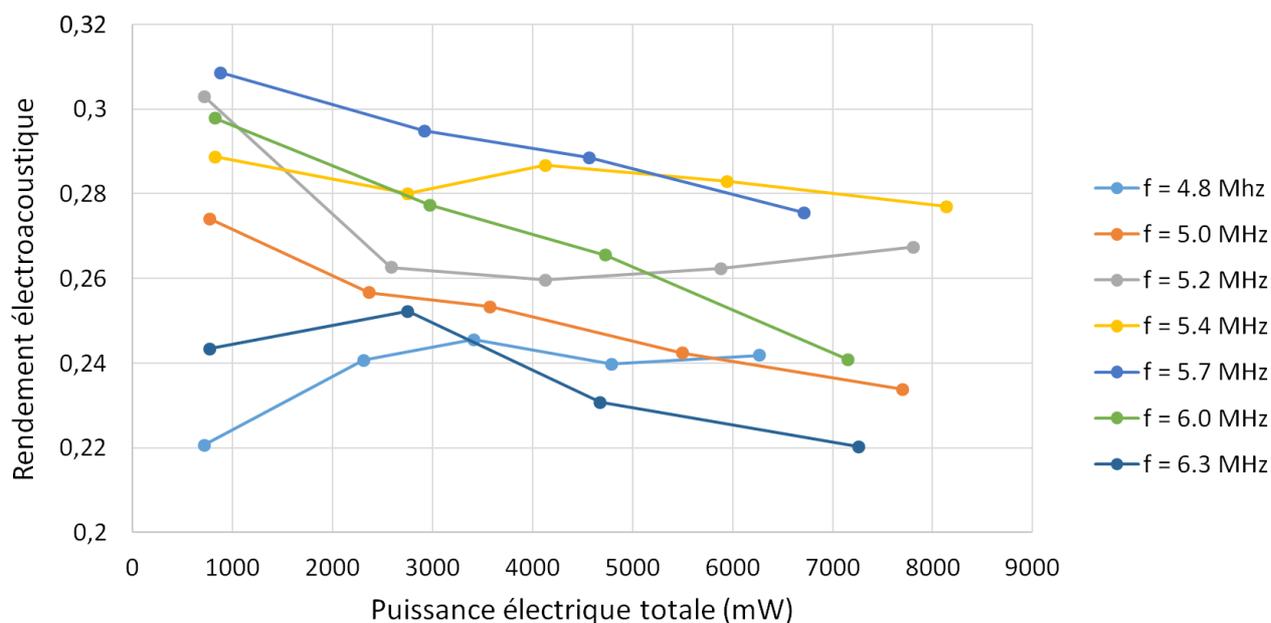


Figure 15. Rendement en fonction de la puissance électrique totale dissipée par le transducteur, pour différentes fréquences.

On observe que la fréquence centrale de 6,25 MHz, déterminée par la méthode du « pulse-echo », n'est pas la fréquence de meilleur rendement électroacoustique. Une telle fréquence se situe plutôt aux alentours de 5,4 MHz avec un rendement à 0,28 ce qui, comme pour la méthode de mesure de l'impédance électrique, va dans le sens de piloter les sondes en mode thérapie à une fréquence plus basse que la fréquence centrale utilisée en mode imagerie. Néanmoins cette valeur est à relativiser par le fait que la mesure de la puissance électrique était mesurée sur une seule voie et il était nécessaire de faire l'hypothèse qu'elles étaient identiques pour toutes les autres voies.

Des mesures similaires ont été effectuées avec les prototypes complets (avec câblage donc sans possibilités de mesure de la puissance électrique) pour caractériser notamment la puissance acoustique fournie en fonction de la tension de consigne appliquée sur l'échographe.

Ces mesures préliminaires de caractérisation de la chaîne complète sonde + échographe ont mises en évidence l'extrême fragilité des transducteurs. En effet, lors de ces mesures, deux prototypes ont été détruits, sans que la limite d'intensité acoustique de  $20 \text{ W.cm}^{-2}$  n'ait jamais été atteinte. La température maximale relevée par la thermistance pendant ces essais fut de  $64^\circ\text{C}$ .

A ce stade, il a été décidé de dédier le prototype complet restant uniquement aux essais d'imageries. Il ne restait donc que le prototype partiel pour les essais HIFU. Au vu des températures relativement basses relevées précédemment, il a également été décidé de limiter la température maximale au niveau de la thermistance à  $40^\circ\text{C}$ . L'intensité acoustique maximale à laquelle nous avons pu piloter le prototype partiel en respectant cette limite a été de  $10 \text{ W.cm}^{-2}$ . À cette intensité acoustique nous n'avons pas observé de lésions thermiques que ce soit dans des

échantillons de foie de génisse in vitro ou dans des gels thermosensibles à base d'albumine de sérum bovin.

## **4.2 Discussion**

Le développement de la plateforme robotique a permis d'évaluer avec succès la méthode de planification du traitement par reconstruction ultrasonore 3D avec des fantômes de tumeurs in vitro. Sa faisabilité in vivo doit encore être démontrée, notamment la phase d'insertion de la sonde dans les tissus est potentiellement problématique du fait du diamètre du cathéter de 3 mm qui reste supérieur au diamètre des sondes de RFA dont on rappelle que les modèles commerciaux ont un diamètre compris entre 17 et 14 G soit entre 1,5 et 2,1 mm. D'autre part, dans cette étude les fantômes de tumeurs de grand diamètre ont été moulés avec un trou en leur centre pour permettre la rotation du cathéter en leur sein. En pratique, les mouvements de la sonde dans les tissus biologiques est susceptible, du fait des frottements, de les déplacer et de les déformer, rendant alors la reconstruction 3D erronée. Enfin l'hétérogénéité des tissus cancéreux s'éloigne assez fortement du modèle homogène de fantôme de gel. À ce titre, la capacité de l'imagerie échographique in situ à déterminer précisément l'extension des tumeurs solides du CHC, notamment celles ne présentant pas de capsule périphérique, reste à démontrer.

Le problème principal rencontré pendant ces essais, a été l'absence de lésions thermiques générées par les prototypes de sondes interstitielles du fait de leur fragilité. La bi-modalité, si elle est séduisante dans le principe, pose en pratique un certain nombre de défis techniques, puisque les contraintes de conception associées aux sondes d'imageries sont en générales opposées à celles des sondes de thérapies. Ainsi un backing absorbant permet d'améliorer grandement la qualité de l'image en évitant les réflexions de l'onde mécanique sur la face arrière du transducteur, au prix d'un échauffement important lors d'un tir en continu. De même la présence d'une lentille convergente permet de focaliser le faisceau dans le plan de l'image mais génère également un échauffement lors d'un tir en continu. Citons également le fait que des éléments de grandes dimensions ont un meilleur rendement mais détériorent la qualité de l'image. Ce dernier point est également lié aux contraintes associées à la miniaturisation puisque la largeur des éléments doit être limitée pour s'assurer un diamètre de cathéter compatible avec une approche interstitielle. Les différents compromis effectués induisent des prototypes de transducteurs fragiles, qu'il conviendra à l'avenir de rendre plus robustes. Si l'amélioration du savoir-faire et des techniques de fabrication est une piste pour augmenter leur fiabilité, il peut être intéressant de s'interroger également sur le choix de l'architecture du transducteur. Notamment, le nombre élevé d'éléments de faibles dimensions, nécessaires pour la focalisation dynamique, implique de fait des transducteurs plus fragiles. Une approche pourrait consister à réduire le nombre d'éléments, pour obtenir une sonde plus robuste. La problématique reviendrait alors à générer un traitement conformationnel sans focalisation dynamique et sans imagerie échographique in situ. Ce genre d'approche est employé

avec succès pour l'ablation conformationnelle par voie transurétrale de la prostate, la procédure étant guidée par IRM. Néanmoins, le diamètre aux alentours de 6 mm [88] du cathéter employé pour cette application, reste très important pour une voie d'abord interstitielle. La question est donc de savoir si cette stratégie, qui consiste à réduire le nombre d'éléments indépendants, est envisageable pour une sonde interstitielle pour le foie, tout en autorisant des rayons de traitement comparables aux procédures d'ablation thermique interstitielles actuelles. Dans tous les cas, la nécessité d'un système de refroidissement efficace est également une contrainte potentiellement complexe à satisfaire avec les problématiques de miniaturisation. À noter également que lors de l'extraction du cathéter, des cellules tumorales collées à la surface du cathéter peuvent s'être retrouvées en dehors de la zone d'ablation thermique. Cela signifie qu'en fin de traitement, il est nécessaire d'augmenter la température du cathéter pour éviter la dissémination de ces cellules cancéreuses lors de l'extraction de la sonde. Une méthode pour répondre à cette problématique pourrait consister à utiliser le circuit de refroidissement comme circuit de chauffage pendant l'extraction de la sonde.

## **5 Essai de procédure de traitement avec une sonde confocale**

Les prototypes interstitiels ont permis de valider in vitro la méthode de planification basée sur la reconstruction ultrasonore 3D. Du fait de leur manque de fiabilité en mode thérapie, il n'a pas été possible d'observer des lésions thermiques avec ces sondes. Dans l'optique de démontrer la capacité de la plateforme à réaliser le planning du traitement puis le traitement HIFU associé, nous avons décidé de l'évaluer avec un transducteur robuste autorisant des tirs en continu sans refroidissement et sans risques de destruction. Ce nouveau transducteur de thérapie était un système confocal composé de deux calottes sphériques tronquées de dimension 5 x 4 cm, focalisant géométriquement à 5 cm en un même point. La fréquence utilisée était de 1 MHz. Entre ces deux calottes était disposée une sonde linéaire d'imagerie. Ce système n'avait, pour nos travaux, pas d'autre but que de démontrer la capacité de la plateforme à fonctionner dans les deux phases de planification du traitement et d'exécution du traitement HIFU, de fait, son architecture, sa fréquence, la position du point focal, la forme du champ ultrasonore généré etc. n'ont en aucun cas été spécifiquement étudiés pour une application possible pour le traitement du carcinome hépatocellulaire. L'ensemble a été monté sur la bride du robot à la place de la sonde interstitielle (**Fig. 16**).

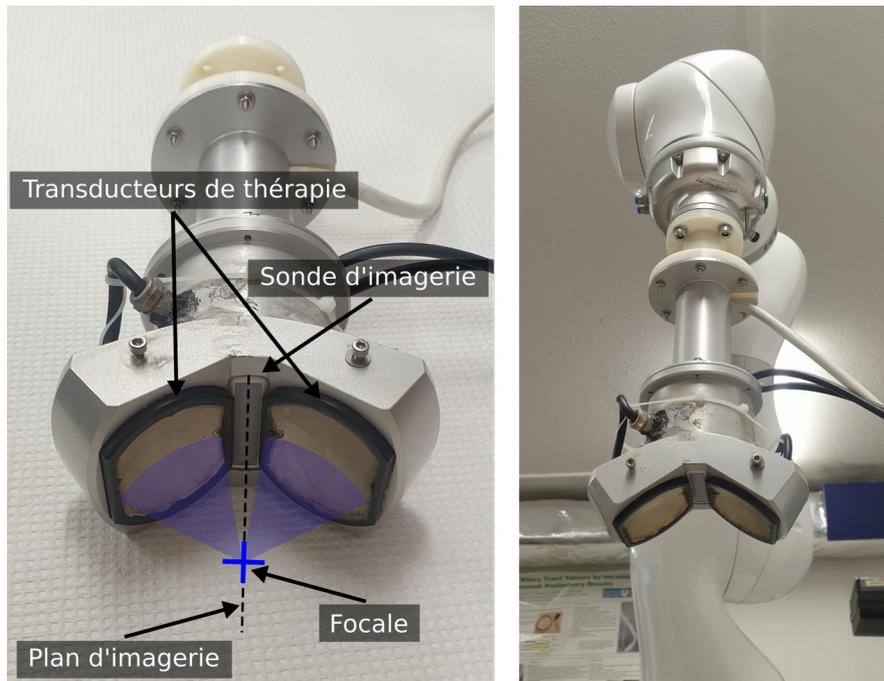


Figure 16. Système confocal et son montage sur le bras robotique.

Les programmes du bras robot présentés en début de chapitre ont été modifiés pour prendre en compte la nature cartésienne des repères associés à ce nouveau montage. Ainsi le balayage de l'échantillon pour la phase de reconstruction 3D consistait en une simple translation le long de la direction perpendiculaire au plan d'imagerie. La position du transducteur pour la phase de traitement HIFU était défini par un triplet  $x_{trans}$ ,  $y_{trans}$ ,  $z_{trans}$ . D'autre part il n'était plus possible d'utiliser un seul échographe pour piloter à la fois les transducteurs de thérapie et la sonde d'imagerie. Un générateur de fonction et un amplificateur transmettaient le signal électrique directement aux transducteurs de thérapie. Pour contrôler le temps de tir associé à chaque tir, le générateur de fonction était piloté par un ordinateur sur lequel s'exécutait un script Matlab recevant les ordres issus du module de thérapie de 3DSlicer. La sonde de thérapie était pilotée par un échographe Telemed (Echo Blaster 128, Vilnius). Un programme a été développé pour servir de serveur d'image au format OpenIGTLink pour pouvoir transmettre les images B-mode reconstruites par l'échographe au logiciel Plus Toolkit et permettre la reconstruction 3D.

Le script de planification du traitement présenté dans le chapitre précédant a été modifié pour prendre en compte la nature de la nouvelle sonde. Une méthode relativement simple de disposition des points focaux a été implémentée (**Fig. 17**). Les intersections du volume segmenté avec des plans parallèles au plan de l'imagerie ultrasonore, espacés de 2 mm, constituent un ensemble de surfaces planes à traiter. Pour chacune de ces surfaces les points focaux étaient répartis sur des lignes horizontales, en commençant par les lignes situées les plus en profondeur. L'espace inter-points et inter-lignes était de 2 mm. Le temps de tir HIFU était identique pour tous les points focaux et fixé à 5 secondes. Pour assurer le refroidissement des céramiques, chaque tir était suivi d'un temps de pause de 2 secondes.

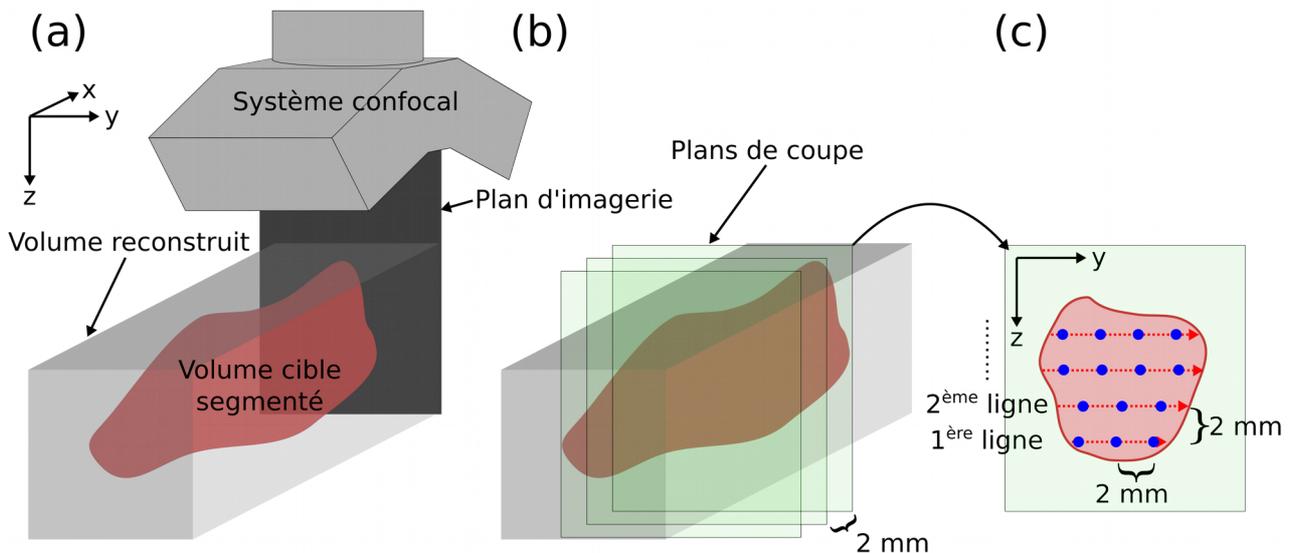


Figure 17. Schéma de la planification du traitement associée au système confocal. (a) Le balayage pour la reconstruction ultrasonore 3D est effectué dans une direction perpendiculaire au plan d'imagerie ultrasonore. Le volume reconstruit est un pavé droit et le volume cible est segmenté manuellement dans ce pavé. (b) Le volume cible est intersecté avec des plans de coupe parallèles au plan d'imagerie. (c) Les surfaces planes qui résultent de ces intersections sont balayées par des rangés de points focaux.

Le module de traitement développé sous 3DSlicer présenté précédemment dans le chapitre, a lui aussi été modifié pour envoyer les paramètres  $x_{trans}$ ,  $y_{trans}$ ,  $z_{trans}$  au robot et le temps de tir  $t_{HIFU}$  au générateur de fonction. Le transducteur de thérapie étant composé de deux céramiques sphériques, il n'est pas possible de focaliser dynamiquement le faisceau ultrasonore, le positionnement des points focaux est uniquement assuré par la position du robot.

À la suite de ces modifications logicielles, la plateforme a pu être testée avec ce nouveau système ultrasonore pour les deux phases de planification du traitement et d'exécution du traitement HIFU, sur des échantillons in vitro de foie de génisse plongés dans de l'eau dégazée. Pendant la première phase de planification du traitement, la platine du robot effectuait donc une simple translation pour obtenir une reconstruction ultrasonore 3D de l'échantillon de foie. À partir de ce volume reconstruit, une forme de lettre grec tau a été segmentée dans un plan perpendiculaire au plan de l'imagerie (**Fig. 18**).

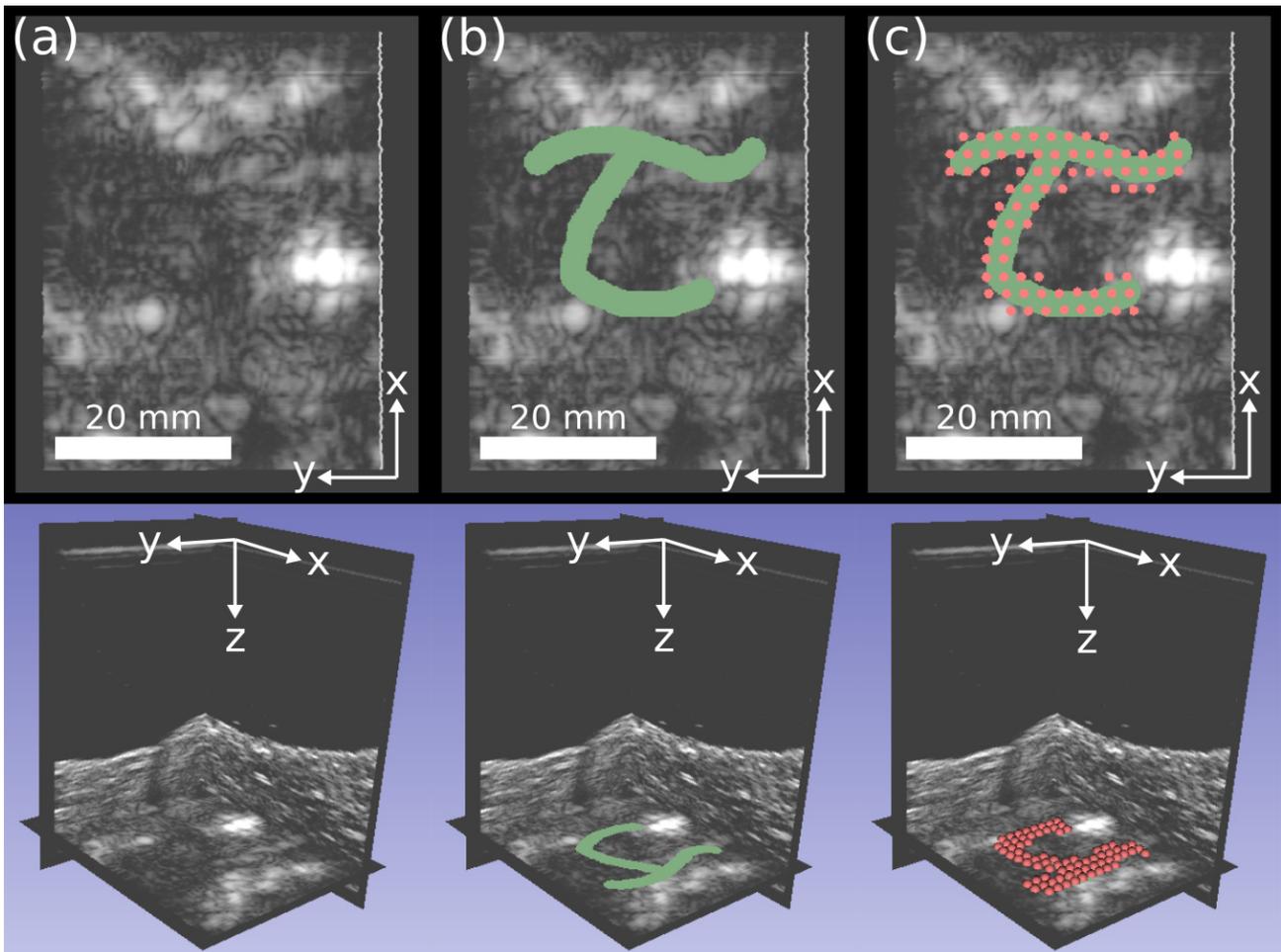


Figure 18. Images obtenues sur 3DSlicer après la reconstruction ultrasonore 3D. Ligne du haut : plan perpendiculaire au plan d'imagerie dans lequel la segmentation a été effectuée. Ligne du bas : vu en 3 dimensions du volume reconstruit. (a) Vue après la reconstruction. (b) Segmentation du volume cible, ici la lettre tau. (c) Points focaux générés automatiquement par le script de la planification du traitement modifié.

Les tirs HIFU associés à la planification du traitement automatiquement générée, ont ensuite été exécutés avec le module de traitement. Le résultat du traitement HIFU dans l'échantillon de foie de génisse in vitro est visible dans la figure suivante (**Fig. 19**). À noter que la forme segmentée étant plane, chaque coupe d'intersection (**Fig. 17 b et c**) ne contenait donc qu'une seule ligne de points focaux, possédant tous un  $z_{trans}$  identique.

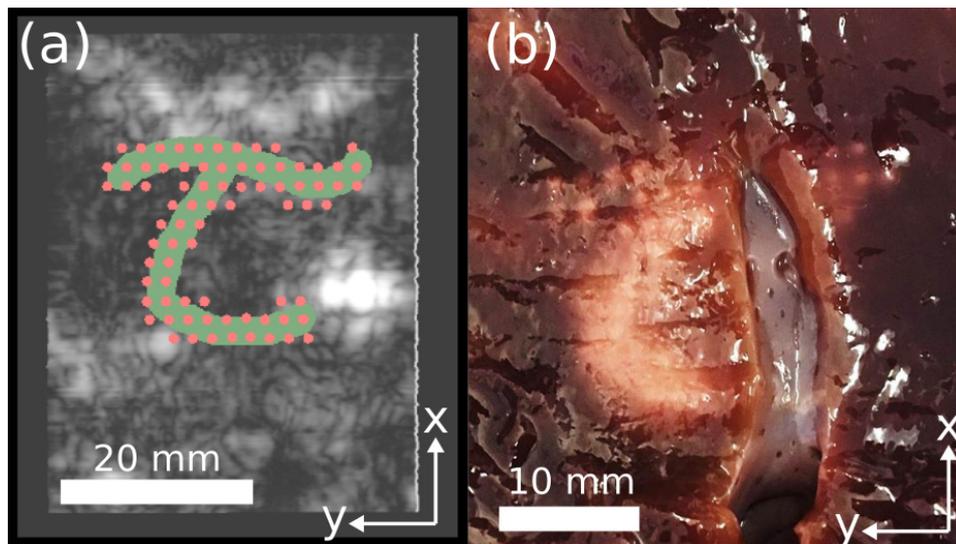


Figure 19. (a) Volume cible segmenté dans 3DSlicer et les points focaux associés. (b) Résultats du traitement HIFU complet dans l'échantillon de foie de génisse in vitro.

Dans un foie non perfusé les vaisseaux sanguins ne sont pas toujours aisément visibles. Dans cet exemple, le volume cible a été segmenté sur l'un d'eux, limitant de fait l'efficacité d'une partie du traitement.

On observe que pour la partie supérieure du tau les lésions thermiques sont spatialement limitées et reproduisent bien la position des points focaux telle que définie dans la planification du traitement. Dans la partie basse du tau la diffusion thermique a permis de générer une lésion visuellement homogène. D'autre part, en comparant la planification et les lésions ponctuelles, on remarque que la rangée supérieure de points focaux ainsi que les points les plus à gauche des premières lignes ne sont pas visibles. La rangée supérieure était la première à être traitée et les points à gauche sont les premiers de chaque ligne.

Ces observations mettent en avant qu'une planification de traitement impliquant des temps d'expositions HIFU identiques pour tous les points, est généralement trop approximative pour suivre des planifications complexes (trajectoires 2D, surface et volume 3D). Il apparaît assez classiquement que les premières expositions doivent être plus longues que les expositions suivantes qui bénéficient de la diffusion thermique des tirs précédents. Cet effet d'accumulation d'énergie est d'autant plus délétère que la planification recherchée s'affine. Ici, une correction de cet effet est particulièrement nécessaire pour la partie inférieure du tau, dans laquelle les rangées de points focaux sont plus courtes et donc l'apport en énergie thermique de la ligne précédente est plus importante.

## 5.1 Discussion

Les résultats en termes de thérapie sont certes discutables, puisqu'une partie de la zone cible n'a pas été ablatée, cependant la capacité de la plateforme à délivrer un traitement complet, à savoir : i) piloter les différents systèmes pour effectuer une reconstruction ultrasonore 3D, ii) générer une

planification du traitement automatique à partir d'un volume cible segmenté dans le volume précédemment reconstruit, iii) exécuter le traitement ainsi planifié, nous semble avoir été démontré. Un aspect de cette plateforme de navigation ultrasonore qui nous semble intéressant est sa modularité. En effet il a été possible de modifier assez rapidement les systèmes qu'elle pilotait pour pouvoir utiliser une sonde complémentent différente. Au total dans les travaux présentés dans ce document deux échographes différents ainsi que deux générateurs ont pu être pilotés avec succès par la plateforme robotique.

Dans le cadre de la plateforme telle que présentée dans ce document, le bras robotique répond à deux fonctions : déplacer la sonde et donner sa position dans l'espace en temps réel. Ces deux fonctions peuvent être réalisées par n'importe quel actionneur mécanique capable de donner en temps réel son état de déplacement. Typiquement un moteur électrique pas à pas est suffisant. Nous avons commencé à implémenter un contrôleur C++ compatible avec la plateforme, assurant le déplacement d'un transducteur dans l'espace, non pas avec le bras robot, mais avec trois moteurs électriques pas à pas. Ce contrôleur doit être intégré sur un système permettant de générer de la cavitation ultrasonore chez le petit animal. La plateforme permettrait alors de proposer une planification du traitement précise, en se basant sur la reconstruction ultrasonore 3D.

D'autre part, pour certaines applications il n'est pas nécessaire de disposer d'un actionneur mécanique, puisque dans certains cas une sonde de thérapie ultrasonore peut être amenée à être déplacée manuellement. Cependant, même dans ce cas, il peut être utile de tracker en temps réel la position d'une telle sonde, par exemple pour garder la trace d'un ensemble de points focaux qui auraient été positionnés manuellement et s'assurer ainsi de leur positionnement contigu. Il existe de tels systèmes de tracking nativement compatibles avec Plus Toolkit, citons par exemple les systèmes de tracking optique et magnétique produit par NDI (Northern Digital Inc., Canada). Pour des travaux également non présentés dans ce document, ces systèmes ont été connectés à Plus Toolkit et un module C++ a été implémenté dans 3DSlicer pour pouvoir garder en mémoire un ensemble de positions dans l'espace de la sonde, dans le but d'aider à l'exécution manuelle d'un traitement HIFU où la position de chaque point focal était enregistrée pour s'assurer de créer une lésion continue.

# Conclusion

Grâce à leur capacité à focaliser l'énergie et à induire localement une ablation des tissus, les procédures HIFU présentent un intérêt indéniable pour le traitement de nombreuses pathologies. Aussi, de plus en plus de dispositifs de traitement HIFU atteignent le stade d'une utilisation clinique. En 2019 plusieurs milliers de patients ont bénéficié de ce genre de thérapie, principalement pour des indications de fibrome utérin et de cancer de la prostate.

Dans l'arsenal des traitements curatifs actuellement disponibles pour le traitement du cancer primaire du foie, les traitements par ablation thermique par voie interstitielle offrent l'avantage d'être des procédures mini-invasives. Cependant ces méthodes présentent un certain nombre de limitations. Ainsi, elles ne peuvent pas moduler localement le dépôt d'énergie, en fonction de la forme de la zone à ablater, ce qui peut entraîner dans certains cas l'ablation thermique d'un volume important de tissus non tumoraux. Ce surtraitement est d'autant plus problématique que le CHC se développe principalement sur un foie cirrhotique aux fonctions altérées, qu'il convient de préserver au maximum. Grâce à leur capacité à focaliser l'énergie, les ultrasons thérapeutiques présentent un intérêt théorique certain pour répondre aux limites de conformation des traitements générés par les méthodes interstitielles actuelles.

Néanmoins, la nature interstitielle des sondes, induit des contraintes fortes lors de leur conception. En particulier, les contraintes médicales imposent des dimensions très faibles, qui entrent en conflits avec les contraintes techniques associées à la fabrication d'un transducteur miniature de puissance capable de focalisation dynamique. Aux regards des caractéristiques des sondes interstitielles présentées dans la littérature scientifique, nous nous sommes efforcés de proposer un design de transducteur miniature multiéléments qui prennent en compte à la fois le besoin de générer un champ focalisé, tout en conservant des caractéristiques jugées raisonnables au vu du savoir-faire actuel des constructeurs de transducteurs ultrasonores.

Lors d'un traitement HIFU, le champ acoustique étant focalisé, le traitement d'un volume tumoral complet impose le déplacement du point focal selon une stratégie particulière. Différentes méthodes de planification du traitement associées à un prototype de sonde basé sur un design existant ont été évaluées à l'aide de la simulation numérique. Toutes ont présenté des performances comparables tant en terme de conformation du traitement que de temps de traitement total. La capacité de focalisation des ultrasons est apparue suffisante en elle-même pour assurer un traitement conformationnel. Ce constat semble d'autant plus marqué que l'on s'est intéressé à des lésions thermiques atteignant des rayons de traitement en limite de performances de la sonde. En effet, cela implique des temps de tir HIFU assez longs, augmentant de fait le rôle de la diffusion thermique qui tend à lisser la forme de la zone ablatée. La justesse des modèles de simulation numérique est néanmoins discutable, puisqu'ils peuvent être éloignés des

caractéristiques des tissus biologiques réels. Entre autre, les hétérogénéités, les réflexions et les phénomènes non linéaires n'étaient pas pris en compte dans ces études numériques. Toutefois, l'expérience accumulée ces dernières décennies dans l'utilisation d'outils de modélisations HIFU et dans leur réajustement à posteriori à l'aide des observations expérimentales, confirme leur intérêt à minima pour anticiper certaines tendances.

Pour définir précisément la zone à ablater dans l'optique d'obtenir un traitement conformationnel, la planification du traitement HIFU se base sur l'imagerie médicale. Une plateforme de navigation ultrasonore assistée par la robotique a permis de piloter les prototypes de sondes interstitielles en mode imagerie et de reconstruire des volumes ultrasonores 3D utilisés pour le planning du traitement HIFU. Cette méthode a permis de disposer de volumes d'imagerie 3D, nécessaires pour une planification HIFU complexe, sans avoir besoin d'utiliser des méthodes d'imagerie lourdes comme l'IRM ou la TDM. Les capacités d'imagerie des prototypes se sont révélées très satisfaisantes et la méthode de reconstruction 3D a permis de réaliser des plannings de traitement automatiques sur des fantômes de tumeurs insérés dans des échantillons in vitro de foie de génisse. En revanche, en l'état actuel du design de la sonde, cette dernière n'a pas pu atteindre ses spécifications en termes d'intensité acoustique. L'approche interstitielle est intrinsèquement intéressante car elle permet de positionner les sources acoustiques au plus proche de la zone à traiter. Cette caractéristique permet d'éviter les problématiques de cohérence de phase, que peuvent rencontrer les systèmes HIFU extracorporels, lorsqu'une couche importante de tissus hétérogènes doit être traversée pour atteindre le point focal. Cependant, la miniaturisation des transducteurs nécessaire à cette approche, implique des contraintes de fabrication importantes.

Les points qui nous semblent donc importants à prendre en considération et à développer pour de futurs développements dans le domaine des HIFU interstitiels, concernent les caractéristiques des transducteurs miniatures de puissance et le savoir-faire relatif à leur fabrication. Leur fiabilité et leur robustesse lorsqu'ils génèrent des niveaux de puissance acoustique compatibles avec la création de lésions thermiques est une condition sine qua non à leur emploi. Les transducteurs de type CMUT constituent un domaine de recherche nouveau associé à la technologie des transducteurs ultrasonores. Ce domaine est encore balbutiant en ce qui concerne la capacité de tels transducteurs à générer des ultrasons de haute intensité, mais offre potentiellement de nouvelles perspectives pour la miniaturisation. Il convient néanmoins de garder à l'esprit que quelle que soit la technologie à l'œuvre, les lois de la physique rendent de fait complexe la réalisation de dispositifs de puissance miniatures.

Un point positif de ces travaux est selon nous la plateforme de navigation US assistée par la robotique développée en partie autour de logiciels libres. Développée à l'origine uniquement pour le pilotage des prototypes de sondes interstitielles, elle nous semble présenter potentiellement un intérêt comme outil de recherche pour des projets de traitement HIFU guidé par ultrasons. La

pluralité des systèmes d'imagerie et de tracking spatiale compatibles ainsi que la possibilité de développer des modules spécifiques lui confère une modularité intéressante. De façon générale, de nombreux domaines technologiques relativement récents et en tout état de cause, en constante évolution, tels que la robotique, la simulation numérique, les techniques d'imagerie etc. sont à même de proposer des solutions permettant le développement de la chirurgie mini invasive. L'étude des avancées technologiques et scientifiques associées à ces domaines et leur synergie possible avec les ultrasons thérapeutiques, constitue sans doute un domaine de recherche capable d'améliorer la prise en charge de nombreuses pathologies.

# Bibliographie

- [1] K. Si-Tayeb, F. P. Lemaigre, and S. A. Duncan, "Organogenesis and Development of the Liver," *Dev. Cell*, vol. 18, no. 2, pp. 175–189, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.devcel.2010.01.011.
- [2] Couinaud C., *Le foie : études anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson & Cie, 1957.
- [3] J. Blanc *et al.*, "« Carcinome hépatocellulaire » Thésaurus National de Cancérologie Digestive," Mar. 2019. <http://www.tncd.org>.
- [4] J.-C. Trinchet, A. Alperovitch, P. Bedossa, F. Degos, P. Hainaut, and B. V. Beers, "Épidémiologie, prévention, dépistage et diagnostic du carcinome hépatocellulaire," *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 96, no. 1, pp. 035–043, Jan. 2009, doi: 10.1684/bdc.2009.0791.
- [5] L. Gex, C. Bernard, and L. Spahr, "Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey," *Rev. Médicale Suisse*, vol. 6, pp. 1803–1808, Sep. 2010.
- [6] C. G. Child and J. G. Turcotte, "The liver and Portal Hypertension," *Saunders Phila.*, pp. 50–64, 1964.
- [7] R. N. H. Pugh, I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson, M. C. Pietroni, and R. Williams, "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices," *Br. J. Surg.*, vol. 60, no. 8, pp. 646–649, Aug. 1973, doi: 10.1002/bjs.1800600817.
- [8] C. Duvoux, "Transplantation et carcinome hépatocellulaire," p. 8, 2016.
- [9] M.-S. Chen *et al.*, "A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma:," *Ann. Surg.*, vol. 243, no. 3, pp. 321–328, Mar. 2006, doi: 10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8.
- [10] G.-A. Kim *et al.*, "Radiofrequency ablation as an alternative to hepatic resection for single small hepatocellular carcinomas: Radiofrequency ablation as an alternative to surgical resection of hepatocellular carcinoma," *Br. J. Surg.*, vol. 103, no. 1, pp. 126–135, Jan. 2016, doi: 10.1002/bjs.9960.
- [11] J. Song *et al.*, "Laparoscopic hepatectomy versus radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of single, small hepatocellular carcinomas," *Surg. Endosc.*, vol. 30, no. 10, pp. 4249–4257, Oct. 2016, doi: 10.1007/s00464-015-4737-1.
- [12] J. Huang *et al.*, "A Randomized Trial Comparing Radiofrequency Ablation and Surgical Resection for HCC Conforming to the Milan Criteria:," *Ann. Surg.*, vol. 252, no. 6, pp. 903–912, Dec. 2010, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181efc656.
- [13] S. Sartori, P. Tombesi, and F. Di Vece, "Radiofrequency, microwave, and laser ablation of liver tumors: time to move toward a tailored ablation technique?," *Hepatoma Res.*, vol. 1, no. 2, p. 52, 2015, doi: 10.4103/2394-5079.155697.
- [14] T. de Baere and F. Deschamps, "Treatment of hepatic and pulmonary metastases with radiofrequency," *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 95, no. 7–8, pp. 683–688, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.diii.2014.04.017.
- [15] R. Lencioni and L. Crocetti, "Radiofrequency Ablation of Liver Cancer," *Tech. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 10, no. 1, pp. 38–46, Mar. 2007, doi: 10.1053/j.tvir.2007.08.006.
- [16] G. D. Dodd *et al.*, "Minimally Invasive Treatment of Malignant Hepatic Tumors: At the Threshold of a Major Breakthrough," *RadioGraphics*, vol. 20, no. 1, pp. 9–27, Jan. 2000, doi: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja019.
- [17] H. W. Chen, E. C. H. Lai, Z. J. Zhen, W. Z. Cui, S. Liao, and W. Yee Lau, "Ultrasound-guided percutaneous cryotherapy of hepatocellular carcinoma," *Int. J. Surg.*, vol. 9, no. 2, pp. 188–191, 2011, doi: 10.1016/j.ijssu.2010.11.008.

- [18] T. de Baere and F. Deschamps, "New tumor ablation techniques for cancer treatment (microwave, electroporation)," *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 95, no. 7–8, pp. 677–682, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.diii.2014.04.001.
- [19] C. Kim, "Understanding the nuances of microwave ablation for more accurate post-treatment assessment," *Future Oncol.*, vol. 14, no. 17, pp. 1755–1764, Jul. 2018, doi: 10.2217/fon-2017-0736.
- [20] D. Sindram, R. Z. Swan, K. N. Lau, I. H. McKillop, D. A. Iannitti, and J. B. Martinie, "Real-time three-dimensional guided ultrasound targeting system for microwave ablation of liver tumours: a human pilot study," *HPB*, vol. 13, no. 3, pp. 185–191, Mar. 2011, doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00269.x.
- [21] A. L. Gough-Palmer and W. M. W. Gedroyc, "Laser ablation of hepatocellular carcinoma-A review," *World J. Gastroenterol.*, vol. 14, no. 47, p. 7170, 2008, doi: 10.3748/wjg.14.7170.
- [22] Th. J. Vogl, R. Straub, S. Zangos, M. G. Mack, and K. Eichler, "MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver tumours: experimental and clinical data," *Int. J. Hyperthermia*, vol. 20, no. 7, pp. 713–724, Nov. 2004, doi: 10.1080/02656730400007212.
- [23] C. M. Pacella *et al.*, "Laser Thermal Ablation in the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma: Results in 74 Patients," *Radiology*, vol. 221, no. 3, pp. 712–720, Dec. 2001, doi: 10.1148/radiol.2213001501.
- [24] T. Mala, "Cryoablation of liver tumours – a review of mechanisms, techniques and clinical outcome," *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.*, vol. 15, no. 1, pp. 9–17, Jan. 2006, doi: 10.1080/13645700500468268.
- [25] F. Izzo, "Other Thermal Ablation Techniques: Microwave and Interstitial Laser Ablation of Liver Tumors," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 10, no. 5, pp. 491–497, Jun. 2003, doi: 10.1245/ASO.2003.07.016.
- [26] P. Hasgall *et al.*, "'IT'IS Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues', Version 4.0, DOI: 10.13099/VIP21000-04-0," May 15, 2018. itis.swiss/database.
- [27] A. Carpentier *et al.*, "Real-time Magnetic Resonance-guided Laser Thermal Therapy for Focal Metastatic Brain Tumors," *Oper. Neurosurg.*, vol. 63, no. suppl\_1, pp. ONS21–ONS29, Jul. 2008, doi: 10.1227/01.NEU.0000311254.63848.72.
- [28] R. E. Berg, "Acoustics," *Encyclopædia Britannica*, Aug. 20, 2019. <https://www.britannica.com/science/acoustics>.
- [29] R. W. Wood and A. L. Loomis, "XXXVIII. *The physical and biological effects of high-frequency sound-waves of great intensity*," *Lond. Edinb. Dublin Philos. Mag. J. Sci.*, vol. 4, no. 22, pp. 417–436, Sep. 1927, doi: 10.1080/14786440908564348.
- [30] J. G. Lynn, R. L. Zwemer, and A. J. Chick, "The Biological Application Of Focused Ultrasonics Waves," *Science*, vol. 96, no. 2483, pp. 119–120, Jul. 1942, doi: 10.1126/science.96.2483.119.
- [31] W. J. Fry, "Ultrasound in Neurology," *Neurology*, vol. 6, pp. 693–704, 1956.
- [32] W. J. Fry, W. H. Mosberg, J. W. Barnard, and F. J. Fry, "Production of Focal Destructive Lesions in the Central Nervous System With Ultrasound," *J. Neurosurg.*, vol. 11, no. 5, pp. 471–478, Sep. 1954, doi: 10.3171/jns.1954.11.5.0471.
- [33] J. Jagannathan *et al.*, "HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND SURGERY OF THE BRAIN," *Neurosurgery*, vol. 64, no. 2, pp. 201–211, Feb. 2009, doi: 10.1227/01.NEU.0000336766.18197.8E.
- [34] A. J. Coleman and J. E. Saunders, "A review of the physical properties and biological effects of the high amplitude acoustic fields used in extracorporeal lithotripsy," p. 15.

- [35] W. W. Roberts, "Development and translation of histotripsy: current status and future directions," *Curr. Opin. Urol.*, vol. 24, no. 1, pp. 104–110, Jan. 2014, doi: 10.1097/MOU.0000000000000001.
- [36] A. Burgess and K. Hynynen, "Drug delivery across the blood–brain barrier using focused ultrasound," *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 11, no. 5, pp. 711–721, May 2014, doi: 10.1517/17425247.2014.897693.
- [37] W. G. Pitt, G. A. Hussein, and B. J. Staples, "Ultrasonic drug delivery – a general review," *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 1, no. 1, pp. 37–56, Nov. 2004, doi: 10.1517/17425247.1.1.37.
- [38] F. A. Duck, *Physical properties of tissue: a comprehensive reference book.*, London: Academic Press. 1990.
- [39] W. M. Haynes, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 97th ed. CRC Press/Taylor and Francis, 2016.
- [40] H. H. Pennes, "Analysis of Tissue and Arterid Blood Temperatwes," *J. Appl. Physiol.*, vol. 1, no. 2, pp. 93–122, Aug. 1948, doi: 10.1152/jappl.1948.1.2.93.
- [41] S. A. Sapareto and W. C. Dewey, "Thermal dose determination in cancer therapy," *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 10, no. 6, pp. 787–800, Apr. 1984, doi: 10.1016/0360-3016(84)90379-1.
- [42] M. R. Bailey, V. A. Khokhlova, O. A. Sapozhnikov, S. G. Kargl, and L. A. Crum, "Physical mechanisms of the therapeutic effect of ultrasound (a review)," *Acoust. Phys.*, vol. 49, no. 4, pp. 369–388, Jul. 2003, doi: 10.1134/1.1591291.
- [43] C. Damianou and K. Hynynen, "The effect of various physical parameters on the size and shape of necrosed tissue volume during ultrasound surgery," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 95, no. 3, pp. 1641–1649, Mar. 1994, doi: 10.1121/1.408550.
- [44] N. J. McDannold, R. L. King, F. A. Jolesz, and K. H. Hynynen, "Usefulness of MR Imaging-Derived Thermometry and Dosimetry in Determining the Threshold for Tissue Damage Induced by Thermal Surgery in Rabbits," *Radiology*, vol. 216, no. 2, pp. 517–523, Aug. 2000, doi: 10.1148/radiology.216.2.r00au42517.
- [45] F. Wu *et al.*, "Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 30, no. 2, pp. 245–260, Feb. 2004, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.10.010.
- [46] D. Gianfelice, A. Khiat, M. Amara, A. Belblidia, and Y. Boulanger, "MR Imaging-guided Focused US Ablation of Breast Cancer: Histopathologic Assessment of Effectiveness—Initial Experience," *Radiology*, vol. 227, no. 3, pp. 849–855, Jun. 2003, doi: 10.1148/radiol.2281012163.
- [47] L. Guan and G. Xu, "Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities," *World J. Surg. Oncol.*, vol. 14, no. 1, p. 153, Dec. 2016, doi: 10.1186/s12957-016-0908-3.
- [48] W. J. Elias *et al.*, "A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor," *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 8, pp. 730–739, Aug. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1600159.
- [49] W. J. Elias *et al.*, "A Pilot Study of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor," *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 7, pp. 640–648, Aug. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1300962.
- [50] N. Lipsman *et al.*, "MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study," *Lancet Neurol.*, vol. 12, no. 5, pp. 462–468, May 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70048-6.
- [51] S. Monteith *et al.*, "Potential intracranial applications of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery: A review," *J. Neurosurg.*, vol. 118, no. 2, pp. 215–221, Feb. 2013, doi: 10.3171/2012.10.JNS12449.

- [52] F. M. Fennessy *et al.*, "Uterine Leiomyomas: MR Imaging–guided Focused Ultrasound Surgery—Results of Different Treatment Protocols <sup>1</sup>," *Radiology*, vol. 243, no. 3, pp. 885–893, Jun. 2007, doi: 10.1148/radiol.2433060267.
- [53] F. Aptel *et al.*, "Miniaturized High-Intensity Focused Ultrasound Device in Patients with Glaucoma: A Clinical Pilot Study," *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 52, no. 12, pp. 8747–8753, Nov. 2011, doi: 10.1167/iovs.11-8137.
- [54] A. Gelet *et al.*, "Transrectal High-Intensity Focused Ultrasound: Minimally Invasive Therapy of Localized Prostate Cancer," *J. Endourol.*, vol. 14, no. 6, pp. 519–528, Aug. 2000, doi: 10.1089/end.2000.14.519.
- [55] S. Crouzet *et al.*, "Whole-gland Ablation of Localized Prostate Cancer with High-intensity Focused Ultrasound: Oncologic Outcomes and Morbidity in 1002 Patients," *Eur. Urol.*, vol. 65, no. 5, pp. 907–914, May 2014, doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.039.
- [56] T. Uchida *et al.*, "Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: Eight-year experience," *Int. J. Urol.*, vol. 16, no. 11, pp. 881–886, Nov. 2009, doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02389.x.
- [57] J. Tavakkoli and N. T. Sanghvi, "Ultrasound-Guided HIFU and Thermal Ablation," in *Therapeutic Ultrasound Mechanisms to Applications*, 2011, pp. 137–159.
- [58] C. Lafon, D. Melodelima, R. Salomir, and J. Y. Chapelon, "Interstitial devices for minimally invasive thermal ablation by high-intensity ultrasound," *Int. J. Hyperthermia*, vol. 23, no. 2, pp. 153–163, Jan. 2007, doi: 10.1080/02656730601173029.
- [59] V. A. Salgaonkar and C. J. Diederich, "Catheter-based ultrasound technology for image-guided thermal therapy: Current technology and applications," *Int. J. Hyperthermia*, vol. 31, no. 2, pp. 203–215, Feb. 2015, doi: 10.3109/02656736.2015.1006269.
- [60] M. Rata *et al.*, "Endoluminal ultrasound applicator with an integrated RF coil for high-resolution magnetic resonance imaging-guided high-intensity contact ultrasound thermotherapy," *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 22, pp. 6549–6567, Nov. 2008, doi: 10.1088/0031-9155/53/22/017.
- [61] M. Kangasniemi *et al.*, "Multiplanar MR temperature-sensitive imaging of cerebral thermal treatment using interstitial ultrasound applicators in a canine model," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 16, no. 5, pp. 522–531, Nov. 2002, doi: 10.1002/jmri.10191.
- [62] E. Delabrousse *et al.*, "Percutaneous Sonographically Guided Interstitial US Ablation: Experimentation in an In Vivo Pig Liver Model," *J. Vasc. Interv. Radiol.*, vol. 19, no. 12, pp. 1749–1756, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.jvir.2008.09.018.
- [63] C. Lafon, Y. Theillère, F. Prat, A. Arefiev, J. Y. Chapelon, and D. Cathignol, "Development of an interstitial ultrasound applicator for endoscopic procedures: animal experimentation," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 26, no. 4, pp. 669–675, May 2000, doi: 10.1016/S0301-5629(99)00157-X.
- [64] R. Chopra *et al.*, "MR Imaging–controlled Transurethral Ultrasound Therapy for Conformal Treatment of Prostate Tissue: Initial Feasibility in Humans," *Radiology*, vol. 265, no. 1, pp. 303–313, Oct. 2012, doi: 10.1148/radiol.12112263.
- [65] D. Bonekamp *et al.*, "Twelve-month prostate volume reduction after MRI-guided transurethral ultrasound ablation of the prostate," *Eur. Radiol.*, vol. 29, no. 1, pp. 299–308, Jan. 2019, doi: 10.1007/s00330-018-5584-y.
- [66] N. R. Owen *et al.*, "In Vivo Evaluation of a Mechanically Oscillating Dual-Mode Applicator for Ultrasound Imaging and Thermal Ablation," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 1, pp. 80–92, Jan. 2010, doi: 10.1109/TBME.2009.2023994.

- [67] G. Bouchoux, C. Lafon, R. Berriet, J. Y. Chapelon, G. Fleury, and D. Cathignol, "Dual-Mode Ultrasound Transducer for Image-Guided Interstitial Thermal Therapy," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 34, no. 4, pp. 607–616, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.09.011.
- [68] M. S. Canney, F. Chavrier, S. Tsysar, J.-Y. Chapelon, C. Lafon, and A. Carpentier, "A multi-element interstitial ultrasound applicator for the thermal therapy of brain tumors," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 134, no. 2, pp. 1647–1655, Aug. 2013, doi: 10.1121/1.4812883.
- [69] T. D. Mast *et al.*, "Treatment of Rabbit Liver Cancer In Vivo Using Miniaturized Image-Ablate Ultrasound Arrays," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 37, no. 10, pp. 1609–1621, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.05.850.
- [70] I. R. S. Makin, T. D. Mast, W. Faidi, M. M. Runk, P. G. Barthe, and M. H. Slayton, "Miniaturized ultrasound arrays for interstitial ablation and imaging," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 31, no. 11, pp. 1539–1550, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2005.07.008.
- [71] W. Kwiecinski *et al.*, "Validation of an intracardiac ultrasonic therapy–imaging dual mode transducer," *IRBM*, vol. 36, no. 6, pp. 351–354, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.irbm.2015.04.002.
- [72] K. Hynynen, "MRigHIFU: A tool for image-guided therapeutics," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 34, no. 3, pp. 482–493, Sep. 2011, doi: 10.1002/jmri.22649.
- [73] J. I. Perez-Reggeti *et al.*, "High intensity focused ultrasound with Focal-One® device: Prostate-specific antigen impact and morbidity evaluation during the initial experience," *Actas Urol. Esp. Engl. Ed.*, vol. 40, no. 10, pp. 608–614, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.acuroe.2016.04.001.
- [74] S. Vaezy *et al.*, "Real-time visualization of high-intensity focused ultrasound treatment using ultrasound imaging," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 27, no. 1, pp. 33–42, Jan. 2001, doi: 10.1016/S0301-5629(00)00279-9.
- [75] R. M. Arthur, W. L. Straube, J. D. Starman, and E. G. Moros, "Noninvasive temperature estimation based on the energy of backscattered ultrasound," *Med. Phys.*, vol. 30, no. 6, pp. 1021–1029, May 2003, doi: 10.1118/1.1570373.
- [76] F. Kallel, R. J. Stafford, R. E. Price, R. Righetti, J. Ophir, and J. D. Hazle, "The feasibility of elastographic visualization of HIFU-induced thermal lesions in soft tissues," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 25, no. 4, pp. 641–647, May 1999, doi: 10.1016/S0301-5629(98)00184-7.
- [77] J. Civale *et al.*, "Calibration of Ultrasound Backscatter Temperature Imaging for High-Intensity Focused Ultrasound Treatment Planning," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 39, no. 9, pp. 1596–1612, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.04.001.
- [78] M. Salhab and R. Canelo, "An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis," *J. Cancer Res. Ther.*, vol. 7, no. 4, p. 463, 2011, doi: 10.4103/0973-1482.92023.
- [79] F. Izzo *et al.*, "Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update," *The Oncologist*, vol. 24, no. 10, Oct. 2019, doi: 10.1634/theoncologist.2018-0337.
- [80] Y. Minami and M. Kudo, "Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review," *Int. J. Hepatol.*, vol. 2011, pp. 1–9, 2011, doi: 10.4061/2011/104685.
- [81] A. Fedorov *et al.*, "3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 30, no. 9, pp. 1323–1341, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.mri.2012.05.001.
- [82] L. R. Dice, "Measures of the Amount of Ecologic Association Between Species," *Ecology*, vol. 26, no. 3, pp. 297–302, Jul. 1945, doi: 10.2307/1932409.
- [83] A. Lasso, T. Heffter, A. Rankin, C. Pinter, T. Ungi, and G. Fichtinger, "PLUS: Open-Source Toolkit for Ultrasound-Guided Intervention Systems," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 61, no. 10, pp. 2527–2537, Oct. 2014, doi: 10.1109/TBME.2014.2322864.

- [84] J. Tokuda *et al.*, "OpenIGTLink: an open network protocol for image-guided therapy environment," *Int. J. Med. Robot.*, vol. 5, no. 4, pp. 423–434, Dec. 2009, doi: 10.1002/rcs.274.
- [85] D. Scott *et al.*, "Development of an in vivo tumor-mimic model for learning radiofrequency ablation," *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 4, no. 6, pp. 620–625, Dec. 2000, doi: 10.1016/S1091-255X(00)80112-2.
- [86] W. A. N'Djin, D. Melodelima, H. Parmentier, S. Chesnais, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon, "Utility of a Tumor-Mimic Model for the Evaluation of the Accuracy of HIFU Treatments. Results of In Vitro Experiments in the Liver," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 34, no. 12, pp. 1934–1943, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.04.012.
- [87] W. A. N'Djin, D. Melodelima, H. Parmentier, M. Rivoire, and J. Y. Chapelon, "In vivo preclinical evaluation of the accuracy of toroidal-shaped HIFU treatments using a tumor-mimic model," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 8, pp. 2137–2154, Apr. 2010, doi: 10.1088/0031-9155/55/8/002.
- [88] R. Chopra *et al.*, "MRI-compatible transurethral ultrasound system for the treatment of localized prostate cancer using rotational control: MRI-guided transurethral ultrasound therapy," *Med. Phys.*, vol. 35, no. 4, pp. 1346–1357, Mar. 2008, doi: 10.1118/1.2841937.