



**HAL**  
open science

# Développement de solutions d'assistance robotique pour l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique par ultrasons focalisés

Gaëlle Thomas

► **To cite this version:**

Gaëlle Thomas. Développement de solutions d'assistance robotique pour l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique par ultrasons focalisés. Robotique [cs.RO]. Université de Strasbourg, 2021. Français. NNT : 2021STRAD043 . tel-03854394

**HAL Id: tel-03854394**

**<https://theses.hal.science/tel-03854394>**

Submitted on 15 Nov 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.

*ÉCOLE DOCTORALE MSII*

Laboratoire ICube (UMR 7357), CNRS – Université de Strasbourg

**THÈSE** présentée par :

**Gaëlle THOMAS**

soutenue le : 15 octobre 2021

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Robotique Médicale

**DÉVELOPPEMENT DE SOLUTIONS  
D'ASSISTANCE ROBOTIQUE POUR  
L'OUVERTURE DE LA BARRIÈRE  
HÉMATO-ENCÉPHALIQUE PAR  
ULTRASONS FOCALISÉS**

**THÈSE dirigée par :**

**M. VAPPOU Jonathan**

Chargé de Recherche, CNRS, Laboratoire ICube, Université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**M. CINQUIN Philippe**

Professeur des Universités, Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes

**M. VIEYRES Pierre**

Professeur des Universités, Laboratoire PRISME, Université d'Orléans

---

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

**M. PERNOT Mathieu**

Directeur de Recherche, INSERM, Physics for Medicine, Paris

**M. BARBÉ Laurent**

Ingénieur de Recherche, Laboratoire ICube, Université de Strasbourg

**M. NAGEOTTE Florent**

Maître de Conférence, Laboratoire ICube, Université de Strasbourg



# Résumé

---

L'ouverture de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) par Ultrasons Focalisés (UF) est une technique qui pourrait améliorer considérablement les effets thérapeutiques des médicaments dédiés aux maladies du cerveau comme les tumeurs ou les maladies neurodégénératives. En effet, en raison de sa trop grande sélectivité, la BHE est responsable de l'inefficacité de presque 100% des molécules pharmaceutiques visant les pathologies cérébrales. Si la recherche préclinique concernant l'ouverture de la BHE par UF est aujourd'hui forte d'une quinzaine d'années de résultats garantissant l'efficacité et la sécurité des mécanismes mis en jeu, sa transposition vers une application clinique est très récente. Plusieurs essais chez l'humain sont actuellement en cours, avec des solutions cliniques différentes. Dans ce travail de thèse, nous étudions une solution où le transducteur ultrasonore est positionné grâce à un manipulateur robotique guidé par neuronavigation. L'intérêt de la robotique dans ce contexte est de pouvoir traiter des zones cibles plus larges par la génération de trajectoires complexes adaptées aux contraintes acoustiques du problème. La méthode proposée permet de réaliser la planification d'un traitement personnalisé pour une anatomie de patient donnée. Le modèle de trajectoire de balayage élaboré permet théoriquement d'ouvrir la BHE sur des zones cibles étendues de l'ordre d'une dizaine de  $\text{cm}^2$ .

**Mots-clé** : Barrière Hémato-Encéphalique, Ultrasons Focalisés, assistance robotique, planification thérapeutique, génération de trajectoire



# Abstract

---

Blood-Brain Barrier (BBB) opening with Focused Ultrasound (FU) is a technique that could significantly improve drug delivery into the brain, especially for treating tumors and neurodegenerative diseases. As a natural selective frontier, the BBB prevents almost 100% of injected therapeutic agents to reach the brain cells. About fifteen years of preclinical studies have shown the efficiency and safety of using FU to open the BBB in order to facilitate bioavailability of drugs. Different devices are currently under clinical studies in order to evaluate the safety of this technique on the human model. The topic of this thesis is to introduce a new solution based on the use of a neuronavigation-guided robotic manipulator to perform BBB opening. The main interest of using robotics in this task is the possibility to target large volumes by generating complex trajectories which parameters are deduced from acoustic considerations. A planning method enabling to generate a patient-dedicated treatment was designed and tested. A sweeping trajectory generator was implemented and can theoretically induce BBB opening on a target surface of about ten cm<sup>2</sup>.

**Keywords** : Blood-Brain Barrier, Focused Ultrasound, robotic assistance, therapy planning, trajectory planning



# Remerciements

---

Je m'adresse en premier lieu à messieurs Philippe Cinquin, Professeur à l'Université de Grenoble, et Pierre Vieyres, Professeur à l'Université d'Orléans, qui ont accepté de faire partie du jury de cette thèse en tant que rapporteurs. Je vous remercie pour le temps que vous avez accordé à la lecture minutieuse de ce manuscrit. Je remercie également M. Mathieu Pernot, Directeur de Recherche à l'INSERM, pour avoir présidé ce jury en tant qu'examinateur. Merci à tous les trois pour votre intérêt pour le sujet ainsi que pour la grande pertinence de vos questions qui ont fait de la soutenance un moment d'échange scientifique des plus intéressants.

Ce travail est bien sûr le fruit de la collaboration de nombreuses personnes à qui je souhaite témoigner ma reconnaissance.

J'aimerais tout d'abord remercier Jonathan Vappou, directeur de cette thèse, ainsi que Laurent Barbé et Florent Nageotte, co-encadrants. Avec vos trois personnalités scientifiques et humaines complémentaires, vous avez su guider et enrichir ce travail avec justesse. Se forger un esprit critique, gagner en autonomie sur des sujets nouveaux, s'adapter à des situations imprévues, voilà des choses que j'ai apprises en travaillant avec vous.

Merci à Benoît Larrat, chercheur au laboratoire NeuroSpin et fondateur du projet 3BOPUS, pour m'avoir intégrée au sein du projet et m'avoir fait confiance pour poursuivre l'aventure dans son équipe, toujours avec un enthousiasme contagieux. J'en profite pour m'adresser aux personnes ayant participé au projet 3BOPUS, Pauline Agou, doctorante à NeuroSpin, François Berger, directeur de BrainTech Lab à Grenoble et partenaire clinique du projet, Erik Dumont, chef de l'entreprise Image Guided Therapy (IGT) à Bordeaux, Fabien Rabusseau, ingénieur à IGT, Michel Berg, Benjamin Maurin et Alexandre Durand, de l'entreprise strasbourgeoise Axilum Robotics. C'était un plaisir de travailler avec vous, et j'espère avoir de nouvelles occasions d'échanges et de débats toujours enrichissants. Un remerciement plus particulièrement à Benjamin et Alexandre pour leur soutien et accompagnement technique tout au long de la thèse sur la partie implémentation robotique. Je crois d'ailleurs me souvenir que, sans Benjamin, le projet de la thèse ne m'aurait probablement jamais rencontrée.

Préparer une thèse en biomédical c'est être aussi bien chercheuse que conférencière, développeuse, cheffe de projet, ou encore ingénieure en mécanique. J'ai heureusement pu compter sur l'aide de précieuses personnes comme Benoît Wach, ingénieur CNRS aux idées toujours lumineuses, et qui ne laisse jamais quelqu'un dans l'ignorance en mécanique, ainsi que François Geiskopf, maître de conférence à l'INSA de Strasbourg, qui a partagé un peu de son expertise en usinage et surtout de son temps pour toujours expliquer son travail.

Parmi les rencontres essentielles de ces presque quatre années strasbourgeoises, je ne peux oublier celle avec Julien Narboux et Basile Sauvage, chercheurs en informatique à l'UFR de Math-info, qui m'ont transmis leur enthousiasme pour l'informatique débranchée. Intégrée à la Cordée de la Réussite les Décodeuses d'Informatique, j'ai joué, échangé, et transmis durant de



nombreuses heures avec au total plus d'une centaine de collégien.nes. Cette expérience unique a confirmé mon goût pour la transmission et il me tarde de mettre en oeuvre mon propre projet de médiation.

Je quitte une belle équipe de jeunes chercheuses et chercheurs qui ont été mes ami.e.s de fortune et d'infortune tout au long de ce marathon mental. Kisoo, Arda, Anne, Loïc, Karine, Thibault, John, Ounay, Rafael, Jérémy, Valentin, Antoine, Mouna, Imane, Benjamin. Merci de m'avoir apporté de la joie, des vidéos TikTok, des petits souvenirs de voyage, des mlawis copieux, ou simplement une oreille attentive. Un clin d'œil particulier à Paolo, qui, avec la complicité de la CTS, n'est pas pour rien dans ma persistance à risquer l'aventure de la thèse.

J'achève avec émotion ces derniers paragraphes qui signent la fin d'une page de ma vie. Dans la marge, des traces de l'amour qui me lie pour toujours aux personnes qui me sont les plus chères. Durant presque dix années à écumer la France pour mes études, nos liens ont subi la distance. Mis à rude épreuve, élimés par de nombreuses tempêtes, parfois noués, les liens ont tenu bon, sont devenu élastiques. Indestructibles. Ma petite famille, toi qui est si petite mais si forte, je te rends aujourd'hui hommage. Des amitiés fondatrices de la banlieue parisienne à la banlieue strasbourgeoise (en passant par la Réunion), des odeurs flamandes synonymes d'un attachement éternel, des paysages kabyles aux couleurs de foyer. Une ferme bretonne au goût de voyage. Et trois petites flammes qui alimentent un feu que les étoiles envient. Presque toujours loin de moi, vous étiez pourtant si proches.



# Table des matières

---

<b>Résumé</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>Remerciements</b>	<b>7</b>
<b>Introduction</b>	<b>14</b>
<b>1 Définition de la problématique</b>	<b>18</b>
1.1 Contexte clinique . . . . .	20
1.1.1 Nature de la BHE . . . . .	20
1.1.2 Définition du besoin clinique . . . . .	20
1.1.3 Stratégies de délivrance de médicaments vers le SNC . . . . .	21
1.2 Ouverture de la BHE par Ultrasons Focalisés . . . . .	25
1.2.1 Principe . . . . .	25
1.2.2 Défis techniques . . . . .	32
1.2.3 Solutions cliniques existantes . . . . .	36
1.3 Positionnement de la thèse . . . . .	41
1.3.1 Vue globale du dispositif . . . . .	41
1.3.2 Déroulement de l'intervention . . . . .	43
1.3.3 Objectifs de la thèse . . . . .	44
<b>2 Conception du système de couplage acoustique</b>	<b>46</b>
2.1 Définitions et notations . . . . .	48
2.2 Premiers éléments de conception . . . . .	50
2.2.1 Analyse du besoin . . . . .	50
2.2.2 Recherche d'architecture . . . . .	52
2.2.3 Présentation de la solution étudiée . . . . .	55
2.3 Évaluation du volume couvert par le transducteur . . . . .	57
2.3.1 Discrétisation de l'espace immersible . . . . .	57
2.3.2 Méthode de positionnement du transducteur . . . . .	57
2.3.3 Résultat d'encombrement du transducteur . . . . .	59
2.4 Espace cérébral accessible avec une cuve cylindrique . . . . .	61
2.4.1 Méthode d'évaluation de l'accessibilité . . . . .	61
2.4.2 Premier résultat d'accessibilité . . . . .	62
2.4.3 Accessibilité étendue . . . . .	64
2.4.4 Résultat d'accessibilité étendue . . . . .	65
2.4.5 Discussion et conclusion quant à la cuve cylindrique . . . . .	66
2.5 Espace cérébral accessible avec une cuve cylindrique tronquée . . . . .	68

2.5.1	Présentation de l'architecture cylindrique tronquée . . . . .	68
2.5.2	Résultats d'accessibilité étendue pour la cuve tronquée . . . . .	69
2.5.3	Discussion et conclusion quant à la cuve cylindrique tronquée . . . . .	70
2.6	Premier prototype du système de couplage . . . . .	71
2.6.1	Modifications apportées . . . . .	71
2.6.2	Résultat . . . . .	71
2.7	Conclusion du chapitre 2 . . . . .	73
<b>3</b>	<b>Planification de l'ouverture de la BHE sur un point</b>	<b>75</b>
3.1	Définitions et notations . . . . .	78
3.2	Présentation du problème de planification . . . . .	81
3.2.1	Objectif de la planification . . . . .	81
3.2.2	Définition d'un plan d'insonification . . . . .	82
3.2.3	Installation du dispositif . . . . .	82
3.2.4	Analyse robotique de la tâche . . . . .	86
3.3	Méthode de planification . . . . .	87
3.3.1	Algorithme général . . . . .	87
3.3.2	Construction d'un plan d'insonification . . . . .	89
3.3.3	Vérification des contraintes . . . . .	92
3.3.4	Paramétrage de planification . . . . .	95
3.3.5	Chemins sans collision . . . . .	95
3.4	Résultats de planification . . . . .	99
3.4.1	Accessibilité d'un groupe de cibles . . . . .	99
3.4.2	Exemples de cartes de faisabilité . . . . .	102
3.4.3	Aide à la décision . . . . .	104
3.4.4	Conclusion . . . . .	104
3.5	Validation expérimentale . . . . .	106
3.5.1	Démarche globale . . . . .	106
3.5.2	Méthodes de recalage de la scène . . . . .	108
3.5.3	Résultats . . . . .	112
3.6	Conclusion du chapitre 3 . . . . .	117
<b>4</b>	<b>Trajectoires d'ouverture de la BHE</b>	<b>119</b>
4.1	Définitions et notations . . . . .	121
4.2	Objectif . . . . .	123
4.3	Formalisation du problème . . . . .	124
4.3.1	Du volume à la surface . . . . .	124
4.3.2	Définition de l'exposition . . . . .	124
4.3.3	Décroissance de la concentration de microbulles . . . . .	126
4.3.4	Résumé des différentes hypothèses . . . . .	127
4.4	Calcul de la trajectoire . . . . .	128
4.4.1	Cas d'une ligne droite (1D) . . . . .	128
4.4.2	Cas d'une bande de largeur R (1D vers 2D) . . . . .	131
4.4.3	Cas d'une surface rectangulaire (2D) . . . . .	137
4.4.4	Discussion sur les trajectoires de balayage . . . . .	143
4.5	Validation expérimentale . . . . .	144
4.5.1	Objectifs . . . . .	144
4.5.2	Dispositif expérimental . . . . .	144
4.5.3	Résultats . . . . .	146
4.6	Conclusion du chapitre 4 . . . . .	151

<b>Conclusions et perspectives de la thèse</b>	<b>153</b>
<b>Annexes</b>	<b>157</b>
A.1 Résultats d'accessibilité sans contrainte de cuve (chapitre 2)	159
A.2 Configurations robotiques du Modèle Géométrique Inverse de l'UR5 (chapitre 3)	160
A.3 Installations $\mathcal{I}_1$ à $\mathcal{I}_{16}$ (chapitre 3)	161
A.4 Calcul de l'orientation du transducteur avec $\vec{y}_T$ vertical vers le haut (chapitre 3)	162
A.5 Implémentation d'une méthode d'intégration de paramètres géométriques calibrés pour le robot UR5 (chapitre 3)	164
A.6 Taille de la tache focale en fonction du steering électronique (chapitre 3)	167
A.7 Résultats d'accessibilité pour 66 cibles (chapitre 3)	168
A.8 Cartes de faisabilité cible 12 (chapitre 3)	170
A.9 Cartes de faisabilité cible 1 (chapitre 3)	171
A.10 Cibles utilisées pour la validation (chapitre 3)	172
A.11 Trajectoire d'accélération entre les points I et O (chapitre 4)	173
A.12 Trajectoire de demi-tour entre les points A et B (chapitre 4)	174
A.13 Calcul de la faisabilité d'une trajectoire trapézoïdale (chapitre 4)	176
<b>Bibliographie</b>	<b>180</b>



# Introduction

---

Les maladies du cerveau, ou maladies du Système Nerveux Central (SNC), comptent parmi les plus grands défis médicaux et scientifiques de ces dernières décennies, avec un impact social et économique majeur. D'après DiLuca et Olesen [17], en 2010, 179 millions de personnes en Europe étaient touchées par une maladie du SNC, dont les coûts directs et indirects sont estimés à 800 milliards d'euros. Les maladies neurodégénératives, comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, les tumeurs cérébrales, dont la plus fréquente parmi les tumeurs malignes chez l'adulte est le glioblastome [66], et les maladies neuropsychiatriques, comme par exemple la dépression, sont autant de formes que peuvent prendre les pathologies cérébrales.

Bien que certaines de ces maladies puissent nécessiter une chirurgie (ablation d'une tumeur), la démarche thérapeutique inclut presque systématiquement un traitement médicamenteux, que ce soit pour soulager certains symptômes ou pour freiner la progression de la maladie. D'autre part, pour réaliser un diagnostic, certaines techniques d'imagerie requièrent l'utilisation d'un agent de contraste, afin de mettre en relief certains aspects de la pathologie. Dans les deux cas, thérapeutique et diagnostique, la molécule est injectée par voie intraveineuse dans la circulation sanguine et doit atteindre le tissu cérébral.

Malgré les avancées de la recherche pharmaceutique et de la bio-ingénierie, qui produisent des molécules dont l'efficacité peut être prouvée dans des conditions de laboratoire, la communauté scientifique internationale se heurte à la quasi-imperméabilité du tissu cérébral aux substances circulant dans le sang. Ce phénomène s'explique par la présence d'une frontière naturelle extrêmement sélective entre les vaisseaux sanguins qui alimentent le SNC et les cellules nerveuses qui le constituent, et qui sont les cibles des agents pharmaceutiques développés. Cette frontière, appelée Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), est constituée de protéines particulières qui maintiennent serrées et hermétiques les jonctions entre les cellules composant les parois des vaisseaux sanguins transitant par le SNC, ou cellules endothéliales.

Désignée par Pardridge [45] comme l'obstacle principal au développement des médicaments pour les pathologies du SNC, la BHE empêche le passage de plus 98 % des molécules thérapeutiques dites *petites*, c'est-à-dire avec une masse inférieure à 500 Da<sup>1</sup>, et de presque 100 % des molécules thérapeutiques dites *grandes* (plusieurs kDa). Les 2 % des petites molécules thérapeutiques pouvant traverser la BHE ne permettaient de soigner, en 2005, que quatre maladies du SNC, à savoir la dépression, la schizophrénie, les douleurs neuropathiques chroniques et l'épilepsie. Le reste des pathologies du SNC nécessitent des molécules complexes et lourdes, comme les anticorps (de la dizaine à la centaine de kDa), et sont donc bien souvent réfractaires aux traitements médicamenteux existants.

Depuis sa découverte au début du XX<sup>ème</sup> siècle par Ehrlich et Goldman, la BHE est étudiée par les neurologistes afin d'élaborer des stratégies de délivrance d'agent pharmaceutique de façon efficace et sécurisée. Dans le cadre du travail de thèse présenté dans ce document, la méthode

---

1. Le dalton (Da) est une unité utilisée en biochimie pour désigner la masse d'une molécule. 1 Da = masse d'un atome d'hydrogène. Masse typique des biomolécules : entre 20 Da et 100 kDa.

qui fera l'objet de l'ensemble des développements est celle de l'*ouverture* de la BHE, notée ensuite oBHE. Cette stratégie repose sur le fait que la structure protéique qui compose la BHE peut être temporairement rompue, et ce, de façon réversible.

Ce constat est notamment démontré dès 1979 sur des modèles canins [42], où l'injection d'une solution hypertonique (dont la concentration est supérieure à celle d'une cellule endothéliale) cause une rupture temporaire des jonctions protéiques de la BHE par un effet de pression osmotique, avec persistance de l'effet pendant moins d'une heure, après quoi la BHE retrouve son imperméabilité. Cette méthode a cependant l'inconvénient d'ouvrir la BHE sur l'ensemble du SNC, voire sur l'ensemble du corps, sans spécificité pour la zone cible. Pour certains agents thérapeutiques, la non-spécificité de la délivrance pourrait induire des effets secondaires si ceux-ci atteignent des zones du cerveau non souhaitables.

La technique des ultrasons focalisés (UF) appliquée à l'oBHE est une alternative beaucoup plus spécifique, notamment car elle permet d'induire des effets biophysiques sur une zone cible de l'ordre du  $\text{mm}^3$ . Cette technique a l'avantage notable de conserver l'intégrité des tissus traversés, et, pour l'application de l'oBHE en particulier, de ne nécessiter aucune incision du crâne, comparé à une injection directe à travers l'os. Le mécanisme qui sous-tend l'oBHE par UF repose sur la concentration d'énergie mécanique à l'endroit de convergence des ondes ultrasonores, appelé tache focale, conjointement réalisée avec l'injection de microbulles de gaz inerte dans la circulation sanguine. Lorsque les microbulles sont soumises au champ de pression ultrasonore, par un phénomène de cavitation, elles entrent en oscillation et induisent une contrainte mécanique suffisante pour rompre les jonctions protéiques des cellules endothéliales, et causer ainsi l'oBHE.

Au début des années 2000, l'équipe de Hynynen a mis en œuvre les premiers essais précliniques d'oBHE par UF avec injection de microbulles, et a ainsi démontré l'intérêt de cette technique pour délivrer des médicaments vers le SNC de façon ciblée et non-invasive [23][22]. Par la suite, de nombreux autres travaux ont investigué plus en détails les différents aspects de la technique, comme par exemple la dynamique d'ouverture et de fermeture [39] ou l'influence des différents paramètres acoustiques [40][8]. Une quinzaine d'années de recherche, résumée en partie dans la revue de Meng et al. publiée en 2019 [41], a permis de poser les fondements de protocoles précliniques d'insonification attestés sécurisés et efficaces.

Une première preuve de sécurité de l'oBHE par UF chez l'humain est apportée avec l'essai clinique présenté dans [34], pour des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. D'autres essais cliniques ont également permis de valider la sécurité de l'oBHE par UF pour des patients atteints de glioblastome [5][24][10], avec des dispositifs différents. À l'heure actuelle, les choix de conception des systèmes mis au point dans ces essais cliniques ne permettent d'ouvrir la BHE que sur de faibles volumes, inférieurs au  $\text{cm}^3$ , et principalement localisés dans des zones cérébrales prédéfinies compatibles avec la géométrie du transducteur<sup>2</sup>. Or les volumes cibles de l'oBHE, que ce soit dans le cas d'une tumeur ou d'une maladie neurodégénérative, peuvent théoriquement atteindre plusieurs  $\text{cm}^3$ , et n'ont pas de localisation particulière dans le cerveau. L'objectif du travail présenté dans cette thèse est de proposer une solution d'oBHE par UF non invasive permettant de répondre à cette problématique de ciblage volumique avec un accès à l'ensemble des régions cérébrales le plus étendu possible. Plusieurs aspects sont à considérer, et concernent en premier lieu les trajectoires à appliquer à la tache focale pour assurer une oBHE complète sur tout le volume cible. La tache focale étant un ellipsoïde de quelques  $\text{mm}^3$ , il est en effet nécessaire de la repositionner plusieurs fois pour couvrir un volume de plusieurs  $\text{cm}^3$ . La trajectoire ainsi réalisée sera désignée par le terme de *trajectoire de balayage*.

En raison de la taille de la tache focale, il apparaît peu réalisable d'effectuer une trajectoire de balayage en déplaçant manuellement le transducteur, tout en conservant une précision raisonnable, même avec l'aide d'un bras articulé passif. Il existe des architectures de transducteur

---

2. Le transducteur est l'appareil générant les UF.



ayant la capacité de déplacer la tache focale de façon électronique, ce qui pourrait constituer un moyen de réaliser des trajectoires de balayage. Cette solution technologique a cependant des limites physiques qui ont pour conséquence un espace de travail restreint, ne permettant pas d'atteindre toutes les régions cérébrales.

L'assistance robotique des gestes médicaux est un domaine de l'ingénierie biomédicale en plein essor, avec de nombreux avantages tels que le gain en précision et en répétabilité, l'automatisation de certaines tâches de positionnement par tracking optique, la possibilité de compensation de certains mouvements parasites ou encore l'utilisation de certains robots dans un mode collaboratif. La solution proposée dans cette thèse consiste à allier la science robotique aux connaissances actuelles en ultrasons thérapeutiques afin de concevoir et réaliser des trajectoires complexes adaptées à l'oBHE par UF de volumes cibles dans le cerveau.

Ce document présente les premières réflexions et réalisations visant à concrétiser cette solution robotique. Le premier chapitre précisera davantage le contexte médical évoqué dans cette introduction afin de positionner les objectifs de la thèse par rapport aux solutions cliniques existantes. Le deuxième chapitre présentera la démarche de conception d'un système de couplage acoustique permettant de réaliser des trajectoires de balayage dans un espace cérébral le plus grand possible. Le troisième chapitre détaillera la méthode de planification de l'oBHE par UF avec le système robotique proposé, dans un environnement en partie contraint par le système de couplage. Le quatrième et dernier chapitre posera les premières réflexions concernant la génération de trajectoires rendant possible l'oBHE sur une large zone cible.



# Définition de la problématique

---

Ce chapitre contextualise le travail de la thèse d'un point de vue clinique et positionne la stratégie proposée en regard des solutions technologiques existantes. Les principaux concepts qui sous-tendent le principe de l'ouverture de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) par Ultrasons Focalisés (UF) sont abordés sans toutefois approfondir les mécanismes biophysiques complexes des dernières recherches à ce sujet.

Les objectifs de la thèse y sont définis plus en détails et renvoient à chacun des trois prochains chapitres qui constituent ce document.

# Sommaire du chapitre 1

---

1.1	Contexte clinique . . . . .	20
1.1.1	Nature de la BHE . . . . .	20
1.1.2	Définition du besoin clinique . . . . .	20
1.1.3	Stratégies de délivrance de médicaments vers le SNC . . . . .	21
1.1.3.1	Contourner la BHE . . . . .	21
1.1.3.2	Traverser la BHE . . . . .	22
1.1.3.3	Ouvrir la BHE . . . . .	23
1.2	Ouverture de la BHE par Ultrasons Focalisés . . . . .	25
1.2.1	Principe . . . . .	25
1.2.1.1	Généralités . . . . .	25
1.2.1.2	Effets biophysiques des ultrasons . . . . .	27
1.2.1.3	Cavitation et BHE . . . . .	29
1.2.2	Défis techniques . . . . .	32
1.2.2.1	Barrière osseuse . . . . .	32
1.2.2.2	Couplage acoustique . . . . .	33
1.2.2.3	Repositionnement de la tache focale . . . . .	34
1.2.2.4	Décroissance des microbulles . . . . .	35
1.2.3	Solutions cliniques existantes . . . . .	36
1.2.3.1	Sans repositionnement . . . . .	36
1.2.3.2	Avec steering électronique . . . . .	37
1.2.3.3	Repositionnement manuel ou téléopéré . . . . .	38
1.2.3.4	Avec manipulateur robotisé . . . . .	40
1.3	Positionnement de la thèse . . . . .	41
1.3.1	Vue globale du dispositif . . . . .	41
1.3.2	Déroulement de l'intervention . . . . .	43
1.3.3	Objectifs de la thèse . . . . .	44

# 1.1 Contexte clinique

## 1.1.1 Nature de la BHE

Comme les autres organes du corps humain, le cerveau est alimenté en oxygène, nutriments, et autres biomolécules grâce au sang circulant dans le réseau vasculaire. Celui-ci est ramifié en vaisseaux dont le diamètre diminue jusqu'à atteindre moins de 10  $\mu\text{m}$ , qui est la taille des plus petits vaisseaux, les capillaires. C'est à l'échelle des capillaires que s'effectuent les échanges d'ions, d'eau et de biomolécules nécessaires au fonctionnement d'un organisme sain, par une complexe synchronisation de mécanismes physico-chimiques.

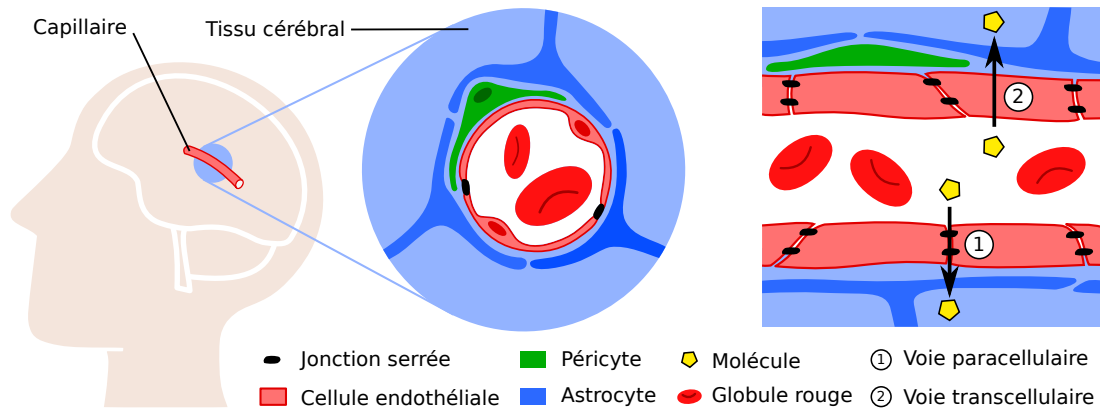


FIGURE 1.1 – La Barrière Hémato-Encéphalique est un complexe biologique protecteur perméable à très peu de molécules, par les voies paracellulaire ① et transcellulaire ②.

Les capillaires sont constitués de cellules endothéliales dont les jonctions intercellulaires sont plus ou moins relâchées selon l'organe traversé, induisant un contrôle plus ou moins fort des influx (du sang vers l'organe) et des efflux (de l'organe vers le sang). Dans le cas du cerveau, les cellules endothéliales (voir Figure 1.1) étant la voie d'accès principale aux tissus nerveux *via* les astrocytes et les péricytes, celles-ci sont hermétiquement jointes par des complexes protéiques appelés jonctions serrées, formant ainsi une barrière protectrice, ou Barrière Hémato-Encéphalique (BHE).

Les voies d'accès au cerveau par le sang sont donc extrêmement régulées. L'accès *paracellulaire*, entre deux cellules endothéliales voisines, est possible seulement pour les très petites molécules ( $< 100$  Da) hydrophiles qui peuvent traverser les jonctions serrées par diffusion en suivant leur gradient de concentration [45]. L'accès *transcellulaire*, à travers les cellules endothéliales, est possible pour les petites molécules ( $< 500$  Da) lipophiles, qui peuvent traverser la membrane des cellules endothéliales également par diffusion, ainsi que pour les molécules qui bénéficient d'un système de transport spécifique (transporteur protéique, transcytose), comme par exemple la molécule d'eau, le glucose ou encore l'insuline.

Pour résumer, hormis les ions ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,...), les gaz ( $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ,...), certaines protéines ou peptides (insuline, transferrine,...), des petites molécules comme le glucose et l'eau, la BHE est presque complètement hermétique aux autres molécules. Les agents pharmaceutiques qui peuvent emprunter la voie paracellulaire ou la voie transcellulaire représentent un pourcentage proche de seulement 2 % [45], rendant les stratégies médicamenteuses pour les maladies du Système Nerveux Central (SNC) très complexes à élaborer.

## 1.1.2 Définition du besoin clinique

La BHE est donc un obstacle important qui limite grandement l'efficacité des traitements des pathologies du SNC telles que les maladies neurodégénératives (maladies d'Alzheimer et de

Parkinson, tremblement essentiel) ou les tumeurs cérébrales (glioblastome). Ces maladies ont en commun leur grande complexité, avec des traitements reposant principalement sur l’ablation des zones pathologiques par chirurgie, avec peu de résultats durables, en particulier pour les tumeurs cérébrales. De nombreux agents thérapeutiques efficaces ont été développés pour freiner la progression de ces pathologies, et la thérapie consiste bien souvent à combiner la chirurgie avec l’administration d’un tel médicament. Les molécules thérapeutiques sont cependant très peu efficaces en raison du très faible pourcentage qui traverse la BHE. Une approche simple serait de compenser cette perte par l’injection d’une concentration beaucoup plus importante du médicament, mais il a été rapporté qu’une telle surdose peut causer des dommages importants, notamment par les molécules de chimiothérapie [63].

Une mobilisation importante de la recherche en neurologie a permis de mettre au point d’autres stratégies de délivrance de médicaments vers le SNC, afin de répondre au besoin clinique de traitement médicamenteux des pathologies citées. Le besoin clinique est défini sur plusieurs aspects : le volume et la forme de la zone de traitement, ou zone cible, et son exclusivité (tolérance en dehors de la zone ou non), sa localisation dans le cerveau, et les molécules thérapeutiques concernées. Dans le cadre des travaux de thèse présentés dans ce document, connaissant la variabilité des pathologies neurologiques concernées, la stratégie choisie doit idéalement permettre de :

1. couvrir une zone de traitement de forme quelconque et de plusieurs centimètres cubes, avec un ciblage exclusif (la zone cible et seulement la zone cible),
2. cibler potentiellement toute zone du cerveau,
3. faciliter le passage de toute molécule médicamenteuse destinée au traitement d’une pathologie du SNC (stratégie non spécifique à un médicament),
4. garantir la plus grande sécurité du patient (technique non-invasive et complètement réversible).

À ce jour, il n’existe pas de stratégie ou dispositif permettant de répondre à ce besoin clinique, et c’est l’objectif de la thèse que de proposer des solutions pour y répondre au mieux, en particulier par le biais de la technique des UF avec assistance robotique. L’intérêt de la robotique pour cette application sera notamment défendu tout au long de ce document. La partie suivante fait l’état des stratégies de délivrance de médicaments vers le SNC avant de positionner la technique des UF dans le contexte clinique actuel de l’ouverture de la BHE.

### 1.1.3 Stratégies de délivrance de médicaments vers le SNC

#### 1.1.3.1 Contourner la BHE

Cette stratégie consiste à contourner l’obstacle de la BHE en accédant au tissu cérébral par une voie différente de la circulation sanguine.

La voie intracrânienne est l’approche la plus invasive : à l’aide d’une aiguille, le médicament est injecté dans le tissu cérébral à travers l’os crânien lors d’une procédure chirurgicale. L’injection peut se faire directement dans le tissu fonctionnel du cerveau, ou *parenchyme* (injection intraparenchymale). C’est une méthode couramment utilisée en préclinique pour tester rapidement l’effet d’un médicament sur le SNC (voir Figure 1.2(a)). À cause du faible rayon de diffusion autour du point d’injection (quelques millimètres), son effet est très limité [45]. L’injection peut également se faire dans les zones où circule le Liquide Cérébro-Spinal (LCS) comme les ventricules (injection intraventriculaire) ou les méninges (injection intrathécale). Par convection dans le LCS puis diffusion, le médicament atteint le tissu nerveux avoisinant. L’implant Ommaya est une solution utilisée dans le cas d’injections ou de prélèvements répétés [21]. Il est composé d’un réservoir placé sous la peau (scalp) et d’un cathéter dans lequel circule le médicament (Figure

1.2(b)). Si les procédures peuvent varier, il n'en reste pas moins que l'injection intracrânienne est une chirurgie invasive et délicate, avec un haut risque d'infection et de déséquilibre de la pression intracrânienne, pour n'obtenir qu'un faible impact sur la propagation du médicament [45].

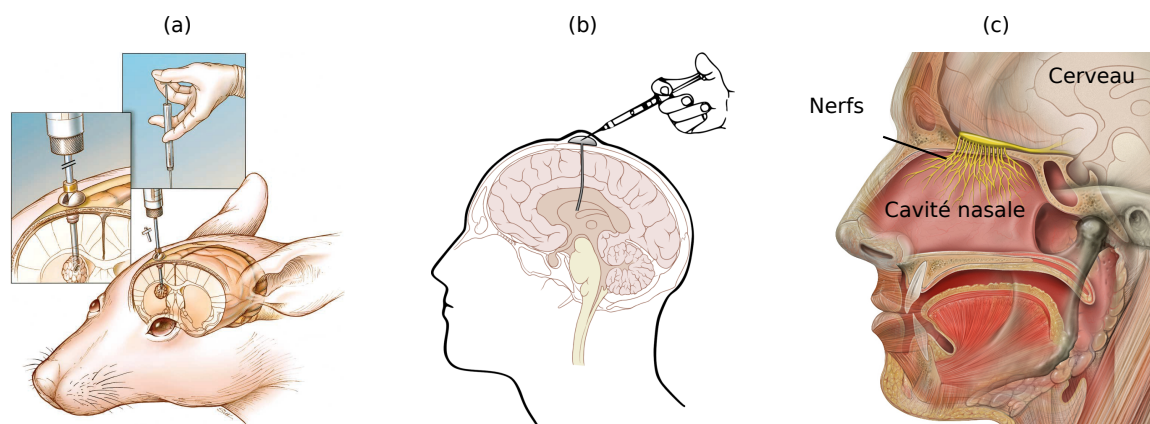


FIGURE 1.2 – (a) Injection intraventriculaire à travers la barrière osseuse (source : Huntsman Cancer Institute Jensen Lab). (b) Implant Ommaya (source : P. J. Lynch). (c) Voie reliant la cavité nasale au tissu cérébral (source : P. J. Lynch).

Une seconde voie exploite le lien entre le tissu cérébral et le nez. Les cellules olfactives, responsables de notre sens de l'odorat tapissent le plafond de la cavité nasale et sont connectées au cerveau par les nerfs olfactifs (Figure 1.2(c)). En rendant le médicament absorbable par la muqueuse nasale et en le vaporisant sous forme de spray, si sa taille est inférieure à 1000 Da, il est possible de le faire passer du nez au cerveau [59]. Bien que non-invasive, cette méthode présente l'inconvénient, en plus de l'impact sur l'odorat et la contre-indication dans le cas d'allergies, de ne pas cibler spécifiquement la zone où le médicament sera effectivement délivré. Les mécanismes de passage des molécules par cette voie sont encore peu compris et font l'objet d'études récentes [51].

### 1.1.3.2 Traverser la BHE

Comme présenté dans la partie 1.1.1, certaines molécules traversent naturellement la BHE via des chemins *transcellulaires*, c'est-à-dire à travers la membrane des cellules endothéliales. Ces chemins peuvent être exploités et adaptés au transport spécifique d'une molécule thérapeutique du sang vers le tissu cérébral. C'est un domaine très étudié de la pharmacologie du SNC, avec presque autant d'études que de molécules cibles [46], aussi ce paragraphe n'en donnera qu'un très bref aperçu (Figure 1.3).

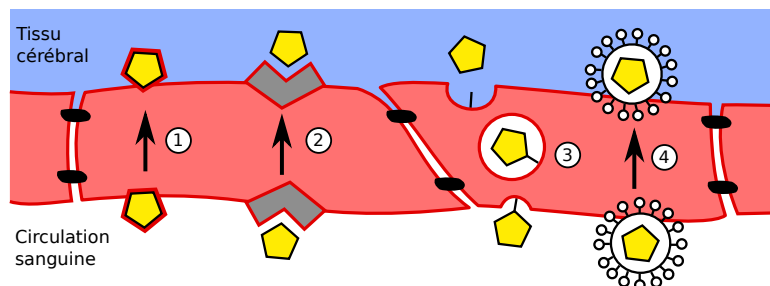


FIGURE 1.3 – Différentes voies transcellulaires exploitables pour une molécule. (1) Diffusion simple après lipophilisation. (2) Transporteur protéique spécifique. (3) Transcytose *via* un récepteur spécifique. (4) Transport *via* une nanoparticule.

Les méthodes concernées consistent à modifier la formule chimique du médicament afin de lui faire emprunter une des voies naturelles de passage (voir [16] et [68] pour les prochains paragraphes). Par exemple, rendre la molécule liposoluble (lipophilisation) lui permet de traverser par diffusion passive à travers la membrane cellulaire, composée d'une bicouche de phospholipides (Figure 1.3 ①). Cette méthode est très peu spécifique, car le passage du médicament est aussi facilité dans toutes les cellules du corps humain. Il est également possible d'utiliser la connaissance du système de transporteurs spécifiques afin de faire transporter la molécule par le système existant (Carrier-Mediated Transport) (Figure 1.3 ②). C'est le cas de la dopamine transformée en L-DOPA et transportée *via* le transporteur LAT1, pour traiter la maladie de Parkinson. Un autre mode de transport transcellulaire exploitable est la transcytose, un mécanisme d'invagination de la membrane cellulaire aboutissant à la formation d'une vésicule (Receptor-Mediated Transport) (Figure 1.3 ③). La voie des récepteurs à insuline en est un exemple. Enfin, une dernière méthode consiste à exploiter toutes ces voies de passage non pas en modifiant le médicament, mais en la liant à une nanoparticule qui, elle, possède les bonnes propriétés chimiques à sa surface pour traverser (Figure 1.3 ④). Ces outils nanométriques sont aujourd'hui d'une très grande diversité, avec des matériaux aussi bien d'origine biologique (liposomes), qu'inorganique (métaux), ou synthétisés sous forme de polymères (carbone) [15]. Cet ensemble de méthodes, dites *pro-médicament*, implique d'adapter chaque molécule cible à un type de transport, ce qui nécessite de longs et coûteux processus de validation afin de garantir l'efficacité, la spécificité et la sécurité du traitement. Une approche différente est abordée dans la partie suivante.

### 1.1.3.3 Ouvrir la BHE

Une des particularités des capillaires du cerveau réside dans l'absence d'espace libre entre les cellules endothéliales qui les constituent, maintenues hermétiquement jointes par les jonctions serrées. Une stratégie pour faciliter le passage des médicaments est de rompre temporairement ces jonctions serrées en y exerçant une contrainte mécanique suffisante, avant d'injecter le médicament. Cette voie fait notamment l'économie de complexes modifications des molécules thérapeutiques et peut potentiellement s'adresser à tout type d'agent thérapeutique.

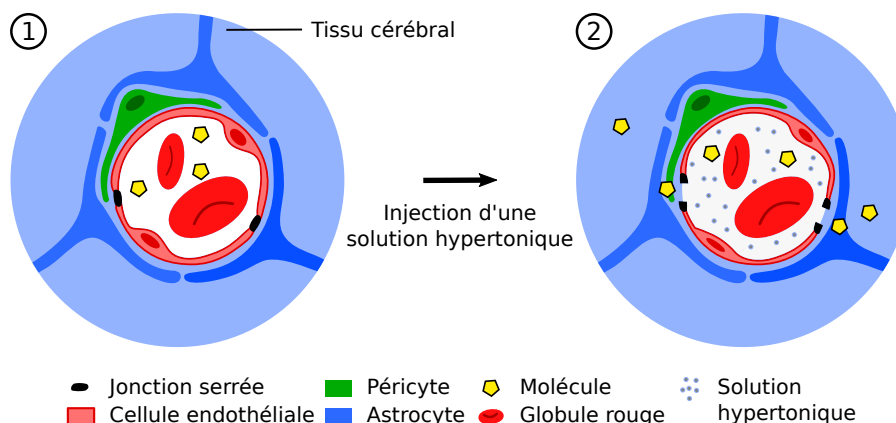


FIGURE 1.4 – Ouverture de la BHE par injection d'une solution hypertonique.

La contrainte mécanique peut être générée par un effet d'osmose. Il s'agit d'un phénomène de mouvement d'eau à travers une membrane en raison d'une différence de concentration entre les deux compartiments. En induisant un déséquilibre de concentration assez fort au sein de la cellule endothéliale, le flux généré peut temporairement écarter les jonctions serrées afin de rétablir l'équilibre des concentrations. Le mannitol est une solution hypertonique, c'est-à-dire dont la concentration est plus élevée que la concentration intracellulaire normale. En



l'injectant dans la circulation sanguine, le mannitol crée le déséquilibre osmotique permettant l'ouverture temporaire de la BHE (Figure 1.4) [63]. Les critiques adressées à cette technique concernent surtout l'impossibilité de cibler une zone précise (la BHE est ouverte sur l'ensemble du cerveau), la trop rapide refermeture (environ 10 minutes selon [4]) et le risque de surpression intracrânienne.

Une autre approche pour exercer une contrainte mécanique sur les jonctions serrées est d'utiliser la technologie des UF combinés à l'injection de microbulles de gaz inerte. Les UF permettent de concentrer de l'énergie mécanique sur une zone de l'ordre du millimètre cube, sans nécessiter de chirurgie. Les microbulles injectées dans la circulation sanguine, lorsqu'elles sont exposées au champ de pression ultrasonore, peuvent atteindre un régime d'oscillation particulier qui induit une force suffisante pour rompre les liaisons protéiques et ainsi ouvrir temporairement la BHE. Ainsi, en plus d'être non invasive et indépendante de la conception de la molécule, cette méthode permet un ciblage précis de la zone où délivrer le médicament, et ceci sur l'ensemble du cerveau. Du point de vue du besoin clinique défini précédemment, cette technique est très prometteuse, et elle fait l'objet de la partie suivante.

## 1.2 Ouverture de la BHE par Ultrasons Focalisés

Les UF constituent aujourd'hui une sérieuse alternative aux procédures médicales invasives comme la chirurgie, car ils ne nécessitent pas d'incision. Pour des applications dans le cerveau, des opérations d'ablation de tissu peuvent par exemple être réalisées tout en conservant l'intégrité du crâne. Cette technique est aujourd'hui approuvée comme méthode de traitement pour certaines applications médicales, notamment en oncologie (ablation de tumeurs), en neurologie (ablation de tissus pathologiques) ou encore en néphrologie (destruction de calculs rénaux). Un paramétrage acoustique spécifique permet d'aboutir à des effets biophysiques particuliers sur le tissu cible, principalement d'ordre thermique et mécanique.

Depuis plusieurs décennies, l'oBHE par UF fait l'objet de recherche préclinique et plus récemment clinique. Cette partie détaille son principe de fonctionnement ainsi que les défis techniques qui en découlent, avant de présenter les différentes approches cliniques existantes pour la mettre en pratique.

### 1.2.1 Principe

#### 1.2.1.1 Généralités

Une onde sonore est une perturbation mécanique qui se propage dans la matière par une alternance d'effets de dilatation et de compression (Figure 1.5). Elle est principalement caractérisée par une fréquence  $f$  (l'inverse de la période  $T$ ), une amplitude de pression  $P_0$ , et une vitesse de propagation  $c = \lambda f$ , avec  $\lambda$  la longueur d'onde. Le domaine des ultrasons est communément défini au-delà de la limite de l'audible par l'oreille humaine, c'est-à-dire avec une fréquence de propagation supérieure à 20 kHz.

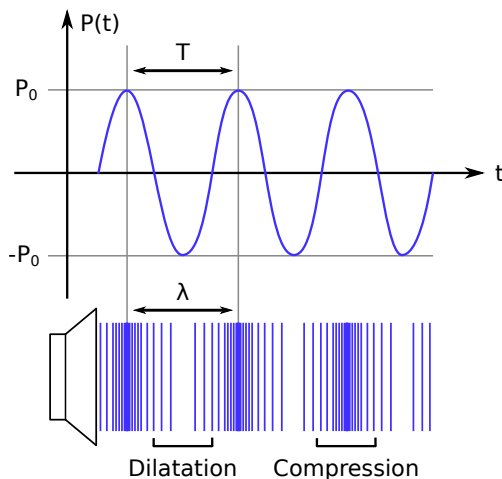


FIGURE 1.5 – Une onde sonore est la propagation de proche en proche d'une contrainte mécanique dans la matière.

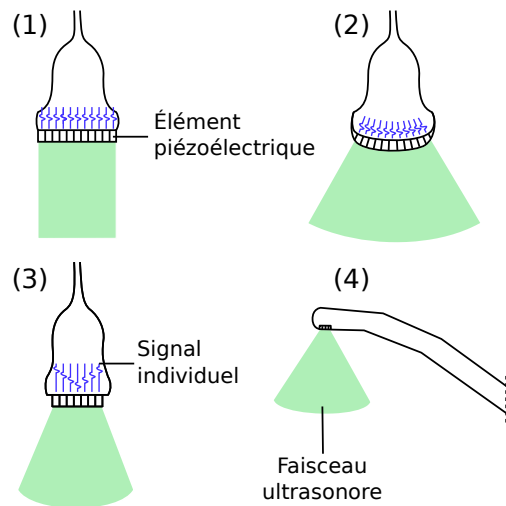


FIGURE 1.6 – Exemples d'architecture de transducteurs multi-éléments sans commande de phases (1 et 2) ou avec (3 et 4), pour l'imagerie ultrasonore.

La recherche concernant les ultrasons et leurs applications débute dans les années 1880, où Pierre et Jacques Curie découvrent l'effet piézoélectrique dans un morceau de quartz. Soumis à une pression mécanique, le cristal présente une polarisation électrique, et inversement, s'il est soumis à une différence de potentiel, son volume présente une compression ou une dilatation. Ainsi, en appliquant une tension périodique de fréquence  $f$  à un matériau piézoélectrique, celui-ci vibrera à la même fréquence, générant une onde sonore mécanique se propageant de proche en proche. Cette découverte a rendu possible la fabrication de générateurs d'ultrasons, ou *transducteurs*, à partir d'éléments piézoélectriques reposant sur ce principe. Aujourd'hui,

la plupart des transducteurs sont fabriqués à partir d'éléments de PZT, ou Plomb Zirconate-Titanate, un type de céramique aux propriétés piézoélectriques.

Il existe plusieurs types de transducteurs médicaux, chacun adapté à un besoin particulier. Deux principaux domaines d'application sont concernés : le diagnostic et le thérapeutique. Dans le cas du diagnostic, ou imagerie, le transducteur émet et reçoit l'onde mécanique de manière à discriminer les tissus selon le signal obtenu après interaction avec les différentes couches de la matière. Les transducteurs dédiés au diagnostic comportent souvent plusieurs éléments piézoélectriques dont l'arrangement géométrique et la quantité distingueront les usages (profondeur des tissus à imager). L'intérêt d'un transducteur multi-éléments est notamment d'augmenter le champ de vision, mais aussi, dans le cas d'un transducteur à commande de phases, d'ajuster la géométrie du faisceau ultrasonore de façon électronique par déphasage temporel (voir Figure 1.6). De très faible intensité, les ondes acoustiques générées pour l'imagerie n'ont en théorie aucun effet sur les tissus.

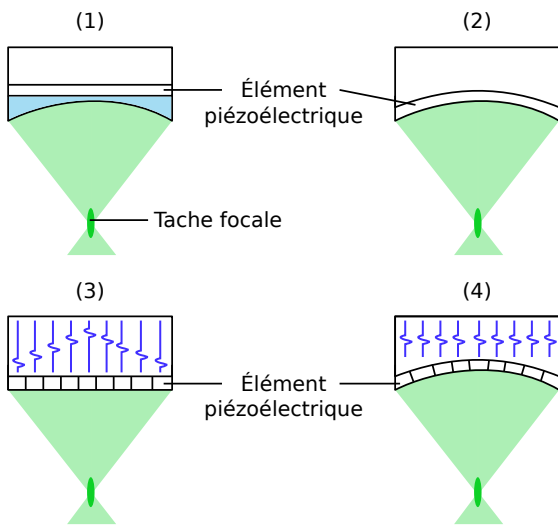


FIGURE 1.7 – Méthodes de focalisation du faisceau ultrasonore avec un seul élément piézoélectrique (1 et 2) ou plusieurs (3 et 4).

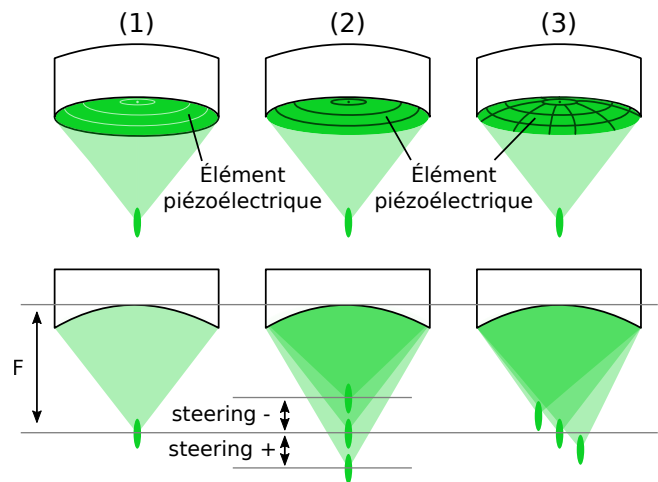


FIGURE 1.8 – Transducteur à distance focale (1) fixe (mono-élément), (2) modifiable selon la profondeur, (3) modifiable en 3D.

Les transducteurs dédiés à la thérapie opèrent à des intensités plus élevées car l'objectif est d'induire des effets biophysiques sur les tissus. De même que pour le domaine diagnostique, la géométrie du faisceau ultrasonore peut être ajustée en optimisant le nombre et la disposition des éléments piézoélectriques. Pour obtenir une haute intensité concentrée sur une zone précise, le faisceau ultrasonore est bien souvent *focalisé* sur un volume appelé *tache focale*, un ellipsoïde de quelques  $\text{mm}^3$ . La focalisation peut être réalisée grâce à une lentille, à un élément piézoélectrique de forme concave, ou à l'utilisation de plusieurs éléments piézoélectriques, en commande de phase ou non (voir Figure 1.7). L'avantage d'utiliser plusieurs éléments piézoélectriques répartis de façon concave (cas (4) de la Figure 1.7) est la possibilité de modifier la position de la tache focale grâce à la commande de phase. Cette technique est appelée le *steering électronique*. Le *steering électronique* permet de modifier la *distance focale*  $F$  dans la direction de la profondeur (transducteur annulaire, cas (2) de la Figure 1.8), ou dans les trois dimensions (éléments répartis sur toute la surface active, cas (3) de la Figure 1.8). De nombreuses variantes existent, avec des architectures complexes dédiées à effets particuliers. La principale limite pour des applications médicales est le coût très élevé des éléments piézoélectriques, rendant le dispositif médical cher si le transducteur est équipé de nombreux éléments.

L'avantage de la technique des UF réside dans le ciblage très précis des effets induits par les ultrasons concentrés dans la tache focale. Les effets biophysiques des ultrasons sur les tissus sont abordés dans la partie suivante.

### 1.2.1.2 Effets biophysiques des ultrasons

Les effets induits par l'*insonification*<sup>1</sup> des tissus vivants sont étudiés depuis les années 1920, avec de nombreuses expérimentations animales qui ont permis d'établir deux principaux types d'effet : thermique et mécanique [56]. Bien qu'il soit difficile de les décorrélérer, les principes physiques sur lesquels ils reposent sont expliqués indépendamment dans les paragraphes suivants, afin de rendre plus compréhensible la technique d'oBHE en matière d'interaction tissus-ultrasons.

**Propagation d'une onde ultrasonore.** Lorsqu'une onde ultrasonore traverse un milieu ou une interface entre deux milieux différents, l'énergie transmise de la source à la cible est atténuée par le biais de plusieurs phénomènes physiques : l'absorption, la réflexion, la réfraction et la diffusion (Figure 1.9). Ces phénomènes sont très variables selon la nature des milieux traversés, et sont à l'origine des effets physiques observables sur les tissus vivants.

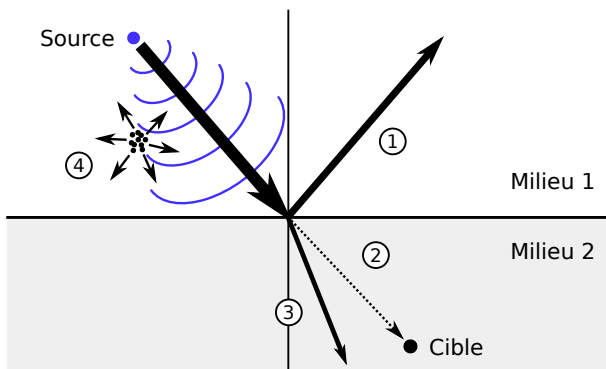


FIGURE 1.9 – Différentes sources d'atténuation d'une onde sonore, (1) réflexion, (2) absorption, (3) réfraction, (4) diffusion.

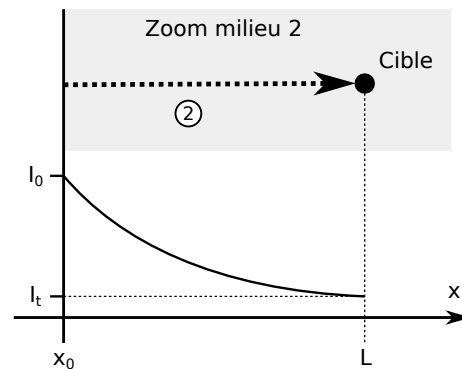


FIGURE 1.10 – L'intensité transmise diminue exponentiellement avec la distance parcourue par l'onde sonore.

**Effet thermique.** Si l'on considère un milieu parfaitement homogène dans lequel se propage une onde ultrasonore, seul le phénomène d'absorption contribuera à son atténuation (milieu 2 de la Figure 1.10). Dans ce cas, l'intensité transmise à la cible, notée  $I_t$ , décroît exponentiellement avec la distance parcourue :

$$I_t = I(L) = I_0 e^{-\mu L} \quad (1.1)$$

, avec  $L$  la distance parcourue par l'onde depuis  $x_0$ ,  $I(L)$  l'intensité transmise sur cette distance en  $\text{Wm}^{-2}$ ,  $I_0$  l'intensité initiale en  $x_0$  et  $\mu$  le coefficient d'absorption caractéristique du milieu, exprimé en  $\text{m}^{-1}$ . Le coefficient d'absorption est plutôt exprimé en décibels par mètre, ou  $\text{dB m}^{-1}$ , grâce à l'expression suivante :  $\alpha = 10\mu \log e$ .

$\alpha$  dépend de la fréquence  $f$ , avec une loi définie par deux paramètres  $a$  et  $b$ , telle que  $\alpha = a f^b$ , où  $a$  est également un coefficient d'absorption, mais avec la particularité d'être mesuré à 1 MHz. C'est ce dernier qui est le plus retrouvé dans la littérature scientifique.

Plus  $a$  est grand plus le milieu est absorbant, ce qui se traduit par un transfert d'énergie mécanique en chaleur et donc une augmentation de la température du milieu lors du passage de l'onde. Par leur nature, les tissus vivants présentent des coefficients d'absorption variables (voir Tableau 1.1). Par exemple, le sang et les tissus mous absorbent peu les ondes ultrasonores. Au contraire, les os et les poumons, composés en grande partie d'air, sont très absorbants et pourront donc présenter une hausse significative de la température dans certaines conditions d'insonification.

1. Une insonification désigne toute exposition d'un milieu à un champ acoustique ultrasonore.

Milieu biologique	Air	Eau	Sang	Tissus mous	Os	Poumon	Calcul rénal
Coefficient d'absorption (dBcm <sup>-1</sup> MHz <sup>-1</sup> )	7.50	0.0022	0.15	0.75	15.0	40	-
Impédance acoustique (MRayl)	0.00001	1.5	1.6	1.6	8.0	0.26	11.7

TABLEAU 1.1 – Valeurs du coefficient d'absorption  $a$  et de l'impédance acoustique  $Z$  pour différents milieux biologiques (d'après [56],[65] et [37]).

L'effet thermique des ultrasons sur les tissus est historiquement le premier à avoir été observé et étudié [3]. Il est aujourd'hui utilisé pour réaliser des ablations, ou *thermoablations*, en exposant le tissu pathologique à des ondes ultrasonores de très hautes intensités (de l'ordre du kW · cm<sup>-2</sup>), générées par des signaux dont l'amplitude du signal acoustique est de l'ordre de la dizaine de MPa. En quelques secondes, la zone cible dépasse le seuil de 55 °C, ce qui entraîne la coagulation des vaisseaux sanguins, puis la mort des cellules par nécrose [41]. Les UF permettent d'atteindre de telles intensités, c'est la technique des *Ultrasons Focalisés de Haute Intensité*, ou *HIFU* en anglais.

**Effets mécaniques.** La réflexion est un autre phénomène qui contribue indirectement à l'atténuation d'une onde acoustique. Elle a lieu à l'interface entre deux milieux différents, où une partie de l'onde est renvoyée vers le milieu d'origine sous forme d'onde réfléchie (revoir Figure 1.9). Ce phénomène, très similaire à celui observé en optique avec les ondes électromagnétiques, est notamment dû à la différence d'*impédance acoustique* entre les deux milieux. Cette grandeur, notée  $Z$ , caractérise la capacité d'un milieu à "résister" au passage de l'onde ultrasonore. Pour une onde plane, l'impédance est définie par :  $Z = \rho c$ , où  $\rho$  est la masse volumique du milieu en kg · m<sup>-3</sup>,  $c$  la vitesse de l'onde ultrasonore dans le milieu en m · s<sup>-1</sup> et  $Z$  est exprimée en kg · m<sup>-2</sup> · s<sup>-1</sup>, ou Rayl.

Le Tableau 1.1 liste également des valeurs d'impédance acoustique obtenues expérimentalement pour différents milieux biologiques. Lorsqu'une onde ultrasonore traverse une interface entre deux milieux présentant une forte différence d'impédance, par exemple une interface reliant du tissu mou à de l'os, une grande partie de son énergie sera perdue en réflexion. Dans certaines conditions extrêmes de fréquence et de pression, l'énergie mécanique déployée peut générer de fortes déformations mécaniques, voire des ondes de choc (*shockwaves* en anglais). Les ondes de choc ont lieu lorsque une onde ultrasonore traverse deux milieux aux impédances acoustiques très différentes sur un très court laps de temps appelé *pulse*, de l'ordre de la dizaine de nanosecondes. C'est le principe utilisé pour détruire les calculs rénaux, ou lithotripsie, dont l'impédance acoustique est environ 10 fois plus grande que le tissu environnant. Soumis à des ondes de choc, les calculs sont pulvérisés sans nécessiter de chirurgie ouverte [60].

Un autre effet mécanique induit par les ultrasons est la cavitation acoustique. Il s'agit de la génération spontanée de microbulles dans un liquide en réponse à l'exposition à une contrainte périodique acoustique. Lors de la phase de dépression, les gaz naturellement présents dans le liquide se regroupent sous forme de cavités (nucléation) dont la taille est de l'ordre du micromètre. Exposées à un champ de pression acoustique périodique (voir Figure 1.11), les microbulles se contractent et se dilatent autour d'un rayon  $R_0$  par alternance de flux positif et négatif de gaz. Ce régime de cavitation s'appelle la *cavitation stable*, et elle est atteinte pour un seuil d'amplitude de pression  $P_0$  qui dépend de la fréquence utilisée.

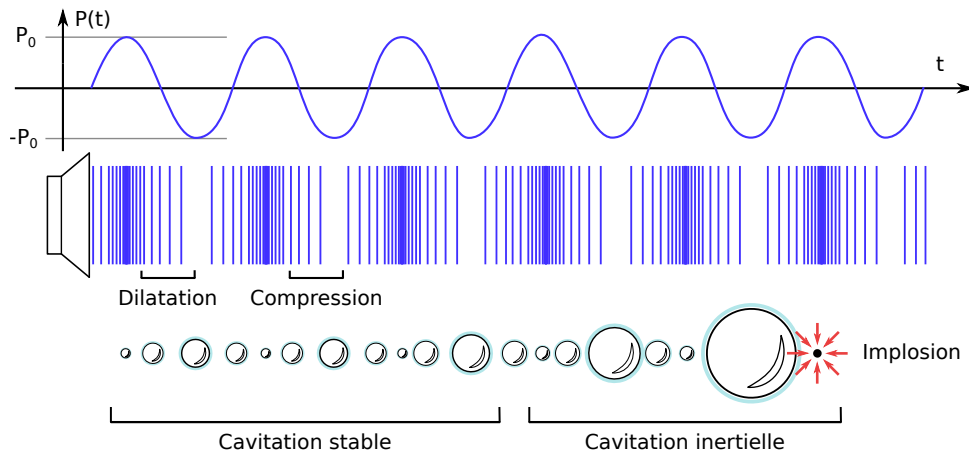


FIGURE 1.11 – Phénomène de cavitation acoustique, avec régimes stable et inertiel.

La microbulle se comporte comme un système oscillant qui, s'il devient instable, peut conduire à son implosion. C'est le régime de la *cavitation inertielle*, qui fait suite à une surpression soudaine du milieu exercée sur la microbulle après une très forte dilatation de son volume (de l'ordre d'un facteur 10). L'implosion entraîne la libération d'un très haut niveau d'énergie, notamment sous la forme d'onde de choc, de micro-jet et d'une élévation de la température. Les contraintes mécaniques ainsi générées peuvent atteindre des pressions extrêmes autour de la microbulle, de l'ordre de 10 300 atmosphères [49].

Sur les tissus vivants, la cavitation inertielle se traduit par des effets tels que la lésion, l'hémorragie ou la destruction totale de la zone insonifiée. Ces effets destructeurs sont parfois utilisés en plus des effets thermiques dans le but rendre encore plus efficace l'ablation de certains tissus pathologiques (ablation de tumeur en histotripsy, destruction de caillot sanguin par thrombolyse). La cavitation stable, pour ses effets mécaniques maîtrisés, est utilisée surtout dans le domaine de la délivrance contrôlée de médicaments. Il a par exemple été montré que les microcourants induits par l'oscillation des bulles permettent un brassage efficace (*inter-mixing*) du médicament dans la zone à traiter [36]. Enfin, l'oBHE par UF est une autre application très étudiée du phénomène de la cavitation stable pour augmenter l'efficacité d'un médicament. Elle est détaillée dans la partie suivante.

**Résumé.** Un tissu exposé à un champ acoustique ultrasonore est soumis à des contraintes mécaniques périodiques induites par les propriétés de vibration de l'onde. En maîtrisant des paramètres comme la fréquence et l'amplitude, mais aussi le type de séquence de pulses, et en connaissant les propriétés des tissus traversés, il est possible de transmettre l'énergie sous forme thermique et/ou mécanique afin d'induire des effets précis sur une zone cible.

Ces deux types d'effets peuvent être liés : une très légère augmentation de la température pourra accompagner une insonification qui se veut purement mécanique, et une thermoablation peut très bien induire de la cavitation dans le liquide traversé. De façon globale, l'effet thermique est prédominant dans le cas d'une exposition longue à très haute intensité, et l'effet mécanique est prédominant dans le cas d'une exposition pulsée à très haute fréquence, mais avec une intensité moindre. L'oBHE par UF entre dans cette deuxième catégorie.

### 1.2.1.3 Cavitation et BHE

**Mécanismes impliqués.** Comme décrit précédemment, pour ouvrir la BHE avec des UF, le mode d'insonification consiste à générer un faisceau ultrasonore avec une fréquence, une amplitude de pression et un protocole de pulse paramétrés de telle sorte à maintenir les microbulles dans le régime de la cavitation stable. Pour gagner en efficacité, des microbulles artificielles

sont injectées par voie intraveineuse lors de l'insonification. Il s'agit de gaz inerte (souvent du perfluorocarbure) inséré dans des cavités lipidiques ou protéiques de taille variant entre 1 et 10  $\mu\text{m}$ . Dans [39], une pression de 0,45 MPa, combinée à l'injection d'un *bolus*<sup>2</sup> de microbulles 5 secondes avant l'insonification, cause l'ouverture efficace de la BHE sur des rats, sans aucun effet secondaire.

Les microbulles soumises à la cavitation stable sont principalement localisées dans la tache focale, zone où convergent les rayons ultrasonores et où se concentre l'énergie mécanique (Figure 1.12). Les microbulles oscillent dans le sang des capillaires qui desservent la zone où doit être délivré le médicament, c'est-à-dire où la BHE doit être ouverte. Les contraintes mécaniques qu'elles exercent sur les parois des capillaires peuvent être suffisantes pour rompre les jonctions serrées qui maintiennent hermétique la frontière constituée par les cellules endothéliales (voie paracellulaire, revoir partie 1.1.1) [39]. Cet effet mécanique n'induit pas de dommages sur les vaisseaux sanguins et s'accompagne également de modifications à l'échelle de la cellule endothéliale, comme par exemple une activité de transcytose accrue [63] (voie transcellulaire, revoir partie 1.1.1). Le médicament, injecté pendant l'insonification ou immédiatement après, peut donc temporairement transiter par la première ou la seconde voie, et ce uniquement dans la zone insonifiée.

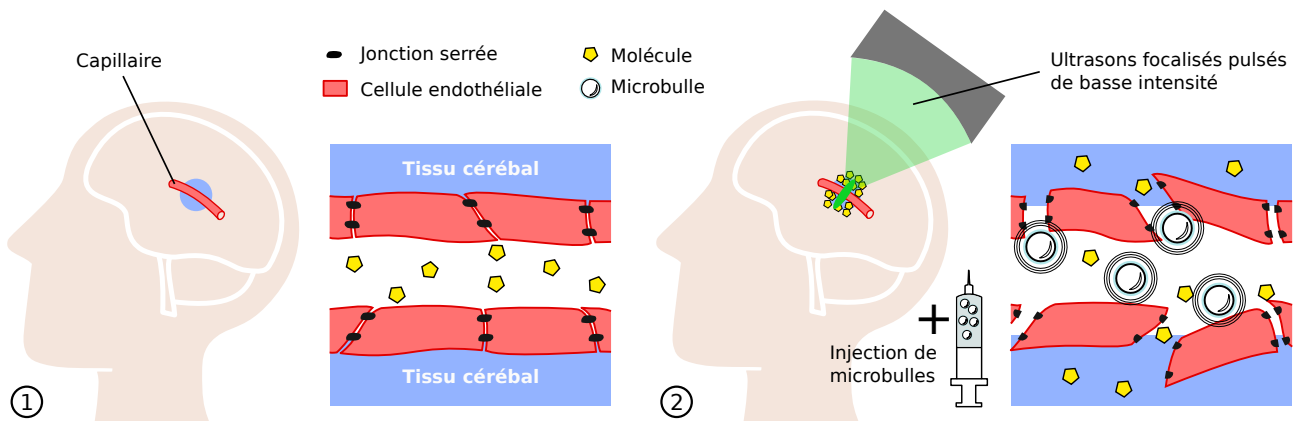


FIGURE 1.12 – Mécanisme d'oBHE par UF pulsés de basse intensité combinés à l'injection de microbulles.

**Recherche préclinique.** Plus de vingt années de développement préclinique sont à l'origine d'une compréhension croissante des mécanismes qui régissent l'oBHE par UF. De nombreuses équipes de recherche travaillent sur des modèles animaux dans le but de déterminer la meilleure combinaison de paramètres acoustiques qui garantira la **sécurité** et l'**efficacité** de la technique. En effet, bien que l'effet thermique soit négligeable (hausse de moins de 3°C sur un modèle de lapin [1]), et l'amplitude de pression faible, les conséquences des effets mécaniques peuvent aller de l'hémorragie très localisée à la mort cellulaire des tissus touchés, si la combinaison de fréquence et d'amplitude de pression est trop grande [41]. La communauté scientifique cherche donc à établir les conditions qui garantiront une ouverture de BHE maîtrisée. Par exemple, dans l'étude de [28] sur des primates non-humains, une fréquence de 500 kHz combinée à une pression comprise entre 185 et 266 kPa, avec une fréquence de pulse de 5 Hz, durant chacun 10 ms, ont été considérés comme de bons paramètres pour une ouverture de BHE sécurisée et efficace. D'autres paramètres influencent également l'intensité de l'énergie libérée et donc le niveau d'oBHE : la taille et la concentration des microbulles injectées, mais aussi la durée d'insonification.

L'efficacité de l'oBHE peut être évaluée de plusieurs façons (Figure 1.13). S'il est possible de sacrifier l'animal, alors une analyse histologique par ajout d'un réactif sur le tissu cérébral

2. Un bolus est une injection rapide et unique d'une substance dans le sang.

rendra compte qualitativement du niveau d'oBHE. Les méthodes non destructives sont basées sur l'injection d'une ou plusieurs molécule-s dont la taille est connue et dont la concentration est quantifiable par une méthode d'imagerie, par exemple l'Imagerie à Résonance Magnétique, ou IRM. Cela peut être un agent de contraste comme le Gadolinium, molécule ne passant normalement pas la BHE, ou le médicament lui-même, dont une partie a été modifiée pour être visible à l'IRM en utilisant par exemple des techniques de fluorescence. Le degré d'ouverture est évalué en augmentant la taille des molécules injectées et en mesurant leur concentration après ouverture. Les résultats de différents essais s'accordent sur le fait que le niveau l'oBHE est graduel [39] et que celui-ci augmente notamment avec la pression acoustique [8] et la durée d'insonification [12]. En adaptant ses paramètres, des molécules de taille allant de 3 kDa à 2000 kDa peuvent traverser la BHE avec succès [8].

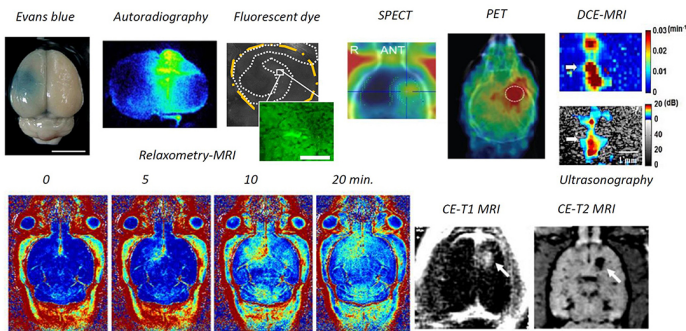


FIGURE 1.13 – Différentes méthodes d'analyse de l'oBHE (source : [11]).

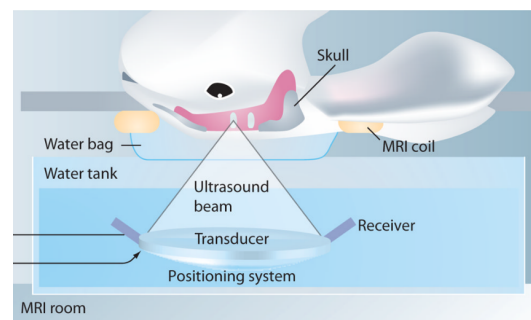


FIGURE 1.14 – Exemple d'installation expérimentale préclinique (source : [16]).

La réversibilité de l'oBHE et la dynamique de sa refermeture font également partie des principaux axes de recherche préclinique. Il est attesté que le phénomène est parfaitement réversible, avec un délai de maximum 24 heures avant la refermeture quasi totale de la BHE [39]. De même que pour son ouverture, la dynamique de refermeture de la BHE est graduelle, les plus larges molécules étant les premières à ne plus pouvoir traverser, jusqu'aux plus petites molécules dont le passage est facilité encore pendant 24 heures.

Pour renforcer la sécurité globale de la technique, certaines équipes de recherche s'intéressent à des méthodes d'évaluation et de contrôle du niveau de cavitation des microbulles, afin d'ajuster au mieux les paramètres d'insonification. L'utilisation de détecteurs passifs de cavitation (Passive Cavitation Detectors, ou PCD) est une technique actuellement étudiée en préclinique. Il s'agit de microphones sensibles aux fréquences des signaux émis par les microbulles lors de leurs oscillations. Certaines fréquences sont caractéristiques de la cavitation inertielle, ce qui permet d'adapter rapidement la réponse acoustique afin d'éviter ce régime dangereux pour les tissus [44].

Enfin, un dernier axe de recherche préclinique important concerne la méthode de guidage du positionnement de la tache focale. Il est en effet essentiel d'assurer un positionnement précis et fiable de la tache focale afin de garantir une insonification la plus ciblée possible. Le cadre stéréotactique est un outil de repérage anatomique fixé au crâne de façon invasive. S'il est encore utilisé pour certaines opérations chirurgicales, son usage est moins fréquent dans le domaine des ultrasons thérapeutiques. L'IRM est un outil très précis et souvent utilisé en préclinique pour repérer la position du champ de pression avant de commencer les insonifications, notamment grâce à des séquences spécifiques basées sur la force de radiation acoustique (ARFI) [43]. La Figure 1.14 présente un exemple d'installation préclinique pour l'oBHE guidée par IRM. Une dernière méthode de suivi du positionnement de la tache focale est celle de la neuronavigation. Elle consiste à estimer la position du transducteur dans l'espace par rapport à l'anatomie cérébrale du patient, dont l'imagerie a été acquise avant l'intervention. La position de la tache focale est obtenue en utilisant des données de simulation de propagation acoustique. Le recalage



entre l'imagerie et la position réelle du patient se fait grâce à des marqueurs optiques visibles par une caméra couvrant l'ensemble de la scène. Ce dernier point sera abordé plus en détails dans cette thèse.

**Résumé.** De nombreuses études précliniques ont confirmé le grand intérêt de la technique des ultrasons transcrâniens combinés à l'injection de microbulles pour ouvrir la BHE de la façon la plus locale et réversible possible. La sécurité et l'efficacité de la technique reposent sur la maîtrise des paramètres suivants : la fréquence, l'amplitude de pression, la séquence de pulse, mais aussi la taille et la concentration des microbulles et la durée d'insonification.

Bien que la recherche clinique soit très active dans ce domaine depuis les années 2010 [41], la transposition de cette technique de l'animal vers l'humain est encore peu développée. Cela est notamment dû au défi technique que constitue la barrière osseuse, plus épaisse que chez les modèles animaux, et au grand volume cérébral, difficile d'accès avec un simple transducteur mono-élément. D'autres défis techniques s'ajoutent à ceux-ci et sont détaillés dans la partie suivante.

## 1.2.2 Défis techniques

### 1.2.2.1 Barrière osseuse

La barrière osseuse est le premier frein à l'utilisation des technologies d'ultrasons thérapeutiques transcrâniens. En effet, comme déjà évoqué, l'os est un milieu présentant une impédance acoustique et un coefficient d'absorption bien plus élevés que celle des tissus mous. Une part élevée de l'énergie acoustique générée est donc réfléchiée ou absorbée par l'épaisseur osseuse, qui peut aller de 3 mm pour la zone temporale, à 9,5 mm pour la zone occipitale [38]. Constitué de plusieurs couches, avec notamment une partie spongieuse traversée par un liquide et une partie plus dense appelée zone corticale, l'os crânien est un milieu très hétérogène pouvant entraîner la distorsion du faisceau acoustique, ainsi que le décalage de la position de la tache focale [31]. Ces aberrations pourraient compromettre la sécurité et l'efficacité des insonifications.



FIGURE 1.15 – Transducteur hémisphérique à commande de phases pour corriger les aberrations dues à l'os crânien (sans correction à gauche, avec correction à droite) (source : [31]).

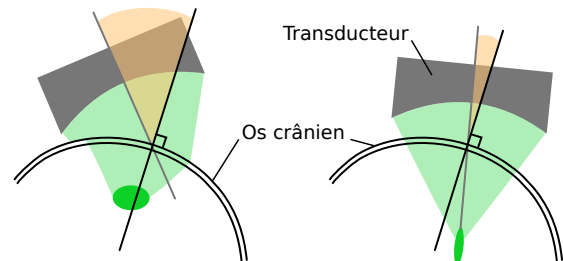


FIGURE 1.16 – Pour l'oBHE, les aberrations dues à l'os peuvent être corrigées en limitant l'angle d'incidence.

De nombreuses études visent à établir des méthodes de correction, ou du moins de minimisation, de ces aberrations acoustiques. Une solution technologique dédiée à l'anatomie humaine consiste à concevoir un transducteur hémisphérique constitué de très nombreux éléments piézo-électriques à commande de phase (plusieurs centaines). Chaque signal est programmé de telle sorte à obtenir une phase et une amplitude optimaux pour compenser l'aberration spécifique de la barrière osseuse (Figure 1.15).

En réalité, ce phénomène a surtout lieu pour des hautes fréquences (plusieurs MHz), car alors la longueur d'onde devient inférieure ou égale à l'épaisseur de l'os crânien, entraînant les aberrations observées. C'est le cas des applications d'ablation par effet thermique, où la correction

des aberrations est indispensable en raison des très hautes intensités qui requièrent une précision chirurgicale submillimétrique. En revanche, dans le cadre de la technique d'oBHE, les fréquences utilisées ne dépassant pas le MHz, le phénomène d'aberration est limité. De plus, l'énergie totale déposée étant faible et l'effet n'étant pas chirurgical, il n'est pas nécessaire d'obtenir une précision aussi fine que pour les techniques d'ablation thermique. Un positionnement précis de l'ordre de quelques millimètres peut être considéré comme acceptable.

Si le phénomène d'aberration acoustique est très limité pour l'oBHE, il n'est pas non plus inexistant. L'orientation du transducteur peut cependant être choisie de sorte à diminuer son effet. En effet, les effets d'aberration, notamment causés par la réflexion et la réfraction, augmentent avec l'angle entre l'axe principal du transducteur et la normale à la surface du crâne [47]. Positionner le transducteur en maintenant cet angle sous un seuil prédéfini peut ainsi être suffisant pour alléger la majorité des aberrations nées de la présence de l'os crânien, dans le contexte de l'oBHE (Figure 1.16).

### 1.2.2.2 Couplage acoustique

L'air étant un milieu fortement absorbant, les ultrasons ne peuvent s'y propager. Pour transmettre l'énergie acoustique du transducteur au tissu cérébral, il est donc nécessaire de prévoir un système de couplage acoustique entre la surface active du transducteur et la peau du crâne. L'air doit être remplacé par un milieu très peu résistant à la propagation des ondes ultrasonores, c'est-à-dire avec une faible impédance acoustique et un faible coefficient d'absorption. Pour les tissus mous analysés par échographie ultrasonore, ce milieu est un gel d'adaptation d'impédance. Cette solution est difficilement adaptable aux ultrasons thérapeutiques transcâniens, principalement pour des raisons pratiques (concavité des transducteurs, risque accru de présence de bulles d'air). En revanche, si le gel est solidifié (cryogel) et maintenu en contact avec le crâne par un système de positionnement adapté à la morphologie du crâne (système (1) Figure 1.17, détaillé dans la partie 1.2.3.1), le couplage peut être performant.

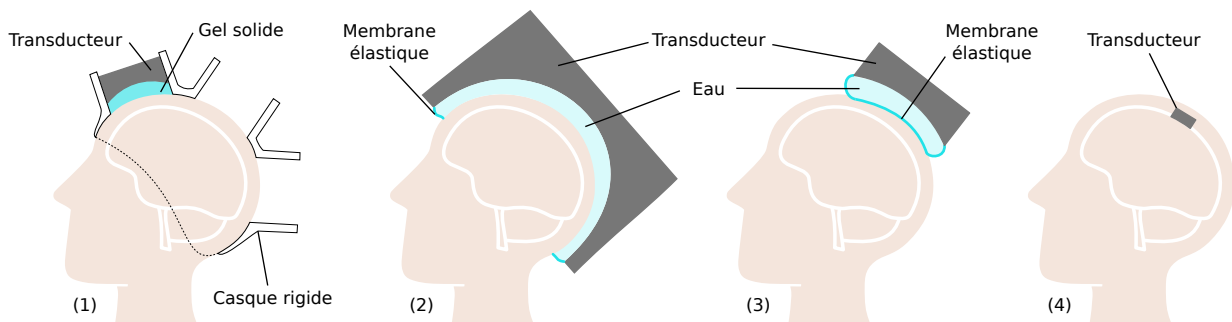


FIGURE 1.17 – Différents systèmes d'interfaçage du transducteur avec le crâne. (1) Système de couplage avec gel solide. (2),(3) Systèmes de couplage avec de l'eau. (4) Implant ne nécessitant pas de milieu de couplage.

Si un niveau très bas de gaz dissous y est maintenu, l'eau est un excellent milieu de propagation des ondes ultrasonores. Grâce à un circuit de dégazage, il est possible de contrôler l'apparition de bulles d'air qui empêcheraient localement la propagation des ondes ultrasonores, et entraîneraient *in fine* la défocalisation du faisceau. Le choix de conception du contenant à eau est cependant complexe car il doit garantir la présence de l'eau sur toute la surface de peau qui sera exposée au faisceau ultrasonore, tout en assurant l'étanchéité constante au niveau des jonctions. Deux approches utilisant de l'eau sont présentées en (2) et (3) de la Figure 1.17. Le système (2) est adapté aux transducteurs hémisphériques de taille suffisamment grande pour englober toute la surface crânienne (système de l'entreprise InSightec, détaillé dans la partie 1.2.3.2). Le système (3) est adapté aux transducteurs de plus petite taille (système de

l'entreprise NaviFUS Corporation, détaillé dans la partie 1.2.3.3). Contrairement à la solution précédente, le patient n'est pas lié au transducteur par une jonction hermétique, l'eau étant contenue dans un ballon d'eau uniquement relié au transducteur. La membrane est appuyée contre la peau, avec un gel de couplage appliqué entre les deux.

Le problème du couplage acoustique peut être contourné en implantant directement le transducteur sous l'os crânien, comme le système (4) de la Figure 1.17 (système de l'entreprise CarThera, détaillé dans la partie 1.2.3.1), auquel cas le faisceau ultrasonore ne devra traverser ni l'air ni l'os car il est directement en contact avec le tissu cérébral. Un second avantage de cette approche est d'éviter le rasage systématique de la tête du patient, contrairement aux solutions précédentes qui ne peuvent être utilisées en présence de cheveux, ce qui peut avoir un impact psychologique non négligeable sur le long terme. L'inconvénient principal reste néanmoins la nécessité de réaliser une chirurgie pour poser l'implant.

### 1.2.2.3 Repositionnement de la tache focale

Comme énoncé dans la première partie de ce chapitre, l'objectif thérapeutique est de délivrer le médicament dans un volume de plusieurs centimètres cubes. La tache focale, volume ellipsoïdal de quelques millimètres cubes, doit donc être repositionnée plusieurs fois afin de garantir l'oBHE sur tout le volume cible. Un défi technique consiste à élaborer une stratégie de repositionnement de la tache focale en divisant le volume cible en plusieurs zones. La faisabilité de cette approche multi-cible est notamment déterminée par le choix de conception du transducteur mais aussi du système de couplage, qui, s'il est trop contraint, ne permettra qu'un repositionnement très local. Les quatre solutions de couplage acoustique présentées précédemment sont analysées ici selon le volume potentiellement accessible par repositionnement de la tache focale (Figure 1.18).

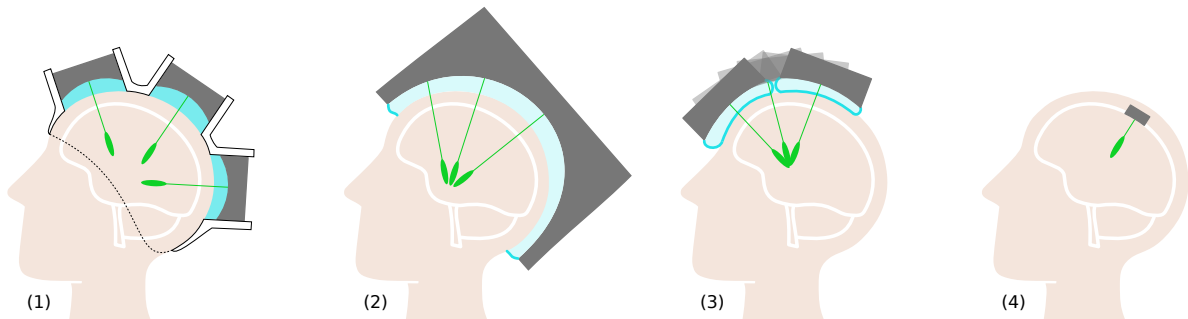


FIGURE 1.18 – Potentielles stratégies de repositionnement de la tache focale avec les systèmes (1), (2) et (3). La solution (4) ne permet aucun repositionnement.

Il est possible de repositionner la tache focale avec la solution (1), mais de façon discontinue et seulement avec des positions fixes préétablies. À ce titre elle se rapproche de la solution (4) qui, elle, ne permet aucun repositionnement en raison de l'aspect définitif de la chirurgie. En ce qui concerne la solution (2), la tache focale peut être repositionnée par la méthode du steering électronique sous réserve d'un nombre suffisant d'éléments piézoélectriques et d'un arrangement spatial adéquat. Enfin, la solution (3) peut être vue comme une amélioration de la solution (1), car l'approche de repositionnement repose également sur le déplacement mécanique du transducteur en entier, mais avec plus de liberté de mouvement. La critique que l'on peut adresser à la solution (3) concerne plutôt la difficulté de maintenir le couplage acoustique pendant la trajectoire, ce qui requiert une parfaite maîtrise du contact entre le ballon d'eau et la peau. Pour résumer, afin de répondre au besoin clinique, la conception du système de couplage acoustique ne peut être décorrélée de la stratégie de repositionnement de la tache focale, ceci dans

le but de couvrir un volume cible d'une forme quelconque avec une trajectoire adéquate. En réalité, des contraintes cinétiques inhérentes à la technique l'ouverture de BHE par UF sont également à prendre en compte.

#### 1.2.2.4 Décroissance des microbulles

Un dernier défi technique concerne la cinétique des trajectoires qui permettront de couvrir des volumes de traitement de forme quelconque avec les UF. En effet, comme déjà évoqué lors de la présentation de cette technique (revoir partie 1.2.1.3), le niveau d'oBHE augmente notamment avec les paramètres suivants :

- L'amplitude de pression
- La concentration en microbulles
- La durée d'insonification

La trajectoire d'insonification débute quelques secondes après l'injection du bolus de microbulles (Figure 1.19). Pendant toute la durée du balayage du volume cible, la concentration de microbulles présentes dans le sang n'est pas constante, elle diminue jusqu'à atteindre un seuil à partir duquel l'oBHE ne peut plus avoir lieu. Le temps typique de demie-vie des microbulles (solutions commerciales) dans le sang est de l'ordre de quelques minutes. Ainsi, si la pression et la durée d'insonification sont maintenues constantes tout au long de la trajectoire (la tache focale conserve le même champ de pression et la vitesse de déplacement du transducteur est constante), les derniers points touchés par la tache focale risquent de ne pas atteindre le seuil d'oBHE, et le médicament injecté par la suite sera efficace seulement sur une partie du volume balayé, celle exposée en premier.

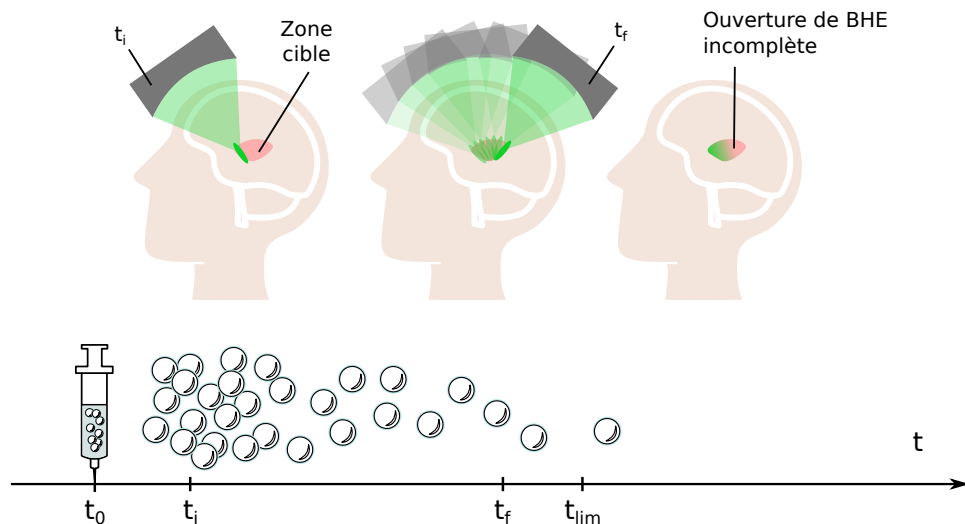


FIGURE 1.19 – Ouverture incomplète de la BHE sur un grand volume cible en raison de la perte d'efficacité causée par la disparition progressive des microbulles dans le sang.

Atteindre le seuil de l'oBHE sur tout le volume cible est donc un objectif supplémentaire auquel la stratégie de génération de trajectoire doit pouvoir répondre. La décroissance de la concentration des microbulles dans le sang peut par exemple être compensée en augmentant progressivement la durée d'insonification des points balayés par la trajectoire. À ce jour, il n'existe pas dans la littérature concernée de stratégie de compensation de la diminution de la concentration des microbulles dans le sang par une trajectoire de balayage adaptée à cette cinétique. Répondre à cette contrainte est cependant nécessaire afin de garantir l'oBHE sur un grand volume.

### 1.2.3 Solutions cliniques existantes

Les défis techniques abordés dans la partie précédente, à l'exception du dernier point, ont tous reçu des réponses technologiques réelles adaptées à une utilisation clinique dédiée à l'humain. Ces dispositifs existants sont présentés dans les prochains paragraphes, avec comme prisme d'analyse la capacité ou non à repositionner la tache focale afin de balayer un grand volume dans une même trajectoire.

#### 1.2.3.1 Sans repositionnement

**Implant SonoCloud.** L'idée de contourner l'obstacle de la barrière osseuse par le biais d'un implant (solution (4) Figure 1.17) a été conceptualisée et concrétisée par l'entreprise CarThera (Paris, France), à l'origine du dispositif SonoCloud. Ce dernier est composé d'un transducteur mono-élément de 10 mm de diamètre fonctionnant à une fréquence de 1,05 MHz [5]. L'objectif thérapeutique est d'améliorer la biodisponibilité de médicaments de chimiothérapie dédiée aux tumeurs cérébrales (glioblastome) grâce à l'oBHE par ultrasons diffus. En effet, il n'est pas nécessaire de focaliser les ultrasons pour obtenir l'intensité seuil si la barrière osseuse n'est plus un obstacle. Une première clinique (NCT02253212<sup>3</sup>) réalisée sur 19 patients a permis d'établir les paramètres acoustiques les plus adaptés à une oBHE efficace et sécurisée dans un volume directement adjacent au transducteur.

La pose de l'implant s'effectue juste après l'opération chirurgicale de résection de la tumeur, et dure une quinzaine de minutes. L'implant est ensuite maintenu en place pendant toute la durée du traitement (plusieurs mois). Comme le guidage n'est pas nécessaire, l'IRM est utilisée seulement pour suivre le niveau d'oBHE par des acquisitions avant et après l'insonification, rendant la procédure plus mobile et plus rapide d'exécution. Pour des raisons de compatibilité avec l'IRM, la partie électronique est alimentée par une aiguille transdermique seulement au moment de l'insonification (Figure 1.20).

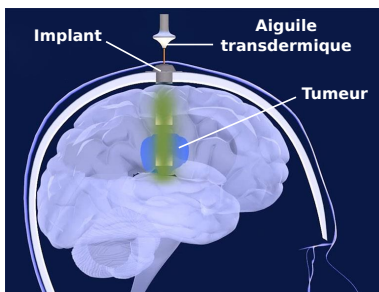


FIGURE 1.20 – Implant SonoCloud (CarThera, France) (source : [2]).

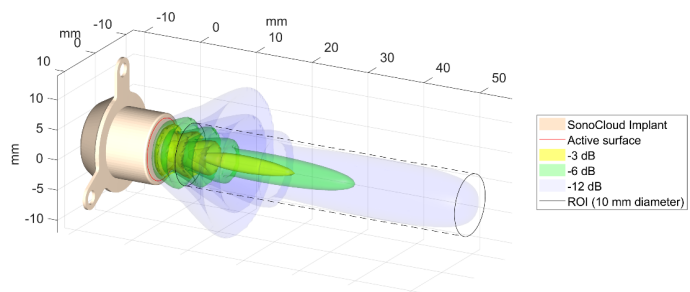


FIGURE 1.21 – Simulation du volume du champ acoustique de l'implant SonoCloud, directement corrélé au volume d'oBHE (source : [2]).

Le volume d'oBHE que la première version du SonoCloud permet d'obtenir a été évalué par des méthodes numériques de traitement d'images cliniques à environ 1,1 cm<sup>3</sup> [2], et corrélées avec des simulations du champ acoustique de l'implant SonoCloud (voir Figure 1.21). Deux nouvelles versions, composées de 3 puis 9 transducteurs, ont pour objectif d'agrandir le volume potentiel d'oBHE afin de traiter des tumeurs plus larges et sont en cours d'évaluation (NCT03744026).

Bien que le volume d'insonification puisse devenir suffisant en augmentant le nombre de transducteurs, le choix d'un implant à la position fixe confine les régions cibles à des zones prédéterminées non modifiables et majoritairement périphériques, en raison de la courte longueur

3. Ce type de numéro identifie un essai clinique national répertorié sur le site internet clinicaltrials.gov.

focale. De plus, pour une pathologie différente de la tumeur cérébrale, comme la maladie d'Alzheimer, le risque pris par une chirurgie supplémentaire n'est plus justifié en regard de la balance bénéfice-risque.

**Casque patient-spécifique.** Cette solution proposée par une équipe coréenne [26] est un système de positionnement du transducteur adapté à l'anatomie du patient (Figure 1.22). Le contexte clinique est celui des UF de basse intensité (LIFU), pour lesquels la précision de positionnement de la tache focale est moins critique que pour les UF de haute intensité (HIFU). De la forme d'un casque, le support est imprimé en 3D d'après un modèle anatomique personnalisé mesuré par imagerie cérébrale. L'objectif est de faire l'économie d'un système de guidage coûteux, invasif ou trop complexe (IRM, cadre stéréotactique, neuronavigateur) pendant les insonifications en concevant un support mono-bloc adapté à une planification personnalisée, tout en conservant une haute précision de positionnement. Des entrées prédéterminées sont ajoutées dans le support pour enchâsser le transducteur. Leur orientation est calculée de sorte à atteindre une cible unique tout en limitant les aberrations avec l'os crânien (angle d'incidence le plus faible possible).

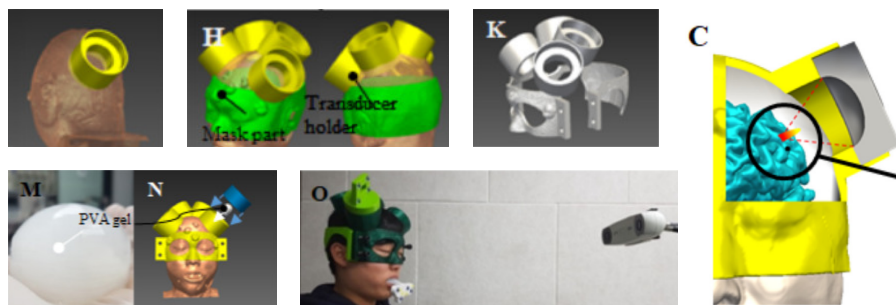


FIGURE 1.22 – Conception d'un support de transducteur patient-spécifique pour des applications ultrasonores de faible intensité (source : [26]).

Des essais de mesure de précision ont été effectués chez deux sujets sains [26]. L'erreur en position (écart entre la cible et le centre de la tache focale) mesurée pour deux cibles différentes est de l'ordre de 6 mm, avec cependant plus de 60% des cas où la cible est dans le volume focal. Outre l'accumulation des erreurs, dues notamment à la précision du recalage et à la fabrication additive, un casque imprimé est le résultat d'une planification pour une cible unique. Le principal inconvénient de cette solution est donc l'impossibilité d'envisager la couverture de larges volumes, à moins d'utiliser un transducteur capable de déplacer la tache focale par steering électronique.

### 1.2.3.2 Avec steering électronique

Comme déjà évoqué dans les parties précédentes, la tache focale peut être déplacée de son focus géométrique nominal par la méthode du steering électronique (cas (2) Figure 1.18). Cette méthode repose sur l'utilisation d'un nombre conséquent d'éléments piézoélectriques, souvent répartis de façon hémisphérique autour du crâne. Un système bien connu est celui de l'entreprise InSightec (Haifa, Israël), qui commercialise le dispositif ExAblate Neuro, un transducteur hémisphérique constitué de plus de 1000 éléments piézoélectriques. Cet outil puissant a été conçu pour réaliser des ablations thermiques à travers la barrière osseuse grâce à un guidage par IRM (Figure 1.23). Ce procédé chirurgical non invasif permet de traiter les symptômes de maladies comme le tremblement essentiel [19], la maladie de Parkinson [53] et les douleurs neuropathiques chroniques [25], applications notamment accréditées en 2018 par un marquage CE (commercialisation européenne). De nombreux essais cliniques sont également en cours depuis

quelques années pour évaluer la faisabilité de l'oBHE avec le dispositif ExAblate, notamment pour traiter la maladie d'Alzheimer [34].



FIGURE 1.23 – Dispositif commercial ExAblate Neuro (InSightec, Israël) (source : insightec.com).

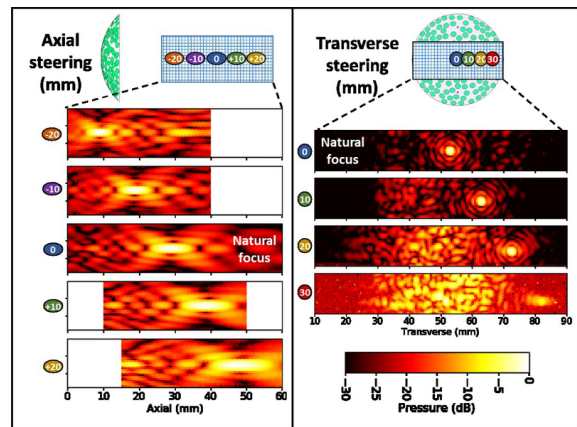


FIGURE 1.24 – Mesures de la dégradation de la focalisation acoustique par augmentation du steering électronique dans deux dimensions, axiale et transversale (source : [6]).

Le dispositif se présente comme un casque relié à la tête du patient par une membrane élastique maintenant immergée la peau du crâne (revoir système (2) de la Figure 1.18). Les volumes cibles sont couverts par la tache focale grâce à un steering électronique très local, de l'ordre de la dizaine  $\text{mm}^3$ , ce qui est tout à fait suffisant pour l'ablation des zones pathologiques de petite taille (le thalamus pour le tremblement essentiel). Il n'est cependant pas suffisant pour de larges zones cibles, à moins de réaliser plusieurs injections de microbulles successivement, ce qui rend la procédure longue et complexe.

D'autre part, la conception même du transducteur rend impossible l'insonification de régions cérébrales trop éloignées du centre du cerveau. En effet, comme cela est montré sur la Figure 1.24, l'utilisation du steering électronique est limitée à un espace proche du focus géométrique nominal du transducteur (noté *natural focus* sur la Figure 1.24), en raison de l'apparition d'aberrations acoustiques et de foyers secondaires (ou lobes) lorsque de la longueur focale s'écarte de sa valeur nominale, phénomènes notamment décrits dans [6].

Enfin, le guidage par IRM, originellement destiné au suivi des ablations thermiques, n'est en soi pas indispensable pour l'application de l'oBHE car celle-ci n'implique pas d'élévation de la température.

### 1.2.3.3 Repositionnement manuel ou téléopéré

Si l'IRM reste un outil indispensable pour évaluer l'efficacité de l'oBHE, le guidage de la procédure pendant les insonifications transcrâniennes peut être réalisé par une autre technologie à l'installation plus légère qui est la neuronavigation. La neuronavigation nécessite seulement une caméra (stéréo-caméra) et des marqueurs optiques, ainsi qu'un logiciel permettant de repérer les différents marqueurs. Combinée à un manipulateur externe positionné manuellement ou de façon télé-opérée, la faisabilité de cette technique a notamment été démontrée par deux équipes de recherche dont les travaux sont brièvement présentés dans les prochains paragraphes.

**Système NaviFUS.** Le système développé par l'entreprise taïwanaise NaviFUS Corporation (Taipen, Taïwan) est composé d'un bras articulé passif portant un transducteur multi-éléments à commande de phase. Ce dernier est déplacé à la main par le personnel médical qui ajuste sa position grâce au logiciel de neuronavigation qui permet de simuler en temps réel, par réalité virtuelle, la position du foyer acoustique dans le cerveau du patient (Figure 1.25). L'équipe a démontré en 2012 lors d'une étude préclinique [35] la faisabilité du positionnement de la tache

focale grâce à un tel logiciel, avec notamment une erreur moyenne de 2,3 mm. Aujourd'hui, le dispositif clinique est en cours d'évaluation avec un premier essai (NCT03626896) débuté en 2019 pour 6 patients atteints d'un glioblastome [10], suivi de deux autres essais cliniques dont les résultats n'ont pas encore été publiés (NCT03860298 pour l'épilepsie, NCT04446416 pour le glioblastome avec un agent thérapeutique).



FIGURE 1.25 – Système NaviFUS (NaviFUS Corporation, Taïwan) (source : navifus.com).

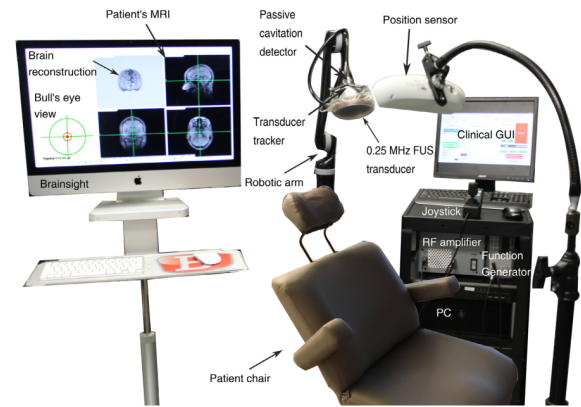


FIGURE 1.26 – Système de l'université de Columbia (New York) (source : [48]).

L'objectif de ce premier essai clinique est de prouver la sécurité du dispositif par une escalade de dose sur une zone cible (zone péri-tumorale) située à au moins 20 mm de la surface crânienne. Lors de cet essai, une fois la tache focale sur le premier point de la trajectoire, la position du transducteur est fixée en bloquant le bras articulé, puis, par steering électronique, un volume d'environ  $1,6 \text{ cm}^3$  est insonifié. Les résultats confirment la sécurité et la faisabilité de l'oBHE avec un tel système [9]. En plus de proposer une procédure transcranienne sans cadre stéréotactique, les auteurs mettent en avant la courte durée de l'opération (une quinzaine de minutes) comparé au dispositif ExAblate Neuro (plusieurs heures). Cependant, si le bras articulé permet un premier positionnement manuel neuronavigué, la trajectoire de la tache focale est réalisée par steering électronique, dont les limites ont déjà été évoquées lors de la présentation du dispositif ExAblate Neuro.

**Système robotique passif téléopéré.** L'équipe de génie biomédical de l'université américaine de Columbia a développé un dispositif neuronavigué proche du système NaviFUS (Figure 1.26). L'erreur en positionnement a été étudiée préalablement avec une version préclinique [67] dont les résultats attestent d'une précision moyenne de positionnement de la tache focale de 3,1 mm, avec la technique de neuronavigation. En comparaison, les auteurs estiment à 4,3 mm l'erreur en position avec un cadre stéréotactique dans les mêmes conditions.

La version clinique, équipée d'un bras robotique (Kinova Jaco, Kinova, Boisbriand, QC, Canada), a été validée d'abord sur un modèle préclinique pour une oBHE sur un volume de maximum  $0,164 \text{ cm}^3$  [48]. La version clinique du dispositif fait depuis 2020 l'objet d'un essai clinique avec 6 patients atteints de la maladie d'Alzheimer (NCT04118764). L'objectif est de vérifier la faisabilité de l'oBHE, la sécurité globale du dispositif, ainsi que l'effet thérapeutique des insonifications sur la progression de la maladie.

Bien qu'utilisant un robot, ce système ne permet pas un repositionnement autre que téléopéré, à l'aide d'un joystick. Dans l'état actuel des recherches publiées par les auteurs concernés, cette solution ne permet donc pas non plus de mettre au point des trajectoires complexes adaptées au traitement d'un volume de plusieurs  $\text{cm}^3$ .



#### 1.2.3.4 Avec manipulateur robotisé

La robotique peut être un atout majeur dans la programmation de trajectoires dédiées à l'oBHE sur de grands volumes. Dans un contexte médical proche, celui de la Stimulation Magnétique Transcrânienne (ou TMS en anglais), il a été montré qu'une assistance robotique au geste de positionnement de la sonde électromagnétique était associée à une meilleure précision et répétabilité, comparé à un positionnement manuel [20]. D'autres avantages s'ajoutent à ce dernier et sont listés ci-après.

- Automatisation du positionnement du robot interfacé avec un système de neuronavigation
- Planification d'insonifications multi-cibles
- Planification de trajectoires complexes adaptées à la cinétique des microbulles
- Potentielle compensation des mouvements parasites du patient grâce au suivi temps réel de sa position

Il n'existe pas aujourd'hui d'équipe qui propose une telle solution autrement qu'avec un bras passif déplacé manuellement pour une insonification unique.

## 1.3 Positionnement de la thèse

Ayant désormais clairement défini le contexte clinique et pointé les limites des solutions existantes, le positionnement de la thèse s’oriente vers la conception d’une solution robotisée de l’oBHE par UF, avec l’aide d’un système de neuronavigation. Intégrée au sein du projet ANR 3BOPUS (2017-2021), pour Blood-Brain Barrier OPening with UltraSound, la thèse vise à allier les connaissances cliniques déjà énoncées dans ce chapitre à la science robotique, domaine de compétence de l’équipe AVR du laboratoire ICube.

### 1.3.1 Vue globale du dispositif

Le projet 3BOPUS est composé d’un consortium de plusieurs partenaires : le laboratoire Neurospin (CEA, Université Paris-Saclay), l’INSERM (Grenoble), le laboratoire ICube (CNRS, Université de Strasbourg), l’entreprise Image Guided Therapy (Bordeaux) et l’entreprise Axilum Robotics (Strasbourg). L’objectif principal du projet est de proposer un nouveau dispositif qui rendra plus accessible l’oBHE au monde clinique, notamment en remplaçant l’IRM par la neuronavigation, en rendant possible le ciblage de larges volumes, et en poursuivant les efforts de recherche vers des effets de cavitation ultrasonore maîtrisés et sécurisés.

Le dispositif est constitué d’un transducteur multi-éléments annulaire monté sur un bras robotique guidé par un neuronavigateur (Figure 1.27). Ces différents éléments ainsi que leur aspect logiciel sont brièvement présentés dans les paragraphes suivants.

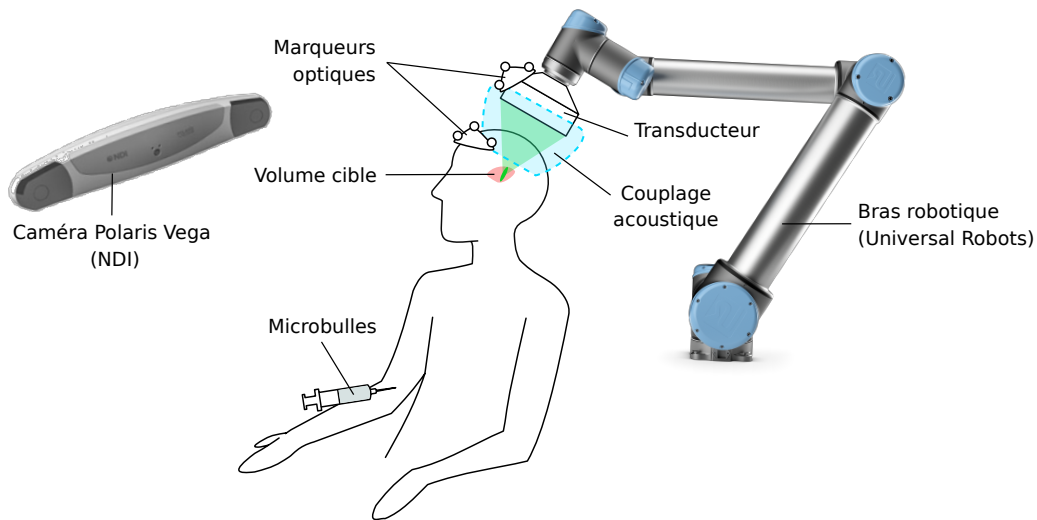


FIGURE 1.27 – Schéma global du dispositif proposé dans le cadre du projet ANR 3BOPUS.

**Transducteur.** L’étude menée par le partenaire Neurospin, en collaboration avec l’entreprise Image Guided Therapy, a permis de concevoir et caractériser un transducteur annulaire (permettant donc un steering électronique uniquement en profondeur) dédié à l’application d’ouverture de BHE, et dont la fréquence de fonctionnement est de 450 kHz. Ses paramètres géométriques sont résumés sur la Figure 2.2.

Parmi les paramètres importants qui seront utilisés dans le cadre de cette thèse, notons en particulier l’encombrement global du transducteur, qui est donc un cylindre de hauteur  $h$  et de rayon  $r_T$ . Ensuite, les longueurs focales minimales et maximales  $f_{min}$  et  $f_{max}$  donnent une indication sur les capacités de positionnement extrêmes de la tache focal par rapport à la longueur focale nominale, notée  $F_0$ . Le reste des paramètres définis sur la Figure 2.2 sera également utilisé dans les prochains chapitres, mais ne sera pas détaillé ici.

$r_{T_a}$	55 mm
$r_T$	60 mm
$h$	38 mm
$F_0$	110 mm
$f_{min}$	80 mm
$f_{max}$	140 mm

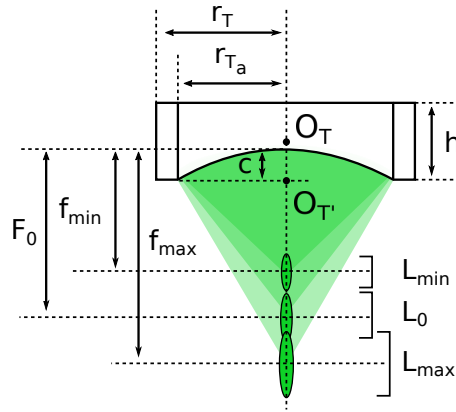


FIGURE 1.28 – Paramétrage du transducteur conçu pour le projet 3BOPUS.

**Robot.** Le bras robotique choisi pour le projet est un robot sériel industriel (modèle UR5, Universal Robots, Danemark). Il possède six degrés de liberté, avec une portée maximale de 850 mm en extension complète, une charge maximale de 5 kg et une répétabilité de 0,1 mm<sup>4</sup>. La possibilité de co-manipuler le robot est une liberté supplémentaire, surtout dans un contexte médical. En effet, l'UR5 est prévu pour être utilisable en mode collaboratif, où un opérateur humain guide manuellement son positionnement.

Le choix technologique de l'UR5 en particulier tient principalement au gain de temps de développement grâce à l'expertise de l'entreprise Axilum Robotics, partenaire du projet 3BOPUS. L'implémentation puis la certification d'un tel robot industriel pour une application médicale ont en effet déjà été réalisées par l'entreprise dans le cadre d'un projet similaire<sup>5</sup>.

**Neuronavigateur.** Une stéréo-caméra infrarouge de modèle Polaris Vega (Northern Digital Inc., Canada), un ensemble de marqueurs optiques passifs et un pointeur constituent la partie matérielle du neuronavigateur. La caméra permet de calculer la position et l'orientation, ou *pose*, de repères liés aux marqueurs, à une précision annoncée d'au moins 0,15 mm<sup>6</sup>. La partie logicielle du neuronavigateur est portée par les partenaires du projet, principalement par l'entreprise Axilum Robotics et le laboratoire ICube. Parmi d'autres fonctionnalités, le programme du neuronavigateur réalise le recalage de la position de chaque marqueur par rapport à une référence virtuelle, une image médicale pour le marqueur lié à la tête, et un modèle CAO pour le transducteur porté par le robot. Le chapitre 3 de la thèse détaillera en partie ces derniers points.

**Système de couplage acoustique.** Le système de couplage acoustique n'est pas représenté sur la Figure 1.27 mais sa conception sera détaillée dans le chapitre 2 de ce document. L'interface du système de couplage avec le circuit de dégazage est principalement porté par les partenaires IGT et Neurospin. Les travaux menés à Neurospin à propos de l'influence des cheveux sur la propagation des ondes ultrasonores dans l'eau ont permis d'établir un protocole rendant théoriquement non nécessaire le rasage du crâne pour chaque insonification.

**Suivi de la cavitation.** Le laboratoire Neurospin a développé une expertise dans le suivi acoustique de la cavitation ultrasonore [44]. Des Détecteurs Passifs de Cavitation (PCD) seront intégrés au système afin de contrôler le maintien du régime de cavitation dans l'intervalle stable.

4. [https://www.universal-robots.com/media/50594/ur5\\_fr.pdf](https://www.universal-robots.com/media/50594/ur5_fr.pdf)

5. <https://www.axilumrobotics.com/en/tms-cobot-features/?noredirect=en-US>

6. <https://www.ndigital.com/products/polaris-vega/polaris-vega-vt/>

**Planificateur.** L'ensemble de la procédure d'insonification d'un volume cible doit être planifié en regard des nombreuses contraintes à la fois acoustiques et cinématiques. Cette partie logicielle est majoritairement portée par le laboratoire ICube, et fait l'objet d'une partie de la thèse. Les détails se trouvent dans le chapitre 3 pour la planification de l'oBHE sur un point, et dans le chapitre 4 pour la planification de trajectoires adaptées à la cinétique de décroissance de la concentration en microbulles.

### 1.3.2 Déroulement de l'intervention

Le déroulement d'une intervention d'oBHE par UF guidée par neuronavigation n'a pas réellement de référence médicale, en raison du développement récent de cette technique chez l'humain. Un scénario thérapeutique se dégage néanmoins des différents essais en cours, et une version adaptée au dispositif proposé dans le cadre de cette thèse est résumé dans les prochains paragraphes, afin de donner au lecteur une vision globale de l'intervention telle qu'elle est imaginée aujourd'hui. Cette proposition est notamment appuyée par l'avis du partenaire clinique du projet 3BOPUS (INSERM Grenoble).

#### Avant l'intervention

1. L'imagerie cérébrale du patient est acquise par IRM.
2. L'équipe médicale utilise l'imagerie pour définir en 3D la zone de délivrance du médicament, ou *zone oBHE*, ainsi que les éventuelles zones que le faisceau ultrasonore ne doit pas traverser (sinus, régions à risque).
3. La zone oBHE et l'imagerie segmentée sont les principales variables d'entrée du planificateur qui, après calcul, propose plusieurs solutions de scénarios d'insonification de la zone oBHE pour une position du crâne la plus probable.
4. L'équipe médicale valide un scénario de positionnement du robot selon des critères cliniques.
5. Le dispositif est préparé en fonction du scénario choisi, la base du robot et le transducteur sont repérés grâce à la caméra, et le dégazage du volume d'eau du système de couplage est lancé afin de gagner du temps pendant l'intervention.

#### Pendant l'intervention

1. Le patient est préparé en vue du couplage acoustique, puis installé.
2. Une fois en position, l'anatomie du crâne est recalée par rapport à son imagerie, et la planification est ajustée en fonction de la position réelle du crâne du patient par rapport au robot, grâce à un nouveau calcul.
3. Le robot est amené au premier point de sa trajectoire.
4. Un bolus de microbulles est injecté au patient.
5. La trajectoire de balayage est lancée quelques secondes plus tard, en même temps que les insonifications.
6. Le niveau de cavitation est suivi tout au long de la trajectoire.
7. Le robot retourne à sa position initiale et le patient peut être désinstallé.

#### Après l'intervention

1. Immédiatement après la séquence d'insonifications, le patient reçoit l'agent thérapeutique adapté au traitement de sa maladie, ainsi qu'un agent de contraste permettant de vérifier l'oBHE.

2. Une IRM cérébrale de contrôle permet d'évaluer l'effet d'oBHE ainsi que la présence d'effets secondaires éventuels (hémorragie, œdème).
3. Une nouvelle IRM de contrôle a lieu 24 heures plus tard afin de d'évaluer de nouveau le niveau d'oBHE, qui doit être proche de zéro.

### 1.3.3 Objectifs de la thèse

Un premier volet de la thèse, développé dans le chapitre 2, s'articule autour de la conception d'un système de couplage acoustique adapté à l'oBHE avec le système robotique proposé. Le milieu de couplage choisi étant l'eau, il s'agit de concevoir un contenant qui rend possible l'insonification de larges volumes situés dans toutes les régions cérébrales (accessibilité maximale), mais qui nécessite un volume d'eau raisonnable, afin de garantir une bonne utilisabilité et une sécurité maximale (volume d'eau minimal). Proposer et tester la faisabilité d'une solution de couplage est un premier objectif de la thèse, dont la concrétisation servira de preuve de concept d'utilisation clinique chez l'humain lors de travaux futures.

Un deuxième volet de la thèse, présenté dans le chapitre 3, consiste à développer les premiers éléments logiciels du planificateur d'oBHE, ainsi qu'à tester et valider la réalisation robotique de scénarios de planification. Le positionnement du transducteur doit en effet respecter de nombreuses contraintes d'ordre acoustique déjà évoquées dans ce chapitre, mais aussi d'ordre cinématique, en raison de la présence du robot et de son interfaçage avec le système de couplage acoustique. Le problème doit être formalisé de façon paramétrable et renseigner l'équipe médicale sur la faisabilité de différentes approches dans des conditions données. Une simulation acoustique de propagation ultrasonore transcrânienne (issue des travaux du partenaire Neurospin) devra compléter cette démarche afin de prendre en compte la réalité physique des interactions tissus-ultrasons. Un protocole d'évaluation de l'erreur de positionnement du transducteur doit être mis en place afin de valider la capacité à effectuer une planification prévue.

Un troisième volet de la thèse concerne la formalisation du problème de la génération de trajectoires de balayage adaptées à la cinétique de décroissance des microbulles. Un des objectifs de cette partie du travail est d'obtenir la taille maximale de la zone cible sur laquelle il est possible d'ouvrir la BHE de manière totale, en faisant des hypothèses quant à la durée de vie des microbulles dans le sang, et en prenant en compte les caractéristiques du système robotique utilisé. Ici encore, le problème physique doit être simplifié grâce à des hypothèses et être posé de façon paramétrable. Il devra donc également faire l'objet d'études acoustiques plus complètes. Un protocole de validation de la vitesse effectivement atteinte pendant la trajectoire de balayage doit être mis en place afin d'évaluer la possibilité d'atteindre le seuil d'oBHE pour tout un volume cible.



# Conception du système de couplage acoustique

---

Ce chapitre présente la démarche de conception du système de couplage acoustique, dont le rôle est de permettre la propagation des ondes ultrasonores entre le transducteur et la peau du crâne du patient. Ce chapitre permettra notamment d'introduire la notion d'accessibilité à l'espace cérébral, conditionnée par des contraintes acoustiques mais aussi d'encombrement du transducteur. Un premier prototype fabriqué est présenté en fin de chapitre, dont le modèle sera notamment retrouvé dans le chapitre 3.

# Sommaire du chapitre 2

---

2.1	Définitions et notations . . . . .	48
2.2	Premiers éléments de conception . . . . .	50
2.2.1	Analyse du besoin . . . . .	50
2.2.1.1	Fonction du système de couplage . . . . .	50
2.2.1.2	Contraintes de conception . . . . .	50
2.2.1.3	Contraintes auxiliaires . . . . .	51
2.2.2	Recherche d'architecture . . . . .	52
2.2.2.1	Architecture avec pré-positionnement . . . . .	52
2.2.2.2	Architecture sans pré-positionnement . . . . .	53
2.2.2.3	Résumé . . . . .	54
2.2.3	Présentation de la solution étudiée . . . . .	55
2.2.3.1	Position du patient . . . . .	55
2.2.3.2	Démarche d'évaluation de la faisabilité de la solution . . . . .	56
2.3	Évaluation du volume couvert par le transducteur . . . . .	57
2.3.1	Discrétisation de l'espace immersible . . . . .	57
2.3.2	Méthode de positionnement du transducteur . . . . .	57
2.3.3	Résultat d'encombrement du transducteur . . . . .	59
2.4	Espace cérébral accessible avec une cuve cylindrique . . . . .	61
2.4.1	Méthode d'évaluation de l'accessibilité . . . . .	61
2.4.2	Premier résultat d'accessibilité . . . . .	62
2.4.3	Accessibilité étendue . . . . .	64
2.4.4	Résultat d'accessibilité étendue . . . . .	65
2.4.5	Discussion et conclusion quant à la cuve cylindrique . . . . .	66
2.4.5.1	Discussion . . . . .	66
2.4.5.2	Conclusion . . . . .	67
2.5	Espace cérébral accessible avec une cuve cylindrique tronquée . . . . .	68
2.5.1	Présentation de l'architecture cylindrique tronquée . . . . .	68
2.5.2	Résultats d'accessibilité étendue pour la cuve tronquée . . . . .	69
2.5.3	Discussion et conclusion quant à la cuve cylindrique tronquée . . . . .	70
2.5.3.1	Discussion . . . . .	70
2.5.3.2	Conclusion . . . . .	70
2.6	Premier prototype du système de couplage . . . . .	71
2.6.1	Modifications apportées . . . . .	71
2.6.2	Résultat . . . . .	71
2.7	Conclusion du chapitre 2 . . . . .	73



## 2.1 Définitions et notations

### Face active du transducteur

Surface concave du transducteur où sont disposés les éléments piézoélectriques à l'origine du faisceau ultrasonore (Figure 2.1).

### Pose

Position et orientation d'un corps solide, notée  $T_i$  avec  $i$  un indice pour désigner le solide.

$T_i$  est une matrice de transformation homogène définissant le repère lié au solide  $i$ , attaché au point  $O_i$ , et orienté par les vecteurs  $\vec{x}_i$ ,  $\vec{y}_i$  et  $\vec{z}_i$ , qui forment une base orthonormée.

Plus précisément :

$$T_i = \begin{bmatrix} \vec{x}_i(1) & \vec{y}_i(1) & \vec{z}_i(1) & O_i(1) \\ \vec{x}_i(2) & \vec{y}_i(2) & \vec{z}_i(2) & O_i(2) \\ \vec{x}_i(3) & \vec{y}_i(3) & \vec{z}_i(3) & O_i(3) \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

On notera également  $T_i = (O_i, \vec{x}_i, \vec{y}_i, \vec{z}_i)$ .

$T_i$  est par défaut exprimée dans un repère de référence qui sera défini ultérieurement.  ${}^jT_i$  désigne l'expression de  $T_i$  dans un autre repère  $j$ .

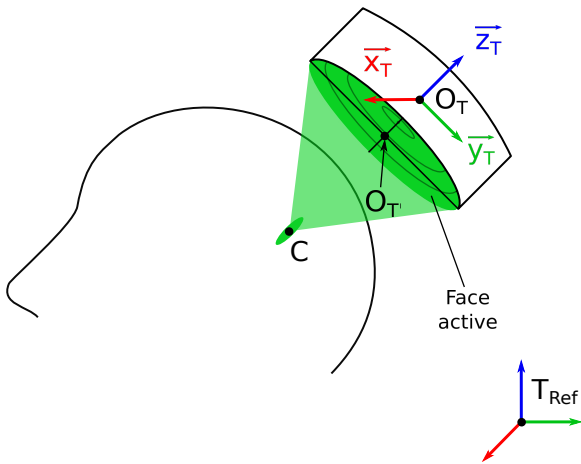


FIGURE 2.1 – Définition de la pose du transducteur et de la face active.

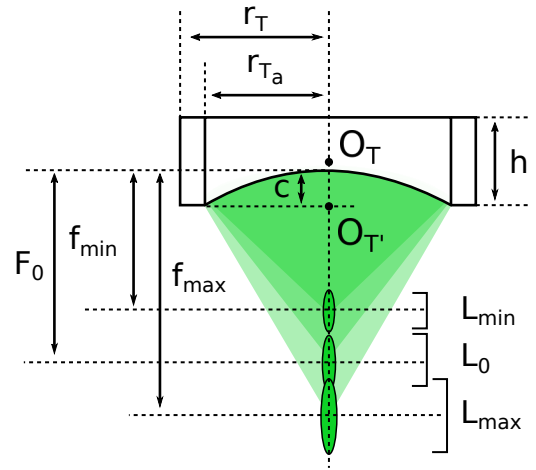


FIGURE 2.2 – Définition des paramètres du transducteur.

### Notations relatives au transducteur (Figure 2.2)

$T_t$  : pose du transducteur,  $T_t = (O_T, \vec{x}_T, \vec{y}_T, \vec{z}_T)$  (voir Figure 2.1)

$r_T$  : rayon du boîtier (enveloppe cylindrique externe)

$h$  : hauteur du boîtier (enveloppe cylindrique externe)

$r_{T_a}$  : rayon actif

$F_0$  : longueur focale nominale ( $F_0 = 2r_{T_a}$ )

$c$  : épaisseur de la coupole ( $c = F_0 - \sqrt{F_0^2 - r_{T_a}^2}$ )

$f_{min}$  ( $f_{max}$ ) : longueur focale minimale (maximale), avec steering électronique négatif (positif)

$L_{min}$  ( $L_{max}$ ) : longueur de la tache focale pour une longueur focale égale à  $f_{min}$  ( $f_{max}$ )

$L_0$  : longueur de la tache focale pour une longueur focale égale à  $F_0$

### Notations relatives à la démarche de conception de la cuve

M : position du barycentre d'une facette du maillage de tête

$\vec{n}$  : vecteur unitaire donnant la direction normale à une facette d'un maillage 3D

C : centre de la tache focale (ellipsoïde vert sur la Figure 2.1)

$P_{min}$  ( $P_{max}$ ) : point cible le plus proche (éloigné) de la surface du crâne qu'il est possible d'atteindre

$T_{min}$  ( $T_{max}$ ) : pose du transducteur permettant d'atteindre  $P_{min}$  ( $P_{max}$ )

$\mathcal{V} = [V_{min}; V_{max}]$  : intervalle du volume d'eau contenu dans un système de couplage acoustique

$g_{min}$  ( $g_{max}$ ) : distance minimale (maximale) tolérée entre le transducteur (point  $O_T$ , voir Figure 2.1) et la surface du crâne

$d_{min}$  ( $d_{max}$ ) : profondeur minimale (maximale) tolérée pour une cible donnée

$\alpha_{max}$  : écart angulaire maximal toléré entre  $\vec{z}_T$  et la normale à surface du crâne

$d_y$  : portion du rayon de la cuve cylindre qui est conservée pour le modèle de cuve tronquée

## 2.2 Premiers éléments de conception

Cette première partie donne les éléments de conception principaux qui ont conduit à la solution retenue dans le cadre de cette thèse. Le besoin y est tout d’abord défini, puis plusieurs types d’architectures sont proposés, avant de focaliser l’étude sur une architecture en particulier, qui sera celle utilisée pour le reste des travaux de la thèse.

### 2.2.1 Analyse du besoin

#### 2.2.1.1 Fonction du système de couplage

D’une façon générale, la fonction d’un système de couplage acoustique est de permettre la propagation des ondes ultrasonores depuis la face active du transducteur jusqu’à la peau du crâne. Pour les raisons évoquées dans le chapitre précédent, il a été décidé d’utiliser l’eau comme milieu d’adaptation d’impédance, sous réserve d’y maintenir une faible teneur en gaz dissous. Ce choix oriente donc la conception du système de couplage vers un contenant dont la fonction est alors de *maintenir un volume d’eau entre la peau exposée aux ultrasons et la face active du transducteur*.

#### 2.2.1.2 Contraintes de conception

Pour concevoir le système de couplage acoustique, il faut également définir l’ensemble des contraintes qui orienteront les choix de conception vers la solution la plus adaptée possible, sans s’opposer à sa fonction principale définie précédemment. Les prochains paragraphes résument les contraintes ainsi définies, avec un code allant de C1 à C5 pour y faire référence ensuite. Répondre à ces contraintes constitue une partie du travail de thèse présenté ici.

**Assurer l’étanchéité côté patient et côté robot (C1).** L’eau contenue dans le système de couplage doit y être maintenue de la façon la plus sécurisée possible. Toute jonction mécanique entre le patient et le système de couplage doit être garantie étanche durant toute la procédure. Il s’agit en premier lieu de protéger le patient, mais aussi de limiter les risques liés à la présence de l’eau dans un milieu hospitalier, avec notamment la coexistence de divers appareils électroniques.

D’autre part, il n’est pas recommandé d’utiliser le robot UR5 dans un environnement humide, et très déconseillé de l’immerger dans l’eau<sup>1</sup>. Bien qu’il soit envisagé de protéger *in fine* le bras robotique avec une housse imperméable, la conception du système de couplage intègre également comme contrainte la maximisation de la distance entre le robot et l’eau.

**Maximiser la liberté de positionnement du transducteur (C2).** Cette contrainte se traduit par la maximisation du nombre de poses de transducteur faisables. Une *pose de transducteur faisable* est une position et une orientation du transducteur qui assurent la présence d’eau entre la face active du transducteur et la peau du crâne du patient. Si le boîtier du transducteur ou le faisceau ultrasonore rencontrent un obstacle, par exemple une cavité comme les oreilles ou une des parois du système de couplage, la pose de transducteur est considérée *non faisable*.

L’intérêt d’une grande liberté de positionnement est la variabilité des régions cérébrales qu’il sera possible de cibler. Élargir la zone des cas d’utilisation faisables favorisera ainsi les possibilités d’oBHE sur des volumes cibles situés dans n’importe quelle région du cerveau.

---

1. Manuel d’utilisation du robot UR5/CB3, version 3.3.0.

**Permettre le déplacement du transducteur en trajectoires continues (C3).** Comme énoncé dans le chapitre 1, une seule pose de transducteur ne suffit pas à ouvrir la BHE sur un volume de plusieurs  $\text{cm}^3$ , et une trajectoire de balayage est à prévoir pour atteindre le seuil d'ouverture sur tout le volume cible. Pour ces raisons, l'espace des poses de transducteur faisables doit être le plus continu possible afin de pouvoir déplacer le transducteur d'une zone à l'autre dans une même session d'insonification. Une situation non souhaitable serait de devoir interrompre une trajectoire de balayage en raison de la contrainte d'encombrement du système de couplage.

**Nécessiter un volume d'eau minimal (C4).** Pour plusieurs raisons pratiques, un trop grand volume d'eau n'est pas souhaitable. Tout d'abord, le dispositif final a pour vocation d'être assez mobile, avec une installation simple et rapide, afin d'alléger la procédure tant en durée qu'en contraintes matérielles. Ensuite, une fois réalisée la jonction hermétique avec le patient, le temps de remplissage ne doit pas allonger démesurément la durée totale de l'intervention. Le débit de remplissage dépend du matériel utilisé (pompe, circuit). En ce qui concerne le projet 3BOPUS, le débit de remplissage sera de l'ordre de  $6\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$  (avec une possibilité de vidange rapide en quelques secondes). Enfin, l'eau utilisée doit être dégazée par une procédure dont la durée dépend du volume d'eau. Bien que cette étape puisse être réalisée en amont de l'intervention, son aspect logistique peut être allégé en diminuant la quantité d'eau à traiter.

**Ne pas perturber la trajectoire robotique (C5).** La trajectoire robotique sera conçue de sorte à respecter des contraintes cinétiques liées à l'oBHE par cavitation des microbulles, dont l'efficacité diminue avec la concentration des microbulles dans le sang. Si un lien mécanique est réalisé entre le transducteur et le crâne du patient, celui-ci ne doit pas perturber le mouvement du robot, afin de pouvoir idéalement réaliser ce mouvement en boucle ouverte, sans perte de précision.

### 2.2.1.3 Contraintes auxiliaires

Des contraintes auxiliaires, désignées par un code allant de c1 à c4, ont également été définies à titre indicatif afin d'ajuster certains choix de conception quand cela est possible.

**Être adaptable à plusieurs anatomies crâniennes (c1).** Le volume et la forme du crâne humain est assez variable d'un individu à l'autre. Cette variabilité ne devrait pas être une contre-indication pour utiliser le dispositif.

**Ne pas retenir de bulles d'air (c2).** L'air s'agglomère facilement sous forme de bulles dans les irrégularités et anfractuosités de la matière. La géométrie du système doit être pensée de sorte à limiter l'apparition et le maintien de bulles d'air dans le contenant à eau.

**Pouvoir être utilisé avec des marqueurs optiques (c3).** Si le système de couplage permet un certain degré de mobilité de la tête par rapport à une référence externe (référence fixe perçue par la caméra), il sera nécessaire d'évaluer ce mouvement en liant un marqueur optique à l'anatomie du patient, par exemple sur le visage. Les éventuels mouvements parasites pourront ainsi être mesurés grâce au neuronavigateur et compensés par des mouvements du robot.

**Ne pas rendre la procédure inconfortable (c4).** L'oBHE n'est qu'une étape supplémentaire avant l'injection du médicament, procédure parfois longue et inconfortable notamment dans le cas la chimiothérapie. Les patients sont bien souvent déjà fragilisés physiquement et

psychologiquement. Il est donc souhaitable d’avoir un impact le plus léger possible sur le confort de l’ensemble du processus thérapeutique.

## 2.2.2 Recherche d’architecture

Afin de répondre aux critères de conception présentés précédemment, plusieurs solutions d’architecture de système de couplage acoustique ont été proposées au début de la thèse. Deux principales approches se dégagent de l’étude préliminaire : une approche avec un pré-positionnement et une approche sans pré-positionnement. Le premier type d’approche correspond à des architectures où le transducteur a une position initiale nominale autour de laquelle il est possible de réaliser des trajectoires d’insonification (Figure 2.3). Le second type d’approche correspond à des architectures où la position initiale du transducteur n’est pas déterminée par la structure du système de couplage, et où la trajectoire du transducteur peut être plus librement construite (Figure 2.4).

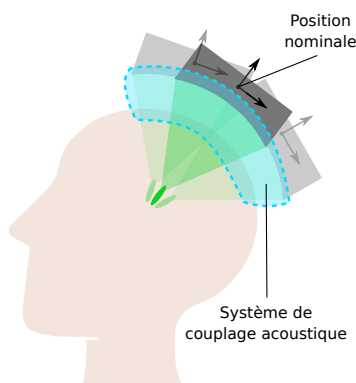


FIGURE 2.3 – Système de couplage avec pré-positionnement (trajectoires limitées).

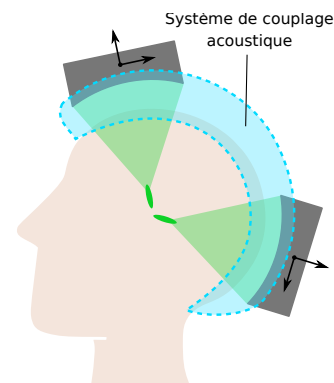


FIGURE 2.4 – Système de couplage sans pré-positionnement (trajectoires libres).

### 2.2.2.1 Architecture avec pré-positionnement

Un exemple proche de l’architecture avec pré-positionnement est le dispositif développé par BrainSonix, une entreprise américaine née de recherches menées à l’Université californienne UCLA [52]. Bien que le BX Pulsar 1002 (Figure 2.5) soit dédié à la Stimulation Neuronale Profonde (Deep Brain Stimulation) et non à l’oBHE, les contraintes de positionnement du transducteur sont similaires. Les auteurs ont choisi de positionner le transducteur de manière très libre, au moyen d’une sangle. Une fois fixé, le transducteur ne peut cependant pas être déplacé autour de sa position initiale (appelée nominale sur la Figure 2.3) pendant les insonifications. De plus, le milieu de propagation n’est pas de l’eau, mais un bloc de gel moulé sur la forme du transducteur. C’est également le cas d’un second exemple dont le principe est rappelé sur la Figure 2.6, qui est le casque patient-spécifique imprimé en 3D et proposé par [26], déjà présenté dans le chapitre 1. Contrairement au premier exemple, où les positions nominales sont relativement libres, elles sont ici prédéfinies lors de la conception du casque (nombre d’entrées possibles fini).

Malgré les différences soulignées (milieu de propagation et application médicale), le principe illustré avec ces deux exemples pourrait être adapté à l’oBHE, avec de l’eau comme milieu de couplage. Il faudrait donc sélectionner des matériaux aptes à garantir l’étanchéité au niveau des jonctions, tout en permettant une liberté de mouvement suffisante autour d’une position nominale.



FIGURE 2.5 – Dispositif BX Pulsar 1002, solution clinique proposée par l’entreprise américaine BrainSonix, dont l’architecture globale peut être adaptée à une application d’oBHE avec de l’eau comme milieu de couplage (source : [52]).

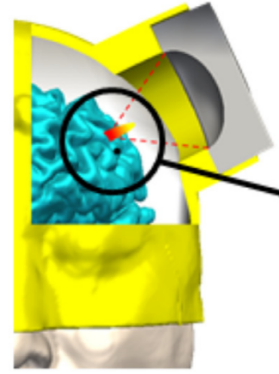


FIGURE 2.6 – Dispositif proposé dans [26], dont l’architecture globale pourrait également être mécaniquement adaptée aux contraintes de l’oBHE avec de l’eau comme milieu de couplage (source : [26]).

**Principaux avantages.** Le principal avantage d’un système de couplage qui reposerait sur ce principe est le faible volume d’eau qu’il requiert (contrainte C3). En effet, l’eau serait localisée uniquement sur le trajet de propagation des ondes ultrasonores, entre la face active du transducteur et la peau du crâne. De plus, l’usage d’une sangle réglable ou d’un modèle de casque imprimé en 3D d’après une anatomie réelle faciliterait l’ajustement à différentes anatomies (contrainte c1). Enfin, une grande partie de la tête reste potentiellement disponible pour y apposer un marqueur optique, ce qui serait appréciable pour suivre ses mouvements durant toute la procédure (contrainte c4).

**Principaux inconvénients.** En revanche, trois inconvénients majeurs sont à souligner. Premièrement, l’espace des poses de transducteur faisables sera restreint, en particulier en hauteur : le transducteur ne pourra pas prendre des poses très éloignées de la surface du crâne, à moins de prévoir un mécanisme spécifique et un complexe circuit d’eau permettant l’ajustement du volume en temps réel. Cette restriction tendra à exclure les zones périphériques du cerveau de l’espace des zones cibles potentielles (contrainte C2), à moins d’équiper le transducteur d’un steering électronique particulièrement performant.

Deuxièmement, il semble complexe dans ces conditions d’effectuer des trajectoires de balayage, dont les limites dépendront du caractère déformable des matériaux utilisés. Ce type de solution semble plutôt adapté à des trajectoires d’insonifications locales (contrainte C3). Troisièmement, si le matériau utilisé est déformable, afin de permettre des déplacements autour d’une position nominale, les tensions induites dans le matériau, lié mécaniquement à l’organe terminal du robot, risque d’impacter la précision des trajectoires de ce dernier (contrainte C5). Enfin, il peut également être souligné que la multiplication des jonctions et la présence d’un matériau extensible-contractile sont autant de facteurs supplémentaires favorisant l’apparition et le maintien de bulles d’air au sein du milieu de propagation (contrainte c2).

### 2.2.2.2 Architecture sans pré-positionnement

La solution d’architecture sans pré-positionnement (Figure 2.4) n’a pas d’illustration concrète parmi les dispositifs cliniques actuels. Il pourrait être considéré que la solution de l’entreprise NaviFus et celle de l’université de Columbia entrent dans cette catégorie d’architecture (voir partie 1.2.3.3 du chapitre 1), mais comme elles reposent sur l’utilisation d’une membrane élastique englobant la face active du transducteur, ce qui est très limitant pour effectuer des trajectoires de balayage, elles ne seront pas prises comme exemples.

En revanche, dans le domaine préclinique, des exemples d'installation peuvent inspirer une adaptation chez l'humain. Deux exemples précliniques adaptés au modèle du rongeur sont présentés Figure 2.7. Les deux reposent sur l'utilisation d'une cuve remplie d'eau dans laquelle le transducteur peut être déplacé plus ou moins librement. Notons deux principales approches : soit la cuve est placée au-dessus, et le rongeur est sur le ventre (prone), soit la cuve est placée en-dessous, et le rongeur est sur le dos (supine). Une telle solution (prone ou supine) pourrait être adaptée à l'anatomie humaine.

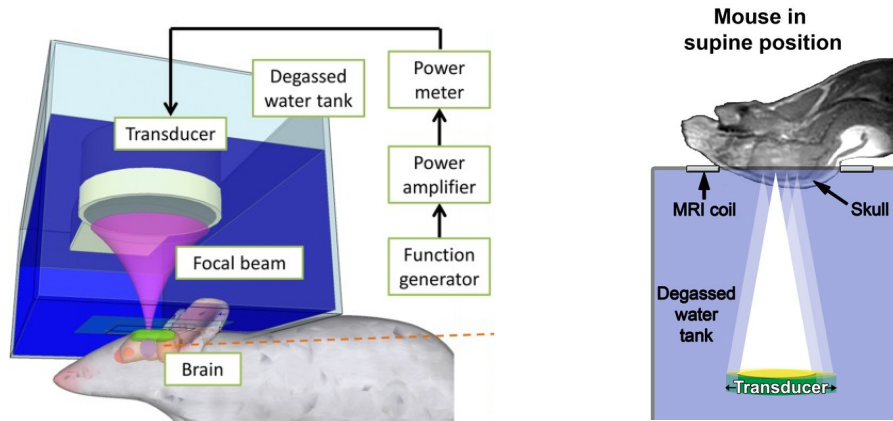


FIGURE 2.7 – Deux exemples d'installation préclinique dédiée au rongeur utilisant une cuve (sources : [13] à gauche, [27] à droite).

**Principaux avantages.** Les principaux avantages de ce type de solution concernent la potentielle grande liberté de positionnement du transducteur au sein de la cuve (contrainte C2). En effet, cette architecture fait l'économie d'une jonction étanche reliant mécaniquement le transducteur à la tête. Le robot peut donc librement déplacer le transducteur au sein de la cuve, ce qui est favorable à la réalisation de trajectoires d'insonification (contrainte C3) dont la précision ne serait pas impactée par une éventuelle jonction mécanique assurant l'étanchéité (contrainte C5).

**Principaux inconvénients.** Le principal inconvénient de cette architecture est lié au potentiel grand volume d'eau requis pour immerger le transducteur dans tout l'espace accessible et réaliser les trajectoires souhaitées (contrainte C4). À ceci s'ajoute l'éventuelle difficulté à mettre en place des marqueurs optiques visibles (contrainte c3), notamment dans le cas où la position choisie est celle sur le ventre.

### 2.2.2.3 Résumé

Le Tableau 2.1 résume les principales différences entre les deux types d'architecture (avec ou sans pré-positionnement), en regard des différentes contraintes (C) et contraintes auxiliaires (c) définies. De façon générale, les contraintes liées à la liberté de positionnement du transducteur (C2, C3 et C5) s'opposent à celle qui vise diminuer la quantité d'eau (C4), ainsi qu'à la complexité du dispositif dans sa globalité. D'autre part, plus le dispositif sera complexe dans sa conception (nombreuses jonctions nécessaires), plus il sera difficile de garantir un contrôle suffisant de l'étanchéité et de l'apparition de bulles sur le trajet des ondes acoustiques.

Pour ces raisons, même si toute solution est potentiellement valorisable, dans le cadre de la thèse et du projet 3BOPUS, il a été décidé d'étudier en premier la faisabilité d'une solution dont l'architecture repose sur le principe d'une cuve. L'inconvénient lié au potentiel grand volume d'eau sera traité dans une étude de faisabilité qui fait l'objet des parties suivantes.

	C1	C2	C3	C4	C5	c1	c2	c3	c4
	Étanch.	Posit.	Traj.	Eau	Dynam.	Anat.	Bulles	Marq.	Confort
<b>Avec pré-pos.</b>	o	-	-	+	-	+	-	+	o
<b>Sans pré-pos.</b>	o	+	+	-	+	o	o	-	o

TABLEAU 2.1 – Comparaison qualitative des deux types d’architecture présentés précédemment. - : contrainte difficile à satisfaire, o : contrainte possible à satisfaire, + : contrainte facile à satisfaire.

## 2.2.3 Présentation de la solution étudiée

### 2.2.3.1 Position du patient

Le système de couplage proposé dans le cadre de cette thèse repose donc sur une architecture de cuve adaptée à l’anatomie humaine. Pour des raisons de simplification de conception, il a été arrêté que le fond de la cuve étudiée serait horizontal avec des bords verticaux.

Une première considération de conception concerne ensuite le choix de la position du patient par rapport à la cuve. Comme évoqué dans la partie 2.2.2.2, pour des applications précliniques, deux positions peuvent être utilisées et sont présentées Figure 2.8<sup>2</sup>.

Deux principales raisons incitent à préférer la position 2 à la position 1. Premièrement, la position 1 suppose que le robot ait un accès par le dessous de la cuve, avec une contrainte forte sur l’étanchéité, ce qui est contradictoire avec la grande liberté de mouvement souhaitée. Deuxièmement, il semble difficile de concevoir une installation simple du patient dans la position 1, avec la garantie que cette configuration n’induisse aucune séquelle musculo-squelettique.

Un inconvénient reste cependant à souligner dans le cas d’une cuve ouverte par le haut. Il s’agit du risque de réoxygénation rapide de l’eau contenue dans la cuve en raison de la grande surface d’échange, mais ce phénomène sera compensé au mieux par la pompe de dégazage.

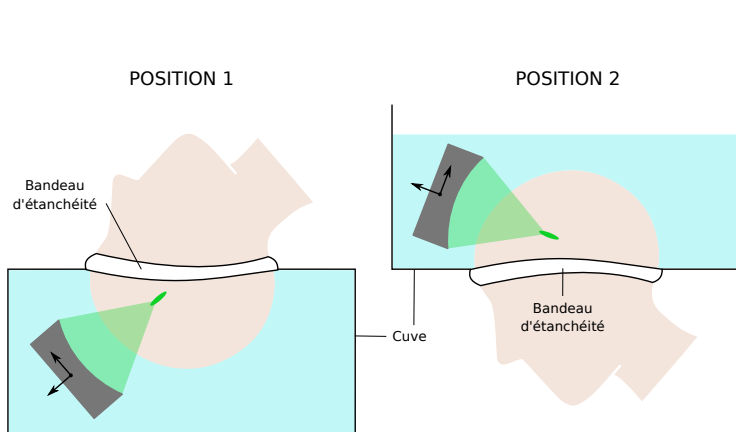


FIGURE 2.8 – Positions 1 et 2 du patient par rapport à la cuve. Un bandeau d’étanchéité maintient hermétique la jonction.

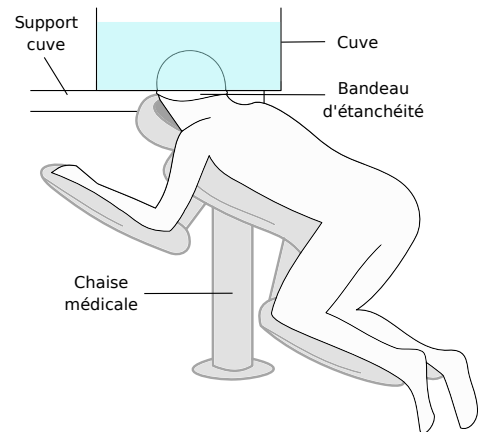


FIGURE 2.9 – Vue globale de l’installation du patient par rapport à la cuve (position 2).

La position 2 sera donc privilégiée dans le reste de cette étude, comme cela est représenté sur la Figure 2.9, où le visage et les membres du patient sont soutenus par une chaise médicale réglable, et où la cuve est soutenue par un support indépendant de la chaise du patient. Cette position est critiquable car elle rend difficile l’accès à l’avant-bras dans lequel est pratiquée l’injection intraveineuse de microbulles. Dans le cadre de la thèse, il sera cependant supposé que cette configuration est celle retenue.

2. Notons la nécessité de prévoir un bandeau d’étanchéité qui assurera la jonction entre le crâne du patient et l’ouverture dans la cuve. Ce bandeau a été développé par le laboratoire partenaire Neurospin.



### 2.2.3.2 Démarche d'évaluation de la faisabilité de la solution

L'objectif des parties suivantes est d'évaluer la faisabilité d'un système de couplage acoustique de la forme d'une cuve ouverte telle que présentée précédemment. La solution de type cuve sera considérée faisable si le volume d'eau requis est raisonnable, c'est-à-dire inférieur à 25 l. En effet, avec le matériel hydraulique qui sera utilisé, cette quantité d'eau correspond théoriquement à une durée de remplissage d'environ 5 min, ce qui est acceptable pour une intervention de l'ordre de l'ordre de la quinzaine de minutes.

Il est également important d'évaluer en parallèle l'accessibilité à l'espace cérébral, qui peut être directement impacté par la forme et la taille de la cuve. Ces deux éléments (volume d'eau et accessibilité au cerveau) s'opposant directement, le cœur du travail présenté dans les prochains paragraphes consiste à trouver le meilleur compromis entre une bonne utilisabilité et un intérêt thérapeutique suffisant.

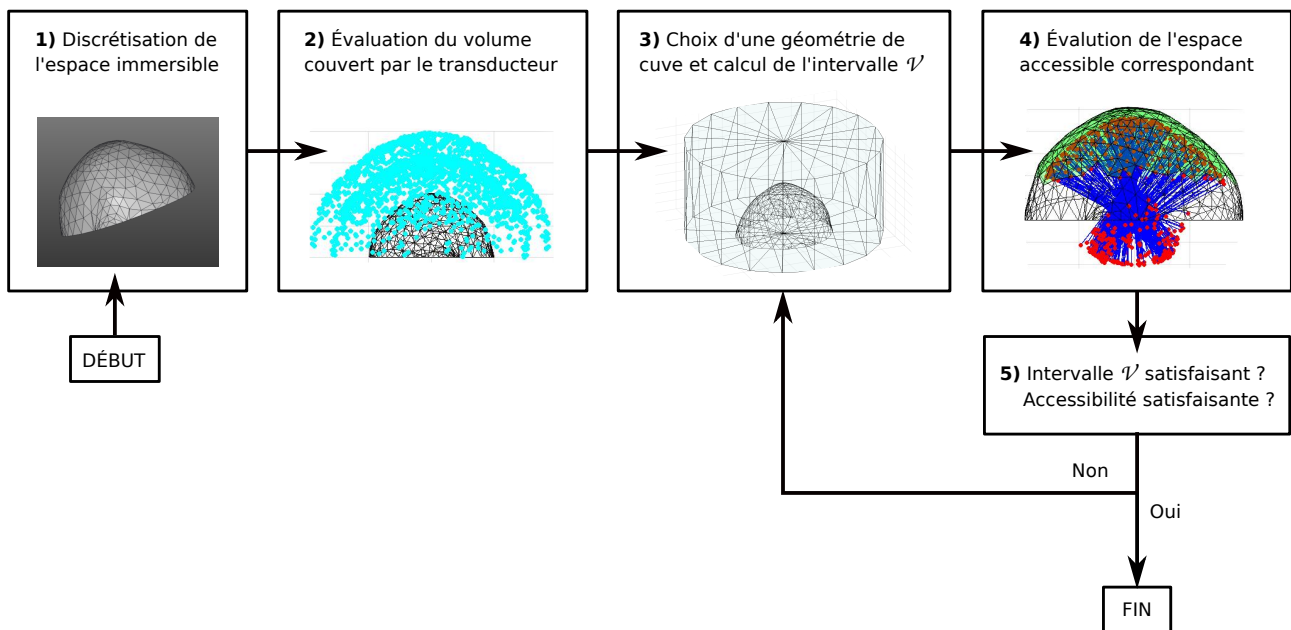


FIGURE 2.10 – Démarche globale de l'évaluation de la faisabilité de la solution cuve.

La démarche globale de l'évaluation de la faisabilité de la solution cuve est résumée sur la Figure 2.10. La première étape consiste à définir un modèle crânien en ne conservant que la surface qui sera en contact avec l'eau. Ensuite, à partir du maillage obtenu, le volume couvert par le transducteur est évalué en construisant un nuage de points représentant l'encombrement du transducteur pour chaque pose faisable (étape 2 de la Figure 2.10). Le résultat obtenu est utilisé pour en déduire une géométrie de cuve qui contient le nuage de points d'encombrement (par exemple une cuve cylindrique sur l'étape 3 de la Figure 2.10).

À partir de cette géométrie est calculé l'intervalle  $\mathcal{V} = [V_{min}; V_{max}]$ , avec  $V_{min}$  et  $V_{max}$  les volumes d'eau minimal et maximal ajoutés dans la cuve.  $V_{min}$  est le volume d'eau minimal pour immerger le transducteur, et  $V_{max}$  est le volume d'eau lorsque le niveau d'eau atteint le bord supérieur de la cuve. La cuve est également testée du point de vue de l'accessibilité au cerveau. Cela est réalisé en affichant les positions extrêmes de la tache focale pour chaque facette du maillage (étape 4 de la Figure 2.10).

Le résultat est donc un intervalle  $\mathcal{V}$  et une évaluation visuelle qualitative de l'espace cérébral accessible (étape 5 de la Figure 2.10). Si ces deux évaluations sont satisfaisantes, alors la géométrie testée est celle retenue. Sinon, une nouvelle géométrie est proposée jusqu'à satisfaction. L'enchaînement des différentes étapes présentées ici constitue le plan des trois prochaines sections qui détaillent la méthode et les résultats.

## 2.3 Évaluation du volume couvert par le transducteur

Cette partie vise à établir une première géométrie de cuve à partir de l'encombrement du transducteur autour du crâne du patient. L'intervalle  $\mathcal{V}$  sera calculé, puis le modèle de cuve sera testé dans la partie suivante sur le critère de l'accessibilité au cerveau.

### 2.3.1 Discrétisation de l'espace immersible

Un modèle 3D de tête est obtenu après traitement d'une imagerie cérébrale réelle. La méthode permet d'obtenir un maillage de la surface du crâne à partir d'une image IRM. Ce travail a été réalisé par Victorien Spadaro lors de son projet de fin d'étude en 2019 [57], encadré par les laboratoires ICube et Neurospin, ainsi que par l'entreprise Axilum Robotics. Le principe repose sur des algorithmes de segmentation et de maillage, disponibles dans la librairie Visualization ToolKit (VTK) (Figure 2.11).

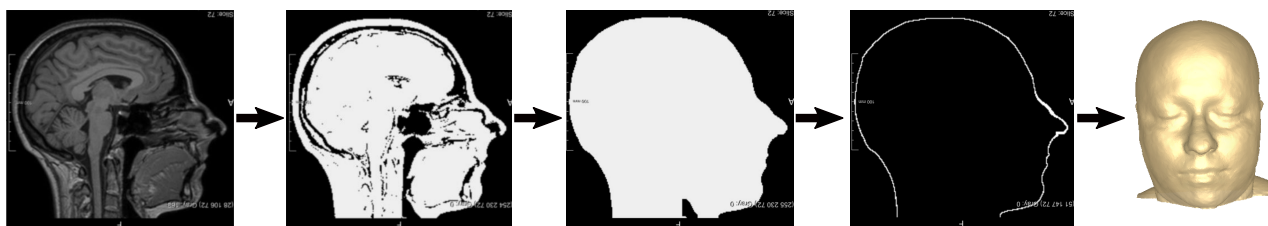


FIGURE 2.11 – Obtention d'un maillage du scalp : seuillage, filtrage, remplissage, extraction de contours puis génération du maillage avec VTK (source : [57]).

Toutes les facettes du maillage ne font pas nécessairement partie de la surface qui sera en contact avec l'eau, en particulier le visage et les oreilles. Une étape supplémentaire est donc ajoutée dans le traitement du modèle crânien. Une coupe planaire est effectuée du milieu du front jusqu'à la base de la nuque afin de ne conserver que les facettes utiles. Cette étape est réalisée grâce au logiciel de Conception Assistée par Ordinateur (CAO) Creo Parametrics (Figure 2.12).

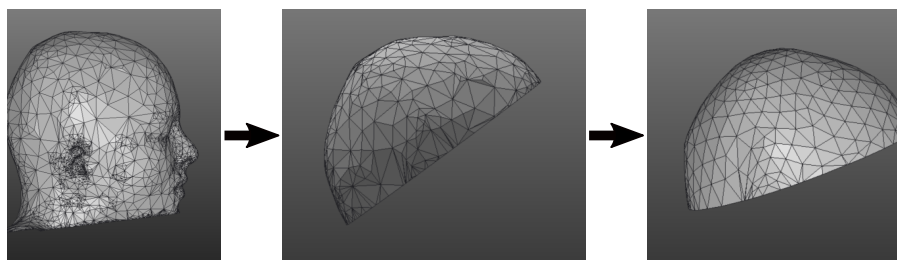


FIGURE 2.12 – Traitement d'un maillage crânien : découpe, nettoyage et décimage. Le plan de découpe correspond au plan horizontal du fond de la cuve.

### 2.3.2 Méthode de positionnement du transducteur

Pour chaque facette du modèle crânien obtenu, une pose de transducteur est construite, et l'encombrement du transducteur est sauvegardé sous forme d'un nuage de *points d'encombrement* représentant un cylindre (16 points par face) aux dimensions du boîtier du transducteur, comme présenté sur la Figure 2.13 (revoir la partie 2.1 pour les notations concernant le transducteur). Il est à noter que les 32 points d'encombrement définissent en réalité le volume du transducteur par excès, car il n'est pas nécessaire d'immerger le transducteur en entier, seulement la face active.

La pose du transducteur est construite en calculant tout d'abord le barycentre de la facette (point M) ainsi que la normale  $\vec{n}$  de la facette. Puis un déplacement de longueur  $g_{max}$  est appliqué à partir du point M, selon la direction du vecteur  $\vec{n}$ , afin d'obtenir la position du point  $O_T$ , qui est le point définissant le centre du transducteur.  $g_{max}$  (g pour "gap") est l'écart maximal toléré entre la surface du crâne et le bord externe du boîtier en son centre (point  $O_T$  sur la Figure 2.13).

On a :

$$O_T = M + (g_{max} + \|O_{T'}O_T\|) \cdot \vec{n} \quad (2.1)$$

La position du point  $O_T$  définit donc la **position** du transducteur. L'**orientation** est donnée par le vecteur  $\vec{z}_T$ , défini comme égal à  $\vec{n}$ . Par la suite, le transducteur pourra avoir une orientation différente. Cette première approche étudie simplement le cas dit *nominal*, c'est-à-dire avec  $\vec{z}_T$  colinéaire à  $\vec{n}$ .

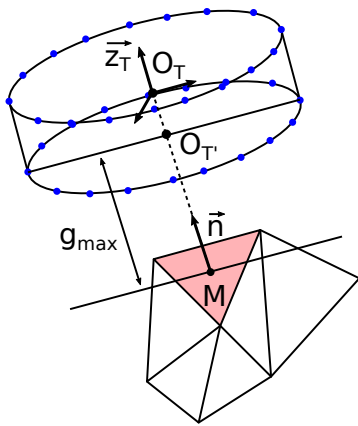


FIGURE 2.13 – La pose du transducteur, définie en partie par le point  $O_T$ , est déterminée pour une facette au barycentre M et à la normale  $\vec{n}$ . 32 points d'encombrement sont affichés pour chaque nouvelle pose testée.

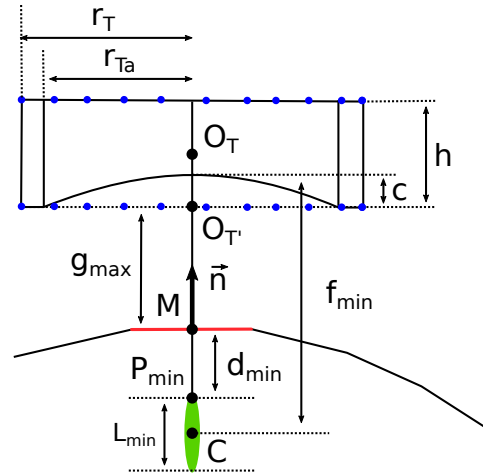


FIGURE 2.14 – Définition de la distance  $g_{max}$  écart maximal toléré entre le bord du transducteur et la surface du crâne.

Il faut à présent définir la distance  $g_{max}$ . Si celle-ci est très grande, la conséquence sera la nécessité de maintenir une grande quantité d'eau entre la face active et la peau du crâne. En revanche, si elle est trop faible, comme la longueur focale du transducteur est limitée par les longueurs focales minimale et maximale, respectivement  $f_{min}$  et  $f_{max}$  (revoir 2.1), une faible marge de recul empêchera d'atteindre les cibles les plus périphériques du cerveau.

Dans le cadre de cette étude, comme l'objectif est d'évaluer l'encombrement nécessaire pour atteindre tout le volume cérébral, il a été décidé de définir  $g_{max}$  comme la **distance requise pour atteindre les cibles les plus proches de la surface du crâne avec la plus courte longueur focale  $f_{min}$**  (voir Figure 2.14). Ainsi, pour chaque facette est défini un point  $P_{min}$ , qui est la cible la moins profonde qu'il est possible d'atteindre pour la facette testée, avec  $d_{min}$  la valeur de cette profondeur minimale, identique pour chaque facette (d pour "depth"). La profondeur minimale est un paramètre important car, comme déjà expliqué dans le premier chapitre, les aberrations acoustiques liées à la barrière osseuse sont accentuées lorsque le focus est proche de l'interface. Définir un seuil permet théoriquement de se prémunir de ces effets indésirables.

Pour diminuer encore la distance crâne-transducteur (et donc la quantité d'eau requise), il sera supposé qu'une cible  $P_{min}$  est atteinte lorsqu'elle est seulement touchée par la tache focale. La tache focale est un ellipsoïde dont le centre est le point C et dont les dimensions varient avec la longueur focale. Pour la longueur focale  $f_{min}$ , la longueur de la tache focale correspondante

est notée  $L_{min}$  (revoir Figure 2.14).

Pour résumer, ces considérations permettent d'écrire :

$$g_{max} = f_{min} - (c + d_{min} + \frac{L_{min}}{2}) \quad (2.2)$$

, avec  $c$  la distance entre le fond de la coupole (origine de la longueur focale) et le bord du transducteur pris en son centre, représenté par le point  $O_T$ .

Ainsi, pour construire la pose du transducteur pour une facette définie par un point  $M$  et une normale  $\vec{n}$  :

- La **position** est donnée par l'équation 2.1, avec  $g_{max}$  définie grâce à l'équation 2.2, et  $\|O_T O_T\|$  valant  $\frac{h}{2}$  (Figure 2.14).
- L'**orientation** est donnée par le vecteur  $\vec{z}_T$ , égal au vecteur  $\vec{n}$ .

De cette façon, l'encombrement obtenu en parcourant toutes les facettes du maillage sera le plus resserré possible autour du volume crânien, tout en garantissant un accès possible aux cibles les plus proches de la surface du crâne.

### 2.3.3 Résultat d'encombrement du transducteur

La méthode présentée a été appliquée à l'aide d'un script Matlab à un maillage (homme, adulte) comportant 634 facettes une fois traité, et avec comme paramètres :  $f_{min} = 80$  mm,  $c \approx 14,7$  mm,  $L_{min}^3 = 19,6$  mm,  $d_{min} = 10$  mm,  $g_{max} \approx 45,5$  mm.

Le nuage de points obtenu est présenté sur la Figure 2.15, de trois points de vue différents (face, profil, haut). Il est à noter qu'un test a été ajouté à l'algorithme pour s'assurer que l'ensemble des 32 points d'encombrement se situent bien au-dessus de la limite horizontale du fond de la cuve. Les points affichés représentent donc seulement les poses de transducteur *faisables*.

---

3. Donnée fournie par le laboratoire Neurospin d'après des mesures en eau libre à  $-6$  dB, avec le transducteur du projet 3BOPUS.

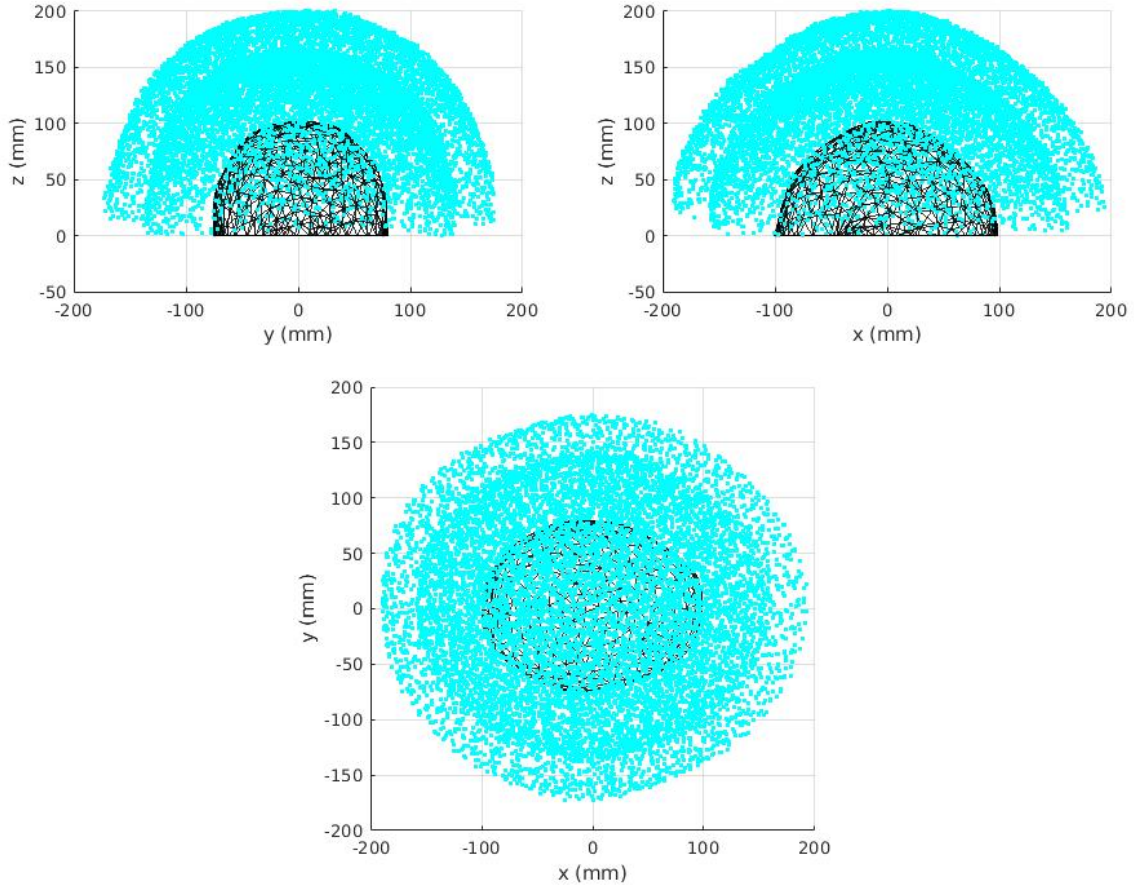


FIGURE 2.15 – Résultat d’encombrement du transducteur autour d’un maillage de tête traité. Les points bleus affichés en nuage de points représentent l’ensemble des poses de transducteur faisables qui permettent d’atteindre les cibles plus proches de la surface du crâne avec la plus petite longueur focale  $f_{min}$ .

La Figure 2.15 laisse supposer que la cuve devrait avoir une forme elliptique (vue de haut), qui sera ici simplifiée par un cercle. La géométrie de la cuve reposera donc sur celle d’un cylindre. Pour englober l’ensemble du nuage de point, la hauteur de la cuve devrait être de 200 mm, et son rayon de 200 mm. Une marge supplémentaire doit cependant être ajoutée, notamment pour laisser une liberté de mouvement lorsque le transducteur est amené à sa position, pour suivre des trajectoires, mais aussi en raison de l’incertitude quant à l’équipement électronique (câbles, support d’attache au robot) qui n’est pas encore défini. Cet ajustement est à faire surtout selon le rayon, la hauteur étant déjà assurée d’une marge en raison du choix des points d’encombrement (il n’est pas nécessaire d’immerger le transducteur en entier, mais les 32 points d’encombrement englobent tout le boîtier). Il est donc proposé d’ajouter une marge de 40 mm au rayon de la cuve, valeur proche de l’épaisseur du boîtier du transducteur ( $h = 38$  mm). Ce choix rend possible un recul du transducteur de l’ordre de sa propre épaisseur lorsqu’il est à la verticale (avec  $\vec{z}_T$  horizontal).

Une cuve cylindrique de 200 mm de hauteur et de 240 mm de rayon équivaut à un volume d’eau maximal  $V_{max} = 361$ , si elle est remplie à son maximum. Si l’on considère un niveau d’eau minimal de 150 mm (niveau minimal pour immerger le transducteur), le volume d’eau serait de  $V_{min} = 271$ . En retranchant le volume de la tête immergée (estimé à environ 1,5 l), l’intervalle  $\mathcal{V}$  pour cette géométrie de cuve peut donc être estimé à  $\boxed{\mathcal{V} = [25,51; 34,51]}$ .

## 2.4 Espace cérébral accessible avec une cuve cylindrique

La géométrie de cuve obtenue dans la partie précédente doit à présent être testée du point de vue de l'accessibilité au cerveau (étape 4 de la Figure 2.10). Cette nouvelle partie présente tout d'abord la méthode d'évaluation de l'accessibilité qui permet d'aboutir à un premier résultat. Puis ce résultat sera complété par une deuxième simulation reposant sur l'ajout d'une marge d'inclinaison du transducteur par rapport à la normale à la surface du crâne.

### 2.4.1 Méthode d'évaluation de l'accessibilité

Afin de donner une estimation de l'espace cérébral accessible, un affichage des cibles les plus superficielles et les plus profondes est réalisé. Pour chaque facette, deux poses de transducteur sont prises (voir Figure 2.16).

La première, notée  $T_{min}$  est construite avec la plus grande distance au crâne  $g_{max}$  et la plus courte longueur focale  $f_{min}$ , et permet d'atteindre  $P_{min}$ , la cible la plus superficielle pour cette facette. Les valeurs de  $d_{min}$  et  $L_{min}$  seront les mêmes que dans la partie 2.3.3.

La seconde, notée  $T_{max}$ , est construite avec la plus petite distance au crâne tolérée, notée ici  $g_{min}$ , et la plus grande longueur focale  $f_{max}$ , pour laquelle la longueur de la tache focale vaut cette fois  $L_{max}$ . La profondeur maximale correspondante est notée  $d_{max}$ . Cette pose permet d'atteindre  $P_{max}$ , la cible la plus profonde pour cette facette.

Les positions extrêmes sauvegardées pour afficher l'accessibilité seront alors  $P_{min}$  et  $P_{max}$  :

$$P_{min} = M - d_{min} \cdot \vec{n} \quad (2.3)$$

$$P_{max} = M - d_{max} \cdot \vec{n} \quad (2.4)$$

, avec  $d_{max} = f_{max} + \frac{L_{max}}{2} - (c + g_{min})$ .

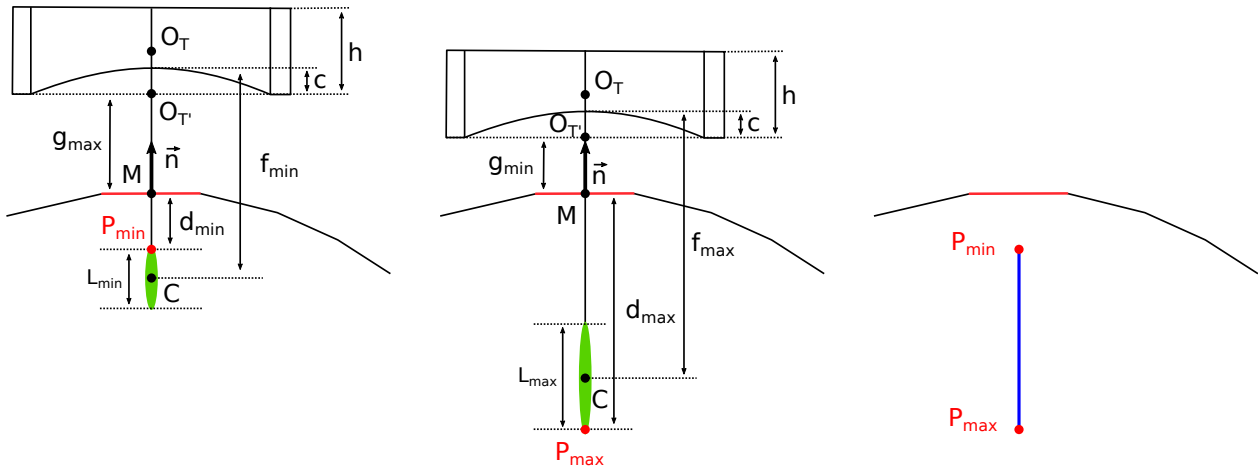


FIGURE 2.16 – Pour chaque facette, deux poses extrêmes de transducteur sont construites ( $T_{min}$  à gauche,  $T_{max}$  au milieu), permettant d'afficher les points limites  $P_{min}$  et  $P_{max}$ , et de définir un espace accessible le long du segment  $[P_{min}P_{max}]$  qui les relie.

Ainsi, pour chaque facette testée, l'algorithme enregistre la position des points  $P_{min}$  et  $P_{max}$ , chacun représenté par un point rouge, ainsi qu'un segment qui les relie, en bleu. En effet, en supposant qu'il soit possible de prendre toutes les poses entre  $T_{min}$  et  $T_{max}$ , ainsi que toutes les longueurs focales entre  $f_{min}$  et  $f_{max}$  pour ces deux poses, ce segment représente un ensemble de cibles accessibles qui respectent à la fois une profondeur minimale et une distance au crâne comprise entre  $g_{min}$  et  $g_{max}$  pour le transducteur.

D'autre part, comme déjà évoqué dans la partie 2.3.3, un test a été ajouté pour s'assurer

qu'une pose du transducteur est bien *faisable*, c'est-à-dire avec tous les points d'encombrement au-dessus du fond de la cuve. Il en sera de même ici : l'ensemble  $(P_{\min}, P_{\max}, [P_{\min}P_{\max}])$  ne sera retenu et affiché seulement si  $T_{\min}$  est faisable. Il sera en effet supposé que  $T_{\min}$  est le "pire" cas d'encombrement, et que  $T_{\max}$  respecte la contrainte de la même façon que  $T_{\min}$ , ainsi que toutes les poses intermédiaires. Il s'agit d'une approximation qui permet de gagner du temps de calcul, mais qui devra être prise en compte dans l'analyse finale des résultats (la profondeur d'accessibilité obtenue est donc calculée par excès). L'algorithme 1 résume ces dernières considérations sur la méthode présentée.

---

**Algorithm 1** Méthode de test de l'accessibilité pour un maillage donné

---

```

1: for i = 1:NombreFacettes do
2:   Construire Tmin
3:   Construire points d'encombrement
4:   if Tous les points > limite fond cuve then
5:     Tmin faisable
6:     Construire Tmax
7:     Construire Pmin, Pmax et [PminPmax]
8:     Afficher Pmin, Pmax et [PminPmax]
9:   end if
10: end for

```

---

## 2.4.2 Premier résultat d'accessibilité

La méthode présentée a été appliquée à l'aide d'un script Matlab au même maillage que précédemment (634 facettes), avec comme paramètres :  $f_{\min} = 80$  mm,  $f_{\max} = 140$  mm,  $c \approx 14,7$  mm,  $L_{\min} = 19,6$  mm,  $L_{\max}^4 = 52,6$  mm,  $d_{\min} = 10$  mm,  $d_{\max} \approx 141,6$  mm,  $g_{\min} = 10$  mm,  $g_{\max} \approx 45,5$  mm. Le résultat obtenu est présenté sur la Figure 2.17, de trois points de vue différents (face, profil, haut). Les facettes avec la pose  $T_{\min}$  faisable sont affichées en vert.

En raison de la contrainte du fond horizontal de la cuve, un certain nombre de poses de transducteur n'est pas faisable, et on dénombre 327 facettes vertes sur 634, c'est-à-dire 51,6 %. Ce pourcentage n'est pas réellement représentatif de la surface du maillage concernée, notamment en raison de la plus grande densité de triangles au niveau des tempes. En revanche, ce résultat aide à évaluer l'impact de la contrainte du système de couplage sur l'accessibilité au volume cérébral (pour comparaison, la méthode a également été appliquée sans test de faisabilité, i.e. sans contrainte de cuve, et est disponible dans l'Annexe A.1).

En ce qui concerne les zones visiblement inaccessibles (Figure 2.17, vues face et profil), elles semblent principalement localisées au niveau des cortex préfrontaux et occipitaux. Pour comparaison qualitative, un exemple d'anatomie provenant d'une autre imagerie cérébrale est donné Figure 2.18, avec un repère permettant de situer approximativement la limite de la partie en contact avec l'eau.

Ces zones inaccessibles peuvent cependant être intéressantes d'un point de vue thérapeutique, et les exclure définitivement éloigne le dispositif de l'objectif initial qui est de pouvoir cibler le plus de zones possibles dans le cerveau. Pour cette raison, il a été proposé d'ajouter une tolérance d'inclinaison lors de la construction de la pose du transducteur. Les détails de cette modification de l'algorithme sont donnés dans la prochaine partie.

---

4. Donnée également fournie par le laboratoire Neurospin d'après des mesures en eau libre à  $-6$  dB, avec le transducteur du projet 3BOPUS.

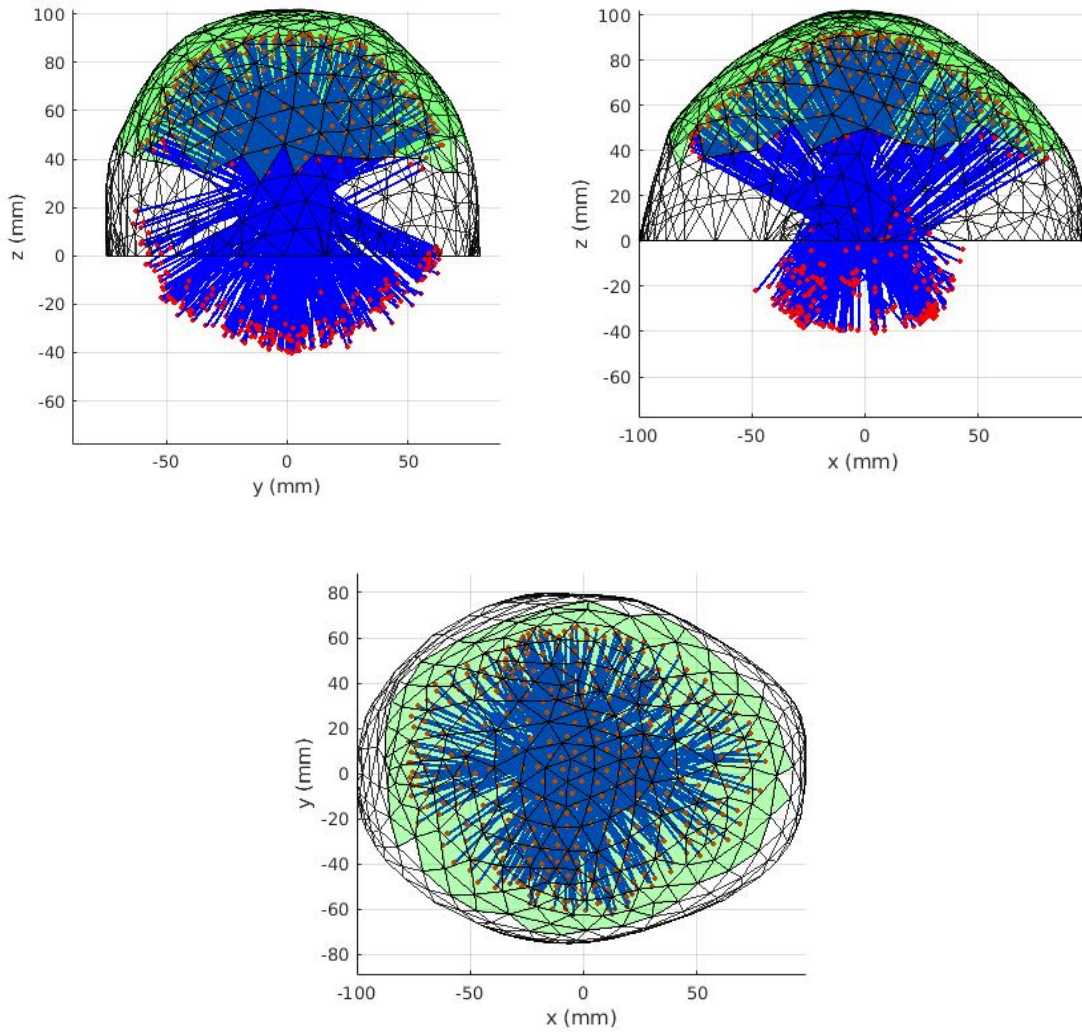


FIGURE 2.17 – Résultat d’accessibilité au cerveau avec le paramétrage proposé, dans le cas où aucune inclinaison du transducteur n’est permise. Une paire de points rouges ( $P_{\min}$  et  $P_{\max}$ ) ainsi que le segment qui les relie (en bleu) sont affichés pour chaque facette verte. Une facette verte représente une pose de transducteur faisable (ici 51,6 % le sont parmi les 634 facettes testées, à cause de la limite du fond de la cuve).

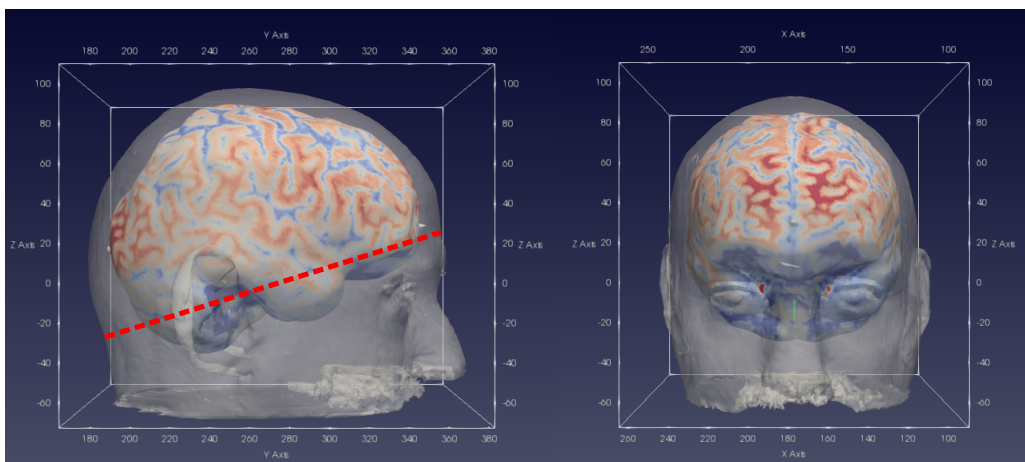


FIGURE 2.18 – Exemple de modèle cérébral ajusté au sein de l’enveloppe crânienne, d’après une IRM réelle affichée grâce au logiciel ParaView (homme, adulte).



### 2.4.3 Accessibilité étendue

En réalité, pour une même facette, le transducteur n'est pas limité à une seule orientation parfaitement normale à la surface. En effet, pour les raisons exposées dans le premier chapitre, le contexte de la technique de l'oBHE permet de faire l'hypothèse que l'inclinaison du faisceau ultrasonore par rapport à la normale au crâne a peu d'impact sur les aberrations acoustiques tant que l'écart angulaire est maintenu sous un seuil. Le seuil angulaire, noté ici  $\alpha_{max}$ , est défini comme l'angle maximal toléré entre la normale à la facette  $\vec{n}$  et le vecteur  $\vec{z}_T$  attaché au centre du transducteur (voir schéma ① de la Figure 2.19).

Il est donc proposé dans cette sous-partie de compléter le premier résultat d'accessibilité obtenu dans la partie 2.4.2, et d'évaluer l'espace cérébral accessible *étendu*, en prenant cette fois en compte, pour chaque facette testée, un cône d'inclinaison maximale du transducteur par rapport à la normale à la facette.

Ainsi, pour donner une estimation de l'espace accessible étendu, l'algorithme testera quatre poses supplémentaires (autour de la pose  $T_{min}$ ) pour lesquelles l'inclinaison maximale tolérée est appliquée, et retiendra les points  $P_{min}$  et  $P_{max}$  pour chaque pose faisable (voir schémas ② et ③ de la Figure 2.19). Il sera supposé que les poses intermédiaires (avec un angle d'inclinaison allant de 0 à  $\alpha_{max}$ ), respectent la contrainte de faisabilité de façon identique, de même que le long de chaque segment  $[P_{min}P_{max}]$ .

Si au moins une des cinq poses est faisable, la facette est considérée comme faisable et sera affichée en vert.

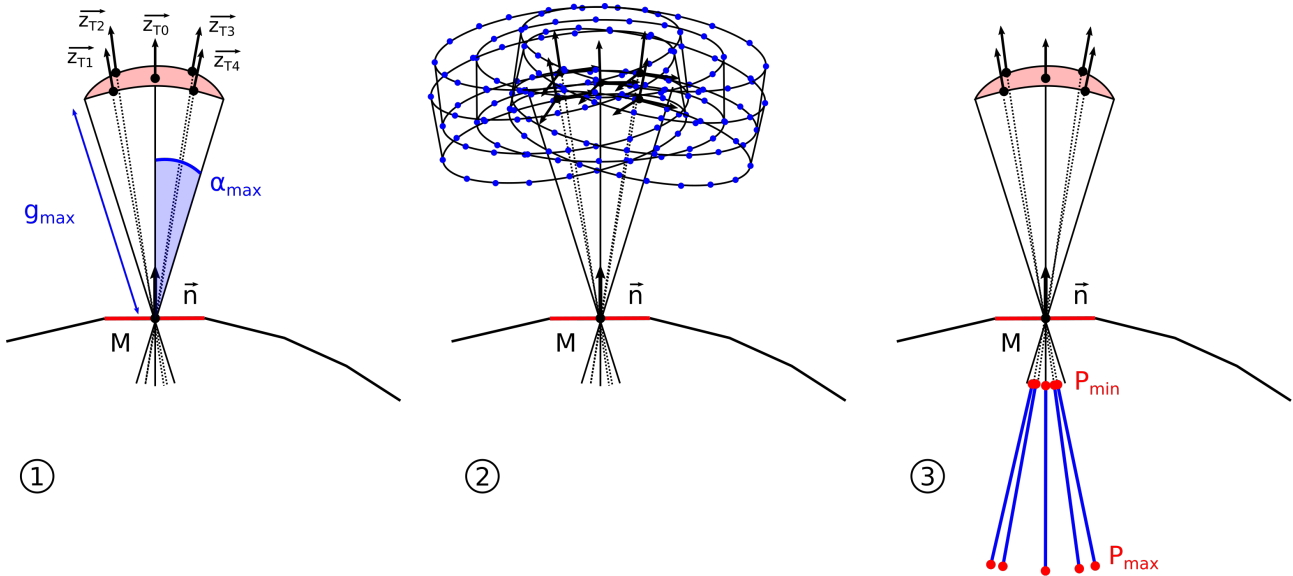


FIGURE 2.19 – ① Construction de quatre poses de transducteur supplémentaires orientées d'un angle  $\alpha_{max}$  par rapport à la normale,  $\vec{z}_{T_0}$  étant la référence (angle nul) et  $\vec{z}_{T_1}$  à  $\vec{z}_{T_4}$  les vecteurs orientant le transducteur à quatre extrémités. ② Les points d'encombrement sont testés pour chacune des cinq poses. ③ Affichage des points  $P_{min}$  et  $P_{max}$  et du segment  $[P_{min}P_{max}]$  pour les poses faisables seulement.

L'algorithme 2 résume ces dernières considérations sur la méthode présentée.

---

**Algorithm 2** Méthode de test de l'accessibilité étendue pour un maillage donné

---

```
1: for i = 1:NombreFacettes do
2:   NombrePosesFaisables = 0
3:   for j = 1:NombreOrientations do
4:     Construire Tmin
5:     Construire points d'encombrement
6:     if Tous les points d'encombrement > limite fond cuve then
7:       Tmin faisable
8:       NombrePosesFaisables++
9:       Construire Tmax
10:      Construire Pmin, Pmax, [PminPmax]
11:      Afficher Pmin, Pmax, [PminPmax]
12:    end if
13:  end for
14:  if NombrePosesFaisables > 0 then
15:    Facette verte
16:  end if
17: end for
```

---

#### 2.4.4 Résultat d'accessibilité étendue

La méthode présentée a été appliquée à l'aide d'un script Matlab au même maillage que précédemment (634 facettes), avec comme paramètres :  $f_{min} = 80$  mm,  $f_{max} = 140$  mm,  $c \approx 14,7$  mm,  $L_{min} = 19,6$  mm,  $L_{max} = 52,6$  mm,  $d_{min} = 10$  mm,  $d_{max} \approx 141,6$  mm,  $g_{min} = 10$  mm,  $g_{max} \approx 45,5$  mm,  $\alpha_{max} = 20^\circ$ . Le résultat obtenu est présenté sur la Figure 2.17, de trois points de vue différents (face, profil, haut).

Les facettes avec au moins une pose  $T_{min}$  faisable sont représentées en vert. Grâce la marge de mouvement supplémentaire autour de la normale à chaque facette, le nombre de facettes faisables atteint cette fois 395 sur 634, c'est-à-dire 62,3 %. En effet, certaines facettes ne permettant pas de construire de poses de transducteur faisables le peuvent désormais dans certains cas d'inclinaison, notamment lorsque le transducteur est légèrement incliné en direction du sommet du crâne.

Une nette amélioration de l'accessibilité est constatée, avec même des points  $P_{max}$  dépassant la limite de l'enveloppe du maillage. Cela est dû à la distance entre les tempes, qui, pour ce sujet en particulier, est de l'ordre de  $d_{max}$ .

Il reste malgré tout des zones inaccessibles, à la fois à cause de la limite angulaire de l'inclinaison et du choix du fond horizontal de la cuve. Un résultat différent pourrait être obtenu en augmentant la tolérance des seuils définis dans cette étude.

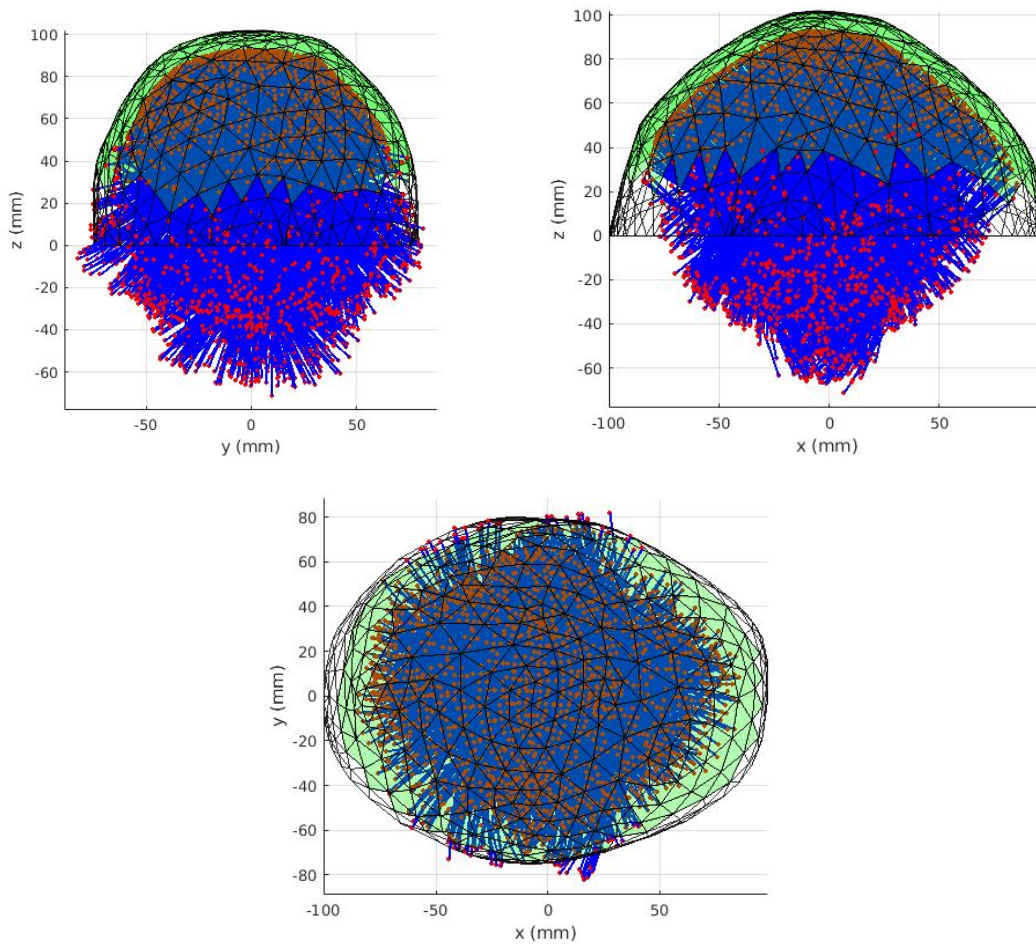


FIGURE 2.20 – Résultat d’accessibilité avec le paramétrage proposé, dans le cas où une inclinaison du transducteur est permise (accessibilité **étendue**). Au moins une paire de points rouges ( $P_{\min}$  et  $P_{\max}$ ) ainsi que le segment qui les relie (en bleu) sont affichés par facette faisable. Une facette verte signifie qu’au moins une pose de transducteur sur les cinq est faisable (ici 62,3% des facettes sont vertes parmi les 634 testées).

## 2.4.5 Discussion et conclusion quant à la cuve cylindrique

### 2.4.5.1 Discussion

Les résultats présentés dans cette partie reposent sur des calculs appliqués à un cas particulier (maillage, seuils  $d_{\min}$ ,  $d_{\max}$ ,  $g_{\min}$ ,  $g_{\max}$  et  $\alpha_{\max}$ ), avec des approximations pouvant conduire à inclure des poses de transducteur non faisables parmi les poses faisables. De façon générale, les graphes obtenus présentent une accessibilité par excès. Ce type de résultat est donc purement indicatif, et sert principalement à évaluer l’impact de la géométrie de la cuve sur le volume thérapeutique accessible.

Dès lors qu’un choix de conception est fait (ici un fond de cuve horizontal), des zones apparaissent déjà inaccessibles, même avec une liberté d’inclinaison (Figure 2.20, vue de profil). Il est à noter que l’utilisation des positions extrêmes du steering électronique ( $f_{\min}$  et  $f_{\max}$ ) peut induire des aberrations acoustiques, et donc une perte en précision. Une fois encore, l’accessibilité obtenue pour le modèle de cuve proposé est une appréciation qualitative et visuelle. Enfin, un dernier point non négligeable d’un point de vue robotique est la difficulté à évaluer la continuité de l’espace accessible. En effet, lors de la génération de trajectoire d’une cible à l’autre, il sera nécessaire de vérifier l’absence de discontinuité d’une cible à l’autre, faute de quoi le chemin risque de ne pas être faisable. Certaines de ces considérations pourront être reprises dans le chapitre 3 qui est dédié à la planification des insonifications.

### 2.4.5.2 Conclusion

Pour conclure, si l'accessibilité étendue semble satisfaisante pour le modèle de cuve étudié dans cette partie, il n'en reste pas moins que l'intervalle  $\mathcal{V} = [25,51; 34,51]$  est encore trop haut pour conserver cette solution en l'état (étape 5 de la Figure 2.10). Une modification de la géométrie du modèle cylindrique est proposée dans la partie suivante afin de diminuer le volume d'eau, tout en conservant la même accessibilité finale.

## 2.5 Espace cérébral accessible avec une cuve cylindrique tronquée

L'étude d'une cuve cylindrique tronquée est proposée dans cette partie. Nous suivrons le même déroulement que pour la cuve cylindrique simple, à la différence près que nous n'évaluerons plus que l'accessibilité étendue.

### 2.5.1 Présentation de l'architecture cylindrique tronquée

Le principe de cette nouvelle architecture de cuve repose sur la symétrie gauche-droite du crâne : une partie de la cuve cylindrique est retiré du côté de l'oreille gauche ou droite, de façon parallèle à l'axe des  $x$  (voir Figure 2.21). Le côté opposé (côté arrondi) contient le volume d'immersion principal du transducteur. Lors de la planification, la position relative de la tête par rapport à la cuve sera donc choisie de sorte à accéder à la cible par le côté le plus large (bord arrondi). Cela suppose que les zones traitées ne se situeront pas dans des régions disjointes (ce point sera abordé de nouveau lors de la discussion).

Cette position relative peut être ajustée de deux façons : soit la cuve est mobile par rapport au patient, soit le patient est mobile par rapport à la cuve. Comme il est préférable de déplacer la cuve le moins possible en raison des contraintes de charge, c'est la deuxième option qui est retenue ici. La chaise médicale sur laquelle repose le patient est donc supposée mobile, avec un pivot dont l'axe est aligné avec l'appui-tête.

Par la suite, la *configuration gauche* désignera la configuration avec l'axe nuque-front selon le sens des  $x$  décroissants, et la *configuration droite* désignera la configuration avec l'axe nuque-front selon le sens des  $x$  croissants.

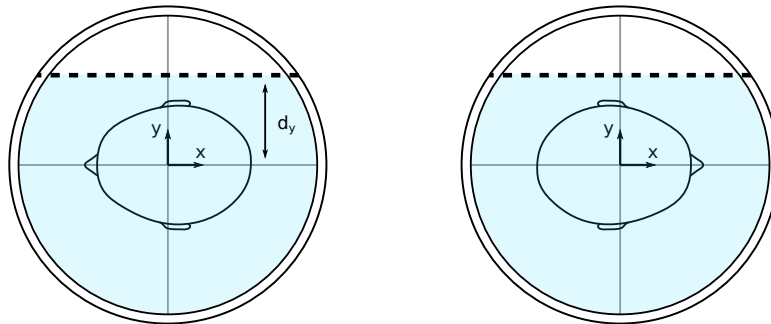


FIGURE 2.21 – Configurations gauche et droite du patient au sein du modèle de cuve cylindrique tronquée. La ligne de troncature est représentée en pointillés.

Il reste à déterminer la longueur  $d_y$ , qui est la partie du rayon du cylindre qui est conservée. Pour diminuer le plus possible le volume d'eau restant, cette longueur doit être la plus faible possible, c'est-à-dire avec la paroi au plus près du patient. Le modèle de tête utilisé étant considéré comme grand (adulte, homme), la distance inter-oreille qui  $y$  est mesurée servira de référence pour définir une longueur  $d_y$  incluant le plus de morphologies possibles. La distance inter-oreilles étant d'environ 160 mm sur le modèle choisi,  $d_y$  est définie comme valant la moitié de cette distance, en plus d'une d'une marge de 20 mm, c'est-à-dire  $d_y = 100$  mm. Avec ces dimensions, et en faisant les mêmes approximations sur le volume de la tête et la hauteur d'eau minimale que dans la partie 2.3.3, le nouvel intervalle de volume d'eau est estimé à  $\mathcal{V} = [191; 261]$ .

La démarche d'étude de l'accessibilité est donc à refaire avec ce nouveau modèle de cuve en combinant les configurations gauche et droite, afin d'évaluer si des zones du cerveau sont devenues inaccessibles (par rapport à une cuve non tronquée) ou si les deux configurations combinées

permettent de couvrir pleinement l'espace initial. L'algorithme 2 est modifié en ajoutant un test supplémentaire à la ligne 6 : la pose est considérée faisable seulement si les 32 points d'encombrement se situent au-dessus du fond de la cuve (maintenu à 0 mm) et à l'intérieur de la cuve tronquée.

### 2.5.2 Résultats d'accessibilité étendue pour la cuve tronquée

La méthode ainsi modifiée a été appliquée à l'aide d'un script Matlab au même maillage que précédemment (634 facettes), avec comme paramètres :  $f_{min} = 80$  mm,  $f_{max} = 140$  mm,  $c \approx 14,7$  mm,  $L_{min} = 19,6$  mm,  $L_{max} = 52,6$  mm,  $d_{min} = 10$  mm,  $d_{max} \approx 141,6$  mm,  $g_{min} = 10$  mm,  $g_{max} \approx 45,5$  mm,  $\alpha_{max} = 20^\circ$ ,  $d_y = 100$  mm.

Le résultat obtenu pour la **configuration gauche** est présenté sur la Figure 2.22, de deux points de vue différents (haut, face), et il en est de même pour la **configuration droite**, sur la Figure 2.23.

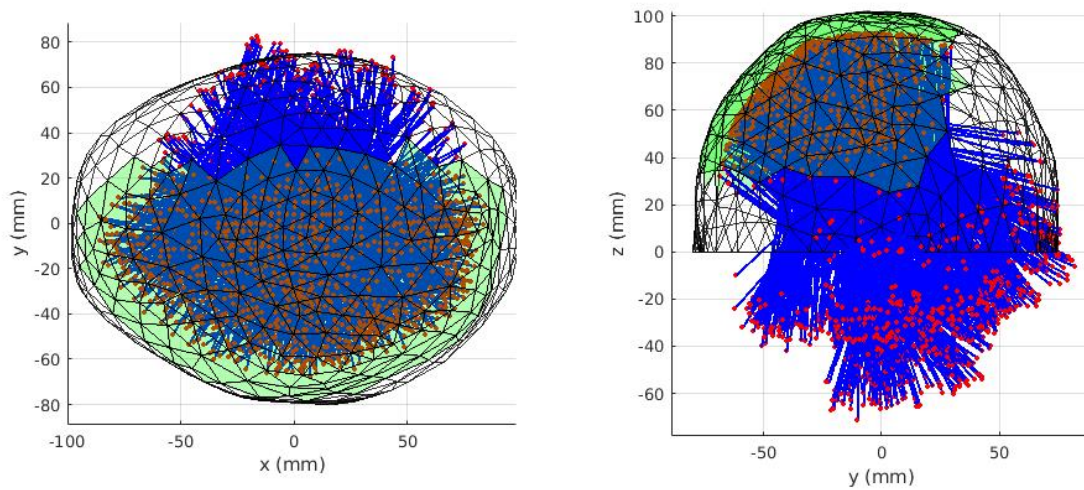


FIGURE 2.22 – Résultat d'accessibilité étendue avec le paramétrage proposé, dans le cas d'une **configuration gauche**, avec un tri des poses selon l'inclusion du transducteur dans la cuve tronquée.

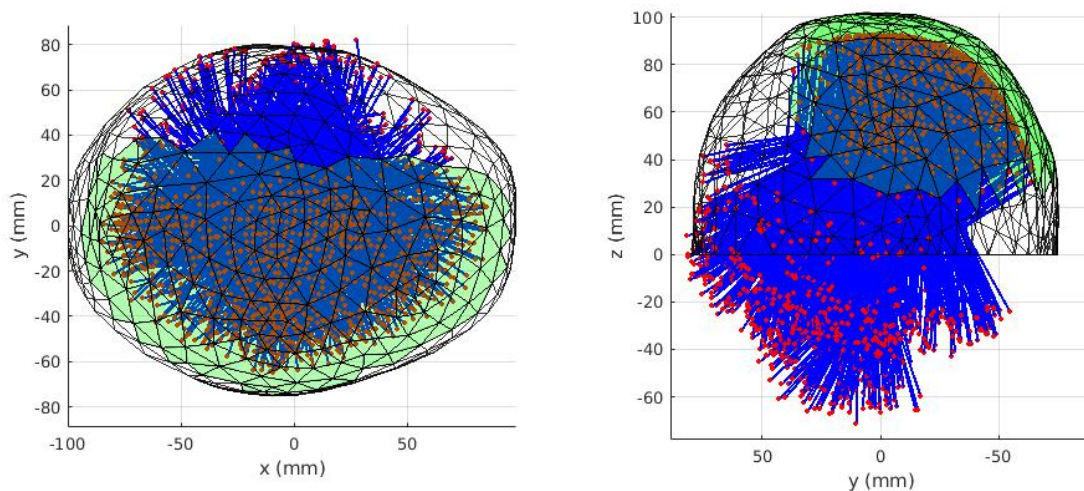


FIGURE 2.23 – Résultat d'accessibilité étendue avec le paramétrage proposé, dans le cas d'une **configuration droite**, avec un tri des poses selon l'inclusion du transducteur dans la cuve tronquée.

En termes de pourcentage de facettes faisables, pour la configuration gauche on obtient un

total de 45,1% (286 sur 634 facettes), alors que pour la configuration gauche on obtient un total de 43,4% (275 sur 634 facettes). Cette différence peut être due à une légère asymétrie naturelle du modèle crânien utilisé, mais aussi à l'irrégularité du maillage.

## 2.5.3 Discussion et conclusion quant à la cuve cylindrique tronquée

### 2.5.3.1 Discussion

Il apparaît que les deux configurations d'utilisation du modèle de cuve proposé sont effectivement complémentaires. Les zones cérébrales inaccessibles en configuration gauche seront accessibles en position droite, et inversement (vues face des Figures 2.22 et 2.23). La Figure 2.24 combine les facettes faisables en configuration gauche (bleu) et configuration droite (jaune), avec une partie grisée lorsque celles-ci se superposent. La Figure 2.25 rappelle la position des facettes faisables (en vert) lorsque la cuve n'est pas tronquée.

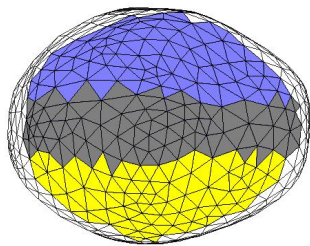


FIGURE 2.24 – En bleu : facettes faisables en configuration gauche. En jaune : facettes faisables en configuration droite. En gris : intersection des deux ensembles.

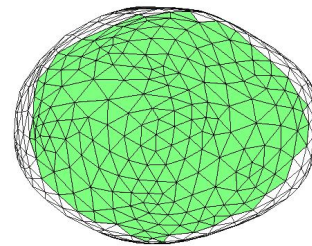


FIGURE 2.25 – En vert : facettes faisables dans le cas de la cuve cylindrique non tronquée (d'après le résultat de la partie 2.4.2).

Ainsi, il est possible de maintenir la même accessibilité au tissu cérébral avec une cuve d'un volume plus faible, à condition de planifier la position du patient en accord avec la localisation du volume cible.

Un scénario de planification semble cependant difficile à réaliser avec ce choix de conception : si le volume cible se trouve à la frontière entre les deux zones. Bien que la zone grise soit relativement large, il pourra être nécessaire d'envisager de scinder la session d'insonifications en deux étapes, avec deux injections de microbulles indépendantes, correspondant chacune à une configuration du patient (gauche et droite). Cette solution peut également s'appliquer aux situations où deux volumes sont à insonifier, mais chacun dans une zone thérapeutique accessible distincte : ils ne pourront pas être réalisés au sein de la même session d'insonifications.

### 2.5.3.2 Conclusion

La démarche présentée dans les parties 2.3, 2.4 et 2.5 a abouti à un modèle de cuve cylindrique tronquée utilisable dans deux configurations différentes, sous réserve de pouvoir positionner le patient de deux façons symétriques par rapport à la cuve, et de pouvoir planifier cette position à l'avance. L'intervalle de volume d'eau nécessaire a été estimé à  $\mathcal{V} = [19\text{l}; 26\text{l}]$ . Pour un premier prototype, ce résultat a été considéré comme satisfaisant. La partie suivante présente brièvement le résultat de la fabrication du modèle proposé.

## 2.6 Premier prototype du système de couplage

### 2.6.1 Modifications apportées

Les plans du modèle de cuve proposé ont été finalisés par le partenaire Image Guided Therapy (IGT), qui a également apporté des modifications.

1. Pour des raisons de coût de fabrication, le bord arrondi de la cuve a été remplacé par un bord polygonal dans lequel est inscrit le cercle initial (Figure 2.26).
2. Un fond rectangulaire a été ajouté en vue de l'installation de la cuve sur un support mobile.
3. Une ouverture ovale permet l'insertion du crâne. La liaison étanche sera réalisée par une pièce supplémentaire encore en cours de développement. Une pièce complémentaire est prévue pour boucher le fond de la cuve pendant les différents tests de validation.
4. Des entrées et sorties d'eau sont prévues pour préparer l'adaptation de la cuve à un circuit de dégazage.

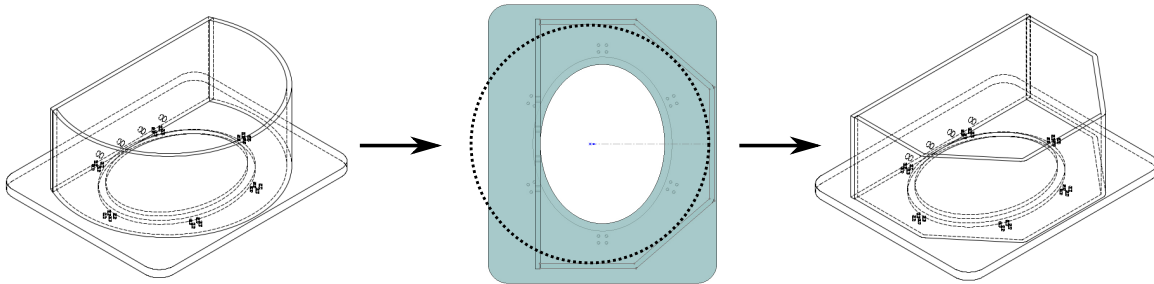


FIGURE 2.26 – Évolution du modèle de cuve (partenaire IGT).

### 2.6.2 Résultat

Le résultat de la fabrication de la cuve en plexiglas est présenté sur la Figure 2.27, avec une impression 3D du maillage de tête qui a servi à la concevoir. Une structure en profilés en aluminium a été conçue pour fixer la cuve sur un support déjà existant et dont la hauteur est ajustable électroniquement.



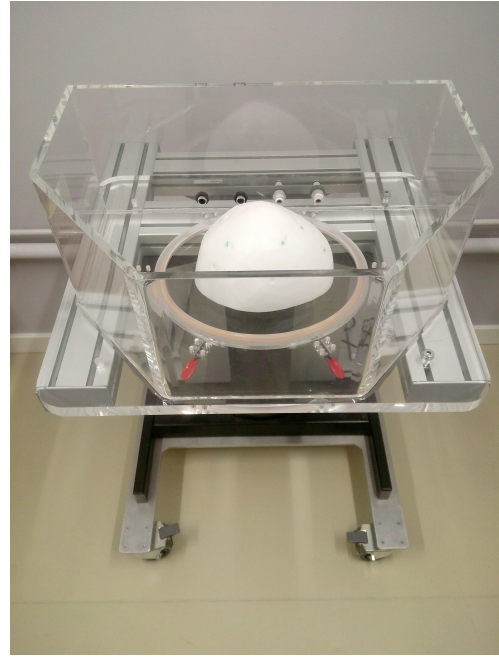
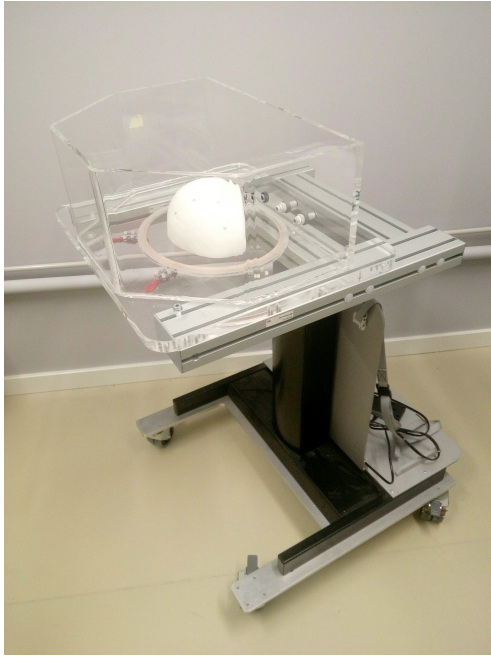


FIGURE 2.27 – Résultat de la fabrication du premier prototype du système de couplage acoustique. La cuve est montée sur un support mobile dont la hauteur est ajustable.

## 2.7 Conclusion du chapitre 2

Le travail présenté dans ce chapitre est une première étape de conception du dispositif proposé dans le cadre de cette thèse. Le résultat est un prototype de cuve en plexiglas répondant à la majorité des contraintes définies dans la partie 2.2. Cette solution au design simple a l'avantage d'apporter une grande liberté de positionnement au transducteur autour de la tête. Les dimensions ont été obtenues à partir d'un cas particulier de tête (homme adulte) qui, s'il n'est pas représentatif de l'ensemble de la population, se situe néanmoins dans la partie haute du panel de volumes crâniens existants chez l'humain. Il est donc raisonnable de penser que les dimensions obtenues seront compatibles avec la majorité des morphologies humaines.

L'accessibilité au cerveau a été évaluée en utilisant divers paramètres liés au transducteur tels que les longueurs focales minimale et maximale, ainsi que son encombrement volumique. Il a été montré que l'accessibilité est sensiblement augmentée lorsque l'on prend en compte une tolérance d'inclinaison par rapport à la normale au crâne. Ces considérations reposent cependant sur des hypothèses et l'utilisation de seuils particuliers. Par exemple, l'inclinaison du transducteur est évaluée pour une unique facette centrale, et non pas pour l'ensemble des facettes traversée par le faisceau ultrasonore, ce qui serait plus réaliste. De manière générale, la démarche proposée est une approche permettant de poser un problème paramétrable en vue d'adaptations variables.

Du choix du système de couplage découlent de nombreux éléments du système global d'oBHE. La cuve tronquée requiert par exemple l'emploi d'une chaise médicale ajustable pouvant prendre au moins deux positions pour accéder aux deux côtés de la tête. La quantité d'eau à dégazer nécessite de prévoir un espace de stockage avec un volume pré-dégazé dans un circuit fermé, avant de remplir la cuve le jour de l'opération. Le remplissage ne peut être effectué trop rapidement, pour éviter la ré-oxygénation trop rapide de l'eau. Enfin, cette solution ne peut être envisagée sans imaginer un système d'évacuation ultra-rapide qu'il sera possible de déclencher en cas d'urgence, sans mettre le patient en danger.

Il sera supposé que le patient n'a aucune liberté de mouvement au sein du système de couplage, qui lui-même n'aura aucune mobilité pendant la procédure, ce qui reste à quantifier avec le bandeau d'étanchéité récemment développé par le partenaire Neurospin. Cette hypothèse résout temporairement le problème du positionnement d'un marqueur optique sur le visage, dont l'accès est rendu difficile en raison de la position allongée du patient.

Au-delà de ces considérations pratiques, le choix d'une solution de la forme d'une cuve a des conséquences sur la façon de planifier le positionnement du robot. En effet, d'un point de vue robotique, la cuve est un nouvel obstacle à prendre en compte dans la planification des inscriptions. De façon générale, il apparaît essentiel d'inclure un planificateur au dispositif final. Celui-ci devra prendre en compte toutes les contraintes, qu'elles soient d'ordre acoustique ou robotique. La démarche de planification est détaillée dans le chapitre suivant, ainsi qu'une première démonstration de sa faisabilité en conditions expérimentales.



# Planification de l'ouverture de la BHE sur un point

---

Le chapitre 2 a détaillé une méthode de conception d'un système de couplage acoustique utilisant l'eau comme milieu de propagation, notamment avec l'introduction du concept de *faisabilité* d'une pose de transducteur. La faisabilité reposait alors uniquement sur la possibilité de positionner le transducteur au sein de la cuve.

Dans ce troisième chapitre, le concept de faisabilité est étendu à l'ensemble des contraintes inhérentes au problème de l'oBHE avec un système robotique, sous forme d'un algorithme de planification, ou planificateur. Les nouvelles contraintes permettront de définir, pour une cible donnée, l'ensemble des *plans d'insonification* faisables. La méthode est testée expérimentalement afin d'estimer la précision atteinte lors de l'exécution d'une planification par le robot.

Dans ce contexte, le planificateur ne s'appliquera qu'à un point seulement, et non à un volume complet, mais la méthode pourra être étendue au cas du volume en définissant des sous-cibles appartenant au volume.

La méthode proposée a fait l'objet d'un article publié et présenté en conférence en 2020 [61].

# Sommaire du chapitre 3

---

3.1	Définitions et notations . . . . .	78
3.2	Présentation du problème de planification . . . . .	81
3.2.1	Objectif de la planification . . . . .	81
3.2.2	Définition d'un plan d'insonification . . . . .	82
3.2.3	Installation du dispositif . . . . .	82
3.2.3.1	Configuration du patient . . . . .	83
3.2.3.2	Position du robot par rapport à la cuve . . . . .	83
3.2.3.3	Porte-sonde . . . . .	84
3.2.3.4	Configuration robotique . . . . .	84
3.2.3.5	Cas d'installation . . . . .	85
3.2.4	Analyse robotique de la tâche . . . . .	86
3.3	Méthode de planification . . . . .	87
3.3.1	Algorithme général . . . . .	87
3.3.2	Construction d'un plan d'insonification . . . . .	89
3.3.2.1	Calcul de la longueur focale . . . . .	89
3.3.2.2	Calcul de la pose du transducteur . . . . .	90
3.3.2.3	Calcul de la position articulaire . . . . .	90
3.3.3	Vérification des contraintes . . . . .	92
3.3.4	Paramétrage de planification . . . . .	95
3.3.5	Chemins sans collision . . . . .	95
3.3.5.1	Motivation . . . . .	95
3.3.5.2	Algorithmes existants . . . . .	96
3.3.5.3	Implémentation de la méthode des RRT . . . . .	97
3.4	Résultats de planification . . . . .	99
3.4.1	Accessibilité d'un groupe de cibles . . . . .	99
3.4.1.1	Définition des cibles . . . . .	99
3.4.1.2	Conditions du test d'accessibilité . . . . .	99
3.4.1.3	Résultats d'accessibilité . . . . .	100
3.4.1.4	Discussion . . . . .	101
3.4.2	Exemples de cartes de faisabilité . . . . .	102
3.4.3	Aide à la décision . . . . .	104
3.4.4	Conclusion . . . . .	104
3.5	Validation expérimentale . . . . .	106
3.5.1	Démarche globale . . . . .	106
3.5.1.1	Objectif de validation . . . . .	106
3.5.1.2	Recalage de la scène . . . . .	106
3.5.1.3	Méthode de validation . . . . .	107
3.5.2	Méthodes de recalage de la scène . . . . .	108

3.5.2.1	Matériel utilisé . . . . .	108
3.5.2.2	Recalage du bloc 1 . . . . .	110
3.5.2.3	Recalage du bloc 0 . . . . .	110
3.5.3	Résultats . . . . .	112
3.5.3.1	Erreurs de recalage . . . . .	112
3.5.3.2	Précision pour 12 cibles . . . . .	115
3.5.3.3	Variabilité du positionnement . . . . .	116
3.6	Conclusion du chapitre 3 . . . . .	117

## 3.1 Définitions et notations

### Plan d'insonification

Un plan d'insonification est une approche possible pour atteindre une cible donnée. Il est construit à partir d'une facette du maillage de la tête du patient, et est défini par une longueur focale  $f$ , une pose de transducteur  $T_t$ , et une position articulaire  $q$ .

### Plan d'insonification faisable

Un plan d'insonification faisable est un plan validé en regard des contraintes définies dans l'algorithme de planification. Celles-ci vérifient notamment la faisabilité acoustique (angle d'inclinaison, profondeur, distance à la tache focale) et cinématique (collisions, existence d'une position articulaire robotique).

### Repères

L'ensemble des repères utilisés dans ce document est représenté sur la Figure 3.1.

Rappelons que  ${}^jT_i$  désigne la pose d'un corps  $i$  par rapport au repère associé à un corps  $j$ .

Le repère de référence est appelé *world* et est noté  $T_W$ , et apparaîtra aussi sous la notation  $T_{M_0}$  lors de l'introduction des marqueurs optiques.

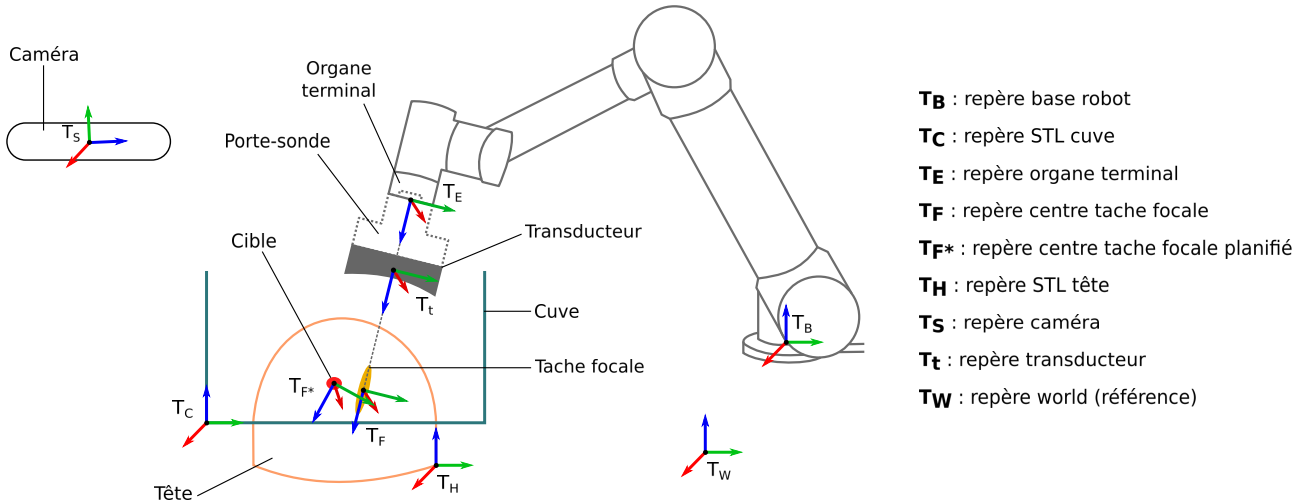


FIGURE 3.1 – Définition des repères de chaque élément de la scène virtuelle et réelle.

### Modèles géométriques

- Le Modèle Géométrique Direct, ou MGD, est la fonction permettant de trouver la pose de l'organe terminal  ${}^B T_E$  pour une position articulaire  $q$  donnée :

$${}^B T_E = MGD(q)$$

- Le Modèle Géométrique Inverse, ou MGI, est la fonction inverse du MGD, avec  $K$  la configuration choisie :

$$q = MGI({}^B T_E, K)$$

Une configuration  $K$  est une solution particulière du MGI. Pour le robot UR5, il peut exister jusqu'à 8 configurations  $K$ , toutes solutions du MGI pour une même pose  ${}^B T_E$ . Il se peut qu'il n'y ait pas de solution au MGI, même si la position cible se trouve dans l'espace accessible du robot.

## Notations relatives à l'installation du dispositif

$\mathcal{I}_p$  : avec  $p \in [1, 16]$ , identifiant d'une installation du dispositif

$H_1, H_2$  : types de porte-sonde

$L_{H_1}, L_{H_2}$  : longueur des porte-sondes de type  $H_1$  et  $H_2$

$D_x, D_y, D_z$  : distance entre la base du robot et le centre de la cuve, selon  $x, y$  et  $z$

$L_F$  : longueur de l'outil focal utilisé pour réaliser la validation expérimentale

## Notations relatives à la construction d'un plan d'insonification

$T_t$  : pose du transducteur

$f$  : longueur focale, comprise entre  $f_{min}$  et  $f_{max}$

$q$  : position articulaire du robot,  $q = \theta_i, i \in [1, 6]$  avec  $\theta_i$  la valeur de l'angle de rotation de l'articulation  $i$  du robot

$\vec{z}_i$  : avec  $i \in [1, 6]$ , vecteurs unitaires correspondant aux six axes de rotation du robot

$P$  : position du point cible

$M$  : position du barycentre d'une facette du maillage de tête

$\vec{n}$  : vecteur unitaire donnant la direction normale à une facette du maillage de tête

$C$  : centre de la tache focale

$e$  : distance entre  $C$  et  $P$  (erreur résiduelle)

## Notations relatives au paramétrage de la planification

$\mathcal{P}$  : paramétrage de planification, contenant tous les paramètres suivants

$g_{min} (g_{max})$  : écart minimal (maximal) toléré entre le transducteur et la surface du crâne

$d_{min}$  : profondeur minimale tolérée d'une cible par rapport à la surface du crâne

$\alpha_{max}$  : écart angulaire maximal toléré entre la normale à une facette et l'axe principal du transducteur

$p_{\alpha_{min}}$  : pourcentage minimal requis pour garantir que l'ensemble de la surface traversée par le faisceau ultrasonore respecte la contrainte de l'angle d'inclinaison maximal



$m_{sup}$  ( $m_{inf}$ ) : marge supérieure (inférieure) du niveau d'eau

$m_{col}$  : marge de collision, ou écart minimal qui doit exister entre deux objets pour valider une absence de collision

### Notations relatives à la vérification des contraintes

$d$  : profondeur d'une cible, ou distance entre P et M

$\alpha$  : angle entre l'axe principal du transducteur ( $\vec{z}_T$ ) et la direction normale à la facette testée ( $\vec{n}$ )

$N_{tot}$  : nombre de facette du maillage traversées par le faisceau ultrasonore

$j$  : numéro d'une facette,  $j \in [1, N_{tot}]$

$M_j$  : position du barycentre de la facette  $j$

$\vec{n}_j$  : normale à la facette  $j$

$\vec{z}_j$  : direction du rayon acoustique du faisceau ultrasonore qui traverse la facette  $j$

$\alpha_j$  : angle entre  $\vec{z}_j$  et  $\vec{n}_j$

$p_\alpha$  : pourcentage de facettes  $j$  respectant la contrainte  $\alpha_j \leq \alpha_{max}$

$z_e$  : niveau d'eau contenu dans la cuve

$H$  : hauteur de la cuve

$z_{max}$  : niveau d'eau maximal de la cuve

$\mathcal{Q}$  : chemin robotique sans collision,  $\mathcal{Q} = \{q_k, k \in [1, N]\}$ , avec  $q_k$  une position articulaire

$q_{start}, q_{goal}$  : positions articulaires initiales (transducteur hors de la cuve) et finales (transducteur sur sa pose planifiée) du chemin robotique sans collision

$q_{rand}, q_{new}, q_{near}$  : nœuds de construction de l'arbre d'exploration aléatoire (RRT)

$\delta_{coll}, \delta_{edge}, \varepsilon$  : paramètres conditionnant la croissance de l'arbre d'exploration aléatoire (RRT)

## 3.2 Présentation du problème de planification

### 3.2.1 Objectif de la planification

Pour planifier une oBHE sur un point, il faut tout d'abord acquérir l'imagerie cérébrale du patient, en l'occurrence une IRM, sur laquelle le personnel médical définit le point cible en utilisant les coupes 2D (Figure 3.2). L'image IRM est alors segmentée et traitée de manière à obtenir un maillage 3D de la surface du crâne. Pour cette étape, la méthode de segmentation et de maillage est la même que celle présentée dans le chapitre 2. La position du point cible est également définie dans le repère associé au maillage, et c'est principalement cette information qui constitue la donnée d'entrée de l'algorithme de planification.

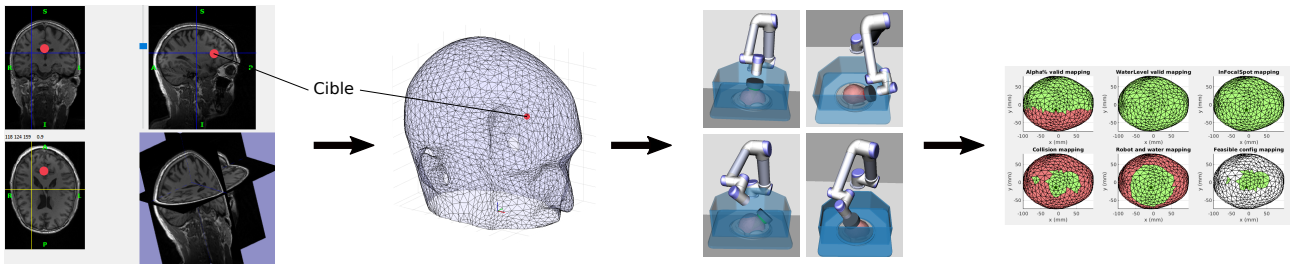


FIGURE 3.2 – Définition d'une cible dans l'IRM puis obtention du maillage 3D correspondant, avec la même cible définie dans le repère du maillage. L'algorithme de planification teste ensuite des *plans d'insonification* pour évaluer leur *faisabilité* en fonction de contraintes, puis présente les résultats sous forme de cartes.

L'objectif de la planification est de proposer des *plans d'insonification* (terme détaillé dans la partie 3.2.2) dont la *faisabilité* a été validée par l'algorithme de planification, et ceci pour une *installation du dispositif*  $\mathcal{I}$  (voir partie 3.2.3), ainsi qu'un *paramétrage de planification*  $\mathcal{P}$  (voir partie 3.3.4) donnés. L'évaluation de la faisabilité d'un plan d'insonification se fait en testant toutes les contraintes du problème. Ces contraintes sont d'ordres divers (collisions avec la cuve, faisabilité acoustique et cinématique, faisabilité du niveau d'eau,...) et seront présentées en détails dans la partie 3.3.3, où l'ensemble de la méthode est présenté.

À terme, le planificateur sera une interface où l'utilisateur pourra visualiser les différents plans d'insonification proposés par l'algorithme, éventuellement relancer la planification avec d'autres paramètres, et sélectionner la solution en fonction de critères prédéfinis (voir partie 3.4.3). La planification est une étape cruciale pour déterminer la faisabilité d'un plan. C'est aussi une aide à la décision, le choix final étant réalisé par le personnel médical parmi les plans faisables.

**Chemins robotiques sans collision.** Lors de la planification de l'oBHE, une attention particulière est portée sur l'évaluation de la présence d'éventuelles collisions entre tous les éléments qui constituent le dispositif, en particulier avec la tête du patient. Si un plan d'insonification peut être garanti sans collision, il n'en reste pas moins que le chemin robotique entre la position initiale (transducteur hors de la cuve) et souhaitée (transducteur dans la cuve, tache focale sur la cible) doit également être garanti sans collision. Pour cette raison, avant de proposer un plan d'insonification comme solution, une étape supplémentaire de recherche de chemin sans collision est réalisée (voir partie 3.3.5). Une visualisation du scénario complet sera alors présentée à l'utilisateur, qui pourra valider ou non le scénario en fonction de contraintes que le planificateur ne peut pas anticiper (encombrement de la pièce, particularités thérapeutiques).

### 3.2.2 Définition d'un plan d'insonification

Un plan d'insonification est une conformation spatiale du transducteur et du robot calculée pour atteindre une cible donnée. Il est défini par trois éléments : une longueur focale notée  $f$  (comprise entre  $f_{min}$  et  $f_{max}$ ), une pose de transducteur notée  $T_t$ , et une position articulaire notée  $q$  (Figure 3.3).

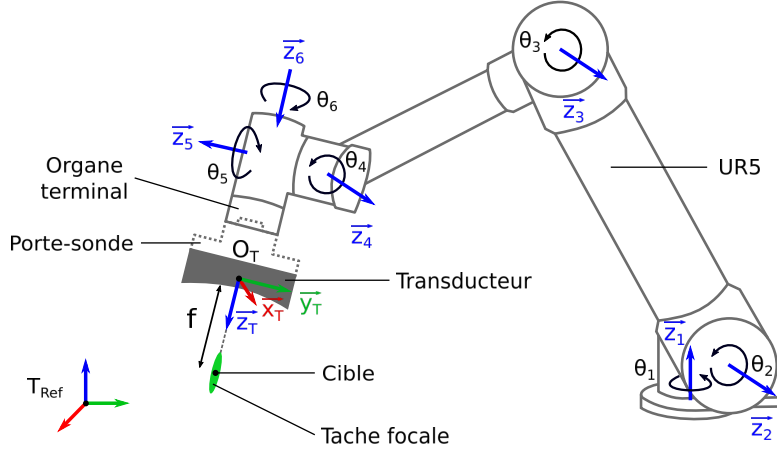


FIGURE 3.3 – Un plan d'insonification est constitué d'une longueur focale  $f$ , d'une pose de transducteur  $T_t = (O_T, \vec{x}_T, \vec{y}_T, \vec{z}_T)$ , et d'une position articulaire robotique  $q = \{\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, \theta_5, \theta_6\}$ .

Pour rappel, le bras robotique utilisé est un robot sériel industriel (modèle UR5, Universal Robots, Danemark) comportant six axes, ou *articulations*, de type pivot. Chaque axe de rotation est représenté sur la Figure 3.3 par un vecteur  $\vec{z}_i$  ( $i \in [1, 6]$ ). La pose du transducteur est déterminée par la position articulaire  $q = \{\theta_i, i \in [1, 6]\}$ , avec  $\theta_i$  l'angle de rotation appliqué à chaque articulation du robot.

Le modèle géométrique qui permet d'obtenir une position articulaire  $q$  pour une pose de transducteur donnée (opérationnel vers articulaire) est le Modèle Géométrique Inverse (ou MGI), et le modèle géométrique qui permet d'obtenir la pose du transducteur pour un  $q$  donné (articulaire vers opérationnel) est le Modèle Géométrique Direct (ou MGD). Les deux modèles sont nécessaires pour établir un plan d'insonification, et la méthode pour les obtenir sera détaillée dans la partie 3.3.2.3.

Notons que le transducteur est monté sur l'organe terminal du robot grâce à une pièce intermédiaire appelée *porte-sonde*.

### 3.2.3 Installation du dispositif

L'évaluation de la faisabilité d'un plan d'insonification se fait dans le contexte d'une *installation du dispositif* particulière, notée  $\mathcal{I}$ . Quatre éléments définissent l'installation : la configuration du patient (gauche ou droite, revoir la partie 2.5.1 du chapitre 2 à propos de la cuve tronquée), la position du robot par rapport à la cuve (côté arrondi ou plat), le type de porte-sonde ( $H_1$  ou  $H_2$ ) et la configuration robotique (gaucher ou droitier). Cette sous-partie présente les différents cas d'installation possibles, résumés dans la partie 3.2.3.5.

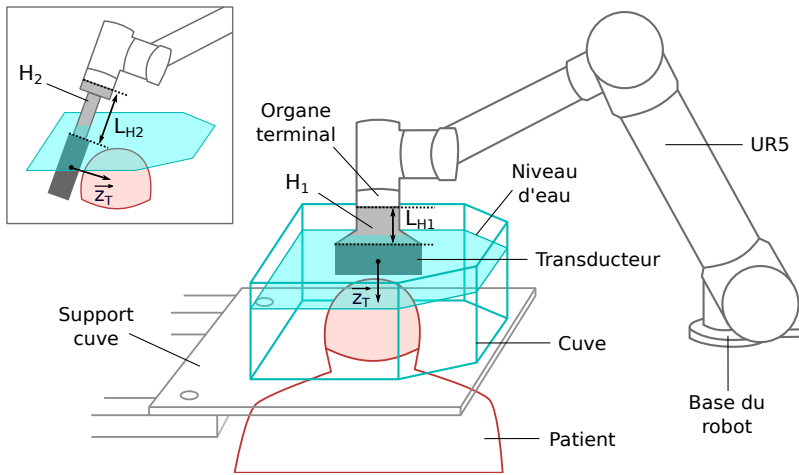


FIGURE 3.4 – Dispositif global proposé dans le cadre de la thèse.  $H_1$  et  $H_2$  sont deux types de porte-sonde adaptés à deux cas d'utilisation.

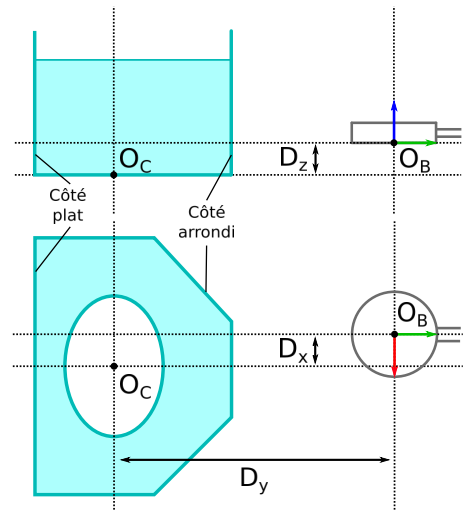


FIGURE 3.5 – Position de la base du robot par rapport à la cuve.

### 3.2.3.1 Configuration du patient

Rappelons tout d'abord que la position de la cuve, dont la géométrie est celle retenue à la fin du chapitre 2, peut être ajustée en hauteur à l'aide d'un support dédié (voir Figure 3.4). Rappelons également que le patient est incliné vers l'avant, de sorte à n'exposer que la partie supérieure du crâne à l'eau contenue dans la cuve. D'après le chapitre 2, le patient peut prendre deux positions : la configuration gauche (tempe gauche du côté arrondi de la cuve) ou la configuration droite (tempe droite du côté arrondi de la cuve). Selon la localisation de la cible, il se peut qu'une configuration soit préférable à l'autre, car elle rendrait faisables plus de plans d'insonification. Pour cette raison, la configuration du patient au sein de la cuve est un élément variable de l'installation.

### 3.2.3.2 Position du robot par rapport à la cuve

Un deuxième élément variable de l'installation est la position du robot (voir Figure 3.5), définie par la position du centre de sa base (point  $O_B$ ) par rapport à la cuve (point  $O_C$ ). La base du robot peut être positionnée aussi bien du côté arrondi que du côté du plat de la cuve (le support de la cuve prenant la position opposée). À ce stade de l'étude, il ne semble pas évident qu'un choix soit meilleur que l'autre, c'est pourquoi les deux possibilités sont conservées comme cas d'utilisation possibles, en supposant qu'il soit possible de faire varier cette position lors de l'utilisation.

La position de  $O_B$  dans le repère de la cuve centré sur  $O_C$  est paramétrée par  $D_x$ ,  $D_y$  et  $D_z$ . Ces trois paramètres sont à déterminer en prenant notamment en compte l'espace de travail du robot UR5. Les limites géométriques du bras robotique, doublées de marges de sécurité, impliquent de restreindre son utilisation à un espace compris entre une sphère de rayon 200 mm et une sphère de rayon 750 mm, les deux centrées sur la base du robot (voir Figure 3.6).

Dans le cadre de cette thèse, le choix sera fait d'aligner la base du robot sur l'axe de symétrie de la cuve ( $D_x$  proche de 0 mm), ainsi qu'en hauteur avec le fond de la cuve ( $D_z$  proche de 0 mm). En ce qui concerne la distance  $D_y$ , elle sera choisie de sorte à éloigner l'organe terminal des limites de l'espace de travail ( $D_y$  proche de 475 mm).

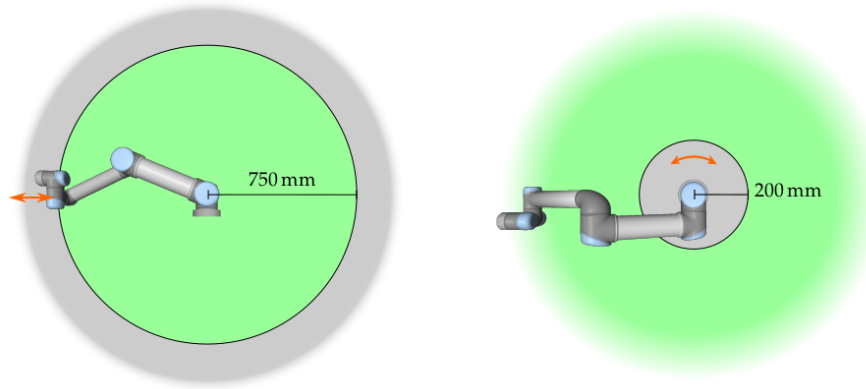


FIGURE 3.6 – Espace de travail du robot UR5 recommandé par le fabricant Universal Robots, d’après le manuel d’utilisation du robot UR5 CB3 (version 3.3.0, page I-36).

### 3.2.3.3 Porte-sonde

Le transducteur est monté sur l’organe terminal grâce à une pièce intermédiaire appelée *porte-sonde*. Contrairement au robot, le porte-sonde peut être en contact avec l’eau. Deux types de porte-sonde sont proposés, chacun adapté à un cas de positionnement du transducteur (revoir Figure 3.4).

Le premier type de porte-sonde, noté  $H_1$  (H pour *holder*), aligne l’axe du transducteur avec l’axe de rotation du dernier axe du robot. Cette conception permet d’orienter librement le transducteur de façon découplée, par exemple pour choisir l’orientation des câbles.  $H_1$  est donc adapté à des poses de transducteur dont l’axe  $\vec{z}_T$  est proche de la verticale (accès superficiels), car les parois de la cuve deviennent rapidement un obstacle lorsque  $\vec{z}_T$  s’approche de l’horizontale.

Le second type de porte-sonde, noté  $H_2$  (encadré de la Figure 3.4), applique une rotation du transducteur de  $90^\circ$  par rapport au dernier axe du robot.  $H_2$  est donc adapté à des poses de transducteur dont l’axe  $\vec{z}_T$  est proche de l’horizontal (accès temporal, frontal, occipital).

Les longueurs de chaque type de porte-sonde sont notées  $L_{H_1}$  et  $L_{H_2}$ . Il s’agit de la distance entre l’extrémité de l’organe terminal et le bord du transducteur. Ce sont des paramètres qui auront un impact sur la faisabilité d’un plan d’insonification. Une grande longueur ( $L_{H_1}$  ou  $L_{H_2}$ ) sécurisera le robot vis-à-vis de l’eau, mais augmentera les risques de collision avec la cuve. Dans ce travail de thèse l’aspect mécanique de la conception des porte-sondes n’a pas été exploré, aussi, quand il y sera fait référence dans la suite de ce document, seule comptera la distinction entre les deux modèles, ainsi que leur longueur respective qui sera spécifiée lorsque ce sera nécessaire.

### 3.2.3.4 Configuration robotique

Comme déjà abordé dans la partie 3.2.2, le MGI permet de trouver, pour une pose de transducteur donnée (et un porte-sonde choisi), la position articulaire correspondante, c’est-à-dire la valeur des angles de chaque axe permettant d’atteindre la pose souhaitée. En réalité, pour une même pose de transducteur, huit positions articulaires peuvent théoriquement être solution du MGI avec le bras robotique UR5 (détaillées dans l’Annexe A.2).

En effet, le premier axe peut être en configuration "gaucher" ou "droitier", le deuxième axe peut être en configuration "coude vers le haut" ou "coude vers le bas", et les trois derniers axes, qui constituent le poignet, peuvent être en configuration "poignet retourné" ou "poignet non retourné".

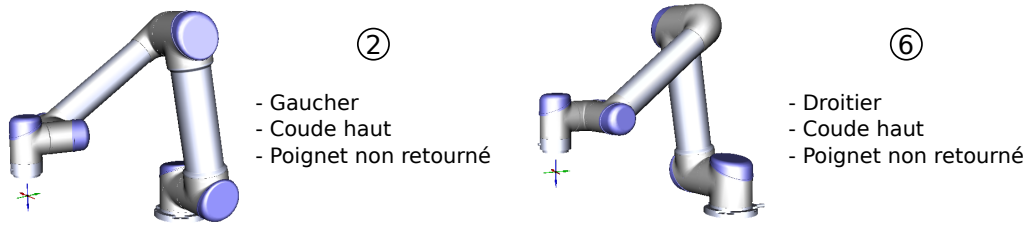


FIGURE 3.7 – Les deux configurations robotiques du bras robotique UR5 utilisées dans le paramétrage initial.

Seulement deux configurations sur les huit seront retenues dans le cadre de la planification de l'oBHE. Il s'agit des configurations ② et ⑥ (Figure 3.7) car elles généreront le moins de collision avec la cuve, et sont donc les plus adaptées à l'application proposée. Les autres configurations sont rejetées car, soit elles positionnent le coude vers le bas, ce qui induit des collisions avec la cuve, soit elles positionnent le poignet de façon retournée vers le haut, ce qui n'est pas adapté à l'utilisation d'une cuve ouverte par le dessus.

Les configurations ② et ⑥ sont néanmoins différentes l'une de l'autre de par le déport du poignet qui est à gauche ou à droite, et qui peut induire plus ou moins de collision avec la cuve selon les cas. Le choix de la configuration robotique parmi les deux proposées fait donc partie de l'installation du dispositif lors de la planification. Précisons qu'il n'est pas souhaitable de changer de configuration pendant une trajectoire, car l'ensemble du bras robotique doit être reconfiguré, ce qui est risqué dans un environnement contraint.

Dans la suite de ce document, la configuration ② sera notée configuration *gaucher* et la configuration ⑥ sera notée configuration *droitier*.

### 3.2.3.5 Cas d'installation

Pour résumer, la planification de l'oBHE sur une cible est réalisée dans une conformation particulière du dispositif appelée installation, et est notée  $\mathcal{I}$ . La faisabilité des plans d'insonification testés dépendra du choix de  $\mathcal{I}$ . Pour une même cible, le planificateur peut alors être lancé plusieurs fois, en testant chacune des installations possibles, augmentant ainsi les chances de trouver des solutions pour une cible donnée. Une fois une planification validée, le personnel médical devra alors mettre en place l'installation correspondante.

Si l'on considère les deux configurations possibles du patient (gauche ou droite), les deux positions du robot par rapport à la cuve (côté arrondi ou plat), les deux types de porte-sonde ( $H_1$  ou  $H_2$ ) et les deux configurations robotiques (gaucher ou droitier), il y a  $2^4 = 16$  cas d'installation à tester. Ceux-ci sont dénombrés dans l'Annexe A.3, numérotés de  $\mathcal{I}_1$  à  $\mathcal{I}_{16}$ .

### 3.2.4 Analyse robotique de la tâche

Si l'on considère seulement le besoin de cibler un point unique avec la tache focale, la tâche robotique à réaliser ne nécessiterait théoriquement que trois degrés de liberté : la translation selon  $x_T$ , selon  $y_T$  et selon  $z_T$ . En réalité, l'orientation aura également son importance, en raison de l'angle d'incidence entre la normale à la surface du crâne et l'axe principal du transducteur, qui doit être le plus faible possible. Au moins deux degrés de liberté supplémentaires sont donc requis : la rotation selon  $x_T$  et selon  $y_T$ . La troisième rotation, selon  $z_T$ , ne semble pas nécessaire de prime abord car le transducteur a une forme cylindrique, et est donc axisymétrique.

En pratique, la troisième rotation sera utile, pour plusieurs raisons. Premièrement, comme il a été expliqué dans partie 3.2.3.3, plusieurs types de porte-sonde sont prévus, avec notamment un modèle déportant l'axe du transducteur de l'axe  $z_6$ , ce qui supprime l'axisymétrie. Deuxièmement, l'équipement électronique nécessitera une sortie de câbles dont il sera souhaitable de maîtriser l'orientation. Troisièmement, si l'on souhaite suivre le mouvement du transducteur avec le neuronavigateur pendant une trajectoire, le marqueur optique qui sera ajouté devra être visible tout au long du déplacement, ce qui implique de maîtriser la rotation propre du transducteur. Pour ces raisons, la tâche requiert, avec la rotation autour de  $z_T$ , six degrés de liberté.

En considérant la chaîne cinématique du robot couplée à la longueur focale variable, qui peut être considérée comme une liaison glissière supplémentaire, l'ensemble du dispositif possède sept degrés de liberté. Le système est donc redondant en regard de la tâche à réaliser, ce qui, compte tenu de l'environnement très contraint en ce qui concerne les collisions, sera un avantage pour réaliser la planification.

## 3.3 Méthode de planification

La méthode de planification de l'oBHE pour une cible repose sur l'évaluation de la faisabilité des plans d'insonification construits de façon spécifique pour chaque facette du maillage du crâne du patient. Le planificateur évalue ainsi l'accessibilité à la cible, et ceci pour une installation spécifique du dispositif  $\mathcal{I}$ , ainsi qu'un *paramétrage de planification*  $\mathcal{P}$ , introduit au début de cette partie. Cette partie détaille la méthode implémentée, et en particulier la définition et l'implémentation des contraintes.

### 3.3.1 Algorithme général

Les données d'entrée du planificateur sont le maillage de la surface du crâne, la position de la cible définie dans le repère du maillage, et le choix d'installation  $\mathcal{I}$ . À ceci s'ajoute le *paramétrage de planification*, noté  $\mathcal{P}$ , uniquement lié aux contraintes de planification.  $\mathcal{P}$  contient par exemple les seuils choisis pour les profondeurs minimale et maximale tolérées, l'angle d'inclinaison maximal, la distance minimale crâne-transducteur, la marge de détection des collisions. De cette façon, le problème de la planification dans son ensemble est entièrement paramétrable.

L'algorithme 3 résume la méthode de façon globale. Une fois la position de la cible (point  $P$ ), le maillage et  $\mathcal{I}$  et  $\mathcal{P}$  saisis, une scène virtuelle est initialisée et servira à simuler les mouvements des différents éléments les uns par rapport aux autres. Ensuite, pour chaque facette du maillage du crâne, un plan d'insonification est construit (voir partie 3.3.2), et sept contraintes sont testées. Ces contraintes permettent de vérifier les points suivants :

1. La profondeur de la cible (distance cible-facette) est-elle suffisamment grande ?
2. L'inclinaison du transducteur par rapport à la normale à la surface est-elle suffisamment petite ?
3. La cible est-elle bien située dans la tache focale ?
4. Le niveau d'eau requis pour immerger la face active du transducteur est-il faisable ?
5. Existe-t-il une position articulaire  $q$  qui permette d'atteindre la pose de transducteur souhaitée ?
6. Y a-t-il une collision détectée dans la scène virtuelle (cuve-robot, tête-transducteur, etc.) ?
7. Le robot est-il en contact avec l'eau ?

**Remarque.** Il peut sembler inutile de tester les six contraintes restantes lorsqu'une seule n'est pas respectée. Par exemple, si la cible n'est déjà pas dans la tache focale, il n'est pas nécessaire de vérifier les collisions ou toute autre contrainte. Cependant, dans une démarche de compréhension des résultats, il a semblé intéressant de caractériser chaque plan d'insonification testé de la façon la plus complète possible, y compris ceux qui ne sont pas faisables. De plus, dans le cas où le plan d'insonification est rejeté pour une seule contrainte, il pourra être utile de le savoir, notamment s'il est envisageable de relaxer une contrainte afin d'accéder à une cible.

La méthode de vérification de chaque contrainte est expliquée dans la partie 3.3.3. Si les sept contraintes sont respectées (variables booléennes toutes vraies), alors le plan d'insonification est considéré comme faisable. Pour chaque plan d'insonification faisable, un chemin sans collision est calculé entre une position initiale (transducteur hors de la cuve) et la position souhaitée (transducteur dans la cuve, tache focale sur la cible). La méthode implémentée pour réaliser ce calcul sera présentée dans la partie 3.3.5. L'ensemble (le plan et le chemin) est alors sauvegardé dans une liste.



Si la liste contient au moins un élément, la cible est considérée comme accessible. Dans le cas contraire, faire varier  $\mathcal{I}$  et augmenter les tolérances des contraintes en modifiant  $\mathcal{P}$  peut rendre faisables des plans d'insonification qui ne l'étaient pas.

---

**Algorithm 3** Méthode de planification pour une cible (point P)

---

```

1: Saisie : P, maillage,  $\mathcal{I}$ ,  $\mathcal{P}$ 
2: Initialisation scène virtuelle
3: for (i = 1:NombreFacettes) do
4:   Construire plan d'insonification ( $T_i, f, q$ )
5:   if (Distance P-facette > profondeur min) then
6:     depthValid = true
7:   end if
8:   if (Inclinaison transducteur < seuil angulaire) then
9:     alphaValid = true
10:  end if
11:  if (P ∈ tache focale) then
12:    inFocalSpot = true
13:  end if
14:  Calculer niveau d'eau
15:  if (Niveau d'eau < hauteur max) then
16:    waterLevelValid = true
17:  end if
18:  if (MGI a une solution q) then
19:    ikmSolved = true
20:  end if
21:  if (Aucune collision détectée dans la scène) then
22:    noCollision = true
23:  end if
24:  if (Robot ne touche pas l'eau) then
25:    robOutOfWater = true
26:  end if
27:  if (depthValid & alphaValid & inFocalSpot & waterLevelValid & ikmSolved & noCollision &
    robOutOfWater) then
28:    Plan d'insonification faisable
29:    Calcul chemin robotique sans collision
30:    Plan et chemin sauvegardés
31:  end if
32: end for
33: if (Au moins un plan d'insonification faisable) then
34:   Cible accessible
35:   if (Plusieurs plans d'insonification faisables) then
36:     Choix utilisateur
37:   end if
38: else
39:   Cible non accessible
40:   Tester de nouveau avec d'autres  $\mathcal{I}$  et  $\mathcal{P}$ 
41: end if

```

---

**Programmation de l'algorithme.** L'ensemble du planificateur a été implémenté dans un programme écrit en C++ et repose sur l'utilisation de la Robotics Library [50], une API dédiée à la robotique et dont les modules utilisés sont les suivants : gestion de scènes 3D, détection de collisions, calcul de chemins sans collision, et protocole de communication avec le robot UR5.

### 3.3.2 Construction d'un plan d'insonification

La construction d'un plan d'insonification (une longueur focale  $f$ , une pose de transducteur  $T_t$ , et position articulaire  $q$ , revoir partie 3.2.2) repose sur un principe similaire à celui présenté dans le chapitre 2, lorsqu'une pose de transducteur était générée pour chaque facette. Dans le cas présent, c'est la position relative de la cible (point P) avec le barycentre de la facette (point M) qui initie le calcul (Figure 3.8 ①).

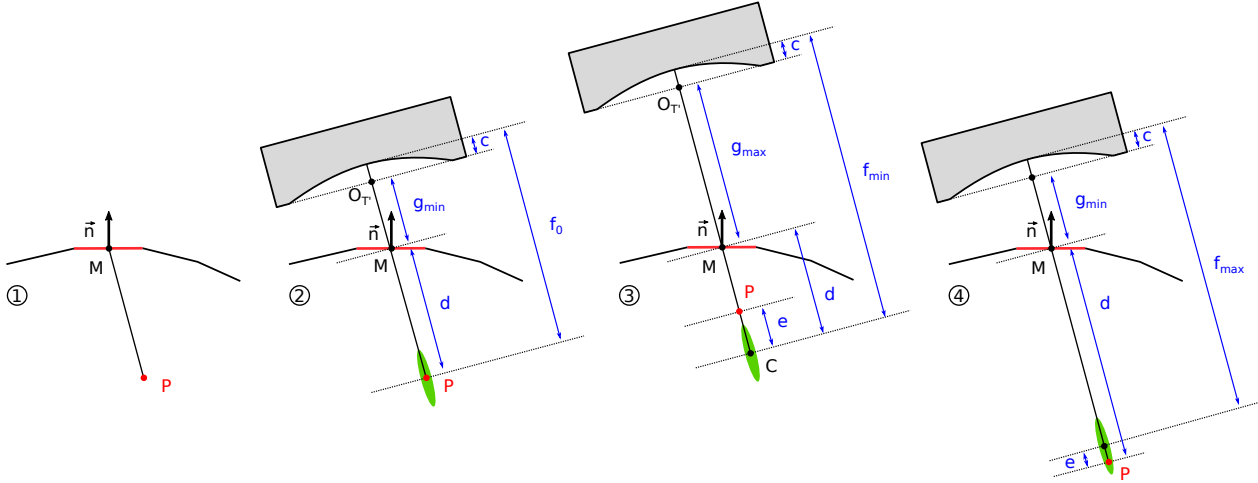


FIGURE 3.8 – ① Positionnement de la cible par rapport au barycentre de la facette testée. ② Calcul de longueur focale idéale  $f_0$ . ③ Cas particulier du **Cas 2** : le transducteur a atteint le recul maximal toléré  $g_{max}$ , mais la longueur focale correspondante est encore inférieure à  $f_{min}$  ( $f$  prend la valeur  $f_{min}$ ). ④ **Cas 3** : la cible est trop profonde, la longueur focale  $f$  prend la valeur  $f_{max}$ .

#### 3.3.2.1 Calcul de la longueur focale

La longueur  $d$  (distance entre P et M) permet de définir une longueur focale *idéale*, notée  $f_0$ , pour laquelle la distance transducteur-surface du crâne est la plus faible (Figure 3.8 ②). En effet, la priorité est donnée à des poses de transducteur nécessitant le moins d'eau possible (démarche similaire au calcul de la géométrie de la cuve). Si  $g_{min}$  est l'écart minimal toléré entre le transducteur (point  $O_T$ ) et la facette (point M), alors la longueur focale idéale est :

$$f_0 = c + g_{min} + d \quad (3.1)$$

Avec  $c$  la profondeur de la coupole (revoir définitions dans la partie 2.1 du chapitre 2).

En fonction de la valeur de  $f_0$ , plusieurs cas sont possibles.

- **Cas 1.** Si  $f_0 \in [f_{min}, f_{max}]$ , la longueur focale idéale est faisable, et  $f = f_0$ .
- **Cas 2.** Si  $f_0 < f_{min}$ , la longueur focale idéale est plus petite que la longueur focale minimale faisable. Le transducteur peut être reculé pour augmenter la distance avec la cible, mais pas au-delà du seuil  $g_{max}$ .  $g_{max}$  est le paramètre défini dans le chapitre 2 qui a permis de fixer les dimensions de la cuve, notamment en hauteur. Nous utiliserons le même ici, afin de prendre en compte les capacités de la cuve. Si, avec le recul de  $g_{max}$ , la longueur  $f_{min}$  ne peut toujours pas être atteinte, alors la longueur focale choisie vaudra  $f = f_{min}$ , avec une distance  $g_{max}$  entre M et  $O_T$ , et la distance résiduelle entre la cible (point P) et le centre de la tache focale (point C), notée  $e$ , sera calculée afin d'évaluer si la cible est tout de même touchée par le champ de pression (Figure 3.8 ③).

- **Cas 3.** Si  $f_0 > f_{max}$ , la longueur focale idéale est plus grande que la longueur focale maximale faisable. La longueur focale choisie vaudra alors  $f = f_{max}$ , et la distance résiduelle  $e$  sera calculée afin d'évaluer si la cible est tout de même touchée par le champ de pression (Figure 3.8 ④).

**Paramétrage de planification.** Notons dès à présent que les distances  $g_{min}$  et  $g_{max}$  sont des éléments du paramétrage de planification  $\mathcal{P}$  duquel dépendra la faisabilité des plans d'insonnification construits et testés.

### 3.3.2.2 Calcul de la pose du transducteur

L'**orientation** du transducteur, définie par les vecteurs  $\vec{x}_T$ ,  $\vec{y}_T$  et  $\vec{z}_T$ , est déduite de la position de P par rapport à M, qui détermine l'orientation du vecteur  $\vec{z}_T$  (Figure 3.9). Celui-ci est orienté vers l'intérieur du crâne, afin de suivre la convention choisie par Universal Robots : le dernier axe du robot est orienté vers l'extérieur (voir la position de l'axe  $\vec{z}_6$  sur la Figure 3.3). En ce qui concerne les vecteurs  $\vec{x}_T$  et  $\vec{y}_T$ , si l'on considère uniquement le transducteur comme un cylindre parfaitement axisymétrique, le choix de leur orientation n'aura pas d'importance. Cependant, comme expliqué dans la partie 3.2.4, il sera tout de même nécessaire de définir une orientation compatible avec l'utilisation des deux types de porte-sonde.

En effet, comme présenté sur la partie droite de la Figure 3.9, le porte-sonde  $H_2$  applique une rotation de  $-90^\circ$  au transducteur par rapport au repère associé à l'organe terminal (noté  $T_E = (O_E, \vec{x}_E, \vec{y}_E, \vec{z}_E)$ ), selon l'axe  $\vec{x}_E$  ( $\vec{x}_E = \vec{x}_T$ ). Il apparaît alors important de contraindre l'orientation de l'axe  $\vec{y}_T$ , principalement en raison de l'obstacle de la cuve, dont les parois sont verticales, et qui entrerait facilement en collision avec le porte-sonde de type  $H_2$ . L'Annexe A.4 détaille la méthode de calcul mise au point pour contraindre  $\vec{y}_T$  à être le plus vertical possible, et orienté vers le haut.  $\vec{x}_T$  est ensuite calculé de sorte à former un repère orthonormal.

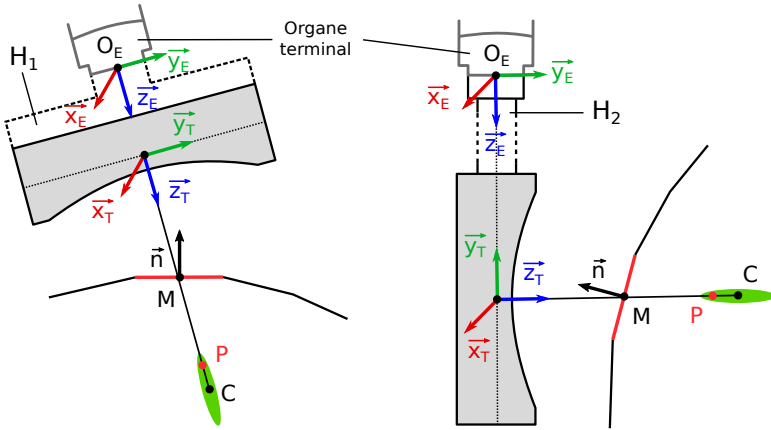


FIGURE 3.9 – Définition de l'orientation du transducteur pour les deux types de porte-sonde  $H_1$  et  $H_2$ . L'axe principal de  $H_2$  est selon  $\vec{y}_T$ , impliquant un choix d'orientation particulier.

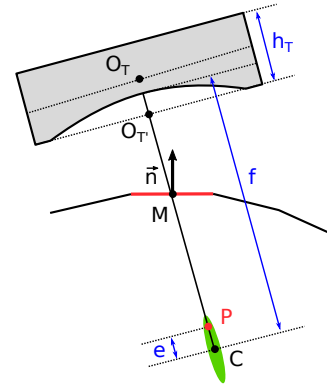


FIGURE 3.10 – Définition de la position du transducteur en fonction du choix de la longueur focale  $f$ .

La **position** du point  $O_T$  complète la définition de la pose du transducteur  $T_t$  (Figure 3.10). Elle est déduite de la longueur focale  $f$ , en utilisant la position du point  $O_T'$  (variable d'un cas à l'autre, d'après la partie 3.3.2.1) :  $O_T = O_T' - \frac{h_T}{2} \cdot \vec{z}_T$ .

### 3.3.2.3 Calcul de la position articulaire

Comme déjà évoqué, le calcul de la position articulaire  $q$  repose sur le calcul du MGI. Il s'agit de trouver, pour une pose de transducteur  $T_t$  donnée, la valeur des angles  $\theta_1$  à  $\theta_6$  (Figure

3.11). Le résultat dépendra de la façon dont le transducteur est attaché à l'organe terminal, c'est-à-dire du type de porte-sonde choisi et de sa longueur, ainsi que de la pose  $T_t$  exprimée dans le repère associé à l'organe terminal ( $T_E$ , E pour *end-effector* en anglais), et qui sera notée  ${}^E T_t$ .

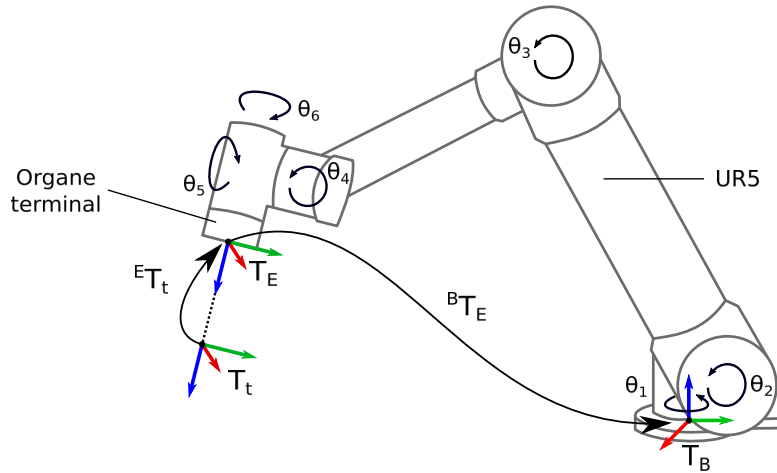


FIGURE 3.11 – Définition des repères permettant de calculer le MGI pour le robot UR5.

Le repère de référence est celui attaché à la base du robot ( $T_B$ ). La pose de l'organe terminal exprimée dans le repère de la base du robot est notée  ${}^B T_E$ . Pour résumer, nous résolvons :

$$q = MGI({}^B T_E, K) \quad (3.2)$$

, avec  $K$  le type de configuration articulaire choisi (en l'occurrence, les deux possibilités dans le cadre de la planification de l'oBHE sont les configurations *gaucher* et *droitier*).

Une méthode de calcul analytique du MGI pour le robot UR5 a notamment été décrite dans [30]. C'est cette méthode qui est utilisée dans le cadre de cette thèse, principalement car elle permet de choisir la configuration articulaire  $K$ , contrairement à une méthode numérique qui n'est pas déterministe sur ce point, et dont le résultat dépendra de la position initiale choisie. La méthode repose notamment sur la connaissance du MGD<sup>1</sup>.

**Paramètres géométriques calibrés.** En implémentant la méthode analytique de [30] sur un robot UR5 réel, avec les paramètres donnés par le constructeur, il a été constaté une erreur constante en position (entre 1 et 2 mm) et en rotation (environ  $0,3^\circ$ ), qui n'apparaissait pas sur une version émulée du robot UR5 (fournie par Universal Robots).

En réalité, chaque robot fabriqué est livré avec un fichier de calibration comportant des offsets à intégrer au MGD, dans le cas où l'utilisateur souhaite calculer les modèles géométriques lui-même. C'est en effet le cas dans l'application développée dans le cadre de la thèse, car la fonction du MGI disponible parmi les instructions de haut-niveau de l'UR5 (langage URscript d'Universal Robots) repose sur une méthode numérique qui dépend de la position courante du robot, alors que le choix a été porté sur une méthode analytique, indépendante d'une position initiale.

Une méthode d'intégration des offsets du modèle géométrique de l'UR5 a été implémentée et l'erreur a ainsi été corrigée (voir Annexe A.5).

1. Le MGD du robot UR5 est disponible en ligne : <https://www.universal-robots.com/articles/ur/application-installation/dh-parameters-for-calculations-of-kinematics-and-dynamics/>.

### 3.3.3 Vérification des contraintes

Une fois le plan d'insonification calculé pour une facette donnée, il faut vérifier le respect de chaque contrainte, la liste ayant été énoncée brièvement dans la partie 3.3.1. Cette sous-partie détaille chaque contrainte, en particulier la façon dont chacune est implémentée, ainsi que les paramètres qui constitueront le *paramétrage de planification*, notés **en gras** dans les prochains paragraphes lorsqu'ils apparaissent.

**1. Profondeur minimale.** Les effets des aberrations acoustiques sont accentués lorsque le focus acoustique est proche de la barrière osseuse. Pour cette raison, le seuil  $d_{min}$  est la limite minimale de profondeur tolérée (distance entre la cible P et le barycentre de la facette testée M). Cette contrainte est respectée si la profondeur est inférieure à  $d_{min}$ .

**2. Inclinaison du transducteur.** Une trop grande inclinaison du transducteur par rapport à la normale de la surface du crâne augmente les effets d'aberrations acoustiques dus à l'os. Dans le chapitre 2, un angle maximal d'inclinaison entre l'axe principal du transducteur  $\vec{z}_T$  et le vecteur normal à la facette testée  $\vec{n}$  avait déjà été défini. Ce principe est rappelé sur la Figure 3.12, avec  $\alpha$ , l'écart angulaire entre  $\vec{z}_T$  et  $\vec{n}$  (pour des raisons de simplicité, le vecteur  $\vec{z}_T$  est représenté vers le haut), et  $\alpha_{max}$ , l'écart angulaire maximal toléré.

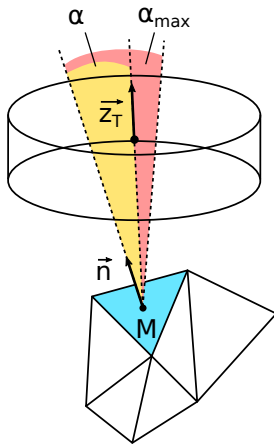


FIGURE 3.12 – Méthode de calcul de l'angle  $\alpha$  pour une seule facette.

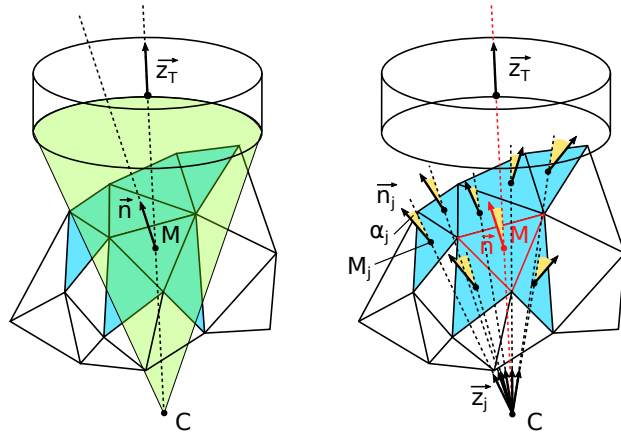


FIGURE 3.13 – Évaluation de l'angle d'inclinaison  $\alpha_j$  pour toutes les facettes traversées par le faisceau focal ( $j \in [1, N_{tot}]$ ).

En réalité, cette méthode est peu représentative de l'impact de l'incidence de l'ensemble du faisceau ultrasonore lorsqu'il traverse la surface du crâne exposée. Certaines facettes peuvent être traversées avec un grand angle d'incidence. Pour cette raison, une autre méthode est proposée, et se décompose en deux étapes.

La première consiste à trouver toutes les facettes touchées par le faisceau ultrasonore, avec  $N_{tot}$  le nombre de facettes retenues (partie gauche de la Figure 3.13). Dans la deuxième étape, chacune des  $N_{tot}$  facettes est testée en fonction de l'angle entre sa normale  $\vec{n}_j$  ( $j \in [1, N_{tot}]$ ) et  $\vec{z}_j$  (vecteur directeur de l'axe entre le centre de la tache focale C et chaque barycentre de facette  $M_j$ ), noté  $\alpha_j$  (partie droite de la Figure 3.13). Si  $\alpha_j < \alpha_{max}$ , alors un compteur  $N_\alpha$  est incrémenté (d'une unité). Le résultat est un pourcentage de facettes respectant la contrainte de l'angle d'incidence maximal parmi un ensemble de facettes touchées, égal à  $\frac{N_\alpha}{N_{tot}} \times 100$ . Ce pourcentage est noté  $p_\alpha$ , et s'il est supérieur au seuil minimal  $p_{\alpha_{min}}$ , alors la contrainte est respectée.

Le pourcentage  $p_\alpha$  est sauvegardé, et dans le cas où plusieurs plans d'insonification sont faisables, ceux-ci pourront être triés en fonction de ce critère (on souhaite un plan d'insonification avec  $p_\alpha$  le plus élevé possible).

**3. Cible dans la tache focale.** Selon la longueur focale  $f$ , il se peut que le plan d'insonification ne permette pas de centrer la tache focale directement sur la cible (revoir partie 3.3.2.1). Cependant, ces cas ne sont pas écartés en raison de la taille de la tache focale, variable avec le steering électronique : la cible peut tout de même être couverte par le champ de pression. Il est donc systématiquement vérifié que le point P représentant la cible se trouve bien dans la tache focale. Cela est réalisé en évaluant l'erreur résiduelle  $e$  entre le centre de la tache focale C et le point P. Si cette distance est inférieure à la moitié de la longueur de la tache focale, calculée pour le steering appliqué (voir Annexe A.6 pour consulter les données acoustiques utilisées), alors cette contrainte est respectée.

La distance  $e$  est sauvegardée, et dans le cas où plusieurs plans d'insonification sont faisables, ceux-ci pourront être triés en fonction de ce critère (il est préférable de toucher la cible au plus proche du centre de la tache focale).

**4. Niveau d'eau.** Cette contrainte traduit la nécessité de s'assurer d'un niveau d'eau faisable. Pour cela, une méthode de calcul du niveau d'eau requis pour un plan d'insonification donné est implémentée. La méthode consiste à calculer la position du point le plus haut de la face active du transducteur. Ce point est noté S, et son altitude par rapport au fond de la cuve est noté  $z_S$  (Figure 3.14). Le point S est calculé en utilisant les dimensions de la *sphère focale*, sphère dont le centre est le focus géométrique nominale du transducteur  $S_0$ , et dont le rayon est donc la focale nominale  $F_0$ .

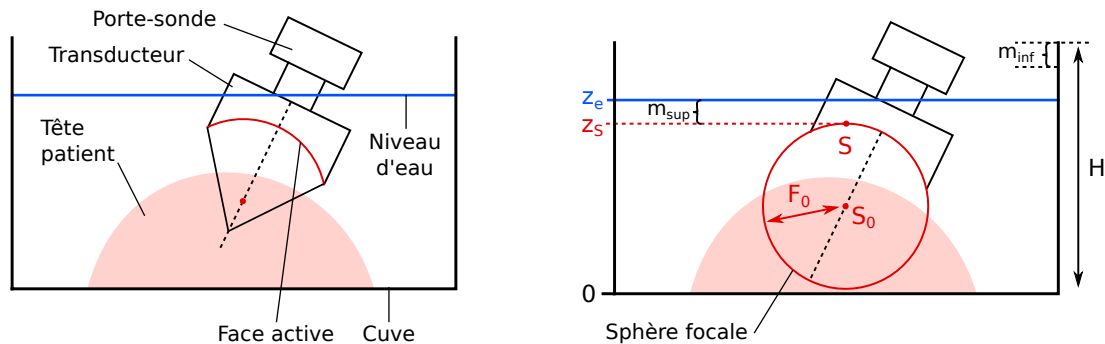


FIGURE 3.14 – Méthode de calcul du niveau d'eau pour une pose de transducteur donnée.

Le niveau d'eau  $z_e$  est défini comme étant la hauteur  $z_S$  plus une marge valant  $m_{sup}$ . De cette façon, on obtient le niveau le plus bas permettant de garantir l'immersion de la face active du transducteur. Si  $z_e < z_{max}$ , où  $z_{max} = H - m_{inf}$ , avec  $H$  la hauteur de la cuve et  $m_{inf}$  une marge limitant les risques de débordement, alors le niveau d'eau est considéré faisable et la contrainte est respectée.

**5. Modèle Géométrique Inverse.** Le calcul analytique du MGI peut ne pas aboutir à une solution, en particulier si la pose de l'organe terminal est en dehors ou trop proche des limites de l'espace de travail de l'UR5. L'existence d'une solution est donc systématiquement vérifiée. Si le MGI a bien une solution, la contrainte est respectée.

**6. Collisions.** Les différents éléments qui composent le dispositif (voir partie gauche de la Figure 3.15) sont organisés les uns par rapport dans une scène virtuelle, hiérarchisée grâce au langage de description d'univers virtuel VRML<sup>2</sup> (Virtual Reality Modeling Language). Le rendu 3D de la scène virtuelle est réalisé grâce à la bibliothèque SoQt<sup>3</sup>, et la détection des

2. Des exemples peuvent être trouvés sur <https://cs.lmu.edu/~ray/notes/vrmlexamples/>

3. <https://coin3d.github.io/SoQt/html/>

collisions est gérée par le moteur de collision Solid<sup>4</sup>. Toutes ces bibliothèques sont connectées à la Robotics Library [50].

	Transd.	Link2	Link3	Link4	Link5	Link6
<b>Cuve</b>	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1
<b>Tête</b>	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1
<b>Transd.</b>		0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	0 ou 1	

TABLEAU 3.1 – Ensemble des paires d’objet de la scène virtuelle dont la collision est testée. 0 pour une absence de collision, 1 pour la présence d’une collision.

Les paires d’objet dont la collision est testée sont énumérées dans le Tableau 3.1. Le terme Link# (# de 2 à 6) désigne les différents corps cinématiques qui constituent le robot UR5 (voir partie droite de la Figure 3.15), et le terme Transd. désigne le modèle du transducteur et son son porte-sonde. Remarquons qu’il n’est pas nécessaire de tester les collisions des corps Link0 et Link1, assez éloignés des autres éléments par l’installation du dispositif.

La Figure 3.15 montre deux exemples de cas de collision qui peuvent se présenter avec un porte-sonde de type  $H_1$  (transducteur-tête et Link4-cuve).

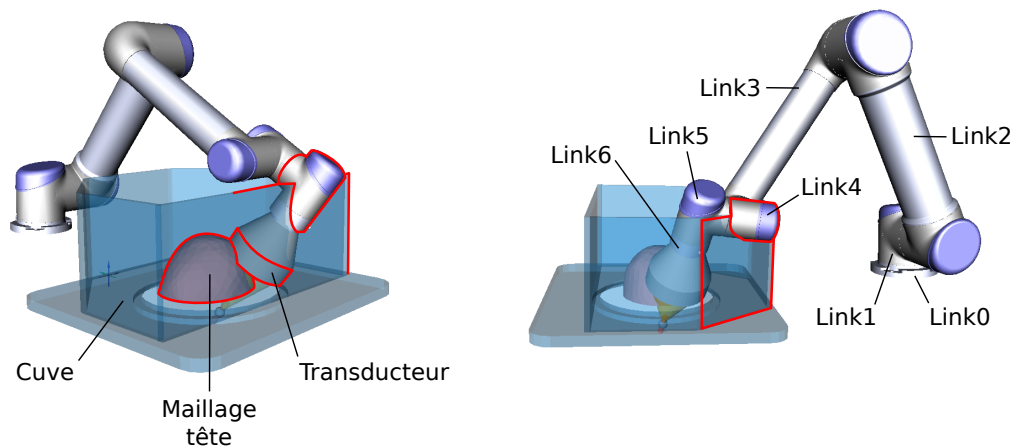


FIGURE 3.15 – Rendu visuel de deux exemples de cas de collision, avec un porte-sonde de type  $H_1$ .

Si tous les tests de collision sont négatifs (toutes les cases du Tableau 3.1 à 0), alors la contrainte est respectée. Avec la bibliothèque Solid, il est possible de définir une marge de collision,  $m_{col}$ . Il s’agit d’une distance qui détermine l’écart minimal qui doit exister entre deux objets pour valider l’absence de collision. Ce paramètre s’ajoute à la liste des paramètres de planification.

**7. Robot en contact avec l’eau.** Il n’est pas recommandé d’utiliser le robot UR5 au contact de l’eau, aussi il est indispensable de vérifier que le robot ne touche pas le niveau d’eau théorique calculé. Pour cela, un nouvel élément représentant le niveau d’eau est ajouté à la scène au niveau  $z_e$  calculé, et les collisions sont testées entre cet objet et tous les corps cinématiques du robot. Ici encore, la marge de collision  $m_{col}$  peut être ajustée. Si aucune collision n’est détectée entre le niveau d’eau et le robot, alors la contrainte est respectée.

4. <http://solid.sourceforge.net/>

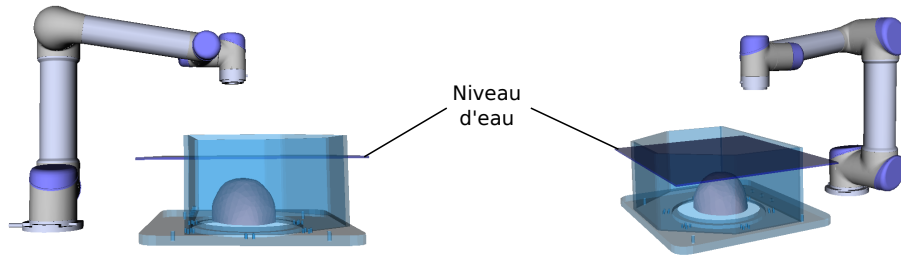


FIGURE 3.16 – Ajout d’un élément à la scène virtuelle représentant le niveau d’eau.

### 3.3.4 Paramétrage de planification

L’ensemble de la méthode de planification ayant été présentée, rappelons les paramètres de planification qui conditionneront les résultats obtenus avec cette méthode.

- $g_{min}$  ( $g_{max}$ ) : écart minimal (maximal) toléré entre le transducteur et la surface du crâne.
- $d_{min}$  : profondeur minimale tolérée d’une cible par rapport à la surface du crâne.
- $\alpha_{max}$  : écart angulaire maximal toléré entre la normale à une facette et l’axe principal du transducteur.
- $p_{\alpha_{min}}$  : pourcentage minimal requis pour garantir que l’ensemble de la surface traversée par le faisceau ultrasonore respecte la contrainte de l’angle d’inclinaison maximal.
- $m_{sup}$  ( $m_{inf}$ ) : marge supérieure (inférieure) du niveau d’eau.
- $m_{col}$  : marge de collision, ou écart minimal qui doit exister entre deux objet pour décréter l’absence de collision.

Un paramétrage de planification est donc :

$$\mathcal{P} = \{g_{min}, g_{max}, d_{min}, \alpha_{max}, p_{\alpha_{min}}, m_{sup}, m_{inf}, m_{col}\}$$

### 3.3.5 Chemins sans collision

#### 3.3.5.1 Motivation

La cuve et la tête du patient sont des obstacles à l’ensemble robot-porte-sonde-transducteur, en particulier lorsque le robot doit atteindre la pose de transducteur planifiée depuis une position articulaire initiale, avec le transducteur nécessairement hors du bain. La Figure 3.17 donne un exemple de chemin obtenu simplement par interpolation linéaire entre une configuration initiale et une configuration planifiée, avec un porte-sonde de type  $H_2$ , où une collision est détectée entre la tête et le transducteur.

L’objectif de cette partie est de pouvoir générer un chemin robotique sans collision, noté  $\mathcal{Q}$ , et ce pour la majorité des configurations initiales.  $\mathcal{Q}$  contient la liste des  $N$  positions articulaires  $q_k$  sans collision qui permettent de relier une configuration initiale, notée  $q_{init}$ , à une configuration finale, notée  $q_{goal}$ , c’est-à-dire  $\mathcal{Q} = \{q_k, k \in [1, N]\}$ .



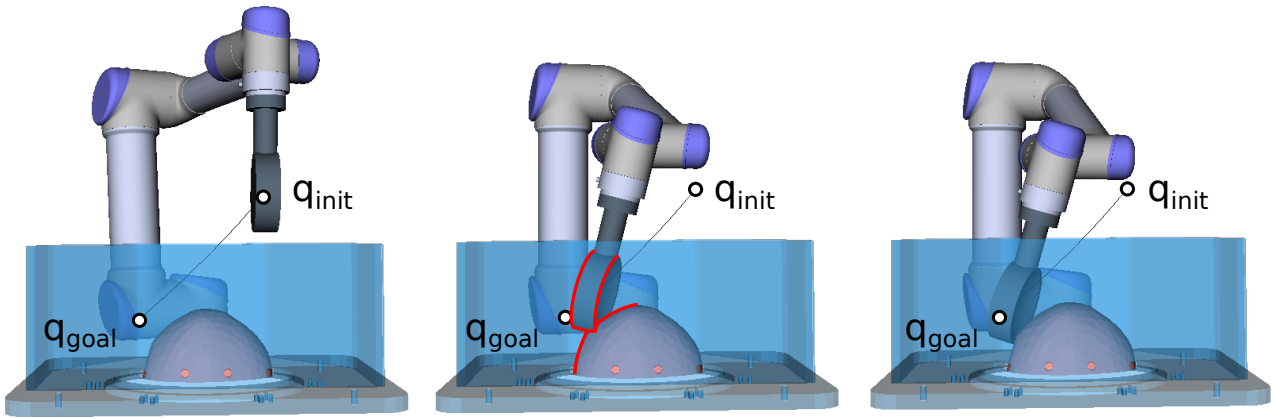


FIGURE 3.17 – Résultat d’interpolation linéaire entre deux configurations  $q_{init}$  et  $q_{goal}$ , sans contrôle des collisions sur le chemin généré. Une collision apparaît le long du parcours.

### 3.3.5.2 Algorithmes existants

La planification de chemins sans collision est un domaine très étudié de la robotique, et de très nombreuses méthodes existent [33]. La famille de méthodes qui a été retenue dans le cas étudié est celle des *sampling-based methods*, ou méthodes basées sur l’échantillonnage. Au lieu de cartographier de manière exhaustive l’espace articulaire pour connaître les zones avec et sans collision, ce qui exige une grande puissance de calcul, ces méthodes reposent sur l’échantillonnage aléatoire de positions articulaires. Si les configurations échantillonnées sont sans collision, alors elles sont conservées dans un graphe, où chaque nœud correspond à une configuration sans collision, et où chaque arête reliant deux nœuds a été vérifiée par discrétisation dans le domaine articulaire.

Ce type de méthodes, lorsque les lois de probabilité sont bien ajustées, permet de traiter rapidement le problème de la planification de chemin sans collision, en particulier dans les cas complexes comme c’est le cas présentement [18]. En effet, la dimension de l’espace de recherche est grande (le robot a six axes), et l’espace des collisions de la scène étudiée est en 3D, avec des maillages aux formes particulières et des volumes concaves, qui rendent la recherche complexe. En revanche, comme la construction du graphe dépend de lois de probabilité, les chemins obtenus seront toujours sous-optimaux [33], et doivent bien souvent être post-traités, pour par exemple lisser les virages ou diminuer la distance totale du parcours. Un avantage de ces méthodes concerne leur facilité d’implémentation. En effet, diverses bibliothèques intègrent aujourd’hui de nombreuses variantes de ces algorithmes, et la Robotics Library en fait notamment partie.

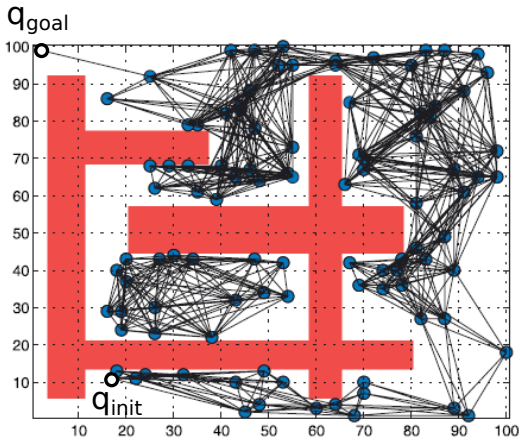


FIGURE 3.18 – Exemple de résultat de construction de graphe de type *road-map* (PRM). Le graphe peut ensuite être utilisé autant de fois qu'il y aura de couple  $(q_{init}, q_{goal})$ , tant que les obstacles (en rouge) ne changent pas (source : [14]).

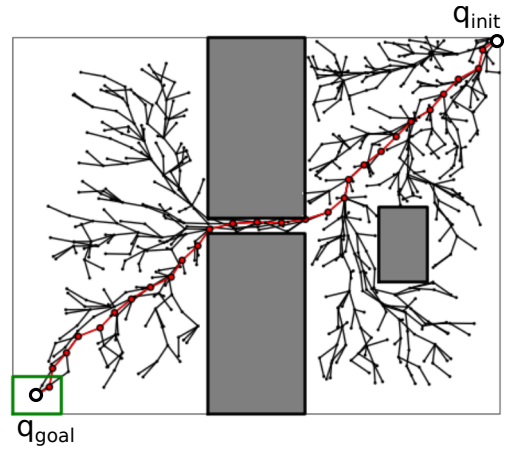


FIGURE 3.19 – Exemple de résultat de construction de graphe obtenu avec une des nombreuses variantes de la méthode de RRT, appelée RRT\* (source : [18]).

Parmi les méthodes basées sur l'échantillonnage, deux principales stratégies se dégagent de la littérature, distinguées par leur manière de générer le graphe. Une première stratégie consiste à construire le graphe une première et unique fois en échantillonnant tout l'espace des configurations possibles (exemple Figure 3.18). Une recherche de chemin, ou *requête*, est ensuite effectuée pour relier le nœud  $q_{init}$  au nœud  $q_{goal}$ , avec éventuellement un critère de distance, en utilisant des algorithmes classiques tels que  $A^*$ ,  $D^*$ , ou de *Dijkstra*. Ce type d'algorithme est appelé *Probabilistic Road-Map*, ou **PRM**, car l'équivalent d'une carte routière est générée avant d'effectuer une recherche d'itinéraire répondant au besoin [29]. L'inconvénient principal de cette méthode est la durée de la première étape, qui est la construction du graphe. Une fois le graphe construit, une requête d'itinéraire entre deux nœuds peut être très rapide. Cette méthode est donc assez bien adaptée à des cas nécessitant de multiples requêtes sur une *road-map* dont la position de tous les obstacles reste inchangée entre deux requêtes.

Une deuxième stratégie consiste à construire le graphe en partant du nœud  $q_{init}$ , et en ajoutant des arêtes et des nœuds sans collision de proche en proche jusqu'à atteindre  $q_{goal}$  (exemple Figure 3.19). Dans ce cas, le graphe est un arbre, car il est orienté et ne contient pas de boucles, et la méthode est appelée *Rapidly-exploring Random Trees*, ou **RRT** [32]. En fonction des paramètres d'expansion, l'arbre ainsi construit peut très rapidement couvrir l'espace de recherche, et la solution est l'unique chemin reliant  $q_{init}$  à  $q_{goal}$ , pour cet arbre. D'autres solutions peuvent être générées en relançant plusieurs fois l'algorithme, et les résultats ne seront pas pas identiques en raison du caractère aléatoire de la recherche.

### 3.3.5.3 Implémentation de la méthode des RRT

Si les méthodes basées sur le principe de l'algorithme de type PRM sont très puissantes, les premiers résultats dans le cadre de cette thèse ont d'abord été obtenus avec la méthode de type RRT, qui est apparue plus simple à paramétrer. Les paramètres régissant la construction du graphe avec la méthode RRT sont affichés sur la Figure 3.20, et l'algorithme de base est brièvement expliqué dans le prochain paragraphe.

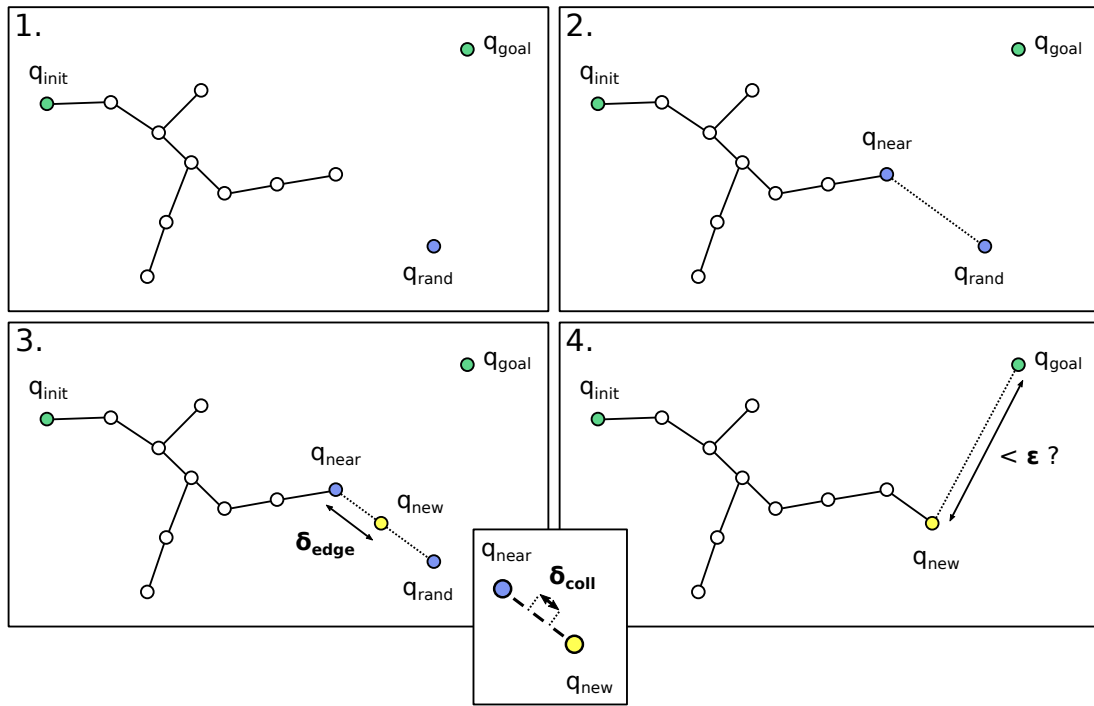


FIGURE 3.20 – Principales étapes d'un algorithme de type RRT (adapté de [18]).

À chaque itération, une configuration aléatoire  $q_{rand}$  est générée dans l'espace articulaire du robot (1), puis une recherche est effectuée sur le graphe pour trouver le nœud le plus proche  $q_{near}$  (2). Un nouveau nœud est ajouté dans la direction de  $q_{rand}$ , à une distance  $\delta_{edge}$  (3), et si aucune collision n'est détectée entre  $q_{near}$  et  $q_{new}$  (vérification avec un pas de  $\delta_{coll}$ ), alors l'arête qui les relie est ajoutée au graphe. Si l'écart avec la configuration cible  $q_{goal}$  est inférieure au seuil  $\varepsilon$  (pour les six articulations), alors le chemin sans collision est trouvé (4).  $\varepsilon$  est supposé être inférieur à  $\delta_{coll}$ , c'est pourquoi il n'y a pas de vérification de collision entre  $q_{goal}$  et  $q_{new}$ . Plusieurs variantes de RRT ont été implémentées dans la Robotics Library, notamment une version appelée *RRT-Goal-Bias* permettant de biaiser la recherche en dirigeant l'échantillonnage vers  $q_{goal}$ , en définissant une probabilité  $p_{goal}$ . Un exemple d'application de cette méthode est présenté sur la Figure 3.21, avec les mêmes  $q_{init}$  et  $q_{goal}$  que le cas de la Figure 3.17. Le chemin  $\mathcal{Q}$  est obtenu en 0,79 s (paramètres :  $\delta_{edge} = 5^\circ$ ,  $\delta_{coll} = 1^\circ$ ,  $\varepsilon = 10^{-4}^\circ$ ,  $p_{goal} = 0,5$ ), et aucune collision n'est détectée tout au long du chemin. Cette méthode fonctionnant bien dans la majorité des cas testés, c'est celle-ci qui sera utilisée pour positionner le transducteur sur sa position planifiée.

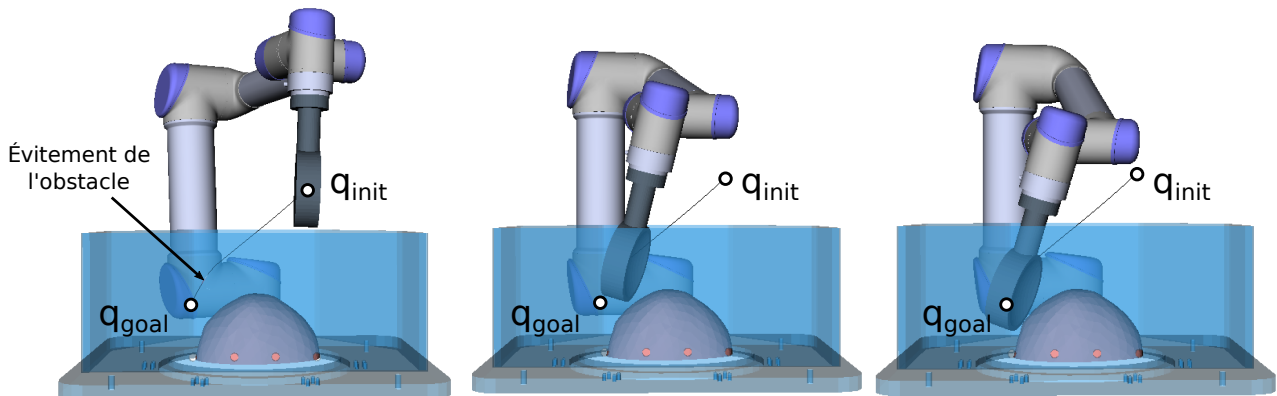


FIGURE 3.21 – Résultat d'application de l'algorithme de *RRT-Goal-Bias*, dans le même cas que celui de la Figure 3.17. Paramètres :  $\delta_{edge} = 5^\circ$ ,  $\delta_{coll} = 1^\circ$ ,  $\varepsilon = 10^{-4}^\circ$ ,  $p_{goal} = 0,5$ .

## 3.4 Résultats de planification

Dans cette partie, l'algorithme de planification est tout d'abord appliqué à un groupe de cibles prédéfini, afin d'estimer l'accessibilité au cerveau pour tous les cas d'installation, et pour un paramétrage de planification particulier. Puis des exemples de résultats de planification pour des cibles particulières sont présentés, de façon à illustrer la méthode plus en détails.

### 3.4.1 Accessibilité d'un groupe de cibles

#### 3.4.1.1 Définition des cibles

Il a semblé intéressant d'évaluer dans un premier temps l'accessibilité d'un groupe de cibles dont il sera supposé qu'elles appartiennent au volume cérébral. Numérotées de 1 à 66, les cibles ont été définies de sorte à représenter le cerveau d'une façon la plus homogène possible, et sont affichées sur la Figure 3.22.

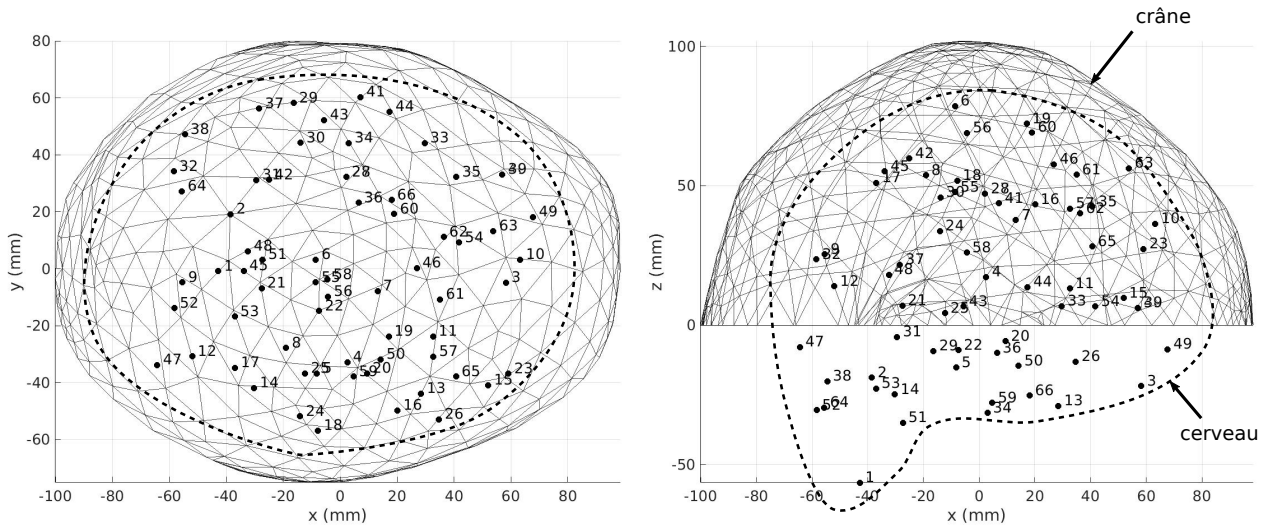


FIGURE 3.22 – Définition de 66 points cibles à tester avec le planificateur.

#### 3.4.1.2 Conditions du test d'accessibilité

L'évaluation de l'accessibilité aux cibles a été réalisée dans des conditions décrites dans les trois prochains paragraphes.

**Maillage.** Le modèle de tête est le même que celui utilisé dans le chapitre 2. Pour rappel, le maillage (634 facettes) est obtenu à partir de l'IRM cérébrale d'un homme adulte, grâce à une méthode de segmentation. Ainsi, pour chaque cible testée, 634 plans d'insonification sont construits et testés en regard des sept contraintes de planification, et ce pour une installation  $\mathcal{I}$  et un paramétrage  $\mathcal{P}$  donnés.

**Installation.** Pour obtenir l'accessibilité la plus complète possible, pour chaque cible, tous les cas d'installation ont été successivement testés, de  $\mathcal{I}_1$  à  $\mathcal{I}_{16}$  (revoir Annexe A.3). Ainsi, si une cible est dite non accessible, cela signifiera qu'aucun des cas d'installation testés n'a permis de trouver au moins un plan d'insonification faisable.

En ce qui concerne les distances qui séparent le robot de la cuve (revoir partie 3.2.3.2), elles ont été fixées à :  $D_x = 0$  mm,  $D_y = 0$  mm et  $D_z = 475$  mm. Les longueurs des porte-sondes  $H_1$  et  $H_2$  seront respectivement fixées à  $L_{H_1} = 60$  mm et  $L_{H_2} = 90$  mm.

**Paramétrage de planification.** Le paramétrage de planification utilisé pour les tests d'accessibilité est résumé dans le Tableau 3.2. Les paramètres ont été choisis après discussion avec le partenaire Neurospin, et devront être vérifiés et validés par des simulations physiques et des expériences.

$g_{min}$	$g_{max}$	$d_{min}$	$\alpha_{max}$	$p_{\alpha_{min}}$	$m_{sup}$	$m_{inf}$	$m_{col}$
25 mm	45 mm	10 mm	20°	25%	10 mm	10 mm	5 mm

TABLEAU 3.2 – Paramétrage de planification utilisé pour les tests d'accessibilité.

### 3.4.1.3 Résultats d'accessibilité

Selon le cas d'installation testé, on obtient entre 24 et 39 cibles accessibles sur les 66 cibles testées, avec une moyenne de 31 cibles accessibles par installation (Figure 3.23). Ce ne sont cependant pas nécessairement les mêmes cibles pour tous les cas, et en combinant l'ensemble des installations pour chaque cible, on obtient 41 cibles accessibles dans au moins un des 16 cas d'installation, soit 62% (cibles bleues sur la Figure 3.24). Les détails de ces résultats ainsi qu'un zoom de la Figure 3.24 sont disponibles dans l'Annexe A.7.

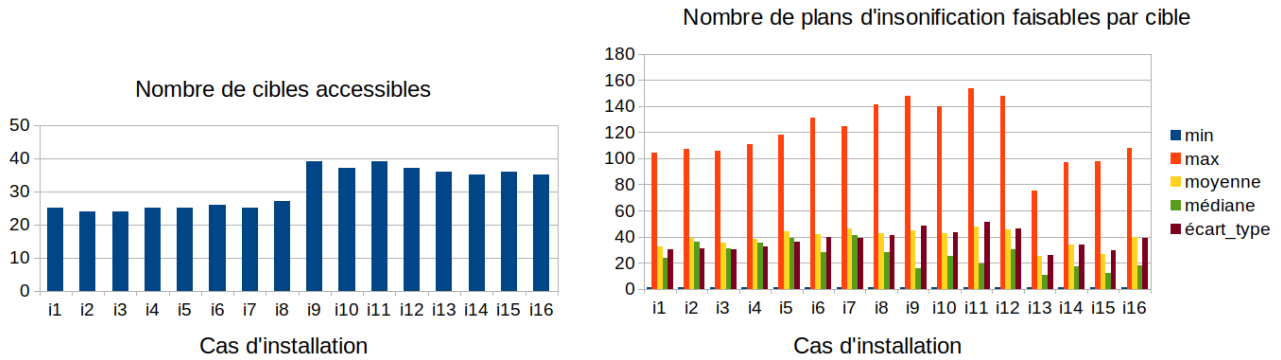


FIGURE 3.23 – Résultats d'accessibilité sur 66 cibles testées, et détails du nombre de plans d'insonification faisables par cible, pour chaque cas d'installation. Voir Annexe A.7 pour les détails.

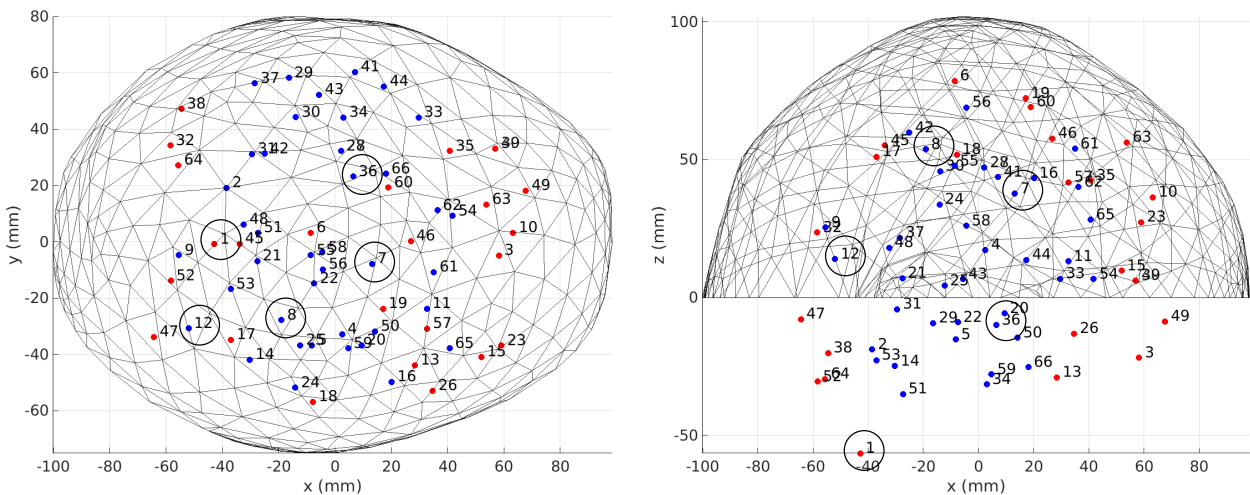


FIGURE 3.24 – Sur les 66 cibles testées dans les conditions décrites dans la partie 3.4.1.2, 41 sont accessibles dans au moins une des 16 installations testées. Accessible signifie avoir au moins un plan d'insonification faisable. Les cibles encadrées sont celles évoquées dans la suite de cette partie. Voir Annexe A.7 pour une version agrandie.

### 3.4.1.4 Discussion

De façon générale, il apparaît que les cibles les plus proches de la surface et les plus profondes seront les plus difficiles à atteindre dans les conditions proposées. Inversement, plus une cible est proche du centre de la tête, plus il y a de plans d'insonification faisables. Par exemple, en planifiant l'oBHE pour la cible 36 (entourée sur la Figure 3.24), avec l'installation  $\mathcal{I}_8$ , 141 plans d'insonification sont calculés comme faisables, comparé à la cible 8 (également entourée) pour laquelle seulement 3 plans d'insonification le sont, avec la même installation (voir Annexe A.7 pour le détails des données).

Pour les cibles inaccessibles trop proches de la surface, cela peut s'expliquer par les contraintes liées à la longueur focale minimale ( $f_{min}$ ) et à la distance maximale entre le crâne et le transducteur ( $g_{max}$ ). Et inversement pour les cibles inaccessibles trop profondes, cela peut s'expliquer par la contrainte de la longueur focale maximale ( $f_{max}$ ) et celle de la distance minimale entre le crâne et le transducteur ( $g_{min}$ ). Si ces contraintes étaient allégées, il y aurait plus de plans d'insonification faisables pour ces cibles périphériques. Dans l'état actuel du dispositif, il apparaît que seuls les seuils  $g_{min}$  et  $g_{max}$  peuvent être modifiés, les limites du transducteur étant fixes. Cependant, la méthode de planification pourrait tout à fait être réutilisée pour un autre modèle de transducteur, le problème ayant été formalisé de manière générique.

Concernant les cas d'installation testés, certains semblent plus avantageux, en particulier ceux utilisant le porte-sonde de type  $H_2$  (voir Figure 3.23). L'installation  $\mathcal{I}_{11}$  (porte-sonde  $H_2$ , robot côté arrondi, robot droitier, patient en configuration gauche) permet par exemple d'atteindre 39 cibles, avec une moyenne de 47 plans d'insonification faisables par cible (maximum à 154), contrairement à l'installation équivalente avec le porte-sonde  $H_1$ ,  $\mathcal{I}_3$ , qui permet d'atteindre 24 cibles, avec une moyenne de 35 plans d'insonification faisables par cible (maximum à 106). L'avantage observé avec les installations utilisant le porte-sonde  $H_2$  peut s'expliquer par le fait que cette configuration évite de nombreuses collisions entre le robot et la cuve (cas de la Figure 3.25 plus courant que celui de la Figure 3.26).

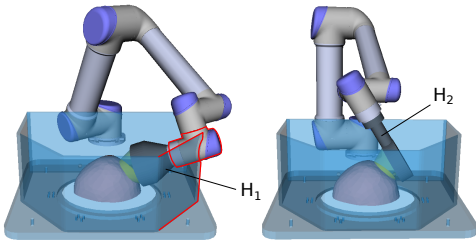


FIGURE 3.25 – Cas de collision évitée avec  $H_2$ .

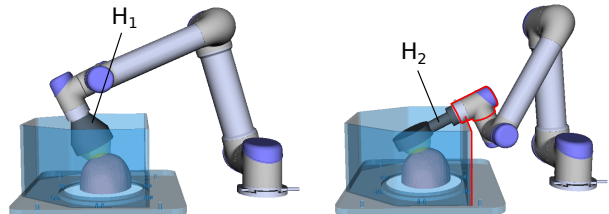


FIGURE 3.26 – Cas de collision évitée avec  $H_1$ .

Afin de mieux comprendre ces résultats, la prochaine sous-partie détaille quelques exemples obtenus pour des cibles particulières.

### 3.4.2 Exemples de cartes de faisabilité

Dans cette sous-partie, le cas particulier d'une cible est étudié. Il s'agit de la cible 7, qui a la particularité d'être accessible dans les 16 installations testées. Les résultats de planification (Figures 3.27 et 3.28) sont représentés sous forme de cartes où **chaque plan d'insonification testé est représenté par la facette qui a servi à le construire**. Une facette verte (resp. rouge) indique que la contrainte est respectée (resp. pas respectée). En affichant une carte par contrainte, il est possible d'évaluer l'influence de chaque contrainte sur l'accessibilité finale de la cible. L'existence d'un chemin robotique sans collision ayant toujours été vérifiée pour les plans d'insonification faisables, cette phase de la planification n'apparaît pas dans les résultats présentés.

Deux cas d'installation ont été choisis pour la cible 7 : l'installation  $\mathcal{I}_7$  (Figure 3.27) et l'installation  $\mathcal{I}_{12}$  (Figure 3.28). Ces cas d'installation figurent parmi ceux qui présentent le plus grand nombre moyen de plans faisables par cible. Remarquons que les cartes 1, 2, 3 et 4 ne dépendent pas de l'installation choisie, aussi elle ne seront affichées qu'une fois, pour  $\mathcal{I}_7$ .

La cible 7 étant plutôt centrale et peu profonde, les contraintes liées à l'inclinaison maximale et à la longueur focale (cartes 2 et 3 de la Figure 3.27) sont respectées pour un grand nombre de facettes (respectivement 64% et 100%). Les principales limitations observées pour l'installation  $\mathcal{I}_7$  (porte-sonde  $H_1$ , robot côté plat, robot droitier, patient en configuration gauche) proviennent des contraintes liées aux collisions et au contact entre l'eau et le robot (cartes 6 et 7 de la Figure 3.27), respectées toutes deux à 13%. Pour la deuxième installation testée,  $\mathcal{I}_{12}$  (porte-sonde  $H_2$ , robot côté arrondi, robot droitier, patient en configuration gauche), on constate que la contrainte liée aux collisions est mieux respectée (20%, carte 6 de la Figure 3.28), avec notamment une répartition presque complémentaire de l'installation précédente. Un résultat semblable est observable pour la contrainte liée au contact entre l'eau et le robot, où la quasi totalité des plans d'insonification qui ne permettaient pas de respecter cette contrainte avec  $\mathcal{I}_7$ , respectent désormais cette contrainte (89%, carte 6 de la Figure 3.28). Ceci conduit à une répartition quasiment complémentaire des plans faisables d'une installation à l'autre, bien visible sur la carte 8 des Figure 3.27 et 3.28.

Deux autres exemples de résultats de planification sont également disponibles en annexe (Annexes A.8 et A.9) et concernent les cibles 12 et 1. La cible 12 est accessible seulement dans certains cas d'installation, et la cible 1 est inaccessible. Les considérations établies pour la cible 7 peuvent également s'appliquer aux cibles 12 et 1. De même que pour la cible 7, la faisabilité d'un chemin robotique sans collision a toujours été vérifié pour les plans d'insonification faisables.

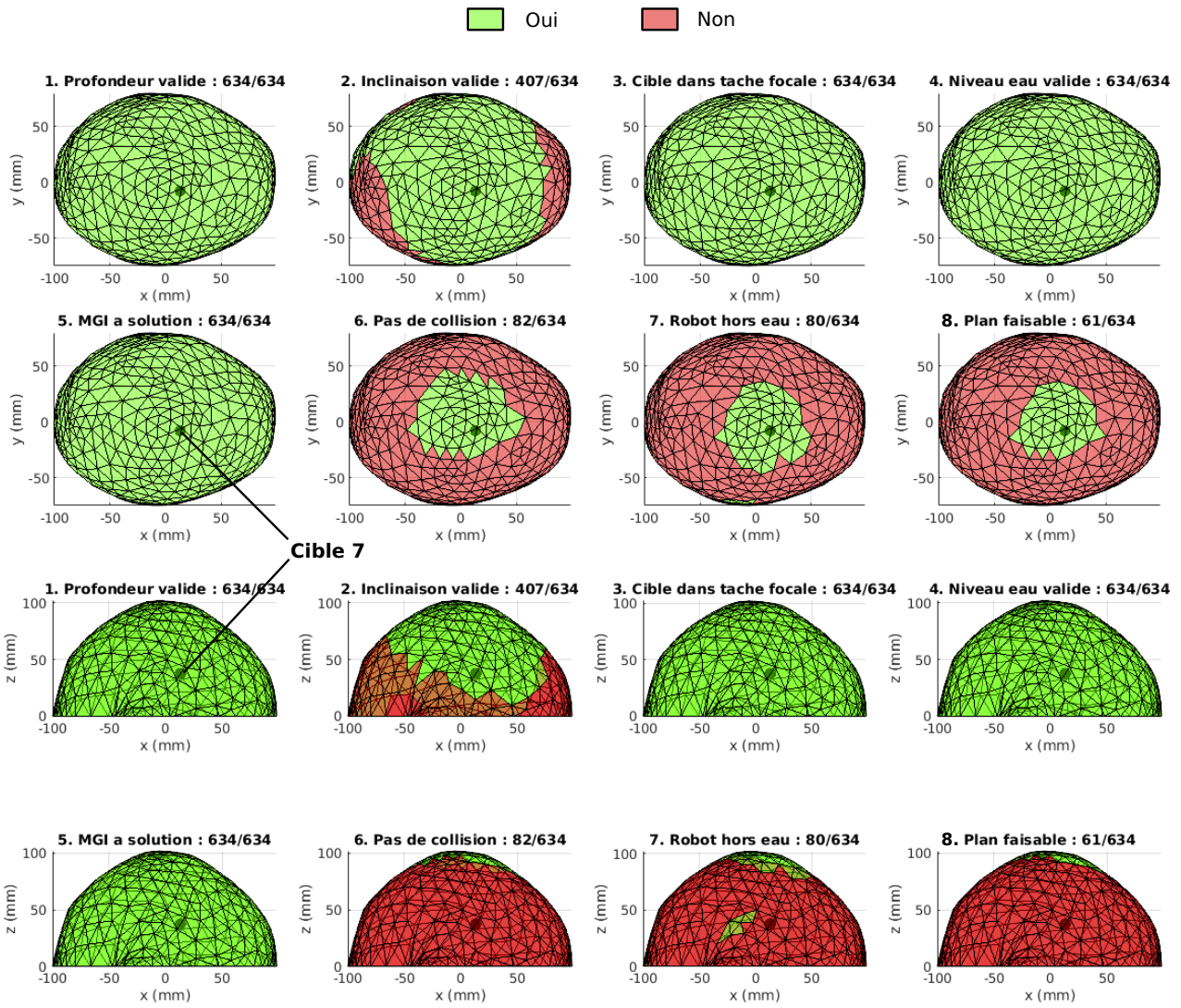


FIGURE 3.27 – Cartes de faisabilité pour chacune des sept contraintes, pour la cible 7, dans le cas d’installation  $\mathcal{I}_7$ . La carte 8 est l’intersection des sept précédentes.

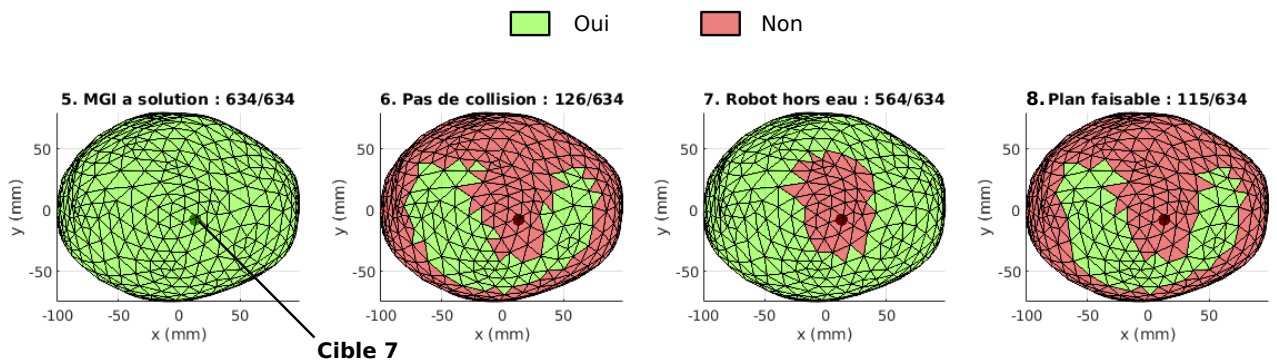


FIGURE 3.28 – Cartes de faisabilité pour chacune des sept contraintes, pour la cible 7, dans le cas d’installation  $\mathcal{I}_{12}$ . La carte 8 est l’intersection des sept précédentes.



### 3.4.3 Aide à la décision

Lorsque plusieurs plans d'insonification sont faisables, une aide à la décision peut être apportée en donnant accès à la valeur de certains paramètres. Parmi ces paramètres ont été sélectionnés notamment : la longueur focale  $f$ , le pourcentage  $p_\alpha$ , la distance entre la cible et le centre de la tache focale  $e$ , ou encore le niveau d'eau  $z_e$ . La Figure 3.29 montre un exemple de support d'aide la décision qui affiche ces quatre paramètres. On observe par exemple que le critère de la distance au centre de la tache focale n'est pas discriminant pour le cas choisi, mais qu'il est possible de choisir des plans qui optimiseraient les trois autres paramètres.

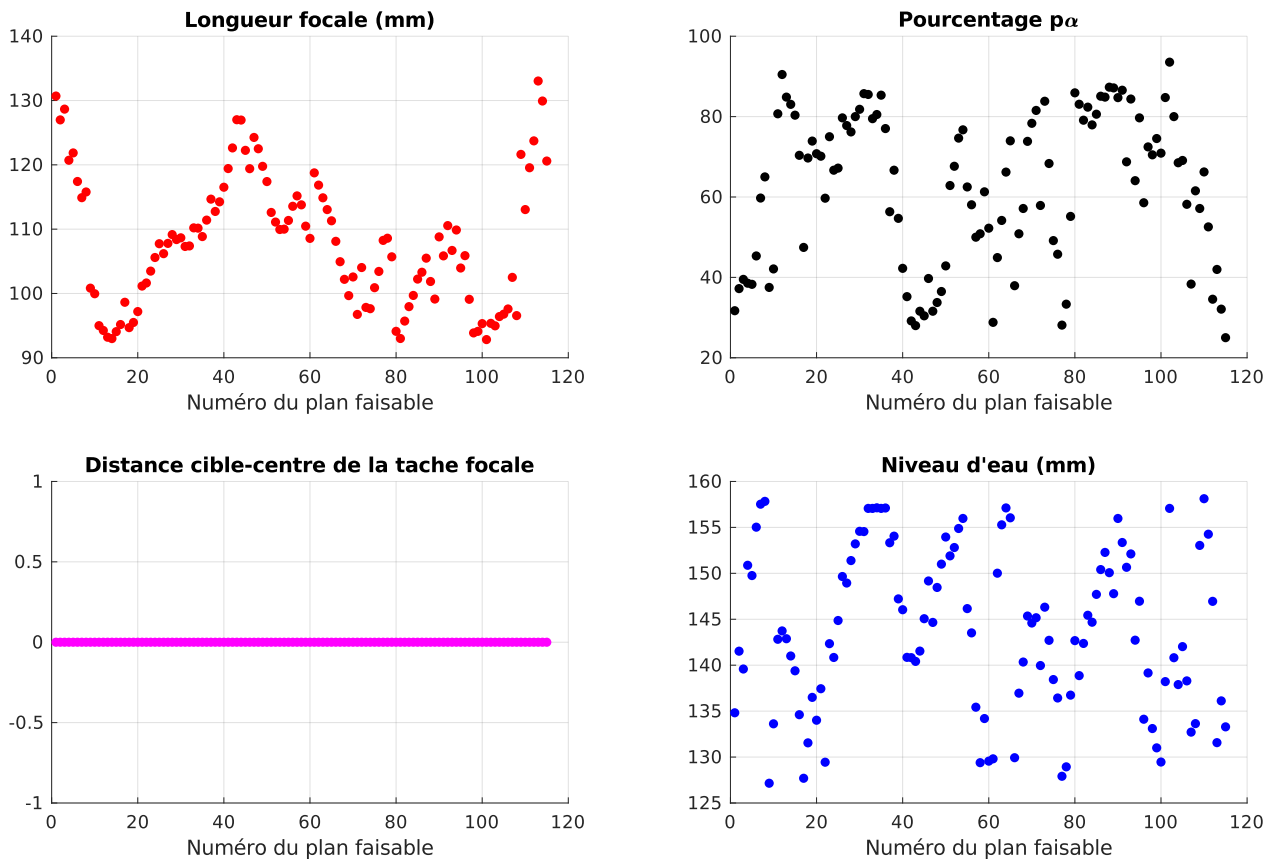


FIGURE 3.29 – Affichage de critères permettant de discriminer les plans d'insonification faisables (cas de la cible 7, installation  $\mathcal{I}_{12}$ ).

### 3.4.4 Conclusion

La méthode développée dans la partie 3.3 a été appliquée dans des conditions particulières afin d'illustrer son fonctionnement et la cohérence des choix de conception effectués.

Il est probable que certaines cibles ne soient jamais accessibles même en allégeant les contraintes au maximum, simplement en raison de contraintes acoustiques et de design, comme les limites du steering électronique, ou l'encombrement de la cuve. Il reste cependant une part non négligeable de l'espace cérébral qui sera accessible, environ 62 %, dans le cas proposé. Ce chiffre est bien sûr à nuancer en raison du cas particulier du paramétrage de planification, ainsi que de la construction du nuage de cibles.

D'autre part, d'après les cartes de faisabilité obtenues, le choix de deux types de porte-sonde différents semble tout à fait justifié, leur rôle respectif apparaissant comme complémentaire, en particulier en ce qui concerne la contrainte de collision et de la non-immersion du robot. En dehors du critère du porte-sonde, il semble moins évident de choisir une installation plutôt

qu'une autre, les résultats de faisabilité pour chaque installation étant très variables d'une cible à l'autre.

Ainsi, lors de la planification de l'oBHE pour une cible, l'ensemble des 16 installations sera systématiquement testé, et les meilleures seront proposées en premier à l'utilisateur, qui pourra alors prendre la décision en effectuant un tri, comme mentionné dans la partie 3.4.3. Il reviendra ensuite au personnel médical de réaliser l'installation finalement sélectionnée, après s'être assuré que le chemin robotique convient aux particularités logistiques et thérapeutiques.

## 3.5 Validation expérimentale

Cette partie s'intéresse à la validation expérimentale de la méthode présentée dans la partie 3.3, et en particulier la précision et la variabilité du positionnement de la tache focale pour une planification donnée. Cet aspect repose sur l'efficacité du *recalage* de l'ensemble de la scène virtuelle par rapport à la scène réelle. Ce dernier point est un concept central dans cette partie de la thèse.

**Remarque.** Dans cette partie, nous avons fait le choix de l'installation  $\mathcal{I}_2$  (porte-sonde  $H_1$ , robot côté arrondi, robot gaucher, patient en configuration droite).

### 3.5.1 Démarche globale

#### 3.5.1.1 Objectif de validation

Supposons que la planification d'une cible ait été réalisée et que le robot doit atteindre la pose  $T_t$  en suivant le chemin  $\mathcal{Q}$ . Connaissant la longueur focale théorique planifiée, on souhaite estimer l'erreur de positionnement de la tache focale par rapport à la position planifiée. Cette erreur est évaluée en comparant les poses  ${}^W T_{F^*}$ , la pose planifiée de la tache focale, et  ${}^W T_F$ , la pose réelle de la tache focale, toutes deux exprimées dans un repère de référence  $T_W$ , ou repère *world* (voir Figure 3.30). Les mesures de position seront faites grâce à une stéréo-caméra infrarouge (plus de détails seront apportés dans les parties suivantes).

On souhaite également évaluer la variabilité du positionnement, c'est-à-dire la variabilité de l'erreur lorsque la procédure est répétée plusieurs fois avec le dispositif robotique.

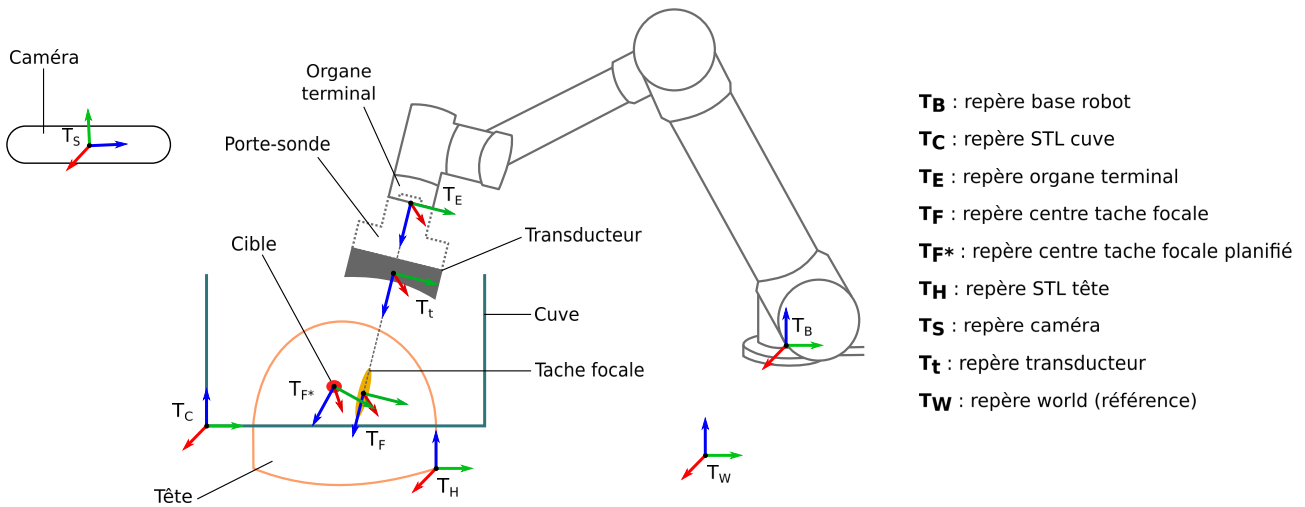


FIGURE 3.30 – Définition des repères de chaque élément de la scène virtuelle et réelle.

#### 3.5.1.2 Recalage de la scène

La validation de cet objectif dépendra de la qualité du *recalage* effectué. L'étape du recalage consiste à estimer la pose de chacun des éléments d'une scène d'intervention réaliste par rapport au repère world, afin de générer une scène 3D identique dans l'espace virtuel servant à la simulation (la Figure 3.30 rappelle tous les repères de la scène). Cet espace virtuel doit être le plus fidèle possible à la réalité, comme cela est présenté sur la Figure 3.31. Ce point est en effet crucial l'espace virtuel servira à réaliser les tests de collision entre chaque objet 3D virtuel lors de la planification.

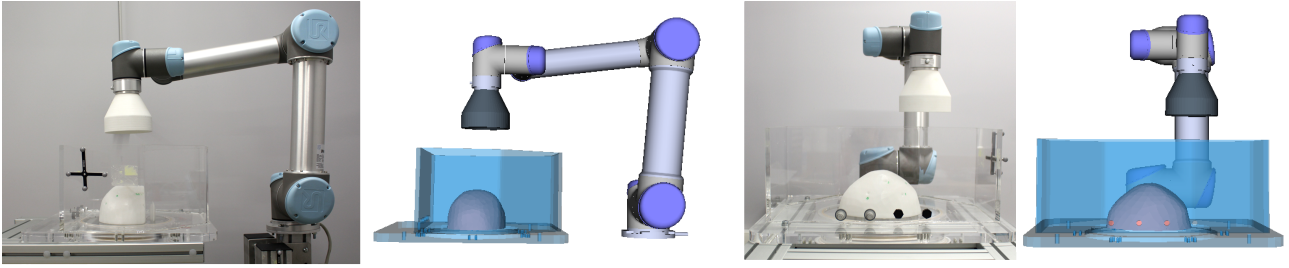


FIGURE 3.31 – L’objectif du recalage est de reconstituer la scène d’intervention dans l’environnement virtuel.

De plus, pour planifier l’oBHE d’une cible, il est nécessaire de connaître sa position dans le repère world, afin de générer la pose  ${}^W T_{F^*}$  qui permettra de l’atteindre. Or la position de la cible est initialement exprimée dans le repère du maillage de la tête, et donc seule  ${}^H T_{F^*}$  est connue. Pour obtenir  ${}^W T_{F^*}$  (équation 3.3), point d’entrée du planificateur, il faut connaître  ${}^C T_H$  (pose de la tête réelle dans la cuve réelle), ainsi que  ${}^W T_C$  (pose de la cuve réelle dans le repère world) :

$${}^W T_{F^*} = {}^W T_C \times {}^C T_H \times {}^H T_{F^*} \quad (3.3)$$

Enfin, pour envoyer le robot vers  ${}^W T_{F^*}$ , il est nécessaire de connaître la position de sa base dans le repère world, ou  ${}^W T_B$ , ainsi que la position de la tache focale dans le repère de l’organe terminal, ou  ${}^E T_{F^*}$ . En effet, le calcul du MGI ne peut être résolu qu’en connaissant la pose  ${}^B T_E$ , retrouvée grâce à l’équation 3.4.

$${}^B T_E = ({}^W T_B)^{-1} \times {}^W T_{F^*} \times ({}^E T_{F^*})^{-1} \quad (3.4)$$

L’estimation des différentes poses mentionnées ( ${}^C T_H$ ,  ${}^W T_C$ ,  ${}^W T_B$  et  ${}^E T_{F^*}$ ) se fait grâce à un appareil de neuronavigation (tracking optique), en l’occurrence une stéréo-caméra infrarouge. La caméra mesure la position de différents marqueurs optiques par rapport à un marqueur de référence correspondant au repère world. L’étape de recalage est importante car de faibles erreurs dans l’estimation de chaque pose peuvent résulter en de larges erreurs de positionnement final en raison de leur composition ou d’effets de bras de levier. L’ensemble des méthodes employées seront détaillées dans la partie 3.5.2.

### 3.5.1.3 Méthode de validation

D’un point de vue pratique, le foyer acoustique n’est pas un point physique qu’il est possible de toucher avec un outil de mesure de tracking optique pour en vérifier la position. Il pourrait être envisagé d’utiliser le champ de pression acoustique pour estimer la position du centre de la tache focale réelle, mais cela nécessiterait la mise en place d’un banc expérimental complexe. Il a donc été proposé de simuler le faisceau acoustique par un outil représentant physiquement à la fois la longueur focale et le foyer acoustique. Cet *outil focal* est présenté sur la partie droite de la Figure 3.32, dans le cas où le porte-sonde utilisé serait de type  $H_1$ . Rappelons que l’ensemble de la démarche de validation a été effectué avec un porte-sonde de type  $H_1$  uniquement. La longueur totale de l’outil est notée  $L_F$  et vaut dans ce cas  $L_{H_1} + f + h_T - c$ . Notons que la longueur focale  $f$  sera nécessairement fixée pour toute l’expérimentation.

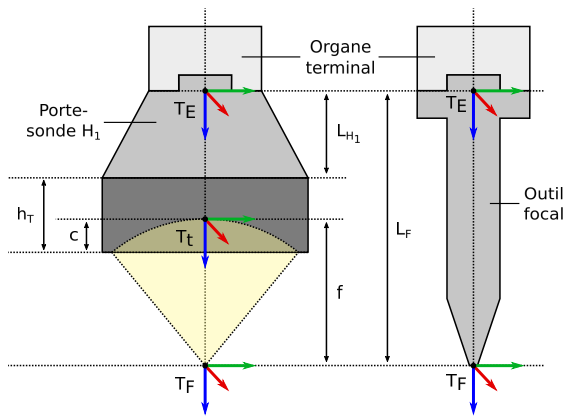


FIGURE 3.32 – Simulation de la longueur focale et du foyer acoustique grâce à l’outil focal, de longueur  $L_O$ .

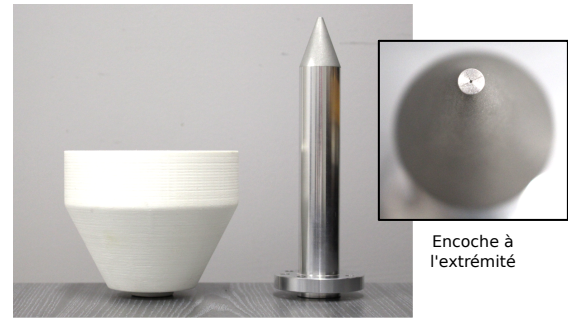


FIGURE 3.33 – À droite : l’outil focal, à gauche, l’équivalent en transducteur-porte-sonde.

L’outil focal a été usiné en aluminium, principalement pour maximiser la fidélité de sa géométrie grâce à une précision de fabrication de l’ordre de la dizaine de microns. La Figure 3.33 présente le résultat de fabrication, avec à sa gauche une version imprimée en 3D de l’ensemble transducteur-porte-sonde correspondant. Les longueurs choisies pour ce modèle sont :  $L_{H_1} = 60$  mm et  $f = F_0 = 110$  mm. L’encoche ajoutée à son extrémité est la version palpable du centre de la tache focale. L’instrument qui servira à effectuer la palpation de l’encoche est un pointeur spécifique détecté par la caméra (voir partie 3.5.2.1).

Pour résumer, la démarche de validation proposée repose sur la simulation d’une scène d’intervention, où l’ensemble du dispositif serait installé de façon réaliste (Figure 3.34), par une scène de mesure, où seul le robot est conservé avec l’outil focal monté sur l’organe terminal (Figure 3.35), afin de pouvoir librement évaluer l’erreur de positionnement théorique de la tache focale.

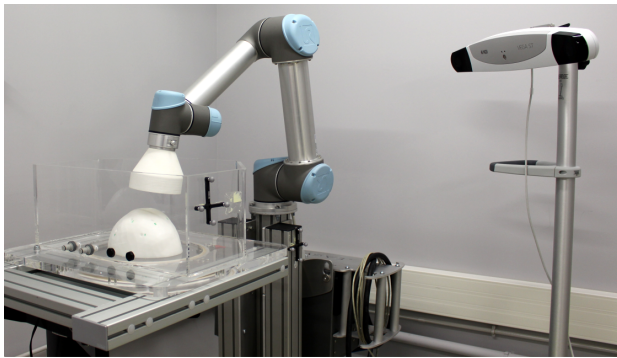


FIGURE 3.34 – Scène d’intervention.

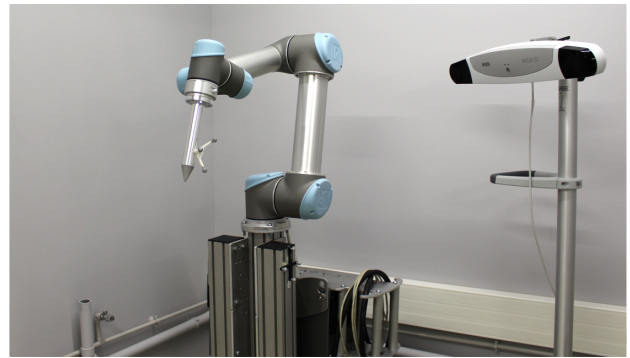


FIGURE 3.35 – Scène de mesure du positionnement de la tache focale.

## 3.5.2 Méthodes de recalage de la scène

### 3.5.2.1 Matériel utilisé

Le matériel utilisé pour réaliser le recalage de l’ensemble de la scène est constitué de trois marqueurs optiques distincts (marqueurs 0, 1 et 2, Figure 3.36), d’un marqueur de type pointeur (pointeur, Figure 3.36), d’une stéréo-caméra infrarouge de modèle Polaris Vega (Northern Digital Inc., ou NDI, Canada) et du logiciel de tracking fourni par NDI. Contrairement aux marqueurs 0 et 1, le marqueur 2 a été conçu au sein du laboratoire ICube et fabriqué par une méthode d’impression 3D (frittage laser de poudre de polyamide), car le fabricant NDI ne propose que deux marqueurs distincts.

À chaque marqueur est associé un repère défini au centre de l’une des billes rétro-réfléchissantes.

Le logiciel de tracking permet d'obtenir la pose de chacun des marqueurs dans n'importe quel repère défini comme étant la référence, le repère de référence par défaut étant celui de la caméra elle-même. Il est par exemple possible d'obtenir  ${}^{M_0}T_P$ , la pose de l'extrémité du pointeur exprimée dans le repère du marqueur 0, si ces deux marqueurs sont simultanément dans le champ de vision de la caméra.

La précision annoncée par NDI pour le modèle Polaris Vega est de 0,15 mm.

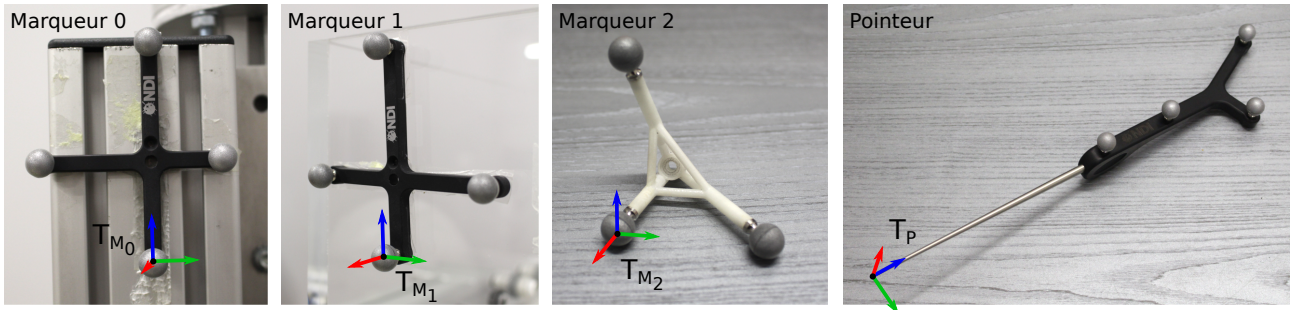


FIGURE 3.36 – Présentation des différents marqueurs utilisés pour les mesures de recalage.

La Figure 3.37 expose les choix de placement des marqueurs 0 et 1 sur la scène réelle, chacun associé à un bloc cinématique indépendant, le bloc 0 et le bloc 1. Le bloc 0 est composé du support (fixe) du robot et du robot lui-même, et le bloc 1 du support (mobile) de la cuve et de la cuve elle-même, avec un modèle de tête posé à l'intérieur. Le modèle de tête est fabriqué en impression 3D par la méthode de frittage laser de poudre de polyamide, à partir du maillage utilisé tout au long de ce chapitre.

La disposition en deux blocs a l'avantage pratique de permettre d'effectuer les étapes de recalage de manière indépendante, bloc par bloc, en gardant pour la fin le recalage d'un bloc par rapport à l'autre, une fois leur position relative fixée. En effet, si le recalage de la tête était dépendant de la position de la cuve par rapport au robot, plus aucun déplacement de la cuve ne pourrait être fait sans devoir recommencer le recalage de la tête.

Le bloc 0 étant fixe, le rôle du repère de référence, ou world, sera attribué au marqueur 0. On a donc  $T_W = T_{M_0}$ , et c'est la notation  $M_0$  qui sera utilisée ensuite. Le rôle du marqueur 2 sera expliqué dans la partie 3.5.2.3.

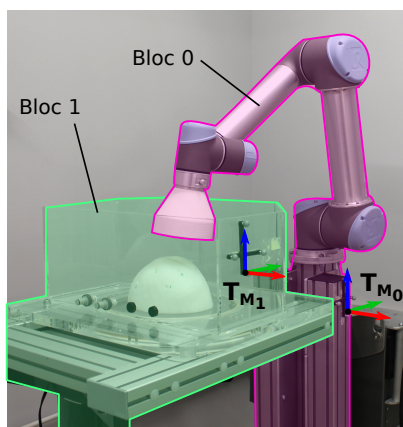


FIGURE 3.37 – Le marqueur 0 (resp. 1) représente cinématiquement le bloc 0 (resp. 1).

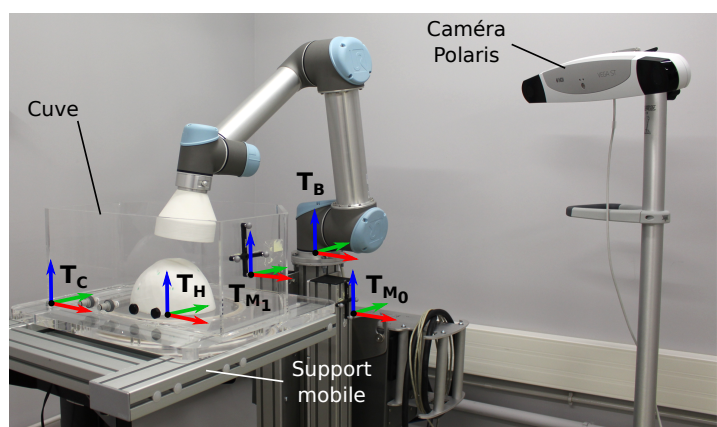


FIGURE 3.38 – Définition des repères des deux blocs cinématiques.

Le recalage s'effectue donc en deux étapes indépendantes (détaillées dans les parties 3.5.2.2 et 3.5.2.3). Pour le bloc 1, une fois le modèle de tête fixé au fond du bain, il s'agit d'estimer **1.** la pose de la cuve par rapport au marqueur 1, ou  ${}^{M_1}T_C$ , et **2.** la pose du modèle de tête par

rapport au marqueur 1, ou  ${}^{M_1}T_H$  (voir Figure 3.38 pour la définition des repères). Pour le bloc 0, il s'agit d'estimer la pose de la base du robot par rapport au marqueur 0, ou  ${}^{M_0}T_B$ . Enfin, la dernière étape consiste à simplement mesurer la pose entre les deux marqueurs 0 et 1, ou  ${}^{M_0}T_{M_1}$ , afin d'en déduire finalement  ${}^{M_0}T_C$ .

### 3.5.2.2 Recalage du bloc 1

La méthode suivie pour retrouver la pose du repère de la cuve (resp. de la tête) par rapport au repère du marqueur 1 est la méthode procrustéenne, qui est une technique permettant de comparer des formes de manière normalisée. Pour cela, deux listes ordonnées de points sont définies dans les deux repères dont on cherche à estimer le déplacement euclidien relatif. Dans ce contexte, la déformation est composée d'une translation et d'une rotation. L'ajout d'une condition d'orthogonalité a été traitée dans [55], et une implémentation de ce calcul est disponible sur Matlab sous la fonction *procrustes.m*.

Pour appliquer cette méthode, des points ont été définis sur le modèle 3D de la cuve (resp. de la tête) grâce au logiciel de CAO Creo Parametrics, et leur position respective dans le repère  $T_C$  (resp.  $T_H$ ) a été sauvegardée. Ensuite, pour obtenir la position de chacun des points dans le repère du marqueur 1, le pointeur est mis en contact successivement avec chaque point de la cuve (resp. tête) réelle, et une mesure de la pose du pointeur dans le repère du marqueur 1  ${}^{M_1}T_P$  est relevée à chaque nouvelle position.

Pour la cuve, quatre points remarquables ont servi à faire le recalage (Figure 3.39), et pour le modèle de tête, neuf points remarquables ont été définis en ajoutant des encoches au maillage existant (Figure 3.40).

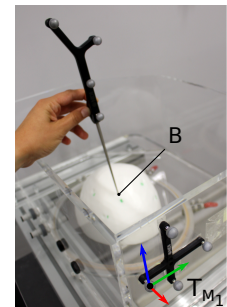
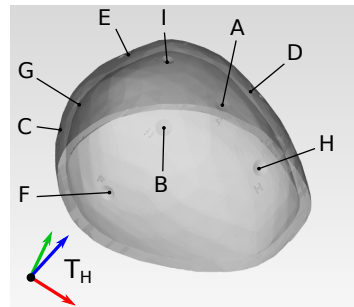
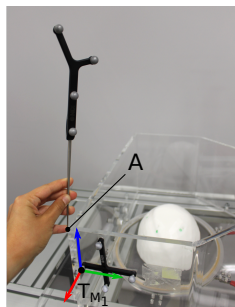
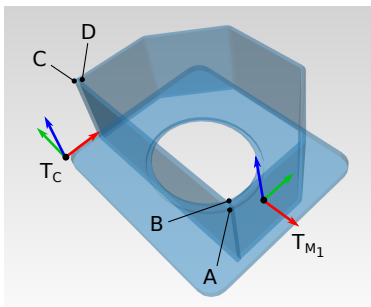


FIGURE 3.39 – Définition de quatre points remarquables sur la CAO de la cuve, et pointage d'un premier point sur la cuve réelle.

FIGURE 3.40 – Définition de neuf points remarquables sur la CAO de la tête, et pointage d'un premier point sur la tête réelle.

### 3.5.2.3 Recalage du bloc 0

Le principal objectif du recalage du bloc 0 est de connaître la transformée entre le repère de la base du robot et le marqueur 0, ou world, c'est-à-dire  ${}^{M_0}T_B$ . La méthode suivie repose sur l'utilisation du troisième marqueur (marqueur 2), qui est fixé à l'outil focal (Figure 3.41). Dans le cas où la CAO de l'ensemble outil-marqueur est parfaitement connue et maîtrisée, la transformée  ${}^E T_{M_2}$  est connue, et, en mesurant  ${}^{M_0}T_{M_2}$  pour une configuration robotique donnée, il est possible d'obtenir  ${}^{M_0}T_B$  en posant :

$${}^{M_0}T_B = {}^{M_0}T_{M_2} \times ({}^E T_{M_2})^{-1} \times ({}^B T_E)^{-1} \quad (3.5)$$

, avec, pour rappel,  ${}^B T_E$  la pose de l'organe terminal exprimée dans la base du robot, connue grâce au MGD.

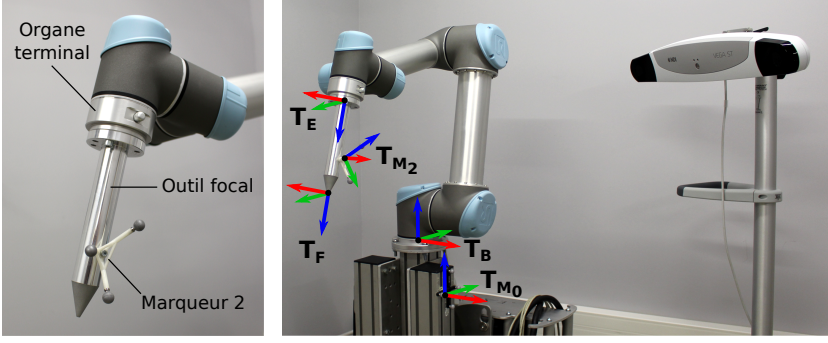


FIGURE 3.41 – Ajout du marqueur 2 sur l’outil focal et définition des différents repères utiles au recalage de la base du robot.

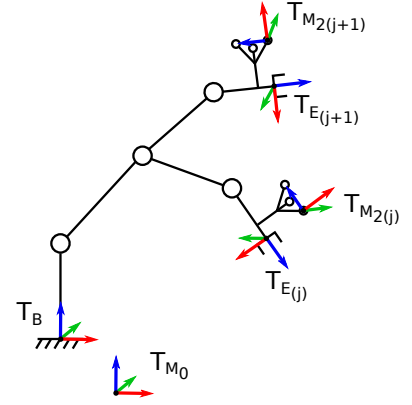


FIGURE 3.42 – Définition des repères correspondants à deux configurations robotiques successives  $j$  et  $j + 1$ .

En réalité, l’impression 3D du marqueur ne permet pas une bonne précision d’assemblage avec l’outil focal, et l’incertitude qui en résulte risque de créer des erreurs de recalage final importantes. Il est donc proposé dans cette partie d’estimer en premier lieu  ${}^E T_{M_2}$ , en s’inspirant de la méthode de *hand-eye calibration* [64]. Pour estimer  ${}^E T_{M_2}$ , un nombre  $N_c$  de configurations distinctes est appliqué au robot, avec, pour chaque configuration  $j \in [1, N_c]$ , une mesure du couple de poses  $({}^{M_0} T_{M_2(j)}, {}^B T_{E(j)})$ . Comme le marqueur et l’organe terminal restent rigidement liés pendant tous les déplacements, on peut écrire (voir Figure 3.42) :

$${}^{E(j)} T_{M_2(j)} = {}^{E(j+1)} T_{M_2(j+1)} = {}^E T_{M_2} \quad (3.6)$$

, que l’on peut aussi écrire :

$${}^{E(j)} T_{E(j+1)} \times {}^E T_{M_2} = {}^E T_{M_2} \times {}^{M_2(j)} T_{M_2(j+1)} \quad (3.7)$$

En résolvant l’équation 3.7 pour  $N_c$  configurations robotiques ( $j \in [1, N_c - 1]$ ), il est possible de retrouver la valeur de  ${}^E T_{M_2}$ , sous réserve de calculer à chaque fois  ${}^{E(j)} T_{E(j+1)}$  et  ${}^{M_2(j)} T_{M_2(j+1)}$  (voir équations 3.8 et 3.9), qui sont les déplacements successifs de l’organe terminal et du marqueur, pour aller d’une configuration  $j$  à  $j + 1$ .

$${}^{E(j)} T_{E(j+1)} = ({}^B T_{E(j)})^{-1} \times {}^B T_{E(j+1)} \quad (3.8)$$

$${}^{M_2(j)} T_{M_2(j+1)} = ({}^{M_0} T_{M_2(j)})^{-1} \times {}^{M_0} T_{M_2(j+1)} \quad (3.9)$$

Les  $N_c$  configurations robotiques choisies doivent représenter du mieux possible l’espace des configurations qui seront majoritairement planifiées.

${}^{M_0} T_B$  est finalement obtenue en faisant la moyenne des  ${}^{M_0} T_{B(j)}$ , dont l’équation est donnée en 3.10, directement déduite de 3.5.

$${}^{M_0} T_{B(j)} = {}^{M_0} T_{M_2(j)} \times ({}^E T_{M_2})^{-1} \times ({}^B T_{E(j)})^{-1} \quad (3.10)$$



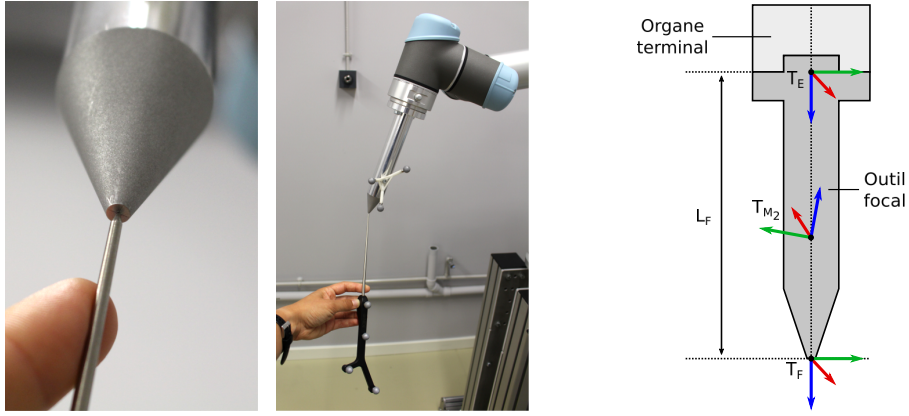


FIGURE 3.43 – Retrouver la pose de la tache focale avec l’outil focal.

**Retrouver la pose de la tache focale.** La validation du positionnement de la tache focale se fait en évaluant l’erreur entre la position souhaitée de la tache focale  ${}^{M_0}T_{F^*}$  et la pointe de l’outil focal  ${}^{M_0}T_F$ , toutes deux exprimées dans le repère de référence world (marqueur 0). En pratique, pour vérifier où se situe théoriquement le centre de la tache focale, il est possible d’utiliser le pointeur en l’appuyant sur l’extrémité de l’outil focal, et la pose  ${}^{M_0}T_F$  est obtenue. En réalité, le pointeur ne permet d’obtenir que la **position** théorique de la tache focale, l’orientation du pointeur étant dépendante du placement de la main de l’opérateur (voir partie gauche de la Figure 3.43). Pour cette raison, c’est le marqueur 2 qui sera utilisé pour remonter à la valeur de la pose de la tache focale théorique dans le repère du marqueur 0, en posant :

$${}^{M_0}T_F = {}^{M_0}T_{M_2} \times ({}^E T_{M_2})^{-1} \times {}^E T_F \quad (3.11)$$

Le marqueur 2 permet également de suivre la trajectoire de la tache focale théorique sans interruption, ce qui ne serait pas possible avec le pointeur. L’équation 3.11 nécessite cependant de connaître  ${}^E T_F$ , la pose de l’extrémité de l’outil dans le repère de l’organe terminal. Celle-ci est théoriquement connue d’après la CAO de l’outil focal (voir partie droite de la Figure 3.43), c’est-à-dire :

$${}^E T_F = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & L_F \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

L’usinage de la pièce ayant été considéré comme suffisamment précis, c’est la valeur théorique de  ${}^E T_F$  qui sera utilisée pour l’évaluation de l’erreur de pose.

### 3.5.3 Résultats

#### 3.5.3.1 Erreurs de recalage

La qualité des différents recalages effectués influencera les résultats de l’objectif de validation, aussi cette première partie des résultats est axée sur la caractérisation des méthodes de recalage en termes d’erreur.

**Bloc 1.** Pour le recalage du modèle de la cuve (resp. de la tête) par rapport au marqueur 1, l’erreur est estimée en appliquant la transformée obtenue  ${}^{M_1}T_C$  (resp.  ${}^{M_1}T_H$ ) aux points définis dans la CAO, puis en faisant la différence avec les points définis dans le repère du marqueur. Plus précisément, si  ${}^{M_1}X_i$  et  ${}^{CAO}X_i$  sont les positions d’un même point, respectivement exprimées

dans le marqueur et dans la CAO (de la cuve par exemple), alors l'erreur de recalage  $\xi_i$  est estimée telle que :

$$\xi_i = M_1 X_i - M_1 R_C \times {}^{CAO} X_i + M_1 t_C \quad (3.13)$$

, avec  $M_1 R_C$  la matrice de rotation de  $M_1 T_C$  et  $M_1 t_C$  le vecteur position de  $M_1 T_C$ .

Les résultats sont présentés sur les Figures 3.44 et 3.45, où la norme euclidienne de l'erreur est également affichée (étoiles noires).

Pour le recalage de la cuve, l'erreur moyenne en position est estimée à (en valeur absolue) 0,32 mm, 0,56 mm et 0,08 mm, selon  $x$ ,  $y$  et  $z$  respectivement (écarts-types : 0,46 mm, 0,63 mm et 0,10 mm). En norme euclidienne, l'erreur en position est estimée à 0,67 mm (écart-type 0,14 mm).

Pour le recalage de la tête, l'erreur moyenne en position est estimée à (en valeur absolue) 0,24 mm, 0,20 mm et 0,12 mm, selon  $x$ ,  $y$  et  $z$  respectivement (écarts-types : 0,32 mm, 0,26 mm et 0,15 mm). En norme euclidienne, l'erreur en position est estimée à 0,37 mm (écart-type 0,21 mm).

Notons que 8 points remarquables ont finalement été utilisés au lieu de 9 pour la tête, un point ayant une trop grande erreur systématique, attribuée à l'imprécision de la fabrication additive.

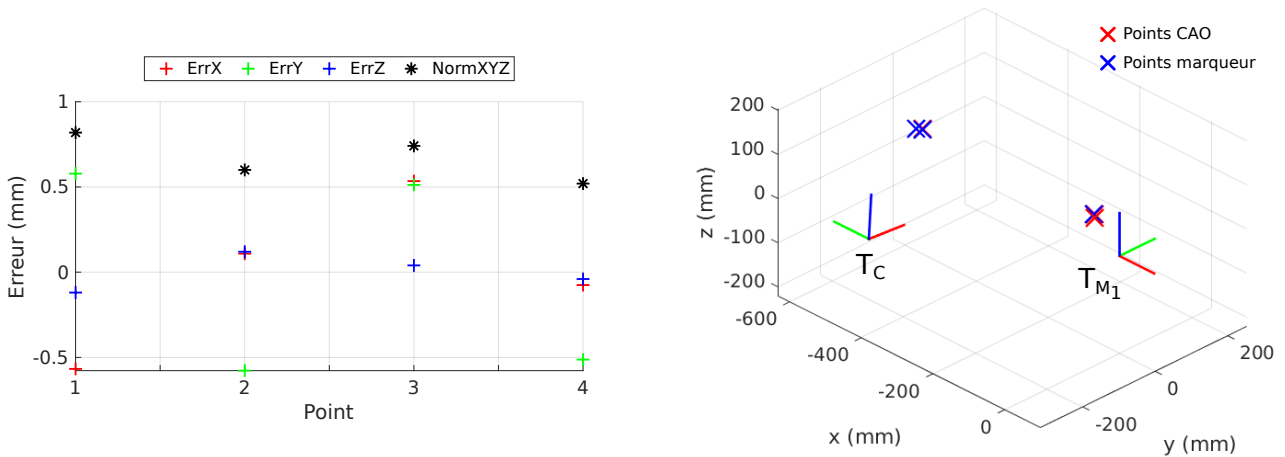


FIGURE 3.44 – À gauche : erreur en position calculée pour chacun des quatre points remarquables de la cuve. À droite : affichage des points exprimés dans le repère du marqueur (les croix rouges et bleues sont superposées).

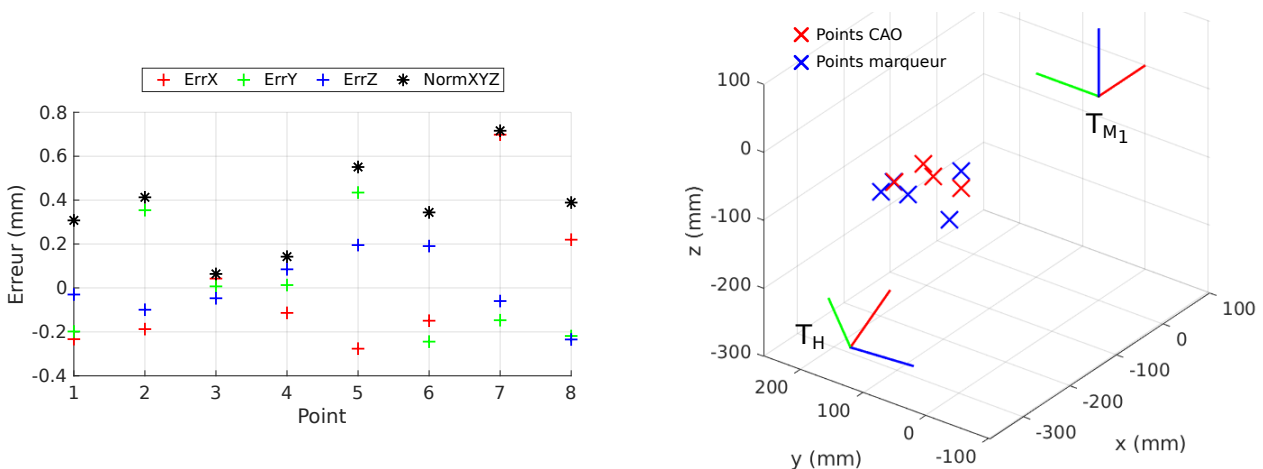


FIGURE 3.45 – À gauche : erreur en position calculée pour chacun des huit points remarquables de la tête. À droite : affichage des points exprimés dans le repère du marqueur (les croix rouges et bleues sont superposées).

**Bloc 0.** En ce qui concerne les résultats du recalage de la base du robot par rapport au marqueur 0, l'erreur est calculée en évaluant le déplacement résiduel  $T_{\varepsilon(j)}$  pour chaque configuration  $j \in [1, N_c]$  (voir équation 3.14). L'erreur en position est extraite du vecteur position de  $T_{\varepsilon(j)}$ , exprimé dans le repère du marqueur 0, et l'erreur en rotation provient de la matrice de rotation de  $T_{\varepsilon(j)}$ , exprimée dans le formalisme axe-angle, ou  $(\vec{u}, \theta)$ .

$$T_{\varepsilon(j)} = ({}^{M_0}T_{M_{2(j)}})^{-1} \times {}^{M_0}T_B \times {}^B T_{E(j)} \times {}^E T_{M_2} \quad (3.14)$$

Le recalage de la base a été effectué en relevant 12 couples de poses  $({}^{M_0}T_{M_{2(j)}}, {}^B T_{E(j)})$ . Les configurations robotiques sont relativement proches les unes des autres, comme présenté sur la Figure 3.46. Cela est dû en partie à la nécessité de toujours garder le marqueur dans le champ de vision de la caméra pendant la routine de recalage (la position de la caméra est la même de la première à la douzième configuration). Cela est aussi dû au fait que les configurations ont été choisies dans l'espace de travail le plus utilisé pendant la planification.

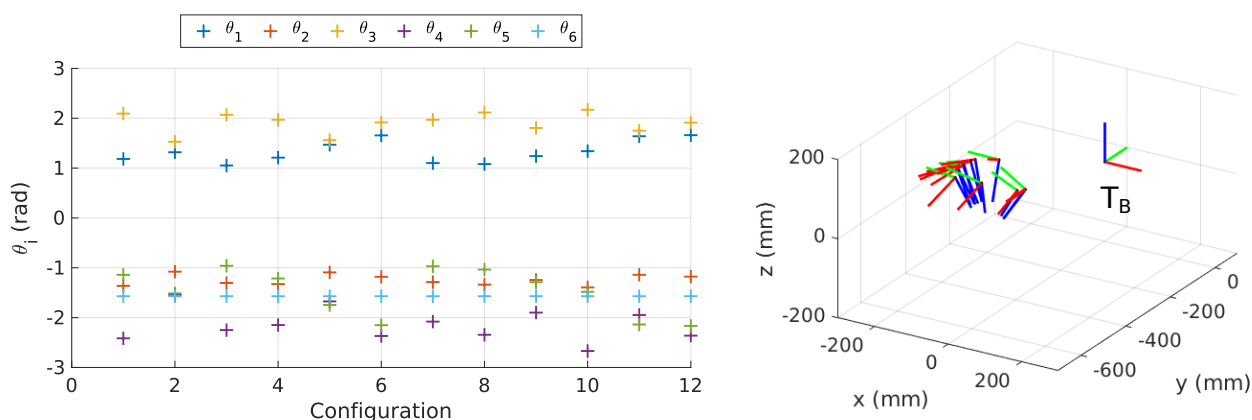


FIGURE 3.46 – À gauche : les 12 configurations robotiques utilisées pour effectuer le recalage (espace articulaire). À droite : les 12 poses de l'organe terminal (espace opérationnel).

La Figure 3.47 présente les résultats d'erreur de recalage de la base du robot, avec la norme euclidienne de l'erreur également affichée (étoiles noires).

L'erreur moyenne en position (en valeur absolue) est estimée à 0,15 mm, 0,18 mm et 0,08 mm, selon  $x$ ,  $y$  et  $z$  respectivement (écarts-types 0,17 mm, 0,22 mm et 0,07 mm). En norme euclidienne, l'erreur en position est estimée à 0,26 mm (écart-type 0,12 mm).

L'erreur en orientation est estimée à 0,3° en moyenne (écart-type 0,1°).

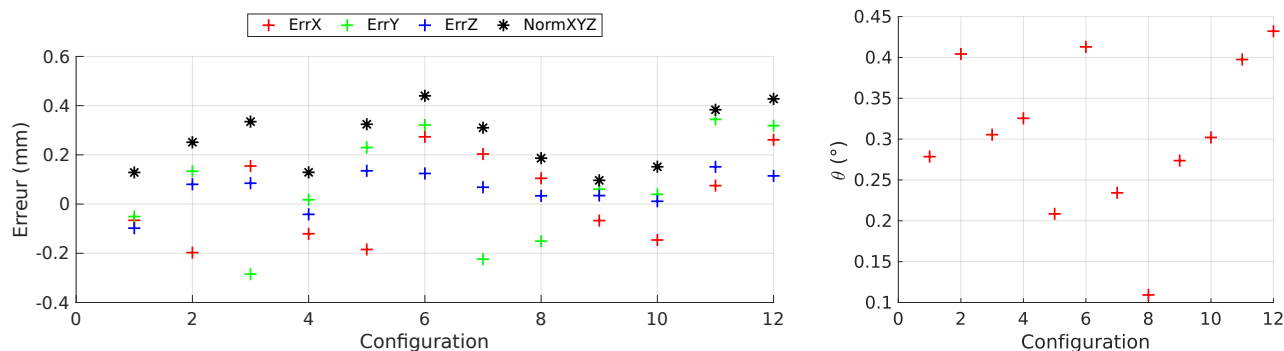


FIGURE 3.47 – À gauche : erreur résiduelle du recalage de la base, en position. À droite : erreur résiduelle du recalage de la base, en orientation (formalisme axe-angle, seule l'erreur sur l'angle  $\theta$  est représentée).

**Discussion.** Les erreurs de recalage sont considérées comme acceptables au vu de l'ordre de grandeur de la précision de l'outil de mesure (0,15 mm pour la caméra Polaris Vega). En ce

qui concerne le recalage de la cuve et de la tête, les erreurs résiduelles peuvent être liées à l'imprécision de fabrication, en particulier pour le modèle de la tête qui est imprimé en 3D, ainsi qu'à l'imprécision du pointage qui est effectué manuellement.

Les erreurs résiduelles du recalage de la base peuvent quant à elles être attribuées à une imprécision de fabrication et d'assemblage du marqueur avec l'outil focal (le marqueur est également imprimé en 3D). D'autre part, la méthode proposée nécessite de déduire la pose de la base  ${}^{M_0}T_B$  de  ${}^E T_{M_2}$ , la pose du marqueur 2 dans le repère de l'organe terminal. Ceci implique que les erreurs d'estimation de la première pose impactent la seconde, avec un phénomène d'amplification probable.

### 3.5.3.2 Précision pour 12 cibles

Une fois le recalage effectué, l'algorithme de planification est appliqué à un groupe de cibles dont la position est disponible dans l'Annexe A.10. En raison de la contrainte de longueur focale fixe (à  $f = F_0 = 110$  mm), celles-ci sont plutôt concentrées sur une même zone. L'algorithme de planification a été légèrement modifié afin de ne sélectionner que des plans d'insonification faisables avec une longueur focale fixe, valant exactement  $f = 110$  mm, car l'outil focal a été conçu pour simuler cette distance (voir partie 3.5.1.3). Un seul plan d'insonification faisable est testé par cible.

Pour chaque cible, l'erreur entre  ${}^{M_0}T_{F^*}$ , la pose planifiée du centre de la tache focale (voir équation 3.3), et  ${}^{M_0}T_F$ , la pose du centre de la tache focale mesurée grâce au marqueur 2 (voir équation 3.11), est mesurée. L'erreur résiduelle en position et en orientation est évaluée en calculant  $T_\delta$  tel que :

$$T_\delta = ({}^{M_0}T_F)^{-1} \times {}^{M_0}T_{F^*} \quad (3.15)$$

La Figure 3.48 présente les résultats d'erreur en position et en orientation pour les 12 cibles considérées, estimées grâce à l'équation 3.15.

L'erreur moyenne en position (en valeur absolue) est estimée à 0,53 mm, 1,14 mm et 0,28 mm, selon  $x$ ,  $y$  et  $z$  respectivement (écarts-types 0,22 mm, 1,27 mm et 0,25 mm). En norme euclidienne, l'erreur en position est estimée à 1,3 mm (écart-type 0,52 mm).

L'erreur en orientation est estimée à 0,6° en moyenne (écart-type 0,12°).

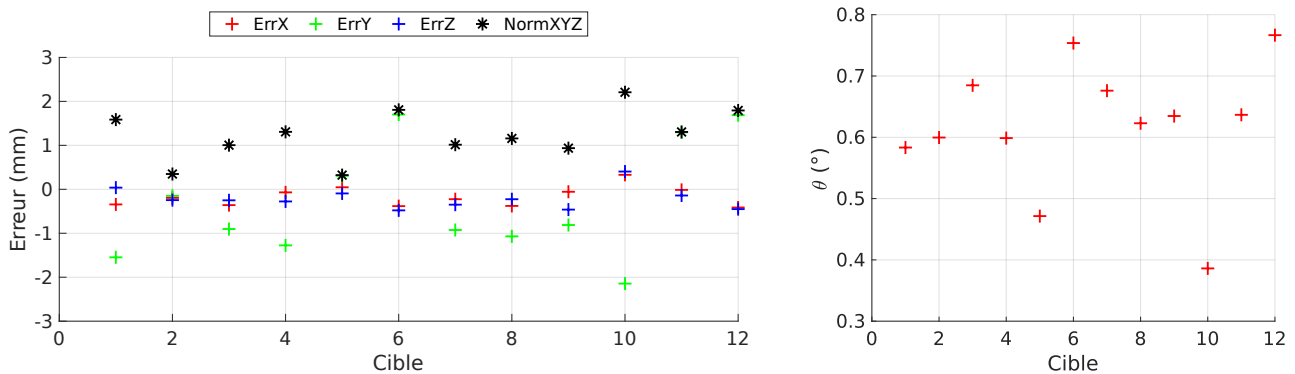


FIGURE 3.48 – À gauche : évaluation de l'erreur en position pour chaque cible. À droite : évaluation de l'erreur en rotation (formalisme axe-angle, seule l'erreur sur l'angle  $\theta$  est représentée).

**Discussion.** L'ordre de grandeur de l'erreur en position et en rotation est acceptable. La plus grande part de la norme de l'erreur en position semble due à la coordonnée  $y$ , sans raison évidente. La raison peut une fois de plus être attribuée à l'incertitude sur la géométrie du marqueur 2. Pour le vérifier, il faudrait comparer la précision obtenue avec le marqueur 2 par rapport à celle obtenue avec le pointeur.

### 3.5.3.3 Variabilité du positionnement

L'étude de la variabilité du positionnement a été effectuée uniquement sur la procédure qui sera théoriquement variable d'une séance d'oBHE à l'autre, pour un même patient, à savoir : le recalage de la tête par rapport à la cuve, la planification pour la cible choisie et la réalisation de la planification (le positionnement du robot *via* le chemin  $\mathcal{Q}$ ). Ces trois étapes ont été répétées 10 fois pour chacune des 12 cibles, et le résultat est présenté sur la Figure 3.49.

La variabilité du positionnement est évaluée en calculant l'écart maximal qui existe entre la plus petite et la plus grande erreur obtenue, pour toutes les cibles.

En position, on obtient une variabilité de 0,23 mm selon  $x$  (maximum atteint pour la cible 3), de 0,12 mm selon  $y$  (maximum atteint pour la cible 7) et de 0,11 mm selon  $z$  (maximum atteint pour la cible 5). En norme, on obtient 0,15 mm (maximum atteint pour la cible 8). Pour l'erreur en rotation, la variabilité obtenue est de 0,092° (maximum atteint pour la cible 10).

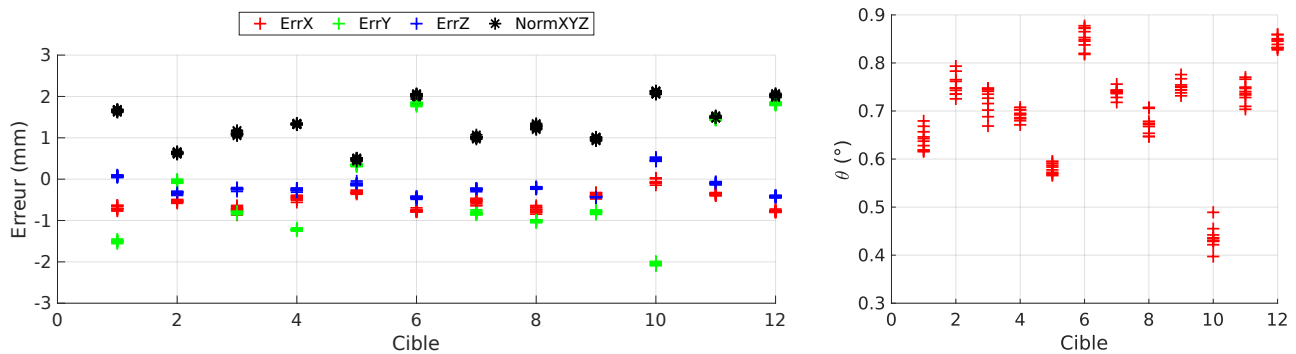


FIGURE 3.49 – À gauche : évaluation de l'erreur en position pour chaque cible, répétée chacune 10 fois. À droite : évaluation de l'erreur en rotation, répétée chacune 10 fois (formalisme axe-angle, seule l'erreur sur l'angle  $\theta$  est représentée).

**Discussion.** L'ensemble de la procédure répétée lors de ces essais présente une variabilité assez faible en position et en rotation. Ceci valide donc indirectement la méthode de recalage de la tête, mais aussi de l'ensemble de la chaîne de positionnement de la tache focale depuis la planification. L'erreur résiduelle répétée est donc principalement due à l'erreur de recalage de la base du robot, l'erreur de mesure liée au marqueur 2, ainsi qu'éventuellement à l'erreur de recalage de la cuve.

## 3.6 Conclusion du chapitre 3

Le travail présenté dans ce chapitre est l'apport principal de la thèse pour le contexte de l'oBHE avec assistance robotique, dont l'aspect de planification n'a pas encore été abordé à ce jour dans la littérature concernée. Le problème de la planification de l'oBHE sur une cible unique, assimilée à un point, a été traité de la façon la plus paramétrable possible. Que ce soit l'installation globale du dispositif ou le paramétrage de l'algorithme de planification, il est possible d'adapter l'ensemble de la méthode si certaines contraintes d'ordre pratique ou acoustique le nécessitent.

L'accessibilité finale au cerveau a été calculée dans des conditions particulières, mais le résultat donne un ordre de grandeur de l'espace cérébral qu'il serait possible d'atteindre en respectant l'ensemble des contraintes définies (environ 62%).

La méthode développée pourra être utilisée comme logiciel de planification. D'autres contraintes pourraient être intégrées à l'avenir, comme par exemple l'évitement de zones définies comme "à risque" par le personnel médical, ou simplement des cavités aériennes naturelles qui empêcheraient la propagation des ondes ultrasonores. L'algorithme pourrait permettre d'exclure les plans d'insonification avec un faisceau acoustique traversant par exemple les sinus, ou toute autre zone fragile liée à la pathologie du patient.

Un effort particulier sera mis sur l'interactivité avec le personnel médical planifiant la procédure. Appuyé par des simulations physiques supplémentaires (aspect non traité dans cette thèse), le résultat de planification restera une aide à la décision, rendant compte de la faisabilité des plans d'insonification testés et des meilleures approches dans les conditions choisies.

La validation expérimentale de la méthode de planification a nécessité l'installation matérielle d'un banc de test, comprenant notamment un travail de conception et de fabrication d'outils et supports spécifiques, ainsi que la mise en place d'un protocole de commande du robot UR5. Ce travail de validation, principalement axé sur l'erreur de positionnement final de la tache focale théorique et l'absence de collisions, a été réalisé dans des conditions de laboratoire, sans patient, notamment pour faciliter les méthodes de recalage. Cependant, l'erreur finale obtenue (de l'ordre du millimètre, avec une variabilité de l'ordre du dixième de millimètre) est une première indication de la précision et du niveau de sécurité qu'il sera possible d'obtenir. Rappelons toutefois que la particularité de l'oBHE est d'utiliser des fréquences et intensités acoustiques assez basses, et qu'une erreur de positionnement de l'ordre du millimètre est tout à fait acceptable. D'autre part, pour augmenter encore le niveau de sécurité, la marge de collision peut être ajustée afin de couvrir l'imprécision obtenue.

Ce chapitre a traité une version simplifiée du problème de la planification de l'oBHE en supposant la cible unique et assimilée à un point. L'objectif principal de la thèse étant tourné vers l'oBHE sur un volume, la méthode proposée devra être adaptée à ce cas plus complexe. Une première approche pourrait être de diviser un volume cible en un ensemble de sous-cibles à atteindre successivement, puis de cartographier la faisabilité des plans d'insonification de chacune des sous-cibles. En vérifiant l'intersection des cartes de faisabilité, il sera possible de construire des trajectoires balayant l'ensemble du volume, tout en respectant toutes les contraintes à chaque nouvelle insonification.

En réalité, ce dernier point ne saurait être étudié de manière décorrélée du problème de décroissance au cours du temps de la concentration des microbulles. L'étude de ce problème et la solution robotique qui peut être apportée font l'objet du quatrième et dernier chapitre.



# Trajectoires d'ouverture de la BHE

---

Dans ce quatrième et dernier chapitre, nous nous intéressons à la problématique de l'oBHE sur une zone cible plus large que la tache focale. Les éléments théoriques présentés visent à établir un modèle de trajectoire qui prend en compte la diminution au cours du temps de la concentration en microbulles injectées en un bolus unique avant les insonifications. L'utilisation d'un robot permet de contrôler un paramètre important qui est la vitesse de déplacement du champ de pression sur la zone cible, et c'est ce paramètre qui sera exploité dans la méthode présentée. Un premier modèle de trajectoire reposant sur des hypothèses physiques est proposé et testé dans des cas particuliers.



# Sommaire du chapitre 4

---

4.1	Définitions et notations . . . . .	121
4.2	Objectif . . . . .	123
4.3	Formalisation du problème . . . . .	124
4.3.1	Du volume à la surface . . . . .	124
4.3.2	Définition de l'exposition . . . . .	124
4.3.3	Décroissance de la concentration de microbulles . . . . .	126
4.3.4	Résumé des différentes hypothèses . . . . .	127
4.4	Calcul de la trajectoire . . . . .	128
4.4.1	Cas d'une ligne droite (1D) . . . . .	128
4.4.1.1	Description du cas étudié . . . . .	128
4.4.1.2	Calcul de la trajectoire . . . . .	128
4.4.1.3	Exemple de trajectoire . . . . .	129
4.4.1.4	Calcul de la distance maximale $L_{max}$ . . . . .	130
4.4.2	Cas d'une bande de largeur R (1D vers 2D) . . . . .	131
4.4.2.1	Cartographie de l'exposition pour une trajectoire rectiligne simple	131
4.4.2.2	Méthode de superposition de lignes . . . . .	132
4.4.2.3	Trajectoire obtenue et nouvelle cartographie de l'exposition . .	135
4.4.2.4	Conclusion . . . . .	136
4.4.3	Cas d'une surface rectangulaire (2D) . . . . .	137
4.4.3.1	Description du cas étudié . . . . .	137
4.4.3.2	Calcul de la trajectoire . . . . .	137
4.4.3.3	Exemple de trajectoire . . . . .	139
4.4.3.4	Exemple de cartographie de l'exposition . . . . .	140
4.4.3.5	Surface maximale théorique $S_{max}$ . . . . .	141
4.4.4	Discussion sur les trajectoires de balayage . . . . .	143
4.5	Validation expérimentale . . . . .	144
4.5.1	Objectifs . . . . .	144
4.5.2	Dispositif expérimental . . . . .	144
4.5.2.1	Principe . . . . .	144
4.5.2.2	Montage . . . . .	145
4.5.2.3	Traitement automatique du profil . . . . .	145
4.5.2.4	Implémentation sur le robot UR5 . . . . .	146
4.5.3	Résultats . . . . .	146
4.5.3.1	Description du cas étudié . . . . .	146
4.5.3.2	Trajectoire mesurée sur le robot . . . . .	146
4.5.3.3	Trajectoire mesurée avec le Gocator . . . . .	148
4.5.3.4	Estimation de l'exposition . . . . .	149
4.6	Conclusion du chapitre 4 . . . . .	151

## 4.1 Définitions et notations

### Notations relatives à la surface cible

$\Sigma$  : surface cible sur laquelle la BHE doit être ouverte

$X = (x, y)$  : point de la surface cible  $\Sigma$

$L$  : longueur parcourue dans le cas du balayage d'une ligne ou d'une bande

$L_{max}$  : distance maximale sur laquelle il est théoriquement possible d'ouvrir la BHE

$a$  : entraxe entre deux lignes de balayage

$R$  : rayon du disque focal

$L_x, L_y$  : longueur et largeur d'une surface cible

$c_1(X)$  et  $c_2(X)$  : portion du diamètre du disque focal perçu par le point  $X$  lors du premier et second passage, respectivement

$S_{max}$  : surface maximale sur laquelle il est théoriquement possible d'ouvrir la BHE

### Notations relatives aux temps et durées

$t_0$  : instant d'injection des microbulles dans la circulation sanguine du patient (supposé égal à l'instant d'apparition des premières microbulles sur la zone d'insonification)

$t_{lim}$  : instant à partir duquel la concentration en microbulles dans le sang est considérée trop faible pour causer l'oBHE

$t_i$  : instant auquel débute la trajectoire de balayage

$t_f$  : instant auquel se termine la trajectoire de balayage

$t_X$  : instant auquel débute l'insonification du point  $X$

$t_L$  : instant auquel le disque focal termine le balayage d'une distance  $L$  (cas du balayage d'une seule ligne)

$t_{L_1}, t_{L_2}$  : instant auquel le disque focal termine le balayage d'une première ligne  $L$ , puis d'une seconde ligne, respectivement (cas du balayage d'une bande avec un unique demi-tour)

$\tau_X$  : durée d'insonification du point  $X$

$\Delta T$  : durée d'un demi-tour

## Notations relatives à la décroissance des microbulles

$c(t)$  : concentration en microbulles dans le sang

$c_0$  : concentration initiale en microbulles, à l'instant  $t_0$

$t_{1/2}$  : temps de demie-vie des microbulles dans la circulation sanguine

$\lambda$  : durée de vie moyenne des microbulles dans la circulation sanguine

$n$  : nombre de  $\lambda$  définissant  $t_{lim}$  tel que  $t_{lim} = n\lambda$

$\tau(t)$  : durée d'insonification en fonction du temps

$\tau_0$  : durée d'insonification initiale, à l'instant  $t_0$

## Notations relatives à l'exposition

$E(X)$  : exposition perçue par un point X.

$E_{BHE}$  : exposition minimale requise pour causer l'oBHE

$p_X(t)$  : amplitude de pression acoustique perçue le point X

$p_{BHE}$  : pression minimale requise pour causer l'oBHE

## Notations relatives à la trajectoire de C

$C = (x_C, y_C)$  : centre du disque focal

$\Gamma$  : trajectoire du point C

$v_C(t)$  : vitesse du centre du disque focal

$v_{C_0}$  : vitesse initiale du centre du disque focal

$T_{acc}$  : durée d'accélération du robot pour atteindre  $v_{C_0}$  à partir d'une vitesse nulle

$a_{C_0}$  : accélération du robot pour atteindre  $v_{C_0}$

$O_d$  : centre de rotation du demi-tour circulaire

$\theta, \dot{\theta}, \ddot{\theta}$  : position, vitesse et accélération angulaires du demi-tour circulaire

$T_I, T_{II}, T_{III}$  : durées d'accélération, de plateau et de décélération du demi-tour circulaire

$v_{d_{max}}, \dot{\theta}_{max}$  : vitesses linéaire et angulaire maximales autorisées sur la trajectoire de demi-tour circulaire

## 4.2 Objectif

La problématique étudiée est celle de l'ouverture de la BHE sur une zone cible plus grande qu'un point unique. Cibler une telle zone requiert d'appliquer une trajectoire de balayage à la tache focale, définie entre les temps  $t_i$  et  $t_f$ , et donc de planifier le déplacement du transducteur selon cette trajectoire. Comme rappelé sur la Figure 4.1, dès l'instant où le bolus de microbulles est injecté, à l'instant  $t_0$ , leur concentration dans le sang diminue jusqu'à atteindre un seuil trop bas pour causer l'oBHE, à l'instant noté  $t_{lim}$ . Dans le cadre des développements présentés dans ce chapitre, nous omettons le temps de latence entre l'injection et l'arrivée des premières microbulles sous le champ acoustique dans les capillaires concernés par la zone cible.

Parmi les paramètres qui influencent le niveau d'oBHE lors d'une insonification, trois sont retenus dans le cadre de ce travail :

- L'amplitude de pression acoustique  $p$
- La concentration en microbulles  $c$
- La durée d'insonification  $\tau$

Si la vitesse de la trajectoire de balayage est constante, tous les points de la zone cible seront exposés au champ de pression pendant une même durée. Or, comme la concentration  $c$  diminue avec le temps, les derniers points balayés risquent de ne pas atteindre l'oBHE.

Ainsi, si la trajectoire de balayage ne prend pas en compte la cinétique de décroissance de la concentration des microbulles, la BHE sera incomplètement ouverte sur la zone balayée, en particulier dans la partie exposée en dernier.

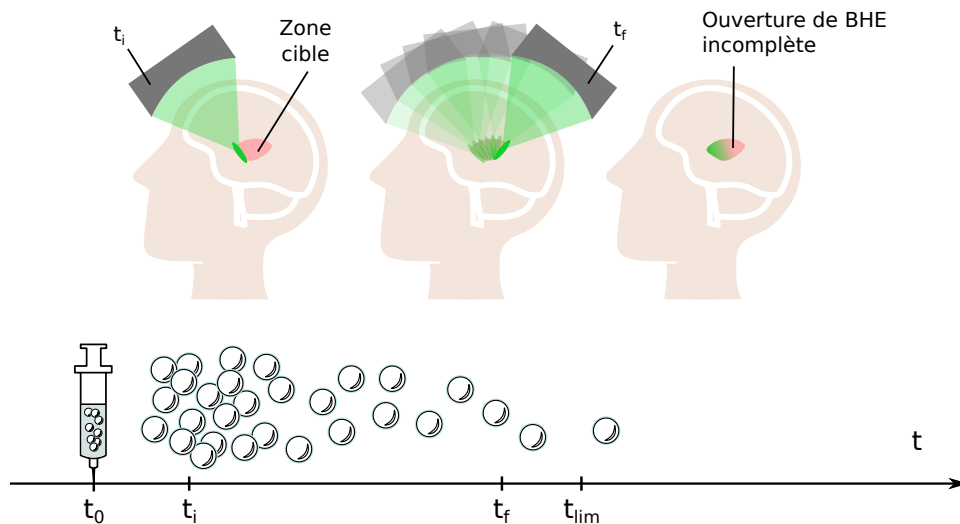


FIGURE 4.1 – Ouverture incomplète de la BHE sur un grand volume cible en raison de la perte d'efficacité causée par la disparition progressive des microbulles dans le sang.

L'objectif de ce chapitre est de proposer une méthode de génération de trajectoire de balayage adaptée à la concentration de microbulles théoriquement présente dans le sang, afin que toute la zone cible atteigne le seuil d'oBHE. L'intérêt de la robotique est de pouvoir réaliser automatiquement ces trajectoires complexes avec une précision difficilement atteignable par un déplacement manuel.

Une partie de la méthode et des résultats présentés a fait l'objet d'un abstract publié et présenté en conférence [62].

## 4.3 Formalisation du problème

Le problème de génération d'une trajectoire adaptée à la cinétique de concentration des microbulles pour l'oBHE sur un volume n'a pas encore été défini dans la littérature. Cette première partie vise à poser les bases de la réflexion en établissant notamment des hypothèses qui simplifient certains aspects physiques.

### 4.3.1 Du volume à la surface

Pour une première approche, la zone cible sera traitée comme une surface, notée  $\Sigma$ , et non comme un volume. Il sera en effet considéré que le cas du volume pourra par la suite être déduit de celui de la surface, en décomposant par exemple un volume en un empilement de surfaces traitées successivement. Cette proposition n'a pas été étudiée pendant la thèse, mais fera partie des perspectives de travail.

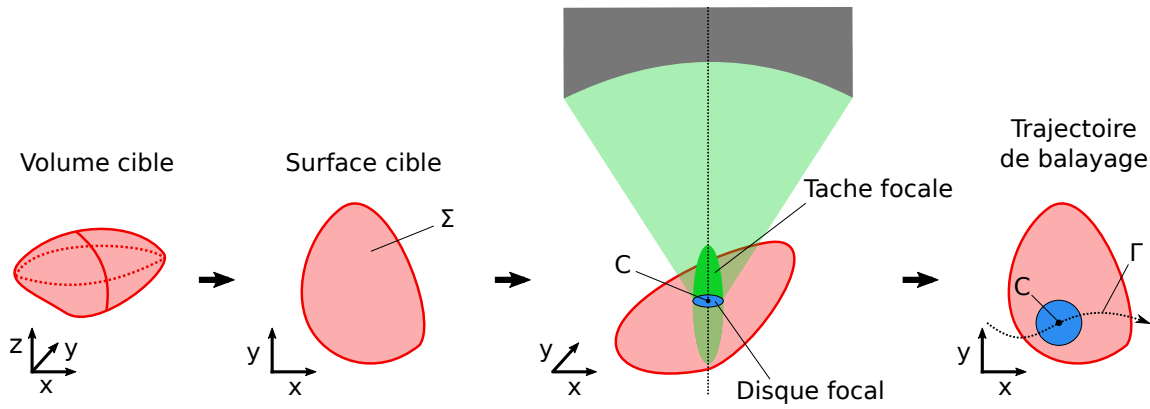


FIGURE 4.2 – Une première simplification transpose le problème de l'espace 3D vers 2D.

La Figure 4.2 résume le principe de cette première simplification. Par conséquent, dans la méthode qui sera présentée dans ce chapitre, la tache focale, qui est à l'origine un ellipsoïde, sera réduite à un disque, appelé *disque focal*, situé à mi-hauteur de la tache focale. Le centre du disque focal est aligné sur le centre de la tache focale, noté point C. La trajectoire de balayage à générer, notée  $\Gamma$ , est donc celle du point C, dans le plan défini par la surface cible.  $\Gamma$  débute au temps  $t_i$  et se termine au temps  $t_f$ . On supposera par la suite que  $t_i = t_0$  (le robot débute la trajectoire de balayage à l'instant où les microbulles atteignent la zone d'insonification) et que  $t_f \leq t_{lim}$ .

### 4.3.2 Définition de l'exposition

L'exposition  $E$  est définie comme une grandeur proportionnelle à la pression  $p$ , à la durée d'insonification  $\tau$  et à la concentration en microbulles  $c$ . On pose  $E(X)$  l'exposition perçue par X, avec  $X = (x, y)$  un point appartenant à la surface cible  $\Sigma$ . Une **première hypothèse (h1)** consiste à supposer que, pour ouvrir la BHE sur zone cible  $\Sigma$ , il faut vérifier que :

$$E(X) \geq E_{BHE}, \forall X \in \Sigma \quad (4.1)$$

, avec  $E_{BHE}$ , le seuil d'exposition minimal requis pour déclencher l'oBHE. L'objectif est de générer une trajectoire de balayage de  $\Sigma$  pour laquelle l'équation 4.1 est satisfaite.

En l'absence de lois reliant directement le niveau d'oBHE et les trois grandeurs  $p$ ,  $\tau$  et  $c$ , nous ferons une **deuxième hypothèse (h2)** selon laquelle l'exposition  $E(X)$  est l'intégrale temporelle du produit entre la pression à laquelle est exposé le point X à l'instant  $t$ , notée

$p_X(t)$ , à la puissance  $\gamma$ , et la concentration des microbulles à l'instant  $t$ , notée  $c(t)$ , à la puissance  $\beta$  :

$$E(X(t_X)) = \int_{t_X}^{t_X + \tau_X} p_X(t)^\gamma \cdot c(t)^\beta \cdot dt, \quad \forall t_X \in [t_0, t_{lim}] \quad (4.2)$$

, avec  $\gamma$  et  $\beta$  deux réels.

Cette intégrale est définie entre  $t_X$  et  $t_X + \tau_X$ , intervalle temporel sur lequel se déplace le disque focal à une vitesse  $v_C$  supposée constante dans un premier temps (voir Figure 4.3).  $t_X$  est l'instant auquel le disque focal touche le point X, et donc où débute l'insonification du point X.  $\tau_X$  est la durée pendant laquelle le point X reste dans le disque focal, ou autrement dit,  $\tau_X$  est la durée d'insonification du point X.

La démarche présentée ici étant de proposer une première version très simplifiée du problème, il sera considéré par la suite que l'hypothèse **h2** est appliquée au cas particulier de  $\gamma = \beta = 1$ , ce qui équivaut à supposer que la pression et la concentration en microbulles contribuent à l'oBHE de façon égale.

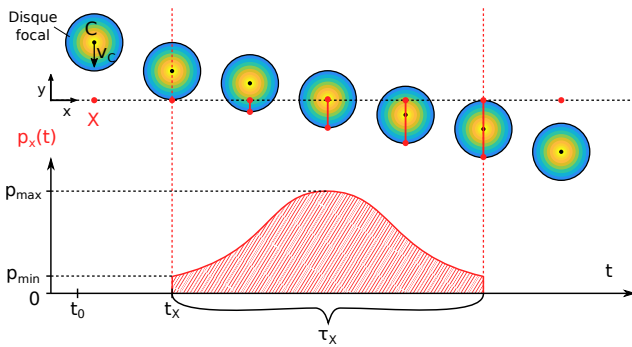


FIGURE 4.3 – Évolution de la pression perçue par le point X lorsque celui-ci est balayé par le disque focal (vitesse constante  $v_C$ ).

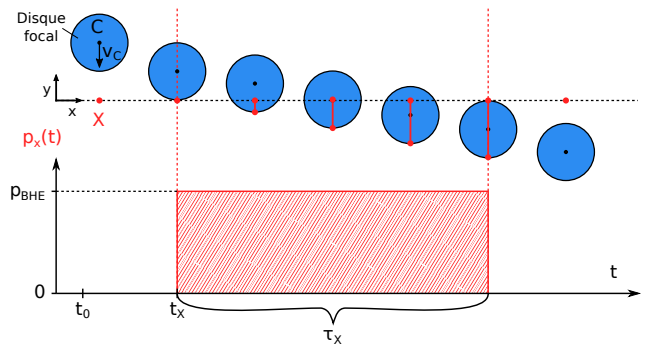


FIGURE 4.4 – Évolution de la pression perçue par le point X lorsque celui-ci est balayé par le disque focal (vitesse constante  $v_C$ ). Application de l'hypothèse **h3**.

La fonction  $p_X(t)$  se déduit du profil de la pression acoustique au sein du disque focal, et dépend notamment de la distance entre X et C (selon  $x$  sur la Figure 4.3). La Figure 4.3 suppose que la pression acoustique au sein du disque focal suit un profil de répartition réel, avec  $p_{min}$  et  $p_{max}$  les pressions minimales et maximales (respectivement en bleu et jaune sur la Figure 4.3). Une **troisième hypothèse (h3)** permet de simplifier l'équation 4.2 en supposant que la pression au sein du disque focal est égale à la pression minimale requise pour ouvrir la BHE, pression notée  $p_{BHE}$  (Figure 4.4). Cette hypothèse provient de l'approximation que, pour l'application d'oBHE, seul compte le fait de dépasser le seuil  $p_{BHE}$ . Il sera supposé qu'il n'y a pas de risque associé aux pressions supérieures, situées au centre du disque focal. En d'autres termes, cette hypothèse simplificatrice consiste à ne pas considérer l'intérêt d'avoir une pression supérieure à  $p_{BHE}$ .

Ainsi, en posant  $p_X(t) = p_{BHE}$ , l'équation 4.2 devient :

$$E(X(t_X)) = p_{BHE} \int_{t_X}^{t_X + \tau_X} c(t) \cdot dt, \quad \forall t_X \in [t_0, t_{lim}] \quad (4.3)$$

Enfin, une **quatrième hypothèse (h4)** consiste à considérer que, durant le passage du disque focal sur le point X, c'est-à-dire pendant la durée  $\tau_X$ , la concentration en microbulles reste constante égale à  $c(t_X)$ . Lorsque la fonction  $c(t)$  et la trajectoire du point C seront définies, l'impact de cette approximation pourra être évalué et l'hypothèse **h4** pourra éventuellement être reconsidérée. Cette hypothèse permet de poser  $c(t)$  égale à  $c(t_X)$ , et l'équation 4.3 devient :

$$\boxed{E(X(t_X)) = p_{BHE} \cdot c(t_X) \cdot \tau_X, \quad \forall t_X \in [t_0, t_{lim}]} \quad (4.4)$$

Ainsi, en faisant les approximations des hypothèses **h1** à **h4**, l'équation 4.4 permet de définir une première expression de l'exposition pour un point X exposé à la pression  $p_{BHE}$ , pendant une durée  $\tau_X$ , à partir de l'instant  $t_X$ . Exprimée de cette façon, si  $c(t_X)$  était constante pour tout  $t_X \in [t_0, t_{lim}]$  et  $\tau_X$  également, l'exposition conserverait une valeur constante pour tous les points X touchés par le disque focal lors de sa trajectoire de balayage. Sous réserve de bien choisir  $\tau_X$ , l'équation 4.1 serait vérifiée pour tous les points, et le seuil d'oBHE serait effectivement atteint sur toute la surface balayée.

Or  $c(t)$  varie dans le temps, et la prochaine partie pose d'autres hypothèses qui termineront de formaliser cette première version du problème.

### 4.3.3 Décroissance de la concentration de microbulles

Comme évoqué dans la partie 4.2, la concentration de microbulles circulant dans le sang décroît depuis l'injection au temps  $t_0$ , jusqu'à atteindre une concentration trop faible pour qu'aucun effet d'oBHE ne puisse avoir lieu, au temps  $t_{lim}$ . Une **cinquième hypothèse (h5)** fait l'analogie avec le phénomène de décroissance spontanée d'un élément radioactif, et suppose que  $c(t)$  suit une loi exponentielle décroissante (équation 4.5), avec  $c_0$  la concentration initiale en microbulles (à  $t_0$ ) et  $\lambda$  la durée de vie moyenne d'une microbulle soumis à une insonification locale ( $\lambda$  inclut à la fois la décroissance spontanée et la "consommation" des microbulles par l'insonification).

$$c(t) = c_0 e^{-(t-t_0)/\lambda} \quad (4.5)$$

On définit alors le temps de demie-vie  $t_{1/2}$ , la durée au bout de laquelle la concentration des microbulles est divisée par deux, avec notamment  $\lambda = \frac{t_{1/2}-t_0}{\ln(2)}$ . On pose également  $t_{lim} = n \cdot \lambda$ , avec  $n$  un entier positif.

En réécrivant l'équation 4.4, et en remplaçant  $t_X$  par  $t$ , on obtient une nouvelle expression de l'exposition :

$$E(X(t)) = p_{BHE} \cdot c_0 e^{-(t-t_0)/\lambda} \cdot \tau_X, \quad \forall t \in [t_0, t_{lim}] \quad (4.6)$$

Il apparaît alors que, si  $\tau_X$  est une constante, l'exposition diminuera tout au long de la trajectoire, et les derniers points touchés risquent d'avoir une exposition insuffisante pour causer l'oBHE. C'est pourquoi il est proposé de définir  $\tau_X$  comme une fonction croissante compensant directement la décroissance de  $c$ , c'est-à-dire :

$$\tau_X(t) = \tau_0 e^{(t-t_0)/\lambda} \quad (4.7)$$

Avec  $\tau_0$  la durée d'insonification initiale, correspondant au moment où la concentration en microbulles est à son maximum, c'est-à-dire à  $c_0$ .

Avec cette **sixième hypothèse (h6)**, l'expression de l'exposition devient alors :

$$E(X(t)) = p_{BHE} \cdot c_0 e^{-(t-t_0)/\lambda} \cdot \tau_0 e^{(t-t_0)/\lambda}, \quad \forall t \in [t_0, t_{lim}] \quad (4.8)$$

Ou encore :

$$E(X(t)) = p_{BHE} \cdot c_0 \cdot \tau_0 \quad \forall t \in [t_0, t_{lim}] \quad (4.9)$$

Dans ce cas très particulier où le produit de  $c$  par  $\tau$  est une constante, on peut définir l'exposition seuil  $E_{BHE}$  telle que :

$$E_{BHE} = p_{BHE} \cdot c_0 \cdot \tau_0 \quad (4.10)$$

Ce qui permet d'écrire :

$$\boxed{E(X(t)) = E_{BHE} \quad \forall t \in [t_0, t_{lim}]} \quad (4.11)$$

Et l'objectif défini par l'équation 4.1 est atteint.

### 4.3.4 Résumé des différentes hypothèses

La liste suivante résume les différentes hypothèses qui ont permis d'aboutir au modèle simplifié de l'exposition (équation 4.8).

- **Hypothèse h1.** L'oBHE sur un point est conditionnée par l'exposition  $E$ , proportionnelle à la pression, à la concentration en microbulles, et à la durée d'insonification. Si un seuil d'exposition  $E_{BHE}$  est atteint, alors la BHE est considérée ouverte sur le point.
- **Hypothèse h2.** L'exposition perçue par un point est l'intégrale temporelle du produit entre la pression à laquelle est exposée le point, à la puissance  $\gamma$ , et la concentration des microbulles, à la puissance  $\beta$ . On supposera que  $\gamma = \beta = 1$ .
- **Hypothèse h3.** La pression au sein du disque focal est supposée être uniforme égale au seuil d'ouverture de la BHE,  $p_{BHE}$ .
- **Hypothèse h4.** La concentration en microbulles est supposée être constante toute la durée d'insonification d'un point.
- **Hypothèse h5.** La concentration en microbulles est supposée suivre une loi exponentielle décroissante :  $c(t) = c_0 e^{-(t-t_0)/\lambda}$ .
- **Hypothèse h6.** La durée d'insonification est une fonction qui suit une exponentielle décroissante dont la cinétique compense la décroissance de  $c$  :  $\tau(t) = \tau_0 e^{(t-t_0)/\lambda}$ .



## 4.4 Calcul de la trajectoire

Une version simplifiée du problème ayant été formalisée, le calcul de la trajectoire de balayage peut être établi. Une première partie s'intéresse au cas d'une simple ligne droite, avant d'aborder le cas d'une bande de largeur  $R$  puis celui d'une surface rectangulaire.

### 4.4.1 Cas d'une ligne droite (1D)

#### 4.4.1.1 Description du cas étudié

Le cas de la ligne droite consiste à ouvrir la BHE selon une seule dimension, en l'occurrence selon la direction de  $x$ . Le premier point de la ligne à balayer est  $(x_0, 0)$  et le dernier point, situé à une distance  $L$  du premier, est noté  $(x_L, 0)$  (Figure 4.5). Le disque focal, de rayon  $R$  et de centre  $C$ , se déplace selon les  $x$  positifs avec une vitesse  $v_C(t)$ .

La zone cible  $\Sigma_1$  est définie telle que :

$$\Sigma_1 = \left\{ X = (x, y), x \in [x_0, x_L], y = 0 \right\} \quad (4.12)$$

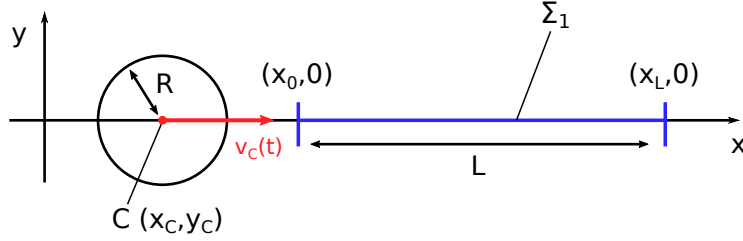


FIGURE 4.5 – Le premier objectif est de générer une trajectoire permettant d'ouvrir la BHE sur une ligne.

L'objectif est de calculer la trajectoire  $\Gamma$  du centre du disque focal, ou  $C(t) = (x_C(t), y_C(t))$ , telle que l'équation 4.11 soit vérifiée pour tous les points  $X \in \Sigma_1$ . Cette trajectoire sera ensuite appliquée au robot en transposant chaque valeur de  $C$  dans le domaine articulaire grâce au Modèle Géométrique Inverse, en prenant en compte le transducteur et la distance focale.

#### 4.4.1.2 Calcul de la trajectoire

Il s'agit en tout premier lieu de déterminer l'expression de la vitesse de  $C$ , notée  $v_C(t)$ . Pour comprendre le raisonnement suivi, analysons tout d'abord un cas statique, où un point  $X$  serait exposé au disque focal à partir de l'instant  $t_X$  (Figure 4.6). La durée totale d'exposition vaut  $\tau_X(t_X)$ , avec la fonction  $\tau_X$  définie par l'équation 4.7. Notons que cette approximation peut être faite car la concentration en microbulles est supposée constante pendant la durée  $\tau_X(t_X)$  (hypothèse **h4**).

Pour obtenir un effet équivalent sur  $X$  avec un disque focal mobile, le point  $X$  doit être exposé d'une longueur égale au diamètre du disque focal, pendant la durée  $\tau_X(t_X)$ .

La vitesse du centre du disque focale à  $t_X$  est donc :

$$v_C(t_X) = \frac{2R}{\tau_X(t_X)}, \quad \forall t_X \in [t_0, t_{lim}] \quad (4.13)$$

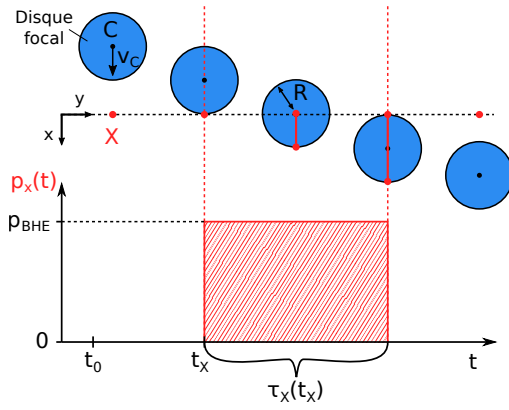
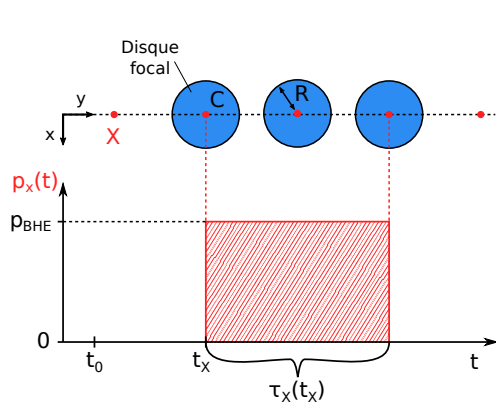


FIGURE 4.6 – Insonification statique d'un point X.

FIGURE 4.7 – Insonification dynamique d'un point X.

En réécrivant l'équation 4.13, l'expression de la vitesse devient :

$$v_C(t) = \frac{2R}{\tau_0} e^{-(t-t_0)/\lambda}, \quad \forall t \in [t_0, t_{lim}] \quad (4.14)$$

On notera par la suite la vitesse initiale  $v_{C_0} = v_C(t_0) = \frac{2R}{\tau_0}$ .

L'expression de la vitesse donnée par l'équation 4.14 permet de déduire l'expression de  $x_C$  en fonction du temps. Rappelons que dans ce premier cas, seule la coordonnée  $x_C$  de C varie :

$$x_C(t) = \int_{t_0}^t v_C(u) \cdot du + x_C(t_0) \quad (4.15)$$

$$x_C(t) = \int_{t_0}^t v_{C_0} \cdot e^{-(u-t_0)/\lambda} \cdot du + x_C(t_0) \quad (4.16)$$

$$x_C(t) = v_{C_0} \lambda \cdot (1 - e^{-(t-t_0)/\lambda}) + x_C(t_0) \quad (4.17)$$

La position du premier point de la trajectoire suivie par C devra être décalée de  $-R$  selon  $x$  par rapport au premier point de la ligne  $(x_0, 0)$ . En effet, pour exposer les premiers points de la ligne de la même façon que les suivants, le disque focal doit être initialement positionné de sorte à les balayer aussi d'un diamètre complet.

On a donc  $x_C(t_0) = x_0 - R$  et  $x_C(t)$  devient, pour le cas des  $x$  croissants :

$$x_C(t) = v_{C_0} \lambda \cdot (1 - e^{-(t-t_0)/\lambda}) + x_0 - R, \quad \forall t \in [t_0, t_{lim}] \quad (4.18)$$

**Remarque.** Par conséquent, pour ouvrir la BHE sur la distance  $L$ , le disque focal devra se déplacer d'une distance de  $L+2R$  au total, car le raisonnement fait sur le point initial s'applique aussi au dernier point d'abscisse  $x_L$  (le disque focal devra le dépasser de  $+R$ , toujours selon  $x$ ).

#### 4.4.1.3 Exemple de trajectoire

Les graphes de la Figure 4.8 sont le résultat du calcul d'une trajectoire appliqué à un cas particulier. On suppose que la trajectoire est synchronisée avec l'apparition des premières bulles sous le champ de pression, c'est-à-dire  $t_i = t_0$ . En pratique, cette supposition sera difficile à vérifier, et ce point sera discuté plus loin dans ce chapitre.

Les paramètres utilisés pour cet exemple sont les suivants :  $t_0 = 0$  s,  $L = 150$  mm,  $p_{BHE} = 0,3$  MPa,  $t_{1/2} = 200$  s ( $\lambda \approx 288,5$  s),  $t_{lim} = 2\lambda \approx 577$  s,  $R = 4$  mm,  $c_0 = 100 \cdot 10^6$  bulles/mL, et  $\tau_0 = 10$  s.

Les barres rouges sur les cinq premiers graphes correspondent au temps  $t_f$ , qui vaut 332,8 s. On remarque qu'on a bien  $t_f$  inférieur à  $t_{lim}$ .

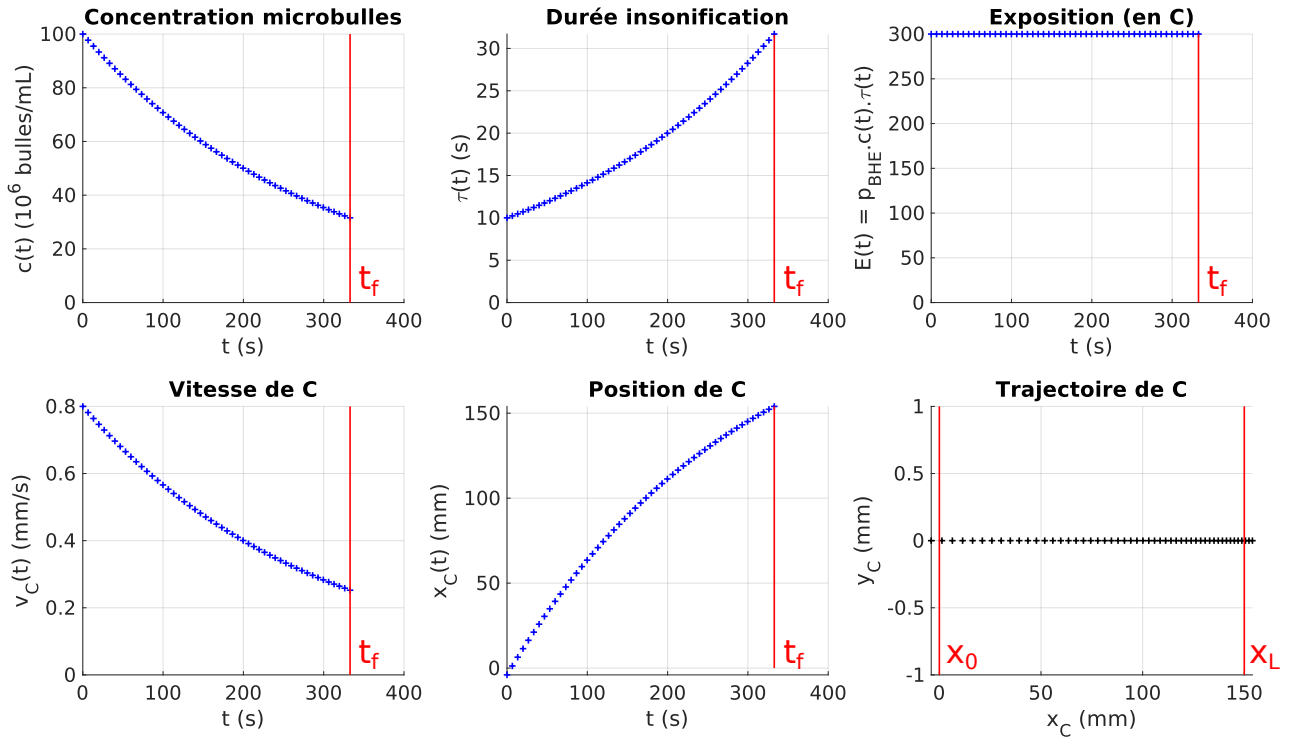


FIGURE 4.8 – Affichage des différentes grandeurs théoriques liées à la trajectoire de balayage d’une ligne de longueur  $L = 150$  mm. Chaque point est espacé de 6,5 s.

**Remarque.** Comme la vitesse initiale n’est pas nulle (voir graphe de  $v_C(t)$  sur la Figure 4.8), un segment de trajectoire devra nécessairement être ajouté avant  $t_0$ , afin que le robot ait le temps d’accélérer pour atteindre  $v_{C_0}$ .

#### 4.4.1.4 Calcul de la distance maximale $L_{max}$

La distance maximale qu’il sera possible de couvrir pour y ouvrir la BHE est notée  $L_{max}$  et est définie par l’équation 4.20 (on suppose que  $t_0 = 0$ ).

$$L_{max} = (x_C(t_{lim}) - x_C(t_0)) - 2R \quad (4.19)$$

$$L_{max} = v_{C_0} \lambda \cdot (1 - e^{-t_{lim}/\lambda}) - 2R \quad (4.20)$$

En appliquant l’expression de  $L_{max}$  aux mêmes paramètres que dans la partie précédente ( $t_{1/2} = 200$  s ( $\lambda \approx 288,5$  s),  $t_{lim} = 2\lambda \approx 577$  s), on obtient  $L_{max} \approx 191$  mm.

Bien que les valeurs choisies pour décrire la cinétique de décroissance de la concentration des microbulles aient été arbitrairement choisies, elles se situent dans des ordres de grandeur réalistes (voir [54] pour des données sur l’agent de contraste SonoVue, Bracco, Milan). Ainsi la longueur maximale  $L_{max}$  est une première estimation des possibilités d’oBHE dans les conditions décrites par cette formalisation du problème en 1D.

La méthode présentée dans cette partie a traité le problème en 1D. Dans la suite de cette section, avant de traiter le cas d’une surface rectangulaire quelconque, le cas d’une bande de largeur  $R$  sera considéré, afin de développer les éléments théoriques permettant de passer de la 1D vers la 2D.

## 4.4.2 Cas d'une bande de largeur R (1D vers 2D)

### 4.4.2.1 Cartographie de l'exposition pour une trajectoire rectiligne simple

Étudions tout d'abord la façon dont les points situés de part et d'autre de la ligne sont exposés lors du passage du disque focal suivant la trajectoire rectiligne de la partie 4.4.1.3 (les paramètres utilisés seront les mêmes). La Figure 4.9 est une cartographie de l'exposition  $E(X(t))$  théorique obtenue pour les points d'une surface allant de  $x_0 - 3R$  à  $x_L + 3R$  en  $x$ , et de  $y_0 - 2R$  à  $y_L + 2R$  en  $y$ , lors de l'application de la trajectoire. Il est supposé pour cette trajectoire que la vitesse initiale  $v_{C_0}$  est instantanément atteinte.

La surface est discrétisée avec un pas spatial  $\delta_X$  de 0,1 mm pour les deux dimensions, et la trajectoire est discrétisée avec un pas de temps  $\delta_T$  de 0,01 s. Pour chaque point discrétisé, l'exposition est calculée en testant, sur toute la trajectoire, si le point a été touché par le disque focal, et si oui, l'exposition perçue par le point est incrémentée du produit  $p_{BHE} \cdot c(t) \cdot \delta_T$ , avec  $t$  l'instant auquel a été détectée l'exposition du point.

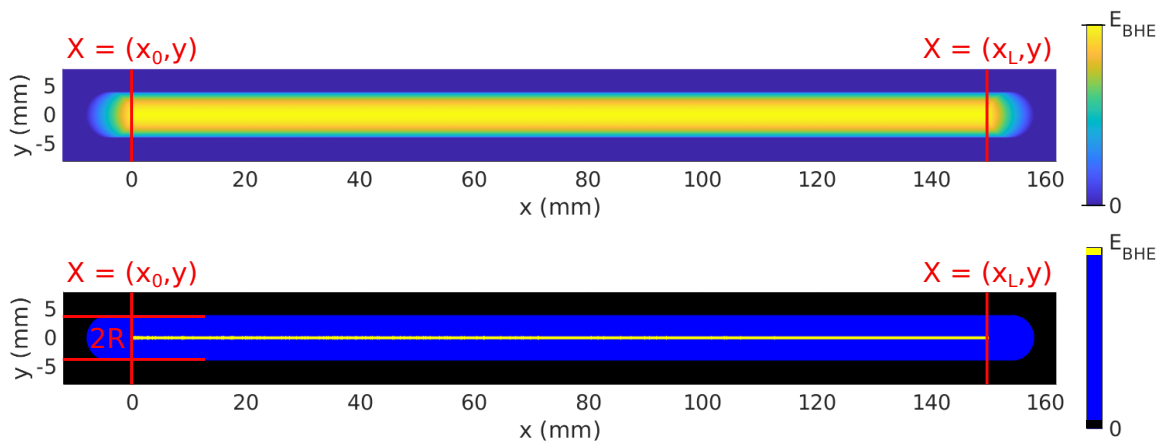


FIGURE 4.9 – Cartographie de l'exposition théorique  $E(X(t))$  pour la trajectoire rectiligne présentée dans la partie 4.4.1.3, avec un seuillage à 0 et  $E_{BHE}$  pour la figure du bas.

Ce résultat de simulation indique que seuls les points alignés avec le centre du disque focal C selon la direction de propagation (ici vers les  $x$  positifs) atteindront le seuil d'exposition souhaité. En effet, la fonction de la vitesse a été définie de sorte à atteindre le seuil  $E_{BHE}$  pour les points centrés sur le disque, qui seront exposés d'une longueur égale au diamètre total du disque. Ce n'est donc pas le cas pour les points avec une coordonnée en  $y$  différente de 0, comme cela est illustré sur la Figure 4.10, avec un exemple d'application pour deux points balayés par la trajectoire rectiligne sur la Figure 4.11.  $X_1$  a pour coordonnées  $(R, 0)$  et  $X_2$  a pour coordonnées  $(R, \frac{R}{2})$ . La différence entre leur durée d'insonification respective est de 1,4 s. Cette différence s'accroît lorsque l'ordonnée de  $X_2$  se rapproche de  $R$ , avec par exemple une différence de 4,5 s si  $X_2 = (R, 0.9R)$ .

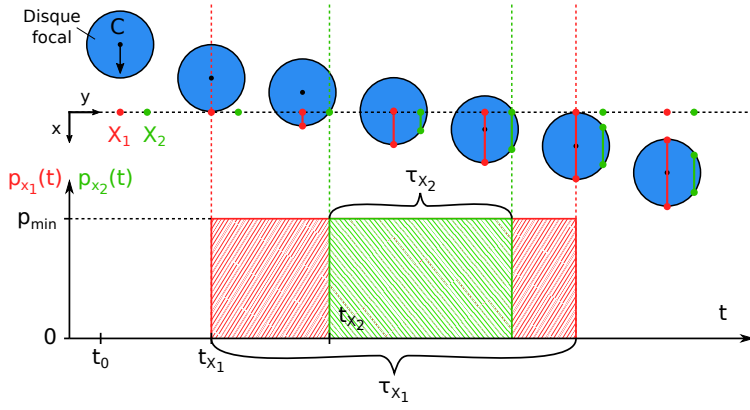


FIGURE 4.10 – Principe de l’hétérogénéité de l’exposition pour deux points  $X_1$  et  $X_2$ . Le point  $X_2$  obtiendra une plus faible exposition, en raison d’un temps d’insonification  $\tau_{X_2}$  plus faible.

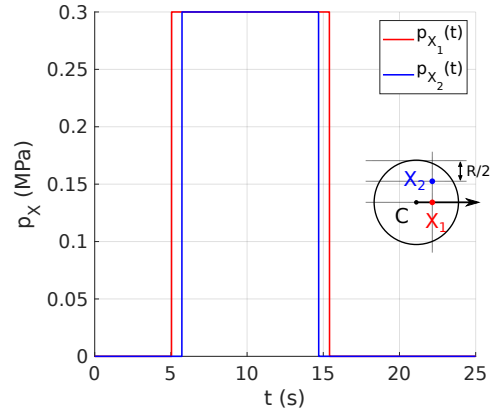


FIGURE 4.11 – Profils temporels de la pression pour deux points balayés par le disque focal suivant la trajectoire définie dans la partie 4.4.1.3.

Ainsi, si l’on souhaite balayer une zone cible dont la largeur vaut  $R$ , l’objectif d’oBHE complète ne pourra pas être atteint en un seul passage du disque focal. Dans la suite de cette partie, une méthode de superposition de trajectoires rectilignes est proposée afin de répondre à cette problématique.

#### 4.4.2.2 Méthode de superposition de lignes

La zone cible  $\Sigma_2$  est une bande de largeur  $R$  et de longueur  $L$  définie telle que :

$$\Sigma_2 = \left\{ X = (x, y), x \in [x_0, x_L], y \in [y_0, y_R] \right\} \quad (4.21)$$

Avec  $x_L = x_0 + L$  et  $y_R = y_0 + R$  (voir Figure 4.12).

D’après les considérations énoncées précédemment, il ne sera pas possible de réaliser l’oBHE de manière complète sur cette zone cible en un seul passage. La solution proposée consiste à balayer une seconde fois les points présentant un déficit d’exposition, en appliquant au disque focal un second passage sur ces points grâce à un demi-tour en bout de ligne (voir partie droite de la Figure 4.12).

Ce principe suppose que l’arrêt temporaire de l’insonification ne conduit pas à une décroissance de l’effet d’ouverture, et donc qu’une oBHE peut être obtenue avec des expositions fractionnées. En d’autres termes, passer deux fois sur un même point revient à additionner l’exposition induite dans chacun des cas.

Les instants auxquels se termine le balayage de la première et deuxième ligne sont notés respectivement  $t_{L_1}$  et  $t_{L_2}$  ( $t_{L_2} = t_f$ ).

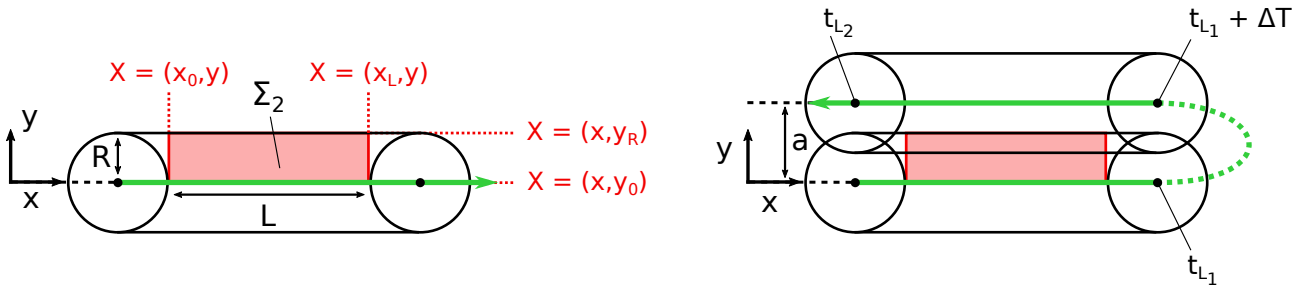


FIGURE 4.12 – La méthode proposée consiste à balayer deux fois la zone cible  $\Sigma_2$  en appliquant un demi-tour d’une durée  $\Delta T$  à la fin de la ligne.

Dans cette partie, la méthode de génération de la trajectoire du demi-tour ne sera pas encore abordée, et seule sera considérée la durée pour l'effectuer, notée  $\Delta T$ . Notons cependant dès à présent que la valeur de  $\Delta T$  aura un impact sur la durée totale de la trajectoire de balayage, et donc sur la valeur de  $t_f$ . Si  $t_f$  devient supérieure à  $t_{lim}$ , l'oBHE sera incomplète sur  $\Sigma_2$ . Ce problème sera étudié lors du passage au cas d'une surface rectangulaire quelconque, dans la partie 4.4.3, où l'influence de  $\Delta T$  sur la surface maximale est analysée dans la partie 4.4.3.5. La méthode proposée est inspirée du domaine de la robotique appliquée à la peinture, qui est un problème comportant certaines analogies. En effet, la trajectoire appliquée au pistolet à peinture doit intégrer des recouvrements entre chaque ligne de balayage afin de garantir une épaisseur minimale déposée sur toute la surface cible [58][7]. Pour l'application d'oBHE, l'objectif est de trouver le degré de superposition entre les deux lignes qui permettra d'atteindre le bon niveau d'exposition pour tous les points déficitaires. L'entraxe qui sépare les deux lignes, noté  $a$  sur la Figure 4.12, est le paramètre qui ajuste le degré de superposition.  $a$  appartient à l'intervalle  $[0, 2R]$ , avec une superposition totale lorsque  $a$  vaut 0 et aucune superposition lorsque  $a$  vaut  $2R$ . Le choix de  $a$  doit permettre de compenser l'exposition manquante sur la zone déficitaire, en l'occurrence pour les points  $X$  dont  $y \in ]0, R]$ . Il semble intuitif que plus  $a$  est faible, plus il est probable que l'objectif soit atteint. Premièrement, ce n'est pas nécessairement le cas, comme il le sera démontré par la suite. Deuxièmement, dans une optique de balayage d'une surface plus grande, à cause de la limitation temporelle, une grande valeur de  $a$  pourrait s'avérer préférable pour finir de couvrir la zone cible avant l'échéance  $t_{lim}$ .

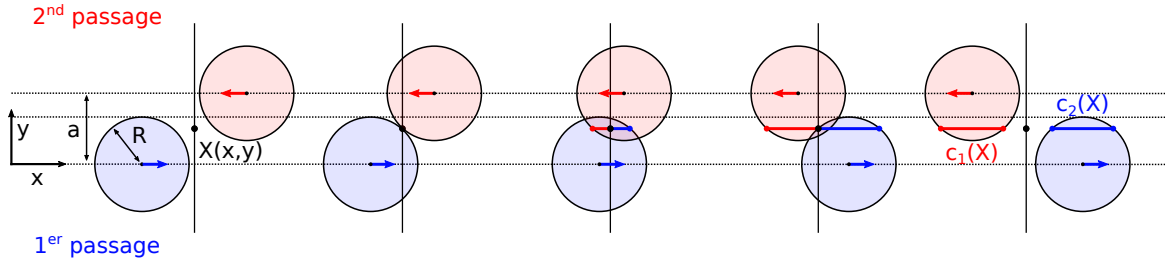


FIGURE 4.13 – Les cordes  $c_1(X)$  et  $c_2(X)$  sont les portions de diamètre du disque perçus par le point  $X$  pour le premier et second passage respectivement.

On note  $c_1(X)$  et  $c_2(X)$  les valeurs de la portion de diamètre (ou corde) du disque qu'un point  $X = (x, y)$  de  $\Sigma_2$ , "perçoit" lorsqu'il est balayé par deux passages du disque focal espacés d'une distance  $a$  (Figure 4.13). En supposant que la vitesse est quasi constante pendant la durée totale de l'insonification, c'est-à-dire en incluant les deux passages, on peut considérer que la contrainte de durée d'insonification sera vérifiée si l'équation 4.22 est vérifiée.

$$c_1(X) + c_2(X) \geq 2R, \quad \forall X \in \Sigma_2 \quad (4.22)$$

Cette somme ne dépend que de la coordonnée  $y$  car, comme le montre la Figure 4.13, le disque se déplace selon  $x$ . L'équation 4.22 peut donc être réécrite ainsi :

$$c_1(y) + c_2(y) \geq 2R, \quad y \in [0, R] \quad (4.23)$$

Il suffit donc de trouver  $a$  tel que l'équation 4.23 soit vérifiée, afin de compenser le déficit d'exposition des points  $X$  pour lesquels  $0 < y \leq R$ . L'expression du terme de gauche de l'équation 4.23 est donné par l'équation 4.24.

$$c_1(y) + c_2(y) = \begin{cases} 2 \left( \sqrt{R^2 - y^2} + \sqrt{R^2 - (a - y)^2} \right) & \text{si } y \leq a \\ 2 \left( \sqrt{R^2 - y^2} + \sqrt{R^2 - (y - a)^2} \right) & \text{si } y > a \end{cases} \quad (4.24)$$

Sur la Figure 4.14 sont reportés quatre cas de superposition, avec l'entraxe  $a$  valant  $0.5R$ ,  $R$ ,  $1.5R$  et  $2R$ . La fonction donnée par l'équation 4.24 est affichée pour chacun des quatre cas en faisant varier  $y$  de  $0$  à  $R$ . Le seuil  $2R$  est ajouté en rouge comme référence pour rendre compte visuellement du respect de la contrainte de l'équation 4.23.

Parmi les quatre cas présentés, il semble que le seul qui permette d'atteindre le seuil  $2R$  pour toutes les valeurs de  $y \in [0, R]$  est celui pour lequel  $a = R$ . Les autres cas présentent soit l'ensemble des points sous-exposés (cas  $a = 2R$ ) soit une partie seulement (cas  $a = 0.5R$  et  $a = 1.5R$ ). Ce constat est confirmé par le graphe de la Figure 4.15, qui affiche les valeurs minimales de la fonction de l'équation 4.24 pour  $a$  allant de  $0$  ( $\frac{a}{R} = 0$ ) à  $2R$  ( $\frac{a}{R} = 2$ ).

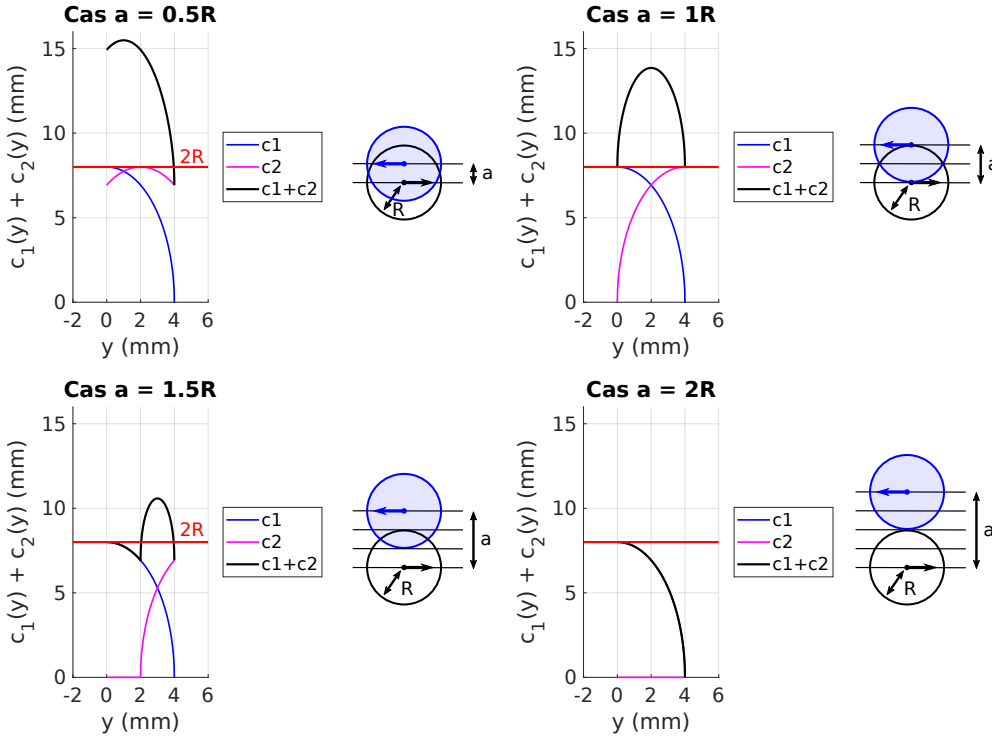


FIGURE 4.14 – Évaluation de la grandeur  $c_1(y) + c_2(y)$  en fonction de l'entraxe  $a$ . Il s'agit de la somme des cordes du disque focal au premier et au second passage du disque focal, pour une ordonnée  $y \in [0, R]$  et une abscisse  $x$  fixe.

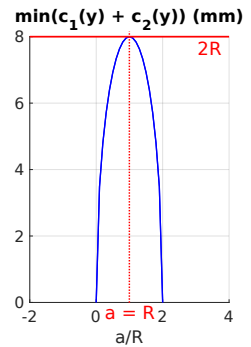


FIGURE 4.15

Si l'on choisit le cas de superposition  $a = R$ , seuls les points situés aux extrémités de l'intervalle ( $y = 0$  et  $y = R$ ) ne seront pas surexposés, le pic étant obtenu pour les points situés à l'ordonnée  $\frac{R}{2}$ . Comme déjà évoqué lors de la formulation des différentes hypothèses, la résolution du problème est concentrée sur le fait d'atteindre le seuil minimal d'exposition pour atteindre la BHE, sans prendre en compte l'effet des pressions supérieures.

En ce qui concerne le cas où  $a = 1.5R$ , les points compris entre  $0$  et  $\frac{R}{2}$  n'atteignent pas le seuil  $2R$ . Cependant, ce déficit pourrait être compensé par un ajustement de la vitesse qui serait diminuée de sorte à atteindre le seuil d'exposition requis. Ce choix aurait pour inconvénient de diminuer la vitesse, et donc de réduire la taille maximale de la zone cible, mais la superposition étant plus faible d'une distance de  $\frac{R}{2}$  (par rapport au cas  $a = R$ ), la durée de balayage pourrait en être également réduite.

Pour un premier scénario d'oBHE sur une bande de largeur  $R$  et de longueur  $L$ , le cas de superposition utilisé sera celui pour lequel l'entraxe  $a$  vaut  $R$ , car il ne nécessite pas de modification de la loi de la vitesse.

La partie suivante illustre ces considérations avec un exemple, dans le cas d'un paramétrage particulier.

### 4.4.2.3 Trajectoire obtenue et nouvelle cartographie de l'exposition

Les graphes de la Figure 4.16 sont le résultat du calcul de la trajectoire précédemment présentée (revoir Figure 4.12).

Les paramètres utilisés pour ce nouvel exemple sont les suivants :  $t_0 = 0$  s,  $L = 75$  mm,  $p_{BHE} = 0,3$  MPa,  $t_{1/2} = 200$  s ( $\lambda \approx 288,5$  s),  $t_{lim} = 2\lambda \approx 577$  s,  $\Delta T = 5$  s,  $t_{L_1} \approx 128,6$  s et  $t_{L_2} \approx 377,9$  s (barres rouges verticales sur les cinq premiers graphes),  $R = 4$  mm,  $c_0 = 100 \cdot 10^6$  bulles/mL, et  $\tau_0 = 10$  s.

La longueur  $L$  a été choisie en accord avec la contrainte  $t_{L_2} = t_f \leq t_{lim}$ . Notons que la trajectoire du demi-tour n'est pas représentée. Le disque focal est simplement positionné sur le départ de la ligne supérieure à l'instant  $t_{L_1} + \Delta T$  (cet écart est peu visible en raison de l'échelle temporelle choisie).

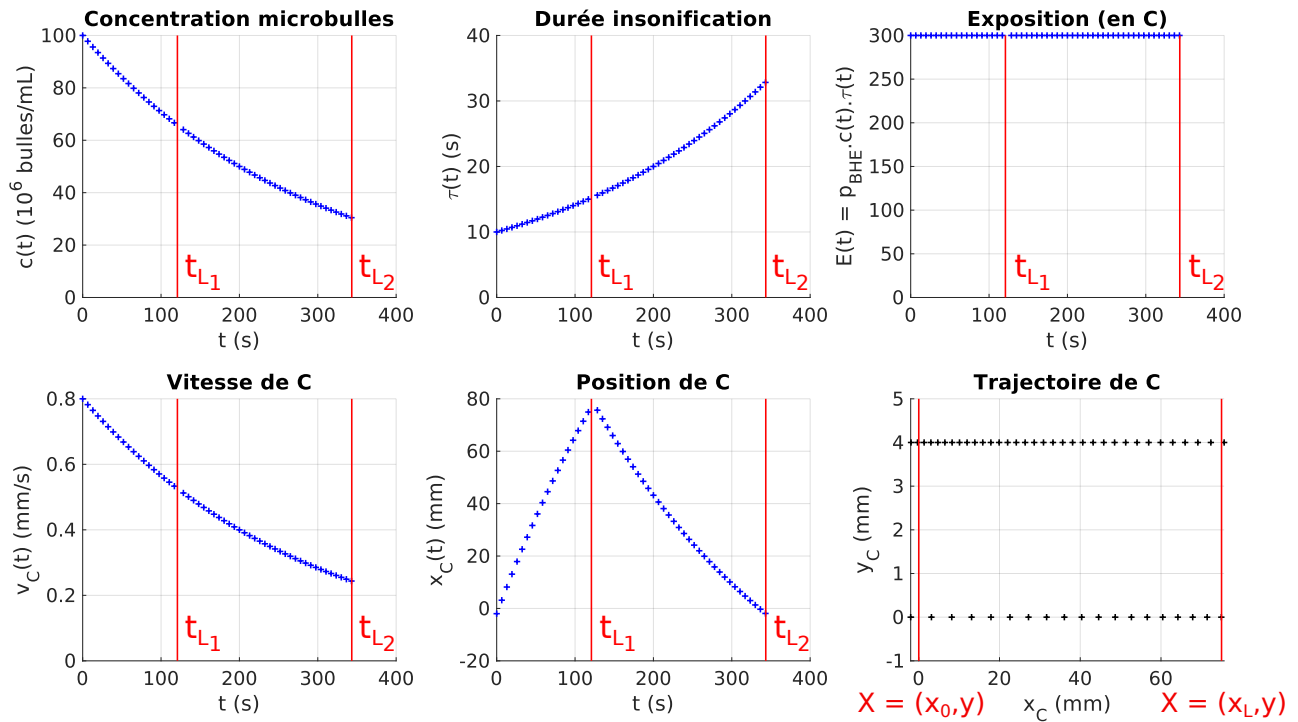


FIGURE 4.16 – Affichage des différentes grandeurs théoriques liées à la trajectoire de balayage d'une bande de longueur  $L = 75$  mm et de largeur  $R = 4$  mm, avec une durée de demi-tour de  $\Delta T = 5$  s. Chaque point est espacé de 6,5 s.

La cartographie de l'exposition  $E(X(t))$  obtenue pour la surface balayée est réalisée en appliquant la même méthode que pour le cas sans demi-tour de la partie 4.4.2.1, et est affichée sur la Figure 4.17. Il apparaît assez nettement sur la carte seuillée que l'exposition seuil  $E_{BHE}$  est atteinte pour toute la zone cible, soit une surface de  $300 \text{ mm}^2$ , ou  $3 \text{ cm}^2$ . On remarque également que l'exposition maximale atteint  $E_{max} = 1,7E_{BHE}$ . Cela était attendu, la valeur maximale de la somme  $c_1(y) + c_2(y)$  pour le cas  $a = R$  étant également d'environ  $1,7 \times 2R$  (voir le cas  $a = R$  de la Figure 4.14). Comme déjà évoqué, les effets de surexposition sont ignorés dans une démarche de simplification.



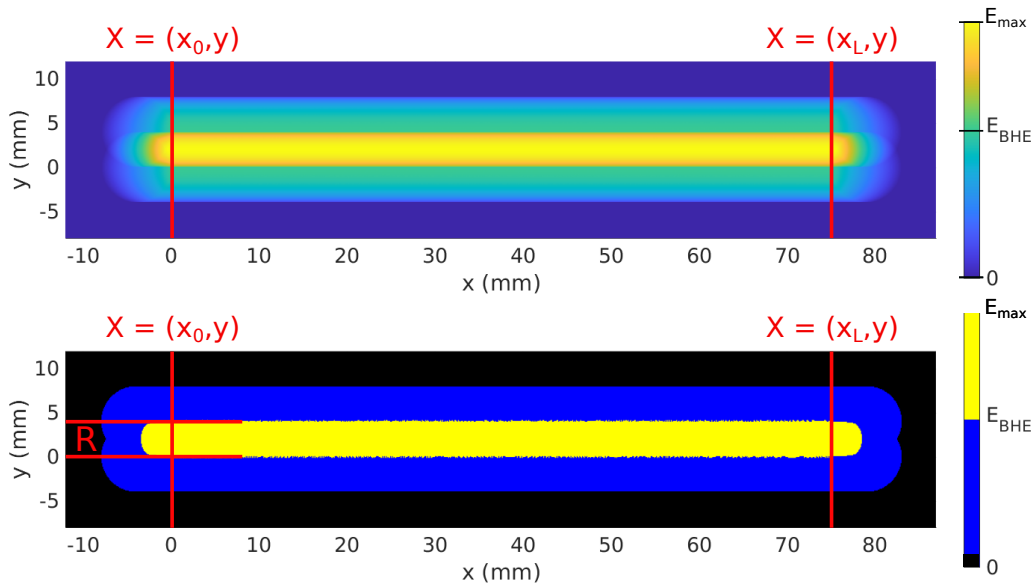


FIGURE 4.17 – Cartographie de l’exposition théorique  $E(X(t))$  pour la trajectoire rectiligne avec un demi-tour, avec un seuillage à 0 et  $E_{BHE}$  pour la figure du bas.

On constate sur la carte seuillée que l’ajout d’une ligne de balayage agrandit la zone d’intersection en dehors de la zone cible, ce qui permet d’étendre la zone d’oBHE complète au-delà de la surface souhaitée au niveau des extrémités droite et gauche. Il serait donc possible d’atteindre le même objectif en termes d’oBHE sans nécessairement débiter la trajectoire  $-R$  avant  $x_0$  et  $+R$  après  $x_L$ . Ce constat est intéressant pour réduire le temps de balayage car il facilitera le respect de la contrainte de temps  $t_f \leq t_{lim}$ . Pour illustrer ce principe, la Figure 4.18 montre une nouvelle cartographie de l’exposition dans les mêmes conditions que celles de la Figure 4.17, à la différence près que le disque focal commence sa trajectoire à  $x_0 - \frac{R}{2}$  et la termine à  $x_L + \frac{R}{2}$ . La valeur de  $t_{L_2}$  atteint dans ce cas environ 343,4 s, soit 34,5 s de moins que pour le cas précédent.

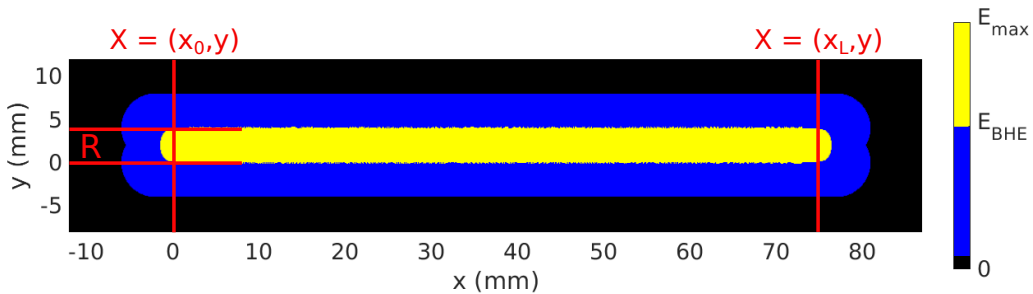


FIGURE 4.18 – Cartographie de l’exposition théorique  $E(X(t))$  pour la trajectoire rectiligne avec un demi-tour, avec un seuillage à 0 et  $E_{BHE}$ , et avec  $x_C(t_0) = -\frac{R}{2}$  et non plus  $x_C(t_0) = -R$ .

#### 4.4.2.4 Conclusion

Le cas purement 1D étudié dans la partie 4.4.1 et le cas de la bande de largeur  $R$  étudié tout au long de la partie 4.4.2 ont permis de développer les outils nécessaires à la génération de trajectoire pour une surface 2D de largeur supérieure à  $R$ . En utilisant toutes les hypothèses énoncées (**h1** à **h6**) et la méthode de superposition présentée dans la partie 4.4.2.2, une surface maximale accessible peut désormais être calculée afin d’établir un ordre de grandeur de la faisabilité théorique de l’oBHE sur une surface cible.

Rappelons que toutes les applications numériques proposées dans ce chapitre sont uniquement des illustrations des modèles établis, avec une paramétrisation reposant sur des valeurs issues de la littérature, lorsque disponibles.

### 4.4.3 Cas d'une surface rectangulaire (2D)

#### 4.4.3.1 Description du cas étudié

Cette partie traite le cas d'une surface cible rectangulaire  $\Sigma_3$  de dimensions  $L_x \times L_y$  définie telle que :

$$\Sigma_3 = \left\{ X = (x, y), x \in [x_0, x_{L_x}], y \in [y_0, y_{L_y}] \right\} \quad (4.25)$$

Avec  $x_{L_x} = x_0 + L_x$  et  $y_{L_y} = y_0 + L_y$  (voir Figure 4.19).

Comme présenté sur la Figure 4.19, la méthode globale proposée consiste à juxtaposer plusieurs trajectoires de balayage d'une bande de largeur  $a$  et de longueur  $L_x$ , cas déjà étudié dans la partie 4.4.2. Notons que l'abscisse de la trajectoire du disque focal est comprise entre  $-\frac{R}{2}$  et  $L_x + \frac{R}{2}$ , comme cela a été préconisé dans la partie 4.4.2.3. Remarquons également que les bandes sont alignées selon la longueur afin de limiter le nombre de demi-tours pendant lesquels la zone d'intérêt n'est pas traitée.

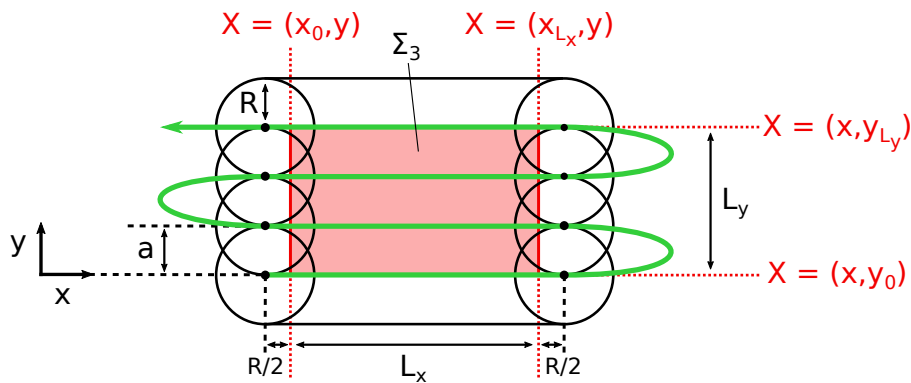


FIGURE 4.19 – Définition d'une trajectoire de balayage pour réaliser l'OBHE sur une surface cible  $\Sigma_3$ .

Pour respecter la contrainte de l'OBHE complète sur toute la surface  $\Sigma_3$ , la valeur de l'entraxe  $a$  sera égale au rayon du disque  $R$ . Le nombre d'allers-retours devra être suffisant pour couvrir entièrement  $\Sigma_3$ , même si le dernier passage dépasse la zone à traiter, ce qui est le cas lorsque  $L_y$  n'est pas un multiple de  $a$ . Un travail d'optimisation futur pourra être réalisé pour éviter les dépassements, en optimisant notamment l'entraxe  $a$  du dernier demi-tour de la trajectoire de balayage.

#### 4.4.3.2 Calcul de la trajectoire

De même que pour le cas de la ligne simple et de la bande de largeur  $R$ , le modèle de la vitesse permettra d'obtenir les positions successives du centre du disque focal, avec un décalage temporel additionnel  $\Delta T$  à chaque demi-tour. La Figure 4.20 résume la méthode de construction de la trajectoire complète. Dans l'optique de s'approcher de l'implémentation réelle sur le robot, une phase d'accélération est ajoutée avant le début de la trajectoire de balayage afin d'atteindre la vitesse initiale, depuis une vitesse nulle à l'origine. Cette phase se situe entre les points I et O. Après cette phase d'accélération, une première ligne droite est effectuée en suivant la décroissance de la vitesse déjà énoncée dans les parties précédentes, entre les points I et A. Puis une alternance de deux motifs permet de couvrir la surface cible bande par bande, en reliant les points A, B et C. Dans cette partie, on s'intéressera premièrement à la phase d'accélération, ou trajectoire I-O, puis un motif de trajectoire A-B-C sera détaillé afin de présenter la méthode de gestion du demi-tour.

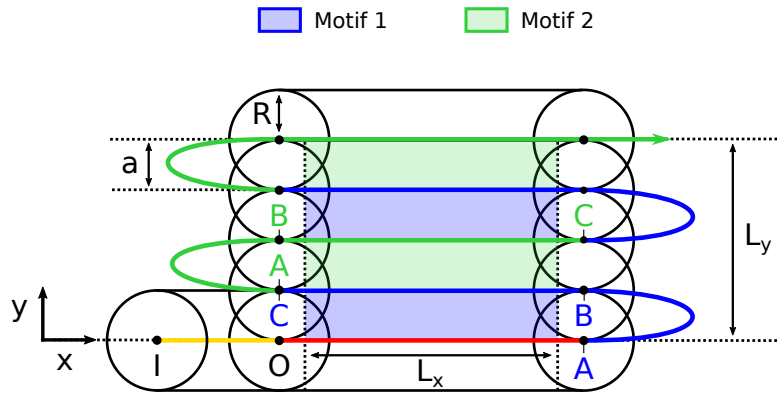


FIGURE 4.20 – Définition de la trajectoire de balayage d'une surface rectangulaire. Phase d'accélération (I-O), puis première ligne (I-A), puis alternance de motifs 1 et 2 (A-B-C), constitués chacun d'une phase de demi-tour (A-B) et d'une phase en ligne droite (BC), avec à chaque fois une alternance du sens de déplacement.

**Trajectoire I-O.** Comme déjà évoqué lors de la présentation de la trajectoire en ligne droite simple, il est nécessaire de prendre en compte la vitesse initiale du robot, qui est supposée nulle avant de commencer la trajectoire. Précisons ici que l'ensemble de l'étude est réalisée dans l'espace opérationnel (ou cartésien dans le cas considéré), et que la transposition sera ensuite effectuée vers le domaine articulaire grâce au MGI, lorsque la trajectoire sera entièrement définie.

La méthode suivie est détaillée dans l'Annexe A.11.

**Trajectoire A-B-C.** La trajectoire A-B-C est divisée entre la phase de demi-tour, de A vers B, et la phase en ligne droite, de B vers C, allant de droite à gauche pour le motif 1 et de gauche à droite pour le motif 2 (revoir Figure 4.20). La phase en ligne droite a été détaillée dans la partie précédente. Le problème du demi-tour sera abordé plus en détails.

La trajectoire permettant de réaliser le demi-tour est paramétrée par sa durée  $\Delta T$ , ainsi que par les vitesses requises aux points A et B, notées  $v_{CA}$  et  $v_{CB}$ , atteintes aux instants  $t_A$  et  $t_B$  respectivement (Figure 4.21). Ces paramètres, excepté  $\Delta T$ , sont déterminés par le modèle de décroissance des microbulles. Dans cette première approche présentée dans la thèse, la durée  $\Delta T$  est choisie constante pour tous les demi-tours de la trajectoire de balayage.  $\Delta T$  ne doit pas être trop élevée pour éviter de perdre trop de temps à faire demi-tour (la faisabilité du balayage de la surface en dépend), ni trop faible pour que le demi-tour soit réalisable avec les limitations d'accélération et de vitesse du robot.

Il est proposé que le demi-tour s'effectue de façon circulaire. Le robot doit relier A à B en suivant le demi-cercle de rayon  $\frac{R}{2}$  et de centre  $O_d$  (Figure 4.22).

La méthode est détaillée dans l'Annexe A.12.

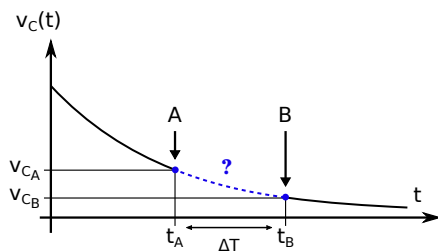


FIGURE 4.21 – La trajectoire de demi-tour doit permettre de partir d'une vitesse  $v_A$  pour arriver à une vitesse  $v_B$  en un temps  $\Delta T$ .

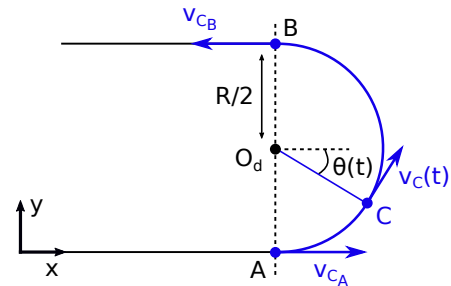


FIGURE 4.22 – Paramétrage linéaire et angulaire de la trajectoire de demi-tour, entre le point A et le point B.

### 4.4.3.3 Exemple de trajectoire

Les calculs précédents ont été appliqués à un cas particulier de surface cibles  $\Sigma_3$  de dimension  $L_x = 16$  mm et  $L_y = 16$  mm, soit une surface de  $2,56$  cm<sup>2</sup>, balayée en quatre demi-tours de  $\Delta T = 2$  s chacun (voir graphes de la Figure 4.23). La vitesse maximale linéaire sur les demi-tours a été fixée à  $v_{dmax} = 15$  mm · s<sup>-1</sup>. La valeur de la vitesse  $v_{dmax}$  a été choisie en vérifiant qu'elle était bien inférieure à la vitesse linéaire maximale du robot UR5, qui est de  $1$  ms<sup>-1</sup>.

Les paramètres liés aux aspects acoustiques de l'oBHE sont les suivants :  $p_{BHE} = 0,3$  MPa,  $t_{1/2} = 200$  s ( $\lambda \approx 288,5$  s),  $t_{lim} = 2\lambda \approx 577$  s,  $R = 4$  mm,  $c_0 = 100 \cdot 10^6$  bulles/mL, et  $\tau_0 = 10$  s.

La phase d'accélération initiale (point I vers point O) a été paramétrée par une durée d'accélération  $T_{acc}$  de 5 s.

L'instant où se termine la trajectoire de balayage est  $t_f \approx 180$  s, ce qui est bien inférieur à  $t_{lim}$ .

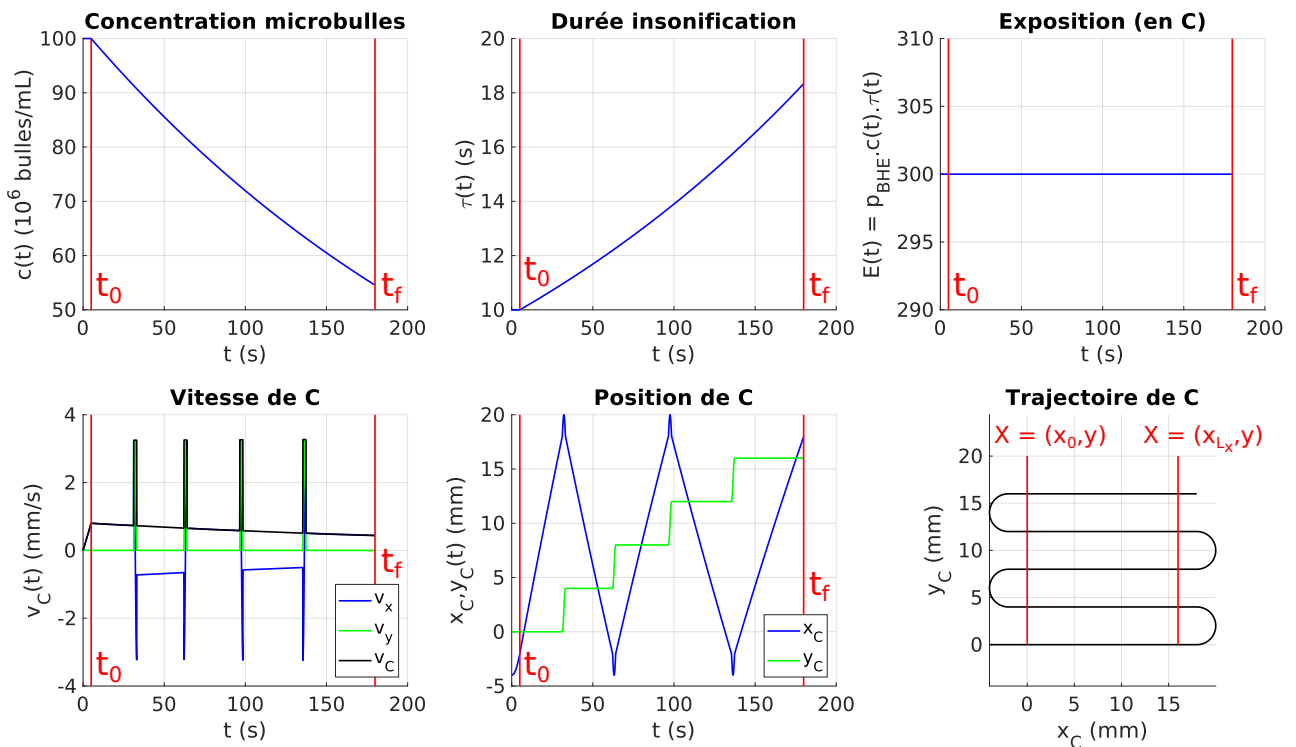


FIGURE 4.23 – Affichage des différentes grandeurs théoriques liées à la trajectoire de balayage d'une surface carrée de côté  $L_x = L_y = 16$  mm, avec une durée de demi-tour de  $\Delta T$  2 s.

Les Figures 4.24 et 4.25 présentent un agrandissement des courbes de position et de vitesse en  $x$  et en  $y$  lors du premier demi-tour de la trajectoire.

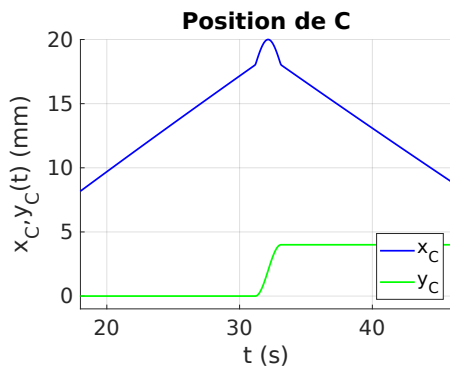


FIGURE 4.24 – Zoom sur les fonctions position  $x(t)$  et  $y(t)$  pour le premier demi-tour de la trajectoire de balayage étudiée.

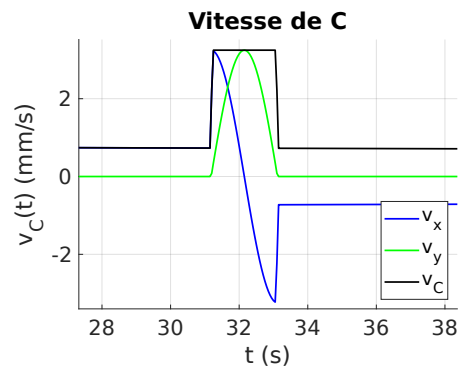


FIGURE 4.25 – Zoom sur les fonctions vitesse  $v_x(t)$ ,  $v_y(t)$  et la norme  $v(t)$  pour le premier demi-tour de la trajectoire de balayage étudiée.

Une version agrandie de la trajectoire de balayage est présentée sur la Figure 4.26, avec une fréquence d’affichage de 2 Hz. La diminution progressive de la vitesse en ligne droite est bien visible, en particulier entre la première et la dernière ligne. Les trajectoires de demi-tour sont nettement visibles à l’extérieur de la zone cible par le grand espacement entre les points, témoignant de la grande vitesse de déplacement du disque focale pour ces moments de la trajectoire. Rappelons en effet que l’objectif est de limiter la perte de temps hors de la zone à traiter.

Le disque focal étant représenté à chaque pas de temps, le niveau d’intensité de la couleur rouge traduit la durée d’exposition de la zone, par accumulation de l’effet de transparence. La Figure 4.26 permet donc indirectement de constater que la durée d’insonification augmente avec le temps.

Cette trajectoire théorique devra ensuite être implémentée sur le robot UR5 afin d’évaluer la faisabilité de la méthode, ainsi que l’erreur de positionnement.

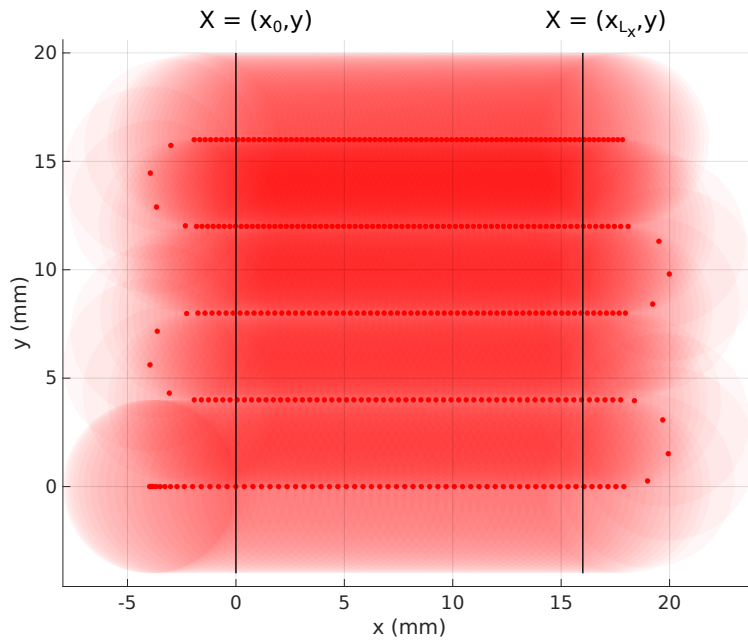


FIGURE 4.26 – Agrandissement de la trajectoire de balayage (chaque point est espacé de 0,5 s).

#### 4.4.3.4 Exemple de cartographie de l’exposition

Le résultat précédent a été utilisé pour réaliser la cartographie théorique de l’exposition perçue par la surface balayée. Pour cela, un rectangle défini par les intervalles  $[-8 \text{ mm}, 24 \text{ mm}]$  selon  $x$  et  $[-4 \text{ mm}, 20 \text{ mm}]$  selon  $y$ , a été discrétisé avec un pas de 0,05 mm, et la valeur de  $E(X(t))$  a été calculée pour chaque point. Le résultat est présenté sur la Figure 4.27, où est également délimitée la zone cible. La Figure 4.28 est la même cartographie avec un seuillage à 0,  $E_{BHE}$  et  $E_{max}$ , qui vaut  $1,7E_{BHE}$ , comme pour le cas du balayage de la zone cible  $\Sigma_2$  (bande  $L \times R$ ).

Il apparaît sur la carte seuillée que de très fines lignes de la surface cible n’atteignent théoriquement pas le seuil  $E_{BHE}$ , principalement pour des raisons d’effets de bord et de seuillage. Il pourra être considéré qu’en pratique, cet effet sera indétectable et la BHE sera bien ouverte complètement sur toute la zone cible.

Rappelons qu’il a été supposé que la phase d’accélération initiale n’est pas comptée comme temps écoulé pour la population de microbulles, dont l’apparition est supposée être synchronisée avec la fin de cette phase d’accélération, à l’instant  $t_0$ . Cette phase n’est pas donc pas visible sur les Figures 4.27 et 4.28. Comme il sera difficile de maintenir cette hypothèse en pratique, les Figures 4.29 et 4.30 présentent le même résultat de cartographie mais en considérant cette fois

le temps d'accélération comme un temps "perdu" pour l'utilisation des bulles, autrement dit,  $t_0$  coïncide avec la mise en mouvement du robot ( $t_i = t_0 + T_{acc}$ ). Il semble que cela induise une extension de la zone d'oBHE hors de la zone cible, ainsi qu'une légère augmentation de  $E_{max}$  qui devient égal à  $1,8E_{BHE}$ , principalement car la zone en bas à gauche gagne en exposition (la durée de la phase d'accélération est de  $T_{acc} = 5$  s). Cela sera également visible par une légère perte d'exposition tout au long du parcours, car la décroissance des microbulles aura commencé  $T_{acc}$  avant le début des insonifications.

Ces effets peuvent être considérés comme non déterminants pour l'application recherchée, car la durée d'accélération  $T_{acc}$  sera toujours choisie assez faible ( $\leq 5$  s).

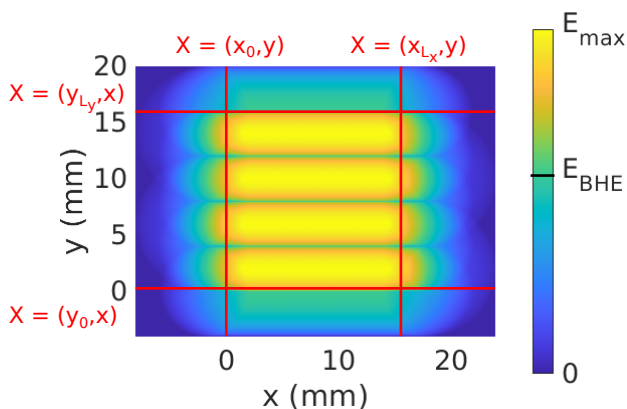


FIGURE 4.27 – Cartographie de l'exposition théorique  $E(X(t))$  pour la trajectoire de balayage de la surface  $\Sigma_3$  de dimensions  $L_x \times L_y = 2,56 \text{ cm}^2$ .

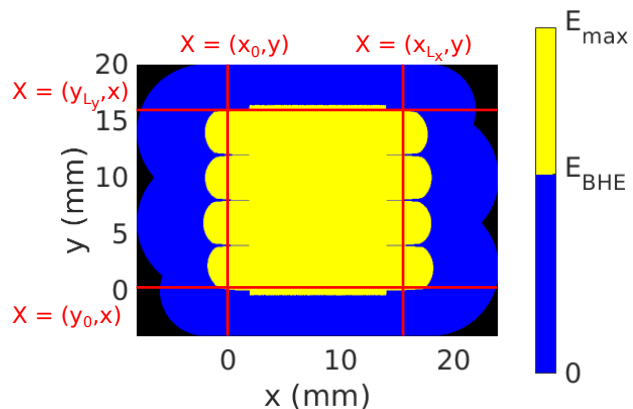


FIGURE 4.28 – Cartographie de l'exposition théorique  $E(X(t))$  pour la trajectoire de balayage de la surface  $\Sigma_3$  de dimensions  $L_x \times L_y = 2,56 \text{ cm}^2$ , avec un seuillage à 0 et  $E_{BHE}$ .

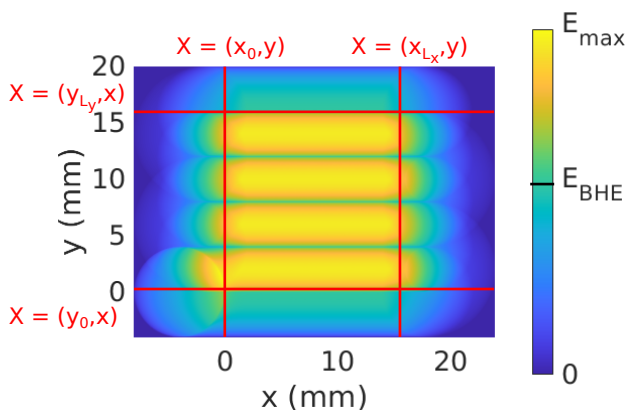


FIGURE 4.29 – Cartographie identique à celle de la Figure 4.27, avec prise en compte de la phase d'accélération ( $T_{acc} = 5$  s).

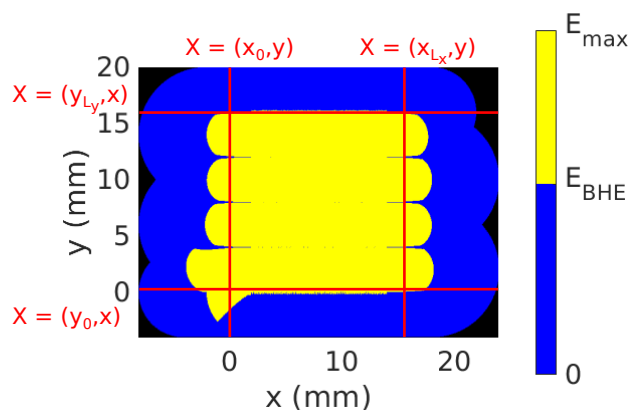


FIGURE 4.30 – Cartographie identique à celle de la Figure 4.28, avec prise en compte de la phase d'accélération ( $T_{acc} = 5$  s).

#### 4.4.3.5 Surface maximale théorique $S_{max}$

Dans cette partie, on s'intéresse à l'évaluation de la surface maximale  $S_{max}$  sur laquelle il serait théoriquement possible d'ouvrir la BHE de manière complète, en utilisant le modèle de trajectoire de balayage présenté précédemment, et ce dans des conditions particulières de paramétrage cinétique des microbulles.

La méthode suivie consiste à faire progresser une trajectoire de balayage jusqu'à atteindre l'instant  $t_{lim}$ , à partir duquel l'oBHE ne sera plus efficace. La surface balayée  $S_{max}$  est obtenue

en multipliant la surface d'une bande balayée ( $L_x \times a$ ), par le nombre de demi-tours qu'il a été possible de réaliser (à chaque demi-tour le temps s'incrémente de  $\Delta T$ ). Comme pour tous les exemples présentés jusqu'alors, nous poserons  $a = R$ . Notons que si la dernière bande est incomplète, la portion de bande balayée est comptée dans le calcul de  $S_{max}$ .

Les Figures 4.31 et 4.32 sont des exemples de résultats obtenus pour trois valeurs de  $L_x$  (en fixant  $\Delta T = 2$  s), et trois valeurs de  $\Delta T$  (en fixant  $L_x = 16$  mm), respectivement. La trajectoire s'arrête lorsqu'elle atteint le temps limite  $t_{lim}$ , symbolisé par la barre rouge horizontale. Les paramètres cinétiques utilisés sont les mêmes que ceux utilisés pour tous les résultats précédents, à savoir :  $t_{1/2} = 200$  s ( $\lambda \approx 288,5$  s),  $t_{lim} = 2\lambda \approx 577$  s,  $R = 4$  mm, et  $\tau_0 = 10$  s.

Les résultats des deux cas sont résumés dans les Tableaux 4.1 et 4.2.

$L_x$	10 mm	20 mm	30 mm
Demi-tours	14	8	5
$S_{max}$	5,21 cm <sup>2</sup>	5,83 cm <sup>2</sup>	5,93 cm <sup>2</sup>

TABLEAU 4.1 – Surface maximale d'oBHE pour trois valeurs de  $L_x$ , avec  $\Delta T$  fixé à 2 s.

$\Delta T$	0 s	2 s	5 s
Demi-tours	9	9	9
$S_{max}$	5,90 cm <sup>2</sup>	5,82 cm <sup>2</sup>	5,69 cm <sup>2</sup>

TABLEAU 4.2 – Surface maximale d'oBHE pour trois valeurs de  $\Delta T$ , avec  $L_x$  fixé à 16 mm.

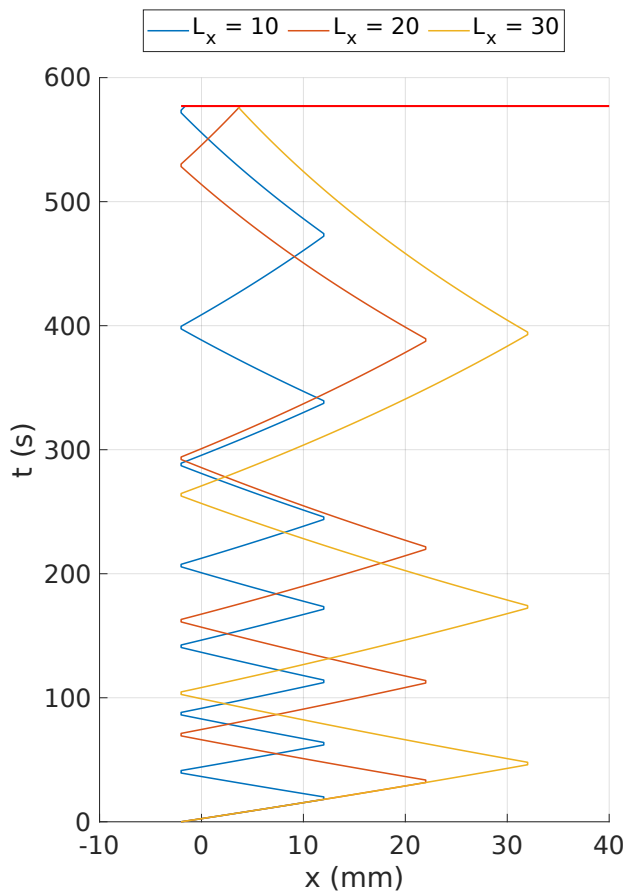


FIGURE 4.31 – Trajectoire de balayage appliquée de  $t_0$  à  $t_{lim}$ , pour trois valeurs de  $L_x$ , avec  $\Delta T$  fixé à 2 s.

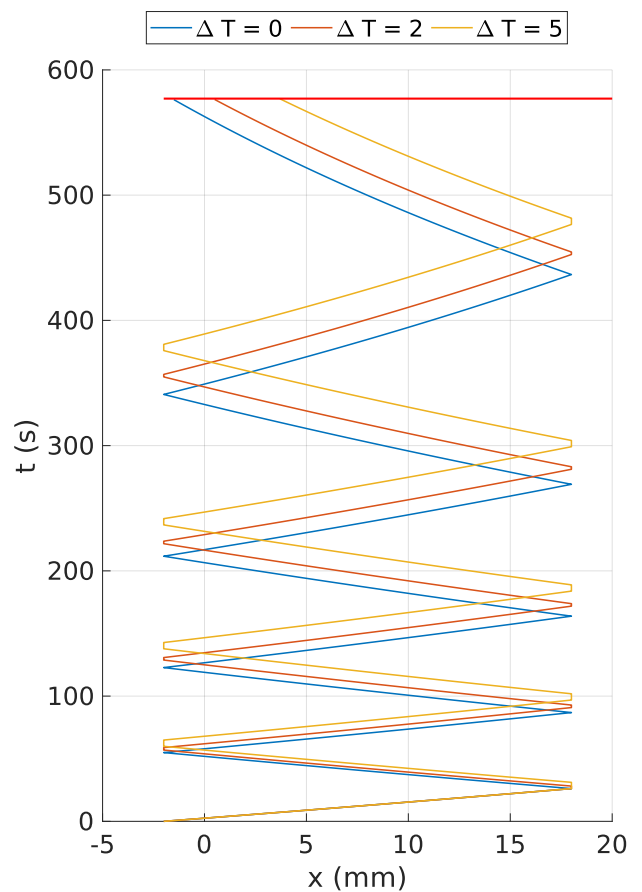


FIGURE 4.32 – Trajectoire de balayage appliquée de  $t_0$  à  $t_{lim}$ , pour trois valeurs de  $\Delta T$ , avec  $L_x$  fixé à 16 mm

Afin d'explorer les limites de la surface maximale qu'il serait possible de couvrir dans les conditions choisies, la Figure 4.33 est un résultat d'étude de l'influence des deux paramètres  $\Delta T$  et  $L_x$  sur la surface obtenue.

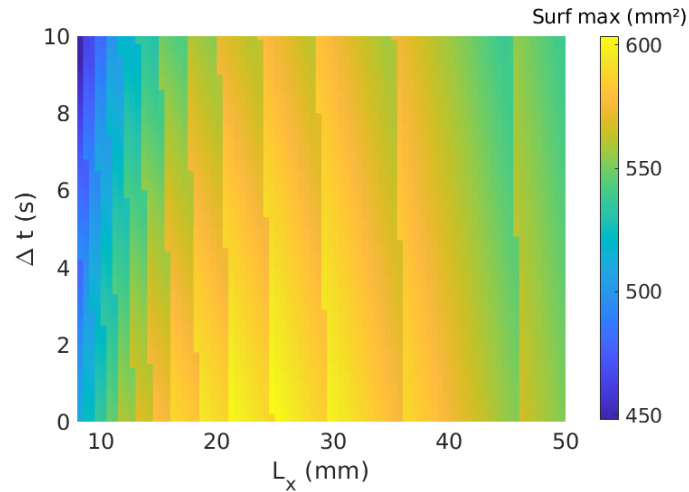


FIGURE 4.33 – Influence de  $\Delta T$  et  $L_x$  sur  $S_{max}$ .

#### 4.4.4 Discussion sur les trajectoires de balayage

Le calcul de la trajectoire de balayage a été présenté dans trois cas : celui d'une simple ligne de longueur  $L$ , celui d'une bande de longueur  $L$  et de largeur  $R$ , et enfin celui d'un rectangle de longueur  $L_x$  et de largeur  $L_y$ . Des exemples d'application numérique ont illustré la méthode développée, qui repose sur certaines hypothèses concernant les modèles physiques (revoir la partie 4.3.4 pour le résumé des hypothèses initiales). La partie 4.4.3.5 donne en particulier un ordre de grandeur de la surface maximale sur laquelle il serait possible d'ouvrir la BHE de façon complète, et celle-ci est d'environ  $6 \text{ cm}^2$ .

D'autres stratégies de balayage pourraient également être étudiées, en particulier dans le cas où la loi qui décrit l'exposition fait intervenir la concentration en microbulles avec une puissance  $\gamma$  plus grande que 1. Dans ce cas, la présence des microbulles jouant un rôle prépondérant dans l'oBHE, il serait plus intéressant d'effectuer un balayage très rapide (mais très efficace) de toute la zone cible une première fois lorsque leur concentration est élevée, avant de passer une deuxième fois plus lentement en adaptant la vitesse à la nouvelle concentration des microbulles. D'autre part, la longueur  $L_y$  n'étant pas nécessairement un multiple de l'entraxe  $a$ , pour éviter d'exposer inutilement en dehors de la zone cible, un ajustement de  $a$  devra être pensé de manière à optimiser la fin du balayage. Cette modification devra nécessairement être accompagnée du calcul d'une nouvelle vitesse de plateau pour la trajectoire de demi-tour.

Par ailleurs, si le balayage en serpentins est le plus simple à mettre en œuvre, ce n'est pas nécessairement le plus efficace en matière de recouvrement. Il serait intéressant de tester d'autres trajectoires de balayage, comme par exemple le balayage en spirales, qui aurait l'avantage de couvrir des formes arrondies, plus proches d'une zone cible réaliste. Cette solution permettrait également d'éviter de perdre du temps à faire des demi-tours.

Enfin, il semble qu'en reconsidérant l'hypothèse de la répartition de la pression au sein du disque focal (hypothèse **h3**), il soit possible de balayer des surfaces plus grandes. En effet, en reprenant la définition de l'exposition, si les pressions supérieures à  $p_{BHE}$  sont prises en compte (profil de répartition plus réaliste), il sera théoriquement possible de diminuer la durée d'exposition et donc d'appliquer des vitesses plus grandes.

Ces remarques serviront au travail d'amélioration de l'ensemble de la méthode présentée dans ce chapitre, pour laquelle les modèles utilisés sont simplifiés et doivent être affinés pour s'approcher au mieux de la réalité. Il est néanmoins important de réaliser une implémentation de cette première version de la méthode de balayage sur le robot réel afin d'en éprouver la faisabilité, avec une attention particulière pour la précision qu'il est possible d'atteindre. Ce dernier développement fait l'objet de la quatrième et dernière partie de ce chapitre.



## 4.5 Validation expérimentale

### 4.5.1 Objectifs

La validation expérimentale a pour objectif principal de vérifier la faisabilité des trajectoires de balayage présentées dans les parties précédentes. Plus précisément, les objectifs sont les suivants :

- vérifier qu'il est possible d'appliquer de telles vitesses et accélérations au robot UR5,
- évaluer l'erreur entre trajectoire réelle et calculée,
- de cartographier l'exposition finale obtenue afin de la comparer à celle pré-calculée.

### 4.5.2 Dispositif expérimental

#### 4.5.2.1 Principe

Comme déjà évoqué dans la partie 3.5.1.3 du chapitre 3, la validation expérimentale des méthodes développées pendant la thèse ne prend pas en compte le champ de pression réel, et vise plutôt à valider la méthode de façon géométrique et cinématique indépendamment des aspects acoustiques. Pour cette raison, le champ de pression acoustique sera simulé par un outil dont le déplacement pourra être suivi par un capteur.

Il a été choisi d'utiliser un capteur externe à l'ensemble du dispositif, et donc de ne pas utiliser la stéréo-caméra. Le capteur utilisé est un capteur de profil laser de modèle Gocator 2140 (LMI Technologies), principalement dédié à l'inspection de surface. Son espace de travail est un trapèze de hauteur 210 mm et de largeurs minimale de 90 mm (côté capteur) et maximale de 194 mm, avec une résolution de mesure de l'ordre de 0,01 mm.

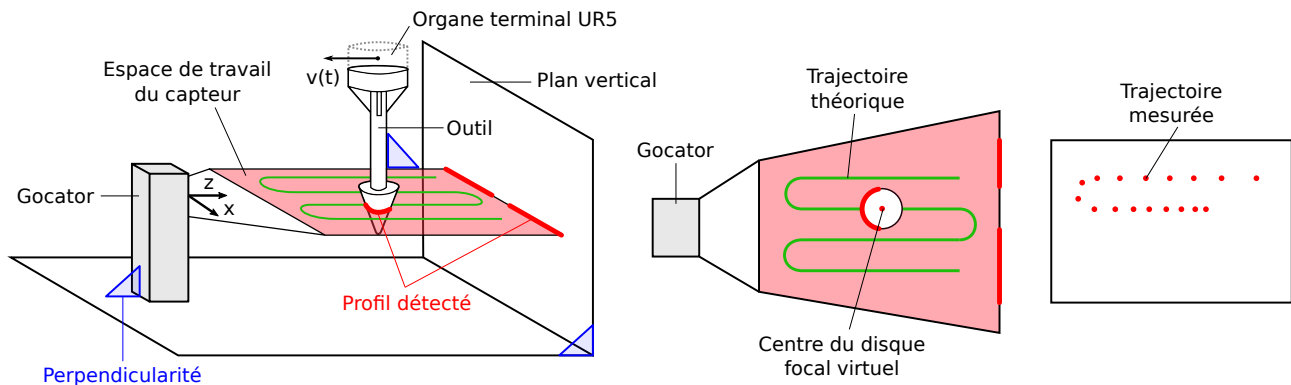


FIGURE 4.34 – Concept du dispositif expérimental.

Le capteur Gocator est positionné de sorte à visualiser la coupe d'un outil conique monté sur le bras robotique UR5 (voir Figure 4.34), par projection du faisceau laser sur un plan vertical. L'intérêt d'un tel outil conique est de pouvoir obtenir, à partir de la mesure laser de son profil, une portion de cercle, dont le centre sera assimilé à celui du disque focal. Les points du profil peuvent ensuite être exploités afin de déterminer la position du disque focal virtuel ainsi simulé. Le capteur acquiert des nuages de points, ou *profils*, tout au long de la trajectoire robotique, et la trajectoire réelle est finalement obtenue et comparée à la trajectoire théorique calculée.

Il sera important d'assurer la perpendicularité entre le plan de l'espace de travail du capteur et le plan de projection, d'une part, ainsi que la perpendicularité entre l'axe principal de l'outil et le plan du capteur, d'autre part. En effet, la trajectoire est définie dans le plan du capteur, et, pour détecter un cercle dans ce plan, l'axe principal du cône doit nécessairement être perpendiculaire à ce plan.

### 4.5.2.2 Montage

La Figure 4.35 présente les différents éléments du dispositif expérimental. L'outil conique permettant de simuler le disque focal a été conçu puis imprimé en 3D (technique de FDM). La texture lisse et peu réfléchissante est bien adaptée à une détection précise de son profil par le capteur Gocator. La perpendicularité entre le plan du capteur et le plan de projection est assurée grâce à l'assemblage d'éléments mécaniques de précision du fabricant Thorlabs (plaque noire sur la partie droite de la Figure 4.35), qui permettent de garantir le parallélisme entre la plaque et le capteur.

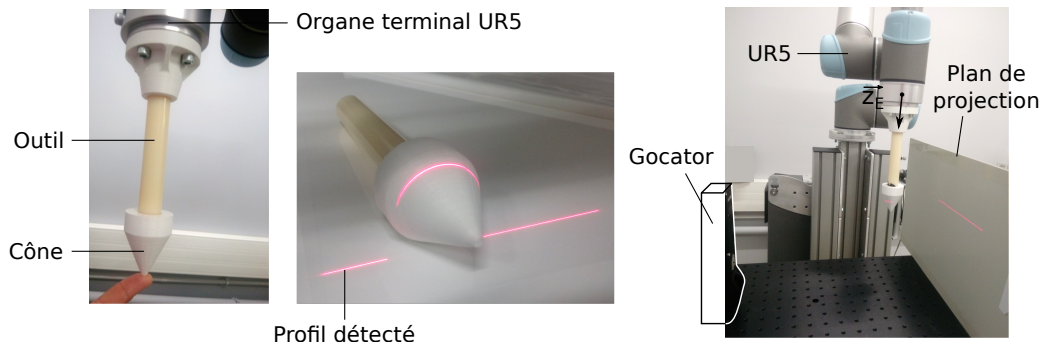


FIGURE 4.35 – Montage mis en place pour mesurer la trajectoire de balayage réalisée par le robot UR5.

En ce qui concerne la perpendicularité de l'axe principal de l'outil avec le plan du capteur, il sera supposé qu'elle est assurée en imposant à l'organe terminal une orientation telle que  $\vec{z}_E$  soit vertical vers le bas. Cette supposition peut être faite par le biais de deux hypothèses. La première est que l'axe principal du support du robot est lui-même vertical et perpendiculaire au sol. La seconde est que l'axe principal de l'outil est bien parallèle à  $\vec{z}_E$ . L'outil pointeur de NDI est utilisé (pointage de trois points) pour connaître l'orientation du plan de projection par rapport à la base du robot, qui est supposée être connue pour ces mesures.

### 4.5.2.3 Traitement automatique du profil

Le logiciel fourni par le fabricant du capteur Gocator intègre des fonctions de détection automatique de formes géométriques à partir des profils mesurés. Comme présenté sur la partie gauche de la Figure 4.36, cette fonctionnalité aide par exemple à estimer en temps réel la position 2D du centre d'un cercle, ainsi que son rayon. Seules ces données sont sauvegardées et la trajectoire réelle peut être reconstruite (voir l'exemple de la partie droite de la Figure 4.36).

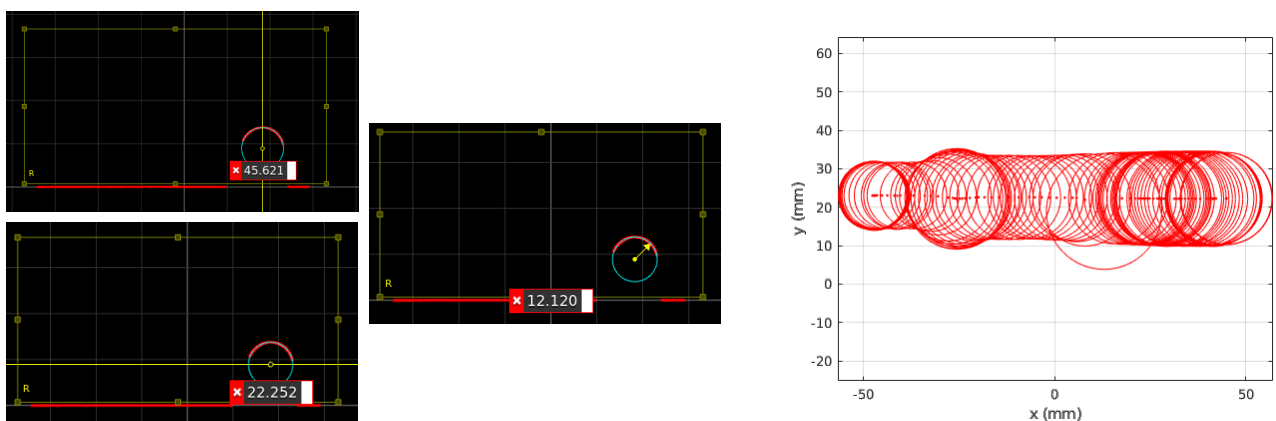


FIGURE 4.36 – À gauche : exemples de traitement temps réel du profil détecté, avec détection des coordonnées  $x_C$  et  $y_C$  du cercle ainsi que de son rayon  $R$ . À droite : exemple de résultat de trajectoire rectiligne avec vitesse et rayon variables (l'outil est déplacé à la main).

#### 4.5.2.4 Implémentation sur le robot UR5

La trajectoire théorique est cadencée à la fréquence du contrôleur du robot UR5, c'est-à-dire à 125 Hz, et envoyée point par point grâce au protocole de communication RTDE (Real Time Data Exchange) dédié aux robots d'Uniserval Robots, dont l'implémentation C++ est disponible dans la bibliothèque Robotics Library. Ce protocole de communication, qui repose sur la mise en commun de registres d'entrées (consigne articulaire, instruction de mise en route, etc.) et de sortie (horodatage du contrôleur, vitesse courante, etc.), permet également de connaître la trajectoire perçue par le robot lui-même, à l'erreur des codeurs près.

Pour rappel, le robot suit une phase d'accélération afin de débiter la trajectoire de balayage avec la vitesse souhaitée  $v_{C_0}$ , et la durée de cette phase est de  $T_{acc}$ . Il était alors supposé que les microbulles n'entamaient leur phase décroissance qu'une fois la durée  $T_{acc}$  écoulée, à l'instant  $t_0$ . En pratique, cela suppose de pouvoir synchroniser précisément le robot UR5 avec le capteur Gocator, qui devrait alors initier la prise de mesures à  $t_0$  seulement, de manière à n'étudier que la trajectoire concernée par la décroissance de concentration des microbulles. En effet, c'est cette trajectoire qui sera utilisée pour reconstruire la cartographie de l'exposition une fois la trajectoire de balayage terminée, comme cela a été montré dans la partie 4.4.3.4. Dans les exemples de cette partie, il était apparu que la prise en compte de la durée  $T_{acc}$  n'avait théoriquement pour conséquence qu'une légère sous-exposition globale le long de la trajectoire, et une légère sur-exposition au tout début de la trajectoire, hors de la zone cible.

Ainsi, bien qu'il sera utile à terme de développer le support logiciel de synchronisation du robot avec d'autres appareil de mesure (par exemple avec le système de suivi de la cavitation), ce développement n'a pas été apporté pendant la thèse. Dans les résultats qui seront présentés par la suite, une limitation à considérer sera donc que le capteur Gocator est recalé temporellement avec le contrôleur du robot de manière manuelle, car la prise de mesure est déclenchée manuellement.

### 4.5.3 Résultats

#### 4.5.3.1 Description du cas étudié

Le cas étudié est celui d'une zone cible de dimensions  $L_x = 12$  mm et  $L_y = 16$  mm, soit une surface de  $1,92$  cm<sup>2</sup>, balayée avec quatre demi-tours, de durée  $\Delta T = 2$  s chacun. On constate que  $L_x < L_y$ , ce qui n'est pas en accord avec la contrainte définie dans la partie 4.4.3.1. Les résultats présentés sont en effet issus des premières mesures, pour lesquelles cette contrainte n'était pas encore prise en compte. Cette considération n'aura cependant pas d'impact sur l'évaluation des objectifs de validation.

Hormis cette différence, les paramètres choisis sont exactement les mêmes que ceux de la partie 4.4.3.3. La vitesse maximale linéaire sur les demi-tours a été fixée à  $v_{d_{max}} = 15$  mm · s<sup>-1</sup>. Les paramètres liés aux aspects acoustiques de l'oBHE sont les suivants :  $p_{BHE} = 0,3$  MPa,  $t_{1/2} = 200$  s ( $\lambda \approx 288,5$  s),  $t_{lim} = 2\lambda \approx 577$  s,  $R = 4$  mm,  $c_0 = 100 \cdot 10^6$  bulles/mL, et  $\tau_0 = 10$  s.

La phase d'accélération initiale (point I vers point O) a été paramétrée par une durée d'accélération  $T_{acc}$  de 5 s.

L'instant auquel se termine la trajectoire de balayage est  $t_f = 138$  s, ce qui est bien inférieur à  $t_{lim}$ .

#### 4.5.3.2 Trajectoire mesurée sur le robot

Le protocole de communication RTDE donne notamment accès aux valeurs de la position de l'organe terminal dans le repère de la base du robot. Il sera supposé que cette position, en  $x$  et  $y$  sera la même que celle du centre du cône déplacé dans le champ du capteur. Dans un

premier temps, ces données, notées  $x_{RTDE}$  et  $y_{RTDE}$ , sont affichées pour évaluer la différence entre la trajectoire théorique, représentée par les valeurs de  $x_{plan}$  et  $y_{plan}$ , et la trajectoire réelle suivie par le robot (Figures 4.37 et 4.38).

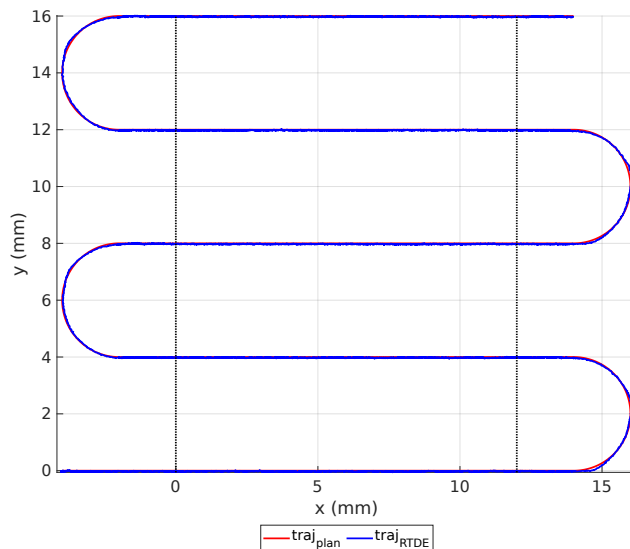


FIGURE 4.37 – Comparaison de la trajectoire théorique planifiée (en bleu) avec la trajectoire suivie par le robot, obtenue *via* le protocole de communication RTDE (en rouge).

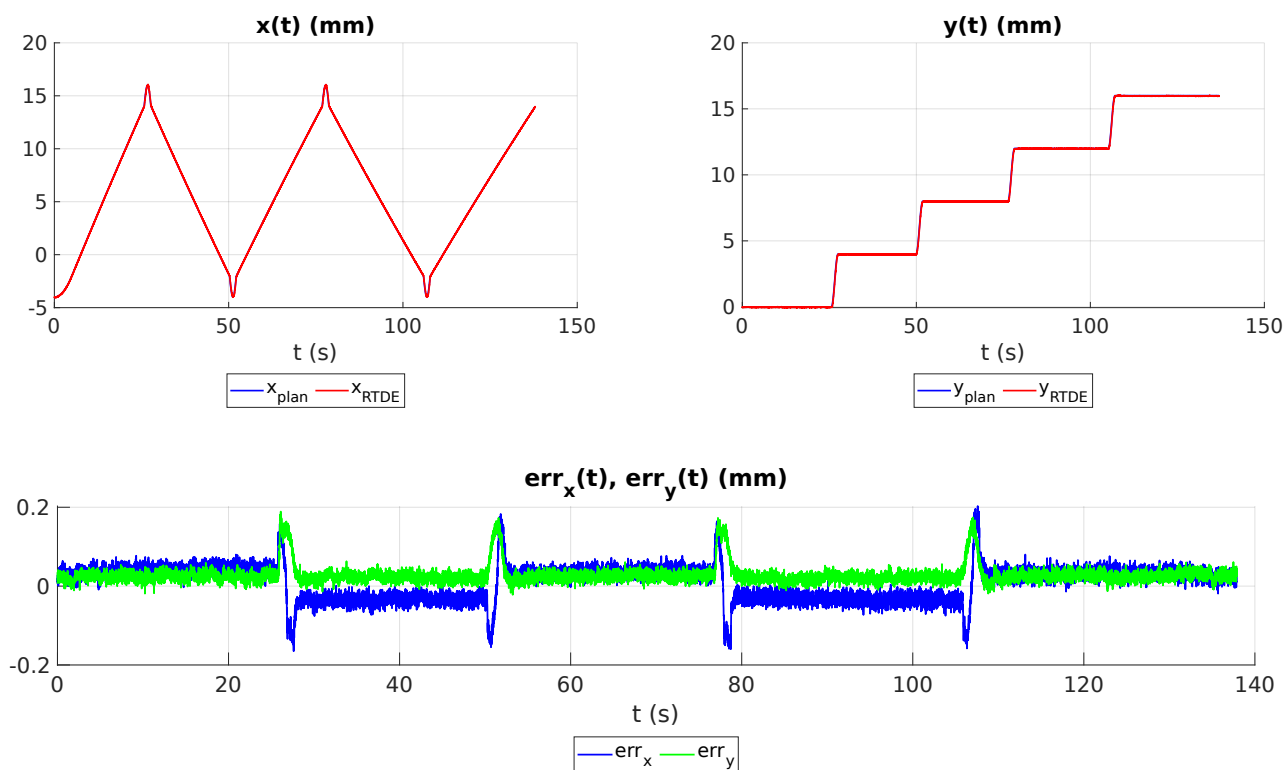


FIGURE 4.38 – Évaluation de l’erreur en position en  $x$  et  $y$  d’après les données de la trajectoire perçues par les codeurs du robot.

D’après les graphes de la Figure 4.38, L’erreur moyenne (en valeur absolue) est évaluée à 0,04 mm et 0,03 mm selon  $x$  et  $y$  respectivement (écarts-types 0,04 mm et 0,02 mm). En norme euclidienne, l’erreur moyenne est évaluée à 0,05 mm (écart-type 0,03 mm).

L’erreur résiduelle en position apparaît significativement plus grande sur les demi-tours, ce qui

est dû à la rupture de pente abrupte de l'accélération avec le segment de trajectoire précédent. Cette erreur pourra être réduite en affinant la définition de la trajectoire de demi-tour, en augmentant par exemple l'ordre des polynômes d'accélération, de vitesse et de position. En ce qui concerne le bruit observé sur les courbes d'erreur, il est vraisemblablement dû aux erreurs d'asservissement. De façon globale, ces résultats confirment la faisabilité pratique des trajectoires générées de façon théorique.

#### 4.5.3.3 Trajectoire mesurée avec le Gocator

Le capteur Gocator a été utilisé à une fréquence de 20 Hz, ce qui, étant données les faibles vitesses de déplacement sur les lignes droites, a été considéré comme suffisant pour distinguer l'évolution de la durée d'exposition de la surface balayée. Un recalage temporel manuel a été effectué sur les données du capteur afin de pouvoir les comparer aux données théoriques de la trajectoire. Les Figures 4.39, 4.40 et 4.41 présentent les résultats obtenus.

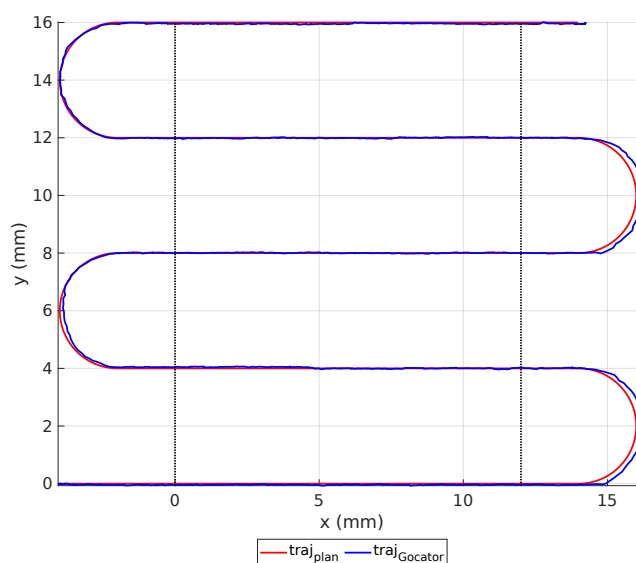


FIGURE 4.39 – Comparaison de la trajectoire théorique planifiée (en bleu) avec la trajectoire mesurée par le capteur Gocator, obtenue grâce à la détection automatique de cercle (en rouge).

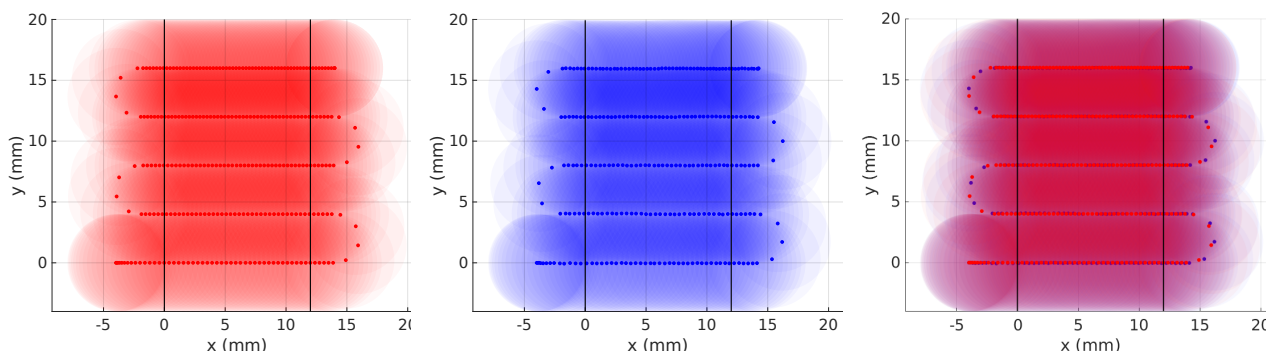


FIGURE 4.40 – Agrandissement de la trajectoire de balayage théorique (rouge), mesurée avec le Gocator (bleu), et superposition des deux (à droite). Chaque point est espacé de 0,5 s.

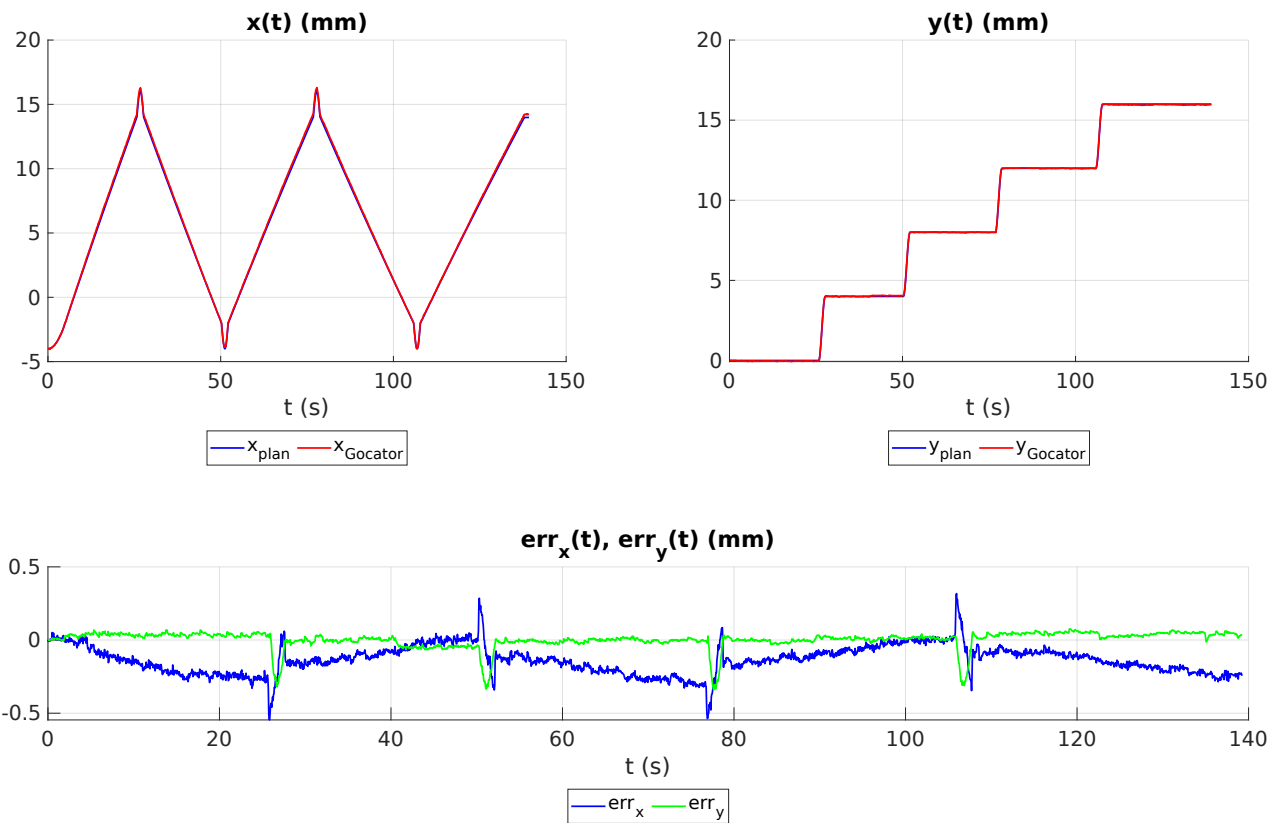


FIGURE 4.41 – Évaluation de l’erreur en position pour les données de la trajectoire perçues par le capteur Gocator.

L’erreur moyenne (en valeur absolue) est évaluée à 0,14 mm et 0,03 mm selon  $x$  et  $y$  respectivement (écarts-types 0,1 mm et 0,06 mm). En norme euclidienne, l’erreur moyenne est évaluée à 0,15 mm (écart-type 0,09 mm).

L’erreur résiduelle observée peut provenir d’une imprécision de détection du cercle, qui peut d’ailleurs être accentuée dans le cas où l’axe principal de l’outil conique n’est pas parfaitement perpendiculaire au plan du capteur. Dans ce cas, la coupe de l’outil est plutôt elliptique, et la fonction de détection de cercle peut être moins efficace.

De manière générale, l’erreur obtenue est satisfaisante en regard de la taille du disque focal, qui est environ 50 fois plus grande (diamètre de 8 mm, erreur de 0,15 mm).

#### 4.5.3.4 Estimation de l’exposition

Les Figures 4.42 et 4.43 sont le résultat de la cartographie de l’exposition  $E(X(t))$  pour la trajectoire de balayage théorique et mesurée par le Gocator, respectivement. Pour rappel, comme le recalage temporel a été effectué manuellement, la phase d’accélération initiale a été considérée comme débutant à l’instant  $t_0$ , où la concentration des microbulles débute sa décroissance (revoir partie 4.5.2.4 pour les explications)

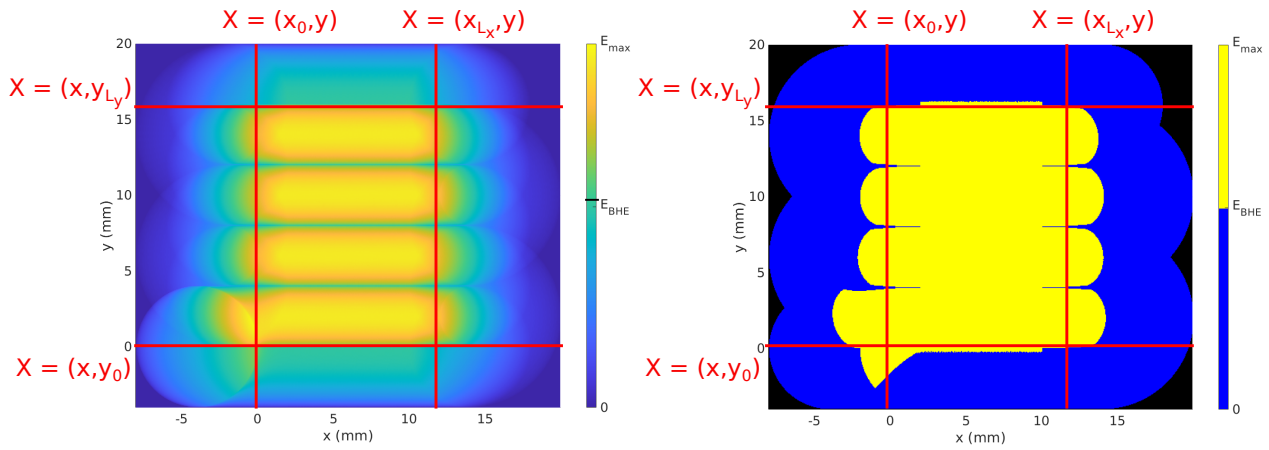


FIGURE 4.42 – Cartographie de l'exposition simulée  $E(X(t))$  pour la trajectoire théorique de balayage de la surface de dimensions  $L_x \times L_y = 1,92 \text{ cm}^2$ . Seuillage à 0,  $E_{BHE}$  et  $E_{max}$  sur la carte de droite.

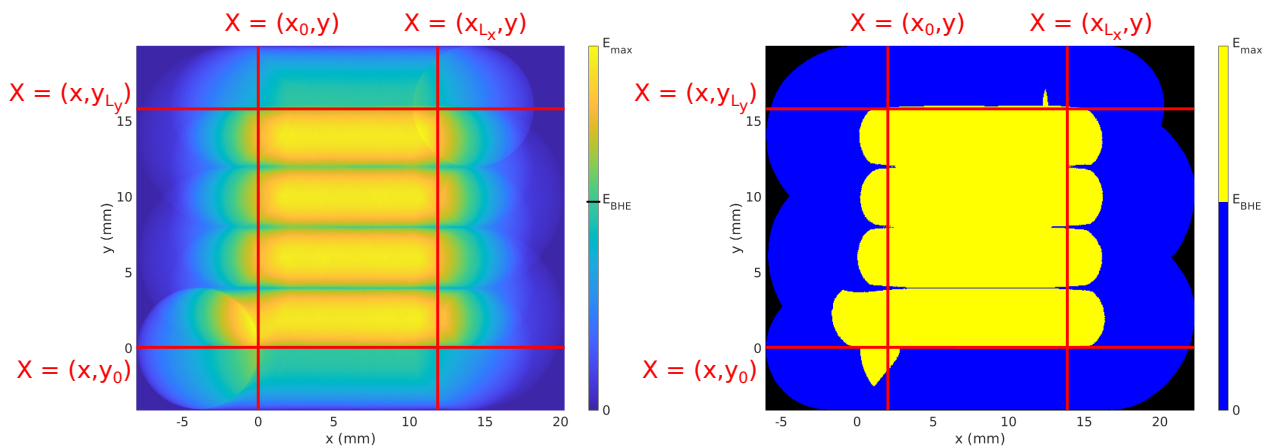


FIGURE 4.43 – Cartographie de l'exposition théorique  $E(X(t))$  pour la trajectoire expérimentalement mesurée avec le Gocator, pour couvrir une surface de dimensions  $L_x \times L_y = 1,92 \text{ cm}^2$ . Seuillage à 0,  $E_{BHE}$  et  $E_{max}$  sur la carte de droite.

Les cartes non seuillées, situées à gauche, ne permettent pas de discriminer le résultat théorique du résultat expérimental. Pour l'exposition théorique, l'exposition maximale atteinte  $E_{max}$  est de  $1.8E_{BHE}$ , alors que pour l'exposition obtenue avec la trajectoire expérimentale,  $E_{max}$  vaut  $1.75E_{BHE}$ . Cette différence provient certainement d'un léger retard de la trajectoire mesurée par le capteur Gocator, qui peut s'observer sur la courbe de l'erreur en position de la Figure 4.41. Le seuil  $E_{BHE}$  est néanmoins atteint sur toute la zone  $\Sigma_3$ , les très fines zones avec une exposition inférieure pouvant être attribuées à des effets de seuillage.

Ainsi, l'ensemble de la méthode est faisable d'un point de vue robotique, et valide, dans les conditions expérimentales proposées, la stratégie de balayage pour une oBHE complète sur une zone cible donnée.

## 4.6 Conclusion du chapitre 4

Les développements présentés dans ce dernier chapitre répondent au besoin de mettre au point une méthode rendant possible l'oBHE sur une zone cible dont la taille serait supérieure aux dimensions de la tache focale. En effet, lorsqu'une zone cible de quelques  $\text{cm}^3$  est définie pour réaliser une oBHE, comme par exemple un volume péri-tumoral, l'ensemble du volume doit avoir été insonifié suffisamment (durée d'exposition et champ de pression), mais il est primordial que la concentration en microbulles soit également suffisante pour que l'ensemble du volume atteigne un niveau d'oBHE suffisant.

La méthode proposée met en avant l'intérêt de la robotique pour traiter cette problématique, qui peut être étudiée en formalisant le problème en termes de trajectoire contrainte par des grandeurs cinétiques. De nombreux aspects acoustiques sont à considérer pour générer une trajectoire adaptée. De façon générale, l'approche proposée, qui repose sur des hypothèses et approximations concernant ces aspects physiques, vise à établir un premier modèle très simple, le plus paramétrable possible, afin d'évaluer rapidement sa faisabilité avant de complexifier progressivement l'analyse du problème. Il sera tout de même possible de retenir que, sous ces hypothèses effectuées, il est théoriquement faisable d'ouvrir la BHE de façon complète sur des surfaces de l'ordre de quelques  $\text{cm}^2$ . En mettant en place une stratégie de repositionnement de la tache focale, ou en prenant simplement en compte le champ de pression total de l'ellipsoïde, la transposition de la méthode d'une surface vers un volume d'oBHE de quelques  $\text{cm}^3$  semble faisable.

Un protocole de validation expérimental a été mis en place afin de vérifier la faisabilité robotique de la trajectoire, et les mesures obtenues ont permis d'estimer une précision de l'ordre du dixième de millimètre. Ce résultat a été considéré comme satisfaisant comparé à la taille du disque focal simulé, et compte tenu de l'application spécifique d'oBHE.

Pour affiner le modèle, plusieurs aspects, évoqués tout au long de ce chapitre, peuvent être traités. Il s'agit par exemple de prendre en compte le profil réel du champ de pression (qui permettra d'augmenter la vitesse de balayage), ou encore de reconsidérer l'expression de l'exposition  $E$  dont les exposants  $\gamma$  et  $\beta$  sont certainement différents de 1. Intégrer ces considérations au modèle requiert d'appréhender plus en détails l'aspect acoustique de l'oBHE, et notamment de vérifier la validité de chacune des hypothèses par des moyens expérimentaux.

En ce qui concerne la transposition de l'approche 2D vers une approche 3D, il peut d'abord être envisagé de considérer le champ de pression du volume complet de l'ellipsoïde de la tache focale, auquel serait appliqué la trajectoire 2D. L'oBHE serait ainsi réalisée sur une couche dont l'épaisseur est la longueur de la tache focale. Le volume serait alors une concaténation de couches balayées successivement. Une autre perspective plus approfondie peut consister à traiter le problème directement en 3D. La trajectoire serait elle-même définie en 3D de manière à épouser au mieux le volume cible. Cette étude plus aboutie permettrait de cibler des volumes quelconques, mais nécessite une nouvelle formalisation du problème de génération de la trajectoire de balayage.





# Conclusions et perspectives de la thèse

---

La thèse qui a fait l'objet de ce document est née du constat des limitations des dispositifs cliniques existants pour ouvrir la BHE grâce à la technique des UF. Ces limitations concernent principalement le volume des zones cibles sur lequel il est possible d'ouvrir la BHE, ainsi que la localisation des zones cibles dans le cerveau, bien souvent contrainte par les choix de conception du transducteur, de son système de positionnement et du système de couplage acoustique. Les travaux présentés mettent à profit les avantages de la robotique pour élargir à la fois le volume des zones cibles et l'espace cérébral accessible. En effet, l'utilisation d'un bras robotique, en particulier dans le cas où il est couplé à un système de neuronavigation, permet de planifier l'insonification de cibles situées à différents endroits du cerveau, puis d'automatiser son positionnement avec une répétabilité intéressante. La planification de trajectoires complexes adaptées à la cinétique de décroissance des microbulles injectées dans la circulation sanguine est un autre apport majeur permettant d'envisager des insonifications sur des zones cibles de grande taille.

La première problématique traitée a consisté à concevoir le système couplage acoustique dont l'architecture doit permettre l'insonification d'un espace cérébral le plus grand possible. La démarche de conception a notamment intégré des contraintes d'encombrement du transducteur et de faisabilité acoustique des insonifications. Le résultat obtenu est un compromis entre un volume d'eau raisonnable et une accessibilité considérée suffisante pour un premier prototype, la principale limitation à l'accessibilité étant la contrainte de collision entre la cuve et le volume du transducteur.

Il est important de noter que résultat obtenu aurait été différent avec un transducteur aux capacités de steering électronique différentes, le positionnement du transducteur dépendant notamment des longueurs focales minimales et maximales. De même, la valeur des seuils choisis influence directement les dimensions finales de la cuve.

D'autres architectures plus complexes, nécessitant par exemple un volume d'eau moindre, n'ont pas été explorées en détails pendant la thèse, mais pourront faire l'objet de développements futurs.

La deuxième problématique abordée résulte du besoin de vérifier la faisabilité de l'insonification d'une cible avec le dispositif robotique combiné à l'utilisation de la cuve comme système de couplage. Des contraintes d'ordre à la fois acoustique et robotique ont été définies de la façon la plus paramétrable possible afin d'évaluer l'accessibilité à une cible dans des conditions données. Les résultats sont encore une fois dépendants du modèle de transducteur conçu pour le projet, et les résultats d'accessibilité obtenus seraient différents avec un modèle différent. L'avantage d'avoir développé la méthode de planification de façon paramétrable est de pouvoir justement voir l'impact d'un changement de matériel sur la faisabilité des insonifications. Le paramétrage du planificateur a été établi en s'appuyant sur les discussions avec le partenaire

Neurospin et le partenaire clinique de l'INSERM de Grenoble. Il reste néanmoins à confirmer certains aspects acoustiques de manière expérimentale, comme l'impact de l'inclinaison du transducteur sur la défocalisation du faisceau acoustique, ou encore la taille réelle de la tache focale une fois la barrière osseuse traversée.

Le positionnement du robot sur une cible planifiée a été réalisé après la mise en place d'une méthode de recalage au moyen d'outils de tracking optique. Cette implémentation, réalisée en simulant la tache focale par un outil palpable, a permis d'établir une première preuve de faisabilité de l'exécution d'un plan d'insonification préalablement calculé en simulation. Pour se rapprocher d'une intégration clinique de la solution proposée, plusieurs modifications pourront être apportées.

Premièrement, le dispositif expérimental était divisé en deux blocs cinématiques distincts, le robot (fixe) et la cuve (mobile par rapport au robot). Dans une perspective d'installation en environnement hospitalier, les deux blocs pourront être mécaniquement liés à un bâti commun, afin de faciliter le travail du recalage. Ce dernier ne sera donc effectué qu'une seule fois au moment de l'installation.

Ensuite, le recalage de la tête du patient sera nécessairement différent de celui testé pendant la thèse, la surface d'un crâne réel ne disposant pas d'une dizaine de points remarquables qu'il serait possible de pointer. Il est prévu d'implémenter une autre méthode numérique, appelée Iterative Closest Point (ICP). L'ICP repose sur l'échantillonnage d'un grand nuage de points à la surface du crâne associé à un nuage de points théorique lié aux images IRM.

D'autre part, tout au long du travail présenté dans ce document, il a été considéré que la tête était fixe au sein de la cuve. En pratique, il pourra être nécessaire de s'assurer de connaître, à tout moment de procédure, la pose de la tête du patient dans le repère de référence de la scène, et pas seulement une seule fois lors de son installation. En pratique, cela implique de lier un marqueur optique au crâne du patient, de manière à ce qu'il soit visible tout au long de la trajectoire.

Enfin, un travail de conception mécanique sera à réaliser pour proposer des porte-sondes adaptés à différents cas d'utilisation. Le planificateur intégrera les différents modèles dans les tests des plans d'insonification, et indiquera, lors de l'affichage des différentes propositions de solution, l'installation requise.

La troisième problématique étudiée pendant la thèse a montré l'intérêt principal d'utiliser un robot pour application de l'oBHE par UF, à savoir l'implémentation de trajectoires complexes, difficiles à réaliser avec précision de façon manuelle. Les résultats présentés ont confirmé la faisabilité de l'oBHE sur une surface cible donnée, avec en particulier, sous certaines hypothèses, la possibilité d'atteindre le seuil d'oBHE sur une surface de l'ordre de quelques  $\text{cm}^2$ , pour un seul bolus de microbulles. Des cas d'utilisation du générateur de trajectoires ont été testés en pratique sur le robot UR5 grâce à la mise en place d'un montage expérimental. Les résultats obtenus ont validé la faisabilité robotique de la méthode de balayage proposée.

Les hypothèses posées lors de la formalisation du problème sont à affiner en fonction des résultats de nouvelles recherches menées sur différents points. Un premier point concerne la cinétique de décroissance de la concentration des microbulles dans le sang, depuis l'injection du bolus jusqu'à leur disparition complète. Des études approfondies mettant en jeu l'analyse de solutions de microbulles réelles dans des conditions expérimentales permettraient d'affiner la loi de décroissance, jusqu'alors assimilée à une exponentielle simple. Un autre point essentiel est l'influence respective de la pression, de la durée d'insonification et de la concentration des microbulles sur l'exposition, dont la définition devra être étayée par des mesures acoustiques. De façon générale, il faudra avoir les moyens expérimentaux de vérifier la correspondance entre une cartographie de l'exposition calculée pour une trajectoire de balayage donnée, et une quantification de l'oBHE correspondant à cette même trajectoire.

Pour conclure sur ce travail de thèse, situé au croisement des domaines des ultrasons thérapeutiques et de la robotique médicale, malgré les limites soulignées et l'aspect préliminaire des différents résultats, traiter ce sujet semble essentiel afin de rendre la méthode d'oBHE utilisable en clinique. En effet, la grande majorité des pathologies concernée requiert de traiter un volume et non un point.



# Annexes

---

# Sommaire des annexes

---

A.1	Résultats d'accessibilité sans contrainte de cuve (chapitre 2)	159
A.2	Configurations robotiques du Modèle Géométrique Inverse de l'UR5 (chapitre 3)	160
A.3	Installations $\mathcal{I}_1$ à $\mathcal{I}_{16}$ (chapitre 3)	161
A.4	Calcul de l'orientation du transducteur avec $\vec{y}_T$ vertical vers le haut (chapitre 3)	162
A.5	Implémentation d'une méthode d'intégration de paramètres géométriques calibrés pour le robot UR5 (chapitre 3)	164
A.6	Taille de la tache focale en fonction du steering électronique (chapitre 3)	167
A.7	Résultats d'accessibilité pour 66 cibles (chapitre 3)	168
A.8	Cartes de faisabilité cible 12 (chapitre 3)	170
A.9	Cartes de faisabilité cible 1 (chapitre 3)	171
A.10	Cibles utilisées pour la validation (chapitre 3)	172
A.11	Trajectoire d'accélération entre les points I et O (chapitre 4)	173
A.12	Trajectoire de demi-tour entre les points A et B (chapitre 4)	174
A.13	Calcul de la faisabilité d'une trajectoire trapézoïdale (chapitre 4)	176

## A.1 Résultats d'accessibilité sans contrainte de cuve (chapitre 2)

Paramétrage :

- $f_{min} = 80$  mm
- $f_{max} = 140$  mm
- $L_{min} = 19,6$  mm
- $L_{max} = 52,6$  mm
- $d_{min} = 10$  mm
- $d_{max} = 141,6$  mm
- $g_{min} = 10$  mm
- $g_{max} = 45,5$  mm
- $\alpha_{max} = 20^\circ$

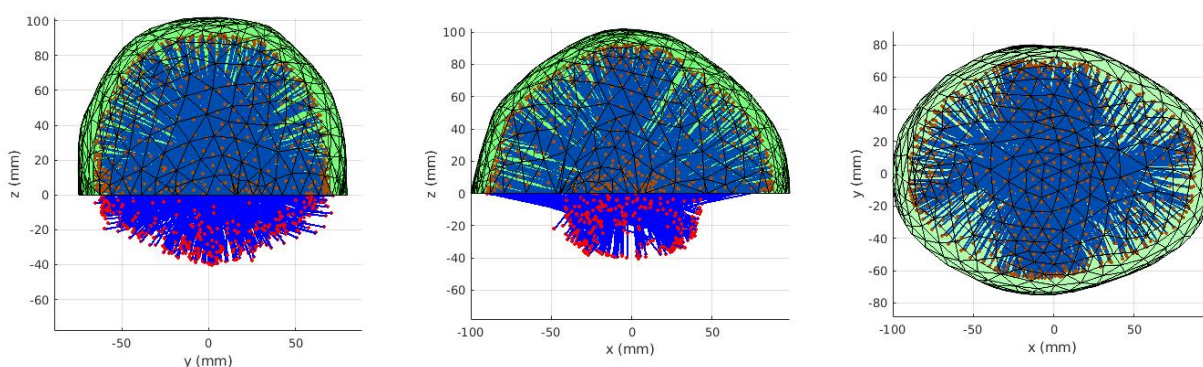


FIGURE A.1 – Résultat d'accessibilité au cerveau avec le paramétrage proposé, **sans limite de cuve**. Une paire de points rouges ( $P_{min}$  et  $P_{max}$ ) ainsi que le segment qui les relie (en bleu) sont affichés pour chaque facette verte. Une facette verte représente une pose de transducteur faisable (ici 100 % le sont car aucune contrainte de limite de fond n'est ajoutée).

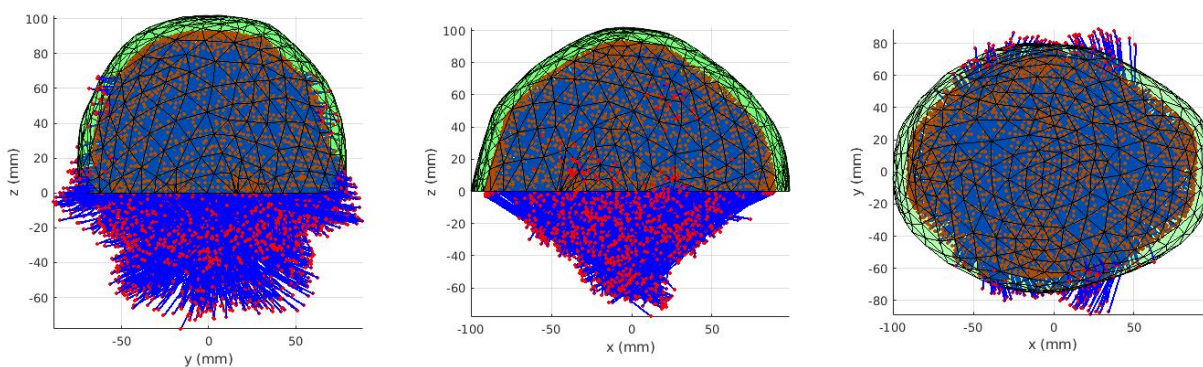


FIGURE A.2 – Résultat d'accessibilité **étendue** au cerveau avec le paramétrage proposé, **sans limite de cuve**. Au moins une paire de points rouges ( $P_{min}$  et  $P_{max}$ ) ainsi que le segment qui les relie (en bleu) sont affichés pour chaque facette verte. Une facette verte représente une pose de transducteur faisable (ici 100 % le sont car aucune contrainte de limite de fond n'est ajoutée).



## A.2 Configurations robotiques du Modèle Géométrique Inverse de l'UR5 (chapitre 3)

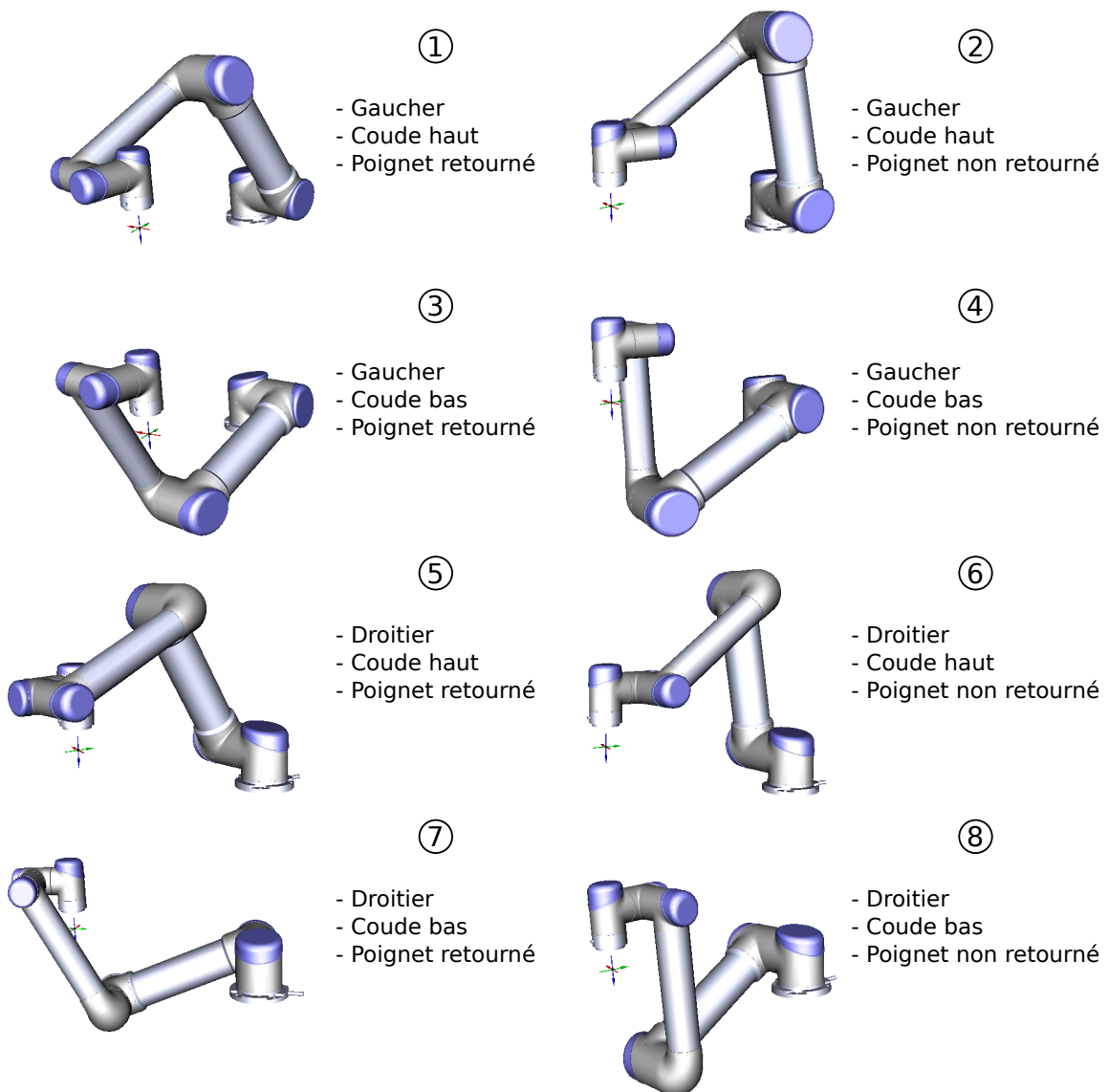


FIGURE A.3 – Huit configurations robotiques sont théoriquement possibles pour une même pose de l'organe terminal, lors du calcul du Modèle Inverse Géométrique (calcul repris d'après [30]). Le premier axe peut être en configuration "gaucher" ou "droitier", le deuxième axe peut être en configuration "coude vers le haut" ou "coude vers le bas", et les trois derniers axes, qui constituent le poignet, peuvent être en configuration "poignet retourné" ou "poignet non retourné".

### A.3 Installations $\mathcal{I}_1$ à $\mathcal{I}_{16}$ (chapitre 3)

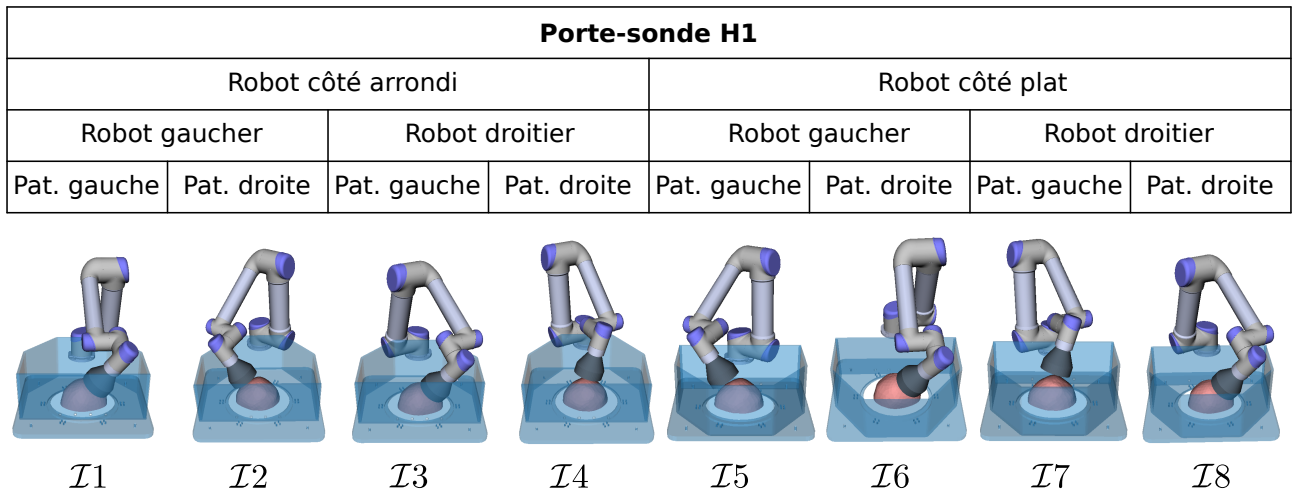


FIGURE A.4 – Installations  $\mathcal{I}_1$  à  $\mathcal{I}_8$ .

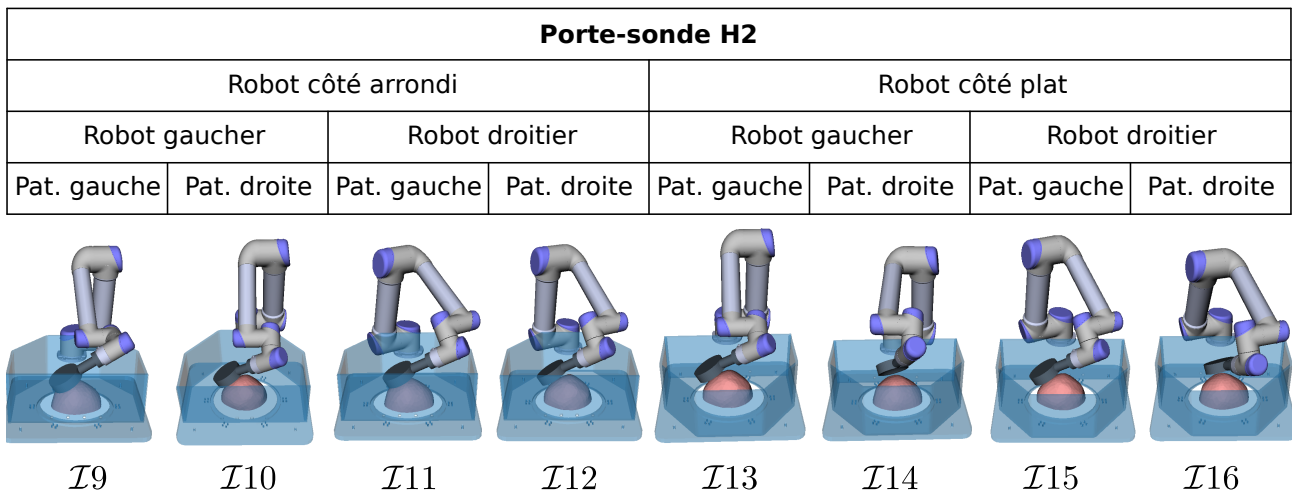


FIGURE A.5 – Installations  $\mathcal{I}_9$  à  $\mathcal{I}_{16}$ .

## A.4 Calcul de l'orientation du transducteur avec $\vec{y}_T$ vertical vers le haut (chapitre 3)

L'objectif de ce calcul est de contraindre l'orientation du transducteur, en particulier lorsque celui-ci est monté sur un porte-sonde de type  $H_2$ , c'est-à-dire avec une rotation de  $-90^\circ$  appliquée au repère de l'organe terminal selon l'axe  $\vec{x}_E$  (Figure A.6, l'axe  $\vec{x}_e$ , égal à  $\vec{x}_T$ , est orienté vers l'arrière).

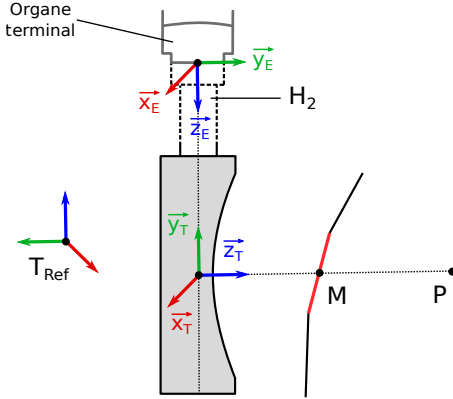


FIGURE A.6 – Définition du repère associé au transducteur pour le porte-sonde  $H_2$ .

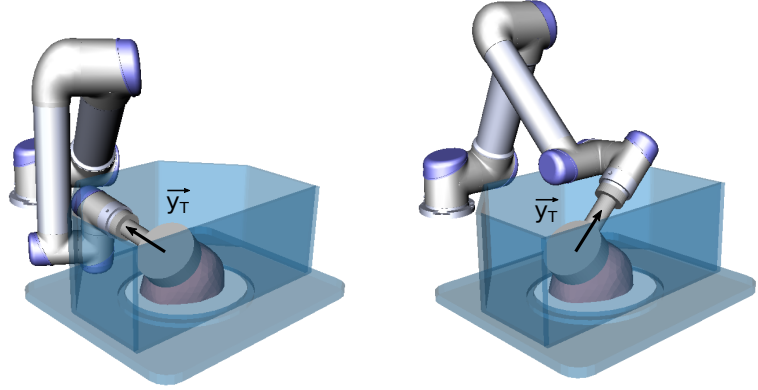


FIGURE A.7 – À gauche :  $\vec{y}_T$  a une orientation quelconque. À droite :  $\vec{y}_T$  est orienté le plus verticalement possible, évitant ainsi la collision robot-cuve.

Plus précisément, le vecteur  $\vec{y}_T$  doit être calculé de sorte à orienter l'axe du porte-sonde  $H_2$  le plus verticalement possible et vers le haut, par rapport à un repère de référence  $T_{Ref}$ . Les prochains paragraphes détaillent la méthode implémentée dans le cadre de cette thèse.

Il est supposé que le vecteur  $\vec{z}_T$  est connu, car déjà calculé grâce à la position relative de la cible  $P$  avec le centre de la facette  $M$ .

Les coordonnées des vecteurs  $\vec{x}_T$ ,  $\vec{y}_T$  et  $\vec{z}_T$  sont définies comme suit :

$$\vec{x}_T = \begin{bmatrix} a_X \\ b_X \\ c_X \end{bmatrix}, \quad \vec{y}_T = \begin{bmatrix} a_Y \\ b_Y \\ c_Y \end{bmatrix}, \quad \vec{z}_T = \begin{bmatrix} a_Z \\ b_Z \\ c_Z \end{bmatrix}$$

L'objectif est de calculer les coefficients  $a_Y$ ,  $b_Y$ ,  $c_Y$ ,  $a_X$ ,  $b_X$  et  $c_X$  tels que  $\vec{y}_T$  soit le plus proche de la verticale possible, c'est-à-dire avec  $c_Y$  le plus grand possible.

Le repère  $(O_T, \vec{x}_T, \vec{y}_T, \vec{z}_T)$  étant orthonormal, on peut écrire :

$$c_X^2 + c_Y^2 + c_Z^2 = 1 \quad (\text{A.26})$$

ou encore :

$$c_Y = \sqrt{1 - c_X^2 - c_Z^2} \quad (\text{A.27})$$

Comme  $c_Z$  est fixé, pour maximiser la valeur de  $c_Y$ , il suffit de poser la condition  $\boxed{c_X = 0}$ . On se propose donc de calculer dans un premier temps les coordonnées de  $\vec{x}_T$  en suivant cette condition, puis d'en déduire  $\vec{y}_T$  grâce au produit vectoriel.

Afin de trouver  $a_X$  et  $b_X$ , posons deux équations déduites de la nature orthogonale du repère : l'équation A.28 pour la norme de  $\vec{x}_T$ , et l'équation A.29 pour la perpendicularité de  $\vec{x}_T$  avec  $\vec{z}_T$  (les coordonnées de  $\vec{z}_T$  sont connues).

$$a_X^2 + b_X^2 + c_X^2 = 1 \Leftrightarrow a_X^2 + b_X^2 = 1 \quad (\text{A.28})$$

$$a_X a_Z + b_X b_Z + c_X c_Z = 0 \quad (\text{A.29})$$

L'expression A.29 peut être réécrite de manière à extraire soit  $a_X$  (équation A.30) soit  $b_X$  (équation A.31).

$$a_X = -\frac{b_X b_Z}{a_Z}, \text{ avec } a_Z \neq 0 \quad (\text{A.30})$$

$$b_X = -\frac{a_X a_Z}{b_Z}, \text{ avec } b_Z \neq 0 \quad (\text{A.31})$$

Selon la valeur de  $a_Z$  et  $b_Z$ , l'équation A.30 ou A.31 sera utilisée.

- **Cas  $a_Z \neq 0$ .** Dans ce cas, l'équation A.30 peut être utilisée, et le coefficient  $b_X$  est obtenu en remplaçant  $a_X$  par l'expression A.30 dans l'équation A.28 :

$$b_X = \frac{1}{\sqrt{1 + \left(\frac{b_Z}{a_Z}\right)^2}} \quad (\text{A.32})$$

Le coefficient  $b_X$  peut alors être directement utilisé pour trouver  $a_X$  :  $a_X = -\frac{b_X b_Z}{a_Z}$ .

- **Cas  $a_Z \simeq 0$ , et  $b_Z \neq 0$ .** Dans ce cas, l'équation A.31 peut être utilisée, et le coefficient  $a_X$  est obtenu en remplaçant  $b_X$  par l'expression A.31 dans l'équation A.28 :

$$a_X = \frac{1}{\sqrt{1 + \left(\frac{a_Z}{b_Z}\right)^2}} \quad (\text{A.33})$$

Le coefficient  $a_X$  peut alors être directement utilisé pour trouver  $b_X$  :  $b_X = -\frac{a_X a_Z}{b_Z}$ .

- **Cas  $a_Z \simeq 0$  et  $b_Z \simeq 0$ .** Ce cas se traduit par la quasi verticalité du vecteur  $\vec{z}_T$ , et donc le vecteur  $\vec{y}_T$  ne pourra pas être vertical. Si ce cas se présente, l'algorithme renvoie vers une fonction qui génère des orientations quelconques aux axes  $\vec{x}_T$  et  $\vec{y}_T$ , et qui signale à l'utilisateur que le type de porte-sonde  $H_2$  n'est pas adapté à cette pose de transducteur.

Le vecteur  $\vec{y}_T$  est finalement obtenu ensuite en appliquant le produit vectoriel suivant :

$$\vec{y}_T = \vec{z}_T \times \vec{x}_T \quad (\text{A.34})$$

Le signe de la coordonnée  $c_Y$  est ensuite vérifié, et le vecteur  $\vec{y}_T$  est inversé si celle-ci est négative afin de contraindre un sens vers le haut.

## A.5 Implémentation d'une méthode d'intégration de paramètres géométriques calibrés pour le robot UR5 (chapitre 3)

On se place dans un cas d'utilisation du MGI du robot UR5, calculé analytiquement d'après [30]. Pour rappel :

$$q = MGI({}^B T_E^*, K) \quad (\text{A.35})$$

, avec  ${}^B T_E^*$  la pose de l'organe terminal que l'on souhaite atteindre avec le robot,  $K$  la configuration articulaire choisie parmi les 8 possibles (voir Annexe A.2), et  $q$  la position articulaire définie telle que  $q = \{\theta_i, i \in [1, 6]\}$ .

Le calcul analytique du MGI repose sur la connaissance des paramètres géométriques du robot, ou paramètres de Denavit-Hartenberg (DH), qui permettent de connaître la pose relative de chaque corps cinématique du robot par rapport au précédent. La pose d'un corps cinématique  $i$  par rapport au corps  $i-1$ , tous deux séparés d'une rotation de l'axe  $i$  d'un angle  $\theta_i$ , est notée  ${}^{i-1}T_i$ , avec  $i \in [1, 6]$ .

Dans le cas d'une convention de DH dite classique (ou non modifiée), comme cela est le cas du formalisme utilisé par Universal Robots, l'expression de  ${}^{i-1}T_i$  est donnée par :

$${}^{i-1}T_i(\theta_i) = \begin{bmatrix} \cos(\theta_i) & -\sin(\theta_i) \cos(\alpha_i) & \sin(\theta_i) \sin(\alpha_i) & a_i \cos(\theta_i) \\ \sin(\theta_i) & \cos(\theta_i) \cos(\alpha_i) & -\cos(\theta_i) \sin(\alpha_i) & a_i \sin(\theta_i) \\ 0 & \sin(\alpha_i) & \cos(\alpha_i) & d_i \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (\text{A.36})$$

, avec  $a_i$ ,  $\alpha_i$  et  $d_i$  ( $i \in [1, 6]$ ) les paramètres de DH du robot UR5, disponibles en ligne sur le site internet du fabricant Universal Robots (Figure A.8).

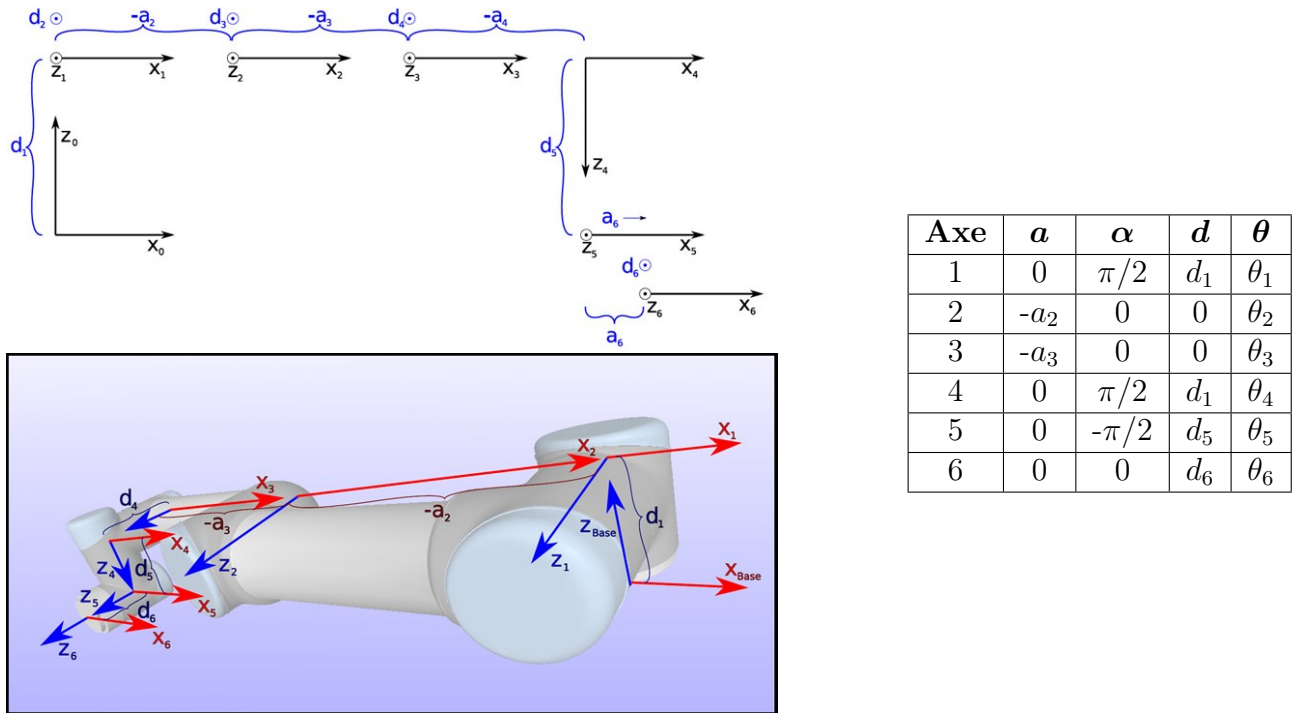


FIGURE A.8 – Paramètres géométriques du robot UR5 en convention Denavit-Hartenberg, en convention non-modifiée (source : [www.universal-robots.com](http://www.universal-robots.com)).

Si les valeurs des paramètres  $a_i$ ,  $\alpha_i$  et  $d_i$  ( $i \in [1, 6]$ ) sont bien fournies par le constructeur, elles ne correspondent qu'aux valeurs nominales théoriques du modèle géométrique du robot

UR5. Une fois fabriqué, chaque robot est ensuite calibré de manière à estimer ses paramètres de DH réels, ou *calibrés*. Ainsi, si l'on souhaite implémenter le calcul du MGI de manière analytique, comme cela est le cas dans le cadre du travail de la thèse, si les paramètres de DH non calibrés sont directement utilisés, une erreur résiduelle sera systématiquement observée, car la position articulaire  $q$  obtenue correspondra à une solution pour un MGI nominal.

En pratique, une erreur allant jusqu'à 2 mm en position, et 0,3° en orientation a effectivement été observée en réalisant des trajectoires simples.

Les paramètres de DH calibrés sont sauvegardés dans un fichier de calibration unique pour chaque robot, auquel l'utilisateur a accès. Le fichier se présente sous la forme d'une liste d'offsets à ajouter à chaque paramètre de DH (Figure A.9).

En notant  $\Delta a_i$ ,  $\Delta \alpha_i$ ,  $\Delta d_i$  et  $\Delta \theta_i$  ( $i \in [1, 6]$ ) les offsets de chaque paramètre, on pose  $a'_i$ ,  $\alpha'_i$ ,  $d'_i$  et  $\theta'_i$  les nouveaux paramètres de DH calibrés, définis tels que :

$$\begin{aligned} a'_i &= a_i + \Delta a_i \\ \alpha'_i &= \alpha_i + \Delta \alpha_i \\ d'_i &= d_i + \Delta d_i \\ \theta'_i &= \theta_i + \Delta \theta_i \end{aligned}$$

```

Ouvrir calibration.conf
~/Documents/UR5 Enregistrer

[mounting]
delta_theta = [ -1.66094147883236865e-06, -0.95396695432347911, 0.75110235298532757, 0.20294845156111857, -7.42850825351978444e-05, 3.41238101542643585e-05]
delta_a = [ -2.05299772656466918e-05, 0.178857117897627083, 0.00793486016532291005, 4.59285891781947436e-06, 3.90244723486756659e-05, 0]
delta_d = [ 0.000132137834732717896, 103.110441149691979, -96.5063257869597209, -6.6032816568772148, 0.000178870463698937998, 0.000100191053547124542]
delta_alpha = [ -0.000530492457160525177, -0.00336670211409829164, -0.0119778817777681096, -1.26006402652034666e-05, 0.00044702409675896761, 0]
joint_checksum = [ 0x6639d436, 0x77167ae7, 0xec025619, 0xf53c2168, 0xc2ba40d5, 0x87f26290]
calibration_status = 2 # 0 == notInitialized / 1 == notLinearised / 2 == Linearised
joint_raw_offset = [ 0xd29942, 0xd36aea, 0x50fb89, 0xfd5429, 0xfde088, 0x7d0e10]
joint_selftest_data_crc = [ 0xcc496429, 0x2a680476, 0xef5b629e, 0x862ade98, 0x1b66e007, 0xc2fa1371]

```

FIGURE A.9 – Capture d'écran du fichier de calibration du robot UR5.

La méthode proposée (voir Figure A.10) consiste à compenser l'erreur en ajoutant une valeur  $\Delta q$  correctrice à  $q_{nom}$ , qui est la position articulaire calculée avec le MGI utilisant les paramètres de DH nominaux. Le résultat corrigé est  $q$ .

Plus précisément, on évalue tout d'abord l'erreur entre la pose souhaitée  ${}^B T_E^*$  et la pose réelle que prendra le robot UR5, notée  ${}^B T_E$ . Pour calculer la pose réelle  ${}^B T_E$ , on applique le MGD à la position articulaire  $q_{nom}$ , mais en utilisant les paramètres de DH calibrés. Le MGD est le produit des poses  ${}^{i-1} T_i(q_{nom}(i))$ , avec  $i \in [1, 6]$  :

$${}^B T_E(q_{nom}) = \prod_{i=1}^6 {}^{i-1} T_i(q_{nom}(i)) \quad (\text{A.37})$$

L'erreur entre  ${}^B T_E^*$  et  ${}^B T_E$  est notée  $\Delta X$  et est calculée en évaluant les erreurs en position  $\delta x$ ,  $\delta y$  et  $\delta z$ , ainsi qu'en orientation, en représentation axe-angle,  $\beta u_x$ ,  $\beta u_y$  et  $\beta u_z$ , où  $\beta$  est l'angle de rotation et  $u_x$ ,  $u_y$  et  $u_z$  les coordonnées de l'axe de rotation  $\vec{u}$  :

$$\Delta X = \begin{bmatrix} \delta x \\ \delta y \\ \delta z \\ \beta u_x \\ \beta u_y \\ \beta u_z \end{bmatrix} \quad (\text{A.38})$$

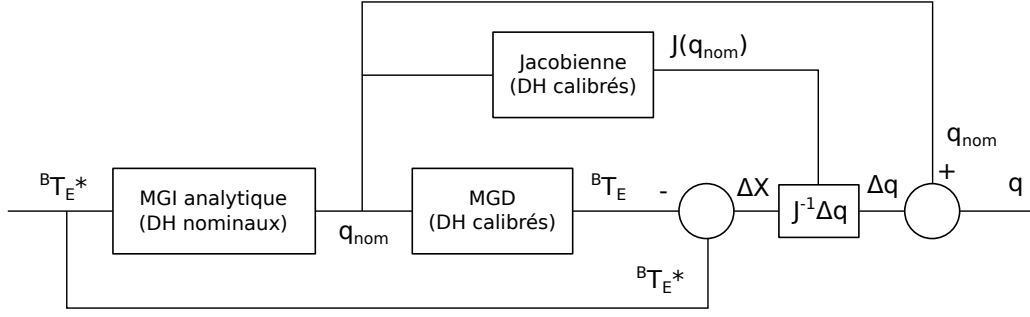


FIGURE A.10 – Représentation schématique de la méthode de correction de la position articulaire.

Afin d'obtenir  $\Delta q$ , il faut transposer l'erreur  $\Delta X$  de l'espace opérationnel vers l'espace articulaire. On pose  $J$  la matrice jacobienne calculée en  $q_{nom}$  avec les paramètres de DH calibrés, telle que :

$$\Delta X = J(q_{nom})\Delta q \quad (\text{A.39})$$

$J$  est calculée en posant :

$$J(q_{nom}) = \begin{bmatrix} \vec{z}_1 \times \vec{p}_{16} & \dots & \vec{z}_6 \times \vec{p}_{16} \\ \vec{z}_1 & \dots & \vec{z}_6 \end{bmatrix} \quad (\text{A.40})$$

, avec  $\vec{z}_i$  ( $i \in [1, 6]$ ) les vecteurs des axes du robot (voir Figure A.8) et  $\vec{p}_{i6}$  ( $i \in [1, 6]$ ) la distance entre le centre du repère du corps  $i$  et le centre du repère de l'organe terminal, lorsque le robot est dans la position articulaire  $q_{nom}$ .

On retrouve ensuite  $\Delta q$  en supposant  $J$  inversible :

$$\Delta q = J^{-1}\Delta X \quad (\text{A.41})$$

Finalement, la position articulaire corrigée  $q$  est obtenue grâce à :

$$q = q_{nom} + \Delta q \quad (\text{A.42})$$

Lors de nouveaux essais, avec la correction implémentée, l'erreur observée devient de l'ordre du dixième de millimètre en position.

## A.6 Taille de la tache focale en fonction du steering électronique (chapitre 3)

Ces données ont été obtenues au laboratoire Neurospin lors de mesures en eau libre avec le transducteur du projet 3BOPUS, à  $-6$  dB. Ces données permis de déterminer deux modèle simples qui définissent la taille de la tache focale, assimilé à un cylindre de diamètre  $l_1$  et de longueur  $l_2$ , en fonction de la longueur focale  $f$ .

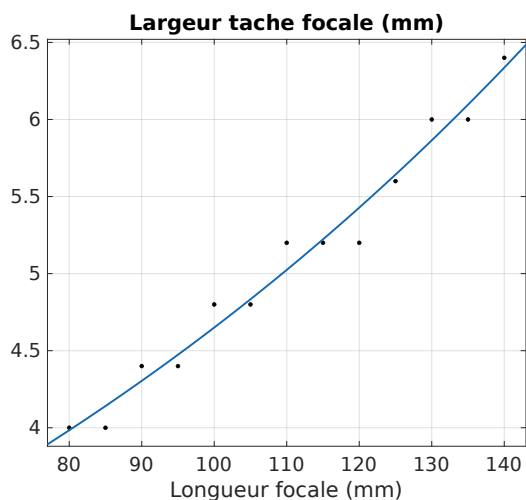


FIGURE A.11 – La largeur  $l_1$  est modélisée par une fonction exponentielle de type  $l_1 = a_1 e^{b_1 f}$ , avec  $a_1 = 2,146$  mm et  $b_1 = 0,007734$  mm $^{-1}$ . Coefficient  $R^2 = 0.9755$ .

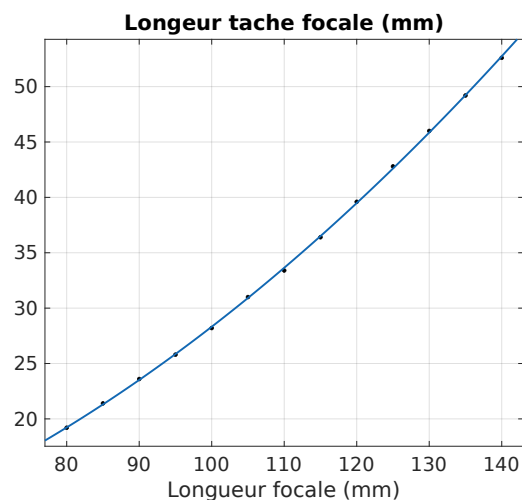
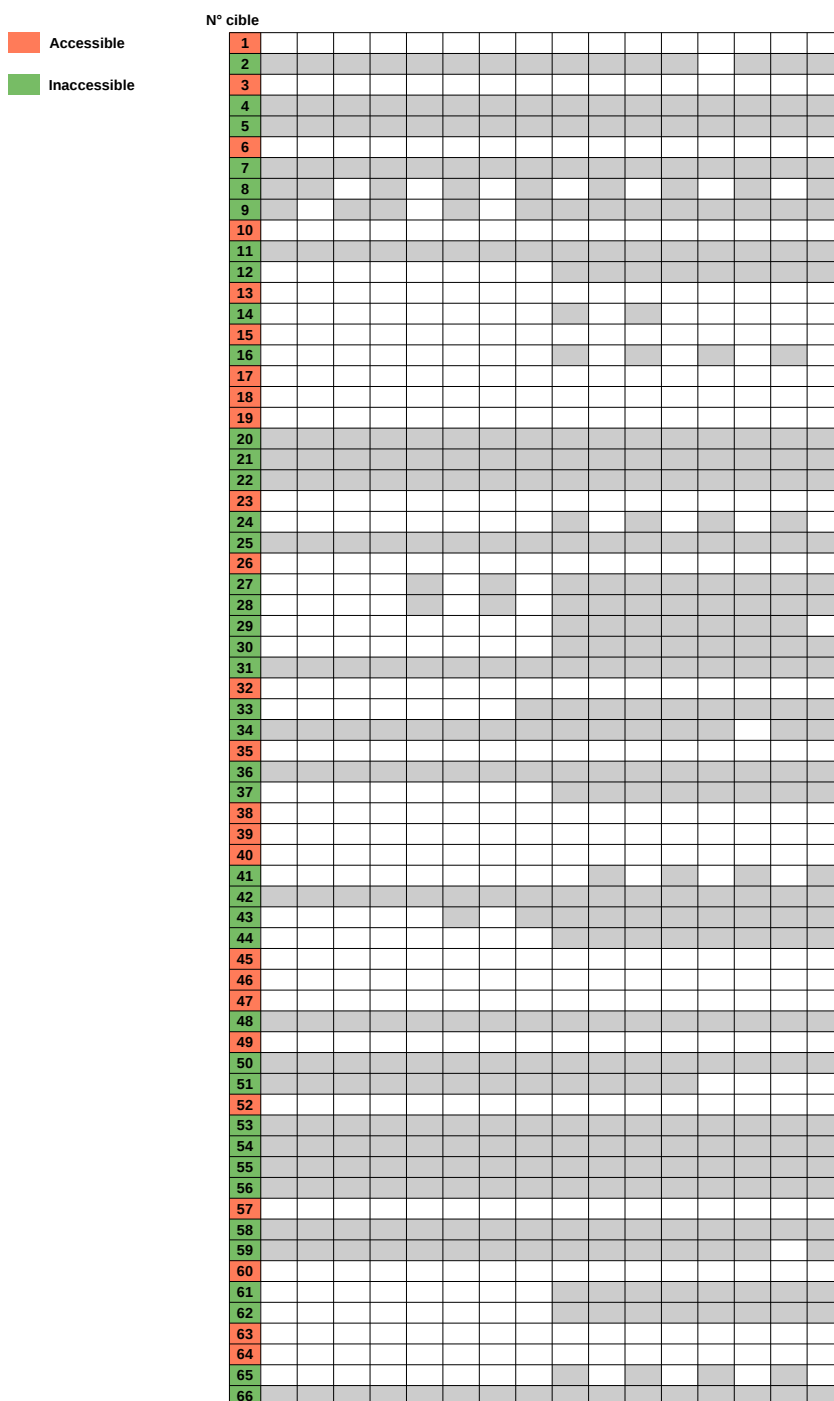


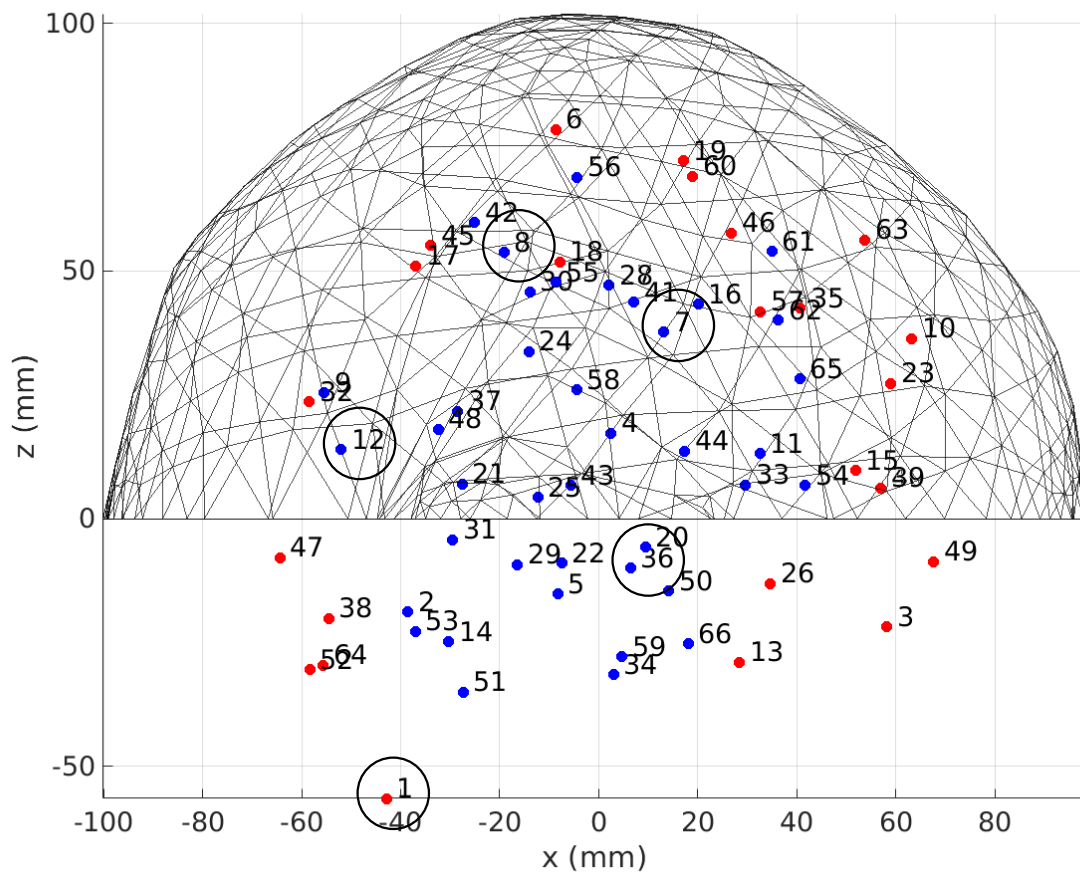
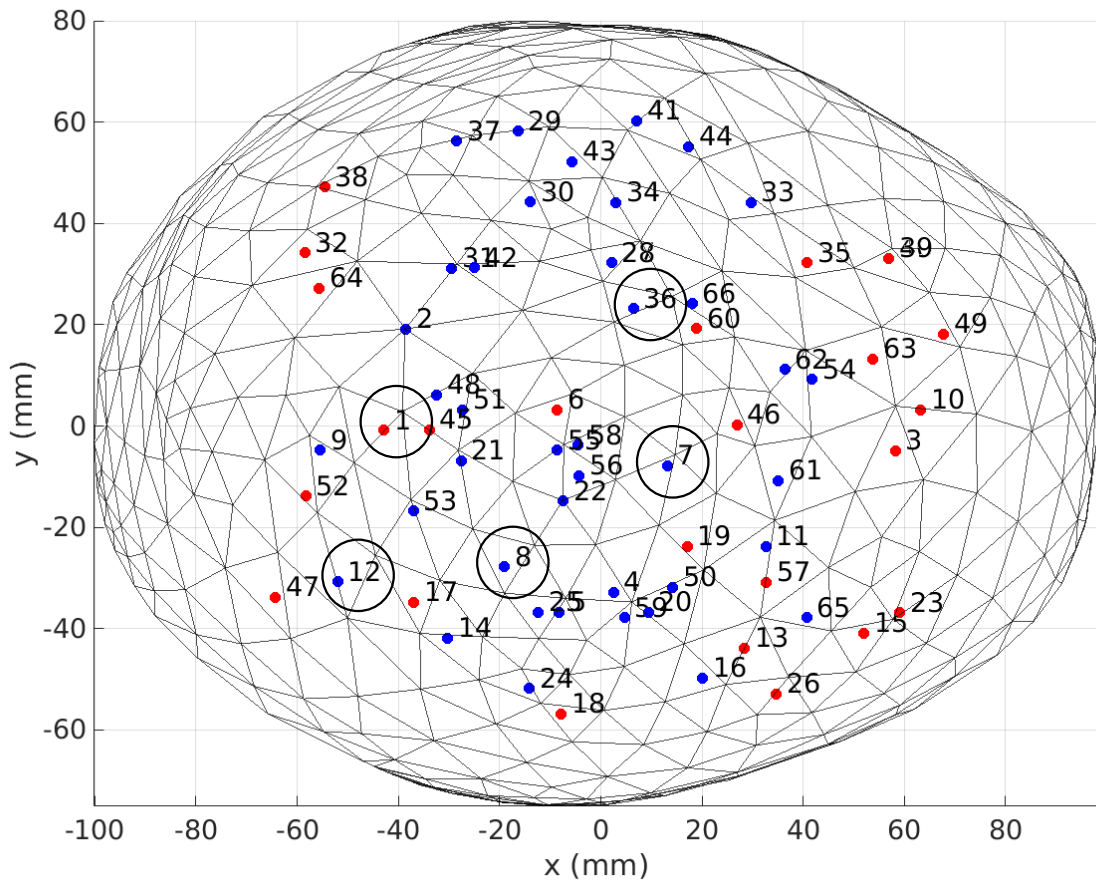
FIGURE A.12 – La longueur  $l_2$  est modélisée par une fonction puissance de type  $l_2 = a_2 f^{b_2} + c_2$ , avec  $a_2 = 0,002228$ ,  $b_2 = 2,025$  et  $c_2 = 3,314$  mm. Coefficient  $R^2 = 0.9999$ .



## A.7 Résultats d'accessibilité pour 66 cibles (chapitre 3)

N° installation	i1	i2	i3	i4	i5	i6	i7	i8	i9	i10	i11	i12	i13	i14	i15	i16
Nombre de cibles accessibles	25	24	24	25	25	26	25	27	39	37	39	37	36	35	36	35
Nombre minimal de plans faisables	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nombre maximal de plans faisables	104	107	106	111	118	131	125	141	148	140	154	148	75	97	98	108
Moyenne du nombre de plans faisables	32.4	39.1	35.0	38.6	43.8	41.7	46.5	42.5	44.6	42.2	47.8	45.4	25.3	33.7	26.9	39.8
Médiane du nombre de plans faisables	24.0	36.0	31.0	35.0	39.0	28.0	41.0	28.0	16.0	25.0	19.0	30.0	10.5	17.0	12.0	18.0
Écart-type du nombre de plans faisables	30.0	30.9	30.4	32.4	36.2	39.8	38.7	41.4	48.5	43.0	51.2	46.1	26.2	33.7	29.3	38.6





## A.8 Cartes de faisabilité cible 12 (chapitre 3)

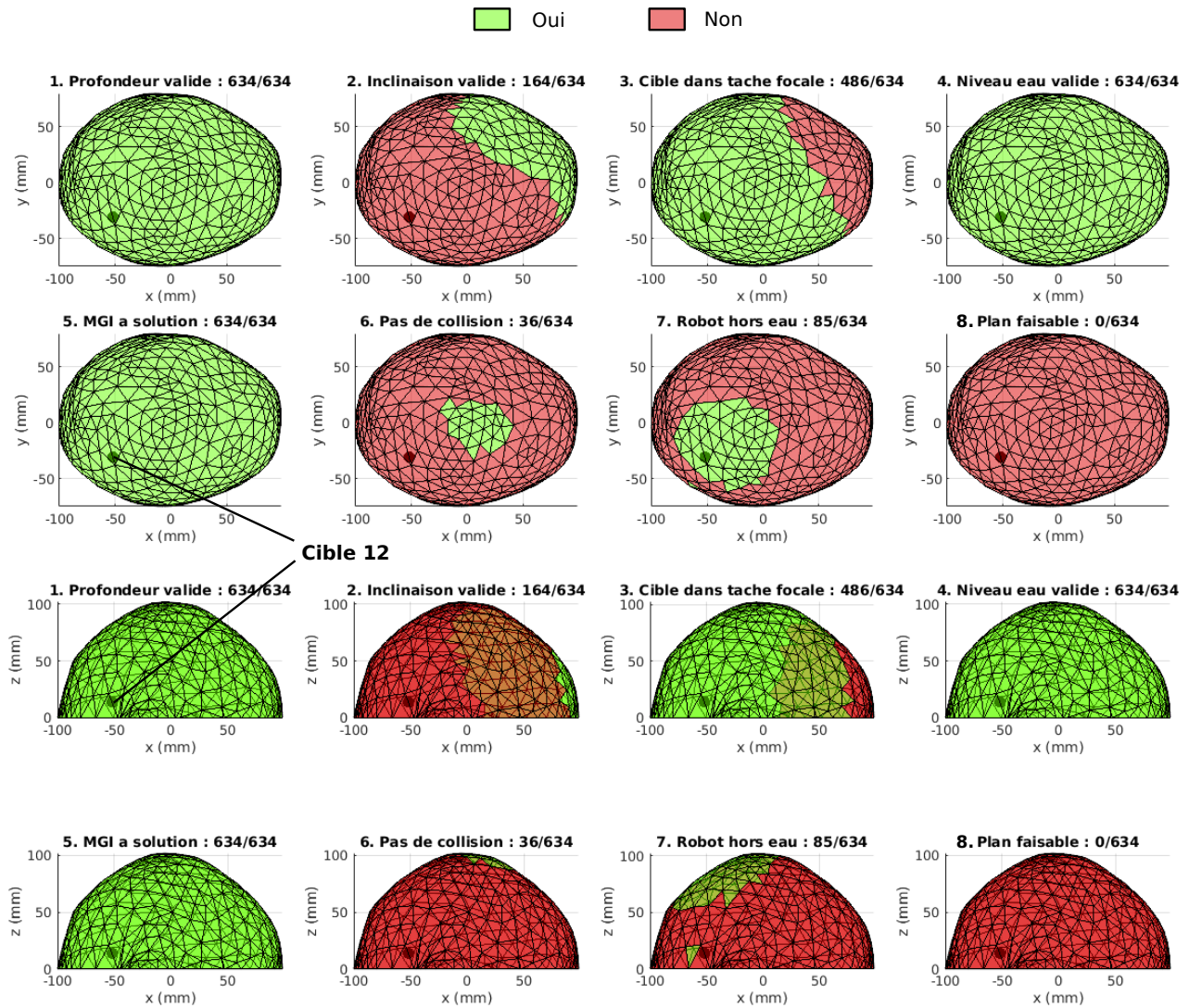


FIGURE A.13 – Cartes de faisabilité pour chacune des sept contraintes, pour la cible 12, dans le cas d’installation  $\mathcal{I}_4$ . La carte 8 est l’intersection des sept précédentes.

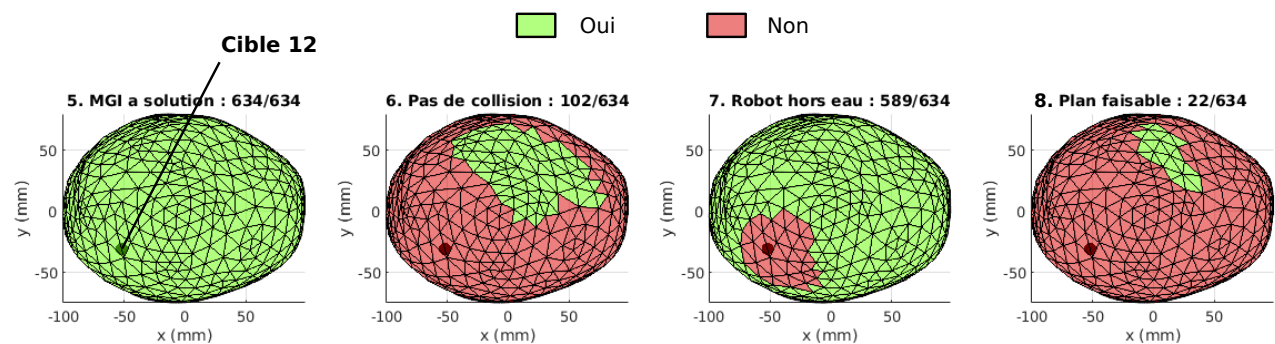


FIGURE A.14 – Cartes de faisabilité pour chacune des sept contraintes, pour la cible 12, dans le cas d’installation  $\mathcal{I}_{11}$ . La carte 8 est l’intersection des sept précédentes.

## A.9 Cartes de faisabilité cible 1 (chapitre 3)

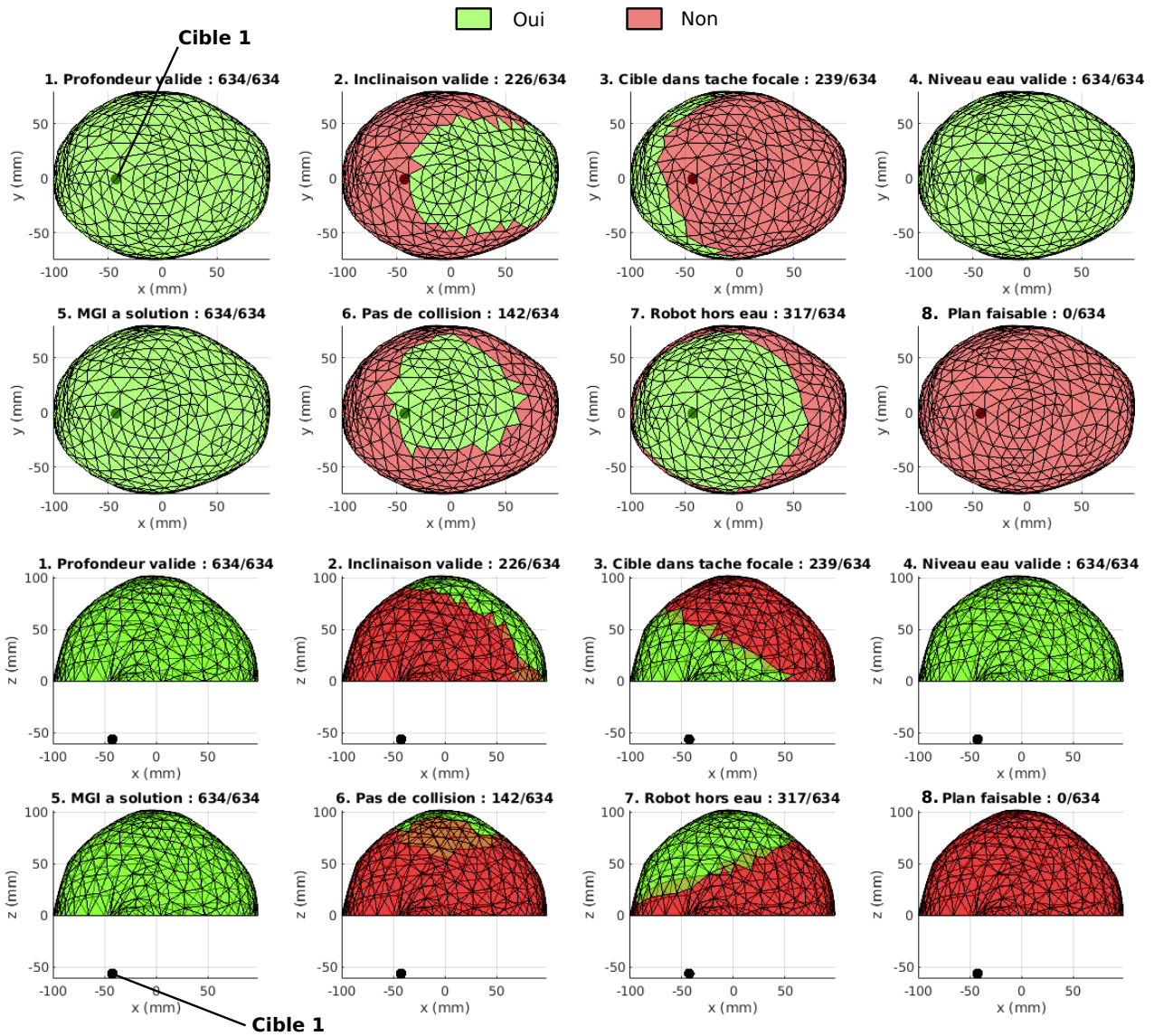


FIGURE A.15 – Cartes de faisabilité pour chacune des sept contraintes, pour la cible 1, dans le cas d’installation  $\mathcal{I}_7$ . La carte 8 est l’intersection des sept précédentes.

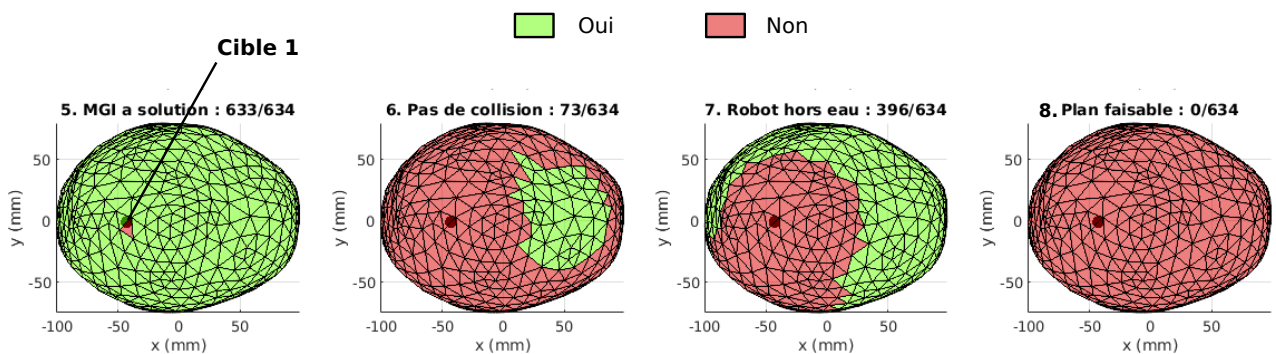


FIGURE A.16 – Cartes de faisabilité pour chacune des sept contraintes, pour la cible 1, dans le cas d’installation  $\mathcal{I}_9$ . La carte 8 est l’intersection des sept précédentes.

## A.10 Cibles utilisées pour la validation (chapitre 3)

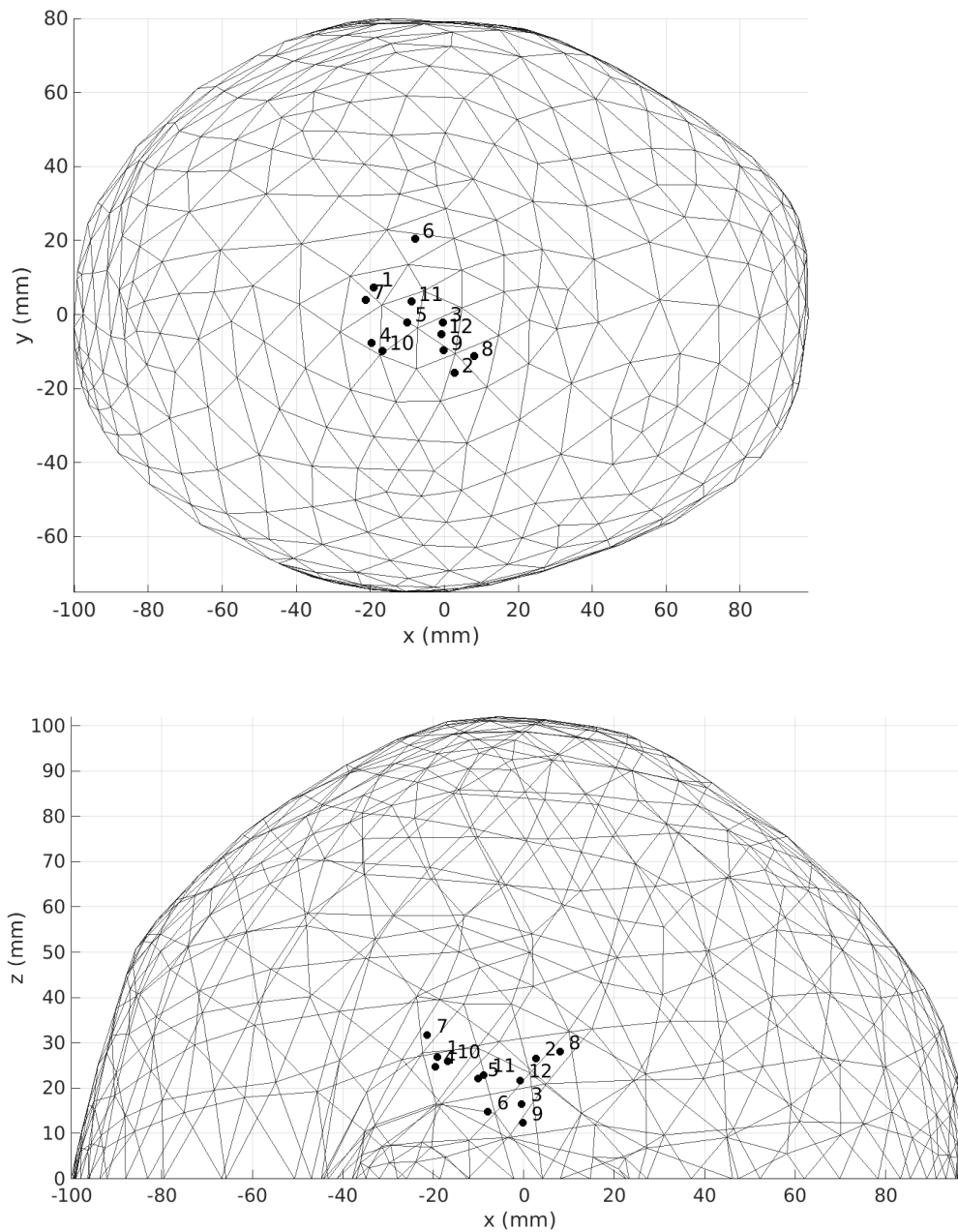


FIGURE A.17 – Définition de 12 cibles accessibles avec une focale de  $f = 110$  mm, dans le but d'évaluer l'erreur de positionnement avec l'outil focal permettant de simuler le foyer acoustique.

## A.11 Trajectoire d'accélération entre les points I et O (chapitre 4)

Une première phase d'accélération est nécessaire au début de la trajectoire de balayage, afin que le robot, initialement à une vitesse nulle, atteigne la vitesse du premier point, notée  $v_{C_0}$ , au temps  $t = t_0$  (voir Figure A.18). Rappelons que la trajectoire de balayage est supposée débiter à l'instant où les microbulles apparaissent sur la zone d'insonification ( $t_0 = t_i$ ).

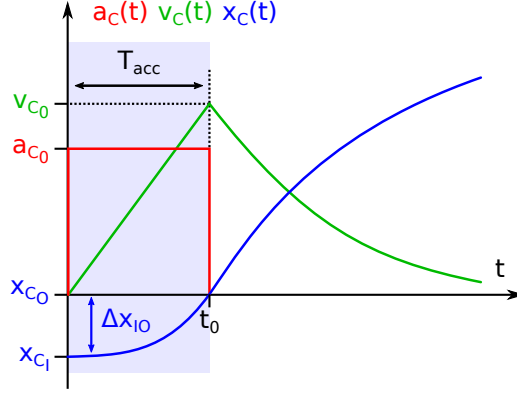


FIGURE A.18 – Phase d'accélération précédant le début de la trajectoire de balayage (de I vers O).

La méthode consiste à définir une durée d'accélération  $T_{acc}$  pour atteindre la vitesse initiale de la trajectoire de balayage  $v_{C_0}$ , puis d'appliquer une accélération constante  $a_{C_0}$  définie telle que :

$$a_{C_0} = \frac{v_{C_0}}{T_{acc}} \quad (\text{A.43})$$

La vitesse suit donc une loi linéaire simple (on pose  $v_C(t_0 - T_{acc}) = 0$ ) :

$$v_C(t) = \int_{t_0 - T_{acc}}^t a_{C_0} \cdot du \quad (\text{A.44})$$

$$v_C(t) = a_{C_0} (t - (t_0 - T_{acc})) \quad (\text{A.45})$$

La position est obtenue en intégrant l'équation A.44 :

$$x_C(t) = \int_{t_0 - T_{acc}}^t a_{C_0} (u - (t_0 - T_{acc})) \cdot du + x_{C_I} \quad (\text{A.46})$$

$$x_C(t) = \frac{1}{2} a_{C_0} (t^2 - (t_0 - T_{acc})^2) + a_{C_0} (t_0 - T_{acc}) t + x_{C_I} \quad (\text{A.47})$$

$x_{C_I}$  vaut  $x_C(t_0) - \Delta x_{IO}$ , et  $\Delta x_{IO}$  est obtenue en posant :

$$\Delta x_{IO} = \int_{t_0 - T_{acc}}^{t_0} a_{C_0} u \cdot du \quad (\text{A.48})$$

$$\Delta x_{IO} = \frac{1}{2} a_{C_0} (t_0^2 - (t_0 - T_{acc})^2) \quad (\text{A.49})$$

Il sera supposé que, pendant cette phase d'accélération, les microbulles ne circulent pas encore dans le sang, et que celles-ci apparaîtront à  $t_0$  seulement, lorsque le robot aura atteint  $v_{C_0}$ . En posant ainsi  $t_0 = T_{acc}$ , les équations de la trajectoires sont simplifiées :

$$\begin{cases} v_C(t) &= a_{C_0} t \\ x_C(t) &= \frac{1}{2} a_{C_0} t^2 + x_{C_I} \\ \Delta x_{IO} &= \frac{1}{2} a_{C_0} T_{acc}^2 \end{cases} \quad (\text{A.50})$$

## A.12 Trajectoire de demi-tour entre les points A et B (chapitre 4)

L'objectif est de trouver le profil de vitesse linéaire  $v(t)$  entre  $t_A$  et  $t_B$  tel que la vitesse en  $t_A$  soit  $v_{C_A}$  et la vitesse en  $t_B$  soit  $v_{C_B}$  (Figure A.19).  $\Delta T$  est la durée du demi-tour.

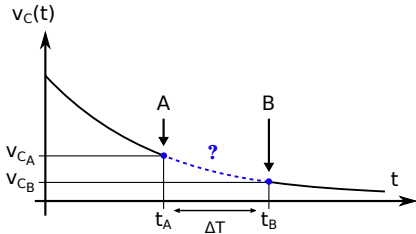


FIGURE A.19 – La trajectoire de demi-tour doit permettre de partir d'une vitesse  $v_{C_A}$  pour arriver à une vitesse  $v_{C_B}$  en un temps  $\Delta T$ .

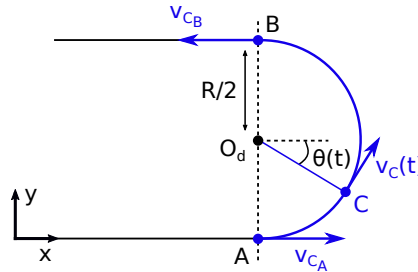


FIGURE A.20 – Paramétrage linéaire et angulaire de la trajectoire de demi-tour, entre le point A et le point B.

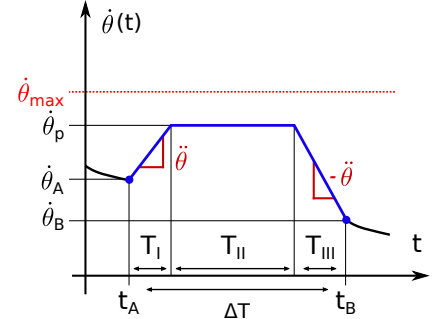


FIGURE A.21 – Définition du profil trapézoïdal de la vitesse angulaire, divisé en trois phases.

La contrainte de trajectoire en demi-cercle impose (voir Figure A.20) :

$$\begin{cases} x_C(t) = \frac{R}{2} \cos(\theta(t)) + x_{O_d} \\ y_C(t) = \frac{R}{2} \sin(\theta(t)) + y_{O_d} \end{cases} \quad (\text{A.51})$$

avec :

- $x_C(t)$  et  $y_C(t)$  les coordonnées du point C en fonction du temps.
- $x_{O_d}$  et  $y_{O_d}$  les coordonnées du point  $O_d$ .
- $\theta(t)$  l'angle entre  $[O_dC]$  et le vecteur unitaire  $\vec{x}$ .

Le problème doit donc être transposé en paramétrage angulaire : les calculs de génération de trajectoire se feront sur le paramètre  $\theta$ . La trajectoire générée doit permettre de relier les positions angulaires  $\theta_A$  et  $\theta_B$  en  $\Delta T$  secondes, en respectant les vitesses initiales et finales, notées alors  $\dot{\theta}_A$  et  $\dot{\theta}_B$ .

On définit alors :

1.  $\dot{\theta}_{max}$ , la vitesse angulaire maximale autorisée sur la trajectoire du demi-tour.
2.  $\ddot{\theta}$ , l'accélération angulaire sur cette trajectoire.

Le passage du paramétrage linéaire au paramétrage angulaire se fait par :

$$\begin{cases} \dot{\theta}_A & = v_{C_A} \frac{2}{R} \\ \dot{\theta}_B & = v_{C_B} \frac{2}{R} \\ \dot{\theta}_{max} & = v_{d_{max}} \frac{2}{R} \end{cases} \quad (\text{A.52})$$

Avec  $v_{d_{max}}$  la vitesse linéaire maximale autorisée sur la trajectoire de demi-tour.

Sur la Figure A.22 est présenté le profil de vitesse qui sera utilisé. C'est un modèle de trajectoire classique de type trapézoïdal avec une phase d'accélération notée I, de durée  $T_I$ , une phase de plateau à vitesse constante  $\dot{\theta}_p$  notée II, de durée  $T_{II}$  et une phase de décélération notée III, de durée  $T_{III}$ .

Il est important de vérifier en premier lieu si les valeurs choisies de  $v_{max}$  et  $a$  permettent de

relier  $\theta_A$  à  $\theta_B$  en une durée de  $\Delta T$ . La méthode de vérification est disponible en annexe (voir Annexe A.13). Si les conditions sont réunies, alors, pour le cas présenté sur la Figure A.22 (cas particulier du demi-tour à droite,  $\theta(t)$  sens trigonométrique), les fonctions de la trajectoire dans le domaine angulaire sont simplement obtenues par intégration de la vitesse.

Pour la phase I,  $\forall t \in [t_A, t_I]$ , avec  $t_I = t_A + T_I$  :

$$\begin{cases} \dot{\theta}(t) = \ddot{\theta}t + \dot{\theta}_A \\ \theta(t) = \frac{1}{2}\ddot{\theta}t^2 + \dot{\theta}_A t + \theta_A \end{cases} \quad (\text{A.53})$$

Pour la phase II,  $\forall t \in [t_I, t_{II}]$ , avec  $t_{II} = t_I + T_{II}$  :

$$\begin{cases} \dot{\theta}(t) = \dot{\theta}_p \\ \theta(t) = \dot{\theta}_p t + \theta_I \end{cases} \quad (\text{A.54})$$

Avec  $\dot{\theta}_p$  la vitesse de plateau, et  $\theta_I$  la position atteinte après la phase I ( $\theta_I = \theta(T_I)$ ).

Pour la phase III,  $\forall t \in [t_{II}, t_{III}]$ , avec  $t_{III} = t_{II} + T_{III}$  :

$$\begin{cases} \dot{\theta}(t) = -\ddot{\theta}t + \dot{\theta}_p \\ \theta(t) = -\frac{1}{2}\ddot{\theta}t^2 + \dot{\theta}_p t + \theta_{II} \end{cases} \quad (\text{A.55})$$

Avec  $\theta_{II}$  la position atteinte après la phase II ( $\theta_{II} = \theta(T_{II})$ ).

Les expressions de  $\dot{\theta}_p$ ,  $T_I$  et  $T_{III}$  sont à retrouver dans l'Annexe A.13.

Les fonctions  $x(t)$  et  $y(t)$  sont ensuite déduites des équations A.53, A.54 et A.55, grâce à l'équation A.51.

**Remarques.** Plusieurs remarques peuvent être faites sur la méthode de génération de ces trajectoires de demi-tours.

Tout d'abord, il a été imposé que l'accélération et la décélération étaient égales (en valeur absolue).

Ensuite, le profil trapézoïdal ne prend pas en compte les accélérations initiales et finales (au points A et B), et présente donc une rupture de pente avec les phases précédentes et suivantes. Pour de très forts changements de pente, cela peut occasionner des vibrations ou saccades sur le robot. Dans une approche d'amélioration future, un modèle de trajectoire avec un ordre supérieur pourra être mis en place (accélération d'ordre supérieur ou égal à 1, vitesse d'ordre supérieur ou égal à 2 et position d'ordre supérieur ou égal à 3).



## A.13 Calcul de la faisabilité d'une trajectoire trapézoïdale (chapitre 4)

L'objectif de la méthode présentée dans cette annexe est de vérifier la faisabilité d'une trajectoire de demi-tour dont le profil de vitesse est trapézoïdal (Figure A.22). Le cas traité ici se limitera à celui du demi-tour du côté droit, c'est-à-dire avec  $\theta(t)$  évoluant selon le sens trigonométrique. En inversant les signes, on obtient facilement la trajectoire du cas du demi-tour du côté gauche, avec  $\theta(t)$  évoluant selon le sens horaire.

Les paramètres constituant les données d'entrée du calcul sont les suivants :

- $\Delta T$ , la durée totale du demi-tour
- $\ddot{\theta}$ , la valeur de l'accélération (la décélération vaut  $-\ddot{\theta}$ )
- $\dot{\theta}_{max}$ , la valeur maximale de la vitesse tolérée pendant la trajectoire
- $\theta_A, \theta_B, \dot{\theta}_A$  et  $\dot{\theta}_B$ , les positions et vitesses initiales et finales, imposées par la cinétique de décroissance des microbulles

Rappelons que la trajectoire est divisée en trois phases : une phase d'accélération I, de durée  $T_I$ , une phase de plateau à vitesse constante II, de durée  $T_{II}$  et une phase de décélération III, de durée  $T_{III}$ .

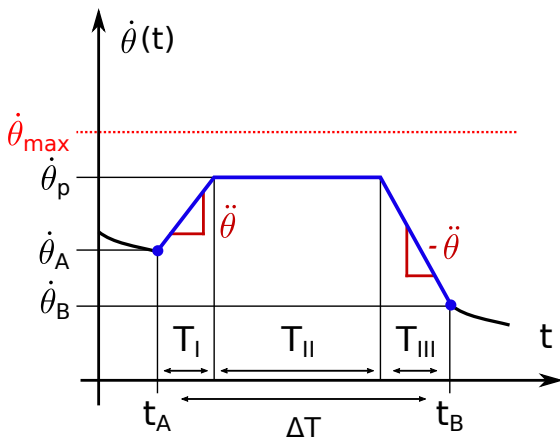


FIGURE A.22 – La vitesse angulaire suit un profil trapézoïdal, séparé en trois phases.

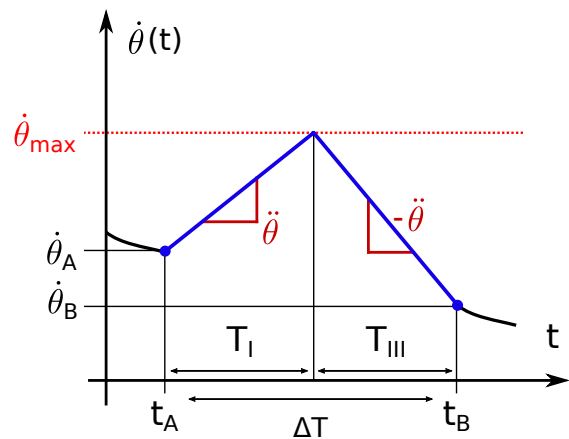


FIGURE A.23 – Profil trapézoïdal particulier, sans phase de plateau, avec la vitesse maximale  $\dot{\theta}_{max}$  atteinte.

Deux conditions doivent être validées pour assurer la faisabilité du profil de vitesse avec les paramètres choisis :

**Condition 1** La somme  $T_I + T_{III}$  doit être inférieure ou égale à la durée  $\Delta T$ .

**Condition 2** La trajectoire doit permettre de relier le point A au point B, c'est-à-dire : l'aire sous la courbe  $\dot{\theta}(t)$  doit valoir la distance angulaire  $\Delta\theta = \theta_B - \theta_A$ .

On note  $T_{min}$  la durée minimale faisable de la trajectoire, c'est-à-dire dans le cas où il n'y aurait pas de phase de plateau, et où la vitesse maximale  $\dot{\theta}_{max}$  est atteinte à  $t = t_A + T_I$  (Figure A.23). Dans ce cas  $T_{min}$  vaut :

$$T_{min} = T_I + T_{III} \quad (\text{A.56})$$

$$T_{min} = \frac{\dot{\theta}_{max} - \dot{\theta}_A}{\ddot{\theta}} + \frac{\dot{\theta}_{max} - \dot{\theta}_B}{-\ddot{\theta}} \quad (\text{A.57})$$

La condition 1 est vérifiée si :

$$T_{min} \leq \Delta T \quad (\text{A.58})$$

**Remarque.** Si  $T_{min} = \Delta T$ , il n'y aura pas de phase de plateau, et la vitesse maximale atteinte sera nécessairement  $\dot{\theta}_{max}$  (Figure A.23). La trajectoire est entièrement définie et faisable.

**Si la condition 1 est vérifiée**, alors  $T_{II} = \Delta T - T_I - T_{III}$ . Pour vérifier la condition 2, on définit  $S$  l'aire sous la courbe  $\dot{\theta}(t)$ , calculée entre  $t_A$  et  $t_B$ . La condition 2 est vérifiée si :

$$S = \Delta\theta \quad (\text{A.59})$$

L'équation précédente s'écrit :

$$\int_{t_A}^{t_B} \dot{\theta}(t) dt = \Delta\theta \quad (\text{A.60})$$

$$\frac{\dot{\theta}_A + \dot{\theta}_p}{2} T_I + \dot{\theta}_p (\Delta T - T_I - T_{III}) + \frac{\dot{\theta}_p + \dot{\theta}_B}{2} T_{III} = \Delta\theta \quad (\text{A.61})$$

Avec, pour rappel,  $\dot{\theta}_p$  la valeur de la vitesse de plateau de la phase II. Tester la condition 2 revient à chercher s'il existe  $\dot{\theta}_p$  qui soit solution de l'équation A.61.

On pose :

$$T_I = \frac{\dot{\theta}_p - \dot{\theta}_A}{\ddot{\theta}} \quad (\text{A.62})$$

$$T_{III} = \frac{\dot{\theta}_B - \dot{\theta}_p}{-\ddot{\theta}} = \frac{\dot{\theta}_p - \dot{\theta}_B}{\ddot{\theta}} \quad (\text{A.63})$$

Et l'équation A.61 peut être réécrite ainsi :

$$\frac{\dot{\theta}_A + \dot{\theta}_p}{2} \cdot \frac{\dot{\theta}_p - \dot{\theta}_A}{\ddot{\theta}} + \dot{\theta}_p \left( \Delta T - \frac{\dot{\theta}_p - \dot{\theta}_A}{\ddot{\theta}} - \frac{\dot{\theta}_p - \dot{\theta}_B}{\ddot{\theta}} \right) + \frac{\dot{\theta}_B + \dot{\theta}_p}{2} \cdot \frac{\dot{\theta}_p - \dot{\theta}_B}{\ddot{\theta}} = \Delta\theta \quad (\text{A.64})$$

Après développement et réarrangement, on obtient :

$$-\dot{\theta}_A^2 + \dot{\theta}_p^2 - \dot{\theta}_B^2 + \dot{\theta}_p^2 - 4\dot{\theta}_p^2 + 2(\ddot{\theta}\Delta T + \dot{\theta}_A + \dot{\theta}_B)\dot{\theta}_p = 2\ddot{\theta}\Delta\theta \quad (\text{A.65})$$

Que l'on peut écrire également :

$$K_2\dot{\theta}_p^2 + K_1\dot{\theta}_p + K_0 = 0 \quad (\text{A.66})$$

Avec :

- $K_2 = -2$
- $K_1 = 2(\ddot{\theta}\Delta T + \dot{\theta}_A + \dot{\theta}_B)$
- $K_0 = -\dot{\theta}_A^2 - \dot{\theta}_B^2 - 2\ddot{\theta}\Delta\theta$

Si l'équation A.66, un polynôme du second degré, a une solution réelle inférieure ou égale à  $\theta_{max}$ , alors la condition 2 est également validée, et les valeurs de l'accélération  $\ddot{\theta}$  et de la vitesse  $\dot{\theta}_{max}$  permettront bien de relier le point A au point B en une durée  $\Delta T$ , avec la vitesse suivant un profil trapézoïdal, dont les trois phases sont de durée respective  $T_I$ ,  $T_{II}$  et  $T_{III}$ .

**Si la condition 1 n'est pas vérifiée**, alors aucun des profils présentés sur les Figures A.22 et A.23 n'est faisable. Un autre profil peut alors être testé, celui de la Figure A.24.

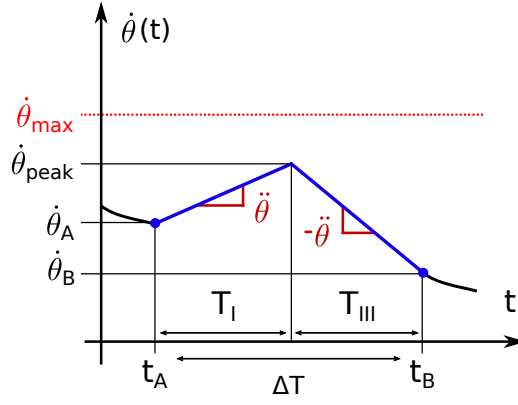


FIGURE A.24 – Profil trapézoïdal particulier, sans phase de plateau, avec un pic à  $\dot{\theta}_{peak} \leq \dot{\theta}_{max}$ .

Dans ce nouveau cas,  $\dot{\theta}_{peak}$  est la vitesse maximale qu'il sera possible d'atteindre (inférieure à  $\dot{\theta}_{max}$ ), et  $T_I$  est la durée d'accélération entre  $\dot{\theta}_A$  et  $\dot{\theta}_{peak}$ ,  $T_{III}$  est la durée de décélération entre  $\dot{\theta}_{peak}$  et  $\dot{\theta}_B$ , et  $T_{II} = 0$ .

On a alors :

$$T_I = \frac{\dot{\theta}_{peak} - \dot{\theta}_A}{\ddot{\theta}} \quad (\text{A.67})$$

$$T_{III} = \frac{\dot{\theta}_{peak} - \dot{\theta}_B}{-\ddot{\theta}} \quad (\text{A.68})$$

Or, comme  $\Delta T = T_I + T_{III}$ , il est possible d'en déduire  $\dot{\theta}_{peak}$  :

$$\frac{2\dot{\theta}_{peak} - \dot{\theta}_A - \dot{\theta}_B}{\ddot{\theta}} = \Delta T \quad (\text{A.69})$$

$$\Leftrightarrow \dot{\theta}_{peak} = \frac{1}{2}(\Delta T \ddot{\theta} + \dot{\theta}_A + \dot{\theta}_B) \quad (\text{A.70})$$

On en déduit les expressions de  $T_I$  et  $T_{III}$  qui permettent de valider la condition 1 :

$$\begin{aligned} T_I &= \frac{\frac{1}{2}(\Delta T \ddot{\theta} + \dot{\theta}_A + \dot{\theta}_B) - \dot{\theta}_A}{\ddot{\theta}} \\ &= \frac{\Delta T}{2} + \frac{\frac{1}{2}(\dot{\theta}_B - \dot{\theta}_A)}{\ddot{\theta}} \\ T_{III} &= \frac{\frac{1}{2}(\Delta T \ddot{\theta} + \dot{\theta}_A + \dot{\theta}_B) - \dot{\theta}_B}{-\ddot{\theta}} \\ &= \frac{\Delta T}{2} + \frac{\frac{1}{2}(\dot{\theta}_A - \dot{\theta}_B)}{\ddot{\theta}} \end{aligned}$$

De cette façon, la condition 1 est validée, mais il reste encore à tester la condition 2. La condition décrite par l'équation (A.59), lorsqu'elle est adaptée au profil de la Figure A.24, devient :

$$\frac{\dot{\theta}_A + \dot{\theta}_{peak}}{2} T_I + \frac{\dot{\theta}_{peak} + \dot{\theta}_B}{2} T_{III} \geq \Delta \theta \quad (\text{A.71})$$

Si l'équation (A.71) est vérifiée, alors il est possible de respecter les contraintes en suivant le profil de la Figure A.24.



# Bibliographie

---

- [1] T. ALECOU, M. GIANNAKOU et C. DAMIANOU, « Amyloid  $\beta$  plaque reduction with antibodies crossing the blood-brain barrier, which was opened in 3 sessions of focused ultrasound in a rabbit model, » *Journal of Ultrasound in Medicine*, t. 36, n° 11, p. 2257-2270, 2017, ISSN : 15509613. DOI : 10.1002/jum.14256 (cf. p. 30).
- [2] N. ASQUIER, « Etude des moyens de caractérisation de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique induite par un dispositif ultrasonore implantable, » thèse de doct., 2019 (cf. p. 36).
- [3] S. BARNETT, H.-D. ROTT, G. TER HARR et al., « The sensitivity of biological tissue to ultrasound, » *Ultrasound in Med. and Biol.*, t. 23, n° 6, p. 805-812, 1997 (cf. p. 28).
- [4] K. BECCARIA, M. CANNEY, G. BOUCHOUX et al., « Blood-brain barrier disruption with low-intensity pulsed ultrasound for the treatment of pediatric brain tumors : A review and perspectives, » *Neurosurgical Focus*, t. 48, n° 1, p. 1-9, 2020, ISSN : 10920684. DOI : 10.3171/2019.10.FOCUS19726 (cf. p. 24).
- [5] A. CARPENTIER, M. CANNEY, A. VIGNOT et al., « Clinical trial of blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound, » *Science Translational Medicine*, t. 8, n° 343, 2016, ISSN : 19466242. DOI : 10.1126/scitranslmed.aaf6086 (cf. p. 15, 36).
- [6] V. CHAPLIN, M. PHIPPS et C. CASKEY, « A random phased-array for MR-guided transcranial ultrasound neuromodulation in non-human primates, » *Phys. Med. Biol*, t. 63, 2018. DOI : 10.1088/1361-6560/aabeff (cf. p. 38).
- [7] H. CHEN, W. SHENG, N. XI et al., « Automated robot trajectory planning for spray painting of free-form surfaces in automotive manufacturing, » *Proceedings of the 2002 IEEE International Conference on Robotics and Automation*, t. 29, n° 5, p. 450-455, 2002, ISSN : 0143991X. DOI : 10.1108/01439910210440237 (cf. p. 133).
- [8] H. CHEN et E. E. KONOFAGOU, « The size of blood-brain barrier opening induced by focused ultrasound is dictated by the acoustic pressure, » *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, t. 34, n° 7, p. 1197-1204, 2014, ISSN : 15597016. DOI : 10.1038/jcbfm.2014.71 (cf. p. 15, 31).
- [9] K. T. CHEN, W. Y. CHAI, Y. J. LIN et al., « Neuronavigation-guided focused ultrasound for transcranial blood-brain barrier opening and immunostimulation in brain tumors, » *Science Advances*, t. 7, n° 6, 2021, ISSN : 23752548. DOI : 10.1126/sciadv.abd0772 (cf. p. 39).
- [10] K.-T. CHEN, Y.-J. LIN, W.-Y. CHAI et al., « Neuronavigation-guided focused ultrasound (NaviFUS) for transcranial blood-brain barrier opening in recurrent glioblastoma patients : clinical trial protocol, » *Annals of Translational Medicine*, t. 8, n° 11, p. 673-673, 2020, ISSN : 23055839. DOI : 10.21037/atm-20-344 (cf. p. 15, 39).

- [11] K. T. CHEN, K. C. WEI et H. L. LIU, « Theranostic strategy of focused ultrasound induced blood-brain barrier opening for CNS disease treatment, » *Frontiers in Pharmacology*, t. 10, n° FEB, 2019, ISSN : 16639812. DOI : 10.3389/fphar.2019.00086 (cf. p. 31).
- [12] R. CHOPRA, N. VYKHODTSEVA et K. HYNYNEN, « Influence of exposure time and pressure amplitude on blood-brain-barrier opening using transcranial ultrasound exposures, » *ACS Chemical Neuroscience*, t. 1, n° 5, p. 391-398, 2010, ISSN : 19487193. DOI : 10.1021/cn9000445 (cf. p. 31).
- [13] P. C. CHU, H. L. LIU, H. Y. LAI et al., « Neuromodulation accompanying focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening, » *Scientific Reports*, t. 5, p. 1-12, 2015, ISSN : 20452322. DOI : 10.1038/srep15477 (cf. p. 54).
- [14] P. CORKE, *Robotics, Vision and Control - Fundamental Algorithms in MATLAB*, B. SICILIANO et O. KHATIB, éd., 5. Springer Tracts in Advanced Robotics, 2013, t. 101, ISBN : 978-3-642-20143-1. DOI : 10.1007/978-3-642-20144-8 (cf. p. 97).
- [15] S. M. CURLEY et N. C. CADY, « Biologically-derived nanomaterials for targeted therapeutic delivery to the brain, » *Science progress*, t. 101, n° 3, p. 273-292, 2018, ISSN : 00368504. DOI : 10.3184/003685018X15306123582346 (cf. p. 23).
- [16] C. X. DENG, « Targeted drug delivery across the blood-brain barrier using ultrasound technique, » *Therapeutic Delivery*, t. 1, n° 6, p. 819-848, 2010, ISSN : 20415990. DOI : 10.4155/tde.10.66 (cf. p. 23, 31).
- [17] M. DI LUCA et J. OLESEN, « The cost of brain diseases : A burden or a challenge ? » *Neuron*, t. 82, n° 6, p. 1205-1208, 2014, ISSN : 10974199. DOI : 10.1016/j.neuron.2014.05.044. adresse : <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.044> (cf. p. 14).
- [18] M. ELBANHAWI et M. SIMIC, « Sampling-based robot motion planning : A review, » *IEEE Access*, t. 2, p. 56-77, 2014, ISSN : 21693536. DOI : 10.1109/ACCESS.2014.2302442 (cf. p. 96-98).
- [19] W. J. ELIAS, D. HUSS, T. VOSS et al., « A Pilot Study of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor, » *New England Journal of Medicine*, t. 369, n° 7, p. 640-648, 2013, ISSN : 0028-4793. DOI : 10.1056/nejmoa1300962 (cf. p. 37).
- [20] R. GINHOUX, P. RENAUD, L. ZORN et al., « A custom robot for Transcranial Magnetic Stimulation : First assessment on healthy subjects, » *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, p. 5352-5355, 2013, ISSN : 1557170X. DOI : 10.1109/EMBC.2013.6610758 (cf. p. 40).
- [21] L. C. GOUDAS, A. LANGLADE, A. SERRIE et al., « Acute decreases in cerebrospinal fluid glutathione levels after intracerebroventricular morphine for cancer pain, » *Anesthesia and Analgesia*, t. 89, n° 5, p. 1209-1215, 1999, ISSN : 00032999. DOI : 10.1213/00000539-199911000-00023 (cf. p. 21).
- [22] K. HYNYNEN, N. MCDANNOLD, N. A. SHEIKOV et al., « Local and reversible blood-brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications, » *NeuroImage*, t. 24, n° 1, p. 12-20, 2005, ISSN : 10538119. DOI : 10.1016/j.neuroimage.2004.06.046 (cf. p. 15).
- [23] K. HYNYNEN, N. MCDANNOLD et N. VYKHODTSEVA, « Noninvasive MR Imaging-guided Focal Opening of the Blood-Brain Barrier in Rabbits, » *Radiology*, t. 220, p. 640-646, 2001. DOI : 10.1148/radiol.2202001804 (cf. p. 15).
- [24] A. IDBAIH, M. CANNEY, L. BELIN et al., « Safety and feasibility of repeated and transient blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound in patients with recurrent glioblastoma, » *Clinical Cancer Research*, t. 25, n° 13, p. 3793-3801, 2019, ISSN : 15573265. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-18-3643 (cf. p. 15).

- [25] D. JEANMONOD, B. WERNER, A. MOREL et al., « Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound : noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain., » *Neurosurgical focus*, t. 32, n° 1, p. 1-11, 2012, ISSN : 10920684. DOI : 10.3171/2011.10.FOCUS11248 (cf. p. 37).
- [26] H. JOE, K. J. PAHK, S. PARK et al., « Development of a subject-specific guide system for Low-Intensity Focused Ultrasound (LIFU) brain stimulation, » *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, t. 176, n° May 2019, p. 105-110, 2019, ISSN : 18727565. DOI : 10.1016/j.cmpb.2019.05.001 (cf. p. 37, 52, 53).
- [27] J. F. JORDÃO, C. A. AYALA-GROSSO, K. MARKHAM et al., « Antibodies targeted to the brain with image-guided focused ultrasound reduces amyloid- $\beta$  plaque load in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer’s disease, » *PLoS ONE*, t. 5, n° 5, p. 4-11, 2010, ISSN : 19326203. DOI : 10.1371/journal.pone.0010549 (cf. p. 54).
- [28] H. A. KAMIMURA, J. FLAMENT, J. VALETTE et al., « Feedback control of microbubble cavitation for ultrasound-mediated blood–brain barrier disruption in non-human primates under magnetic resonance guidance, » *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, t. 39, n° 7, p. 1191-1203, 2019, ISSN : 15597016. DOI : 10.1177/0271678X17753514 (cf. p. 30).
- [29] L. KAVRAKI, P. SVESTKA, J.-C. LATOMBE et al., « Probabilistic Roadmaps for path planning in high-dimensional Configuration spaces, » Utrecht University, Department of Computer Science, rapp. tech., 1994 (cf. p. 97).
- [30] R. KEATING, « UR5 Inverse Kinematics, » *Technical report, John Hopkins University*, 2017. adresse : <https://www.scribd.com/document/456876867/UR5-Inverse-Kinematics> (cf. p. 91, 160, 164).
- [31] A. KYRIAKOU, E. NEUFELD, B. WERNER et al., « A review of numerical and experimental compensation techniques for skull-induced phase aberrations in transcranial focused ultrasound, » *International Journal of Hyperthermia*, t. 30, n° 1, p. 36-46, 2014, ISSN : 02656736. DOI : 10.3109/02656736.2013.861519 (cf. p. 32).
- [32] S. M. LAVALLE, « Rapidly-Exploring Random Trees : a new tool for path planning, » Iowa State University, Department of Computer Science, rapp. tech., 1998 (cf. p. 97).
- [33] ———, « Planning algorithms, » *Planning Algorithms*, t. 9780521862, p. 1-826, 2006. DOI : 10.1017/CB09780511546877 (cf. p. 96).
- [34] N. LIPSMAN, Y. MENG, A. J. BETHUNE et al., « Blood–brain barrier opening in Alzheimer’s disease using MR-guided focused ultrasound, » *Nature Communications*, t. 9, n° 1, p. 1-8, 2018, ISSN : 20411723. DOI : 10.1038/s41467-018-04529-6 (cf. p. 15, 38).
- [35] H. L. LIU, H. C. TSAI, Y. J. LU et al., « Neuronavigation-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening : A preliminary study in swine, » *AIP Conference Proceedings*, t. 1503, p. 29-34, 2012, ISSN : 0094243X. DOI : 10.1063/1.4769912 (cf. p. 38).
- [36] R. H. LIU, J. YANG, M. Z. PINDERA et al., « Bubble-induced acoustic micromixing, » *Lab on a Chip*, t. 2, n° 3, p. 151-157, 2002, ISSN : 14730197. DOI : 10.1039/b201952c (cf. p. 29).
- [37] P. LUBOCK, « The physics and mechanics of lithotripters, » *Digestive Diseases and Sciences*, t. 34, n° 7, p. 999-1005, 1989, ISSN : 01632116. DOI : 10.1007/BF01536363 (cf. p. 28).
- [38] H. A. MAHINDA et O. P. MURTY, « Variability in thickness of human skull bones and sternum - An autopsy experience, » *Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, t. 26, n° 2, p. 26-31, 2009, ISSN : 09711929 (cf. p. 32).

- [39] B. MARTY, B. LARRAT, M. VAN LANDEGHEM et al., « Dynamic study of blood-brain barrier closure after its disruption using ultrasound : A quantitative analysis, » *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, t. 32, n° 10, p. 1948-1958, 2012, ISSN : 0271678X. DOI : 10.1038/jcbfm.2012.100 (cf. p. 15, 30, 31).
- [40] N. McDANNOLD, N. VYKHODTSEVA et K. HYNYNEN, « Blood-Brain Barrier Disruption Induced by Focused Ultrasound and Circulating Preformed Microbubbles Appears to Be Characterized by the Mechanical Index, » *Ultrasound in Medicine and Biology*, t. 34, n° 5, p. 834-840, 2008, ISSN : 03015629. DOI : 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.10.016 (cf. p. 15).
- [41] Y. MENG, C. B. POPLE, H. LEA-BANKS et al., « Safety and efficacy of focused ultrasound induced blood-brain barrier opening, an integrative review of animal and human studies, » *Journal of Controlled Release*, t. 309, n° May, p. 25-36, 2019, ISSN : 18734995. DOI : 10.1016/j.jconrel.2019.07.023. adresse : <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.07.023> (cf. p. 15, 28, 30, 32).
- [42] E. A. NEUWELT, K. R. MARAVILLA, E. P. FRENKEL et al., « Osmotic blood-brain barrier disruption. Computerized tomographic monitoring of chemotherapeutic agent delivery, » *Journal of Clinical Investigation*, t. 64, n° 2, p. 684-688, 1979, ISSN : 00219738. DOI : 10.1172/JCI109509 (cf. p. 15).
- [43] K. NIGHTINGALE, « Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging : A Review, » *Current Medical Imaging Reviews*, t. 7, n° 4, p. 328-339, 2011, ISSN : 15734056. DOI : 10.2174/157340511798038657 (cf. p. 31).
- [44] A. NOVELL, H. A. KAMIMURA, A. CAFARELLI et al., « A new safety index based on intrapulse monitoring of ultra-harmonic cavitation during ultrasound-induced blood-brain barrier opening procedures, » *Scientific Reports*, t. 10, n° 1, p. 1-12, 2020, ISSN : 20452322. DOI : 10.1038/s41598-020-66994-8 (cf. p. 31, 42).
- [45] W. M. PARDRIDGE, « The blood-brain barrier : Bottleneck in brain drug development, » *Neurotherapeutics*, t. 2, n° 1, p. 3-14, 2005, ISSN : 1933-7213. DOI : 10.1007/bf03206638 (cf. p. 14, 20-22).
- [46] ———, « Drug transport across the blood-brain barrier, » *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, t. 32, n° 11, p. 1959-1972, 2012, ISSN : 0271678X. DOI : 10.1038/jcbfm.2012.126 (cf. p. 22).
- [47] T. Y. PARK, K. J. PAHK et H. KIM, « A novel numerical approach to stimulation of a specific brain region using transcranial focused ultrasound, » *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, t. 2018-July, p. 3697-3700, 2018, ISSN : 1557170X. DOI : 10.1109/EMBC.2018.8513331 (cf. p. 33).
- [48] A. N. POULIOPOULOS, S. Y. WU, M. T. BURGESS et al., « A Clinical System for Non-invasive Blood-Brain Barrier Opening Using a Neuronavigation-Guided Single-Element Focused Ultrasound Transducer, » *Ultrasound in Medicine and Biology*, t. 46, n° 1, p. 73-89, 2020, ISSN : 1879291X. DOI : 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.09.010 (cf. p. 39).
- [49] J. W. RAYLEIGH, « On the pressure developed in a liquid during the collapse of a spherical cavity, » *Philosophical Magazine Series 6 VIII*, p. 94-98, 1917. adresse : <http://dx.doi.org/10.1080/14786440808635681> (cf. p. 29).
- [50] M. RICKERT et A. GASCHLER, « Robotics library : An object-oriented approach to robot applications, » *IEEE International Conference on Intelligent Robots and Systems*, t. 2017-Septe, p. 733-740, 2017, ISSN : 21530866. DOI : 10.1109/IRoS.2017.8202232 (cf. p. 88, 94).



- [51] F. SABIR, R. ISMAIL et I. CSOKA, « Nose-to-brain delivery of antiglioblastoma drugs embedded into lipid nanocarrier systems : status quo and outlook, » *Drug Discovery Today*, t. 25, n° 1, p. 185-194, 2020, ISSN : 18785832. DOI : 10.1016/j.drudis.2019.10.005. adresse : <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.10.005> (cf. p. 22).
- [52] M. E. SCHAFFER, N. M. SPIVAK, A. S. KORB et al., « Design, Development, and Operation of a Low-Intensity Focused Ultrasound Pulsation (LIFUP) System for Clinical Use, » *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, t. 68, n° 1, p. 54-64, 2021, ISSN : 15258955. DOI : 10.1109/TUFFC.2020.3006781 (cf. p. 52, 53).
- [53] I SCHLESINGER, a ERAN, a SINAI et al., « MRI guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor, » *Movement Disorders*, t. 29, n° Table 1, S423, 2014, ISSN : 20420080. DOI : 10.1155/2015/219149 (cf. p. 37).
- [54] M. SCHNEIDER, « Characteristics of SonoVue(TM), » *Echocardiography*, t. 16, n° 7 II, p. 743-746, 1999, ISSN : 07422822. DOI : 10.1111/j.1540-8175.1999.tb00144.x (cf. p. 130).
- [55] P. H. SCHONEMANN, « A Generalized Solution of the Orthogonal Procrustes Problem, » *Psychometrika*, t. 31, n° 1, p. 1-10, 1966 (cf. p. 110).
- [56] H. SHANKAR et P. PAGEL, « Potential Adverse Ultrasound-related Biological Effects - A Critical Review, » *Anesthesiology*, t. 115, n° 5, p. 1109-1124, 2011 (cf. p. 27, 28).
- [57] V. SPADARO, « Développement d'un logiciel de neuronavigation, » mém. de mast., Télécom Physique Strasbourg, 2019 (cf. p. 57).
- [58] S. H. SUH, I. K. WOO et S. K. NOH, « Development of an automatic trajectory planning system (ATPS) for spray painting robots, » *Proceedings - IEEE International Conference on Robotics and Automation*, t. 3, n° April, p. 1948-1955, 1991, ISSN : 10504729. DOI : 10.1109/robot.1991.131912 (cf. p. 133).
- [59] S. TALEGAONKAR et P. R. MISHRA, « Intranasal delivery : An approach to bypass the blood brain barrier, » *Indian Journal of Pharmacology*, t. 36, n° 3, p. 140-147, 2004, ISSN : 02537613 (cf. p. 22).
- [60] M. THIEL, « Application of shock waves in medicine, » *Clinical Orthopaedics and Related Research*, n° 387, p. 18-21, 2001, ISSN : 15281132. DOI : 10.1097/00003086-200106000-00004 (cf. p. 28).
- [61] G. THOMAS, L. BARBE, B. LARRAT et al., « Planning Framework for Robot-assisted Blood-Brain Barrier Opening with Focused Ultrasound, » *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, t. 2020-July, p. 5033-5036, 2020, ISSN : 1557170X. DOI : 10.1109/EMBC44109.2020.9175849 (cf. p. 75).
- [62] G. THOMAS, L. BARBE, B. LARRAT et al., « Robotic Trajectories For Blood-Brain Barrier Opening With Focused Ultrasound On Large Areas, » *20th Annual International Symposium for Therapeutic Ultrasound, 6-9th June 2021*, 2021 (cf. p. 123).
- [63] K. F. TIMBIE, B. P. MEAD et R. J. PRICE, « Drug and gene delivery across the blood-brain barrier with focused ultrasound, » *Journal of Controlled Release*, t. 219, p. 61-75, 2015, ISSN : 18734995. DOI : 10.1016/j.jconrel.2015.08.059. adresse : <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.059> (cf. p. 21, 24, 30).
- [64] R. Y. TSAI et R. K. LENZ, « New Technique for fully autonomous 3D robotics hand eye calibration, » *IEEE Transactions on Robotics and Automation*, t. 5, n° 3, p. 345 -358, 1989. adresse : <https://kml.ee.gatech.edu/me6406/handeye.pdf> (cf. p. 111).

- [65] P. TSAKLIS, « Presentation of acoustic waves propagation and their effects through human body tissues, » *Human Movement*, t. 11, n° 1, p. 58-65, 2010. DOI : 10.2478/v10038-009-0025-z (cf. p. 28).
- [66] P. Y. WEN et S. KESARI, « Malignant Gliomas in Adults, » *The new england journal of medicine review*, t. 359, n° 5, p. 492-507, 2008. DOI : 10.1056/NEJMra0708126 (cf. p. 14).
- [67] S. Y. WU, C. AURUP, C. S. SANCHEZ et al., « Efficient blood-brain barrier opening in primates with neuronavigation-guided ultrasound and real-time acoustic mapping, » *Scientific Reports*, t. 8, n° 1, p. 1-11, 2018, ISSN : 20452322. DOI : 10.1038/s41598-018-25904-9 (cf. p. 39).
- [68] Y. ZHOU, Z. PENG, E. S. SEVEN et al., « Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles, » *Journal of Controlled Release*, t. 270, n° October 2017, p. 290-303, 2018, ISSN : 18734995. DOI : 10.1016/j.jconrel.2017.12.015. adresse : <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.015> (cf. p. 23).



## Développement de solutions d'assistance robotique pour l'ouverture de la Barrière Hémato-Encéphalique par ultrasons focalisés

### Résumé

L'ouverture de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) par Ultrasons Focalisés (UF) est une technique qui pourrait améliorer considérablement les effets thérapeutiques des médicaments dédiés aux maladies du cerveau comme les tumeurs ou les maladies neurodégénératives. En effet, en raison de sa trop grande sélectivité, la BHE est responsable de l'inefficacité de presque 100% des molécules pharmaceutiques visant les pathologies cérébrales. Si la recherche préclinique concernant l'ouverture de la BHE par UF est aujourd'hui forte d'une quinzaine d'années de résultats garantissant l'efficacité et la sécurité des mécanismes mis en jeu, sa transposition vers une application clinique est très récente. Plusieurs essais chez l'humain sont actuellement en cours, avec des solutions cliniques différentes. Dans ce travail de thèse, nous étudions une solution où le transducteur ultrasonore est positionné grâce à un manipulateur robotique guidé par neuronavigation. L'intérêt de la robotique dans ce contexte est de pouvoir traiter des zones cibles plus larges par la génération de trajectoires complexes adaptées aux contraintes acoustiques du problème. La méthode proposée permet de réaliser la planification d'un traitement personnalisé pour une anatomie de patient donnée. Le modèle de trajectoire de balayage élaboré permet théoriquement d'ouvrir la BHE sur des zones cibles étendues de l'ordre d'une dizaine de cm<sup>2</sup>.

Mots-clé : Barrière Hémato-Encéphalique, Ultrasons Focalisés, assistance robotique, planification thérapeutique, génération de trajectoire

### Résumé en anglais

Blood-Brain Barrier (BBB) opening with Focused Ultrasound (FU) is a technique that could significantly improve drug delivery into the brain, especially for treating tumors and neurodegenerative diseases. As a natural selective frontier, the BBB prevents almost 100% of injected therapeutic agents to reach the brain cells. About fifteen years of preclinical studies have shown the efficiency and safety of using FU to open the BBB in order to facilitate bioavailability of drugs. Different devices are currently under clinical studies in order to evaluate the safety of this technique on the human model. The topic of this thesis is to introduce a new solution based on the use of a neuronavigation-guided robotic manipulator to perform BBB opening. The main interest of using robotics in this task is the possibility to target large volumes by generating complex trajectories which parameters are deduced from acoustic considerations. A planning method enabling to generate a patient-dedicated treatment was designed and tested. A sweeping trajectory generator was implemented and can theoretically induce BBB opening on a target surface of about ten cm<sup>2</sup>.

Keywords : Blood-Brain Barrier, Focused Ultrasound, robotic assistance, therapy planning, trajectory planning