



Inserm UMR 1253, iBrain, Université de Tours
Equipe Imagerie Morphofonctionnelle et ultrasons thérapeutiques
10 boulevard Tonnellé
37032 Tours

Rapport scientifique du projet Cartofœtus

**Cartographie de la vascularisation cérébrale du
foetus par Doppler ultrasensible par onde plane dans
le retard de croissance intra-utérin (RCIU)**

Jean-pierre Remeniéras
Le 17 Mai 2024

Sommaire

Table des illustrations	1
Abréviations	4
Introduction générale	5
Problématique médicale : Le Retard de Croissance Intra-Utérin	8
Le Doppler ultrarapide à ondes planes	9
La Décomposition en Valeurs Singulières (SVD)	10
Matériel et méthodes	13
A- Acquisition des données <i>in-vitro</i> et <i>in-vivo</i>	13
Acquisition <i>in-vitro</i>	16
Acquisition <i>in-vivo</i>	18
➤ Imagerie cérébrale	18
➤ Imagerie fœtale	18
B – Filtrage du sang	19
Etape 1 – Estimation du Gain	19
Etape 2 – Décomposition en valeur singulière	20
C – Traitement spectrale	21
Etape 1 – Génération du spectrogramme	22
Etape 2 – Détermination de la fréquence Doppler	23
Etape 3 - Calcul des indices	25

Etape 4 – Calcul du FMBV	26
Etape 5 – Cartographie complète des IR et IP	26
D – Etude In vitro	29
Vitesse Max mesurable par la séquence d'imagerie US	30
Résultats <i>in-vivo</i> , <i>in-vitro</i> et <i>discussion</i>	32
Imagerie foetale	32
Essais in-vitro	50
Conclusion	53
Bibliographie	57
Annexe	59

Table des illustrations

Figure 1: Représentation schématique d'une onde sphérique et d'une onde plane issue d'un point source

Figure 2: Représentation schématisant la différence entre des acquisitions séquentielles et la nouvelle méthode d'acquisition par ondes planes issu de l'article de M.Tanter et al [3]

Figure 3: Sonde Monocristal XC6-1 utilisée pour les essais *in-vitro* et *in-vivo* et détail des séquences d'imagerie US ultrarapides développées pour le projet

Figure 4: Liste des différentes séquences d'imagerie ondes planes ultrarapides d'émission/réception US qui ont été développées dans le projet

Figure 5 : Représentation du montage utilisé pendant les essais in-vitro

Figure 6 : Spectrogramme d'un pixel du cerveau d'un fœtus avec la représentation de la vitesse axiale calculée selon les trois méthodes : Fréquence max (en bleu), fréquence moyenne (en rouge) et fréquence instantanée (en vert)

Figure 7 : Tableau récapitulatif qui présente les valeurs hémodynamiques obtenues à partir de l'algorithme selon la méthode utilisée sur le spectrogramme présenté Figure 6

Figure 8 : Cartographie 2D de la résistance vasculaire (IR) des micro-vaisseaux sanguins présent dans une tumeur cérébrale en utilisant la méthode de fréquence instantanée (Kasai et al [17]). Les axes Z et X sont en nombre de points. L'Indice de résistance vasculaire varie de 0.1 à 0.8.

Figure 9 : Représentation graphique des différents flux générés par la pompe CompuFlow1000 : Flux constant (vert), flux sinusoïdale (orange) et flux cardiaque (blanc)

Figure 10 : Image d'un cerveau fœtal obtenue chez une femme enceinte à 32 semaines d'aménorrhée obtenue au moyen d'une plateforme Aixplorer (Supersonic imagine, Aix-en-Provence, France).

Figure 11 : Bmode classique d'un fœtus obtenu le 13 février 2020 avec la sonde XC6-1. Le cerveau fœtal est très échogène dans ce mode d'imagerie Bmode focalisé.

Figure 12 : Perfusion du cerveau fœtal que l'on obtient avec le mode Doppler AngioPlus de l'Aixplorer dans le même plan que celui de la Figure 11.

Figure 13 : Image échographique du cerveau d'un fœtus *in-utéro* en imagerie ultrarapide par onde plane obtenue par la séquence 5 du pack recherche Sonic Lab. On distingue le crâne de forme ovale et des structures échogènes du cerveau.

Figure 14 : Filtrage du sang par la méthode de décomposition en valeurs singulières (SVD) sur les données *in-vivo*. Les seuils ainsi obtenus sont $N_{\text{début}}=32$ et $N_{\text{fin}} = 876$ sur les 1000 sous espaces de la décomposition SVD.

Figure 15 : Image de Doppler ultrasensible en onde plane obtenue *in-vivo* sur un fœtus de 32 semaines d'aménorrhée avec la séquence ultrarapide 5. La détermination du sous espace sang sur la matrice de covariance des vecteurs singuliers spatiaux U_k est précisé Figure 14. Ce sous espace est situé entre $N_{\text{début}}=32$ et $N_{\text{fin}} = 876$ sur les 1000 sous espaces de la décomposition SVD.

Figure 16 : Analyse de la perfusion d'une région d'intérêt de petite taille située au centre du cerveau fœtal par Doppler de puissance en imagerie ultrasensible par onde plane.

Figure 17 : (a) Bmode du cerveau du fœtus de la patiente 2, (b) Doppler de puissance traditionnel (Color Flow Imaging CFI), (c) Doppler de puissance en mode Angio PLUS en Doppler ultrasensible par onde plane.

Figure 18 : Image échographique Bmode du cerveau du fœtus de la patiente 2 obtenue après formation de faisceau avec la séquence 5 du pack recherche SonicLab. Malgré le fait que l'on utilise uniquement une seule onde plane, il est possible de déterminer le contour du crâne et la région interne du cerveau fœtal.

Figure 19 : acquisition numéro un réalisée avec la séquence recherche 5 sur la patiente 3 : (a) Image échographique en imagerie ultra rapide par onde plane, (b) Doppler ultrasensible de puissance (FMBV fractional moving blood volume) du cerveau fœtal, (c) carte 2D d'indice de résistance vasculaire (équation 2) obtenue *in-vivo* sur le cerveau fœtal avec le traitement présenté dans la partie « Matériel et méthode ».

Figure 20 : acquisition numéro deux réalisée avec la séquence recherche 5 sur la patiente 3 : (a) Image échographique en imagerie ultra rapide par onde plane, (b) Doppler ultrasensible de puissance (FMBV fractional moving blood volume) du cerveau fœtal, (c) carte 2D d'indice de résistance vasculaire (équation 2) obtenue *in-vivo* sur le cerveau fœtal.

Figure 21 : Géométrie du fantôme de bifurcation en forme de T utilisé pour les essais in-vitro, (b) à gauche image échographique Bmode du fantôme en imagerie ultrarapide et (b) à droite le Doppler ultrasensible de puissance.

Abréviations

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

SVD : Singular Value Decomposition (*Décomposition en valeurs singulières*)

PI : Pulsatility Index (*Indice de pulsatilité*)

RI : Resistivity Index (*Indice de résistivité*)

PRF : Pulse Repetition Frequency (*Fréquence de répétition des impulsions*)

IQ : In-Phase/Quadrature-Phase

GGC : Global Gain Compensation (*Compensation des gains globaux*)

TGC : Time Gain Compensation (*Compensation des gains de temps*)

LGC : Lateral Gain Compensation (*Compensation des gains latéraux*)

FMBV : Fractional Moving Blood Volume (*Volume Sanguin Mobile Fractionné*)

SNSI : Signal Noise Slope Intersection

GM: Geometric Method

S/N: Signal-to-noise (*Signal-sur-Bruit*)

Introduction générale

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) représente une pathologie fréquente de la grossesse, en lien avec une insuffisance placentaire, et expose le fœtus à un risque de mortalité et à de nombreuses complications précoces et à long terme.

Le diagnostic de RCIU est parfois difficile, car les fœtus petits pour l'âge gestationnel peuvent également correspondre à des situations normales sans pathologie placentaire. Une telle erreur d'interprétation peut conduire à des interventions médicales préjudiciables, avec par exemple une prématurité induite injustifiée. En cas de RCIU, l'évaluation de la vascularisation cérébrale fœtale représente un enjeu essentiel car elle permet d'identifier une éventuelle redistribution vasculaire. Celle-ci correspond à une vasodilatation permettant une épargne cérébrale face à l'hypoxie fœtale. En pratique les index de résistance (IR) et de pulsatilité (IP) du Doppler de l'artère cérébrale moyenne sont rapportés à ceux de l'artère ombilicale (rapport cérébro-placentaire). Le Doppler cérébral est recommandé devant toute suspicion de RCIU afin de guider la prise en charge des patientes, qu'il s'agisse d'une hospitalisation ou du déclenchement avant terme.

Mais ce Doppler cérébral classique est peu sensible (voir par exemple la figure) et permet d'analyser uniquement les grosses artères du cerveau fœtal in-utéro (principalement l'artère cérébrale moyenne). Dans ce projet Cartofœtus, nous avons souhaité adapter des méthodes d'imagerie ultrasonores (US) sensibles par onde plane au domaine de l'obstétrique qui utilise des sondes échographiques abdominales courbes et analyser la perfusion in-utéro de fœtus entre 28 et 34 semaines d'aménorrhée. Cet âge gestationnel correspond à un bon compromis entre la maturité de développement de la vascularisation cérébrale et la possibilité aux ultrasons de se propager sans trop d'atténuation à travers le crâne du fœtus. En effet, il n'est pas toujours possible in-utéro de sélectionner un plan de coupe US qui passe par la fontanelle du fœtus comme lors des études sur les nouveaux nés.

Les méthodes d'imageries que nous avons développées reposent sur des techniques d'imagerie US ultrarapide et sur l'usage d'ondes planes. Ces ondes planes constituent une innovation importante car elles permettent d'obtenir simultanément dans tout le plan d'imagerie les signaux échographique Doppler. Ce caractère simultané permet de conserver la cohérence spatiale des données ultrasonores entre les différentes

régions de l'image. Ce n'est pas le cas des méthodes traditionnelles d'imagerie Doppler où le faisceau US est déplacé successivement pour former la totalité de l'image. Le fait d'obtenir tout le plan d'imagerie de façon synchrone est une avancée technologique majeure car cela ouvre des possibilités de filtrage permettant d'analyser finement la modification des données échographiques en fonction du temps. La rapidité de la cadence d'obtention des données échographiques permise par l'imagerie par ondes planes, qui est de l'ordre de 1000 images par secondes, permet d'analyser finement cette modification à l'échelle de la milliseconde. L'idée majeure du traitement du signal est de décomposer les lignes radiofréquences d'un plan d'imagerie US obtenues en fonction du temps (un plan 2D US acquis en fonction du temps revient au final à une matrice de données 3D $IQ(x,z,t)$) sur un espace particulier qui prend finalement la forme $IQ = UDV^H$ où V^H est la transformée Hermicienne de V . Cette transformation mathématique s'appelle la décomposition en valeurs singulières (SVD) et permet d'obtenir un ensemble de N_t projections $\sum_1^{N_t} \lambda_k U_k V_k$ des données échographiques IQ. Pour un sous espace k donné, on obtient finalement une image particulière U_k , pondérée par une valeur singulière λ_k qui évolue dans le temps suivant un vecteur temporel V_k . La rapidité dont les images U_k décorrèlent les unes avec les autres permet de déterminer les limites entre les sous espaces « Tissus », « Sang circulant » et « Bruit ». Nous maîtrisons ce traitement du signal US grâce au travail de thèse de Guillaume Lacoïn qui a soutenu sa thèse au laboratoire iBrain le 27 novembre 2023. Grâce à ce filtrage SVD du tissu, il devient alors possible d'identifier des flux beaucoup plus fins et beaucoup plus lents comme par exemple dans les artérioles ou les veinules.

Nous avons dans ce projet Cartofoetus utilisé une plateforme d'imagerie échographique marquée CE l'Aixplorer sur lequel nous avons développé grâce à un partenariat avec la société Supersonic Imagine des séquences de perfusion spécifiques. Ces séquences ont été réalisées par Jean-Luc Gennisson. Plusieurs séquences ont été développées en fonction de leurs applications : perfusion en Doppler sensible ou détermination de l'indice de résistance vasculaire. Le nombre d'angles imposés lors de l'émission US par onde plane a été changé. La fréquence des US aussi a été modifiée (1.8 MHz, 2.8125 MHz, 3.2143 MHz, 3.7MHz). De plus, plusieurs niveaux d'émission acoustique de la source (sonde abdominale courbe) ont

été aussi implémentés. Ces émissions acoustiques respectent les normes d'intensité acoustiques maximale imposée en obstétrique.

Il nous a fallu aussi repenser notre traitement du signal dans une géométrie courbe (sonde abdominale courbe) alors que nous avons travaillé dans les projets précédents uniquement sur des barrettes linéaires planes. Ce développement technologique a été réalisé au laboratoire iBrain UMR 1253 inserm de l'université de Tours.

Différentes périodes d'essais *in-vivo* ont été réalisées au cours de ce projet dans le service de gynécologie obstétrique du CHU Dijon Bourgogne afin d'optimiser la séquence d'imagerie US. Un échographe ultrarapide Aixplorer® (Supersonic Imagine, Aix en Provence, France) équipé d'un « pack recherche » et du mode Angio P.L.US. a été acquis dans le service dans la perspective de cette recherche. Le coût de cet équipement livré le 28/09/2018 s'élève à 184500 €. Il a été financé par l'ASGOD (Association SCE de Gynécologie Obstétrique de Dijon), association loi 1901. Ce coût n'a pas été rapporté dans le budget du projet Cartofoetus, car l'échographe en question n'a pas été utilisé exclusivement pour cette étude clinique.

Un stage de Master 2 Sciences, technologies, santé Mention biologie-santé (parcours imagerie biomédicale) de Vincent Guyot a été réalisé sur ce projet de recherche. Ce stage a été financé par le projet Cartofoetus. Jean-pierre Remeniéras était l'encadrant principal et Guillaume Lacoïn était le co-encadrant de ce stage. Vincent Guyot a soutenu son stage de Master le 18 Juin 2021. Son rapport de stage a servi de support à l'écriture de ce rapport scientifique de fin de projet.

Dans ce rapport scientifique, nous préciserons la problématique médicale, le Doppler ultrarapide à ondes planes et la décomposition en valeurs singulières. Ensuite, nous décrirons en détail le matériel et les différentes méthodes d'imageries qui ont été développées pour le projet Cartofoetus. Ensuite, nous présenterons les différents résultats *in-vivo* que nous avons obtenus sur les données cliniques en les mettant en relation avec d'autres études sur le sujet.

Finalement, nous terminerons par une conclusion générale qui précisera les perspectives possibles de ce travail.

Problématique médicale : Le Retard de Croissance Intra-Utérin

Le RCIU est une pathologie qui provoque le ralentissement de la croissance du nouveau-né avant sa naissance dû à un problème vasculaire placentaire ou à une malnutrition de la mère. L'enfant naît alors plus petit que la moyenne et présente un risque de complications à court et long termes, ainsi que des séquelles pour la vie. Malheureusement, cette pathologie est fréquente et expose le nouveau-né à un risque de mortalité périnatale. Certaines de ses complications sont des atteintes du cerveau (paralysie cérébrale, défaut d'attention ou difficultés d'apprentissage, de mémorisation ou d'exécution de tâches cognitives) [1].

Avec les moyens diagnostiques actuels la prise en charge des femmes enceintes qui présentent un fœtus de petite taille est compliquée. En effet, la petite taille du fœtus peut être dû à un RCIU mais peut également être dû à une situation normale (Fœtus Petits pour l'Age Gestionnel) rendant les interventions médicales injustifiées dans le cadre des situations non pathologiques et pouvant entraîner des complications dû à l'intervention (prématurité injustifiée, complications maternelles du déclenchement) [2].

A l'inverse, l'absence d'intervention dans le cadre d'un RCIU peut entraîner un risque de décès *in-utéro* ou à un risque de complications pour le nouveau-né.

Actuellement, la méthode permettant de mettre en évidence un RCIU est l'échographie Doppler, c'est une technique échographique non invasive et indolore qui utilise la physique des ondes ultrasonores afin de mettre en évidence une variation du flux sanguin et du réseau veineux de la zone examinée.

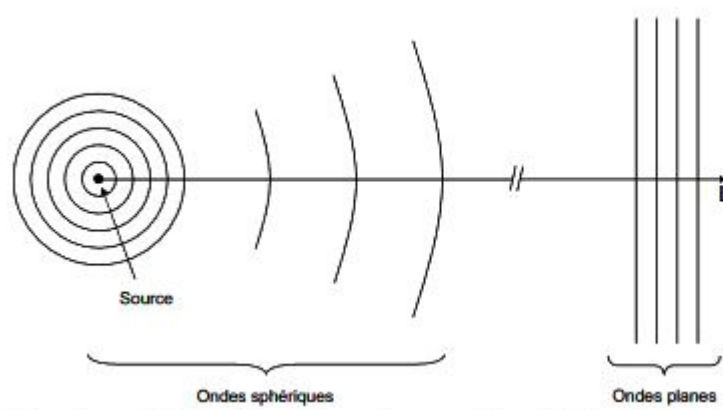


Figure 1: Représentation schématique d'une onde sphérique et d'une onde plane issue d'un point source

En effet, lorsque le nouveau-né présente un défaut d'oxygénation par le placenta, les flux sanguins vont se modifier. Les vaisseaux vont se dilater ce qui a pour effet d'augmenter l'apport sanguin au niveau du cerveau afin de le protéger et de limiter les conséquences dû à un manque d'oxygène de celui-ci (phénomène de redistribution vasculaire). Cette épargne cérébrale ou brain-sparing effect, constitue un phénomène bien démontré chez l'animal et est interprétée comme une réponse vasomotrice physiologique à l'hypoxie fœtale. La vasodilatation réflexe est médiée par les chémorécepteurs carotidiens sensibles à l'hypoxémie, à l'hypercapnie et à l'acidose. Elle engendre une réduction de la post-charge ventriculaire gauche, tandis que la vasoconstriction systémique et des artères pulmonaires engendre une augmentation de la post-charge ventriculaire droite. La redistribution est affirmée en rapportant les index calculés au niveau de l'artère cérébrale moyenne à ceux de l'artère ombilicale, sous forme d'un rapport cérébro-placentaire. Les principaux index sont au nombre de quatre : le rapport Systole (S)/Diastole (D), le rapport D/S, l'index de résistance ($IR = (S-D)/S$) et l'index de pulsatilité ($IP = (SD)/m$, m étant la vitesse moyenne). Il n'existe pas de données permettant de privilégier l'un ou l'autre de ces index. En pratique, l'IR et l'IP sont utilisés indifféremment. Le rapport cérébroplacentaire correspond à $IR_{cérébral}/IR_{ombilical}$ ou à $IP_{cérébral}/IP_{ombilical}$.

Ce rapport cérébro-placentaire représente un paramètre pronostique important dans les situations de RCIU. En effet, la redistribution vasculaire maximale représentée par un nadir des index de pulsatilité cérébrale intervient au moins deux semaines en moyenne avant l'apparition des ralentissements tardifs sur le rythme cardiaque fœtal. Les capacités hémodynamiques adaptatives maximales sont donc atteintes bien avant le seuil d'oxygénation critique, ce qui en fait un outil utile pour la pratique clinique.

[Le Doppler ultrarapide à ondes planes](#)

Dû à l'avancée de la technologie en matière d'échographie, des nouveaux appareils ont vu le jour et permettent d'obtenir des cadences images beaucoup plus élevées qu'auparavant. Ces appareils « ultrarapide » qui peuvent atteindre jusqu'à 20000 images par seconde permettent d'observer des phénomènes physiques dans le domaine de la milliseconde, alors que les échographes précédents étaient limités à 60 images par seconde [1] [3].

Il devient alors possible de produire des ondes planes combinées à une technique Doppler. Les ondes planes utilisées en imagerie ultrarapide dans un tissu humain sont des ondes longitudinales qui ont des fronts d'ondes plans dit « infinis » et qui sont perpendiculaires en tout point à la direction de la propagation de l'onde (Figure 1).

L'utilisation de ces ondes planes permet d'obtenir le plan échographique complet dans l'ordre de la milliseconde, contrairement aux autres méthodes qui réalisent des images séquentielles (éléments par éléments) suivi d'une reconstruction de l'image.

Ces avancées technologiques augmentent considérablement la sensibilité de l'analyse des vaisseaux sanguins peu importe leur vitesse d'écoulement. En effet, l'imagerie Doppler ultra-rapide améliore la sensibilité Doppler d'un facteur allant jusqu'à 30 par rapport à l'imagerie Doppler classique [4] [5]

On devient alors capable d'analyser la micro-vascularisation des tissus, et de réaliser une quantification de l'écoulement sanguin des petits vaisseaux par le biais de plusieurs indices tel que l'indice de pulsatilité (PI) et l'indice de résistivité (RI) en chaque point de l'image [5] [6].

Le but de ce projet est d'utiliser ces nouvelles techniques échographiques sur le cerveau des fœtus (jamais réalisé à ce jour), afin d'obtenir un accès à la vascularisation fine et de mettre ainsi en évidence un problème pathologique chez le fœtus de façon plus précoce que les techniques actuelles, pour une meilleure prise en charge du nouveau-né et de sa mère.

[La Décomposition en Valeurs Singulières \(SVD\)](#)

Anciennement les données US étaient filtrées par une décomposition en série de Fourier mais ne permettait pas de filtrer les flux lents (décomposition des données dans le domaine de Fourier et rejet des flux les plus). C'est une analyse temporelle ou plus précisément réalisée dans le domaine de Fourier temporel.

Cependant, Demené et al. [7] ont mis au jour une nouvelle méthode de filtrage basée sur la décomposition en valeur singulière (SVD, Singular Value Decomposition) qui est une base vectorielle beaucoup plus adaptée à la discrimination des tissus et du flux sanguin permettant alors d'avoir accès au flux lents puisqu'elle se base sur les caractéristiques spatiotemporelles des données. L'article de Demené et al fournit les détails concernant cette méthode de filtrage. Contrairement à la méthode des filtres de parois utilisés dans les méthodes Doppler traditionnels, c'est une analyse spatiale

et le filtrage est basé sur l'analyse de la décorrélation des vecteurs spatiaux U_k entre eux suite à la décomposition SVD. Baranger et al. [8] a proposé, grâce à cette méthode d'analyse de la décorrélation, une technique permettant de regrouper les sous espaces en cluster. Les vecteurs spatiaux de faible rang (classiquement k allant de 1 à 10) représentent le sous espace tissu qui est enlevé des données. L'analyse basée sur la forme de différentes régions de la matrice de décorrélation spatiale proposé par Baranger s'est avéré être très performante pour soustraire la partie « sang » des données. US.

Par la suite, de nouvelles innovations ont vu le jour tel que l'égalisation bidimensionnelle qui permet de maintenir le gain en fonction de la profondeur TGC et en fonction de la largeur LGC des lignes échographiques, ainsi que la compensation du mouvement rigide qui permet d'atténuer le bruit résiduel. Ces deux méthodes ont été mises au point au sein du laboratoire iBrain par Guillaume Lacoïn et Jean-pierre Remenières [9] qui présentent alors une méthode de filtrage plus efficace que celle de Baranger et al. Cette nouvelle méthode de filtrage du sang [9] sera utilisée pour ce projet.

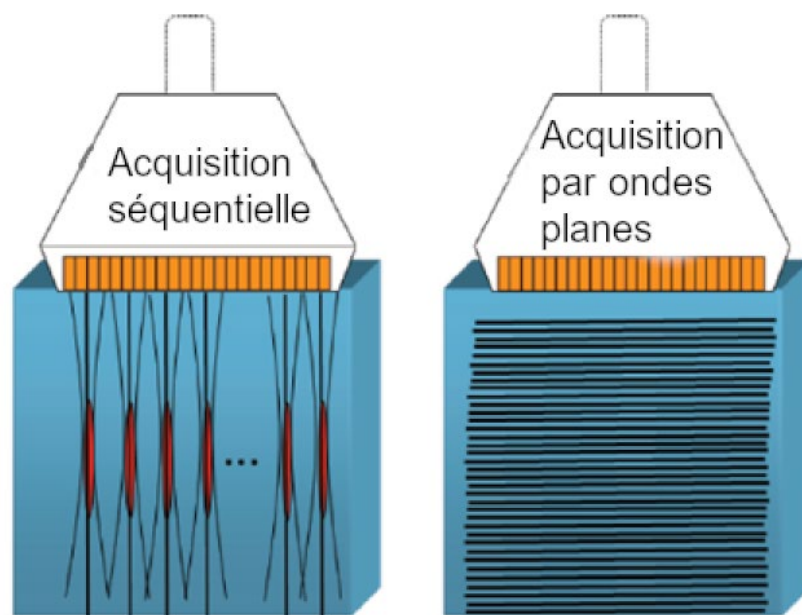


Figure 2 : Représentation schématisant la différence entre des acquisitions séquentielles et la nouvelle méthode d'acquisition par ondes planes issu de l'article de M.Tanter et al [3].



Figure 3 : Sonde Monocrystal XC6-1 utilisée pour les essais *in-vitro* et *in-vivo* et détail des séquences d'imagerie US ultrarapides développées pour le projet

N° de la séquence	Sonde utilisée	Mode	Nombre d'angle	PRF	Fréquence central	Nombre de frames	Durée d'acquisition
1	XC 6-1	B-mode	2	500 Hz	1,8 MHz	1000	
2	XC 6-1	B-mode	3	300 Hz	3,2 MHz	1000	
3	XC 6-1	B-mode	3	500 Hz	1,8 MHz	1000	
4	XC 6-1	B-mode	1	2500 Hz	2,875 MHz		1s
5	XC 6-1	B-mode	1	3000 Hz	3,75 MHz		1s
6	XC 6-1	B-mode	2	2000 Hz			1s
7	SL 10-2	B-mode	3	3000 Hz		1000	1s

Figure 4 : Liste des différentes séquences d'imagerie ondes planes ultrarapides d'émission/réception US qui ont été développées dans le projet

Matériel et méthodes

A - Acquisition des données *in-vitro* et *in-vivo*

Pour les acquisitions, nous avons utilisé une sonde sectorielle XC6-1 (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France) composée de 192 éléments (Figure 3).

Nous avons développé et utilisé un ensemble de séquences d'imagerie. Ces séquences correspondent à un ensemble de paramètres définis par l'utilisateur qui gère la façon dont les ultrasons sont transmis et reçus par l'échographe programmable. Nous avons listé ces séquences dans le tableau 1. Sur ces séquences, nous avons modifié les paramètres d'imagerie ci-dessous :

- **Nombre d'angles N** : Nombre d'ondes planes inclinées, beam formées et sommées (spatial compounding) en imagerie onde plane qui permettent au final de reconstruire un plan d'imagerie à un temps donné avec une réduction du bruit de fond (speckle) et une amélioration de la qualité d'image.
- **Fréquence de répétition des impulsions (Pulse Repetition Frequency ou PRF)** : correspond à l'inverse du temps entre chacun des tirs US. Plus ce temps est petit, plus la fréquence de répétition des tirs (PRF) est grande. Plus le nombre N d'angle de tir US sera élevé pour un PRF donné, plus la cadence d'imagerie finale sera faible mais meilleure sera la qualité d'imagerie. Ce paramètre PRF est important car il faut, après avoir beamformé et sommé les différents angles de tir US pour former un plan d'acquisition US, que la cadence d'imagerie finale soit au moins égale au double de la fréquence Doppler maximale du flux sanguin à mesurer (théorème d'échantillonnage de Nyquist). Si ce critère d'échantillonnage temporel n'est pas respecté, des phénomènes d'aliasing spectrale sur les spectres Doppler sanguins apparaissent. Cette limitation est identique en Doppler transcrânien qui utilise des mono-transducteurs en émission/réception au niveau de la fenêtre temporelle. Cette méthode a été utilisée dans les travaux précurseurs du laboratoire Inserm U930 de Biophysique médicale de la faculté de médecine de Tours menés par Léandre Pourcelot et Marceau Berson.

Pour mesurer les indices vasculaires, il faut une très forte cadence d'imagerie pour suivre la variabilité temporelle du flux sanguin, donc finalement peu d'angles (1, 2 ou 3 dans le tableau 1). Inversement, pour réaliser un Doppler de puissance, on peut ne plus respecter le critère de Niquist car on ne veut pas estimer une vitesse de flux mais sommer les amplitudes du signal Doppler au cours du temps. Pour obtenir une image reliée à une amplitude de perfusion. On peut avoir dans ce cas une dizaine de tir US par exemple en Doppler de puissance répété une centaine de fois, soit 1000 acquisitions au final. Puisque nous souhaitons mesurer les indices de résistance vasculaire dans ce projet, nous n'avons pas conçu une séquence comme celle-ci. La limite haute de la fréquence de tir est déterminée par la profondeur d'analyse des tissus car il faut laisser le temps au US de se propager en aller-retour dans le cerveau jusqu'à la profondeur souhaitée.

- **Fréquence centrale** : La fréquence centrale correspond à la fréquence d'émission des ondes. Une fréquence faible est utilisée dans le cadre de l'exploration des organes profonds alors qu'une fréquence forte permet d'étudier les organes superficiels. La gamme de variation est fixée par la bande passante de la sonde échographique qui est de l'ordre de 80% de la fréquence centrale.
- **Nombre de frames** : Nombre de plans échographiques beamformés au total. Par exemple pour la séquence 7 qui n'est pas réalisée avec la sonde XC6-1, il y a 3 angles de tirs US à 3000Hz, soit au final un plan échographique reconstruit à 1000Hz. Puisqu'il y a 1000 plans beamformés, la durée d'acquisition est de $1000/1000=1$ seconde.
- **Durée d'acquisition** : Durée pendant laquelle on émet et on reçoit des US. Cette durée d'acquisition est limitée par la taille de la mémoire de l'Aixplorer

La durée d'acquisition, le nombre de frames et le PRF sont reliés. Par exemple, la séquence 1 acquiert 2 plans US à 500Hz (2msec entre chaque tirs US), soit $500/2=250$ Hz après beamforming (DAS) et sommation (compound spatial). Puisqu'il y a 1000 frames, la durée d'acquisition sera de $1000/250=4$ secondes. Cela permet d'avoir plusieurs cycles cardiaques du fœtus pour analyser l'hémodynamique cérébrale.

La séquence 2 émet 3 angles à 300Hz, soit une cadence après traitement des données US de 100Hz. Avec 1000 frames, cela fera une durée globale d'acquisition de $1000/100=10$ secondes mais a un rythme très lent. Cette séquence est adaptée pour les flux très lents.

La séquence 3 est à $500/3=166$ Hz pour chaque plan beamformé. Avec 1000 frames, cela fait une durée d'acquisition de $1000/166=1000/500*3=6$ secondes.

Les séquences 4 à 7 ont été réalisées avec un PRF plus important (2000Hz, 2500Hz et 3000Hz) pour analyser des flux rapides mais pour une même durée d'acquisition de 1 seconde. La séquence 4 a été réalisée avec une seule onde plane à un PRF de 2500Hz, soit au final un nombre de 2500 frames pendant une seconde d'acquisition. La séquence 5 a aussi été réalisée avec un seul angle mais à un PRF de 3000Hz et a une autre fréquence d'émission des US ($f_0=3.75$ MHz). 3000 plans ont été acquis pour faire une durée globale d'acquisition de 1 seconde.

La séquence 6 rajoute un angle par rapport à la séquence 5, i.e 2 angles à 2000Hz, soit après beamforming une cadence d'imagerie de 1000Hz. Il y a ainsi 1000 plans d'imagerie acquis pour une durée d'acquisition de 1 seconde.

La durée d'acquisition de 1 seconde pour les séquences 4-7 est petite par rapport à la période cardiaque du fœtus. Cela empêche d'avoir un nombre important de cycle cardiaque fœtal enregistré en Doppler. Cette limitation est liée au matériel que nous avons utilisé car nous remplissons complètement la mémoire disponible de l'Aixplorer avec ces cadences d'imagerie très élevée. C'est une limitation importante de notre système d'imagerie et il aurait fallu idéalement garder ces paramètres d'imagerie US mais avec une durée d'acquisition d'au moins 5 secondes.

Ces séquences ont été conçues à notre demande par la société SuperSonic Imagine. Elles ont été programmées par Jean-Luc Gennisson qui fait l'interface entre SSI et les laboratoires de recherche. Elles sont émises à l'aide d'une plateforme échographique Aixplorer (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France) équipée du pack recherche « SonicLab - Build V12 » qui nous permet ensuite d'avoir accès aux données complexes IQ Doppler après formation de faisceaux US (matrice 3D (x,z,t) complexe en quadrature où x représente la dimension latérale, z représente la profondeur et t représente le temps). Sans l'accès à ces données natives US nous n'aurions pas pu réaliser le projet Cartofoetus.

En plus de ce pack recherche « SonicLab », les deux Aixplorers du laboratoire iBrain et du CHU de Dijon possèdent une séquence de perfusion en Doppler de puissance sensible appelée « mode angio P.L.U.S ». Cette séquence qui est insérée dans la machine Aixplorer comme les autres modes d'imagerie disponibles utilise des ondes planes US comme celle que nous avons développées spécifiquement pour ce projet. Mais nous n'avons aucune information concernant le détail de la séquence qui est un secret industriel. Des images du cerveau du fœtus obtenus avec ce mode d'imagerie AngioPlus seront présentées dans la partie résultats de ce rapport scientifique.

Acquisition In vitro :

Des acquisitions *in-vitro* ont été effectuées à l'aide d'un fantôme coudé en silicone réalisé au sein du laboratoire par l'équipe de Anna Paula Narata et al. (Figure 5) [10]. Ce fantôme a ensuite été plongé dans l'eau et raccordé au CompuFlow1000 (Shelley Medical Imaging Technologies, London, Canada) à l'aide de tubes souples.

Nous avons fait traverser un flux variable de Doppler Fluid (CIRS, Norfolk, USA) [11] qui est un liquide qui possède les mêmes propriétés acoustiques que le sang.

Le CompuFlow1000 est une pompe hydraulique qui permet de générer des flux variables que l'on définit au préalable à l'aide d'un système informatique. Il est possible de faire varier temporellement le flux pour se rapprocher au mieux de la forme temporelle d'un écoulement *in-vivo* artériel. Cette pompe programmable CompuFlow était disponible au laboratoire et nous avons acheté le fantôme de sang (blood mimicking phantom). Cette expérimentation nous a permis de réaliser des images Doppler à l'aide des séquences n°1, 3 et 5 que nous avons pu comparer, puis nous avons fait varier les différents paramètres de filtrage du sang permettant d'estimer les paramètres idéaux pour obtenir un traitement optimal.

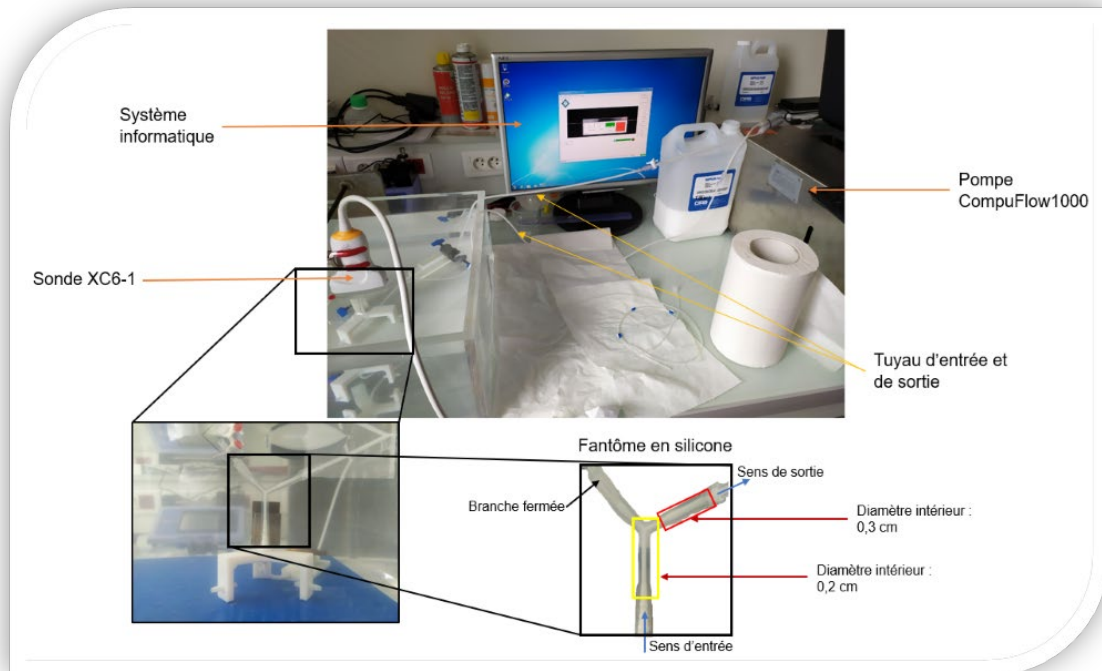


Figure 5 : Représentation du montage utilisé pendant les essais *in-vitro*

Comme précisé dans le paragraphe sur la présentation des séquences d'imagerie, la séquence 1 acquiert 2 plans US à 500Hz soit une fréquence d'échantillonnage du signal Doppler de 250Hz après formation des faisceaux radiofréquence (RF). Cette séquence est dédiée aux flux lents. La durée d'acquisition est de $1000/250=4$ secondes. Et la séquence 3 émet 3 angles à 500Hz, soit une fréquence d'échantillonnage du signal Doppler de $500/3=166$ Hz après formation des lignes RF. Cette séquence est adaptée à des flux encore plus lents que la séquence 1 car elle impose une déviation Doppler encore plus faible pour éviter le phénomène d'aliasing. La fréquence d'émission des US ne change pas entre ces deux séquences et ainsi nous pourrions étudier l'impact de la fréquence d'échantillonnage sur la mesure de la vitesse Doppler en imagerie ultra rapide par onde plane. La fréquence 5 a un seul angle de tir US mais a une fréquence d'échantillonnage Doppler très élevée de 3KHz. Cette séquence est moins sensible (moins d'angles de tir US) mais est adaptée à des flux très rapides. Il y a un rapport de $3000/250=12$ entre les vitesses maximales du sang détectable sans aliasing entre ces deux séquences 3 et 5.

Acquisition In vivo :

Dans notre étude, les acquisitions *in-vivo* ont été réalisées sur plusieurs types de configurations à l'aide des séquences en notre possession :

➤ Imagerie cérébrale :

Dans le cadre d'autres projets menés au sein du laboratoire iBrain étudiant la vascularisation des tumeurs cérébrales (projets Elastogli et BPALP), des images ont été acquises à partir de la séquence n°7 sur ces tumeurs lors d'opération chirurgicale avec craniotomie et dure-mère ouverte. Ces acquisitions ont été réalisées avant la chirurgie des tumeurs. L'algorithme développé pour le filtrage du sang dans cette application a été modifié (prise en compte de l'ouverture sectorielle de l'imagerie US) et adapté à la problématique de l'analyse de l'hémodynamique du cerveau fœtal. Différents paramètres de filtrage ont été aussi optimisés. Pour plus d'informations, voir la thèse de Guillaume Lacoïn soutenue le 27 novembre 2023 à l'Université de Tours.

➤ Imagerie fœtal :

Les premières acquisitions sur un fœtus *in-utéro* ont été réalisées avec le mode angio PLUS le 17/12/2018 par Emmanuel Simon au CHU de Dijon. Une publication de type « Case report » a été écrite suite à ces acquisitions sur l'intérêt de l'imagerie US ultrarapide en obstétrique. D'autres acquisitions ont été réalisées avec la séquence n°3 le 13/02/2020 par Emmanuel Simon et Jean-Pierre Remeniéras sur les cerveaux de fœtus *in-utéro* chez deux patientes ne présentant aucun symptôme au CHU de Dijon. Cette séquence a été choisie pour les premiers essais *in-vivo* car elle est sensible (3 angles) a une fréquence d'émission/réception des US relativement basse 1.8MHz qui est adaptée à la traversée du crâne et très longue ($1000/500 \times 3 = 6$ secondes d'acquisition).

Ces acquisitions sur différentes cibles *in-vivo* ont pour premier but de mettre en évidence des dissemblances entre les différentes séquences afin de sélectionner celle qui a la meilleure efficacité.

Le deuxième but est d'optimiser le traitement spectral temps/fréquence des données pour le calcul des indices de perfusion et de résistance vasculaire.

B – Filtrage du sang

Dans ce projet Cartofoetus, nous avons utilisé le programme de filtrage du sang qui a été mis au point au sein du laboratoire iBrain dans le cadre des projets Elastogli et BPALP sur l'analyse de la vascularisation des tumeurs cérébrales. Le détail de ce traitement Doppler est disponible dans le papier qui a été publié en 2023 (Multi-layered adaptive neoangiogenesis Intra-Operative quantification MANIOQ) par l'équipe iBrain dans Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism [9]. Cependant, ce programme étant optimisé pour une configuration de sonde plane (sonde multi-éléments SL10-2 de chez SSI), nous avons dû retravailler le code pour l'adapter à la forme courbe en imagerie sectorielle de la sonde XC6-1.

Etape 1 – Estimation du Gain

Les données échographiques récupérées sous forme d'une matrice IQ sont ensuite filtrées afin d'améliorer l'image et d'en extraire que les informations que l'on souhaite, c'est-à-dire ceux du mouvement du sang.

Pour cela, il existe plusieurs étapes de traitement permettant de parvenir à ce résultat que nous allons détailler ici.

Tout d'abord, la première étape consiste en une Compensation Globale de Gain (GGC, Global Gain Compensation) qui est appliquée après la formation de faisceau selon deux directions.

La première est réalisée suivant la direction axiale (TGC, Time Gain Compensation) et permet de corriger l'atténuation des ondes qui traversent les différents milieux. Pour cela, on augmente ou diminue le gain en fonction de la profondeur.

La deuxième compensation est réalisée suivant la direction latérale (LGC, Lateral Gain Compensation) et est utilisée pour ajuster le réglage du gain en fonction de sa position latérale : le signal reconstruit après Beamforming par des éléments situés sur les bords de la sonde a une amplitude plus faible que le signal reconstruit pour des éléments situés au centre de la sonde. En effet, pour reconstruire la ligne échographique d'un élément donné de la sonde, on réalise lors de la formation de faisceau par « Delay and Sum (DAS) une somme des contributions des lignes échographiques brutes (RAW data) des éléments de sonde adjacents à la ligne que l'on reconstruit, que l'on retarde pour prendre en compte le temps d'aller-retour des US pour un pixel. On peut dans certain cas imposer aussi un F number (F#) qui détermine le nombre de lignes

adjacentes à prendre en compte en fonction de la profondeur du pixel à reconstruire. Un F# de 1 impose de prendre en compte une région utilisée sur la sonde d'une taille identique à la profondeur du pixel à reconstruire. Mais par exemple un élément situé au bord de la sonde a des éléments adjacents uniquement d'un côté (de l'autre il n'y a plus de sonde) et ainsi les éléments de sondes qui manquent ne peuvent pas apporter leurs contributions à l'amplitude du pixel de la ligne RF à reconstruire. On peut alors définir une matrice globale GGC qui combine ces deux effets de gain axial $TGC(z)$ et latéral $LGC(x)$:

$$GGC(z, x) = TGC(z) * LGC(x) \quad (1)$$

Le point * dans (1) représente le produit scalaire entre un vecteur $TGC(z)$ vertical et d'une ligne $LGC(x)$ horizontale (la transposée d'un vecteur vertical). Le résultat est une matrice 2D qui dépend de z et de x. $TGC(z)$ est la compensation en gain axiale suivant l'axe z et $LGC(x)$ est la compensation de gain latérale suivant l'axe x.

Etape 2 – Décomposition en valeur singulière

La mise au point d'une nouvelle méthode de filtrage du sang a permis de reconsidérer l'étude hémodynamique des vaisseaux sanguins de façon complète, en proposant une méthode pour filtrer le signal du tissu et du bruit afin de ne conserver que celui du sang. A partir du code disponible à iBrain, Nous avons fait varier les paramètres les plus importants afin d'utiliser le filtrage de façon optimale dans l'étude de la vascularisation du cerveau des fœtus. Ces paramètres sont les suivants :

- *Les clusters de sang sélectionnés :*

La sélection des clusters est très importante dans la visualisation des paramètres hémodynamiques. Les clusters de sang de haute énergie ne sont pas spécifiques de l'hémodynamique et peuvent donc biaiser cette estimation. On se restreint donc au cluster du sang de rang les plus élevés selon les cas où on peut être amené à en sélectionner 1, 2 ou 3.

○ La distance minimale d entre chaque vecteur :

Dans la méthode [9] de Lacoïn et al., on exprime une valeur représentant la distance minimale pour que l'on considère que deux clusters soit assez proche pour être fusionnées.

Faire varier cette distance permet donc d'augmenter ou de réduire la taille des clusters de sang et d'avoir plus ou moins de signal intéressant à l'intérieur de ces clusters.

L'étude de ces paramètres nous a permis alors de sélectionner les valeurs pour lesquelles le filtrage du sang était le plus optimal dans le cas des imageries fœtales.

C – Traitement spectrale

Après avoir filtré les données IQ et ainsi avoir uniquement les signaux sanguins, on peut alors commencer à réaliser le traitement spectral Doppler dont la finalité est d'obtenir des valeurs d'indices représentant l'hémodynamique tel que l'indice de résistivité (RI) décrit initialement par Pourcelot [12] et al qui représente la résistance des vaisseaux sanguins et celui de pulsatilité (PI) décrit par Gosling et King [13] qui représente la pulsatilité dans les vaisseaux :

$$RI(z, x) = \frac{V_{max}(z, x, t) - V_{min}(z, x, t)}{V_{max}(z, x, t)} \quad (2)$$

$$PI(z, x) = \frac{V_{max}(z, x, t) - V_{min}(z, x, t)}{V_{mean\ t}(z, x, t)} \quad (3)$$

Avec (z, x) les coordonnées du pixel sélectionné, t le temps d'acquisition du signal Doppler, RI L'indice de résistance vasculaire, PI L'indice de pulsatilité vasculaire, V_{max} la vitesse maximale du sang pendant le temps d'acquisition, V_{min} la vitesse minimale du sang pendant le temps d'acquisition, et V_{mean} la vitesse moyenne. Comme le montre les formules (2) et (3), il est alors nécessaire de déterminer la vitesse pour mettre en évidence ces indices à partir de la formule Doppler suivante :

$$V_{(z,x,t)} = \frac{F_{(z,x,t)} * c_0}{2 * f_0} \quad (4)$$

Avec $V_{(z,x,t)}$ la vitesse axiale en chaque point x et z au cours du temps t d'acquisition, $F_{(z,x,t)}$ la fréquence Doppler mesurée à un pixel donné en fonction du temps t , z et x les coordonnées axiales et latéral du pixel analysé, t le temps courant du signal Doppler, c_0 la vitesse du son dans les tissus mous ($1540\ m/s$) [14], et f_0 la fréquence centrale des US.

Etape 1 – Génération du spectrogramme

Afin de déterminer la fréquence Doppler en chaque pixel de l'image en fonction du temps, il est nécessaire de générer un spectrogramme (diagramme temps/fréquence obtenu par transformée de Fourier à fenêtre glissante qui associe à chaque fréquence une intensité ou une puissance en fonction du temps). Pour ce faire, nous avons utilisé la fonction *spectrogram* de Matlab®. Cette fonction nous permet de modifier plusieurs paramètres permettant de modifier l'allure du spectrogramme tel que :

✓ La taille de la fenêtre :

La taille de la fenêtre correspond au nombre de points que l'on sélectionne sur les données Doppler IQ pour réaliser l'analyse de Fourier glissante. Cela permet de visualiser toutes les composantes de fréquence Doppler du flux dans la fenêtre d'analyse. Plus celle-ci est grande et plus la résolution spectrale sera petite et ainsi meilleure sera l'analyse des différentes composantes de fréquence (vitesse) Doppler. Par contre toutes les fluctuations temporelles du flux sanguin seront englobées dans la fenêtre d'analyse. Si l'on veut suivre finement ces variations temporelles du flux sanguin pour estimer correctement les indices de pulsatilité, il ne faut pas imposer une trop grande fenêtre d'analyse de Fourier. Cela permet ainsi d'améliorer la résolution temporelle des estimations du spectre Doppler (cf Figure 6). La fréquence d'échantillonnage du signal Doppler est-elle toujours fixe et égale à la cadence d'imagerie.

✓ La taille de l'overlap :

La taille de l'overlap correspond à la taille du chevauchement entre deux fenêtres d'analyses successives. En général, cette valeur est égale à 50% de la taille de la fenêtre. Cela permet un lissage temporel des estimations de spectre Doppler à partir des données Doppler IQ. Ainsi, pour le temps $t+1$, un certain pourcentage de signaux Doppler du temps t restent présent en compte dans le nouveau spectre Doppler calculé.

✓ La taille de la Complétion de zéros (zero padding) :

Le but est de compléter notre signal par un nombre de 0 définies de chaque côté de celle-ci permettant d'augmenter virtuellement le nombre de points analysés ce qui a pour effet d'augmenter la résolution spectrale sans pour autant réduire la résolution temporelle.

Afin de récupérer les coordonnées des points sur lesquelles nous voulons effectuer notre analyse, nous affichons notre image Doppler de puissance filtrée sur laquelle nous sélectionnons, à l'aide d'un curseur, un point ou un ensemble de point. Puis la fonction récupère automatiquement les coordonnées de ces points et génère le ou les spectrogrammes de ces points à partir de la matrice filtrée IQ qui représente la partie « sang » des données US. La Figure 6 ci-dessous présente un exemple de spectrogramme d'un pixel de l'image du cerveau d'un fœtus dans une représentation temps fréquence. La fréquence Doppler est calculée et affichée verticalement. L'axe horizontale représente le temps. La résolution temporelle ainsi obtenue dépend de la taille de la fenêtre d'analyse, du pourcentage de recouvrement de ces fenêtres (l'overlap) et de la fréquence d'imagerie Doppler.

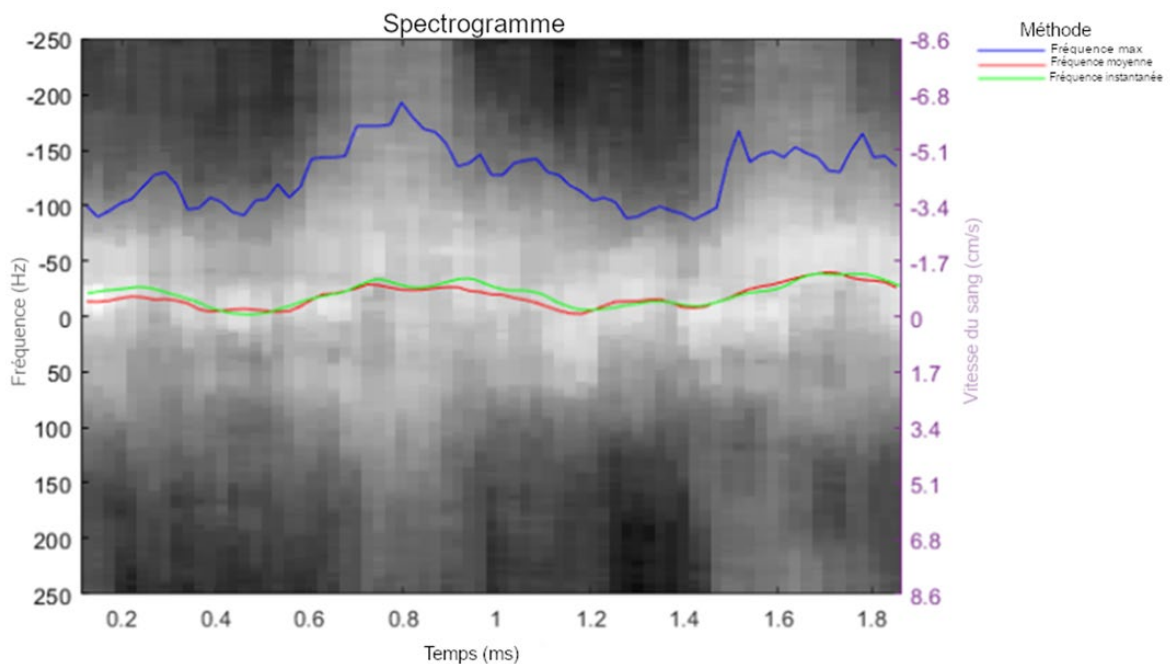


Figure 6 : Spectrogramme d'un pixel du cerveau d'un fœtus avec la représentation de la vitesse axiale calculée selon les trois méthodes : Fréquence max (en bleu), fréquence moyenne (en rouge) et fréquence instantanée (en vert)

Etape 2 – Détermination de la fréquence Doppler

Le spectrogramme présenté Figure 6 nous permet alors de calculer la fréquence Doppler en fonction du temps selon trois méthodes différentes apportant chacune ses avantages et ses inconvénients :

➤ Fréquence max :

La première méthode se base sur la détermination de la fréquence maximale du spectrogramme (courbe bleu Figure 6) en utilisant l'estimation de l'enveloppe spectral du spectrogramme. Cette méthode, proposé par Kathpalia et al. [15], et réutilisé dans les travaux de Kortenbout et al. [16], a été développée par le biais de deux autres approches déjà existante : la SNSI (Signal Noise Slope Intersection) et la GM (Geometric Method) qui présentaient tout deux des avantages et des inconvénients dans leurs utilisations. Dans ce projet Cartofoetus, nous avons étudié en profondeur cette méthode d'analyse de la fréquence maximale du spectre Doppler « utile » et réécrit ce programme sous Matlab en suivant la partie Matériel et Méthodes de l'article de Kathpalia et al [15].

➤ Fréquence moyenne :

Dans cette méthode explicitée dans les travaux de Démené et al. [7], la fréquence moyenne du spectre Doppler est réalisée dans le domaine spectrale : chaque fréquence f du spectre Doppler est pondérée par la densité spectrale de puissance $Dsp(f)$ du signal Doppler à cette fréquence (carré de la norme du spectre Doppler à cette fréquence particulière f), divisé par la somme des $Dsp(f)$ pour toute les fréquences f . Ainsi ce rapport est homogène à une fréquence et représente la fréquence moyenne du spectre Doppler pour ce pixel d'analyse. Cette méthode nécessite une fenêtre temporelle d'analyse suffisamment longue pour permettre une estimation de la fréquence moyenne correcte car elle est basée sur le calcul du spectre de Fourier $Dsp(f)$. Cette fréquence Doppler moyenne spectrale est tracée en ligne rouge sur la Figure 6.

➤ Fréquence instantanée :

Basé sur les travaux de Miller et Rochwarge puis appliqué à l'imagerie couleur de flux par Kasai et al [17], cette méthode, qui se base sur l'angle de corrélation, a pour avantage sa rapidité de calcul (c'est une estimation qui est réalisée dans le domaine temporelle) et permet d'estimer une fréquence moyenne Doppler en utilisant un faible nombre d'échantillons du signal Doppler. L'estimation de cette fréquence Doppler est obtenue par la relation suivante :

$$f_i = \frac{f_e}{2\pi} \arctan\left(\frac{Im(\Gamma(1))}{Re(\Gamma(1))}\right) \quad (5)$$

Avec f_i la fréquence instantanée, f_e la fréquence d'échantillonnage (la cadence d'imagerie), Im la partie imaginaire du nombre complexe, Re la partie réelle du nombre complexe, Γ la fonction d'autocorrélation du signal Doppler prise au retard temporel 1. La variance sur l'estimation de la fréquence peut être aussi estimée avec une formule assez proche (voir référence de Kasai et al [17]). Cet estimateur procure un faible biais mais une variance élevée qui augmente avec la valeur de la fréquence moyenne et la bande passante du signal Doppler mais décroît avec le SNR. De plus, c'est une des méthodes qui donne le meilleur compromis entre la qualité de l'estimation de la fréquence instantanée et l'application temps-réelle. Elle a ainsi été fortement appliquée dans des échographes Doppler du commerce. Cette fréquence Doppler calculée dans le domaine temporelle est tracée en ligne verte sur la Figure 6.

Etape 3 - Calcul des indices

L'évolution temporelle de la fréquence Doppler est alors déterminée pour chaque pixel de l'image pour les différents estimateurs présentés ci-dessus. La discrétisation temporelle finale de la vitesse Doppler dépend de la méthode utilisée. Pour la méthode spectrale par transformée de Fourier, cette discrétisation temporelle dépend de la taille de la fenêtre utilisée et du pourcentage de recouvrement.

Nous pouvons alors calculer l'évolution temporelle de la vitesse axiale à partir de l'estimation de la fréquence Doppler choisie (max, moyennes spectrale ou temporelle) en utilisant l'équation Doppler (4) pour chaque pixel de l'image. Puisque le facteur de proportionnalité entre la fréquence Doppler et la vitesse Doppler est le même pour toutes les variables qui interviennent dans les équations (2) et (3), on n'est finalement pas obligé d'utiliser la relation Doppler (4) pour calculer la vitesse Doppler pour les insérer les équations (2) et (3). On peut déterminer les indices directement à partir des fréquences Doppler min, max et moyenne de l'évolution temporelle des fréquences Doppler.

Il est intéressant de noter que l'angle entre la direction du flux sanguin et la direction des US n'intervient pas dans le calcul des indices hémodynamique car cet angle est le même pour toutes les variables qui interviennent dans les équations (2) et (3). Cet angle se supprime car il intervient en facteur au numérateur et au dénominateur de ce rapport.

Nous avons récapitulé Figure 7 les différentes valeurs hémodynamiques obtenues avec notre algorithme sur le signal Doppler temporel présenté Figure 6 pour les trois méthodes d'estimation de la fréquence Doppler étudiées.

Méthode de la fréquence max	
fréquence moyenne :	127,29 Hz
vitesse moyenne :	4,35 cm/s
RI :	0,54
PI :	0,82
Méthode de la fréquence moyenne	
fréquence moyenne :	18,06 Hz
vitesse moyenne :	0,61 cm/s
RI :	0,94
PI :	2
Méthode de la fréquence instantanée	
fréquence moyenne :	20,6 Hz
vitesse moyenne :	0,70 cm/s
RI :	0,95
PI :	1,78

Figure 7 : Tableau récapitulatif qui présente les valeurs hémodynamiques obtenues à partir de l'algorithme selon la méthode utilisée sur le spectrogramme présenté Figure 6

Etape 4 – Calcul du FMBV

Le Volume Sanguin Mobile Fractionnel (FMBV, Fractionnal Moving Blood Volume) est un paramètre quantitatif de la vascularisation correspondant à la concentration de globules rouges dans le voxel décrit dans l'article de Rubin et al. [18]. Il permet de quantifier le pourcentage de sang en mouvement de chaque voxel ou région d'intérêt spécifique.

Pour notre part, nous avons utilisé la fonction permettant de déterminer la FMBV des données à partir du programme conçu au sein du laboratoire iBrain [9].

Etape 5 – Cartographie complète des IR et IP

Lorsque toutes ces étapes de traitement du signal Doppler sont réalisées, nous sommes alors dans la capacité de générer une cartographie des indices sur la totalité de l'image pour chaque méthode que nous avons sélectionnées. Nous présentons pour illustration la Figure 8 qui montre la cartographie 2D de la résistance vasculaire (IR) des micro-vaisseaux sanguins présent dans l'image d'une tumeur cérébrale en

peropératoire en utilisant la méthode de fréquence instantanée (Kasai et al [17]). Les axes Z et X sont en nombre de points, pas en distance sur cette image. L'Indice de résistance vasculaire varie de 0.1 à 0.8.

Nous utilisons une échelle de teinte qui attribue une couleur par rapport à la valeur de l'indice. De plus, ces valeurs sont pondérées par le FMBV permettant alors d'assombrir les zones ne contenant pas de sang et d'augmenter la luminosité dans les zones où le FMBV est élevé.

Cette cartographie permet de mettre en évidence de façon visuelle les variations de résistance et de pulsatilité dans tout le plan de l'image.

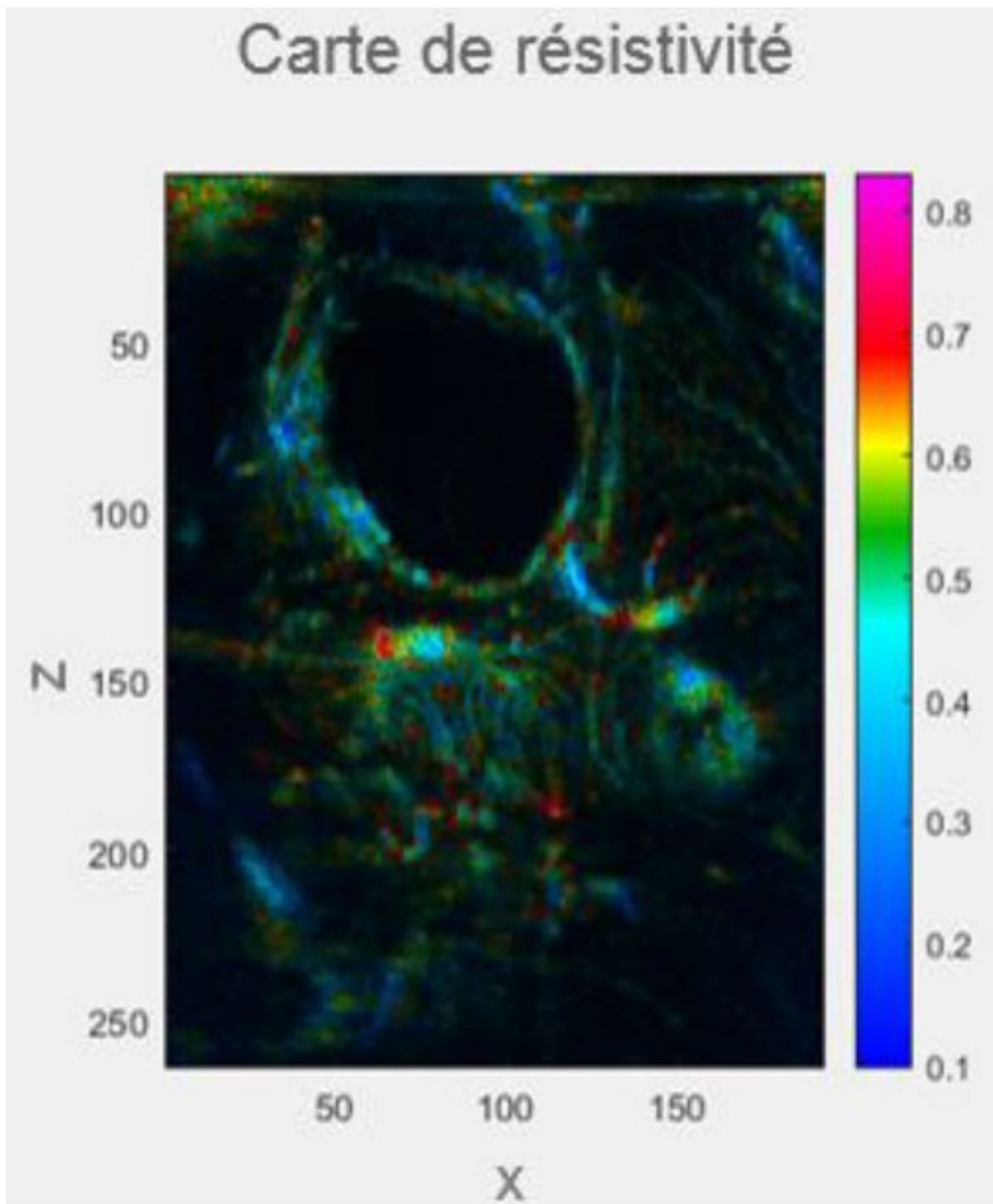


Figure 8 : Cartographie 2D de la résistance vasculaire (IR) des micro-vaisseaux sanguins présent dans une tumeur cérébrale en utilisant la méthode de fréquence instantanée (Kasai et al [17]). Les axes Z et X sont en nombre de points. L'Indice de résistance vasculaire varie de 0.1 à 0.8.

D – Etude *In vitro*

Comme le montre le montage Figure 5, nous avons au préalable rempli la pompe CompuFlow1000 de Doppler Fluid, puis nous avons raccordé notre fantôme en silicone à l'entrée et la sortie de notre pompe afin de réaliser un circuit fermé et ne pas avoir de perte de fluide.

Par la suite, nous avons immergé notre fantôme dans un récipient en plexiglas rempli d'eau. La sonde XC6-1 est maintenue par un système de contention au-dessus du tube circulaire dans une direction parallèle au flux.

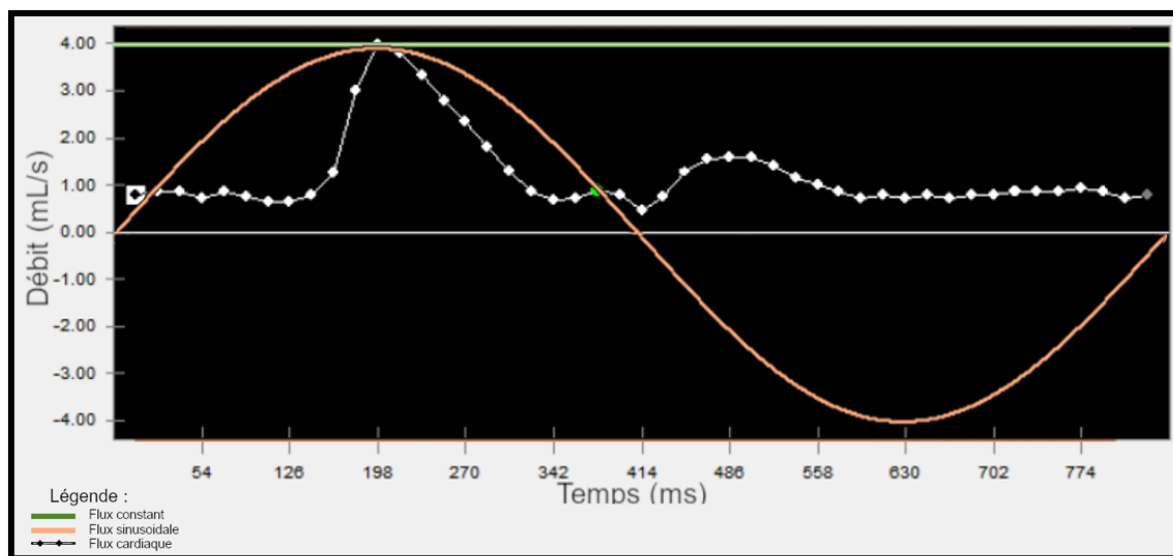


Figure 9 : Représentation graphique des différents flux générés par la pompe CompuFlow1000 : Flux constant (vert), flux sinusoïdal (orange) et flux cardiaque (blanc)

Grace au logiciel de programmation de la pompe, nous avons sélectionné 3 formes différentes de flux que nous souhaitons. Et pour chaque flux, nous avons réalisé les acquisitions avec les différentes séquences US. Afin de vérifier l'exactitude des données, nous avons également déterminé les valeurs théoriques que nous étions censés observer :

Nous connaissons notre rayon intérieur de tube qui fait 0.1cm au centre du fantôme et 0.15cm sur les extrémités du fantôme (cf Figure 5 les deux photos du fantôme de bifurcation). Nous pouvons alors déterminer notre section de tuyau avec la formule suivante :

$$S = \pi * r^2 \quad (6)$$

Avec S la section en cm^2 , et r le rayon du tuyau en cm . Connaissant alors notre section mais aussi notre débit D imposé par le programme de la pompe, nous pouvons calculer la vitesse qui s'écoule dans notre tuyau en fonction du débit :

$$V_d = \frac{D}{S} \quad (7)$$

Avec V_d la vitesse débitante ou encore vitesse moyenne sur la section circulaire en cm/s , D le débit en mL/s , et S la section en cm^2 . De plus, dans un écoulement laminaire parabolique dans un tube circulaire, la vitesse maximale V_{max} est atteinte au centre du tube et vaut 2 fois la vitesse débitante V_d . D'où $V_{max} = 2V_d = 2\frac{D}{S}$.

Selon le constructeur de la pompe CompuFlow1000, il est déconseillé pour des raisons de stabilité du flux, d'utiliser des débits inférieurs à 1 mL/s. Nous présentons Figure 9 un exemple de différentes courbes de flux que nous sommes capable de générer par notre pompe :

- Flux constant (courbe verte)
- Flux sinusoïdal (courbe orange)
- Flux de forme cardiaque (courbe blanche)

Vitesse Max mesurable par la séquence d'imagerie US :

La fréquence d'échantillonnage du signal Doppler est la cadence d'imagerie « Image Repetition Frequency » (IRF) qui dépend du nombre d'angles de tir US et de la PRF entre chaque angle. Cette IRF est la PRF indiquée Figure 4 divisée par le nombre d'angles dans la séquence. Cette IRF doit être au moins égale au double de la fréquence Doppler maximale pour respecter le théorème de Shannon sur l'échantillonnage temporel du signal Doppler et éviter le phénomène d'aliasing spectral. Soit au plus juste $F_{Doppler\ max} = IRF/2$.

En reprenant la formule Doppler (4) et en remplaçant la fréquence Doppler $F_{(z,x,t)}$ par sa valeur maximale $IRF/2$, on obtient ainsi la vitesse Doppler axiale maximale suivante :

$$V_{max} = \frac{IRF * c_0}{4 * f_0} \quad (8)$$

avec V_{max} la vitesse maximale du sang que l'on veut déterminer sans aliasing, et IRF la valeur de la fréquence d'imagerie après formation de faisceaux. Plus on augmente l'IRF de la séquence et plus la vitesse maximale que l'on pourra déterminer par Doppler sera élevée à condition de ne pas modifier la fréquence centrale des US. Dans

le cas de la séquence n°5 (séquence avec la plus haute PRF et un seul plan), l'IRF est de 3000 Hz pour une fréquence centrale de 3.75 MHz, ce qui donne une vitesse maximale que nous pouvons observer par US sans aliasing de 31,2cm/s. Cette IRF est cohérente vis-à-vis des données que l'on trouve dans la littérature pour le cerveau de fœtus entre 30 et 36 semaines d'aménorrhée. En effet, la vitesse maximale est de 35 cm/s dans le sinus droit du cerveau fœtal [19]. Il faut ainsi une forte cadence d'imagerie US pour mesurer les indices vasculaires *in-vivo* sur le cerveau fœtal.

Pour notre expérience *in-vitro*, notre pompe ne permet pas de diminuer le débit imposé en dessous de 1cm³/s. Ainsi, avec un débit imposé de 1.1mL/s, i.e 1.1cm³/s, nous pouvons déterminer la vitesse maximale V_{max} au centre du tube circulaire pour les deux régions du fantôme de bifurcation Figure 5 ayant des rayons intérieurs de 0.1cm et 0.15cm :

Pour le rayon intérieur de 0.1cm, $V_{max} = 2 \frac{D}{s} = 2 * \frac{1.1}{\pi 0.1^2} cm/s = 70 cm/s$ qui est bien supérieur à la vitesse max détectable sans aliasing par notre séquence 5.

Pour le rayon interne de 0.15cm, nous obtenons $V_{max} = 2 * \frac{1.1}{\pi 0.15^2} cm/s = 31.1 cm/s$ qui est très proche de la vitesse maximale mesurable sans aliasing (31.2cm/s) par la séquence 5.

Ainsi, nous avons restreint nos acquisitions *in-vitro* sur des flux de 1.1 mL/s et nous avons réalisé nos acquisitions sur la partie du fantôme de bifurcation qui possède un rayon interne de 0.15 cm.

Résultats *in-vivo*, *in-vitro* et discussion

Imagerie fœtale

La Figure 10 visualise deux images de Doppler ultrasensibles obtenues pour deux plans de coupe différents avec la séquence AngioPlus disponible sur la machine Aixplorer. Cette séquence est intégrée en option payante sur l'échographe SSI et réalise un Doppler de puissance ultrasensible par onde plane. Les paramètres de la séquence sont inconnus car elle est propriétaire de SSI. Une séquence d'imagerie échographique Bmode est émise juste avant la séquence de flux Doppler AngioPlus. La région d'intérêt (ROI) où est estimée le flux sanguin est visible sous une forme de trapèze au centre des images Figure 10. Cette région a une surface plus petite que la zone complète de l'image échographique Bmode. Attention, la couleur pour le Doppler sensible est aussi en niveau de gris du noir au blanc, comme pour l'imagerie Bmode. Il faut donc bien repérer visuellement la délimitation de la ROI du Doppler sensible sur les deux images Figure 10.

La première remarque que l'on peut faire est que l'on obtient une très forte sensibilité pour la détection et la visualisation des flux en Doppler ultrasensible sur ces mesures *in-vivo* sur le fœtus. On reconnaît le polygone de Willis au centre du cerveau fœtal et de nombreuses artères cérébrales. Ces images sont les plus belles que nous ayons réussi à obtenir pour ce projet Cartofoetus et elles ont été obtenues avec le mode Angio Plus de l'Aixplorer. En Doppler couleur conventionnel, le plan de coupe semblait strictement avasculaire. En Doppler ultrasensible (mode Angio Plus), on observe des vaisseaux dans le parenchyme cérébral profond. On remarque qu'en bas à gauche de la partie ROI « flux » il reste sur l'image un peu de signal du crâne du fœtus qui n'a pas été complètement filtrée mais on observe néanmoins que l'amplitude de ces échos résiduel est très faible.

L'idée de pouvoir restreindre l'analyse des signaux Doppler à une sous-région de l'image échographique est vraiment une très bonne idée de SSI car cela permet d'enlever sur les données IQ à filtrer les forts échos du crâne en champ proche. Dans le traitement de notre séquence, nous n'avons pas fait cette réduction de ROI et c'est une première limitation de notre travail. De plus, en limitant la zone d'intérêt à une zone plus petite, il est possible de mieux localiser le champ acoustique sur cette zone et

ainsi moins perdre d'énergie acoustique par diffraction du faisceau US dé-focalisant. En effet avec une sonde courbe convexe, le front d'onde ultrasonore se propage de façon divergent et la surface du front d'onde est de plus en plus importante au fur et à mesure de la propagation. La puissance acoustique qui, au moment de l'émission, est uniquement contenue au niveau de la surface active de la source se répartie sur une surface de plus en plus importante au cours de la propagation et l'amplitude de l'onde diminue. Même si l'on considère le cerveau comme un milieu non visqueux, l'amplitude de l'onde US au cours de sa propagation, l'amplitude de l'onde US diminue par diffraction géométrique.

En négligeant la viscosité, c'est-à-dire supposant que la puissance acoustique P_{us} reste constante au cours de la propagation, on peut alors déterminer un ordre de grandeur de la diminution de l'amplitude du champ acoustique US au cours de la propagation. À travers une surface S perpendiculaire à la direction de propagation, une onde sonore développe une puissance acoustique P_{us} proportionnelle à l'aire multipliée par l'intensité acoustique I_{us} . Cette intensité acoustique I_{us} s'exprime par $I_{us} = p^2 / \rho_0 c$ et est ainsi proportionnelle au carré de la pression acoustique p . La puissance acoustique P_{us} s'exprime par $P_{us} = S p^2 / \rho_0 c$ et est proportionnelle à la surface S du front d'onde et au carré de la pression acoustique p . Cette surface S s'agrandi au cours de la propagation car le front d'onde est divergent. On remarque Figure 10 la forme sectorielle défocalisante de la région de l'imagerie.

En supposant que le champ reste confiné en élévation, c'est-à-dire que cette surface n'augmente pas dans la dimension hors du plan d'imagerie (ce qui est correct car il existe une légère focalisation en élévation sur les sondes ultrasonores), cette surface S est égale à l'épaisseur e du front d'onde dans la dimension hors plan multipliée par la distance curviligne l_c de la zone de l'image sectorielle. A une distance donnée de propagation (la référence de la distance z , c'est-à-dire lorsque $z = 0$ est situé au centre du cercle qui définit la courbure R de la sonde et le début de la propagation est donc situé à $z_0 = R$) cette longueur curviligne l_c est la distance z multipliée par l'ouverture angulaire 2θ totale de l'image sectorielle. L'angle θ est l'angle de déflexion maximale de l'onde. Au niveau de la source, la surface d'émission S_0 s'exprime $S_0 = e l_{c0} = e z_0 2\theta$. Ainsi la puissance acoustique source s'exprime $P_{US_{Source}} = S p_0^2 / \rho_0 c = e z_0 2\theta p_0^2 / \rho_0 c$.

A une distance z de propagation, la puissance acoustique s'exprime $P_{US} = Sp^2/\rho_0c = ez2\theta p^2/\rho_0c$. Puisque la puissance acoustique est conservée au cours de la propagation, on peut écrire

$$P_{US_{Source}} = ez_02\theta p_0^2/\rho_0c = P_{US} = ez2\theta p^2/\rho_0c, \text{ qui se simplifie par } z p^2 = z_0 p_0^2.$$

On en déduit l'évolution de la pression acoustique p en fonction de la distance de propagation z par l'expression $p = \sqrt{\frac{z_0}{z}} p_0$. Ainsi, la pression acoustique du faisceau US d'imagerie décroît très rapidement en $1/\sqrt{z}$ et la méthode d'imagerie perd fortement en sensibilité Doppler en profondeur. L'atténuation visqueuse rajoute un terme supplémentaire d'atténuation et la pression acoustique p s'exprime finalement

$$p = p_0 \sqrt{\frac{z_0}{z}} e^{-\alpha(z-z_0)} \quad (9)$$

avec α est le coefficient d'atténuation visqueuse. Si l'on restreint la distance curviligne de la ROI à une profondeur donnée (ROI au centre du cerveau dans la figure 10) en focalisant légèrement le faisceau US, la surface du faisceau peut rester quasi identique à celle de la source S_0 et il n'y a pas de diminution d'amplitude des US. L'expression de la pression acoustique s'exprimerait dans ce cas

$$p = p_0 e^{-\alpha(z-z_0)} \quad (10)$$

Cela reviendrait à générer des ondes quasi planes avec la surface courbe défocalisante de la sonde en compensant la diffraction géométrique par une focalisation électronique synthétique en émission en induisant des retards électroniques adaptés sur chacun des éléments de la sonde.

En focalisant légèrement les US autour de la ROI dans laquelle on souhaite réaliser le calcul des indices vasculaires, on pourrait répartir l'intensité acoustique sur une surface plus faible et ainsi augmenter la pression acoustique p . Cela permettrait un gain en sensibilité du Doppler ultra sensible. Nous n'avons malheureusement pas pu développer sur nos séquences recherche réalisée par le SonicLab ce genre de séquence d'imagerie US et cela peut être une des perspectives techniques de ce travail.

Pour gagner en sensibilité, l'amplitude acoustique p_0 à la source doit aussi être la plus forte possible tout en respectant les normes d'émission acoustique en obstétrique. Nous avons publié ces différents résultats qui sont très originaux dans la revue Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie sous la référence suivante :

E.G.Simon, S.Callé, JP.Remeniéras, "L'imagerie ultrasonore de demain : quand les échographes deviennent ultra-rapide", Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 47 (2019) 395-397. Doi : 10.1016/j.gofs.2019.03.014,

Cette publication fait référence à la Fondation Planiol , financeur du projet Cartofoetus, dans le dernier paragraphe de la publication :Notre laboratoire explore par exemple la micro-vascularisation cérébrale fœtale en cas de retard de croissance avec redistribution vasculaire (étude CARTO-Fœtus financée par la fondation Thérèse-Planiol pour la recherche sur le cerveau) (Fig. 1)....»

Cette publication est mis en Annexe de ce rapport scientifique.

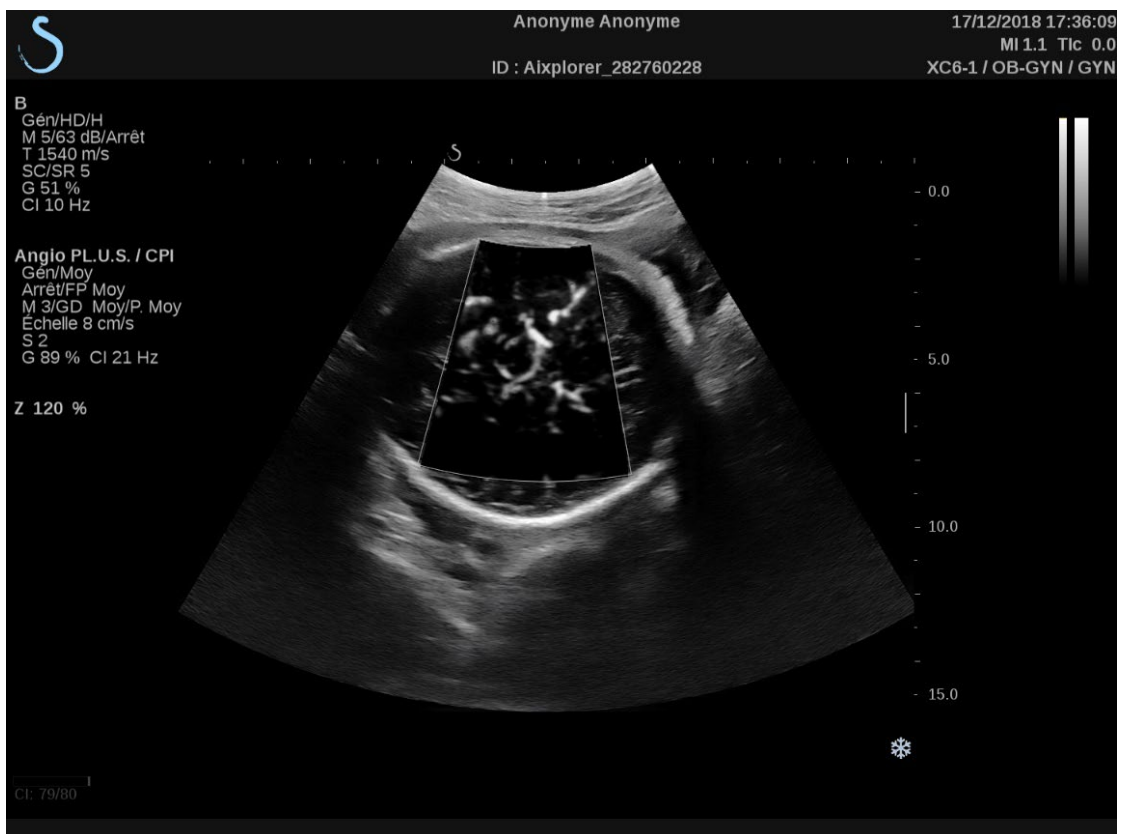
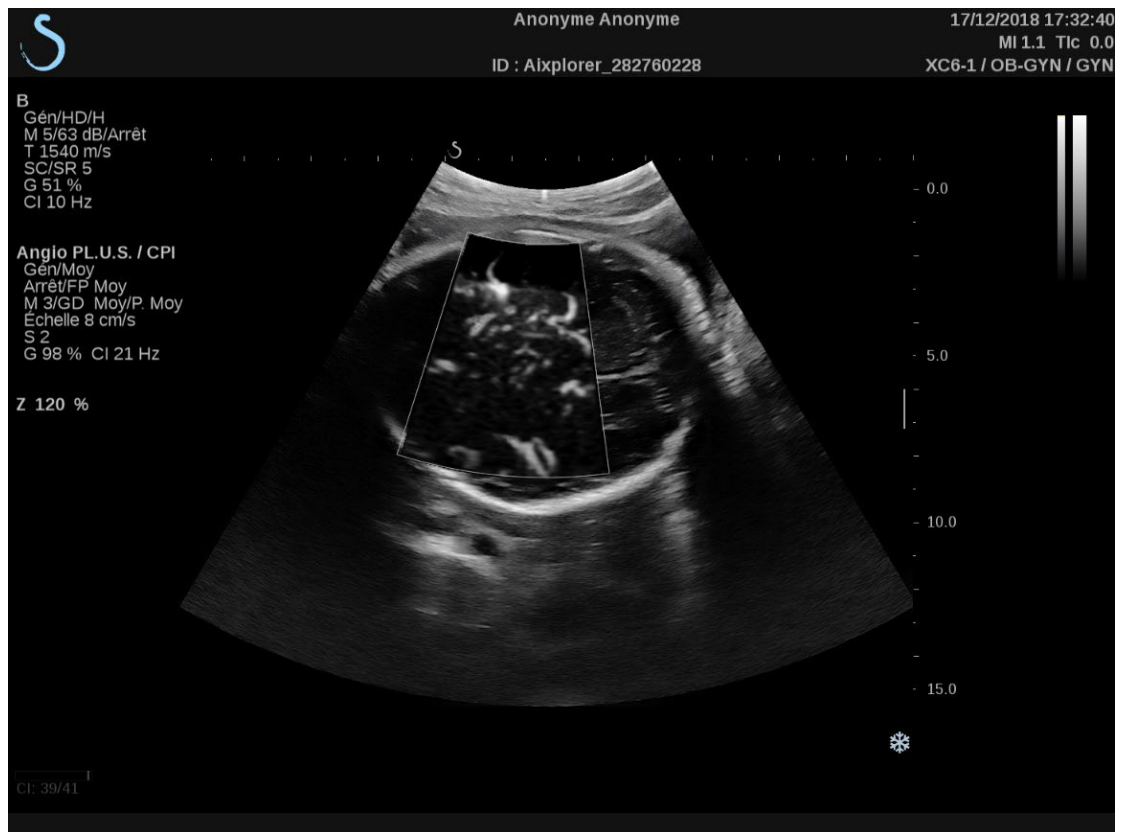


Figure 10 : Image d'un cerveau fœtal obtenue chez une femme enceinte à 32 semaines d'aménorrhée obtenue au moyen d'une plateforme Aixplorer (Supersonic imagine, Aix-en-Provence, France).

Nous avons réalisé le 13/02/2020 une campagne de mesure au CHU de Dijon. Les données ont été acquises sur deux femmes enceintes ne présentant aucun symptôme.

Acquisitions sur le 1^{ème} fœtus le 13/02/2020 (Patient 1) au CHU de Dijon

La figure 11 ci-dessous visualise un Bmode classique d'un fœtus obtenu le 13 février 2020 avec la sonde XC6-1. Le cerveau fœtal est très échogène dans ce mode d'imagerie focalisé.

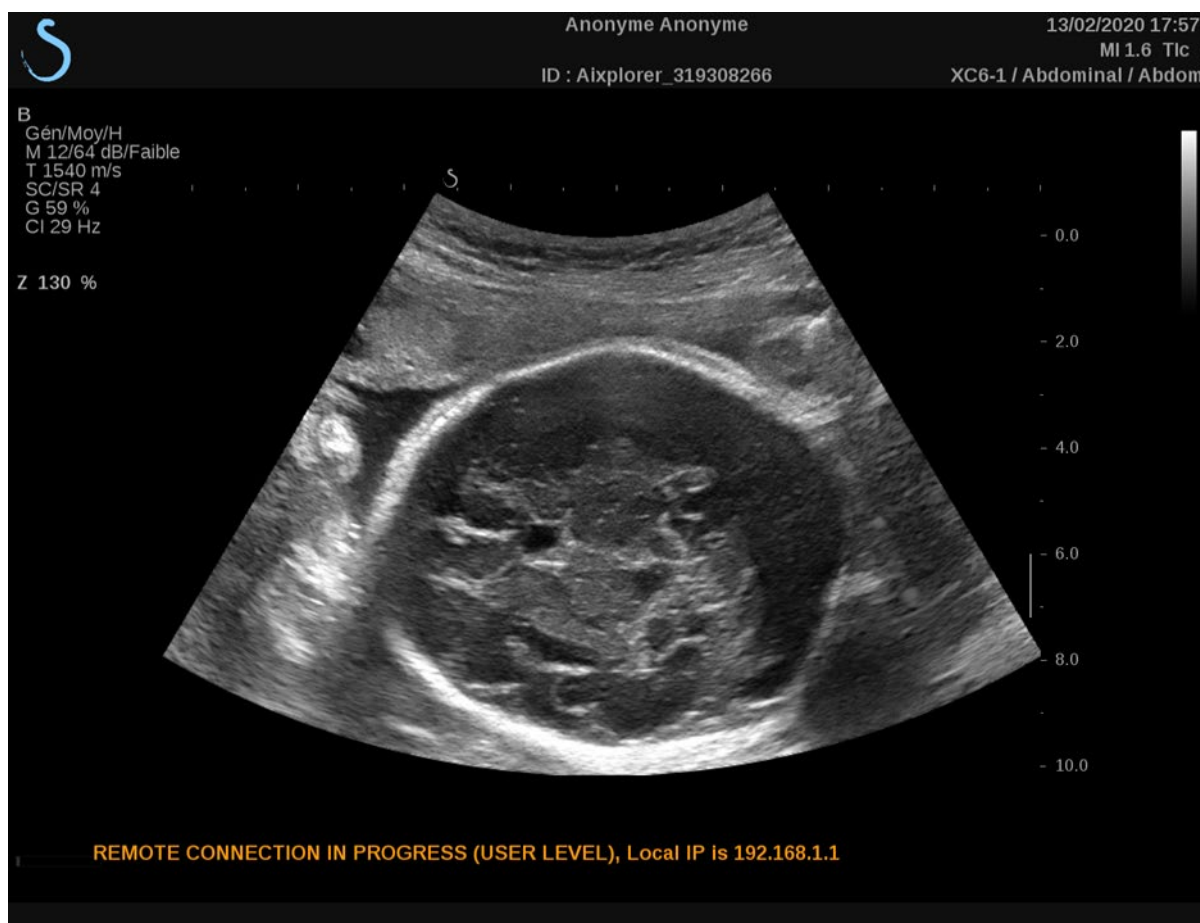


Figure 11 : Bmode classique d'un fœtus obtenu le 13 février 2020 avec la sonde XC6-1. Le cerveau fœtal est très échogène dans ce mode d'imagerie Bmode focalisé.

Nous avons visualisé Figure 12 la perfusion du cerveau fœtal que l'on obtient avec le mode Doppler ultrasensible par onde plane AngioPlus intégré dans l'Aixplorer dans le même plan que la Figure 11. Contrairement à la Figure 10, le Doppler AngioPlus semble manquer de sensibilité. L'indice mécanique MI qui s'exprime par la valeur du

pic négatif de pression acoustique p divisée par la racine carrée de la fréquence des US est de $IM=1$ sur la Figure 12 alors qu'elle est de $MI=1.1$ sur la Figure 10. Uniquement les artères de grosses tailles sont visualisées sur la Figure 12. Un Doppler directionnel comme sur le Doppler traditionnel a été implémenté sur cette représentation. Par convention, les flux qui se rapprochent de la sonde (en haut) sont colorés en rouge et les flux qui s'en éloignent sont colorés en bleu.

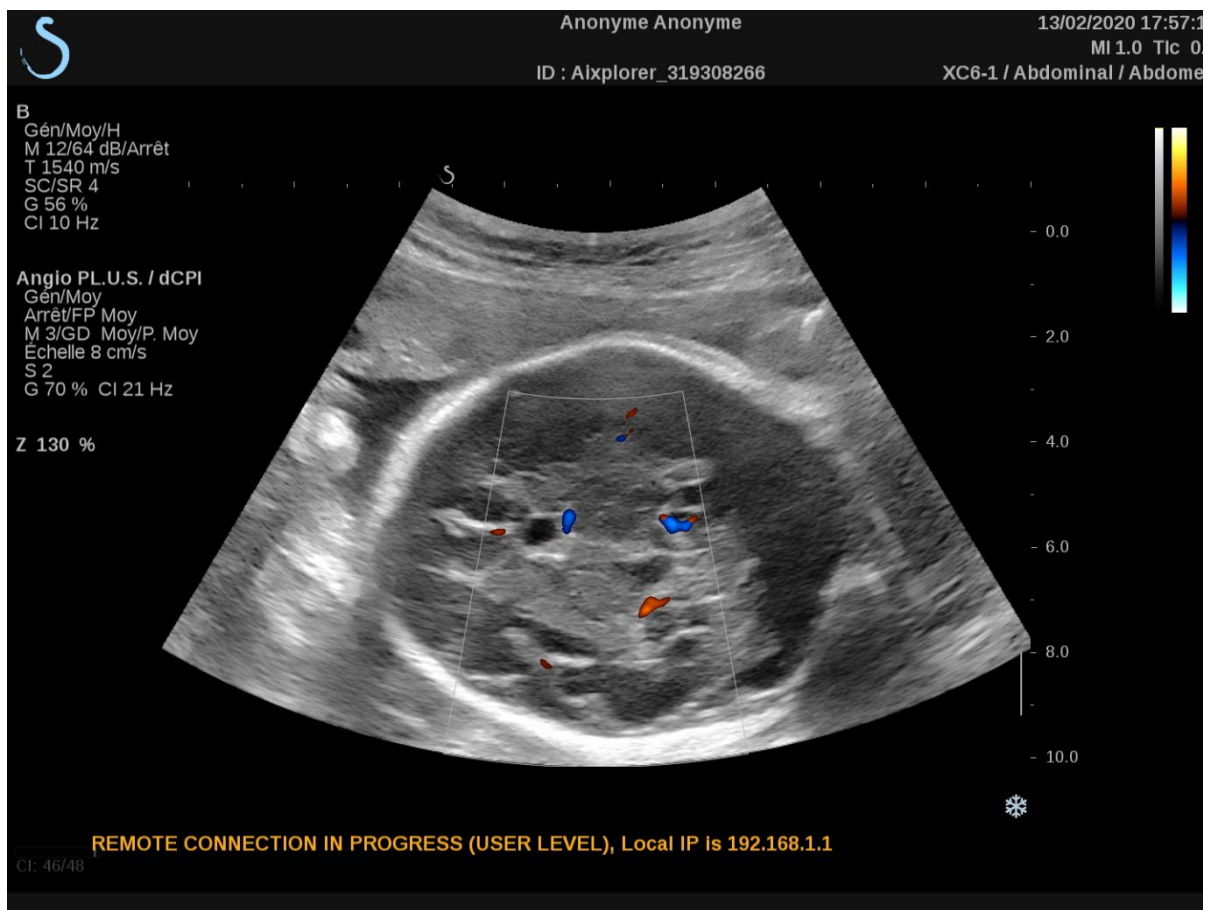


Figure 12 : Perfusion du cerveau fœtal que l'on obtient avec le mode Doppler AngioPlus de l'Aixplorer dans le même plan que celui de la Figure 11.

Nous avons ensuite utilisé *in-vivo* le mode programmation de l'Aixplorer (pack recherche SonicLab) et programmé et utilisé la séquence n°5 du tableau de la Figure 4. La Figure 13 visualise l'image échographique en onde plane après formation de faisceau en imagerie ultra rapide. On distingue clairement le crâne de forme ovale et des structures échogènes du cerveau même si on n'a pas la même résolution spatiale que le Bmode traditionnel, ce qui est tout à fait logique. Il est traditionnellement admis qu'il faut au moins 41 angles différents en imagerie compound pour avoir un Bmode de qualité identique à celle d'un Bmode traditionnel. Ici, dans notre séquence 5, nous

avons uniquement une onde plane US et l'on distingue tout de même le crâne du fœtus et des structures du cerveau très échogènes.

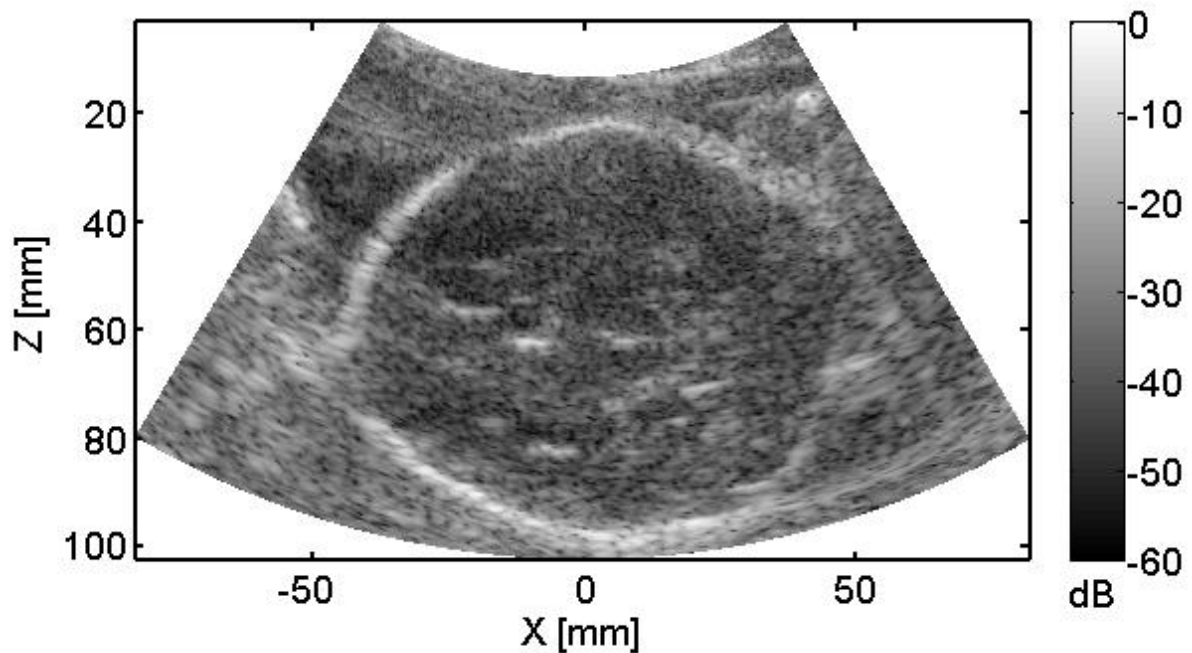


Figure 13 : Image échographique du cerveau d'un fœtus *in-utero* en imagerie ultrarapide par onde plane obtenue par la séquence 5 du pack recherche Sonic Lab. On distingue le crâne de forme ovale et des structures échogènes du cerveau.

Nous avons appliqué notre méthode de filtrage sur ces données *in-vivo*. Le détail de notre méthode est expliqué dans la partie « Matériel et Méthode » de ce rapport scientifique. Nous avons déterminé comme indiqué Figure 14 le début du sous espace sang à $N_{\text{début}}=32$ et la fin à $N_{\text{fin}} = 876$ sur les 1000 sous espaces de la décomposition SVD.

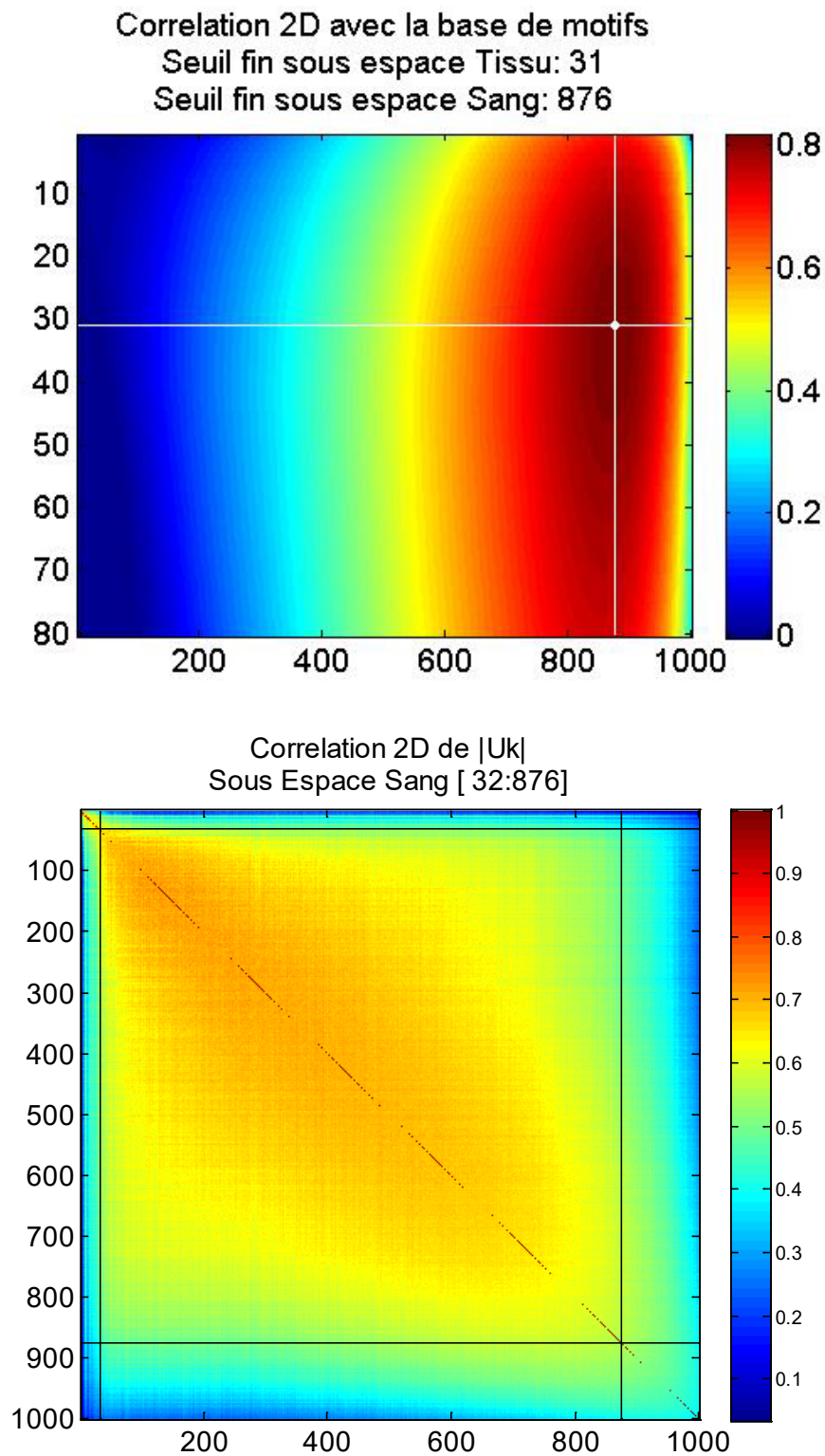


Figure 14 : Filtrage du sang par la méthode de décomposition en valeurs singulières (SVD) sur les données *in-vivo*. Les seuils ainsi obtenus sont $N_{début}=32$ et $N_{fin} = 876$ sur les 1000 sous espaces de la décomposition SVD.

La Figure 15 visualise une image de Doppler ultrasensible en onde plane obtenue *in-vivo* sur un fœtus de 32 semaines d'aménorrhée avec la séquence 5 ultrarapide. Cette séquence émet des US à 3.75MHz, tir avec un seul angle d'incidence et a un PRF de 3KHz (cf Figure 4). En suivant la procédure proposée par Baranger et al [8], la matrice de covariance Figure 14 bas est corrélée avec deux carrés de taille croissante et permet ainsi de déterminer la meilleure ressemblance possible de deux carrés, un pour le tissu et un pour le sang. Les seuils de début et de fin du sous espace sang sont précisés Figure 14 haut par le maximum de cette fonction de corrélation avec la base de motifs. Ce sous espace est situé entre $N_{début}=32$ et $N_{fin} = 876$ sur les 1000 sous espaces de la décomposition SVD. Ce sous espace sang est précisé sur la matrice de covariance des vecteurs singuliers spatiaux U_k sur la Figure 14 bas.

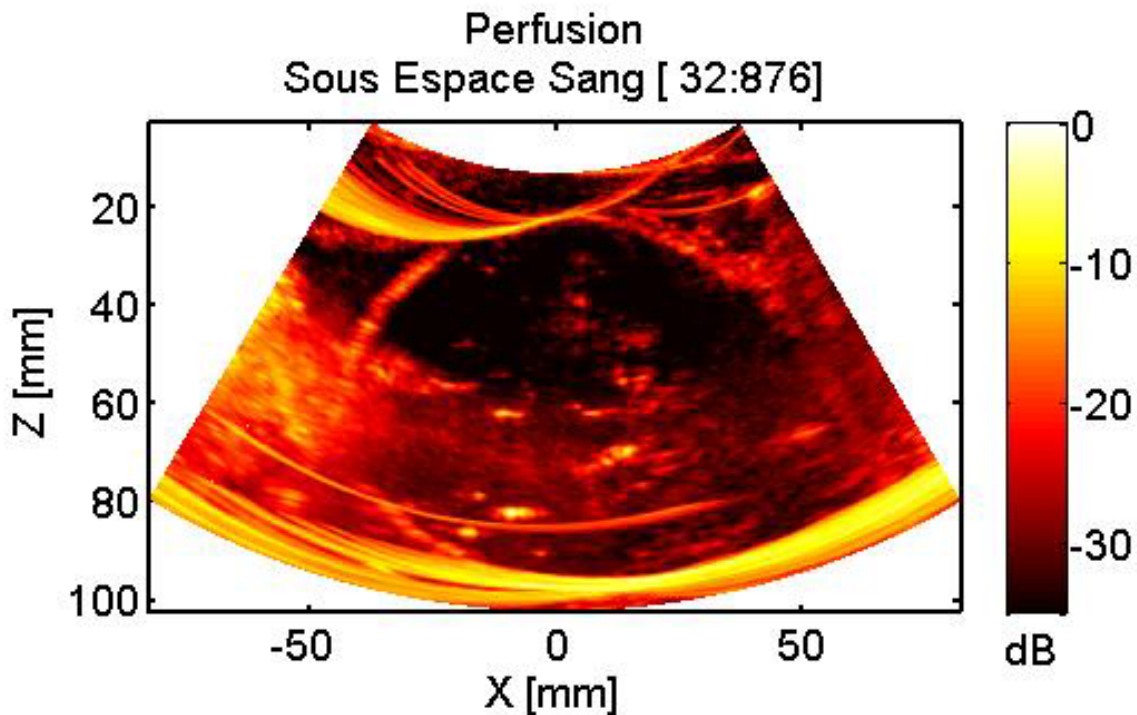
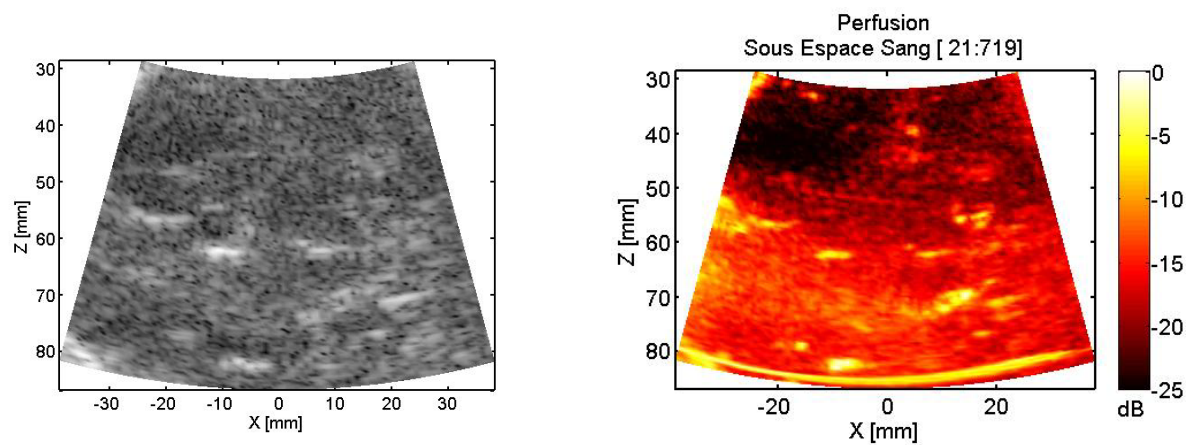


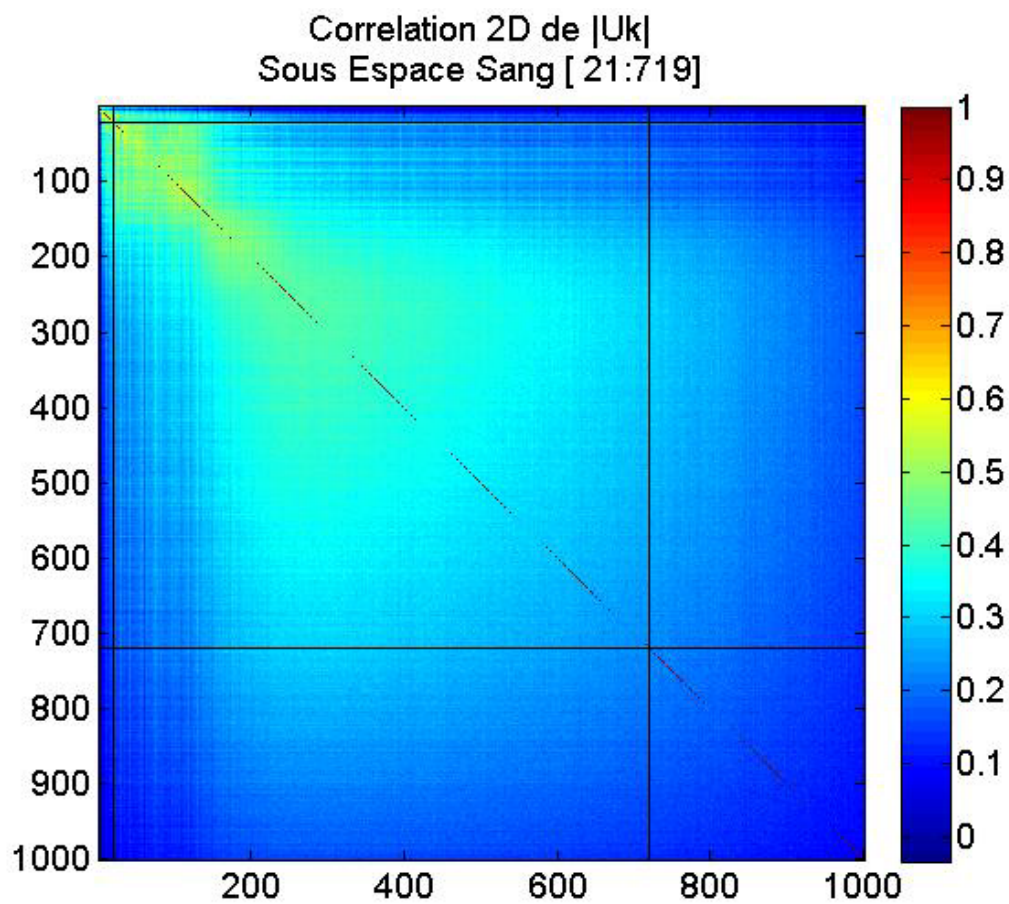
Figure 15 : Image de Doppler ultrasensible en onde plane obtenue *in-vivo* sur un fœtus de 32 semaines d'aménorrhée avec la séquence ultrarapide 5. La détermination du sous espace sang sur la matrice de covariance des vecteurs singuliers spatiaux U_k est précisé Figure 14. Ce sous espace est situé entre $N_{début}=32$ et $N_{fin} = 876$ sur les 1000 sous espaces de la décomposition SVD.

Sur la Figure 15, de grands artefacts (des grandes bandes de signal saturées) traversent l'image de Doppler de puissance. Néanmoins, nous voyons apparaître une vascularisation dans le cerveau fœtal qui semble avoir une meilleure sensibilité que la vascularisation obtenue en mode imagerie ultrarapide par le mode AngioPlus de l'Aixplorer Figure 12 pour ce même plan de coupe. Nous voyons sur la partie gauche de l'image de perfusion le bord du crâne du fœtus qui n'est pas un flux circulant et qui ne devrait pas être présent dans l'image car les échos fixes devraient être supprimés par le filtrage SVD. Peut-être que la différence d'amplitude entre ces échos très forts issus du crâne et les échos de faibles amplitude issus de la perfusion cérébrale est très importante et ainsi mal supprimés des données du sang malgré le filtrage SVD qui est performant. Nous avons Figure 16.a restreint la ROI d'analyse à la région centrale de la tête du fœtus en essayant d'enlever le crâne au maximum. La matrice de covariance et les bornes du sous espace sang sont précisées sur la Figure 16.c [21 : 719]. La Figure 16.a montre l'image échographique Bmode de cette ROI et la Figure 16.b montre l'image Doppler de puissance que nous avons obtenu. La dynamique de la partie sang par rapport au niveau de bruit (zone noire avasculaire sur la Figure 16.b) est de l'ordre de 25 dB ce qui est un bon résultat sans l'utilisation de produit de contraste ultrasonore.



(a)

(b)



(c)

Figure 16 : Analyse de la perfusion d'une région d'intérêt de petite taille située au centre du cerveau foetal par Doppler de puissance en imagerie ultrasensible par onde plane.

Acquisitions sur le 2^{ème} fœtus le 13/02/2020 (Patiente 2) au CHU de Dijon

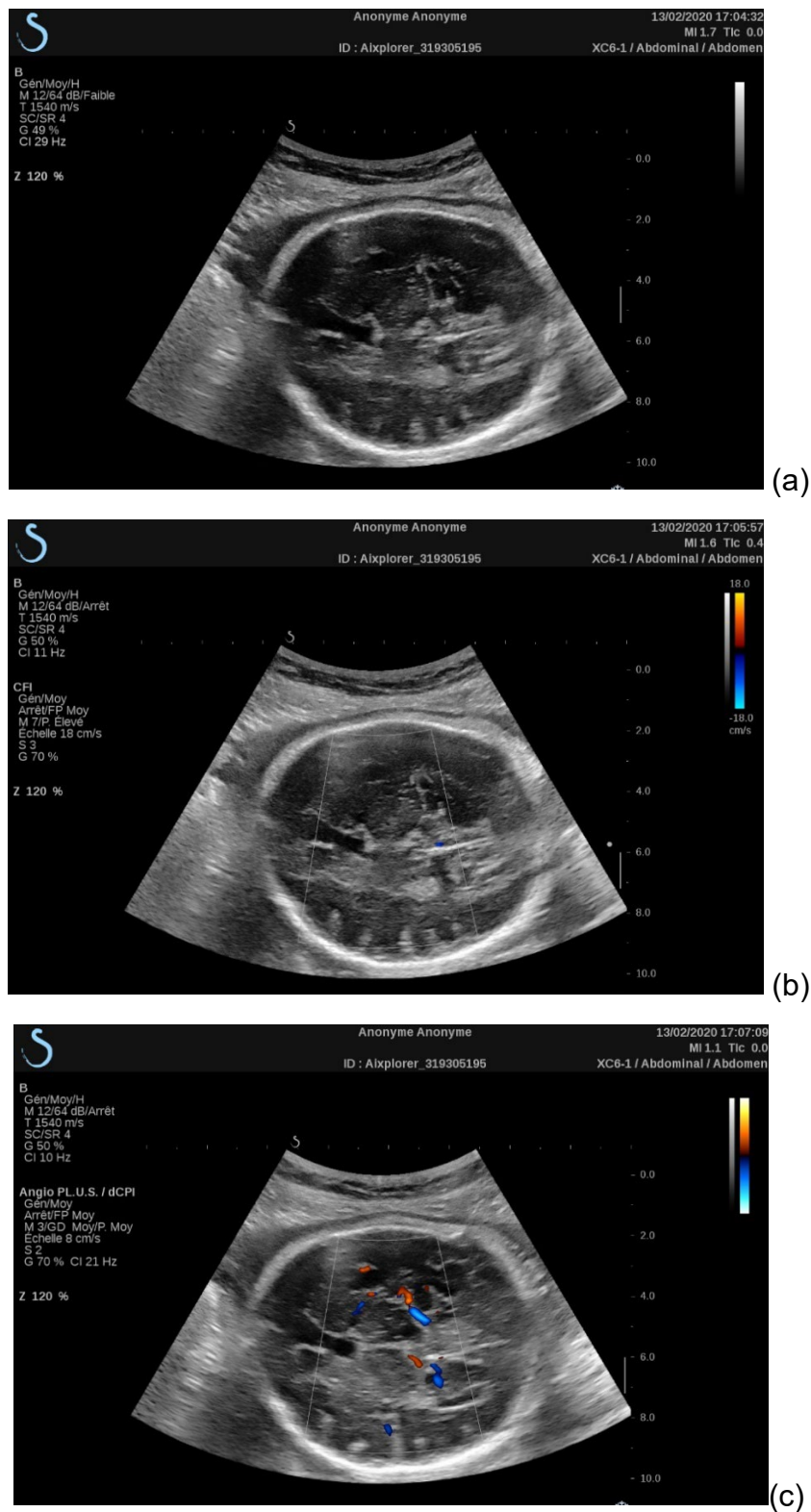


Figure 17 : (a) Bmode du cerveau du fœtus de la patiente 2, (b) Doppler de puissance traditionnel (Color Flow Imaging CFI), (c) Doppler de puissance en mode Angio PLUS en Doppler ultrasensible par onde plane.

Nous avons réalisé des acquisitions *in-vivo* avec les séquences natives de l'Aixplorer (Bmode, Color Doppler CFI et Angio PLUS) et avec la séquence 5 du pack recherche SonicLab de l'Aixplorer sur la deuxième patiente le 13/02/2020. Nous pouvons voir sur la Figure 17(a) que la structure du cerveau fœtal est correctement visualisée par échographie mais le Doppler de puissance traditionnel en CFI (Color Flow imaging sur le Figure 17(b) ne permet pas de visualiser de perfusion cérébrale. Par contre, sur la Figure 17(c) le mode Angio PLUS permet de visualiser une vascularisation cérébrale sur huit régions distinctes. Cela montre la nette supériorité de sensibilité du mode Angio PLUS par rapport au Doppler traditionnel CFI.

Nous avons été surpris de remarquer que l'indice mécanique de l'émission US ultrarapide est de $MI=0.3$ pour notre séquence recherche (en haut à droite de la Figure 18) alors qu'elle est de $MI=1.1$ pour le mode Angio PLUS ultrarapide intégrée sur l'Aixplorer (en haut à droite de la Figure 17(c)). L'indice mécanique est l'amplitude du pic négatif de pression ultrasonore divisé par la racine carrée de la fréquence des US. Soit la fréquence des US du mode AngioPLUS est plus faible que celle de la séquence recherche, ce qui est plutôt adapté pour une bonne pénétration à travers le crâne du fœtus. Soit l'amplitude des ultrasons qui sont générés par la séquence recherche est très faible, et d'un facteur 3.7 d'amplitude plus faible par rapport à celle que SSI a intégré sur leur Aixplorer (si la fréquence est la même). Une séquence recherche avec une amplitude de tir ultrasonore plus importante devra être programmée par SSI pour permettre d'améliorer la sensibilité de nos mesures. Néanmoins, malgré le fait que l'on utilise uniquement une seule onde plane, il est possible de déterminer assez précisément le contour du crâne et la région interne du cerveau fœtal.



Figure 18 : Image échographique Bmode du cerveau du fœtus de la patiente 2 obtenue après formation de faisceau avec la séquence 5 du pack recherche SonicLab. Malgré le fait que l'on utilise uniquement une seule onde plane, il est possible de déterminer le contour du crâne et la région interne du cerveau foetal.

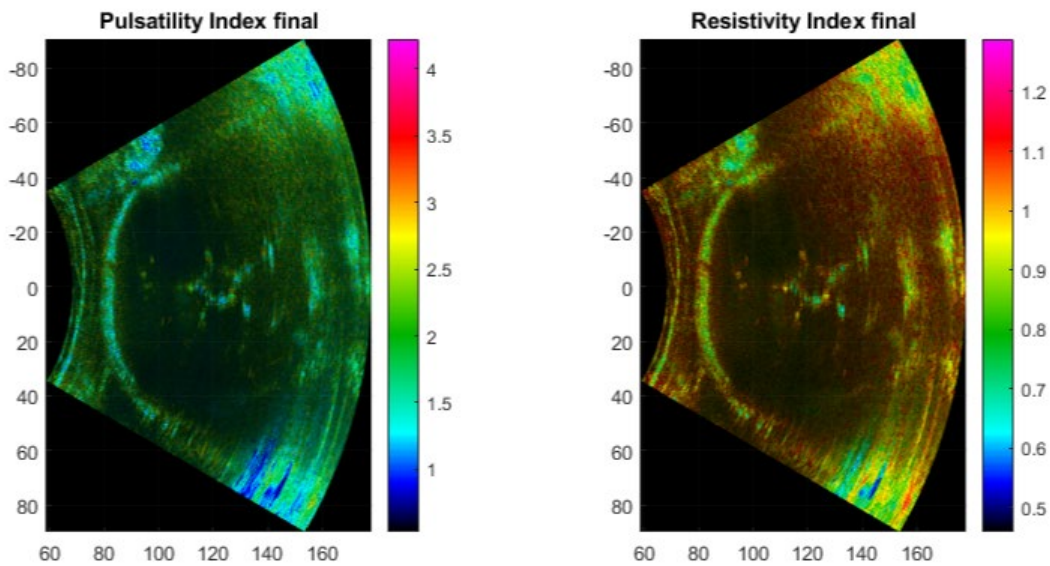
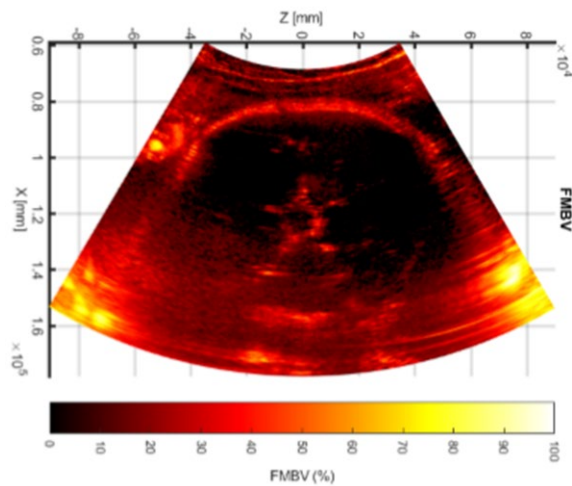
Essais le 6/07/2020 au CHU de Dijon

Nous avons réalisé une deuxième série d'acquisition *in-vivo* en juillet 2020 au CHU de Dijon où nous avons acquis plusieurs fois la même séquence recherche 5 (5 acquisitions en tout) sur le même fœtus de la patiente 3.

La Figure 19 visualise les résultats obtenus. Entre les deux périodes d'acquisition des données (de février à juillet), nous avons eu le temps d'implémenter au laboratoire iBrain les deux méthodes permettant de calculer les cartes de pulsatilité et de résistance vasculaire dans le plan complet d'imagerie. Figure 19.a, nous présentons l'image échographique en imagerie ultrarapide par onde plane obtenue avec la séquence 5, en (b) la carte de Doppler ultrasensible de puissance (FMBV fractional moving blood volume) du cerveau fœtal obtenu toujours avec la séquence 5, et en (c) la carte 2D d'indice de résistance vasculaire (équation 2) obtenue *in-vivo* sur le cerveau fœtal avec le traitement présenté dans la partie « Matériel et méthode ». La figure 20 présente les images obtenues pour le même fœtus de la patiente 3 avec la même séquence recherche réalisée 1 minute après la première acquisition. Entre les deux acquisitions, le plan d'imagerie a légèrement changé mais l'on visualise tout de même le polygone de Willis dans les deux cas. Nous pouvons constater une absence de signal de pulsatilité ou de résistance dans les zones où le Doppler de puissance ultrasensible (FMBV) est nulle.

A notre connaissance, nous sommes les premiers à présenter des cartes d'indices de pulsatilité et de résistance vasculaire sur le cerveau de fœtus *in-utero* par imagerie ultra rapide en 2D. Ces mesures ont été possible principalement sur les artères du polygone de Willis comme on peut le voir sur les Figure 19 et 20.

Sur la Figure 17 (b), on peut voir aussi que nous n'avons pas pu observer de perfusion avec les outils d'imagerie traditionnels basés sur le Doppler 2D couleur (CFI Color Flox Imaging) donc notre méthode apporte un plus par rapport aux techniques actuelles d'imagerie de perfusion. La seule possibilité avec les outils actuels est de déterminer une petite région dans l'espace où l'analyse Doppler est réalisée uniquement sur une ligne donnée à une profondeur donnée en utilisant des ultrasons focalisés dans cette direction. Cela permet d'avoir pour ce point particulier de la ligne échographique assez de sensibilité pour permettre une analyse de l'hémodynamique du cerveau fœtal. Néanmoins, des progrès restent à faire sur la qualité de notre séquence d'imagerie qui seront détaillés dans la conclusion de ce travail.



(c)

Figure 19 : acquisition numéro un réalisée avec la séquence recherche 5 sur la patiente 3 : (a) Image échographique en imagerie ultra rapide par onde plane, (b) Doppler ultrasensible de puissance (FMBV fractional moving blood volume) du cerveau fœtal, (c) carte 2D d'indice de résistance vasculaire (équation 2) obtenue *in-vivo* sur le cerveau fœtal avec le traitement présenté dans la partie « Matériel et méthode ».

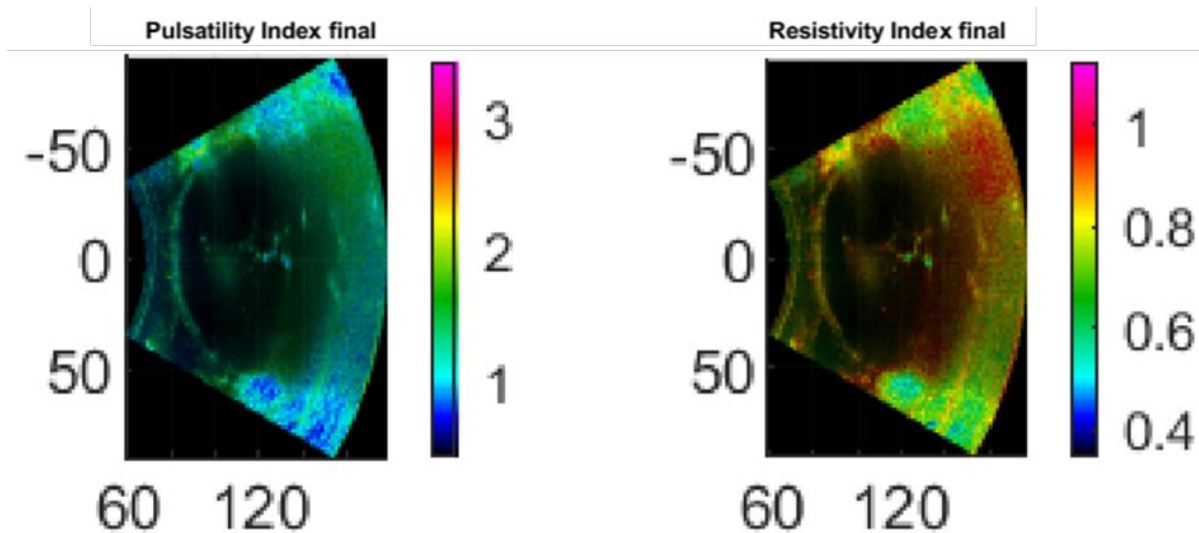
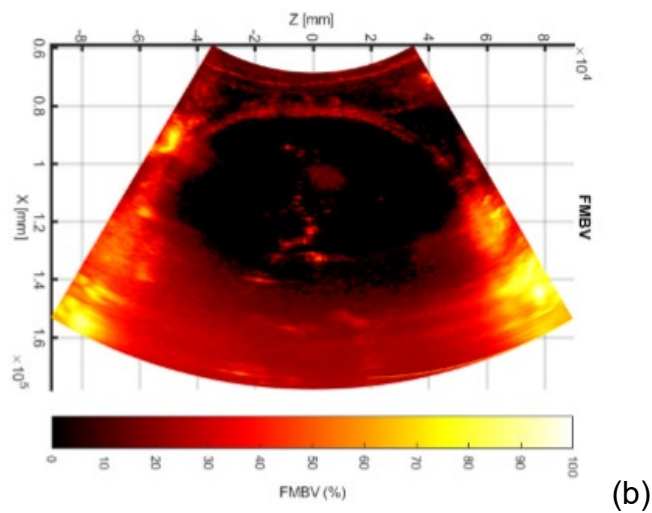


Figure 20 : acquisition numéro deux réalisée avec la séquence recherche 5 sur la patiente 3 : (a) Image échographique en imagerie ultra rapide par onde plane, (b) Doppler ultrasensible de puissance (FMBV fractional moving blood volume) du cerveau fœtal, (c) carte 2D d'indice de résistance vasculaire (équation 2) obtenue *in-vivo* sur le cerveau fœtal.

Essais in-vitro

Finalement, nous présentons les résultats de nos essais *in-vitro* sur le fantôme de sang circulant. La Figure 21(a) montre une photographie de l'image du fantôme de bifurcation en forme de T, la Figure 21(b) à gauche montre l'image échographique Bmode du fantôme en imagerie ultrarapide et la Figure 21(b) à droite montre le Doppler ultrasensible de puissance. Nous avons utilisé la séquence recherche n°5 (séquence avec la plus haute PRF et un seul angle d'émission en imagerie onde plane), l'IRF est de 3000 Hz pour une fréquence centrale de 3.75 MHz, ce qui donne en utilisant la formule Doppler (8) une vitesse maximale du flux que nous pouvons observer par US sans aliasing de 31,2cm/s.

Dans ces essais *in-vitro*, la sonde US est placée au-dessus du fantôme de bifurcation qui est positionné verticalement comme sur la Figure 21(a). Il est difficile de déterminer la forme en T sur l'échographie Bmode Figure 21(b) gauche. Par contre, sur l'image Figure 21(b) droite en Doppler sensible de puissance, le flux de faux sang (blood mimicking fantom) traversant le fantôme est bien mis en évidence par une présence de signal plus fort au centre de l'image.

Cependant, on constate comme pour les essais *in-vivo* la présence d'artefacts qui parasite l'image. Ces artéfacts sont présents sur l'image Bmode et sur l'image Doppler. Nous avons du mal à expliquer la présence de ces bandes parasites. Elles pourraient provenir d'échos de répétition, c'est-à-dire d'échos qui feraient l'aller-retour entre le fond du bac en plexiglasss et la sonde et qui apparaîtraient dans l'acquisition suivante. Nous avons placé un gel absorbant pour atténuer les US et évité qu'il fasse l'aller-retour dans la cuve (voir la mousse bleu posée sur le fond de l'aquarium). Mais cela n'a pas résolu le problème.

Ces artéfacts pourraient aussi éventuellement être dus à des échos sur les cales en métal utilisés en tant que poids pour maintenir notre fantôme au fond de notre bassin. Il aurait fallu améliorer notre système expérimental *in-vitro* et réaliser de nouvelles acquisitions en essayant de déplacer ces poids en métal et en éloignant au maximum le fantôme en T des bords du bac d'eau.

Puisque nous avons réalisé ces essais pour la mise en œuvre de la séquence d'imagerie, nous avons préféré ne pas investir plus de temps sur ces essais *in-vitro* et nous sommes passé sur les essais *in-vivo* qui ont été présentés dans la partie « imagerie *in-vivo* ».

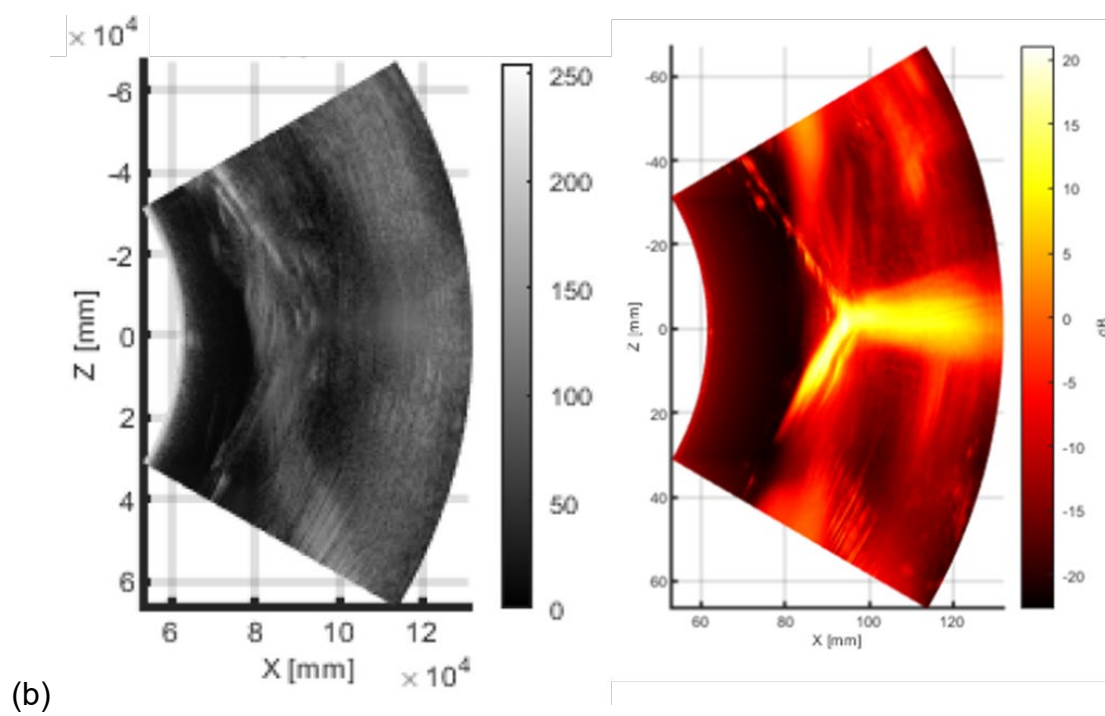
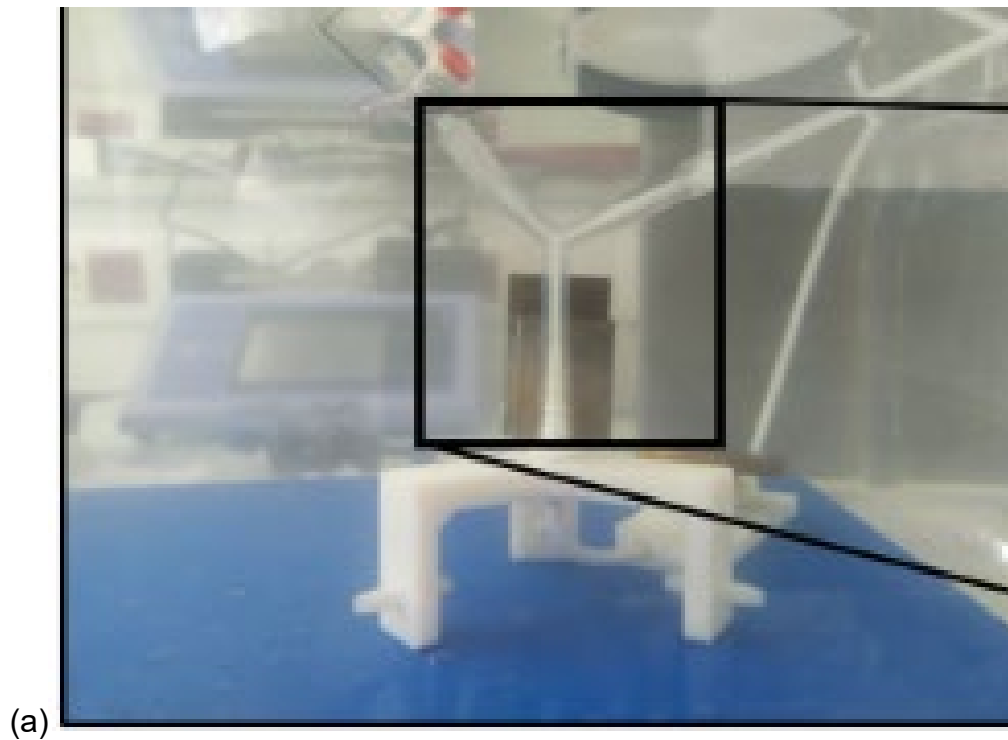


Figure 21 : (a) Géométrie du fantôme de bifurcation en forme de T utilisé pour les essais *in-vitro*, (b) à gauche image échographique Bmode du fantôme en imagerie ultrarapide et (b) à droite le Doppler ultrasensible de puissance.

Conclusion et perspectives

L'imagerie ultrasonore ultrarapide par ondes planes est une avancée technologique majeure car elle permet d'analyser tous les pixels d'une image échographique simultanément. Cette méthode d'imagerie n'utilise plus de balayage électronique de sous ouverture comme sur les anciennes méthodes Doppler de type Color Flow imaging (CFI Figure 17(b)). Cette échographie 2D instantanée est enregistrée en fonction du temps (Image Frame Rate) à une fréquence qui est très rapide. Pour notre séquence recherche n°5 à 5KHz, i.e 5000 images par seconde, une image échographique est obtenue toute les 200 micro seconde. Cela permet de mettre en œuvre des méthodes de filtrage du sang par SVD bien plus performantes que les anciennes méthodes de filtrage de paroi uniquement basée sur le choix d'une fréquence de coupure Doppler pour le mouvement du tissu.

Lors de l'acquisition *in-vivo*, on enregistre un bloc de données échographies dans le plan d'imagerie 2D en fonction du temps, donc au final on obtient une matrice 3D espace/temps de données IQ complexes démodulées. La décomposition en valeurs singulières (SVD) décompose ce bloc de donnée IQ en N_t sous espace (N_t est le nombre d'images enregistrées dans la séquence). Il est ensuite nécessaire de déterminer des seuils qui sélectionnent dans ces N_t sous espaces, ceux qui sont censé représenter le sang circulant. Ces seuils sont déterminés en suivant les travaux de Baranger [8] et sont basés sur une analyse de la décorrélation des vecteurs spatiaux U_k entre chacun des sous espaces. Cette méthode de filtrage du tissu est robuste et performante. Cette analyse, basée sur la matrice de covariance comme par exemple celle présentée sur la Figure 16, permet de sélectionner le sous espace sang et de rejeter les sous-espaces tissus et bruit. Elle est basée sur la corrélation de cette matrice de covariance avec une base de motif (Figure 14). Le maximum de cette corrélation 2D fourni les valeurs du début et de la fin du sous espace «Doppler sanguin».

Cette méthode a été mise en œuvre dans ce projet Cartofoetus sur des ultrasons défocalisés (sonde courbe abdominale XC6-1) et a donné des résultats plutôt mitigés sur la séquence recherche car il est évident que sur les images de perfusion cérébrales

foetales (Figure 15 ou 16 par exemple) il reste des échos du crâne du fœtus sur l'image, qui est censé ne pas être en mouvement, et qui devait être filtré par la méthode SVD. Même en augmentant de façon très importante la valeur inférieure du sous espace sang retenu, le crâne reste toujours présent. Ce résultat est clairement difficile à expliquer sur les données *in-vivo* obtenues par la séquence recherche. Par contre, en utilisant la séquence native AngioPLUS insérée sur l'Aixplorer, il n'y a pas ce problème et le crâne est bien enlevée. Peut-être que le problème viendrait de la séquence recherche créée par SSI où de l'algorithme de formation de faisceau que nous a aussi fourni SSI pour focaliser de façon synthétique les US. Il serait important, pour avancer et comprendre plus précisément la cause de ce mauvais filtrage, de pouvoir réaliser nous même le processus de formation de faisceau, ce qui est impossible actuellement car nous utilisons le formateur de faisceau de SSI.

De plus, il serait vraiment intéressant de sélectionner une région d'intérêt à l'intérieur du crâne du fœtus et refocaliser de façon électronique les ultrasons qui sont défocalisés naturellement par la courbure géométrique de la sonde XC6-1. Cela permettrait de limiter la diffraction géométrique du faisceau ultrasonore et ainsi de gagner en sensibilité sur la mesure de perfusion dans la zone sélectionnée. Encore, il ne nous est pas possible de modifier comme nous le souhaitons cette émission car elle nous est imposée par la société SSI.

En fait, pour progresser, il faudrait avoir accès de façon plus poussée à la façon dont on émet et on traite les données natives (RAW data) ultrasonore. Et cela n'est pas possible avec l'échographe Aixplorer actuel. C'est une grosse limitation de cet échographe qui a l'avantage d'avoir le marquage CE et de permettre d'aller facilement en expérimentation *in-vivo* sur le fœtus à l'hôpital, mais qui est très partiellement programmable avec le pack recherche SonicLab.

Une solution existe, et consisterait à changer de système et d'utiliser un échographe beaucoup plus ouvert comme par exemple la plateforme Verasonics complètement programmable. Des projets de recherche sont en cours actuellement au laboratoire iBrain pour développer une imagerie de perfusion ultrarapide avec cet échographe Verasonics pour une application sur des gliomes cérébraux en peropératoire pour la neuroimagerie. Les projets région APR IR TTUVI et plan cancer STRATUM sont en

cours à iBrain actuellement et s'appuie sur cet échographe programmable. Nous développons actuellement de l'imagerie 3D matricielle pour la quantification de la perfusion en neuroimagerie crane ouvert. Peut-être qu'un jour le domaine de l'obstétrique pourra bénéficier de cette avancée technologique en cancérologie.

Néanmoins, avec l'échographe Aixplorer, nous avons réussi à obtenir des résultats très encourageants comme par exemple sur les Figures 10, 11, 12, 15 et 17 de ce dossier scientifique de fin de projet. Une publication a été écrite sur ces travaux de recherche qui cite la Fondation Planiol, financeur du projet Cartofoetus. Cette publication est en annexe de ce rapport scientifique de fin de projet.

En 2024, nous sommes les seuls à avoir publié des images de perfusion en Doppler sensible par onde plane du cerveau de fœtus *in-utéro*. Et cela a été possible grâce au financement de la Fondation Planiol.

Nous sommes aussi les premiers à avoir obtenu les cartes d'indice de perfusion (IP) et de résistance vasculaire (IR) sur ces mêmes fœtus *in-utéro*. Les deux Figures 19(c), 20 (c) présente les résultats originaux que nous avons obtenus.

Il reste encore beaucoup de recherche à faire, en imagerie ultrarapide, pour avoir une séquence d'imagerie parfaitement fonctionnelle pour cette application fœtale. Nous avons de gros artéfacts sur notre image et manquons de sensibilité en profondeur à cause de la nature défocalisante du front d'onde ultrasonore avec la sonde XC6-1. Cette mauvaise qualité d'image ne nous a pas permis de faire l'étude clinique complète prévu initialement dans ce projet.

Un autre point important que nous n'avons pas pris en compte pour l'imagerie est la présence du crâne du fœtus qui crée un phénomène de réfraction du faisceau US aux différentes interfaces (cuir chevelue/crâne du fœtus et crâne/cerveau du fœtus en aller-retour (mode échographique)). Cette prise en compte de l'hétérogénéité des propriétés acoustiques du milieu de propagation, pour optimiser la formation de faisceau, sort du cadre du projet cartofoetus mais est à mon avis très importante si l'on souhaite améliorer la qualité de l'image échographie obtenue en imagerie ultra rapide.

Ce projet Cartofoetus a financé le stage de Master 2 de Vincent GUYOT en 2021 (M2 Sciences, technologies santé, mention biologie santé, parcours imagerie médicale, Université de Tours) qui a été brillamment soutenu, et a donné lieu à une publication scientifique (E.G.Simon, S.Callé, JP.Remeniéras, "L'imagerie ultrasonore de demain : quand les échographes deviennent ultra-rapide", Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 47 (2019) 395-397. Doi : 10.1016/j.gofs.2019.03.014).

L'algorithme permettant de déterminer la fréquence Doppler moyenne (Kasai) et les indices hémodynamiques de vascularisation et de perfusion développé dans ce projet Cartofoetus a été utilisé dans le cadre de l'étude sur la vascularisation des tumeurs cérébrales (projets Elastogli (AOI CHRU de Tours) et BPALP (InCa plan cancer) et a donné des très bons résultats présenté Figure 8. Une présentation de ces travaux avec Vincent GUYOT en co-auteur, a été accepté et présenté au congrès d'ultrasons IEEE IUS 2021 [23].

Finalement, ce projet a aussi permis de créer des liens entre le laboratoire inserm iBrain de l'université de Tours et le CHU de Dijon où se sont déroulés les essais cliniques. Nous avons été très bien accueillis lors des différentes périodes d'essais clinique par l'équipe clinique du service d'obstétrique. Je tenais dans cette conclusion à les remercier de leur accueil.

Jean-pierre Remeniéras

Inserm UMR 1253, iBraIN, Université de Tours

Equipe Imagerie Morphofonctionnelle et ultrasons thérapeutiques

10 boulevard Tonnellé

37032 Tours

Jean-pierre.remenieras@univ-tours.fr

Bibliographie

- [1] Simon, E. G.; Callé, S.; Remenieras, J. P. L'imagerie ultrasonore de demain : quand les échographes deviennent ultra-rapides <https://www.em-consulte.com/article/1296954/l-imagerie-ultrasonore-de-demain-quand-les-echogr> (accessed 2021 -02 -04).
- [2] Vassilis, T. *Le retard de croissance intra-utérin : Aspects cliniques et fondamentaux*; Masson, 2012.
- [3] Tanter, M.; Fink, M. Ultrafast Imaging in Biomedical Ultrasound. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **2014**, 61 (1), 102–119. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2014.6689779>.
- [4] Mace, E.; Montaldo, G.; Osmanski, B.-F.; Cohen, I.; Fink, M.; Tanter, M. Functional Ultrasound Imaging of the Brain: Theory and Basic Principles. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **2013**, 60 (3), 492–506. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2013.2592>.
- [5] Demené, C.; Deffieux, T.; Pernot, M.; Osmanski, B.-F.; Biran, V.; Franchi-Abella, S.; Correas, J.-M.; Cohen, I.; Baud, O.; Tanter, M. Spatiotemporal Clutter Filtering of Ultrafast Ultrasound Data Highly Increases Doppler and FUltrasound Sensitivity. *IEEE Trans. Med. Imaging* **2015**, 34. <https://doi.org/10.1109/TMI.2015.2428634>.
- [6] Bercoff, J. Ultrafast Ultrasound Imaging. *Ultrasound Imaging - Med. Appl.* **2011**. <https://doi.org/10.5772/19729>.
- [7] Demené, C.; Pernot, M.; Biran, V.; Alison, M.; Fink, M.; Baud, O.; Tanter, M. Ultrafast Doppler Reveals the Mapping of Cerebral Vascular Resistivity in Neonates. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2014**, 34 (6), 1009–1017. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.49>.
- [8] Baranger, J.; Arnal, B.; Perren, F.; Baud, O.; Tanter, M.; Demené, C. Adaptive Spatiotemporal SVD Clutter Filtering for Ultrafast Doppler Imaging Using Similarity of Spatial Singular Vectors. *IEEE Trans. Med. Imaging* **2018**, 37 (7), 1574–1586. <https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2789499>.
- [9] Lacoïn, G.; Zemmoura, I.; Gennisson, J.-L.; Kouamé, D.; Remenieras, J.-P. Ultrasound Quantification of Brain Tumor Vascularisation Using Intraoperative Sensitive Doppler Imaging.
- [10] Narata, A. P.; Silva de Moura, F.; Marzo, A.; Perrault, C.; Larrabide, I.; Bouakaz, A.; Sennoga, C. Notice of Removal: Ultrasound Study of Hemodynamic Changes by Flow Diverting Stents in Idealised and Patient-Specific Anatomies. In *2017 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*; 2017; pp 1–1. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2017.8092184>.
- [11] Ramnarine, K. V.; Nassiri, D. K.; Hoskins, P. R.; Lubbers, J. Validation of a New Blood-Mimicking Fluid for Use in Doppler Flow Test Objects. *Ultrasound Med. Biol.* **1998**, 24 (3), 451–459. [https://doi.org/10.1016/s0301-5629\(97\)00277-9](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(97)00277-9).

- [12] Pourcelot, L. Diagnostic Ultrasound for Cerebral Vascular Diseases. In *Present and future in diagnostic ultrasound*; Amsterdam, Netherland, 1976; p 141.
- [13] Gosling, R.; King, D. Continuous Wave Ultrasound as an Alternative and Complement to X-Rays in Vascular Examinations. *Cardiovasc. Appl. Ultrasound* **1974**.
- [14] Speed of Sound » IT'IS Foundation <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/acoustic-properties/speed-of-sound/> (accessed 2021-03-15).
- [15] Kathpalia, A.; Karabiyik, Y.; Eik-Nes, S. H.; Tegnander, E.; Ekroll, I. K.; Kiss, G.; Torp, H. Adaptive Spectral Envelope Estimation for Doppler Ultrasound. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **2016**, 63 (11), 1825–1838. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2016.2587381>.
- [16] Kortenbout, J.; Costerus, S.; C. de Graaff, J.; McLaughlin, G.; de Jong, N.; Dudink, J.; G. Bosch, J.; J. Vos, H. Automatic High Frame Rate Spectral Doppler Envelope Detection Algorithm to Calculate Resistivity Index Images of the Neonatal Brain. *IEEE IUS 2020*.
- [17] Kasai, C.; Namekawa, K.; Koyano, A.; Omoto, R. Real-Time Two-Dimensional Blood Flow Imaging Using an Autocorrelation Technique. *IEEE Trans. Sonics Ultrason.* **1985**, 32 (3), 458–464. <https://doi.org/10.1109/T-SU.1985.31615>.
- [18] Rubin, J. M.; Adler, R. S.; Fowlkes, J. B.; Spratt, S.; Pallister, J. E.; Chen, J. F.; Carson, P. L. Fractional Moving Blood Volume: Estimation with Power Doppler US. *Radiology* **1995**, 197 (1), 183–190. <https://doi.org/10.1148/radiology.197.1.7568820>.
- [19] Cheema, R.; Dubiel, M.; Breborowicz, G.; Gudmundsson, S. Fetal Cerebral Venous Doppler Velocimetry in Normal and High-Risk Pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2004**, 24 (2), 147–153. <https://doi.org/10.1002/uog.1117>.
- [20] Argollo, N.; Lessa, I.; Ribeiro, S. Cranial Doppler Resistance Index Measurement in Preterm Newborns with Cerebral White Matter Lesion. *J. Pediatr. (Rio J.)* **2006**, 82 (3), 221–226. <https://doi.org/10.2223/JPED.1488>.
- [21] Forster, D. E.; Koumoundouros, E.; Saxton, V.; Fedai, G.; Holberton, J. Cerebral Blood Flow Velocities and Cerebrovascular Resistance in Normal-Term Neonates in the First 72 Hours. *J. Paediatr. Child Health* **2018**, 54 (1), 61–68. <https://doi.org/10.1111/jpc.13663>.
- [22] Bouvy, W. H.; Geurts, L. J.; Kuijf, H. J.; Luijten, P. R.; Kappelle, L. J.; Biessels, G. J.; Zwanenburg, J. J. M. Assessment of Blood Flow Velocity and Pulsatility in Cerebral Perforating Arteries with 7-T Quantitative Flow MRI. *NMR Biomed.* **2016**, 29 (9), 1295–1304. <https://doi.org/10.1002/nbm.3306>.
- [23] Lacoïn, G.; Guyot, V.; Gennisson, J.-L.; Kouamé, D.; Zemmoura, I.; Remenieras, J.-P. Intraoperative Innovative Sensitive Doppler Imaging Method Reveals Pulsatility of Brain Gliomas. *IEEE IUS 2021*.

ANNEXE

E.G.Simon, S.Callé, JP.Remeniéras, "L'imagerie ultrasonore de demain : quand les échographes deviennent ultra-rapide", Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 47 (2019) 395-397. Doi : 10.1016/j.gofs.2019.03.014,

Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 47 (2019) 395–397



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Éditorial

L'imagerie ultrasonore de demain : quand les
échographes deviennent ultra-rapides



Tomorrow's ultrasound imaging: When ultrasound systems become ultra-fast



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Éditorial

L'imagerie ultrasonore de demain : quand les échographes deviennent ultra-rapides



Tomorrow's ultrasound imaging: When ultrasound systems become ultra-fast

INFO ARTICLE

Mots clés :

Ultrasons
 Microvascularisation
 Élasticité
 Viscosité
 Doppler ultrasensible
 Imagerie ultrarapide

Keywords:

Ultrasound
 Microvascularization
 Elasticity
 Viscosity
 Ultrasensitive Doppler
 Ultra-fast imaging

L'imagerie ultrasonore a connu ces dernières décennies des progrès considérables. L'une des avancées récentes les plus significatives est l'imagerie dite ultrarapide [1]. Classiquement un échographe produit entre 50 et 60 images par seconde. Désormais certains constructeurs proposent des plateformes pouvant produire jusqu'à 20 000 images par seconde. Dans leur usage courant, ces nouveaux échographes sont au moins 200 fois plus rapides que les échographes conventionnels. Au premier abord, la qualité d'imagerie de ces machines ne semble pas vraiment améliorée. En effet, l'enjeu n'est pas la qualité de l'image en mode B, déjà excellente avec les outils classiques. Une telle cadence image permet désormais de suivre des phénomènes physiques se produisant à l'échelle de la milliseconde, ces phénomènes cachés étant jusqu'alors inaccessibles en imagerie ultrasonore conventionnelle. Ainsi il est maintenant possible de suivre en temps réel la propagation des ondes dites de cisaillement à basse fréquence, et de mesurer leur vitesse. Lorsque de telles ondes sont générées dans le corps humain, elles se propagent à des vitesses dont l'ordre de grandeur est entre 1 et 10 m/s (contre 1500 m/s pour les ondes ultrasonores de compression utilisées en échographie). Si on considère une image échographique de 3 à 6 cm de large, il faut moins de 1/100^e de seconde pour que l'onde de cisaillement traverse l'image. Avec une cadence de 50 à 60 images par seconde, il n'est donc pas possible de capturer le

défilement de cette onde. Mais cela devient possible avec la cadence d'acquisition des échographes ultrarapides.

La physique sous-jacente des ondes de cisaillement est connue depuis très longtemps et appartient historiquement au monde de la sismologie, bien éloigné de celui de la santé. Ces connaissances ont voyagé de la géophysique à la médecine, et on parle désormais d'une véritable sismologie du corps humain. Si on parvient à mesurer la vitesse de l'onde de cisaillement dans un tissu biologique, et si on connaît la masse volumique de ce dernier, alors il devient possible de calculer son élasticité au moyen d'une relation simple : $E = 3\rho C_s^2$, avec E le module d'Young (ou module d'élasticité) exprimé en kilopascals, ρ la masse volumique du tissu exprimée en kilogrammes par mètre cube, et C_s la vitesse de l'onde de cisaillement exprimée en mètres par seconde.

Ces techniques dynamiques d'élastographie par onde de cisaillement ont relégué à l'arrière-plan les anciennes techniques dites de « strain elastography » qui étudiaient les déformations relatives des tissus mous et des tissus durs en comprimant simplement le tissu avec la sonde échographique. Cette compression n'était pas standardisable, ce qui avait le défaut de produire une évaluation purement qualitative, dépendante du praticien. Avec l'élastographie par onde de cisaillement, on remonte désormais à un paramètre précis : le module d'Young. Plus celui-ci est faible, plus le tissu est mou, et inversement, plus celui-ci est élevé, plus le tissu est dur. En comparaison avec la traditionnelle palpation du clinicien, la « palpation ultrasonore » permet d'explorer des régions inaccessibles et de quantifier les paramètres mécaniques du tissu de façon reproductible.

Les ondes de cisaillement peuvent être générées de différentes manières. La méthode la plus répandue actuellement consiste à utiliser un effet non linéaire de force de radiation ultrasonore. La focalisation des ultrasons génère le transfert d'une quantité de mouvement de l'onde au tissu en donnant naissance localement à une force constante qui dure quelques centaines de microsecondes. En réponse à cette contrainte transitoire, le tissu se déplace et donne naissance à une onde qui se propage dans le tissu. L'amplitude de déplacement du tissu lié à l'onde est très faible, quelques dizaines de micromètres. L'onde se propage sphériquement à partir du point source qui lui a donné naissance et son amplitude diminue très rapidement au cours de sa propagation par diffraction.

Pour générer une onde de cisaillement d'amplitude suffisante et un front d'onde quasi plan (permettant une mesure précise de la

vitesse de l'onde) et contrôler dans le même temps les énergies délivrées aux tissus, une stratégie consiste à établir un régime de vibration dit « supersonique » : la source de vibration est une ligne verticale de poussées successives (c'est-à-dire des poussées de plus en plus profondes sous la surface de la sonde) qui se déplacent plus vite que les ondes de cisaillement latérales qu'elles engendrent. Suivant le principe de Huygens, ces ondes de cisaillement s'ajoutent les unes aux autres de façon cohérente et sont ainsi naturellement amplifiées par interférences constructives sous la forme d'un cône appelé « cône de Mach ».

Un petit nombre de faisceaux de ce type suffit pour établir entièrement la cartographie d'élasticité de l'image (à partir de la cartographie des vitesses locales de propagation de l'onde de cisaillement), et pour la rafraîchir continuellement sans dépasser les normes acoustiques en vigueur.

Difficile de prévoir l'avenir dans le domaine de l'évaluation biomécanique, tant les innovations ultrasonores ont été rapides ces dernières années. Si le module d'Young peut être considéré comme un véritable biomarqueur de modification tissulaire, la question est de savoir si de nouveaux biomarqueurs verront bientôt le jour. Certaines pistes prometteuses sont déjà à l'étude. Par exemple, il semble envisageable de produire un jour des cartographies de viscosité comme on produit des cartographies d'élasticité. En effet les tissus biologiques ne sont pas des milieux purement élastiques, mais visco-élastiques. Du point de vue rhéologique, la notion de viscosité peut être abordée en étudiant la dispersion de la vitesse de l'onde de cisaillement en fonction de sa bande de fréquence généralement comprise entre 50 Hz et 1000 Hz. Par ailleurs, il sera un jour possible de visualiser des cartographies dites de non linéarité de l'onde, exprimant cette fois la notion de rigidification d'un tissu plutôt que sa simple rigidité.

Mais l'intérêt de l'imagerie ultrasonore ultrarapide ne se réduit pas au seul domaine de la biomécanique tissulaire. Cela est d'autant plus vrai que la sécurité acoustique de l'élastographie par onde de cisaillement est encore à l'étude pour les applications au fœtus et à l'embryon (même si les risques en termes d'élévation de l'index thermique semblent extrêmement faibles) [2].

Le bouleversement le plus significatif pour la gynécologie-obstétrique est probablement l'émergence d'un nouveau Doppler dit « Doppler ultrasensible de flux par ondes planes » [1].

En routine clinique, nous appliquons couramment les différentes méthodes de Doppler : continu, pulsé, couleur et énergie. L'imagerie ultrarapide permet de coupler les avantages du Doppler couleur (visualisation des flux sur une large région) et ceux du Doppler pulsé (quantification des flux) en une seule modalité. Les techniques de Doppler conventionnelles consistent à générer des trains d'ondes ultrasonores focalisées de haute intensité. L'image est construite de façon séquentielle par le faisceau focalisé (balayage électronique à décalage de phase). L'image apparaît donc au fur et à mesure. En Doppler ultrasensible, toute l'image est insonifiée au même instant par une onde dite plane. Cette onde plane est obtenue en appliquant des retards nuls ou progressifs (pour défléchir le faisceau ultrasonore) sur les différents éléments de la sonde. En pratique, la technique consiste à appliquer successivement plusieurs ondes planes (en général trois) d'inclinaisons un peu différentes, qui sont ensuite sommées pendant un temps qui peut être relativement long (une seconde). La sensibilité de ce Doppler par ondes planes est considérablement augmentée, car chaque pixel de l'image apporte une contribution à chaque acquisition. Par exemple, si la cadence de répétition des tirs est de 1 KHz pendant une durée d'une seconde, 1000 points participent à la création du signal Doppler. D'où une augmentation du rapport signal sur bruit (SNR), car le signal augmente et le niveau de bruit (électronique, acoustique) reste constant. À ces considérations de SNR, s'ajoutent une problématique de filtrage. En Doppler conventionnel, on applique un filtre de paroi (un filtre numérique

passe haut) sur les échos rétrodiffusés afin de supprimer les mouvements des tissus environnants (supposés basse fréquence), et de ne conserver que les mouvements propres au flux sanguin (supposés haute fréquence). Pour les flux rapides, cette séparation est facile à effectuer car les mouvements tissulaires sont plus lents que ceux du sang. Ainsi les spectres Doppler sont bien séparés dans le domaine de Fourier. Mais ce n'est plus le cas pour les vaisseaux de petit calibre. Le sang y circule plus lentement et le signal ultrasonore rétrodiffusé par le contenu vasculaire est bien plus faible que celui des tissus. Dans cette situation, la séparation des sous-espaces sang/tissu ne peut donc plus se faire car les spectres sont confondus, ce qui explique que le Doppler couleur ne puisse pas identifier les vaisseaux de moins de 100 micromètres de diamètre. En Doppler ultrasensible, ce problème est résolu par l'application de techniques de filtrage spatial ou la séparation des sous-espaces tissu/sang/bruit est réalisée sur un critère de cohérence spatiale des ultrasons et non plus sur un simple critère de bande de fréquence Doppler. De plus, ce filtrage spatial est rendu performant grâce au fait que des zones éloignées de l'image sont acquises simultanément, en gardant ainsi leur cohérence spatio-temporelle grâce à l'imagerie par ondes planes. Actuellement la méthode de filtrage de référence est appelée « décomposition en valeurs singulières (SVD) de la matrice des données IQ Doppler » [3], mais de nouvelles méthodes de traitement du signal sont à l'étude dans les laboratoires de recherche. C'est le cas de l'analyse en composante principale robuste (RPCA) où la présence clairesmée de la vascularisation dans l'image est mise à profit. C'est donc le paradoxe de l'imagerie microvasculaire : si l'on souhaite voir des flux plus lents, il faut des appareils qui enregistrent les données échographiques plus rapidement.

Pour mettre en place de telles techniques, il a fallu revoir en profondeur l'architecture de l'échographe, celle-ci devant fonctionner « en parallèle » (toutes les lignes sont traitées en même temps) et non plus « en série » (reconstruction séquentielle des images). Ainsi, la cadence image n'est plus limitée par le nombre de lignes mais juste par le temps de vol des ultrasons et par l'échauffement thermique de la surface de la sonde. Pour traiter un tel volume de données, il a fallu augmenter considérablement les capacités calculatoires de ces plateformes. Cela a été rendu possible grâce à l'utilisation de cartes graphiques puissantes (GPU) issues de l'industrie du jeu vidéo, et de bus de données très rapides (technologie PCI express).

Le Doppler ultrasensible par ondes planes permet donc d'identifier la microvascularisation tissulaire, qu'il s'agisse des artéioles ou des veinules. Des résultats spectaculaires ont déjà été publiés sur le cerveau du nouveau-né [4] et sur le placenta [5]. Même sur les gros vaisseaux déjà identifiables en Doppler conventionnel, on observe un meilleur remplissage par la couleur, ainsi que des phénomènes de turbulences complexes qui étaient inapparents jusqu'à présent (flux rétrogrades fugaces au cours d'un cycle cardiaque). De plus, chaque pixel d'une même l'image peut faire l'objet d'une analyse quantitative avec le calcul des classiques index de résistance et de pulsatilité. Les valeurs obtenues pour des régions éloignées de l'image peuvent être obtenues au cours d'un même cycle cardiaque, ce qui améliore leur comparabilité par rapport à des mesures répétées dans différents endroits en Doppler pulsé. Par ailleurs, les valeurs quantitatives obtenues en Doppler ultrasensible sont comparables à celles obtenues à partir des anciennes techniques : il n'y a donc pas de nécessité de réétudier la distribution des valeurs normales déjà connues.

Quelles sont les applications de ce nouveau Doppler en gynécologie-obstétrique ? Chaque fois qu'il existe un enjeu hémodynamique, les tissus fœtaux ou gynécologiques pourront être explorés : placenta, organes fœtaux, myomètre, endomètre, ovaires, ou seins, et cela sans majoration du risque acoustique. Notre laboratoire explore par exemple la microvascularisation

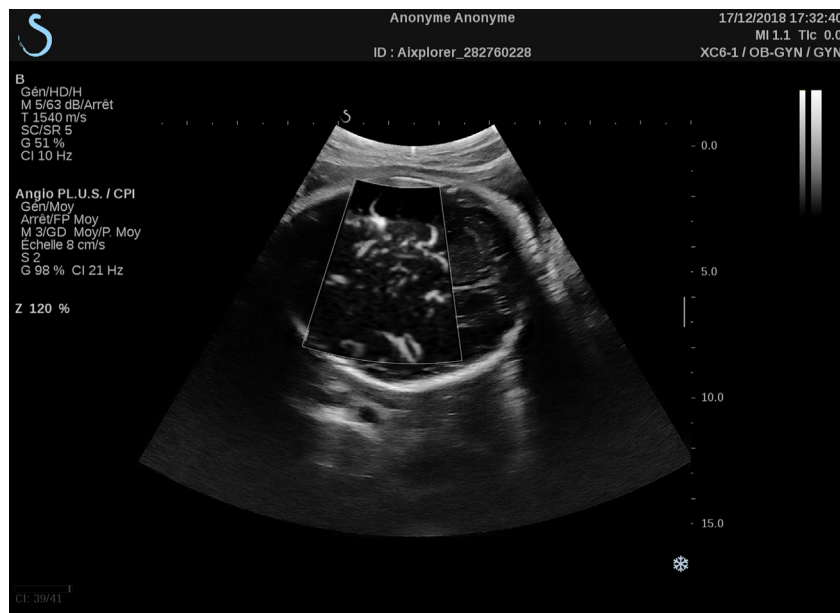


Fig. 1. Image d'un cerveau fœtal obtenue chez une femme enceinte à 32 semaines d'aménorrhée obtenue au moyen d'une plateforme Aixplorer Ultimate® (Supersonic imagine, Aix-en-Provence, France). En Doppler couleur conventionnel, le plan de coupe semblait strictement avasculaire. En Doppler ultrasensible (mode Angio P.L.U.S.™), on observe des vaisseaux dans le parenchyme cérébral profond.

cérébrale fœtale en cas de retard de croissance avec redistribution vasculaire (étude CARTO-Fœtus financée par la fondation Thérèse-Planiol pour la recherche sur le cerveau) (Fig. 1). Pour conclure, on ajoutera que l'imagerie ultrasonore a encore de beaux jours devant elle, face à ses rivales que sont la résonance magnétique et la tomographie par émission de positons. En effet, l'imagerie ultrasonore est la seule qui permette d'analyser le corps humain à une cadence d'imagerie de plusieurs milliers d'images par seconde, ce qui a l'avantage d'engendrer soit une très grande sensibilité, soit une très grande rapidité. Ces nouveaux outils sont disponibles, et le temps de la recherche clinique est désormais ouvert, afin que les praticiens gynécologues obstétriciens se les approprient et analysent leurs impacts en termes de diagnostic.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Bercoff J, Tanter M. Ultrasound imaging goes ultra-fast. A change in paradigm in medical ultrasound. *Med Phys Int J* 2015;3:109–19.
- [2] Issaoui M, Debost-Legrand A, Skerl K, Chauveau B, Magnin B, Delabaere A, et al. Shear wave elastography safety in fetus: a quantitative health risk assessment. *Diagn Interv Imaging* 2018;99:519–24.

- [3] Baranger J, Arnal B, Perren F, Baud O, Tanter M, Demene C. Adaptive spatiotemporal SVD clutter filtering for ultra-fast doppler imaging using similarity of spatial singular vectors. *IEEE Trans Med Imaging* 2018;37:1574–86.
- [4] Demeu C, Pernot M, Biran V, Alison M, Fink M, Baud O, et al. Ultra-fast Doppler reveals the mapping of cerebral vascular resistivity in neonates. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34:1009–17.
- [5] Osmanski BF, Lecarpentier E, Montaldo G, Tsatsaris V, Chavatte-Palmer P, Tanter M. Discriminative imaging of maternal and fetal blood flow within the placenta using ultra-fast ultrasound. *Sci Rep* 2015;16(5):13394.

E.G. Simon^{a,*}, S. Callé^c, J.P. Remenieras^b

^aService de gynécologie-obstétrique, médecine fœtale et stérilité conjugale, CHU de Dijon Bourgogne, 14, rue Paul-Gaffarel, 21079 Dijon cedex, France

^bUMR 1253, iBrain, Inserm, université de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37032 Tours cedex 1, France

^cGREMAN, UMR CNRS 7347, université de Tours, 20, avenue Monge, 37200 Tours, France

*Auteur correspondant

Adresse e-mail : emmanuel.simon@chu-dijon.fr (E.G. Simon).

Reçu le 7 mars 2019

Disponible sur Internet le 23 mars 2019