

N° d'ordre NNT : 044 2018



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

opérée au sein de

l'Université Claude Bernard Lyon 1

Soutenue publiquement le 10 décembre 2018 par

François VARRAY

Imagerie multimodale 2D/3D ultrarapide. Application à l'imagerie microstructurale cardiovasculaire.

Devant le jury composé de :

Anabela Da Silva	Directrice de recherche CNRS, Université Aix-Marseille	Rapporteure
Denis Kouamé	Professeur des Universités, Université Paul Sabatier Toulouse 3	Rapporteur
Christian Jutten	Professeur des Universités, Université Grenoble-Alpes	Rapporteur
Cédric Richard	Professeur des Universités, Université de Nice Sophia-Antipolis	Examineur
Jean-Philippe Thiran	Professeur, École Polytechnique Fédérale de Lausanne	Président du jury
Didier Vray	Professeur des Universités, INSA-Lyon	Examineur
Hervé Liebgott	Professeur des Universités, Université Lyon 1	Examineur
Christian Cachard	Professeur des Universités, Université Lyon 1	Membre Invité

Table des matières

Liste des symboles et des abréviations

vii

I	Activités de recherche	1
1	Curriculum Vitae	3
1.1	Parcours professionnel	3
1.1.1	Position actuelle	3
1.1.2	Diplômes et formation	4
1.1.3	Expériences professionnelles passées	4
1.2	Encadrement de jeunes chercheurs	5
1.2.1	Thèses soutenues : 4	5
1.2.2	Thèse en cours : 4	6
1.2.3	Autres encadrements	6
1.3	Diffusion des travaux et rayonnement scientifique	7
1.3.1	Travaux d'expertise et visibilité internationale	7
1.3.2	Rapporteur de thèse	8
1.3.3	Collaborations internationales	8
1.4	Responsabilité collective	9
1.4.1	Responsabilité collective scientifique	9
1.4.2	Financement de projet de recherche	9
1.4.3	Autres financements obtenus	9
1.4.4	Participation à l'organisation d'évènements ou de journées scientifiques	10
1.5	Publications personnelles	10
2	Synthèse des activités pédagogiques	21
2.1	Synthèse	21
2.2	Détail des enseignements	22
2.2.1	Génie informatique et approfondissement	22
2.2.2	Informatique industrielle	22
2.2.3	Signaux numériques	22
2.2.4	Architecture générale des calculateurs	22
2.2.5	Étude approfondie des systèmes embarquées	23
2.2.6	Informatique orientée objet	23
2.2.7	Travail d'étude et de recherche industrielles	23
2.2.8	Traitement du signal	23
2.3	Enseignement des ultrasons et de l'imagerie ultrasonore	23
2.4	Responsabilités collectives pédagogiques	24

II	Bilan des activités de recherche	25
	Introduction générale	27
3	Imagerie photoacoustique	29
3.1	État de l'art	29
3.1.1	Interaction de la lumière avec les tissus biologiques	29
3.1.2	Imagerie photoacoustique	31
3.2	Développement d'une plateforme expérimentale	32
3.2.1	Choix d'équipement	32
3.2.2	Conception de fantôme calibré	34
3.2.3	Validation de la plateforme	36
3.2.4	Amélioration de la plateforme en vue d'une utilisation clinique	38
3.3	Imagerie photoacoustique 3D : définition d'une sonde et de la formation de voie associée	45
3.3.1	Contexte	45
3.3.2	Définition d'une sonde hybride	45
3.3.3	Formation de voie US/PA cohérente	47
3.3.4	Discussion	53
3.4	Imagerie multispectrale photoacoustique	53
3.4.1	Contexte	53
3.4.2	Discrimination de milieu	55
3.4.3	Quantification de milieu	59
3.5	Conclusions et perspectives	60
4	Méthode avancée en imagerie ultrasonore ultrarapide	63
4.1	Contexte	63
4.2	Formation d'image avancée en imagerie ultrasonore	64
4.2.1	Rappel en imagerie par onde plane	64
4.2.2	Formation de voie à variance minimum pondérée	64
4.2.3	Formation d'image en utilisant la puissance $p^{\text{ième}}$ des signaux ultra- sonores (pDAS)	65
4.3	Challenge PICMUS	66
4.3.1	Description du challenge	66
4.3.2	Résultats	67
4.4	Imagerie de la cavitation	67
4.4.1	Contexte	67
4.4.2	Modification dans la formation de voie	69
4.4.3	Résultats	70
4.5	Conclusions et perspectives	72
5	Imagerie du flux	75
5.1	Contexte	75
5.2	Imagerie Doppler ultrarapide orientée	76
5.2.1	Méthodologie	76
5.2.2	Résultats	77
5.3	Imagerie de la micro-circulation	79
5.3.1	Contexte de l'étude	79
5.3.2	Résultats	81
5.3.3	Perspectives	82

5.4	Imagerie Doppler 3D	82
5.4.1	Système avancé d'imagerie 3D	82
5.4.2	Résultat	84
5.5	Conclusions et perspectives	85
6	Imagerie de l'anisotropie du muscle cardiaque	87
6.1	Contexte	87
6.2	Imagerie de la structure tissulaire locale en imagerie synchrotron	88
6.2.1	Imagerie par contraste de phase	88
6.2.2	Méthodologie	91
6.2.3	Résultat	91
6.2.4	Conclusion	93
6.3	Imagerie ultrasonore de l'anisotropie du muscle cardiaque	94
6.3.1	Contexte	94
6.3.2	Méthodologie	95
6.3.3	Résultat	97
6.3.4	Perspectives	100
6.4	Conclusions et perspectives	100
7	Projet de recherche	101
7.1	Imagerie cardiovasculaire	101
7.1.1	Imagerie de la micro-vascularisation	101
7.1.2	Imagerie vasculaire	102
7.1.3	Extension à l'imagerie 3D	103
7.2	Imagerie 3D de la structure locale du tissu cardiaque	104
7.2.1	Imagerie par ultrasons	104
7.2.2	Imagerie multimodale de la microstructure du muscle cardiaque . . .	105
7.3	Imagerie photoacoustique 3D	106
7.3.1	Contexte général	106
7.3.2	Imagerie du flux	106
7.3.3	Imagerie de l'anisotropie	106
	Conclusion générale	109
	Bibliographie	117

Liste des symboles et des abréviations

Symboles

c	Vitesse des ultrasons dans le tissu (m.s^{-1})
f	Fréquence (Hz)
x	Dimension latérale (m)
y	Dimension en élévation (m)
z	Distance axiale, profondeur (m)

Abréviations

DAS	Delay-And-Sum
CF	Coherence Factor
CNR	Contrast-to-Noise Ratio
CR	Contrast Ratio
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MV	Minimum Variance
PA	Photoacoustique
PAM	Passive Acoustic Mapping
PCF	Phase Coherence Factor
PRF	Pulse Repetition Frequency
PSF	Point-Spread Function
PVA	Polyvinyl Alcohol
PW	Plane Wave
RF	Radio Fréquence
RX	Réception
SAFT	Synthetic Aperture Focussing Technique
SPW	Steered Plane Wave
TX	Transmission
US	Ultrasons

I Activités de recherche

Chapitre 1

Curriculum Vitae

François VARRAY, né le 22 novembre 1985

Maître de conférences, Université Lyon 1, département Génie Électrique et Procédés (GEP)
Section CNU 61

Titulaire de la **PEDR depuis 2017**

ORCID ID : <https://orcid.org/0000-0002-0666-5607>

ResearcherID : F-3461-2012

h-factor : 7

Adresses professionnelles

Creatis

Bat Blaise Pascal

7 Av Jean Capelle

F-69621 VILLEURBANNE

francois.varray@creatis.insa-lyon.fr

Département GEP

Bat Omega

43 bd du 11 novembre 1918

F-69621 VILLEURBANNE

francois.varray@univ-lyon1.fr

<https://www.creatis.insa-lyon.fr/site7/en/users/varray>

☎ : +336.81.13.51.13 ou +334.72.43.83.32

1.1 Parcours professionnel

1.1.1 Position actuelle

Depuis 2013 : Maître de conférences à l'Université Claude Bernard Lyon 1.

Enseignement au département GEP (Génie Électrique et Procédés) dans l'équipe pédagogique d'informatique industrielle (C, C++, informatique industrielle, architecture générale des calculateurs).

Recherche à Creatis (centre de recherche en imagerie médicale) avec des thématiques orientées autour de l'imagerie passive (imagerie de la cavitation et imagerie hybride photoacoustique), l'imagerie ultrarapide (formation d'image haute cadence, imagerie Doppler) et l'imagerie de l'anisotropie des tissus.

1.1.2 Diplômes et formation

- 2008-2011 **Doctorat en cotutelle** entre l'**Université Lyon 1** (France) au laboratoire Creatis et l'**Université de Florence** (Italie) au laboratoire progettazione sistemi microelettronici (MSD Lab), *Simulation ultrasonore non linéaire. Application à la mesure du paramètre de non linéarité des tissus en mode échographique*. Travaux encadrés par Christian Cachard et Olivier Basset à Lyon et Piero Tortoli à Florence. Thèse soutenue le 5 octobre 2011.
- 2007-2008 **Master Recherche** « Image, Vision, Signal » à l'École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, **mention Très Bien**.
- 2005-2008 **Diplôme d'ingénieur** de l'École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, option « Ingénierie et santé » avec le profil « Imagerie et modélisation », **mention Très Bien**
- 2003-2005 Classe préparatoire au lycée Joffre à Montpellier (MPSI puis MP*)
- 2003 Baccalauréat scientifique, mention Bien

1.1.3 Expériences professionnelles passées

Septembre 2012 - Août 2013 : ATER à l'INSA Lyon, enseignement au département de Génie Electrique (informatique industrielle, électronique, informatique).

Recherche à Creatis. Thématique de recherche en traitement d'images synchrotron pour extraire la direction des fibres cardiaques [CI17, CI26, CI39, R8].

Février 2012 - Août 2012 : Post-doctorat à l'Université technique de Prague.

Laboratoire Center for Machine Perception¹ avec Jan Kybic². Sujet : segmentation d'axones musculaires chez la souris en imagerie microscopique confocale. La méthode proposée est basée sur du filtrage particulaire et de la classification de graphes [CI32, CI46].

Octobre 2011- Août 2012 : ATER à l'IUT Lyon 1, enseignement au département GEII (mathématiques, physiques, traitement du signal, automatique). Regroupement de l'enseignement au premier semestre.

Recherche à Creatis sur des thématiques en imagerie ultrasonore non linéaire [R17].

Septembre 2008 - Septembre 2011 : Doctorant à Creatis, France et au MSD Lab, Italie. Poste de moniteur à l'Université Lyon 1 (192 h sur 3 ans). Sujet : travail de recherche sur la propagation non linéaire ultrasonore. Résultats : développement d'un simulateur de propagation ultrasonore non linéaire pour des milieux de non linéarité hétérogène porté sur GPU, développement **d'un simulateur d'images radio-fréquence ultrasonore non linéaire**, et proposition d'une nouvelle méthode d'imagerie de la non linéarité des milieux. Quatre publications dans des journaux internationaux indexés [R19–R21] ont été effectuées sur ces travaux et un logiciel a été valorisé [V1].

Mars - Septembre 2008 : Stage master recherche de six mois chez **General Electric Healthcare**, Buc (France). Sujet : détection, suivi et visualisation 3D de cathéters en

1. <http://cmp.felk.cvut.cz/>

2. <http://cmp.felk.cvut.cz/~kybic/>

électrophysiologie. Résultats : **95% de bonne segmentation** du cathéter d'ablation, mise en place d'un système de suivi temps réel du cathéter, suivi des mouvements respiratoires. **Une communication** a été réalisée sur le suivi des mouvements respiratoires dans le cadre d'EUROSPACE [CI53].

Mai - Août 2007 : Stage recherche de quatre mois chez **SuperSonic Imagine**, Aix en Provence (France) Conception d'une sonde de thérapie du cerveau par ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU). **Dépôt d'un brevet** pour la solution innovante mise en avant durant le stage [V2].

1.2 Encadrement de jeunes chercheurs

1.2.1 Thèses soutenues : 4

Maëva VALLET, du 01 octobre 2012 au 30 septembre 2015

Titre : Imagerie photoacoustique des tissus biologiques profonds.

Taux d'encadrement : **50%** avec Didier Vray, Professeur, INSA Lyon (50%).

Financement sur appel à projet du LabEx CeLyA (50%) et du LabEx PRIMES (50%).

Jury : A. Da Silva (CR, Rap), W. Blondel (PU 61, Rap), M. Lethiecq (PU 63, Pres), J. Boutet (Ingénieur Recherche CEA), D. Vray (PU 61, Dir), F. Varray (MCU 61, co-dir).

Position actuelle : Ingénieure R&D chez Sphere Fluidics Limited

Publications associées : 1 article [R7] et des communications [CI35, CN4, A2–A4]

Remarque : j'ai participé à l'encadrement de Maëva pendant deux ans (09/2013 au 09/2015) car j'ai officiellement commencé l'encadrement à partir de mon recrutement MCU en septembre 2013.

Mohammad AZIZIAN, du 01 janvier 2014 au 05 avril 2017

Titre : Development of optical/ultrasound instrumentation and methods for photoacoustic functional imaging.

Taux d'encadrement : **50%** avec Didier Vray, PU INSA Lyon (50%).

Financement : ITN Marie Curie, projet OILTEBIA.

Jury : G. Schmitz (Prof, Rap), A. Da Silva (CR, Rap), S. Gigan (PU 61, Pres), A. S. Savoia (Associate Prof), D. Vray (PU 61, Dir), F. Varray (MCU 61, co-dir).

Position actuelle : Post-doctorat à l'Institute of Cancer Research (Angleterre)

Publications associées : 3 communications [CI24, CI25, A1]

Paul BOULOS, du 01 octobre 2014 au 30 novembre 2017

Titre : Imagerie ultrasonore 3D de la cavitation.

Taux d'encadrement : **40%** avec Christian Cachard, PU Lyon 1 (40%) et Jean-Christophe Béra, PU Lyon 1 (20%).

Financement sur appel à projet LabEx CeLyA, en partenariat avec le LabTau.

Jury : J.F. Aubry (DR, Rap), E. Franceschini (CR, Rap), L. Bridal (DR, Pres), J.C. Bera (PU 60), C. Cachard (PU 61, Dir), F. Varray (MCU 61, co-dir).

Position actuelle : Ingénieur ultrasons chez Oxsonics (Oxford, Angleterre).

Publications associées : 1 article [R1] et des communications [CI6, CI23, CN2]

Aneline DOLET, du 01 octobre 2015 au 05 octobre 2018

Titre : 3D multispectral photoacoustique imaging.

Taux d'encadrement : **40%** avec Didier Vray, PU INSA-Lyon (40%), Piero Tortoli, MSD-

lab, Florence, Italie (20%).

Financement allocation ministérielle de l'école doctorale MEGA, cotutelle avec l'Université de Florence (Italie).

Jury : G. Schmitz (Prof, Rap), A. Da Silva (CR, Rap), J. P. Thiran (Prof, Pres), A. Rammali (Researcher), S. Balocco (Associate Prof), G. Matrone (Associate Prof), D. Vray (PU 61, Dir), P. Tortoli (Prof, Dir), F. Varray (MCU 61, co-dir).

Position actuelle : Post-doctorat au Gipsa-Lab (Grenoble)

Publications associées : 2 articles [R3, R10] et des communications [CI1, CI2, CI19, CN1]

1.2.2 Thèse en cours : 4

Mohamed DRIDI, du 01 octobre 2015 au 30 septembre 2018 (date prévisionnelle de soutenance)

Titre : Imagerie Doppler à haute cadence : simulation, acquisition et post-traitement.

Taux d'encadrement : **50%** avec Christian Cachard, PU Lyon 1 (30%) et Tarek Kraiem, MCU Tunis (20%).

Financement Université de Tunis et LabEx CeLyA pour les séjours en France.

Publications associées : 1 communication [CI5]

Maxime POLICHETTI, du 01 octobre 2016 au 30 septembre 2019 (date prévisionnelle de soutenance)

Titre : Suivi spatio-temporel 3D de la cavitation par imagerie ultrasonore, application au guidage et contrôle de gestes de thérapie.

Taux d'encadrement : **40%** avec Barbara Nicolas, CR (40%), Jean-Christophe Béra, PU Lyon 1 (20%).

Financement sur appel à projet LabEx CeLyA, en partenariat avec le LabTau.

Publications associées : 1 article [R5] et des communications [CI3, CI4, CI16]

Émeline TURQUIN, du 01 octobre 2016 au 30 septembre 2019 (date prévisionnelle de soutenance)

Titre : Imagerie Ultrasonore 3D pour l'étude de l'anisotropie locale du muscle cardiaque. Application à l'infarctus du myocarde.

Taux d'encadrement : **65%** avec Hervé Liebgott, PU Lyon 1 (35%).

Financement sur appel à projet LabEx PRIMES.

Publications associées : 1 article [R11] et 1 communication [CI15]

Zexian WANG, du 01 octobre 2018 au 30 septembre 2021 (date prévisionnelle de soutenance)

Titre : A 3D multiscale synthetic model of biological tissue for virtual imaging.

Taux d'encadrement : **50%** avec Isabelle Magnin, DR INSERM (50%).

Financement CSC (China Scholarship Council).

1.2.3 Autres encadrements

Janvier 2015 - Décembre 2015 : recrutement et encadrement d'un **Ingénieur d'Étude** (Arnaud Duhamel) financé par le LabEx PRIMES afin de porter l'outil de simulation CREANUIS sur le portail VIP (vip.creatis.insa-lyon.fr).

Collaborations très proches avec des étudiants en thèse sans pour autant faire partie de l'encadrement officiel : Fanglue LIN [R15, R16], Matthieu TOULEMONDE [CI28, CI34], Miaomiao ZHANG [R12] et Iulia MIREA [CI17, CI26].

J'ai aussi pu réaliser l'encadrement des stagiaires à 100%

Bakary DIARRA	Étudiant INSA Lyon 5ème année, Master 2 MEGA	Stage M2	2010, 6 mois
Clément MARTI [CI33]	Étudiant Central Paris 3ème année, Master 1 EPFL	Stage M1	2013, 3 mois
Olusz ARIOZ	Étudiante INSA Informatique 3ème année	Stage L3	2014, 3 mois
Sonia ASSOUL [R14]	Étudiante Polytech'Lyon 4ème année, parcours MAM	Stage M1	2014, 6 mois
Radhia FERJEOUI	Étudiante de l'Université de Tunis (Tunisie), 5ème année	Stage M2	2015, 3 mois en France
Émilia BADESCU	Étudiante de l'Université de Timisoara (Roumanie), 5ème année	Stage M2	2015, 6 mois
Émeline TURQUIN [CI15]	Étudiante de Polytech'Tours, 5ème année	Stage M2	2016, 6 mois
Nizar ODEM	Étudiant de Polytech'Strasbourg	Stage M2	2017, 6 mois

1.3 Diffusion des travaux et rayonnement scientifique

1.3.1 Travaux d'expertise et visibilité internationale

Membre des comités techniques des conférences :

- SPIE Medical Imaging (depuis 2016), Ultrasonic Imaging and Tomography³
- Workshop MICCAI SASHIMI (depuis 2016)⁴

Relecteur régulier pour diverses revues et congrès internationaux. Depuis 2016, mes actions de relecteur sont synchronisées dans Publons (publons.com/a/1359786/) et j'ai ainsi réalisé 34 relectures sur cette période.

Papier de journal : IEEE Transactions on Medical Imaging, IEEE Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, Journal of the Acoustical Society of America, Ultrasonic Imaging, International Journal of Biomedical Imaging, The journal of Signal Processing Systems, Ultrasonics.

Papier de conférence (chaque année) : IEEE International Ultrasonics Symposium, IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing, IEEE International Symposium on Biomedical Imaging, IEEE International Conference on Image Processing, Workshop SASHIMI.

Chairman de différentes sessions durant des conférences :

3. <https://spie.org/MI/conferencedetails/ultrasonic-imaging>
4. <http://www.cistib.org/sashimi/>

- Une session poster au congrès IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP) 2014, Florence, Italie.
- Une session poster au congrès IEEE International Ultrasonics Symposium 2017, Washington, USA.
- Une session orale au congrès SPIE Medical Imaging en 2017, Orlando, USA.

Appartenance aux sociétés savantes IEEE et Club EEA.

Organisation d’une session spéciale sur l’imagerie cardiaque ultrasonore au congrès ISBI 2016 à Prague avec H. Liebgott et O. Bernard. Montage de la session et invitation des intervenants.

1.3.2 Rapporteur de thèse

Natalia ILYINA (Kataloch Universiteit (KU) Leuven, Belgique), *Reconstruction of acoustic tissue properties for ultrasound tissue characterization* et participation au jury : Prof. J. D’Hooge (Dir), Prof. K. Van Den Abeele (co-dir), Dr. J. Hermans (co-dir), Prof. W. Budts (Prés), Dr. F. Varray (rap), Prof. M. Mischi (rap), Dr. Filip Vanhavere (rap), Prof. J. Nuyts (rap), Prof. C. Glorieux (rap), Prof. D. Vandermeulen (rap).

1.3.3 Collaborations internationales

Piero Tortoli, Université de Florence, Italie. Depuis le début de ma thèse en cotutelle, les relations ont toujours continué. Thèse en cotutelle d’Aneline Dolet : nous encadrons ensemble cette étudiante et travaillons sur l’utilisation du ULA-OP (système échographique développé à Florence) en imagerie photoacoustique.

Publications associées : 6 articles [R2, R10, R17, R19–R21] et des communications [CI1, CI2, CI9, CI10, CI19, CI34, CI43, CI48, CI50, CI51, CI52, CN1, CN6]

Alessandro Savoia, Université de Rome III, Italie. En imagerie photoacoustique, la bande passante des sondes ultrasonores joue un rôle important dans la mesure du signal. Ainsi, dans le cadre de la thèse de Maëva Vallet puis celle d’Aneline Dolet, nous avons eu besoin d’équipements performants et les travaux en sonde CMUT réalisés à Rome nous ont permis d’avancer dans nos travaux.

Publications associées : 1 article [R7] et 2 communications [CI11, CI16]

Roberto Lavarello, Pontifical Catholic University of Peru, Lima. Lors d’un séjour en tant que professeur invité à Creatis en 2014, nous avons collaboré sur la mesure de l’atténuation des tissus et l’utilisation de cette atténuation dans l’amélioration des images ultrasonores. Publications associées : 1 article [R4] et 2 communications [CI22, CI27]

Jan Kybic, Czech Technical University. Suite à mon séjour à Prague pour mon post-doctorat (du 02/2012 au 08/2012), j’ai continué à travailler sur la segmentation des fibres neuronales en imagerie confocale avec Jan Kybic et d’autres chercheurs du laboratoire. Publications associées : 3 communications [CI32, CI44, CI45]

1.4 Responsabilité collective

1.4.1 Responsabilité collective scientifique

Depuis novembre 2015 : **membre élu suppléant CNU 61**. Participation à 3 sessions qualification, 2 sessions promotion, 2 sessions PEDR, 1 session suivi de carrière (sur 3 ans).

Depuis 2016 : mise en place dans l'équipe « Imagerie Ultrasonore » de Creatis d'une gestion de l'ensemble des codes produits par des permanents ou des étudiants. Création d'une archive git sur le serveur du laboratoire, réunion commune de revue de code, mise à jour de l'archive. Avant le départ d'un étudiant du laboratoire, sauvegarde de l'ensemble des nouveaux codes dans l'archive.

1.4.2 Financement de projet de recherche

En tant que porteur

2018 : **obtention d'un don d'une carte graphique Nvidia** dans le cadre du programme « Nvidia GPU grant request », pour travailler sur la reconstruction rapide de volume 3D+t ultrasonore (prix public de la carte graphique 5 k€).

2018 : **Financement France Life Imaging (FLI) WP4 « Amorce de collaboration »** pour travailler sur l'imagerie de l'anisotropie du muscle cardiaque sur la période 2018-2019, 15 k€. Ce montant est partagé entre Creatis (9 k€) et l'Institut Langevin (6 k€).

2015 : **Financement PEPS** Jeune Chercheur - Jeune Chercheuse sur l'année 2015 (8 k€) pour travailler sur l'imagerie photoacoustique multispectrale.

En tant que partenaire

2018-2021 : **responsable scientifique pour Creatis du projet Région (FRI Cluster 2) MenisCare** visant aux transferts de nouvelles techniques d'imagerie et de diagnostic de la micro-vascularisation du cartilage de genou en imagerie endoscopique. L'entreprise Cart'Image Medical porte ce projet dans lequel sont associés, en plus de Creatis, le LiPhy, le CHU de Grenoble et ACS Biotech. La part du budget de Creatis est de 97,5 k€ (total de 528,7 k€)

2014 : participation au dépôt de projet PEPS Instrumentation aux limites PHOTOX, porté et obtenu par H. Liebgott (13 k€), pour la détection et la quantification de signaux X-acoustique.

2012-2017 : participation au projet européen ITN OILTEBIA sur l'imagerie photoacoustique (responsable Creatis Prof. D. Vray). Le consortium était composé de 8 partenaires académiques (UC3M Madrid, Forth Crete, INSA Lyon, Polimi Milan, RUB Bochum, IBMI Munich, ICFO Barcelone, Erasmus Rotterdam) et 4 industriels (Sacher Munich, Vermon Tours, Philips Eindhoven, LS instruments). La part de budget pour Creatis était de 269 k€ (3,7 M€ au total)

1.4.3 Autres financements obtenus

Financement de mobilité

2012 : **financement Explora’Pro** de la région Rhône-Alpes (7.5 k€) pour un séjour au Center of Machine Perception, Prague, de 6 mois (février à juillet 2012).

Financement de ressources humaines

2016 : **financement de master M2 par le LabEx PRIMES** pour Nizar Odem pour l’été 2017.

2016 : **financement d’une thèse LabEx PRIMES** pour Émeline Turquin pour la période 2016-2019.

2015 : **financement de 12 mois pour un Ingénieur d’Étude** par le LabEx PRIMES afin de porter l’outil de simulation CREANUIS sur le portail VIP (vip.creatis.insa-lyon.fr).

1.4.4 Participation à l’organisation d’évènements ou de journées scientifiques

Participation à l’organisation d’une journée pour le Club EEA : « Réseaux de neurones », le 20 mars 2018 avec 70 participants inscrits. Obtention d’un support de la Faculté des Sciences et Technologies de Lyon 1 (500 € pour financer la captation vidéo) et du LabEx PRIMES (1000 € pour financer un buffet et les pauses)⁵.

Participation à l’organisation d’une journée internationale : « 2017 Workshop on Cardiovascular Applications of Medical Ultrasound Imaging », décembre 2017. Gestion de la page web, démarchage des soutiens auprès du LabEx PRIMES et implication dans l’organisation de la journée⁶.

Participation à l’organisation de l’école d’été OPUS en imagerie photoacoustique, 2016 (3 jours, 50 participants, 16 présentations invitées). Organisation de la journée, communication avec les participants, gestion du site web⁷.

Participation à l’organisation de l’école d’été du LabEx PRIMES « Physique de l’imagerie médicale et simulation » (6 jours), responsable de la partie ultrasonore (1 jour), 2015. Rédaction des TP Creanuis et de la coordination cours/TP⁸.

Participation à l’organisation du congrès du Club EEA, 2015. Gestion du site web et implication dans l’organisation du congrès⁹.

1.5 Publications personnelles

Dans la liste de publications personnelles, mon nom apparaît en **gras**, les étudiants officiellement encadrés sont soulignés et ceux non officiellement supervisés mais sur lesquels mon implication était forte sont soulignés en pointillés.

Bilan de mon activité de publication

- 21 articles de journaux
- 1 chapitre de livre

5. <https://rnn2018lyon.sciencesconf.org>

6. <https://www.creatis.insa-lyon.fr/site7/en/CAMUI>

7. <http://opus2016lyon.sciencesconf.org>

8. <https://ecoleprimes2015.sciencesconf.org/>

9. <https://eea2015lyon.sciencesconf.org/>

- 3 conférences internationales invitées
- 47 conférences internationales
- 10 conférences nationales
- 1 brevet
- 1 logiciel valorisé (CNRS)

Liste de mes principaux co-auteurs

- Etudiants encadrés : M. Vallet, M. Azizian, P. Boulous, A. Dolet, M. Polichetti, S. Assou, C. Marti, E. Turquin
- Doctorants de Creatis pour lesquels j'ai participé aux travaux : M. Toulemonde, Y. Benane, E. Roux, F. Lin, M. Zhang, L. Petrusca (Post-doctorante)
- Chercheurs de Creatis : H. Liebgott, D. Vray, B. Nicolas, C. Cachard, O. Basset
- Collaborateurs étrangers : P. Tortoli (Université de Florence, Italie), R. Lavarello (Université de Lima, Pérou), A. Savoia (Université de Rome, Italie), J. Kybic (Université de Pragues, République Tchèque)

Chapitre de livre

- [L1] D. Vray, E. Brusseau, V. Detti, **F. Varray**, A. Basarab, O. Beuf, O. Basset, C. Cachard, H. Liebgott, and P. Delachartre, *Ultrasound Medical Imaging*. John Wiley & Sons, Inc., 2014.

Revue internationale avec comité de lecture

- [R1] P. Boulos, **F. Varray**, A. Poizat, A. Ramalli, B. Gilles, J. Bera, and C. Cachard, "Weighting the passive acoustic mapping technique with the phase coherence factor for passive ultrasound imaging of ultrasound-induced cavitation," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectricity and Frequency Control*, p. accepted, 2018.
- [R2] E. Roux, **F. Varray**, P. Lorena, C. Cachard, P. Tortoli, and H. Liebgott, "Experimental 3-D ultrasound imaging with 2-D sparse arrays using focused and diverging waves," *Nature Scientific Report*, no. 9108, 2018.
- [R3] A. Dolet, **F. Varray**, S. Mure, T. Grenier, Y. Liu, Y. Zhen, P. Tortoli, and D. Vray, "Spatial and spectral regularization to discriminate tissues using multispectral photoacoustic imaging," *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, no. 39, 2018.
- [R4] Y. Benane, D. Burjoreanu, R. Lavarello, **F. Varray**, J.-M. Escoffre, A. Novell, C. Cachard, and O. Basset, "Experimental implementation of a pulse compression technique using coherent plane wave compounding," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectricity and Frequency Control*, vol. 65, no. 5, pp. 1025–1036, 2018.

- [R5] M. Polichetti, **F. Varray**, J.-C. Béra, C. Cachard, and B. Nicolas, “A nonlinear beamformer based on p-th root compression - application to planewave ultrasound imaging,” *Applied Sciences*, vol. 8, no. 4, 2018.
- [R6] L. Petrusca, **F. Varray**, R. Souchon, A. Bernard, J.-Y. Chapelon, H. Liebgott, A. N’Djin, and M. Viallon, “Fast volumetric ultrasound b-mode and doppler imaging with a new high-channels density platform for advanced 4D cardiac imaging/therapy,” *Applied Sciences*, vol. 8, no. 2, 2018.
- [R7] M. Vallet, **F. Varray**, J. Boutet, J. Dinten, G. Caliano, A. Savoia, and D. Vray, “Quantitative comparison of PZT and CMUT probes for photoacoustic imaging : experimental validation,” *Photoacoustics*, vol. 8, pp. 48–58, 2017.
- [R8] **F. Varray**, I. Mirea, M. Langer, F. Peyrin, L. Fanton, and I. Magnin, “Extraction of the 3-D local orientation of myocytes in human cardiac tissue using x-ray phase-contrast micro-tomography and multi-scale analysis,” *Medical Image Analysis*, vol. 38, pp. 117–132, 2017.
- [R9] **F. Varray**, M. Toulemonde, A. Bernard, O. Basset, and C. Cachard, “Fast nonlinear ultrasound propagation simulation using a slowly varying envelope approximation,” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectricity and Frequency Control*, vol. 64, no. 6, pp. 1015–1022, 2017.
- [R10] A. Dolet, **F. Varray**, E. Roméo, T. Dehoux, and D. Vray, “Spectrophotometry and photoacoustic imaging : a comparative study,” *IRBM*, vol. 38, pp. 352–356, 11/2017 2017.
- [R11] E. Turquin, L. Petrusca, O. Bernard, M. Viallon, H. Liebgott, and **F. Varray**, “Local orientation imaging for tissue structure using ultrasound imaging,” *IRBM*, vol. 38, no. 5, pp. 298–303, 2017.
- [R12] M. Zhang, **F. Varray**, A. Besson, R. Carrillo, M. Viallon, D. Garcia, J. Thiran, D. Friboulet, H. Liebgott, and O. Bernard, “Extension of Fourier-based techniques for ultrafast imaging in ultrasound with diverging waves,” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectricity and Frequency Control*, vol. 63, no. 12, pp. 2125–2137, 2016.
- [R13] A. Besson, M. Zhang, **F. Varray**, H. Liebgott, D. Friboulet, Y. Wiaux, J. Thiran, R. Carrillo, and O. Bernard, “A sparse reconstruction framework for Fourier-based plane wave imaging,” *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics an Frequency Control*, vol. 63, no. 12, pp. 2092–2106, 2016.
- [R14] **F. Varray**, O. Bernard, S. Assou, C. Cachard, and D. Vray, “Hybrid strategy to simulate 3-D nonlinear radio-frequency ultrasound using a variant spatial psf,” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 63, no. 9, pp. 1390–1398, 2016.
- [R15] F. Lin, C. Cachard, **F. Varray**, and O. Basset, “Generalization of multi-pulse transmission techniques for ultrasound imaging,” *Ultrasonic Imaging*, vol. 37, no. 4, pp. 294–311, 2015.
- [R16] F. Lin, C. Cachard, R. Mori, **F. Varray**, F. Guidi, and O. Basset, “Ultrasound contrast imaging : Influence of scatterer motion in multi-pulse techniques,” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 60, no. 10, pp. 2065–2078, 2013.
- [R17] **F. Varray**, O. Basset, P. Tortoli, and C. Cachard, “CREANUIS : A nonlinear radio frequency ultrasound image simulator,” *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 39, no. 10, pp. 1915–1924, 2013.

- [R18] **F. Varray** and H. Liebgott, “Multi-resolution transverse oscillation in ultrasound imaging for motion estimation,” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 60, no. 7, pp. 1333–1342, 2013.
- [R19] **F. Varray**, A. Ramalli, C. Cachard, P. Tortoli, and O. Basset, “Fundamental and second-harmonic ultrasound field computation of inhomogeneous nonlinear medium with a generalized angular spectrum method,” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 58, no. 7, pp. 1366–1376, 2011.
- [R20] **F. Varray**, O. Basset, P. Tortoli, and C. Cachard, “Extensions of nonlinear B/A parameter imaging methods for echo mode,” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 58, no. 6, pp. 1232–1244, 2011.
- [R21] **F. Varray**, C. Cachard, A. Ramalli, P. Tortoli, and O. Basset, “Simulation of ultrasound nonlinear propagation on GPU using a generalized angular spectrum method,” *EURASIP Journal on Image and Video Processing*, vol. 17, no. 1, 2011.

Conférences internationales invitées

- [In1] **F. Varray**, O. Basset, and C. Cachard. Angular spectrum methods for nonlinear ultrasound wave propagation : mathematical development and implementation. *Meeting of the Acoustical Society of America*, 2015.
- [In2] C. Cachard, F. Lin, **F. Varray**, and O. Basset. The advances in multipulses and nonlinear ultrasound imaging modalities. *Third Internal Conference on Instrument & Measurement, Computer, Communication and Control (IMCCC 2013)*, 2013.
- [In3] **F. Varray**, C. Cachard, P. Tortoli, and O. Basset. Nonlinear ultrasound simulation for heterogeneous nonlinear coefficient media. *Meeting of the Acoustical Society of America*, 2013.

Conférences internationales avec comités de lecture

- [CI1] A. Dolet, R. Ammanouil, T. Grenier, C. Richard, P. Tortoli, D. Vray, and **F. Varray**, “Quantification of multispectral photoacoustic images : unsupervised unmixing methods comparison,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Kobe, Japan), 2018.
- [CI2] A. Dolet, A. Ramalli, A. Dallai, E. Boni, P. Tortoli, D. Vray, and **F. Varray**, “An open real-time photoacoustic imaging scanner,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Kobe, Japan), 2018.
- [CI3] M. Polichetti, V. Perrot, H. Liebgott, B. Nicolas, and **F. Varray**, “Influence of beamforming methods on velocity estimation : in vitro experiments,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Kobe, Japan), 2018.

- [CI4] M. Polichetti, **F. Varray**, J.-C. Béra, C. Cachard, and B. Nicolas, “Advanced beam-forming techniques for passive imaging of stable and inertial cavitation,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Kobe, Japan), 2018.
- [CI5] M. Dridi, **F. Varray**, T. Kraiem, and C. Cachard, “Exploration of the second harmonic signal for vector doppler imaging : a simulation study,” in *5th International Conference on Control & Signal Processing*, (Kairouan, Tunisia), pp. 48–51, 2017.
- [CI6] P. Boulos, **F. Varray**, B. Gilles, J. Bera, and C. Cachard, “3-D passive imaging of ultrasound cavitation using a 2-D array,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Washington, USA), 2017.
- [CI7] M. Zhang, H. Liebgott, **F. Varray**, D. Friboulet, and O. Bernard, “Fourier-based ultrafast ultrasound imaging based on in-phase quadrature (iq) data,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Washington, USA), 2017.
- [CI8] M. Zhang, **F. Varray**, L. Petrusca, D. Friboulet, H. Liebgott, and O. Bernard, “Fourier-based 3-D ultrafast ultrasound imaging with diverging waves : in vitro experiment validation,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Washington, USA), 2017.
- [CI9] E. Roux, E. Badescu, L. Petrusca, **F. Varray**, A. Ramalli, C. Cachard, M. Robini, H. Liebgott, and P. Tortoli, “Validation of optimal 2-D sparse arrays in focused mode phantom experiments,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Washington, USA), 2017.
- [CI10] E. Roux, **F. Varray**, L. Petrusca, P. Mattesini, C. Cachard, P. Tortoli, and H. Liebgott, “3-D diverging waves with 2-D sparse arrays : a feasibility study,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Washington, USA), 2017.
- [CI11] Y. Benane, R. Lavarello, A. Savoia, D. Bujoreanu, **F. Varray**, E. Franceschini, C. Cachard, and O. Basset, “Ultrasound bandwidth enhancement through pulse compression using a CMUT probe,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Washington, USA), 2017.
- [CI12] Y. Benane, R. Lavarello, C. Cachard, **F. Varray**, J. Escoffre, A. Novell, E. Franceschini, and O. Basset, “Ultrafast ultrasound imaging using a resolution and bandwidth enhancement technique,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Washington, USA), 2017.
- [CI13] P. Joos, H. Liebgott, **F. Varray**, L. Petrusca, D. Garcia, D. Vray, and B. Nicolas, “High-volume-rate 3-D ultrasound imaging based on motion compensation a feasibility study,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Washington, USA), 2017.
- [CI14] L. Petrusca, **F. Varray**, R. Souchon, A. Bernard, J. Chapelon, H. Liebgott, A. N’Djin, and M. Viallon, “A new high channels density ultrasound platform for advanced 4d cardiac imaging,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Washington, USA), 2017.
- [CI15] E. Turquin, **F. Varray**, L. Petrusca, M. Viallon, and H. Liebgott, “3-D ultrasound imaging of tissue anisotropy using spatial coherence : comparison between plane and diverging waves,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Washington, USA), 2017.
- [CI16] M. Polichetti, **F. Varray**, G. Matrone, A. Savoia, J. Bera, C. Cachard, and B. Nicolas, “A computationally efficient non-linear beamformer based on pth root signal compression for enhanced ultrasound b-mode imaging,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Washington, USA), 2017.

- [CI17] I. Mirea, L. Wang, **F. Varray**, Y. Zhu, E. D. Serrano, and I. Magnin, “Statistical analysis of transmural laminar microarchitecture of the human left ventricle,” in *IEEE Int. Conf. Sign. Proc. ICSP*, (Chengdu, China), pp. 53–57, Nov/2016 2016.
- [CI18] M. Zhang, H. Liebgott, **F. Varray**, D. Friboulet, and O. Bernard, “A Fourier-based formalism for 3-D ultrafast imaging with diverging waves,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Tours, France), 2016.
- [CI19] A. Dolet, **F. Varray**, S. Mure, T. Grenier, Y. Liu, Z. Yuan, P. Tortoli, and D. Vray, “Spatial and spectral regularization for multispectral photoacoustic image clustering,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Tours, France), 2016.
- [CI20] S. Salles, **F. Varray**, Y. Benane, and O. Basset, “Optimization of resolution enhancement compression technique with plane wave imaging,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Tours, France), 2016.
- [CI21] **F. Varray**, M. Azizian Kalkhoran, and D. Vray, “Adaptive minimum variance coupled with sign and phase coherence factors in iq domain for plane wave beamforming,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Tours, France), 2016.
- [CI22] **F. Varray**, J. Rouyer, C. Cachard, R. Lavarello, and O. Basset, “Specific attenuation compensation in spatial and frequency domain,” in *Ultrasonics*, (Caparica, Portugal), 2016.
- [CI23] P. Boulos, **F. Varray**, A. Poizat, M. Azizian Kalkhoran, B. Gilles, J. Bera, and C. Cachard, “Passive cavitation imaging using different advanced beamforming methods,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Tours, France), 2016.
- [CI24] M. Azizian Kalkhoran, **F. Varray**, and D. Vray, “Dual frequency band annular probe for volumetric pulse-echo and optoacoustic imaging,” in *International Congress on Ultrasonics*, vol. 70, (Metz, France), pp. 1104–1108, 2015.
- [CI25] M. Azizian Kalkhoran, **F. Varray**, and D. Vray, “Volumetric optoacoustic and pulse echo imaging by elaborating a weighted synthetic aperture technique,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Taipei, Taiwan), 2015.
- [CI26] I. Mirea, **F. Varray**, Y. M. Zhu, L. Fanton, M. Langer, P. . Jouk, G. . Michalowicz, Y. Üsson, and I. Magnin, “Very high-resolution imaging of post-mortem human cardiac tissue using x-ray phase contrast tomography,” in *International Conference on Functional Imaging and Modeling of the Heart*, (Maastricht, Netherlands), pp. 172–179, 2015.
- [CI27] J. Rouyer, **F. Varray**, E. Pozo Fortunio, O. Basset, C. Cachard, and R. Lavarello, “Evaluation of a frequency-domain ultrasonic imaging attenuation compensation technique,” in *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, (Milano, Italy), pp. 1560–1563, 2015.
- [CI28] M. Toulemonde, **F. Varray**, A. Bernard, O. Basset, and C. Cachard, “Nonlinearity parameter B/A of biological tissue ultrasound imaging in echo mode,” in *International Symposium on Nonlinear Acoustics*, (Lyon, France), p. 40016, 2015.
- [CI29] **F. Varray**, O. Basset, and C. Cachard, “Simulation of nonlinear ultrasound wave propagation in Fourier domain,” in *International Symposium on Nonlinear Acoustics*, (Lyon, France), p. 70004, 2015.
- [CI30] M. Zhang, A. Besson, R. Carrillo, **F. Varray**, H. Liebgott, J. .-P. Thiran, D. Friboulet, and O. Bernard, “Extension of ultrasound Fourier slice imaging theory to sectorial acquisition,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Taipei, Taiwan), pp. 1–4, 2015.

- [CI31] O. Bernard, M. Zhang, **F. Varray**, J. .-P. Thiran, H. Liebgott, and D. Friboulet, “Ultrasound Fourier slice imaging : a novel approach for ultrafast imaging technique,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Chicago, USA), pp. 129–132, 2014.
- [CI32] T. Dietenbeck, **F. Varray**, J. Kybic, O. Basset, and C. Cachard, “Neuromuscular fiber segmentation through particle filtering and discrete optimization,” in *SPIE Medical Imaging*, (San Diego, USA), pp. 90340B–10, 2014.
- [CI33] C. Marti, **F. Varray**, and C. Cachard, “A nonlinear ultrasound propagation simulator using the slowly varying envelope approximation,” in *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, (Florence, Italy), pp. 5140–5144, 2014.
- [CI34] M. Toulemonde, **F. Varray**, O. Basset, P. Tortoli, and C. Cachard, “High frame rate compounding for nonlinearity B/A parameter ultrasound imaging in echo mode - simulation results,” in *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, (Florence, Italy), pp. 5153–5157, 2014.
- [CI35] M. Vallet, **F. Varray**, M. Azizian Kalkhoran, J. Boutet, and D. Vray, “Enhancement of photoacoustic imaging quality by using cmut technology : Experimental study,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Chicago, USA), 2014.
- [CI36] **F. Varray**, H. Liebgott, C. Cachard, and D. Vray, “Simulation of fast and realistic nonlinear radio-frequency ultrasound images using a pseudo-acoustic strategy,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Chicago, USA), pp. 2217–2220, 2014.
- [CI37] M. Zhang, H. Liebgott, **F. Varray**, D. Friboulet, and O. Bernard, “Speckle decorrelation of motion in ultrasound Fourier images,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Chicago, USA), pp. 1203–1206, 2014.
- [CI38] **F. Varray** and H. Liebgott, “An alternative method to classical beamforming for transverse oscillation images : Application to elastography,” in *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, (San Fransisco, USA), pp. 716–719, 2013.
- [CI39] **F. Varray**, L. Wang, L. Fanton, Y. M. Zhu, and I. Magnin, “High resolution extraction of local human cardiac fibre orientations,” in *International Conference on Functional Imaging and Modeling of the Heart*, (London, England), pp. 150–157, LNCS 7945, LNCS 7945, 2013.
- [CI40] **F. Varray**, L. Demi, K. van Dongen, O. Basset, C. Cachard, and M. Verweij, “Nonlinear acoustic propagation simulation tools : Comparison of bbgasm and incs up to the fifth harmonic components,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Prague, Czech republic), pp. 1033–1036, 2013.
- [CI41] F. Lin, C. Cachard, A. Bernard, A. Guibal, **F. Varray**, and O. Basset, “Double pulse inversion imaging for ultrasound contrast imaging,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Dresden, Germany), pp. 1307–1310, 2012.
- [CI42] F. Lin, C. Cachard, R. Mori, J. Viti, **F. Varray**, F. Guidi, and O. Basset, “Influences of bubble motion to second harmonic inversion imaging,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Dresden, Germany), pp. 675–678, 2012.
- [CI43] M. Toulemonde, O. Basset, **F. Varray**, P. Tortoli, and C. Cachard, “Resolution improvement in thomson’s multitaper approach using the pulse inversion technique,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Dresden, Germany), pp. 1934–1937, 2012.
- [CI44] **F. Varray**, O. Basset, C. Cachard, and H. Liebgott, “Multi resolution transverse oscillations for movement estimation in ultrasound images,” in *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, (Barcelona, Spain), pp. 1120–1123, 2012.

- [CI45] **F. Varray**, C. Cachard, J. Kybic, A. Novell, A. Bouakaz, and O. Basset, “A multi-frequency approach to increase the native resolution of ultrasound images,” in *European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*, (Bucharest, Romania), pp. 2733–2737, 2012.
- [CI46] **F. Varray**, J. Kybic, O. Basset, and C. Cachard, “Neuromuscular fiber segmentation using particle filtering and discrete optimization,” in *MICCAI Workshop : Histopathology Image Analysis (HIMA)*, (Nice, France), 2012.
- [CI47] **F. Varray**, M. Toulemonde, O. Basset, and C. Cachard, “Fast and accurate nonlinear pressure field simulation : a finite difference scheme into the Fourier domain,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Dresden, Germany), pp. 1682–1685, 2012.
- [CI48] **F. Varray**, C. Cachard, P. Tortoli, and O. Basset, “4d simulation of nonlinear pressure field propagation on GPU with the angular spectrum method,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Orlando, USA), pp. 250–253, 2011.
- [CI49] F. Lin, **F. Varray**, A. Guibal, C. Cachard, and O. Basset, “Experimental implementation of the second harmonic inversion imaging on an open ultrasonic scanner,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Orlando, USA), pp. 2440–2443, 2011.
- [CI50] **F. Varray**, J. Chenot, O. Basset, P. Tortoli, D. Melo de Lima, and C. Cachard, “Nonlinear parameter imaging to characterize HIFU ablation : in vitro results in porcine liver,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Orlando, USA), pp. 1361–1363, 2011.
- [CI51] **F. Varray**, C. Cachard, P. Tortoli, and O. Basset, “Nonlinear radio frequency image simulation for harmonic imaging - CREANUIS,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (San Diego, USA), pp. 2179–2182, 2010.
- [CI52] **F. Varray**, M. Pasovic, C. Cachard, P. Tortoli, and O. Basset, “Acoustic nonlinearity parameter of tissue on echo mode : Review and evaluation of the different approaches for B/A imaging,” in *IEEE International Ultrasonics Symposium*, (Roma, Italy), pp. 41–44, 2009.
- [CI53] E. Soubelet, D. Krum, A. Delavelle, **F. Varray**, J. Hare, R. Vaillant, B. Belanger, I. Choudhuri, M. Akhtar, and J. Sra, “Validation of respiration tracking in CT fluoroscopic fused images,” in *Europace*, vol. 11, 2009.

Conférences nationales

- [CN1] A. Dolet, R. Ammanouil, **F. Varray**, Y. Liu, Z. Yuan, P. Tortoli, A. Ferrari, C. Richard, and D. Vray, “Unmixing of multispectral photoacoustic images,” in *GRETSI*, (Juan-les-Pins, France), Septembre 2017.
- [CN2] P. Boulos, **F. Varray**, A. Poizat, J. Bera, and C. Cachard, “Passive cavitation imaging using an open ultrasonic system and time reversal reconstruction,” in *Congrès Français de Mécanique*, (Lyon, France), 2015.

- [CN3] A. Poizat, P. Boulos, **F. Varray**, B. Gilles, C. Cachard, and J. Bera, “Contrôle temporel et spatial de la cavitation acoustique pour des tests de thrombolyse ultrasonore extracorporelle,” in *Congrès Français de Mécanique*, (Lyon, France), 2015.
- [CN4] M. Vallet, **F. Varray**, S. Li, B. Montcel, J. Boutet, and D. Vray, “Imagerie photoacoustique multispectrale au moyen d’une sonde ultrasonore CMUT : résultats préliminaires,” in *Congrès français d’acoustique*, (Poitiers, France), pp. 1981–1986, 2014.
- [CN5] F. Lin, **F. Varray**, C. Cachard, and O. Basset, “Investigation into the effectiveness of ultrasound SHI imaging according to static and dynamic parameters of contrast agents,” in *Acoustics*, (Nantes, France), pp. 1611–1616, 2012.
- [CN6] M. Toulemonde, **F. Varray**, P. Tortoli, C. Cachard, and O. Basset, “Speckle reduction with multitaper approach to improve B/A imaging,” in *Acoustics*, (Nantes, France), pp. 197–202, 2012.
- [CN7] **F. Varray**, M. Toulemonde, O. Basset, and C. Cachard, “Fast simulation of nonlinear radio frequency ultrasound images in inhomogeneous nonlinear media : CREANUIS,” in *Acoustics*, (Nantes, France), pp. 91–96, 2012.
- [CN8] **F. Varray**, O. Basset, and C. Cachard, “CREANUIS : un nouvel outil de simulation ultrasonore dédié à l’imagerie non linéaire,” in *Imagerie du vivant : Nouvelles méthodologies en imagerie du vivant*, (Lyon, France), 2012.
- [CN9] L. Boussel, **F. Varray**, P. Coulon, R. Proksa, A. Millon, J. Scoazec, and P. Douek, “Scanner spectral à comptage photonique : application à l’identification des composantes de la plaque d’athérosclérose coronaire,” in *Imagerie du vivant : Nouvelles méthodologies en imagerie du vivant*, (Lyon, France), 2012.
- [CN10] **F. Varray**, M. Pasovic, C. Cachard, P. Tortoli, and O. Basset, “Imagerie du paramètre de non linéarité par une méthode comparative en échographie médicale : faisabilité expérimentale,” in *Congrès Français d’Acoustique*, (Lyon, France), p. 63, 2010.

Valorisation

- [V1] **F. Varray**, O. Basset, and C. Cachard, “Creanuis,” *Valorisation CNRS n°4823-01*, 2012.
- [V2] **F. Varray**, M. Pernot, and Y. Martin, “An insonification device that includes a three-dimensional network of emitter arranged in at least two concentric spirals, which are designed to generate a beam of high-intensity focused waves,” *Brevet FR20070058964 20071112 WO2008EP65419 20081112 US20080006404P 20080111*, 2007.

Autres publications

- [A1] M. Azizian Kalkhoran, **F. Varray**, and D. Vray, “Development of segmented annular array transducer for optoacoustic and pulse echo imaging : a synergic approach,” in *L’imagerie Photo-acoustique en Rhône Alpes*, 2015.
- [A2] M. Vallet, **F. Varray**, J. Boutet, and D. Vray, “Imagerie photoacoustique de tissus biologiques : application à la détection de plaques vulnérables,” in *L’imagerie Photo-acoustique en Rhône Alpes*, 2015.
- [A3] M. Vallet, **F. Varray**, S. Li, B. Montcel, J. Boutet, and D. Vray, “Imagerie photoacoustique : plateforme expérimentale et résultats préliminaires,” in *L’imagerie Photo-acoustique en Rhône Alpes*, 2014.
- [A4] M. Vallet, **F. Varray**, B. Montcel, J. Boutet, and D. Vray, “Etude expérimentale de fantômes bi-modalités en imagerie photoacoustique multispectrale,” in *Journées d’imagerie optique non conventionnelle - 9e édition*, 2014.

Synthèse des activités pédagogiques

2.1 Synthèse

Depuis mon recrutement à l'Université Lyon 1 et au département de Génie Électrique et des Procédés (GEP) de la Faculté des Sciences et Technologie (FST) en 2013, j'effectue une activité d'enseignement stable oscillant entre 192 et 220 heures. Je suis intégré au sein de l'équipe pédagogique « Informatique et d'Informatique Industrielle » composée de 4 permanents et de trois moniteurs. De plus, afin de diversifier mon enseignement et d'effectuer des heures en étant plus proche de mon activité recherche, je me suis aussi impliqué dans le Diplôme d'État d'audio-prothèse (DE AP) au sein de l'équipe pédagogique de traitement du signal. Le tableau ci-dessous donne un aperçu de mes activités pédagogiques et des volumes que j'effectue tous les ans :

Génie Informatique et Approfondissement	L3	36h TP
Informatique Industrielle	L3	20h TP
Signaux Numériques	L3	12h CM, 10.5h TD et 12h TP
Architecture Générale des Calculateurs	M1	20h CM et 10h TD
Étude Approfondie des Systèmes Embarqués	M1	12h TP
Informatique Orientée Objet	M1	14h TD
Travail d'Étude et de recherche industrielles	M1	12h TD
Traitement du signal	DE AP 1A	4h TD et 16h TP
Traitement du signal	DE AP 2A	16h TP

2.2 Détail des enseignements

2.2.1 Génie informatique et approfondissement

Dans la maquette pédagogique, les étudiants démarrent la programmation en langage C en L2 pour l'approfondir ensuite en L3. Ainsi, les notions abordées dans ce cours concernent les structures, les champs de bit, les allocations dynamiques, et la gestion des fichiers textes/binaires. Dans le cadre de la nouvelle maquette de la licence, une réflexion a été engagée sur cet enseignement et il nous a paru préférable de supprimer l'ensemble des TD papier réalisés pour augmenter le volume des TP et ainsi passer plus de temps sur les machines. De même, nous sommes en train de réfléchir à la possibilité de faire des projets par binôme d'étudiant autour de problèmes simples (résolution de labyrinthe, jeu simple...).

2.2.2 Informatique industrielle

En L3, les étudiants du département découvrent, pour la plupart, les microcontrôleurs et leurs fonctionnements. Dans le cadre de cet enseignement, ils vont ainsi découvrir la programmation assembleur, la notion de registre, de saut conditionnel... L'ensemble du cours est composé d'une partie directive, d'une partie sur ordinateurs et de six TP sur systèmes. Les TP sur machines permettent de dégrossir les notions et de commencer à simuler le fonctionnement complet d'un microcontrôleur et des entrées/sorties. Par la suite, les séances pratiques amènent le lien entre microcontrôleur et systèmes réels tels que la gestion de feux tricolores, d'un ascenseur... Depuis mon implication dans cet UE, j'effectue les TD et je peux intervenir en séances pratiques suivant les besoins de l'équipe.

2.2.3 Signaux numériques

Depuis 2016, j'ai eu l'opportunité de rejoindre cette UE car elle est passée de 3 crédits ECTS à 6 crédits ECTS dans la nouvelle maquette de la licence. Dans le cadre de cette extension, j'ai créé 12h de cours, 10.5h de travaux pratiques et 1 séance de TP. Pour cela, j'ai mis en place un cours mixant des approches inversées entre le cours et le TD. Via des exercices de plus en plus compliqués, les notions autour de la transformée de Fourier à court terme, du spectrogramme et de l'image sont abordées. Chaque exercice permet de dégager différentes notions que je résume au fur et à mesure dans une partie bilan plus directive. De cette façon, les étudiants sont acteurs de leur enseignement et plus impliqués dans celui-ci. Les retours sur ces deux premières années sont extrêmement positifs et me poussent à poursuivre dans cette façon d'envisager mon activité pédagogique.

2.2.4 Architecture générale des calculateurs

Lors de mon recrutement, la refonte de cette UE a été ma principale tâche à effectuer durant le premier semestre. En effet, les cours étaient initialement dispensés par un industriel le vendredi après-midi et les retours des étudiants étaient assez négatifs. Ainsi, j'ai restructuré l'ensemble du cours en abordant différentes notions technologiques autour de calculateurs (CPU, GPU, DSP), de mémoires (ROM, RAM, Flash) et de protocoles de communication (SPI, I2C, Ethernet, USB...). J'ai aussi modifié les modalités d'examen en passant à un contrôle continu intégral. Par ailleurs, afin d'impliquer les étudiants, je n'effectue pas la partie du cours sur les protocoles de communication mais c'est à eux d'effectuer une recherche bibliographique, de rédiger un rapport court et de présenter l'ensemble des notions aux autres étudiants. Par la suite, j'effectue un bilan de l'ensemble des

présentations en mettant en parallèle les différents protocoles. Concernant la restitution orale, les groupes d'étudiants participent à l'évaluation des autres groupes. Après la première année et grâce à l'aide du service pédagogique de l'Université, j'ai fait évaluer l'UE par les étudiants afin de voir les points pouvant être améliorés.

2.2.5 Étude approfondie des systèmes embarquées

Ce cours de M1 fait suite à l'initiation de L3 sur l'informatique industrielle et développe l'utilisation et la programmation des microcontrôleurs. Ainsi, les interruptions sont mises en place dans la gestion des entrées/sorties et l'ensemble des TP de l'année précédente sont mis à jour avec le principe d'interruption. Ce cours permet aussi de faire le lien avec le cours d'architecture des calculateurs à travers la gestion de la pile et des interruptions. Dans le cadre de cet enseignement, j'ai pu m'impliquer pour monter deux séances de TP/projet de 4.5h chacune pour travailler sur les PWM (Pulse Width Modulation) et l'étude d'un capteur inconnu. Par la suite, les étudiants doivent contrôler la vitesse d'un moteur ou la luminosité d'une diode électroluminescente via le capteur et un réglage automatique de la PWM.

2.2.6 Informatique orientée objet

À nouveau, ce cours de M1 fait suite au cours de L2 et L3 sur la langage C et donne les concepts principaux de la programmation orientée objet (classes, surcharge, modèle de classe, héritage, polymorphisme). Les séances pratiques sont faites en C++ afin de faciliter l'appréhension des concepts et non du langage, théoriquement maîtrisé auparavant. Nous sommes actuellement en réflexion avec le responsable d'UE sur la façon dont nous pouvons modifier cet enseignement pour améliorer l'implication des étudiants et changer les modalités d'évaluation (projets ? rendu en séance ?).

2.2.7 Travail d'étude et de recherche industrielles

L'objectif de cet UE est de donner la possibilité aux étudiants de réaliser un projet pratique en autonomie à base de microcontrôleurs, de programmation, de capteurs... Ainsi, j'ai pu proposer différents sujets autour de la programmation GPU, du suivi d'objets sur un flux webcam, de mise en place de dispositifs sans fil (Arduino et boîtier WIFI) ou la réalisation d'un podomètre. Les étudiants ont aussi la possibilité de proposer un sujet personnel et j'ai eu l'opportunité d'encadrer en 2018 un projet autour d'un robot autonome.

2.2.8 Traitement du signal

En voulant diversifier mes activités pédagogiques, j'ai intégré l'équipe pédagogique de traitement du signal dans le cadre du Diplôme d'État d'audioprothésiste. Dans le cadre de cet enseignement, il s'agit de donner des notions de traitement du signal à des personnes travaillant sur le son mais n'ayant absolument pas une formation d'origine en mathématiques ou physique. Ainsi, les notions abordés en TD ou TP doivent être les plus simples possibles et proches de leur future pratique professionnelle.

2.3 Enseignement des ultrasons et de l'imagerie ultrasonore

Dans le cadre de mon activité pédagogique, j'interviens sur différents cours pour enseigner l'imagerie ultrasonore. Il est important pour moi de garder cette composante d'en-

seignement qui est beaucoup plus proche de mon activité de recherche que le reste de mes enseignements. De plus, cet enseignement est dispensé dans le cadre de formations de M2, niveau dans lequel j'interviens peu dans mon domaine d'affectation. J'ai ainsi effectué des heures de cours (4h) à Polytech'Lyon dans le département de Génie Biomédical sur l'imagerie ultrasonore avancée. Ce cours a pour objectif de présenter les travaux en imagerie ultrasonore qui pourront prochainement être transférés vers la clinique. De même, dans le cadre du Master Ingénierie de la Santé (parcours Imagerie Médicale Signal et Systèmes), j'interviens 4h sur l'imagerie non linéaire et les agents de contraste ultrasonores, deux compétences que j'ai développées dans le cadre de mon travail de doctorat.

En plus de ces enseignement classiques, j'ai pu intervenir dans le cadre des doctoriales EEA (école doctorale Électronique Électrotechnique et Automatique), pour dispenser une heure de cours magistral sur l'imagerie photoacoustique. En plus de ce cours, j'ai effectué dans le cadre de cette journée une démonstration expérimentale sur un système ultrasonore clinique. Cela permet d'illustrer l'imagerie standard, l'imagerie Doppler, et l'imagerie 3D. Ce type de démonstration pratique est aussi effectué lors de journées « Fêtes de la Science » à laquelle l'équipe ultrasonore et moi-même participons via les LabEx CeLyA et PRIMES.

Dans le cadre du LabEx PRIMES, une salle de travaux pratiques a été entièrement financée pour permettre de réaliser des travaux en imagerie ultrasonore, en imagerie par résonance magnétique, en imagerie X et en imagerie optique. A la suite de cette création de salle, une école d'été (durée de 5 jours) a eu lieu pour présenter l'imagerie médicale sur un format s'articulant sur un cours le matin et une séance pratique l'après-midi. Durant cette école d'été, j'ai été le responsable de la partie imagerie ultrasonore et j'ai rédigé et guidé la partie pratique de l'après midi tout en faisant le lien entre le cours du matin et la partie expérimentale.

2.4 Responsabilités collectives pédagogiques

Depuis juin 2018 : membre élu collègue B du conseil du département GEP.

2015 : obtention d'un financement en 2015 pour la période 2016-2018 de 18 k€ par l'Université Lyon 1 dans le cadre de l'appel à projet « Plateformes Pédagogiques » pour le projet « Informatique industrielle » visant à renouveler et moderniser la plateforme avec des équipements actuels (Arduino[®], Robots PITSCO TETRIX[®], des robots Légo[®], des ordinateurs et de nombreux capteurs). Ceci a permis, par la suite, de restructurer plusieurs UE dans lesquelles les membres de mon équipe pédagogique interviennent.

Depuis 2016 : extension de 3 crédits ECTS du cours « Signaux Numériques » avec la création d'un cours/TD/TP autour de l'analyse temps-fréquence, du spectrogramme et d'une initiation au traitement des signaux 2D (image).

Depuis 2013 : responsable de l'Unité Pédagogique « Architecture Générale des Calculateurs » (M1, 3 ECTS, ~55 étudiants). Restructuration de ce cours, mise en place d'un contrôle continu et de projets de groupe.

II Bilan des activités de recherche

Introduction générale

Mon premier contact avec les ultrasons date de 2007 et de mon stage de 2^{ème} année à l'École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Étienne dans l'entreprise SuperSonic Imagine¹. Durant ce stage, j'ai réfléchi et proposé une organisation de transducteurs ultrasonores pour la thérapie du cerveau en ultrasons focalisés à haute intensité. Par la suite, j'ai été recruté en octobre 2008 à Creatis afin d'effectuer mon doctorat. Durant celui-ci, j'ai travaillé sur l'imagerie ultrasonore non linéaire et j'ai proposé un modèle de propagation non linéaire couplé à un outil de simulation d'images ultrasonores : CREANUIS [Varray *et al.*, 2013]. Ces outils ont ensuite été utilisés afin de valider une méthode de mesure du paramètre de non linéarité, marqueur pouvant permettre la discrimination de milieux sains ou pathologiques. Suite à ce doctorat, j'ai enchaîné deux contrats d'ATER. Le premier en continuité avec mon activité doctorale m'a permis de finaliser mes travaux et d'effectuer un séjour de 6 mois à l'Université de Prague (République tchèque) pour travailler sur de l'imagerie optique. Le deuxième poste, quant à lui, était orienté autour d'une thématique sur l'anisotropie du muscle cardiaque en imagerie synchrotron par rayons X en contraste de phase.

En 2013, j'ai été recruté à l'Université Lyon 1 au sein du laboratoire Creatis sur un projet de recherche autour de l'imagerie multi-modale. Ainsi, j'ai décidé de me rapprocher de Didier Vray (PU INSA Lyon) pour travailler sur l'imagerie photoacoustique. Ainsi, j'ai intégré l'encadrement de la thèse de Maëva Vallet, qui avait pour objectif de créer une plateforme expérimentale d'imagerie photoacoustique. Par la suite, deux autres doctorants, Mohammad Azizian et Aneline Dolet, ont effectué leur thèse sur des activités liées à la photoacoustique. Ainsi, ils ont travaillé sur le développement d'une sonde bimodale annulaire et sur les traitements multispectraux associés. Grâce à la salle expérimentale précédemment mise en place, les travaux effectués se sont étendus depuis les aspects méthodologiques jusqu'à l'expérimentation. Dans ces encadrements, j'ai été à l'origine de nombreuses solutions techniques et de recherches qui ont été mise en place au cours de ces années. J'ai donc développé des compétences en imagerie passive et systèmes expérimentaux. De plus, dans le cadre du projet MénisCare, dans lequel l'imagerie photoacoustique sera impliquée, mon expertise sera utilisée.

Après mon recrutement, j'ai développé de nouvelles activités de recherche, par goût, par opportunité ou à travers des collaborations. Ainsi, j'ai développé de nombreuses compétences pour exploiter l'ensembles des systèmes expérimentaux du laboratoire et pour traiter, par la suite, les signaux générés. Ces compétences ont permis, dans le cadre de la thèse de Paul Boulos puis de Maxime Polichetti, de travailler sur des formateurs d'images ultrasonores dans le cadre de l'imagerie de la cavitation ultrasonore. Ce type de formateur d'image pouvant être à la fois utilisé en imagerie active et passive, l'intérêt de ce type de

1. <https://www.supersonicimagine.fr/>

formateur d'images est double car il s'applique naturellement à ces deux types d'imagerie. Cependant, les avantages ou les inconvénients des formateurs ne sont pas identiques pour les deux problématiques. De plus, dans le cadre d'activités personnelles et de la thèse de Mohamed Dridi, j'ai travaillé sur l'imagerie Doppler vectorielle et ultrasonore 3D. Ces thématiques de recherche permettent d'ouvrir de nouvelles perspectives en terme de suivi de mouvement et d'imagerie volumique ultrasonore ultra-rapide, en particulier dans la mesure de la perte de pression lors d'une sténose artérielle ou de la micro-vascularisation du myocarde.

Depuis deux ans, je suis en train de monter un axe de recherche autour de la mesure de l'anisotropie du muscle cardiaque en imagerie ultrasonore. En effet, de récents travaux ont démontré la possibilité d'extraire l'orientation du muscle cardiaque en couplant une émission spécifique et un post-traitement basé sur la cohérence des signaux ultrasonore. Grâce à la thèse d'Émeline Turquin et le développement d'un système d'imagerie 3D à Lyon, j'ai démarré cette activité et réfléchi aux potentielles applications médicales. De plus, un récent financement obtenu auprès de France Life Imaging (FLI) va permettre de travailler avec l'Institut Langevin sur cette problématique.

Dans le cadre de cette HDR, je commence par retracer mes différentes activités en partant de la plus ancienne (l'imagerie photoacoustique). Ensuite, je détaille mes contributions en formation d'images ultrasonores et les applications associées. Ensuite, je développe mes activités autour de l'imagerie Doppler, en deux ou trois dimensions. Enfin, un dernier chapitre présente mes activités autour de l'imagerie de l'anisotropie des fibres cardiaques, en imagerie X et ultrasonore. Mon projet de recherche conclut mon HDR.

Imagerie photoacoustique

L'effet photoacoustique (PA) (également appelé effet optoacoustique ou thermoacoustique) correspond à la production d'ondes acoustiques par un objet illuminé périodiquement par une onde électromagnétique. La reconstruction des signaux acoustiques reçus à la surface de l'objet ou des tissus biologiques par une sonde échographique ultrasonore (US) permet alors de réaliser une image dite photoacoustique.

Dans ce chapitre, je présente le bilan des activités menées autour de la photoacoustique à Creatis. Ainsi, j'ai participé au développement d'une salle entière d'expérimentation, de différentes améliorations de la plateforme, de la mise en œuvre de fantômes bi-modaux, de nouvelles technologies de sondes échographiques et des post-traitements associés.

3.1 État de l'art

3.1.1 Interaction de la lumière avec les tissus biologiques

Lorsqu'une source lumineuse éclaire des tissus biologiques, une partie de la lumière se propage à l'intérieur des tissus. Ceux-ci étant très inhomogènes, les photons subissent de nombreuses perturbations, jusqu'à ressortir du milieu ou être absorbés par celui-ci. Le parcours moyen de ces photons peut être estimé par la connaissance des propriétés optiques du milieu, les principales étant *l'absorption* et *la diffusion*.

Absorption optique

L'absorption optique correspond, au niveau moléculaire, à l'excitation par un photon d'une molécule ou d'un atome. Cette excitation se produit lorsque l'énergie du photon incident correspond à une énergie de transition de la molécule, qui passe alors à un état d'énergie supérieure. A l'échelle macroscopique, cette propriété s'exprime à l'aide du coefficient d'absorption, μ_a , du milieu considéré et définit la diminution d'intensité d'un faisceau le long d'un trajet élémentaire. Plus précisément, l'absorption optique d'un faisceau lumineux monochromatique d'intensité I_0 par un milieu homogène, isotrope et non-diffusant

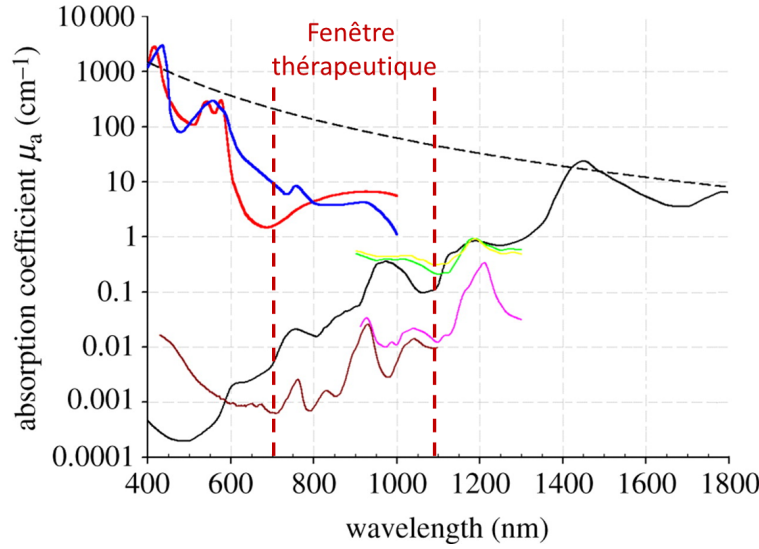


FIGURE 3.1 – Spectres d’absorption des principaux absorbeurs endogènes présents dans les tissus biologiques : désoxyhémoglobine (Hb, en bleu) et oxyhémoglobine (HbO₂, en rouge) à 150 g.L⁻¹, eau (en noir), lipides (en brun et rose) et mélanine (en pointillés). Le collagène (en vert) et l’élastine (en jaune) sont également présentés [Beard, 2011].

est décrite par la relation de Beer-Lambert [Cox, 2010] :

$$I(x) = I_0 e^{-\mu_a(\lambda)x} \quad (3.1)$$

avec $\mu_a(\lambda)$ le coefficient d’absorption, exprimé en cm⁻¹, du milieu à la longueur d’onde λ et x la distance traversée par la lumière, en cm. Certains composants majeurs des tissus vivants présentent une absorption optique importante dans le visible et proche infrarouge (IR), faisant d’eux les principaux absorbeurs des tissus biologiques. Leurs spectres d’absorption sont présentés Figure 3.1. Parmi les principaux constituants des tissus biologiques, c’est l’hémoglobine qui présente la plus forte absorption optique dans le visible et le proche IR. De plus, son absorption est fortement liée à son taux d’oxygénation. Il est possible de distinguer l’oxyhémoglobine et de la desoxyhémoglobine grâce à leurs spectres d’absorption présentant des allures différentes. Sur la Figure 3.1, la fenêtre thérapeutique est visible et correspond à une gamme de longueurs d’ondes plus favorable où l’absorption du sang et de l’eau sont faibles et permettent d’imager plus profondément les tissus biologiques. Cette fenêtre se situe généralement dans la gamme [700 : 1100] nm [Xu and Wang, 2006].

Diffusion

La diffusion est la capacité à disperser la lumière dans toutes les directions. Les tissus biologiques présentent, à l’échelle microscopique, de nombreuses éléments diffusants rendant la propagation en ligne droite de la lumière impossible au-delà de quelques millimètres. La forme et la taille de ces particules diffusantes par rapport à la longueur d’onde de la lumière incidente déterminent le régime de diffusion pouvant être observé. Ce coefficient de diffusion se définit par analogie avec l’absorption. En supposant le milieu homogène et non absorbant, l’intensité lumineuse s’écrit [Cox, 2010] :

$$I(x) = I_0 e^{-\mu_s(\lambda)x} \quad (3.2)$$

avec $\mu_s(\lambda)$ le coefficient de diffusion, exprimé en cm⁻¹, du milieu à la longueur d’onde λ .

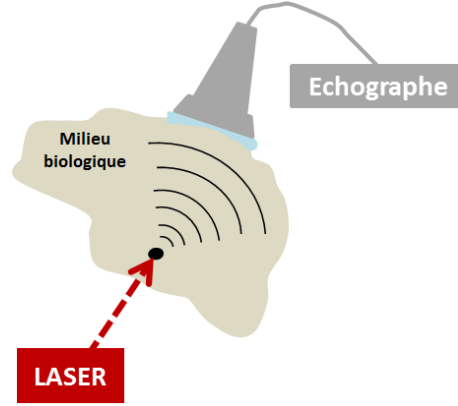


FIGURE 3.2 – Schématisation de l'effet PA : un absorbeur optique est soumis à une excitation laser pulsée. Il produit une onde acoustique par expansion thermoélastique. L'onde produite est ensuite détectée par une sonde échographique.

Les photons sont diffusés de manière anisotrope dans les tissus vivants. Cette propriété est décrite par le facteur d'anisotropie g . La valeur $g = 0$ correspond à une diffusion isotrope et la valeur $g = 1$ à une diffusion orientée vers l'avant. Dans les tissus biologiques, la valeur $g = 0.9$ est classiquement choisie et traduit une diffusion très orientée [Jacques, 2013]. Grâce à ce paramètre g , le coefficient de diffusion réduit $\mu'_s(\lambda)$, exprimé en cm^{-1} , est définie par :

$$\mu'_s(\lambda) = (1 - g)\mu_s(\lambda) \quad (3.3)$$

soit, dans les tissus biologiques :

$$\mu'_s(\lambda) = 0.1\mu_s(\lambda) \quad (3.4)$$

3.1.2 Imagerie photoacoustique

L'effet PA a été découvert en 1880 par Alexander Graham Bell qui a mis en évidence la production de sons audibles en illuminant périodiquement un objet à l'aide de la lumière du soleil [Bell, 1880]. Faute de source lumineuse satisfaisante, ce phénomène n'est pas exploité avant les années 1970. Ensuite, les progrès constants qui ont accompagné le développement du laser ont permis de l'utiliser comme source lumineuse d'excitation pulsée stable. La première application de l'effet PA est la détection de traces de gaz par [Kreuzer, 1971] rapidement suivie par la mise en place des bases théoriques de l'utilisation de l'effet PA dans des solides [Rosenzweig and Gersho, 1976]. Dans les années 1990, l'utilisation de l'effet PA dans des milieux diffus ouvre la porte aux applications médicales et les utilisations de l'imagerie PA se multiplient [Kruger *et al.*, 1995, Esenaliev *et al.*, 1997, Hoelen *et al.*, 1998, Oraevsky *et al.*, 1999].

Principe physique

Le principe physique relatif à l'effet PA s'explique en quelques étapes. L'énergie lumineuse envoyée par la source incidente sur l'objet est absorbée localement par celui-ci puis convertie en chaleur par effet photothermique. L'augmentation locale de la température entraîne une expansion thermoélastique de l'objet. Cette augmentation soudaine et périodique de l'absorbeur est à l'origine d'une onde acoustique. Ce phénomène, schématisé Figure 3.2, est par conséquent non-invasif et non-ionisant.

La production d'un signal PA débute avec une excitation laser pulsée. Celle-ci doit respecter certaines conditions pour que l'effet PA ait lieu. En effet, le temps d'excitation du laser doit être inférieur au temps de relaxation thermique et donc négliger le phénomène de diffusion thermique. De même, il doit être plus petit que le temps de relaxation de contrainte afin de négliger l'expansion volumique de l'absorbeur durant l'excitation. Sous ces conditions, l'absorbeur optique peut chauffer-refroidir instantanément et créer une onde acoustique. Des lasers pulsés de durée inférieure à 20 ns satisfont ces conditions de confinement [Duck, 1990].

Une fois les conditions de confinement remplies, l'onde optique est convertie en énergie acoustique. Cette pression générée par effet PA s'exprime alors par l'équation [Diebold et al., 1991] :

$$\nabla^2 p(\mathbf{r}, t) - \frac{1}{c^2} \frac{\partial}{\partial t^2} p(\mathbf{r}, t) = -\frac{\Gamma}{c^2} \mu_a(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r}, t) \quad (3.5)$$

avec $\Phi(\mathbf{r}, t)$ la fluence optique, c'est à dire l'énergie lumineuse déposée par unité de surface, c la vitesse de propagation des ultrasons dans le milieu, $\mathbf{r}$ la position spatiale et Γ le paramètre de Grüneisen. Dans l'équation (3.5), la partie de gauche transcrit la propagation de l'onde ultrasonore dans le milieu alors que la partie de droite modélise la génération, suite à l'impulsion laser, des ultrasons dans le milieu. En effet, le paramètre Γ , nombre sans dimension, représente la fraction d'énergie convertie en pression. Pour les tissus mous à température ambiante, $\Gamma \approx 0.25$ [Li and Wang, 2009]. Typiquement, pour les lipides à 1200 nm, $\mu_a = 1.7 \text{ cm}^{-1}$. Ainsi, pour une fluence de 30 mJ.cm^{-2} au niveau de l'absorbeur, la pression initiale générée est de l'ordre de 12 kPa. L'élévation de température pour cette excitation est d'environ de 0.1 K.

Une fois l'onde de pression générée à la suite de l'excitation optique, les ultrasons doivent être détectés par une sonde ultrasonore afin de convertir, grâce à l'effet piézoélectrique, une onde de pression en signal électrique, qui est numérisée par l'échographe. Afin de visualiser l'image photoacoustique finale, il est nécessaire de former l'image photoacoustique. Pour cela, un algorithme de délais et somme est utilisé et son principe est expliqué sur la Figure 3.3. Afin de former un pixel $\mathbf{r}$ de l'image finale I , les signaux sont retardés puis sommés suivant le modèle :

$$\begin{cases} I(\mathbf{r}) &= \sum_{i=1}^N W_i p_i(\tau_i(\mathbf{r})) \\ \tau_i(\mathbf{r}) &= \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i\|}{c} \end{cases} \quad (3.6)$$

avec p_i le signal de pression reçu par le $i^{\text{ème}}$ élément, W_i la pondération appliquée sur le $i^{\text{ème}}$ élément, τ_i le délai mis pour aller de la position $\mathbf{r}$ au $i^{\text{ème}}$ élément situé à la position $\mathbf{r}_i$. Une fois reconstruite, la chaîne de post-traitement classique en imagerie ultrasonore peut être appliquée : détection d'enveloppe, compensation de l'atténuation, dynamique d'affichage...

3.2 Développement d'une plateforme expérimentale

3.2.1 Choix d'équipement

Comme expliqué précédemment, la plateforme d'imagerie photoacoustique doit être composée d'une excitation lumineuse et d'une détection ultrasonore. De plus, l'excitation

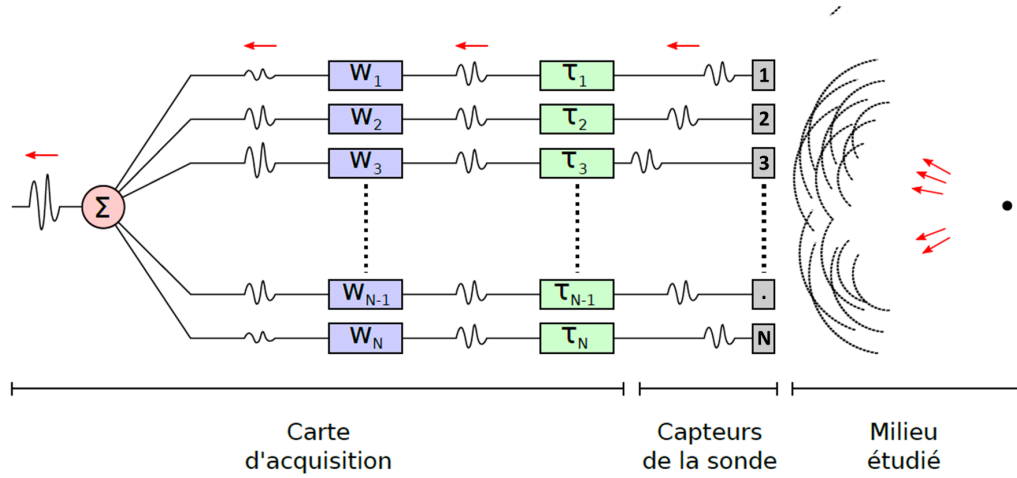


FIGURE 3.3 – Formation de voie appliquée aux éléments de la sonde suivant le principe de délais (τ_i) et somme, avec l'application d'un coefficient de pondération W_i .

optique doit respecter les conditions de confinement développées ci-dessus. Dans le cadre du développement de la plateforme de photoacoustique à Creatis, un maximum de flexibilité a été donné dans le choix des solutions techniques et de leur utilisation.

Source laser

La source d'illumination utilisée est un laser pulsé Nd:YAG (Quanta-Ray INDI Series de Spectra-Physics, Santa Clara, USA) de longueur d'onde d'émission 1064 nm. Il génère des impulsions de l'ordre de 10 ns à la fréquence de répétition de 10 Hz et à la puissance maximale de 200 mJ par impulsion. Le laser est équipé d'un tripleur de fréquence (générateur d'harmoniques) permettant d'obtenir un faisceau à 355 nm venant alimenter un oscillateur paramétrique optique (OPO veraScan, Spectra-Physics, Santa Clara, USA). Cela permet d'accéder à une plus large gamme de longueurs d'onde grâce à un processus de conversion paramétrique similaire à la génération d'harmoniques. En effet, un cristal non linéaire permet de générer deux faisceaux de plus basse énergie, c'est-à-dire de plus hautes longueurs d'ondes, appelés signal et idler. Les faisceaux résiduels du tripleur de fréquence sont aussi utilisables sur la plateforme. Un schéma récapitulatif des différents signaux générés sur l'expérience est proposé sur la Figure 3.4. Cet équipement a été mis à disposition par le CEA-LETI (collaboration Jean-Marc Dinten et Jérôme Boutet) dans le cadre de la thèse de Maëva Vallet. Il est ensuite resté installé sur la plateforme expérimentale et a été utilisé dans la suite des travaux expérimentaux.

Echographie

Une fois la génération des ultrasons effective, il est nécessaire de réaliser la détection acoustique de ceux-ci puis de former l'image ultrasonore finale. Pour cela, trois systèmes ont été mis en place sur la plateforme. Initialement, le système SonixMDP (Ultrasonix Corp., Vancouver, BC, Canada) a été utilisé. Afin de recevoir l'ensemble des signaux bruts, un module d'acquisition supplémentaire, le SonixDAQ (Ultrasonix Corp., Vancouver, BC, Canada) a été utilisé et permet l'acquisition parallèle des 128 signaux bruts reçus par les éléments de la sonde. Cependant, la configuration et la stabilité de ce système était assez discutable et rapidement, les échographes recherche de l'équipe ont été utilisés.

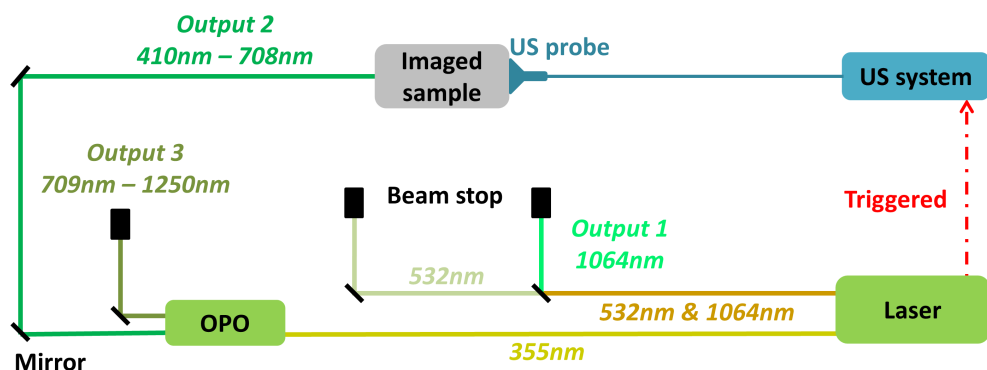


FIGURE 3.4 – Faisceaux laser accessibles sur la plateforme. Les faisceaux à 532 nm et 1064 nm sont séparés à l’aide d’un miroir dichroïque puis dirigés vers le fantôme à imager à l’aide de miroirs plans. Le faisceau à 355 nm alimente l’OPO qui le sépare en deux faisceaux de longueurs d’onde variables. Le système échographique est synchronisé par le laser.

			
	Sonix MDP	Ula-Op	Ula-Op 256
Fréquence d’échantillonnage	40 MHz	50 MHz	78 MHz
Nombre d’éléments contrôlable simultanément	128	64	256
Traitement temps-réel	non	oui	oui

TABLEAU 3.1 – Caractéristiques techniques des différents systèmes échographiques utilisés sur la plateforme.

Les deux autres systèmes utilisés ont été développés par l’équipe de Piero Tortoli au laboratoire MSDLab de l’Université de Florence (Italie). Il s’agit du système ULA-OP (Ultrasound Advanced Open Platform) qui est un échographe de recherche permettant d’accéder aux signaux bruts de façon native. Les deux systèmes correspondent à deux générations permettant d’accéder à 64 signaux bruts (système Ula-Op [Tortoli *et al.*, 2009]) ou 256 (système Ula-Op 256 [Boni *et al.*, 2016]). Ces systèmes peuvent être synchronisés avec l’excitation optique afin d’acquérir les signaux photoacoustiques à une cadence de 10 Hz (fréquence de répétition du laser). Les caractéristiques des trois systèmes sont proposées dans le Tableau 3.1.

3.2.2 Conception de fantôme calibré

Une fois la plateforme mise en œuvre, le développement de fantômes a été réalisé dans les thèses de Maëva Vallet et d’Aneline Dolet. En effet, afin de valider les stratégies d’illumination, de formation d’images, d’imagerie multispectrale, un besoin de fantôme

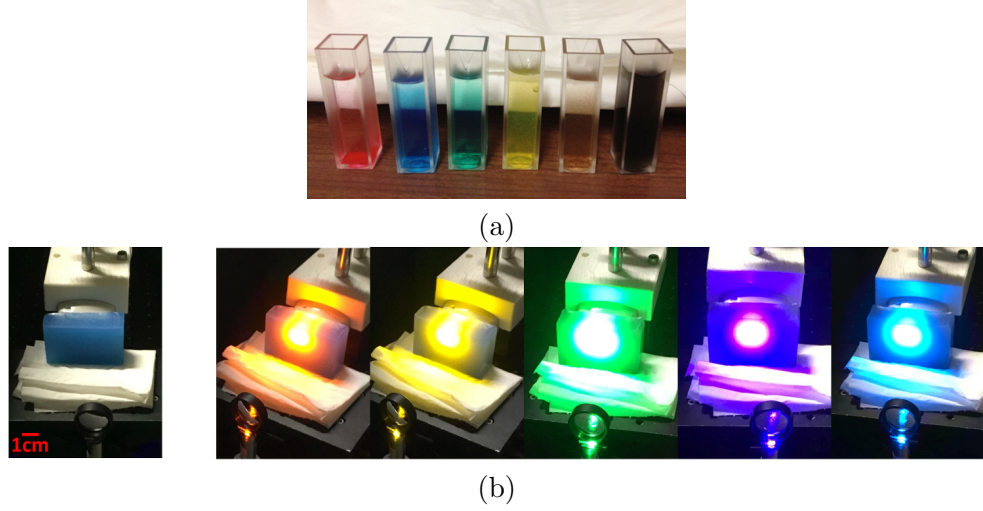


FIGURE 3.5 – Mesures des propriétés optiques (a) d’encres diluées ou d’un fantôme (bleu) sur la plateforme d’imagerie photoacoustique multispectrale.

reproductible, calibré et stable est apparu. Afin d’avoir des propriétés optiques dépendant de la longueur d’onde, des encres de couleurs ont été utilisées afin de changer les propriétés spectrales des milieux tests. Afin de mesurer et quantifier ces changements, nous nous sommes rapprochés de l’équipe de Thomas Dehoux, de l’Institut lumière matière (ILM), afin d’accéder à un spectromètre qui mesure l’absorption pure des encres. Précédemment, dans la thèse de Maëva Vallet, nous avons montré que les fantômes purs d’agar ont une absorption optique quasiment négligeables alors que les fantômes en polyvinyl alcohol (PVA) ont une absorption optique et une diffusion non négligeable qui rend leur utilisation plus complexe. L’objectif de cette calibration permettra, à terme, d’utiliser ces encres dans des fantômes plus complexes, pures ou non [Dolet *et al.*, 2017]. Pour cela, le spectre des encres diluées a été mesuré sur le spectromètre (Perkin Elmer Lambda900) de l’ILM. Par la suite, des fantômes d’agar teintés par les mêmes encres ont été réalisés et imagés sur la plateforme photoacoustique dans la plage de longueur d’onde [410 ; 690] nm. Un exemple des encres et de l’acquisition photoacoustique est proposé sur la Figure 3.5.

Afin de comparer la mesure d’absorbance et le spectre photoacoustique, il a été nécessaire de calibrer les signaux entre eux. En effet, le signal photoacoustique est lié à la plateforme d’acquisition et, afin de limiter son impact, il a été décidé d’utiliser la courbe d’absorbance/PA de l’encre noire comme ratio pour comparer les évolutions spectrales entre elles. Ainsi, chaque signal d’absorbance de l’encre de couleur i , A_i , a été modifié par :

$$\tilde{A}_i = A_i * \frac{PA_{noire}}{A_{noire}} \quad (3.7)$$

avec PA_{noire} (A_{noire}) l’amplitude photoacoustique (d’absorbance) de l’encre noire. Cette nouvelle mesure, $\tilde{A}_i$, est maintenant comparable au signal photoacoustique acquis sur la plateforme. Afin de quantifier l’écart entre les signaux d’absorbance modifiée et PA, l’erreur quadratique moyenne (RMSE) a été évaluée. Les courbes obtenues et les valeurs du RMSE sont présentées sur la Figure 3.6. Pour les cinq encres comparées, la proximité entre le signal d’absorbance et PA est appréciable. Le RMSE le plus faible est obtenu pour l’encre marron et le plus fort pour l’encre bleu, où le pic PA est beaucoup plus large que sur la courbe d’absorbance. L’encre jaune montre une décroissance plus rapide avec l’absorbance. Cependant, pour tous ces milieux, les courbes obtenues sont en accord avec

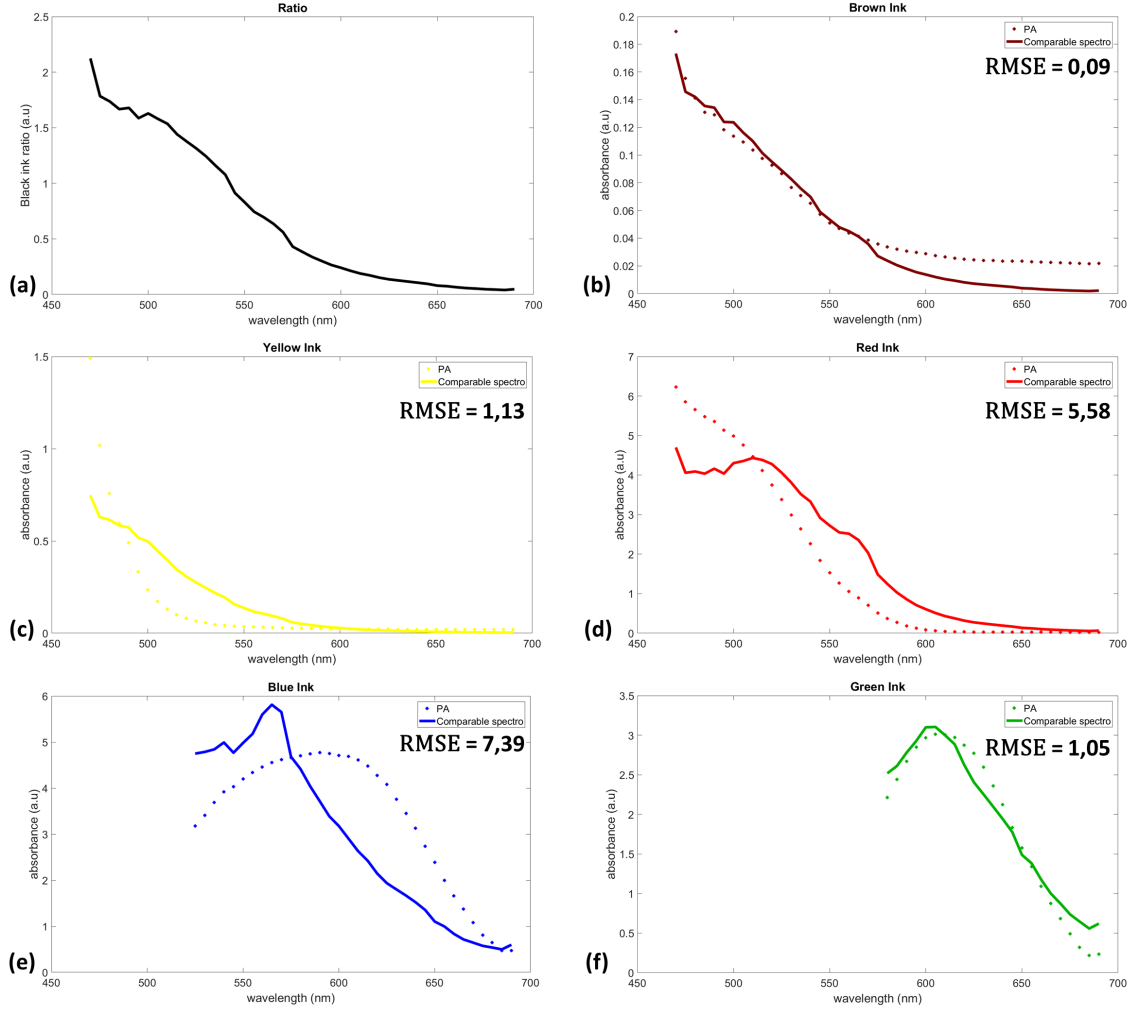


FIGURE 3.6 – Évolution du (a) ratio entre le signal d'absorbance et PA de l'encre noire et de la comparaison pour l'encre (b) marron, (c) jaune, (d) rouge, (e) bleu, et (f) verte.

des résultats similaires de la littérature [Cai *et al.*, 2011].

3.2.3 Validation de la plateforme

La fabrication de fantômes d'absorption calibrés a aussi permis de vérifier la linéarité de la plateforme d'imagerie photoacoustique. En effet, toutes les propriétés et l'intérêt de l'imagerie PA proviennent du lien direct entre l'amplitude du signal PA en fonction de l'excitation optique initiale et de l'absorption optique du milieu imagé. En effet, comme décrit dans l'équation (3.5), l'amplitude du signal photoacoustique généré par effet PA est défini par :

$$p_0 = \Gamma \mu_a \Phi \quad (3.8)$$

Si cette propriété n'est pas vérifiée sur la plateforme, toutes les interprétations sont erronées. Afin de la vérifier, trois fantômes teintés avec de l'encre de Chine noire ont été réalisés. Les valeurs de concentration et d'absorption optique sont proposées dans le Tableau 3.2.

Concentration (%)	0,02	0,03	0,04
μ_a (cm ⁻¹)	0,12	0,18	0,24

TABLEAU 3.2 – Concentrations d'encre de Chine utilisées et coefficients d'absorption correspondant à 1064 nm.

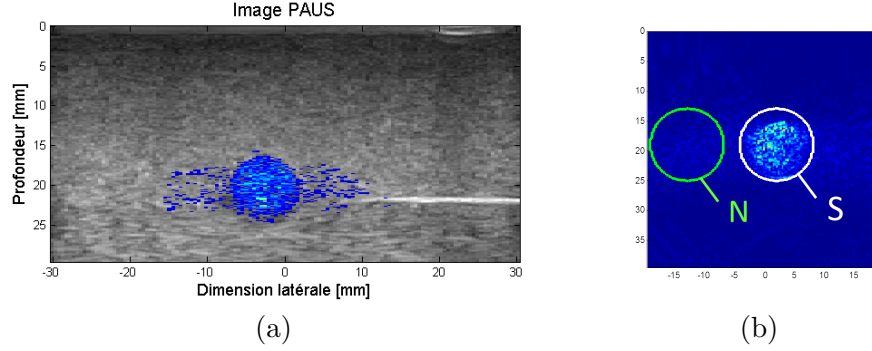


FIGURE 3.7 – (a) Superposition de l'image acoustique (niveaux de gris) et PA (couleur) d'une inclusion d'agar 4% teintée (0,03% d'encre). (b) Illustration des régions d'intérêt considérées pour le calcul du SNR et CNR.

Les encres ont été utilisées pour réaliser des inclusions de 1 cm de diamètre. Par la suite, elles ont été incluses dans des fantômes d'agar homogène non teinté. Ces trois milieux ont été imagés sur la plateforme en utilisant le faisceau à 1064 nm et des acquisitions ont été réalisées à différents niveaux d'énergie, soit à différentes fluences. Une image typique de ce genre d'expérience est proposé sur la Figure 3.7.a. Afin de quantifier la linéarité du système, différents paramètres sont extraits des images PA tels que le maximum du signal PA, le rapport contraste-à-bruit (CNR) et le rapport signal-à-bruit (SNR). Le CNR et le SNR sont calculés avec les expressions :

$$CNR = 20 \log_{10} \left(\frac{\bar{S} - \bar{N}}{\sigma_0} \right) \quad (3.9)$$

$$SNR = 20 \log_{10} \left(\frac{\bar{S}}{\bar{N}} \right) \quad (3.10)$$

avec $\bar{(\cdot)}$ la moyenne de la région d'intérêt considérée et σ_0 l'écart-type dans une ROI équivalente d'une image de bruit pur, par exemple en l'absence d'excitation laser. Les régions d'intérêt du signal S et du bruit N sont définies comme présenté sur la Figure 3.7.b.

Pour chaque fantôme, 100 images PA ont été acquises à chaque énergie afin de calculer, dans chaque cas, la moyenne et l'écart-type du critère numérique. Les résultats obtenus sont proposés dans les Figures 3.8 et 3.9. Une augmentation du SNR et du CNR avec l'énergie d'excitation est visible et un gain de 20 dB peut être observé entre 43 et 160 mJ/impulsion. De façon similaire, le SNR et le CNR augmentent également avec l'absorption optique de la zone observée. Toutefois, les variations du μ_a étant plus faibles, son influence sur les deux critères est réduite. Sur l'amplitude du signal, il est aussi possible de vérifier la linéarité du signal PA comme proposé dans l'équation (3.8). Cependant, il a été remarqué que différents paramètres peuvent venir contrarier cette relation de non linéarité, tels que la géométrie du fantôme, l'illumination optique, les inhomogénéités dans le fantôme, ou les fluctuations

de l'énergie du laser. Cette étude a cependant permis d'affiner les protocoles de fabrication des fantômes et les protocoles d'expérimentation.

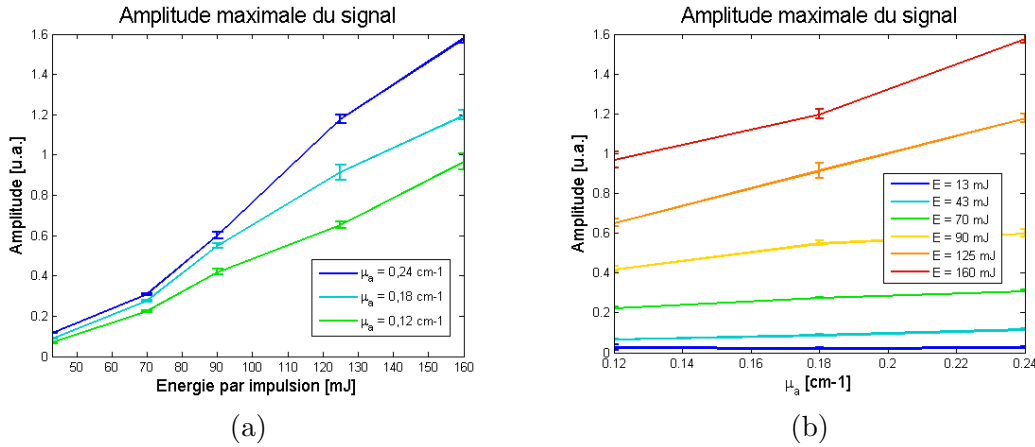


FIGURE 3.8 – Amplitude maximale du signal (a) pour chaque inclusion teintée à différents niveaux d'énergie et (b) à énergie donnée en fonction du coefficient d'absorption μ_a .

3.2.4 Amélioration de la plateforme en vue d'une utilisation clinique

Caractérisation de sonde capacitive en imagerie photoacoustique

Dans les premières expériences en photoacoustique, il a été rapidement remarqué qu'un niveau minimal d'énergie était nécessaire afin de détecter du signal photoacoustique. Or, les mesures de linéarité ayant été vérifiées, ce niveau d'énergie minimum ne correspondait pas à un seuil permettant de déclencher la réaction PA mais à une sensibilité faible du détecteur ultrasonore. Afin d'être le plus sensible possible à ce signal à faible énergie et dans une vision d'application clinique où l'énergie optique est limitée, il est apparu capital d'optimiser la détection ultrasonore du signal PA. Le seul élément de la chaîne d'acquisition pouvant être amélioré était la sonde ultrasonore qui convertit l'onde de pression en signal électrique. Le choix a donc été de s'orienter vers de nouvelles sondes ultrasonores, dites capacitives (Capacitive micromachined ultrasonic transducers - CMUT), qui remplacent le matériel piézo-électrique par des matrices de condensateurs. Dans le cadre d'un projet ANR, une première sonde CMUT développée par Vernon (Tours, France) était disponible. Par la suite, en se rapprochant d'Alessandro Savoia, de l'Université de Roma Tre (Rome, Italie), nous avons accédé à une seconde sonde ultrasonore. Dans la littérature, différentes personnes avaient déjà identifié le potentiel des sondes CMUT pour la PA mais personne n'avait mesuré précisément l'intérêt de ce type de sonde [Wygant *et al.*, 2005, Vaithilingam *et al.*, 2006, Vaithilingam *et al.*, 2009]. Par la suite, la flexibilité de définition des sondes CMUT a amené le développement de sondes hybrides ou endoscopiques à travers une miniaturisation [Chen *et al.*, 2012, Nikoozadeh *et al.*, 2012, Nikoozadeh *et al.*, 2013]. Enfin, de très récents travaux ont commencé à caractériser l'apport des sondes CMUT [Warshavski *et al.*, 2016, Rebling *et al.*, 2016]. Dans le cadre de la thèse de Maëva Vallet, nous avons quantifié sur des images PA l'apport des sondes CMUT [Vallet *et al.*, 2017]. Ce travail expérimental a été réalisé sur deux sondes linéaires et deux sondes CMUT provenant de deux fabricants différents.

Les caractéristiques techniques des sondes données par les fabricants sont présentées dans le Tableau 3.3. Cette étude a été réalisée en deux parties. Dans un premier temps,

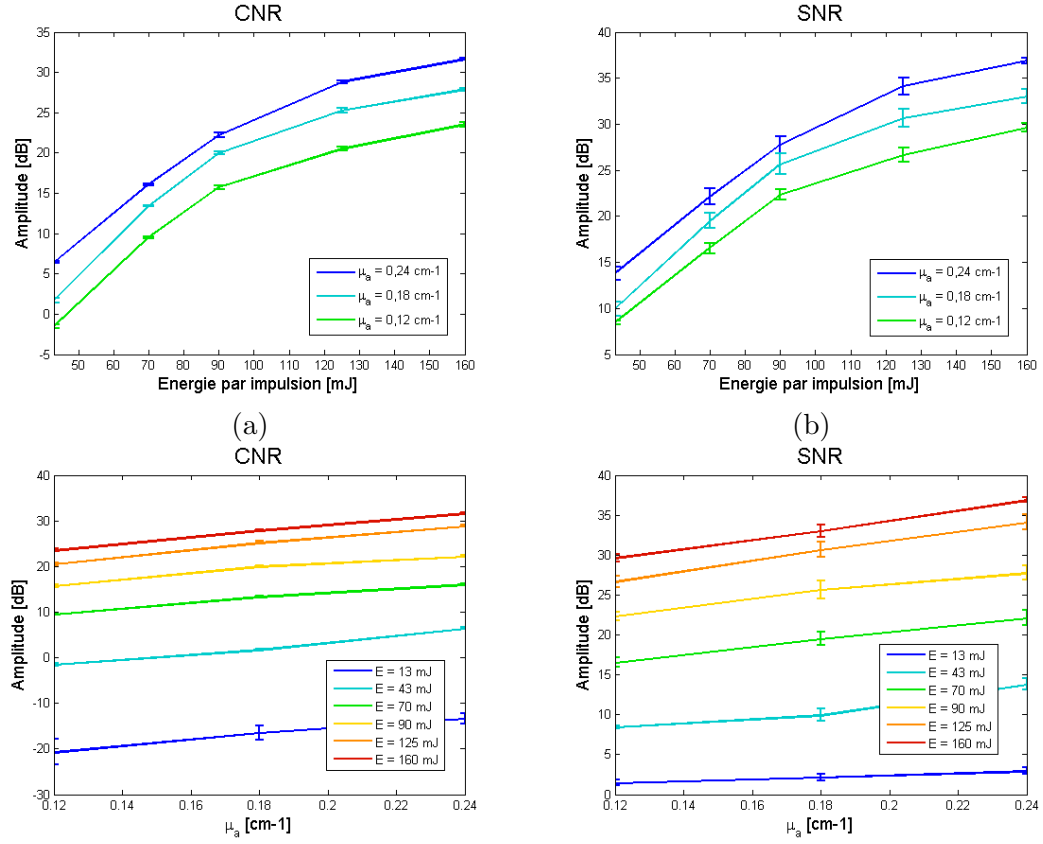


FIGURE 3.9 – Evolutions du (a-b) CNR/SNR en fonction de l'énergie d'excitation pour différentes absorptions optiques et du (c-d) CNR/SNR en fonction de l'absorption optique à plusieurs énergies d'excitation par impulsion.

	SonixMDP		ULA-OP	
	PZT L14-5W/60	CMUT Vernon	PZT LA523E	CMUT ACULAB
Fréquence centrale (MHz)	7.5	8.9	8.5	10
Bande passante à -6dB (mesure en transmission/réception)	80%	70%	92 %	100 %
Nombre d'éléments	128	128	192	192
Pitch (μm)	472	150	245	200

TABLEAU 3.3 – Caractéristiques techniques des sondes utilisées avec les systèmes SonixMDP et ULA-OP. Les valeurs données sont celles des fabricants des sondes.

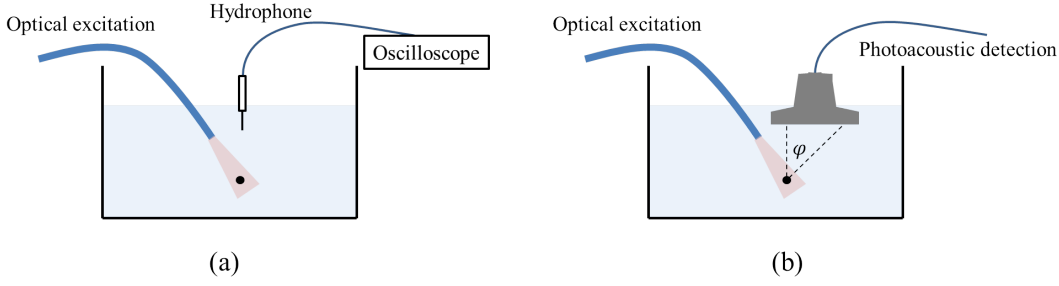


FIGURE 3.10 – Système expérimental pour mesurer la réponse impulsionnelle en réception des sondes. Le mesure nécessite deux étapes : (a) réception du signal PA via un hydrophone et (b) réception du signal PA sur les sondes ultrasonores. L'angle φ permet d'évaluer la sensibilité angulaire des sondes.

la réponse impulsionnelle pure des sondes en réception a été réalisée. Pour cela, un fil de suture noir de $100\ \mu\text{m}$ de diamètre a été placé dans une cuve remplie d'eau. L'excitation optique a été acheminée via un faisceau de fibres optiques (CeramOptec GmbH, Bonn, Allemagne) composé de 431 fibres individuelles (diamètre de 0.3 mm et 0.22 ouverture numérique). La détection acoustique a été réalisée de deux façons différentes : avec un hydrophone (Preamplifier W235052, Precision Acoustics) placé à 25 mm du fil de suture et avec les quatre sondes décrites précédemment. Cette première étude, dont un schéma est proposé sur la Figure 3.10, permet de travailler sur plusieurs aspects. En utilisant le signal reçu par l'hydrophone, il est possible, dans le domaine de Fourier, de retrancher le spectre correspondant à la réponse du fil à celle reçue par la sonde. En effet, le signal reçu par la sonde $s(t)$ peut s'exprimer par :

$$s(t) = IR_{RX}(t) * s_{PA}(t) \quad (3.11)$$

avec $IR_{RX}(t)$ la réponse impulsionnelle pure en réception et s_{PA} le signal PA reçu par l'hydrophone. La valeur de IR_{RX} est classiquement calculé par [Savoia *et al.*, 2014] :

$$\log_{10}(IR_{RX}(f)) = \log_{10}(s(f)) - \log_{10}(s_{PA}(f)) \quad (3.12)$$

Par la suite, la fréquence centrale et la bande passante de la sonde en réception sont évaluées. Pour mesurer la bande passante à -6 dB, il est d'abord nécessaire d'identifier dans le spectre les deux fréquences de coupure à -6 dB : f_{high} et f_{low} . La bande passante à -6 dB s'exprime (en %) comme :

$$BW_{-6dB} = 2 \frac{f_{high} - f_{low}}{f_{high} + f_{low}} \cdot 100 \quad (3.13)$$

Comme montré sur la Figure 3.10.b, il est possible de réaliser la mesure de la réponse impulsionnelle en réception de la sonde en fonction de l'angle φ entre la direction normale de l'élément et la direction de réception du signal PA. La mesure de la réponse de la sonde en fonction de l'orientation et l'évaluation de sa sensibilité dans la direction de propagation du signal PA est ainsi réalisée. La sonde optimale doit recevoir la même information pour tous les angles φ existants. Les résultats obtenus pour toutes les bandes passantes sont proposés sur la Figure 3.11 et pour la mesure de sensibilité angulaire sur la Figure 3.12. Les valeurs numériques sont proposées dans le Tableau 3.4. La comparaison des résultats n'est pas directe au vu du nombre d'éléments différents sur chaque sonde et de leur dimension.

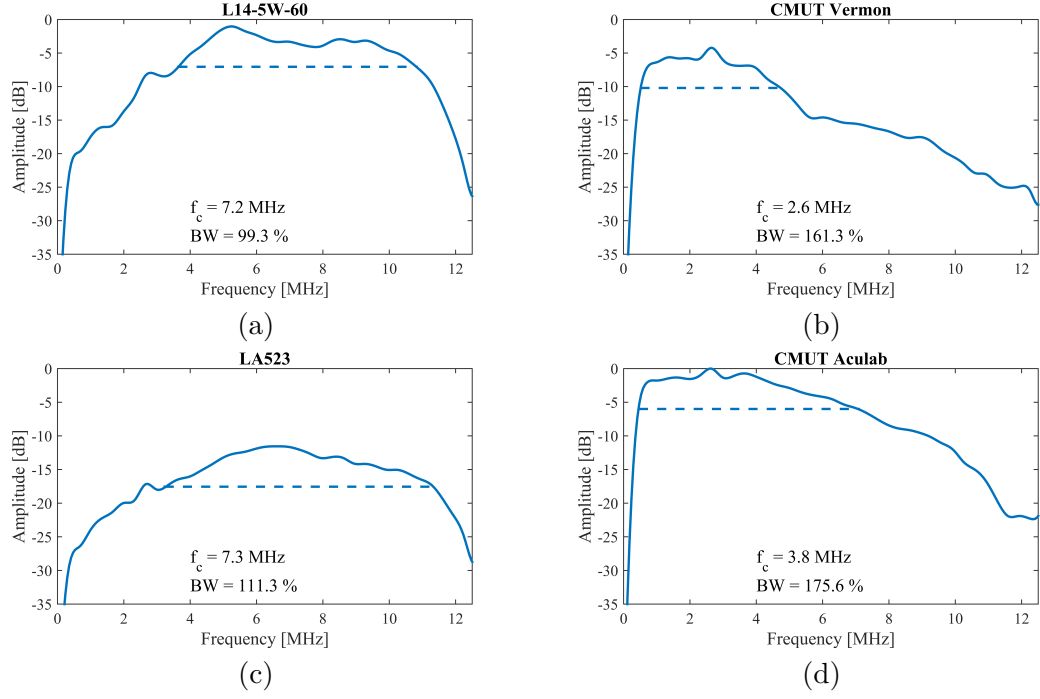


FIGURE 3.11 – Spectre des réponses impulsionnelles pures en réception pour les quatre sondes. Pour chacune, la fréquence centrale à -6 dB et la bande passante est proposée.

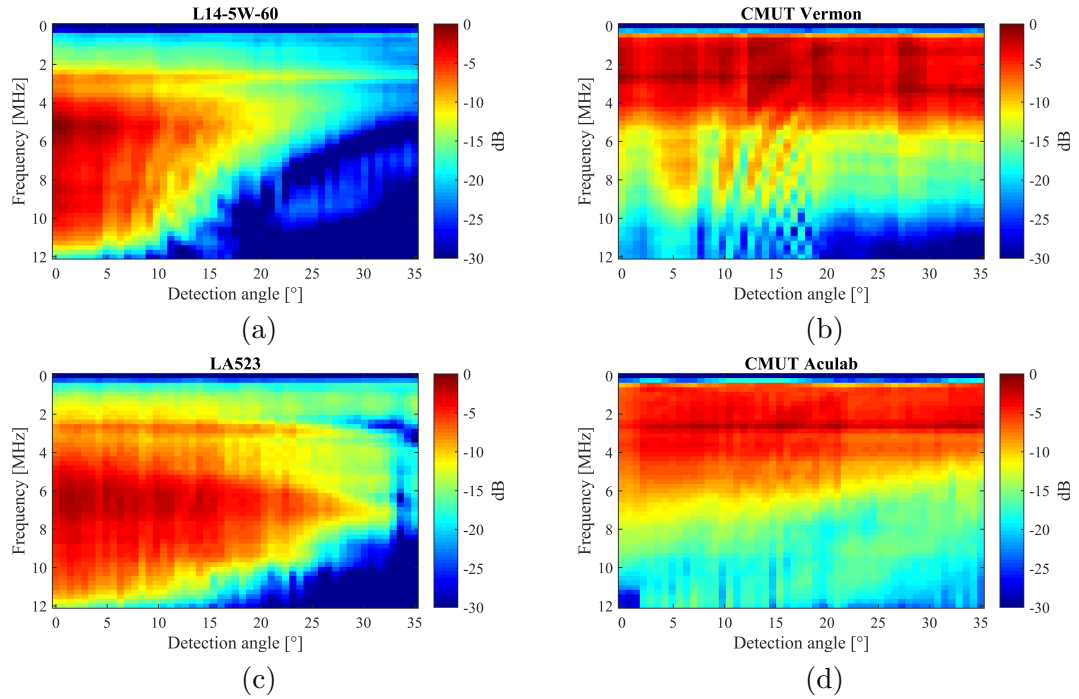


FIGURE 3.12 – Sensibilité spectrale mesurée des quatre sondes en fonction de l'angle d'admission.

	PZT L14-5W/60	CMUT Vernon	PZT LA523E	CMUT ACULAB
Fréquence centrale (MHz)	7.2	2.6	7.3	3.8
Intervalle de fréquence à -6dB (MHz)	[3.6 ; 10.8]	[0.5 ; 4.8]	[3.2 ; 11.3]	[0.5 ; 7.1]
Bande passante	99.3%	161.3%	111.3%	175.6%
Sensibilité maximale (dB)	-1.0	-4.2	-11.6	0

TABLEAU 3.4 – Comparaison des réponses fréquentielles en réception.

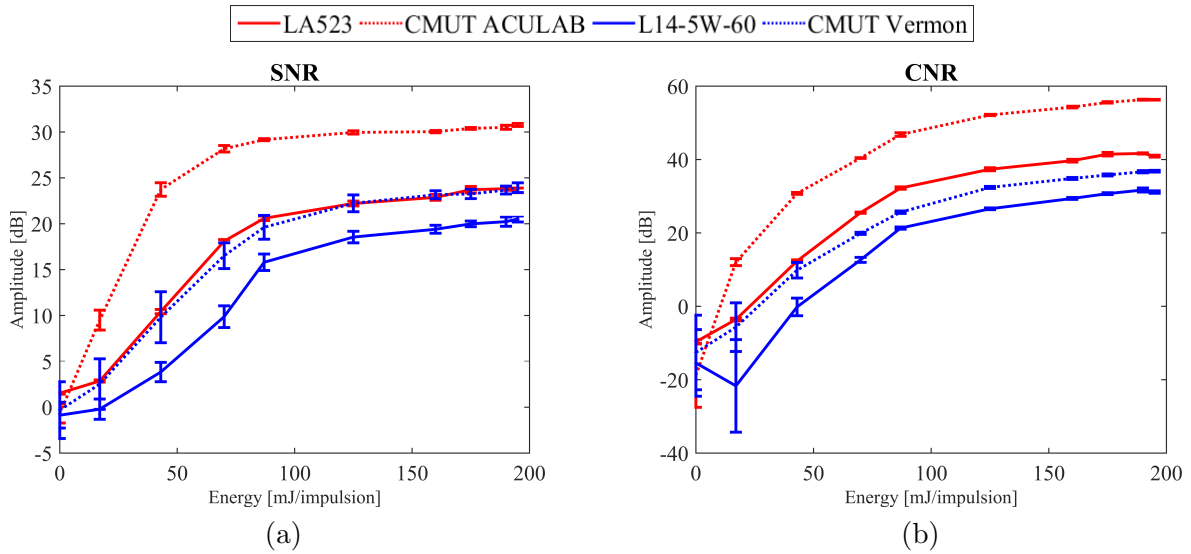


FIGURE 3.13 – Evolution (a) du SNR et (b) du CNR en fonction de l'énergie d'excitation optique dans le fantôme d'agar.

Néanmoins, les sondes capacitives présentent une bande passante plus large et celle-ci ne change que très peu en fonction de l'angle φ .

Suite à cette mesure, deux fantômes homogènes en agar et en PVA ont été réalisés et une inclusion teintée avec de l'encre de Chine noire de 1 cm de diamètre a été insérée. Par la suite, il a été mesuré, comme pour la linéarité du système photoacoustique (partie 3.2.3), le CNR et le SNR de l'inclusion. Les résultats dans l'agar sont présentés sur la Figure 3.13. Pour chaque couple de fabricants, il est à noter que la sonde CMUT présente un CNR et un SNR plus élevés que la sonde PZT associée. Les sondes natives Ula-Op ont quant à elles, une performance légèrement plus élevée que les sondes Ultrasonix. Dans le cas des fantômes en PVA, la diffusion étant plus grande, la détection des signaux PA est plus compliquée et l'apport de la technologie CMUT est capital. La Figure 3.14 présente les images des inclusions obtenues pour les sondes ACULAB dans le cas de l'agar et le PVA. Dans le cas du PVA, l'inclusion n'est pas détectée avec la sonde PZT. Cela est aussi traduit dans la mesure du CNR/SNR sur la Figure 3.15. Dans le cadre de cette expérience, la sonde CMUT est obligatoire afin de détecter un signal photoacoustique de faible niveau énergétique.

Acquisition et traitement temps-réel du signal photoacoustique

Lors du développement de la plateforme d'imagerie photoacoustique, les images acquises sur le SonixMDP ou le UlaOp 64 ont été formées a posteriori. Ainsi, il est donc

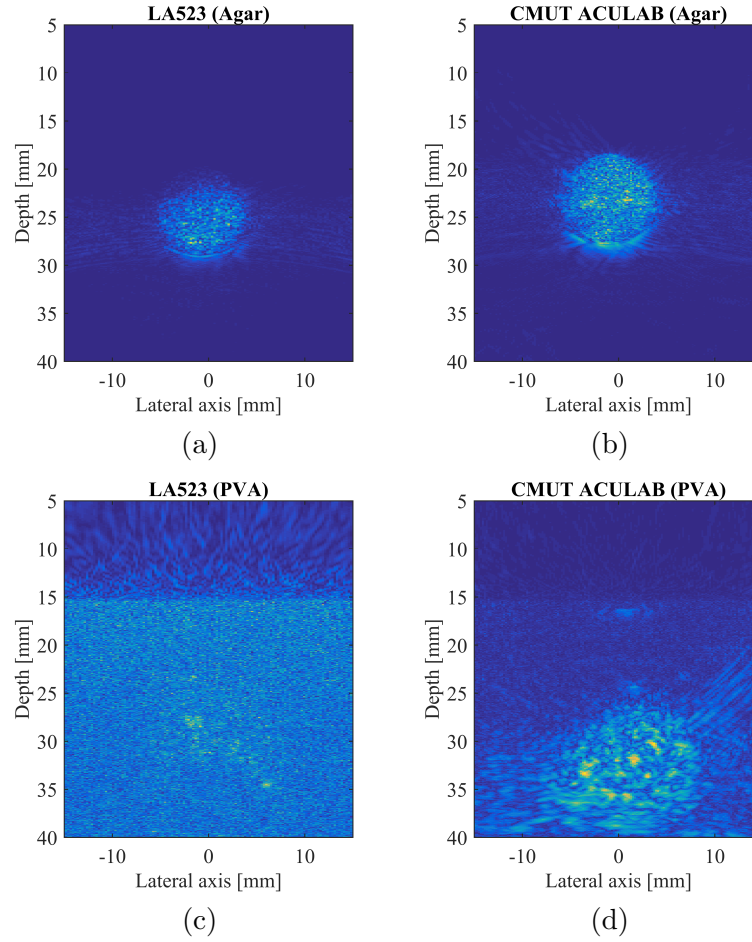


FIGURE 3.14 – Images PA d’une inclusion sphérique colorée en (a-b) agar et (c-d) PVA obtenue avec les deux sondes pour une énergie de 195 mJ/pulse : (a, c) LA523E (PZT) et (b, d) CMUT ACULAB.

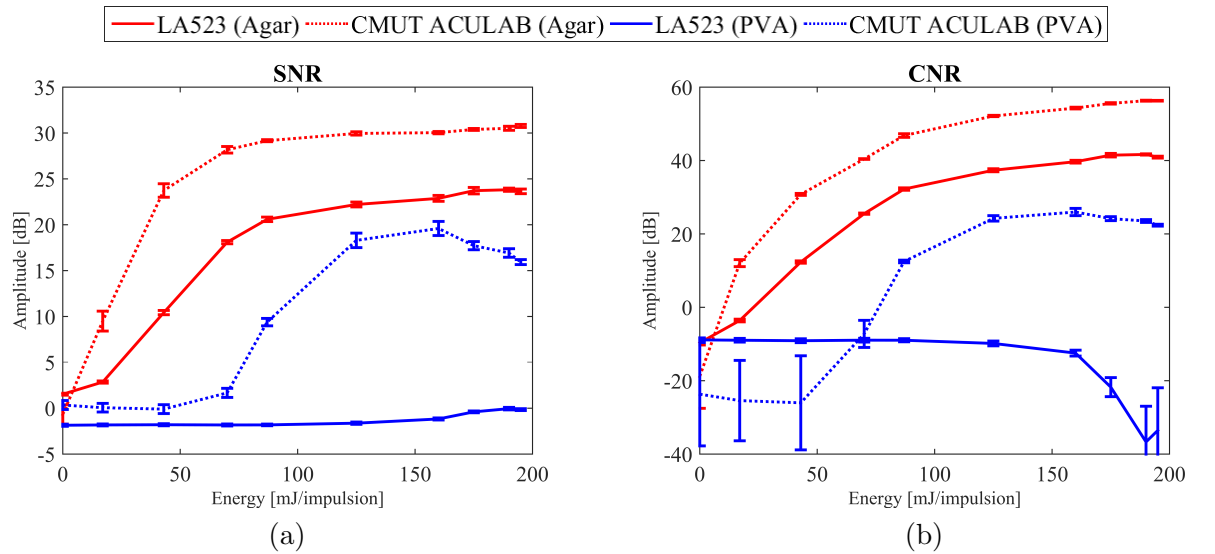


FIGURE 3.15 – Evolution (a) du SNR et (b) du CNR pour le même couple de sondes en fonction de l’énergie d’excitation optique dans le fantôme d’agar et de PVA.

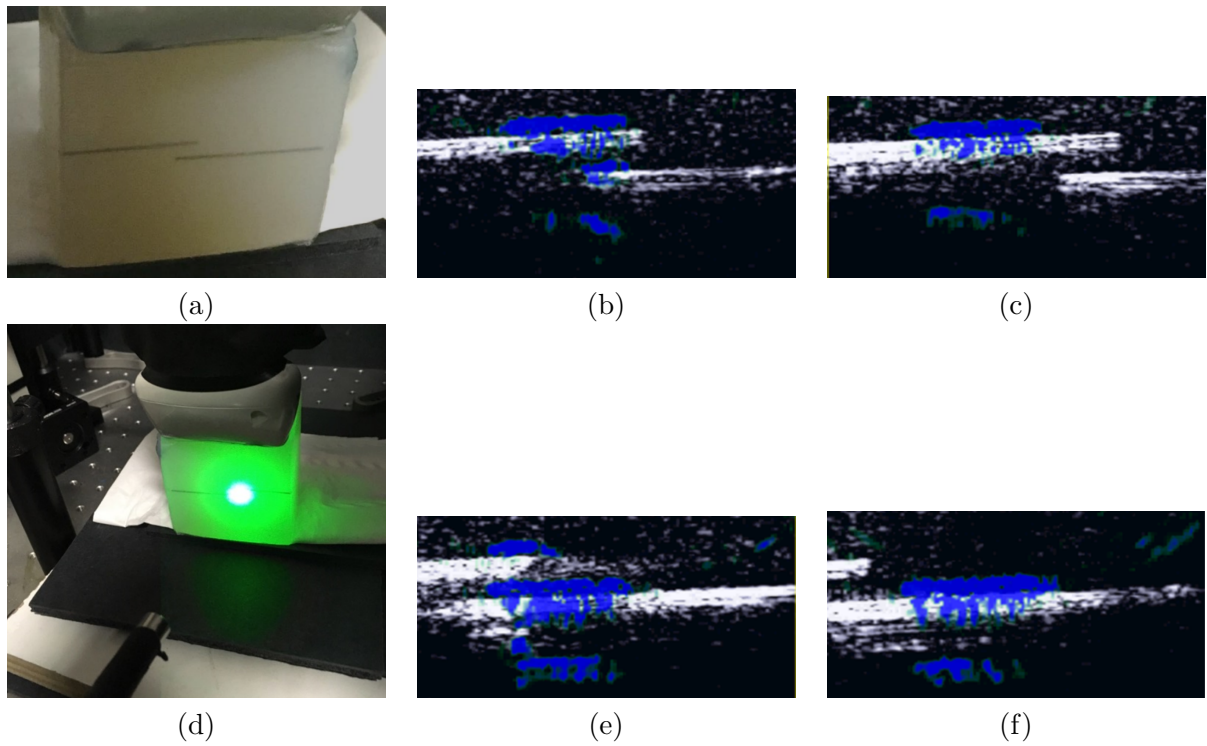


FIGURE 3.16 – Photo (a) du fantôme avec deux mines de graphite et (d) lors de l’illumination. Par la suite, en déplacement le fantôme, il est possible d’obtenir (b-c, e-f) des images du milieu à différentes positions. Le signal en bleu correspond à la réponse photoacoustique des mines de graphite qui a été superposée sur l’image échographique (en gris).

impossible, lors de la séance d’acquisition, de vérifier en temps réel la position des signaux photoacoustiques sur l’image échographique standard. Un tel système d’imagerie hybride serait pourtant intéressant pour évaluer durant les acquisitions la position des absorbeurs optiques dans le milieu et leurs réponses photoacoustiques. Ainsi, en travaillant avec le MSD Lab et l’équipe de Piero Tortoli à travers la cotutelle d’Aneline Dolet, il a été possible de développer tout un mode d’imagerie hybride temps-réel à travers, d’une part, une acquisition passive synchronisée sur l’excitation laser et d’autre part, un nombre d’émission active d’onde plane pour réaliser une imagerie mode B. Grâce au formateur de voie parallèle présent dans le UlaOp256, ce mode a permis d’obtenir une imagerie hybride à la même cadence que celle du laser, soit 10 Hz. Le rendu de ce mode temps-réel est proposé sur la Figure 3.16. Concernant ce mode, un signal de synchronisation a dû être défini afin d’effectuer l’acquisition passive au bon moment. En effet, le UlaOp256, lorsqu’il est synchronisé de façon externe, met environ $25 \mu\text{s}$ à déclencher son acquisition. Afin de contourner ce temps trop grand pour l’imagerie photoacoustique, une carte de synchronisation a été développée afin de retarder l’acquisition du signal PA à l’excitation optique suivante. Ce boîtier de synchronisation et le signal lui-même sont proposés sur la Figure 3.17.

Ce même mode temps réel a aussi été utilisé pour réaliser de l’imagerie photoacoustique 3D. En effet, grâce à une sonde 24×8 éléments qui peut être entièrement connectée à l’échographe, le mode précédent a été légèrement modifié afin de réaliser une écoute passive pour le signal PA et la transmission de 3 ondes divergentes 3D avec la sonde matricielle. Par la suite, le mode hybride reconstruit deux coupes orthogonales hybrides permettant de

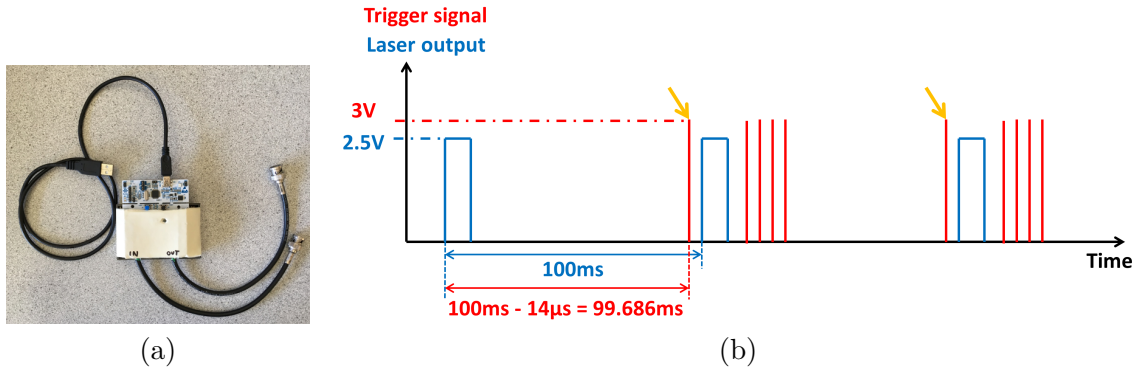


FIGURE 3.17 – Illustration (a) de la carte de synchronisation du laser et (b) du signal généré pour séquencer les acquisitions du UlaOp256. La flèche jaune montre le signal de synchronisation pour l’acquisition passive, les autres signaux étant pour les acquisitions actives.

visualiser une section du volume 3D. Ce traitement fonctionne lui aussi à une cadence de 10 Hz. Un rendu est présenté sur la Figure 3.18. Ce développement, bien que préliminaire, permet de démontrer la flexibilité du Ula-Op et ouvre de nouvelles perspectives en imagerie photoacoustique 3D.

3.3 Imagerie photoacoustique 3D : définition d’une sonde et de la formation de voie associée

3.3.1 Contexte

Dans le cadre de la thèse de Mohammad Azizian et le projet Européen OILTEBIA, nous avons voulu ajouter une troisième dimension aux images acoustiques et photoacoustiques. Ce projet s’inscrivant avant l’acquisition à Creatis du UlaOp 256, un tel système n’était pas disponible et nous ne pouvions pas envisager de contrôler individuellement jusqu’à 256 capteurs ultrasonores. L’objectif de la thèse était donc de réfléchir à la meilleure géométrie de sonde ultrasonore envisageable pouvant effectuer de l’imagerie active et passive (PA), sans privilégier un mode d’imagerie par rapport à l’autre. En plus de ces premières contraintes, il fallait aussi prendre en compte l’illumination optique et son placement dans cette sonde hybride, afin de sortir de l’expérimentation initiale où le faisceau optique et le plan de l’image ultrasonore sont complètement disjoints. Durant sa thèse, Mohammad Azizian a tâché de répondre à l’ensemble de ces questions afin de proposer une solution viable qui pourrait être fabriquée par un constructeur de sondes ultrasonores.

3.3.2 Définition d’une sonde hybride

Au vue du nombre d’éléments limité pouvant être contrôlé par les systèmes échographiques, nous nous sommes intéressés assez rapidement à la géométrie annulaire. Cette géométrie présente deux avantages pour cette problématique : (i) un faible nombre d’élément permet de couvrir une surface assez grande et (ii) la présence d’un orifice au milieu qui permet d’envisager naturellement de faire passer la lumière à travers et d’avoir un alignement géométrique parfait entre l’excitation optique et les détecteurs ultrasonores. Une telle sonde est présentée sur la Figure 3.19.

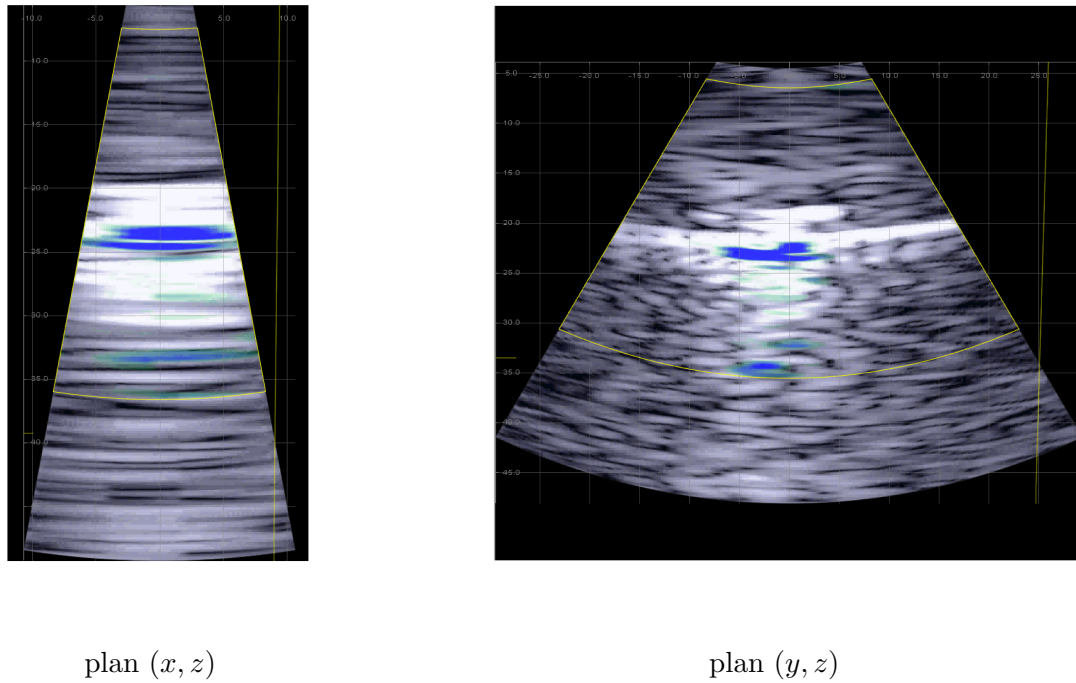


FIGURE 3.18 – Imagerie photoacoustique 3D temps-réel sur une particule d’or. Les coupes dans les deux plans orthogonaux sont proposées avec en bleu, le signal PA superposé sur l’image acoustique.

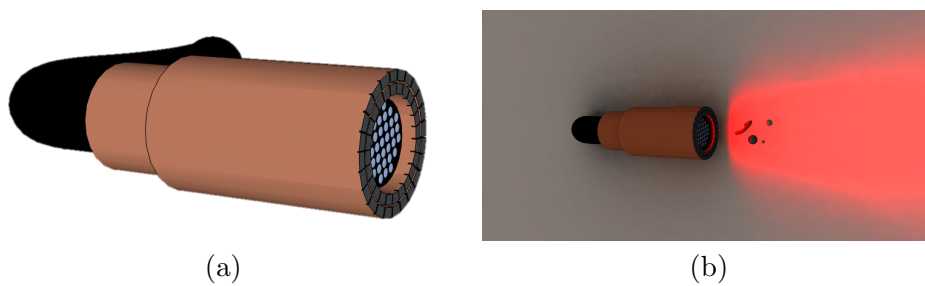


FIGURE 3.19 – Schéma d’une sonde annulaire (a) sans et (b) avec l’illumination optique à travers les fibres présentes au milieu de la sonde ultrasonore.

Les approches classiques pour définir les performances d'une sonde ultrasonore sont basées sur l'évaluation de la réponse impulsionnelle ponctuelle (Point Spread Function, PSF) [Zemp *et al.*, 2003] et la sensibilité spatiale [Roumeliotis *et al.*, 2010, Wong *et al.*, 2015]. Cependant, l'évaluation de la PSF est extrêmement sensible à la formation de voie ultrasonore mise en place. De plus, la sonde devant fonctionner en émission/réception et en réception pure, cela contraint encore plus la solution. Une approche de quantification basée sur le modèle direct de la sonde a donc été mise en place. En effet, par simulation, la matrice M du système a été construite, ce qui consiste à calculer, pour chaque point du milieu, la réponse impulsionnelle de la sonde. Ainsi, différents critères numériques sont calculés sur cette matrice *système* dont deux principaux ont été utilisés :

- les interférences des signaux de la matrice M (cross-talk),
- une analyse des valeurs et vecteurs propres de la matrice M .

Ici, je concentre mon analyse sur les interférences uniquement. Pour cela, il suffit de calculer la matrice H , telle que :

$$H = M^T M \quad (3.14)$$

avec $(.)^T$ l'opérateur conjugué transposé. Ainsi, pour un système parfait, la matrice H est diagonale puisque qu'aucun signal sur un pixel n'impacte les pixels voisins. Cependant, pour un système réel, il existe un lien entre tous les pixels de l'image et ceci est quantifié par la quantité de signal hors de la diagonale [Barrett *et al.*, 1995, Roumeliotis *et al.*, 2010]. Différents critères numériques peuvent être utilisés pour quantifier les interférences tels que l'erreur quadratique moyenne (MAE) ou le rapport signal-à-bruit maximal (PSNR).

Dans les choix réalisés pour définir la sonde annulaire, certains paramètres ont été figés dès le début. Ainsi, la fréquence de la sonde a été choisie à 5 MHz pour être en accord avec les équipements présents à Creatis. De plus, pour permettre d'amener l'illumination optique, un trou de 1 cm de diamètre doit être présent au centre de la sonde pour placer les fibres optiques. Enfin, la plage d'étude en profondeur était fixée entre 1 et 4 cm, valeur typique de la pénétration de la lumière dans les milieux biologiques. L'étude portait donc principalement sur les critères suivants :

- la hauteur des éléments,
- la géométrie globale de la sonde.

Dans ce cadre, les figures 3.20 et 3.21 présentent les principaux résultats de l'analyse des interférences. Les valeurs quantitatives sont regroupées dans le Tableau 3.5. La conclusion principale de cette étude a permis de définir une sonde annulaire avec un ratio entre la largeur et la hauteur des éléments de 20, afin d'avoir une quantité de signal détectée suffisante. Ce type de formulation permet aussi de réfléchir à une fabrication de sonde ayant des géométries plus exotiques.

3.3.3 Formation de voie US/PA cohérente

Formation de voie ultrasonore active/passive

Une fois la sonde définie, une formation d'image spécifique pour l'imagerie active/passive a été mise en place. Elle est basée sur une formation de voie synthétique en ouverture (synthetic aperture focussing technique SAFT) qui permet de focaliser le signal ultrasonore en tout point du milieu. En émission active, un seul élément est utilisé pour transmettre le signal US et toute la sonde est utilisée en réception. Puis, l'élément actif est changé pour parcourir les N éléments de la sonde. Cela conduit à focaliser $N \times N$ signaux ensemble. En émission passive, une seule réception est effectuée pour former l'image acoustique. La qualité d'image est donc bien inférieure à celle en émission/réception. Pour cela, différentes solutions de formation de voie ont été utilisées pour améliorer les images photoacoustiques.

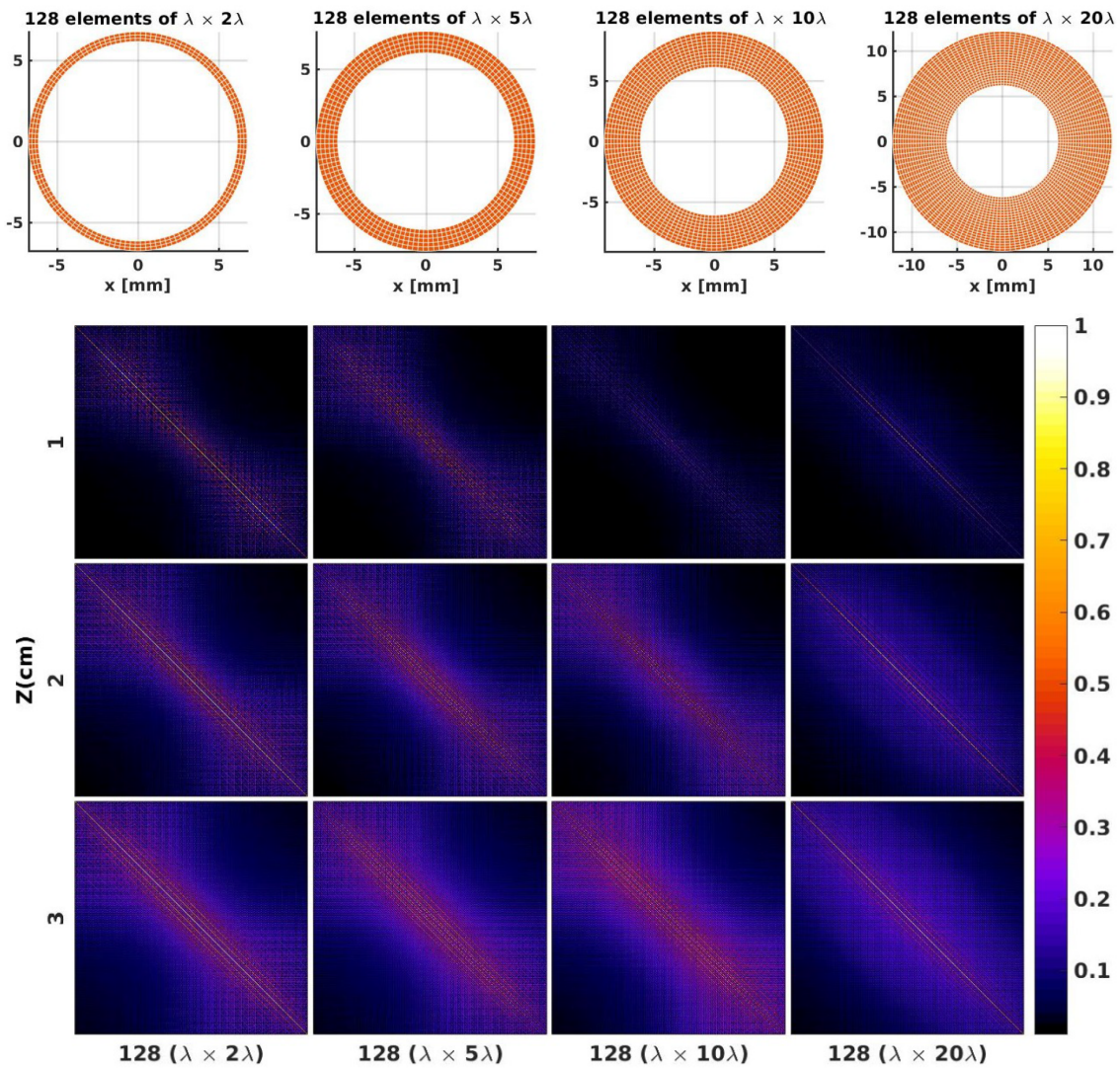


FIGURE 3.20 – Schéma de quatre implantations de sonde avec plusieurs hauteurs d'élément et les cartes d'interférences obtenues à trois profondeurs différentes.

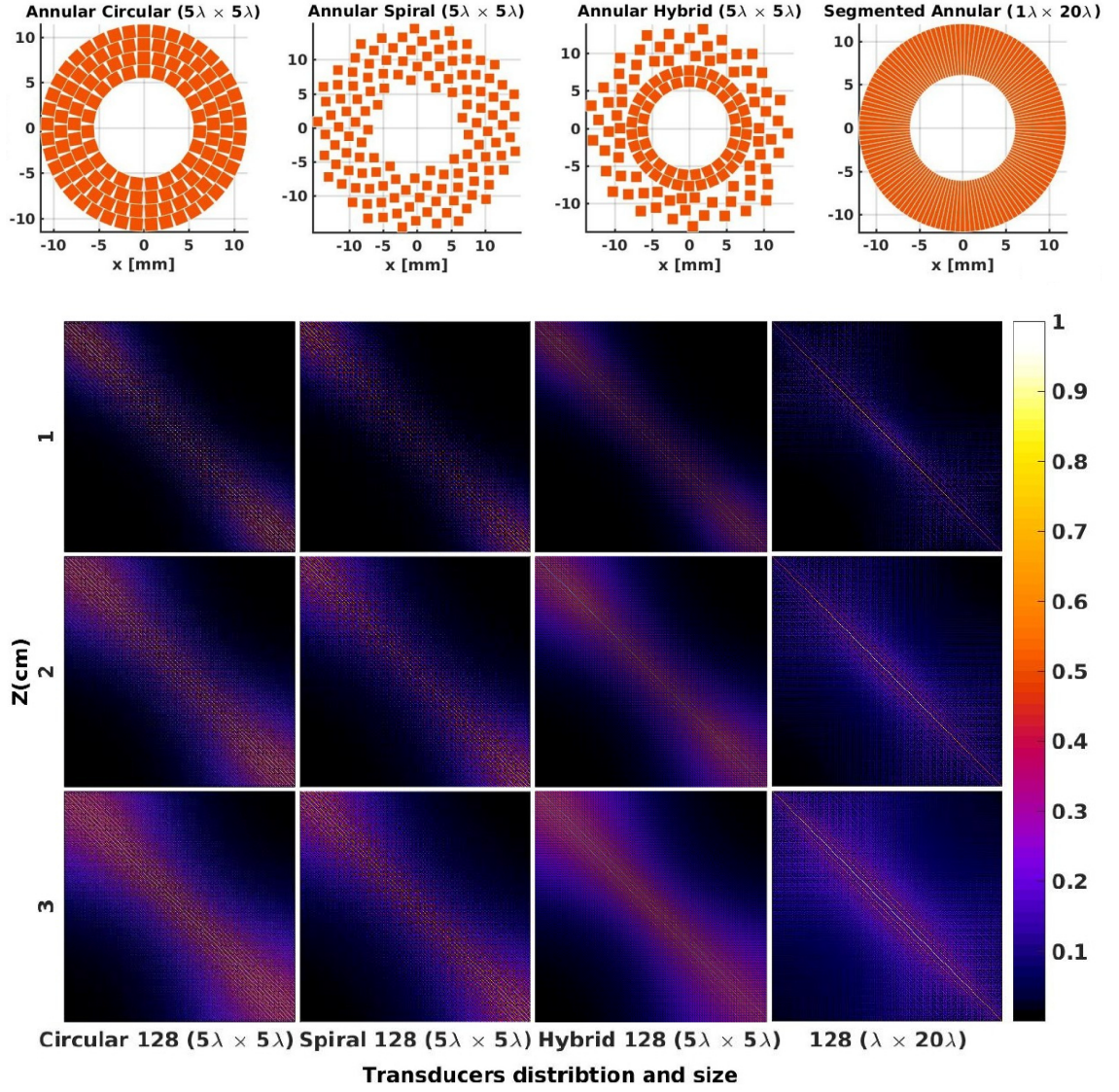


FIGURE 3.21 – Schéma de quatre implantations de sonde avec plusieurs placements des éléments et les cartes d'interférences obtenues à trois profondeurs différentes.

Géométrie	plan xy	128 ($\lambda \times 2\lambda$)	128 ($\lambda \times 5\lambda$)	128 ($\lambda \times 10\lambda$)	128 ($\lambda \times 20\lambda$)
MAE	1 cm	0.046	0.051	0.023	0.028
	2 cm	0.083	0.086	0.085	0.070
	3 cm	0.112	0.116	0.129	0.099
PSNR	1 cm	20.6	20.3	27.3	27.0
	2 cm	17.8	17.7	18.0	20.5
	3 cm	16.2	16.1	15.3	18.1

Géométrie	plan xy	Circular ($5\lambda \times 5\lambda$)	Spiral ($5\lambda \times 5\lambda$)	Hybrid ($5\lambda \times 5\lambda$)	Annular ($\lambda \times 20\lambda$)
MAE	1 cm	0.047	0.037	0.045	0.028
	2 cm	0.081	0.062	0.079	0.07
	3 cm	0.116	0.087	0.111	0.099
PSNR	1 cm	19.0	20.9	19.7	27.0
	2 cm	16.4	18.4	16.9	20.5
	3 cm	14.6	16.6	15.2	18.1

TABLEAU 3.5 – Évaluation quantitative de différentes implantations de sondes. La valeur en gras représente le cas le plus favorable au sens des critères quantitatifs présentés.

En repartant du formalisme précédent, la formation d'image active s'écrit :

$$\left\{ \begin{array}{l} I(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N W_j p_{ij}(\tau_i(\mathbf{r})) + \tau_j(\mathbf{r}) \\ \tau_i(\mathbf{r}) = \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i\|}{c} \\ \tau_j(\mathbf{r}) = \frac{\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j\|}{c} \end{array} \right. \quad (3.15)$$

avec p_{ij} la pression reçue par le $j^{\text{ème}}$ élément après la transmission du capteur i , W_j la pondération appliquée sur le $j^{\text{ème}}$ élément, τ_i le délai en transmission pour aller de la position du $i^{\text{ème}}$ élément $\mathbf{r}_i$ à la position $\mathbf{r}$ et τ_j le délai en réception pour aller de la position $\mathbf{r}$ au $j^{\text{ème}}$ élément situé à la position $\mathbf{r}_j$. Pour une réception passive, la boucle en i est supprimée et $\tau_i = 0$ et l'équation (3.6) est retrouvée. Ainsi, le même formalisme peut être utilisé pour les deux types de construction d'images.

Facteur de cohérence

Afin d'améliorer les reconstructions ultrasonore et photoacoustique, des stratégies adaptatives ont été utilisées à travers l'utilisation de facteurs de cohérence. Ces facteurs, initialement proposés par [Camacho *et al.*, 2009], permettent de remplacer l'apodisation via un facteur dépendant des données, d'où l'aspect adaptatif. Pour cela, il faut calculer le facteur de cohérence (Coherence factor, CF) en chaque pixel. En repartant de l'équation (3.15) :

$$CF = \frac{\left| \sum_{i=1}^N p_{ij}(\tau_i(\mathbf{r}) + \tau_j(\mathbf{r})) \right|^2}{\left| \sum_{i=1}^N p_{ij}(\tau_i(\mathbf{r}) + \tau_j(\mathbf{r}))^2 \right|} \quad (3.16)$$

Le facteur de cohérence varie dans l'intervalle $[0; 1]$ et correspond au ratio de la somme cohérente des signaux rétrodiffusés par celle de la somme incohérente. Ainsi, si tous les signaux sont égaux, le facteur de cohérence vaut 1. De la même façon, il est possible de travailler sur la phase des signaux ultrasonores et de définir le facteur de cohérence de phase (phase coherent factor, PCF). Celui-ci s'exprime par :

$$PCF = \max \left[0, 1 - \frac{\sigma_\phi}{\sigma_0} \right] \quad (3.17)$$

avec σ_0 la déviation standard d'une loi uniforme dans l'intervalle $(-\pi; \pi]$ et σ_ϕ défini par :

$$\sigma_\phi = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\phi_i - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \phi_i \right)^2} \quad (3.18)$$

et ϕ_i la phase de signal rétrodiffusé à la position $\mathbf{r}$. Tout comme le CF, le PCF peut varier entre 0 et 1.

Réponse impulsionnelle spatiale

En imagerie ultrasonore classique, où les sondes ont une géométrie linéaire, l'énergie déposée sur chaque pixel est homogène. Due à la géométrie annulaire de la sonde, cette énergie est hautement non linéaire dans le milieu et certaines régions sont plus illuminées que d'autres. Afin de compenser ce phénomène, la réponse impulsionnelle spatiale (spatial impulse response, SIR) de chaque pixel est calculée afin de générer une carte de dépôt d'énergie dans le milieu qui est compensé lors de la formation de voie. La formation d'image finale est similaire à la formulation proposée dans l'équation (3.15) sauf que l'apodisation est modifiée par :

$$W_i = W_i \times CF \times PCF \times SIR \quad (3.19)$$

Simulation

Afin de démontrer l'impact de la formation de voie en imagerie ultrasonore et photoacoustique, un milieu composé de diffuseurs ponctuels est généré puis simulé en imagerie active et passive. Les images obtenues sont proposées sur la Figure 3.22. L'apport des facteurs de cohérence (CF et PCF) permet de réduire, dans les deux types d'imagerie les lobes secondaires et de gagner en résolution. Cependant, et en particulier pour l'imagerie passive, l'amplitude des signaux est très différente sur le bord de l'image ou en fonction de la profondeur. Avec l'ajout du facteur lié à la SIR, les différents diffuseurs sont visibles dans toute l'image.

Validation expérimentale de la sonde

Précédemment, la sonde avait été simulée et évaluée sur des coupes verticales. Cependant, afin d'évaluer la performance de la sonde annulaire à une profondeur unique, une coupe à z constant a été simulée en imagerie photoacoustique. Un ensemble de 11×11 diffuseurs ponctuels a été placé à la profondeur $z = 20$ mm et imagé par la sonde annulaire définie précédemment. Le résultat de la reconstruction est visible sur la Figure 3.23. Il est possible de remarquer que les points au milieu de la sonde sont parfaitement reconstruits mais qu'à l'extérieur, ceux-ci ne sont pas visibles. Cela pourrait être un problème, mais au vu de la dimension de l'excitation optique, la sensibilité dans cette région centrale paraît acceptable dans un premier temps. Pour valider cette approche de façon expérimentale, il

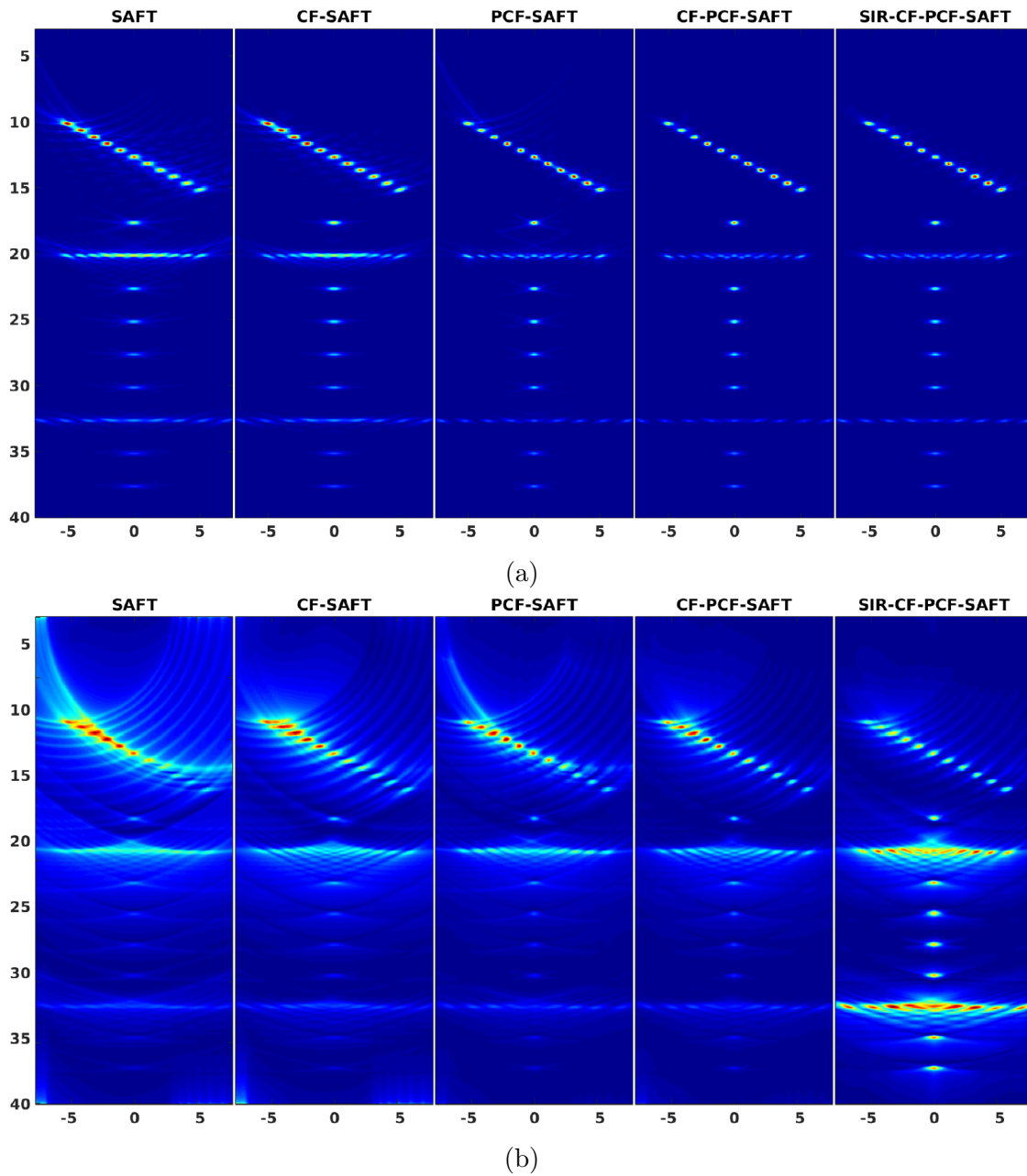


FIGURE 3.22 – Image B-mode d'un milieu constitué de diffuseurs ponctuels en (a) imagerie acoustique active et (b) imagerie photoacoustique. L'impact successif des différents facteurs d'apodisation sont visibles.

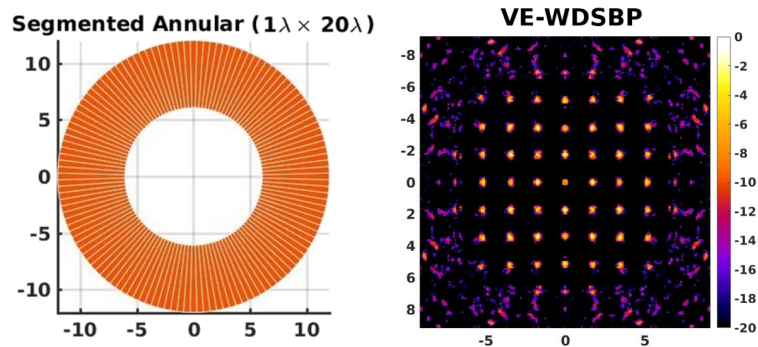


FIGURE 3.23 – Image photoacoustique à $z = 20\text{mm}$ d'un milieu constitué de diffuseurs ponctuels (simulation) obtenue avec la sonde annulaire. Il est possible de reconstruire l'ensemble des diffuseurs au centre de la sonde mais pas à l'extérieur.

aurait fallu avoir à disposition une sonde ultrasonore annulaire ou un élément unique. Pour effectuer une expérience de façon similaire, une sonde linéaire a été fixée sur une platine de rotation au dessus du milieu d'intérêt. Grâce à un support de sonde imprimé en 3D, la sonde n'a pas été centrée sur l'axe de rotation de la platine, mais légèrement décalée. Ainsi, lorsque la sonde tourne, les éléments vont décrire un cercle d'un rayon fixé par le support et donc définir, de façon artificielle, une sonde annulaire. Vu que l'ensemble du milieu est statique, les acquisitions photoacoustiques sont réalisées à chaque position pour avoir le signal élémentaire d'un capteur, puis reconstruire l'image finale après l'ensemble des acquisitions. Le milieu est un film plastique transparent sur lequel des points noirs ont été imprimés. Ces points, espacés de 1,3 mm, absorbent l'excitation optique et génèrent du signal photoacoustique. Une illustration du montage expérimental est présentée Figure 3.24 alors que le milieu d'étude et la reconstruction sont proposés sur la Figure 3.25. Malgré la présence d'un défaut d'alignement entre le film plastique et la sonde ultrasonore, la majorité des points noirs a été reconstruite ce qui valide l'ensemble de la chaîne de définition/traitement de la sonde annulaire.

3.3.4 Discussion

Les travaux menés durant la thèse de Mohammad Azizian sont allés d'aspects théoriques de l'imagerie ultrasonore/photoacoustique [Kalkhoran *et al.*, 2015] jusqu'au montage d'une expérimentation en salle photoacoustique pour valider les choix de la thèse. Malgré le léger défaut d'alignement visible sur la Figure 3.25, la sonde définie permet de faire de l'imagerie active/passive de façon efficace dans une zone d'intérêt en accord avec l'imagerie photoacoustique. Certains points n'ont pas été développés dans cette section mais pourraient aussi mériter d'y figurer comme l'ajout d'une lentille divergente devant la sonde ultrasonore, les tests effectués sur des sondes capacitatives, la méthodologie utilisée afin de simuler les images photoacoustiques...

3.4 Imagerie multispectrale photoacoustique

3.4.1 Contexte

L'imagerie photoacoustique multispectrale est le dernier point qui n'avait pas été abordé sur la plateforme expérimentale montée à Creatis. Rapidement testé durant la

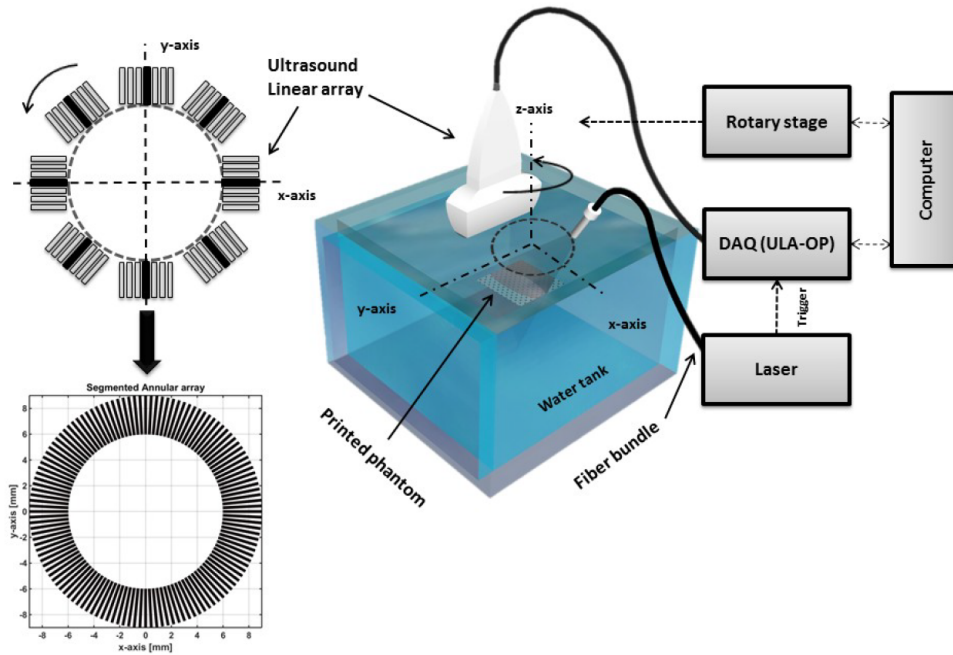


FIGURE 3.24 – Schéma du montage expérimental pour valider la définition d’une sonde annulaire pour de l’imagerie photoacoustique 3D.

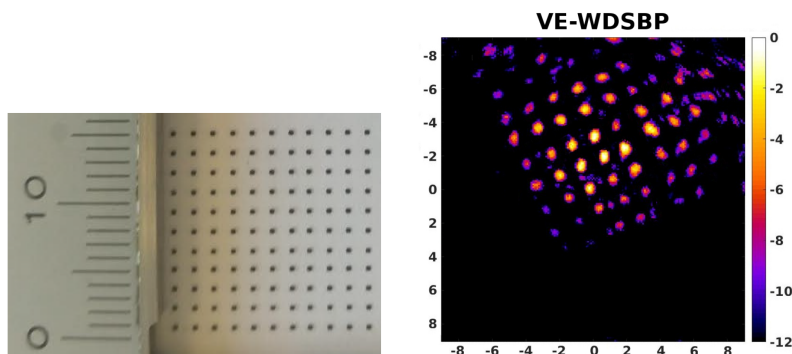


FIGURE 3.25 – (a) Photo du milieu imagé et (b) de la reconstruction d’une coupe du volume 3D à la profondeur $z = 40$ mm.

thèse de Maëva Vallet, ce point a nécessité une thèse entière pour travailler à la fois sur les aspects d’acquisition mais principalement sur le traitement du signal associé. En effet, les méthodes de la littérature, permettant le traitement des images photoacoustiques multispectrales, étaient simplement basées sur l’information spectrale de chaque pixel. Celle-ci est uniquement traitée dans la dimension des longueurs d’ondes sans jamais prendre en compte le voisinage spatial dans le milieu. C’est sur cette idée que la thèse d’Aneline Dolet a démarré, avec comme objectif de proposer une méthode de traitement à la fois spatiale et spectrale des images photoacoustiques. En effet, il n’existe pas ou peu de discontinuité brutales dans les milieux biologiques et le lien entre les pixels doit être exploité.

3.4.2 Discrimination de milieu

État de l’art

Pour commencer, il est nécessaire d’avoir un jeu de données $\mathbf{A}$, constitué de $N \times L$ mesures, avec N le nombre de pixels de l’image et L le nombre de longueurs d’ondes acquises. Une première grande famille de méthodes existe pour calculer, à partir de $\mathbf{A}$, les valeurs d’absorption et de diffusion du milieu imagé [Cox *et al.*, 2012, Li *et al.*, 2015]. Ces méthodes sont basées sur une modélisation complète de l’imagerie photoacoustique (dépôt de lumière, propagation optique, absorption, propagation ultrasonore) et sont extrêmement sensibles aux bruits de mesure ou aux hypothèses du modèle. De plus, ces méthodes sont souvent utilisées lors d’acquisition en tomographie, ce qui n’est pas le cas sur la plateforme photoacoustique développée au laboratoire. Ainsi, nous nous sommes concentrés sur des méthodes permettant uniquement de discriminer les milieux entre eux, sans revenir aux grandeurs optiques. Ainsi, trois méthodes se dégagent de la littérature. La première, la régression spectrale (spectral-fitting, SF) permet de calculer de façon matricielle la proximité de chaque pixel avec un certain nombre de spectre de référence, présent ou non dans l’image [Glatz *et al.*, 2011]. De façon similaire, il est possible de remplacer l’expression matricielle par une méthode des moindres carrés afin de calculer la distance entre le pixel d’étude et les spectres de référence [Jansen *et al.*, 2013]. Finalement, une dernière méthode existe, la corrélation intra-classe (ICC), qui calcule une relation linéaire entre le spectre du pixel d’étude et les spectres de référence. De plus, afin de rendre robuste ce calcul, un moyennage spatial est réalisé sur le pixel en cours d’étude [Wang *et al.*, 2009, Mallidi *et al.*, 2009].

Malgré le fait que cette dernière méthode prenne en compte un voisinage spatial dans le calcul, les performances ne sont pas très différentes des autres stratégies. En effet, dans toutes ces méthodes, il est nécessaire de connaître à l’avance les spectres de référence, spectres qui sont sensibles à l’ensemble des paramètres expérimentaux : illumination, détecteurs ultrasons, formation d’images... Pour toutes ces raisons, nous avons démarré l’étude d’une méthode de discrimination non supervisée spatio-spectrale pour l’imagerie photoacoustique. Cette méthode, issue d’autres travaux du laboratoire en imagerie par résonance magnétique [Mure *et al.*, 2015], a été valorisée durant la thèse d’Aneline Dolet [Dolet *et al.*, 2018].

Filtrage moyen spatio-spectral (spatio-spectral mean-shift SSM-S)

Pré-traitement

Deux pré-traitements ont été mis en place dans la méthode développée. Premièrement, le signal photoacoustique n’est pas de la même intensité dans toute l’image et du speckle est présent. Les zones où le signal est très faible doivent donc être supprimées lors de

l'analyse afin de ne pas les discriminer. Pour cela, le fond de l'image est automatiquement supprimé par un seuillage lié au gradient d'un filtre de Sobel. Le seuil est choisi avec :

$$Th_{Sobel} = 2 * \sqrt{\bar{G}} \quad (3.20)$$

avec $\bar{G}$ la moyenne de l'amplitude du gradient de Sobel [Pratt, 1978].

Le deuxième pré-traitement est optionnel. En effet, en fonction de l'objectif de discrimination, deux solutions existent : regrouper des milieux de concentrations différentes comme un unique milieu ou différencier des milieux ayant des concentrations différentes. Pour cela, les données d'entrée $\mathbf{A}$ sont modifiées en intégrant la réponse du signal photoacoustique de chaque pixel le long des longueurs d'ondes. Ceci est formulé par :

$$A_i^* = \frac{\sum_{i=1}^L A_i}{\sum_{i=1}^L A_i} \quad (3.21)$$

avec A_i la valeur du signal photoacoustique à la longueur d'onde λ_i et L le nombre de longueur d'onde du jeu de données. Grâce à ce traitement, chaque profil multispectral est compris dans l'intervalle $[0; 1]$ et n'est plus sensible à la concentration constituant le milieu.

Développement mathématique

Pour réaliser la discrimination, les différents pixels de l'image doivent être regroupés entre eux, en utilisant à la fois des critères spatiaux (distance) et spectraux (des longueurs d'onde). Ainsi, un algorithme de filtrage moyen spatio-spectral (spatio-spectral mean-shift SSM-S) a été proposé pour discriminer les différents milieux constituant l'image. Pour cela, chaque pixel est défini par :

$$\mathbf{x}_i = [\mathbf{s}_i \ \mathbf{A}_i] \in \mathbf{X} \quad \text{avec} \quad \begin{array}{l} \mathbf{s}_i \in \mathbb{R}^S, \text{ la position spatiale} \\ \mathbf{A}_i \in \mathbb{R}^L, \text{ le profil spectral} \\ i \in [1; N], \text{ l'indice du pixel} \end{array} \quad (3.22)$$

Par la suite, un schéma itératif est mis en place pour regrouper des pixels jugés comme proches. Pour cela, deux paramètres sont définis : R_S et R_λ . Le paramètre R_S permet de définir si deux pixels $\mathbf{x}_i$ et $\mathbf{x}_j$ sont proche spatialement via l'équation :

$$\frac{1}{R_S^2} (\mathbf{s}_i - \mathbf{s}_j)^T (\mathbf{s}_i - \mathbf{s}_j) \leq 1 \quad (3.23)$$

De façon similaire, le paramètre R_L définit la proximité spectrale de deux pixels :

$$\frac{1}{R_\lambda} \|\mathbf{A}_i - \mathbf{A}_j\|_\infty \leq 1 \quad (3.24)$$

La Figure 3.26 illustre le rôle de ces deux critères d'un point de vue spatial et spectral.

Le schéma itératif pour l'algorithme de discrimination peut alors s'écrire entre les

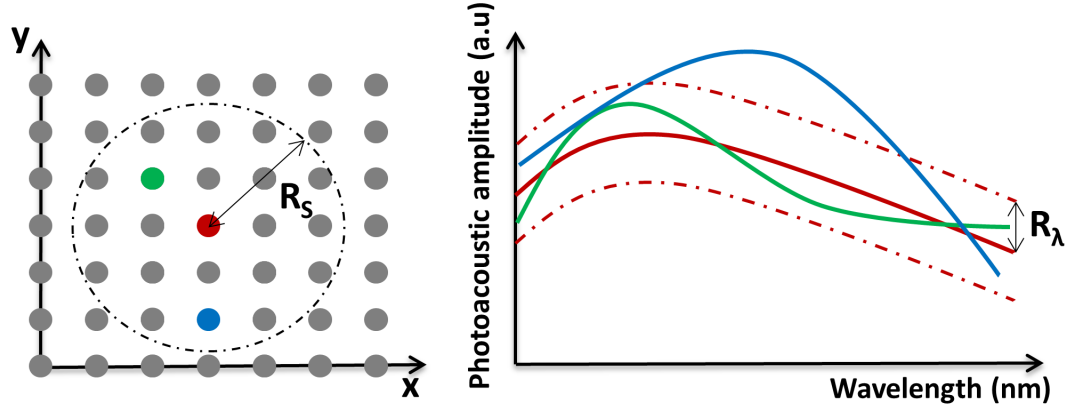


FIGURE 3.26 – Principe de l'algorithme de filtrage moyen spatio-spectral avec la contrainte (gauche) spatiale et (droite) spectrale. Le pixel rouge respecte la contrainte spatiale avec les pixels bleu et vert. Cependant, l'analyse spectrale montre qu'il n'est proche qu'avec le pixel vert. Ainsi, seulement le pixel rouge et le pixel vert sont regroupés.

instants $[t + 1]$ et $[t]$:

$$\mathbf{x}_i^{[t+1]} = \frac{\sum_{j=1}^N g_s(\mathbf{s}_i^{[t]}; \mathbf{s}_j^{[t]}) \cdot g_\lambda(\mathbf{A}_i^{[t]}; \mathbf{A}_j^{[t]}) \cdot \mathbf{x}_j^{[t]}}{\sum_{j=1}^N g_s(\mathbf{s}_i^{[t]}; \mathbf{s}_j^{[t]}) \cdot g_\lambda(\mathbf{A}_i^{[t]}; \mathbf{A}_j^{[t]})} \quad (3.25)$$

$g_s(\mathbf{s}_i^{[t]}; \mathbf{s}_j^{[t]}) = 1$ si l'équation (3.23) est vérifiée, 0 sinon
 $g_\lambda(\mathbf{A}_i^{[t]}; \mathbf{A}_j^{[t]}) = 1$ si l'équation (3.24) est vérifiée, 0 sinon

Cette étape est répétée itérativement pour tous les pixels $\mathbf{x}_i$ de la région imagée $\mathbf{X}$ jusqu'à convergence de l'algorithme, soit la stabilisation des diverses caractéristiques lors de l'opération de filtrage. En effet, à chaque itération, le déplacement de chaque pixel est actualisé jusqu'à ce que les déplacements soient inférieurs à un seuil prédéfini. A la fin de l'algorithme, de nombreuses classes sont obtenues et regroupent l'ensemble des pixels ayant une proximité à la fois spatiale et spectrale. En fonction de la valeur de R_s et R_λ , une distance plus ou moins importante est autorisée sur ces deux critères.

Une fois le filtrage terminé, il est nécessaire de réduire le nombre de classes. En effet, l'évolution spectrale peut être, pour deux pixels appartenant au même milieu, éloignée suite à des problèmes d'illumination, de formation de voie... Pour cela, il est décidé de ne garder que les k classes les plus grandes en terme de pixels. Ainsi, sur ces N pixels initiaux, P sont labellisés et $N - P$ ne le sont pas. Ainsi, en définissant les ensembles $\mathbf{Y} = \{\mathbf{y}_i\}_{i=[1;P]}$ et $\mathbf{Z} = \{\mathbf{z}_j\}_{j=[1;N-P]}$, les labels sont définis par :

$$\begin{cases} \mathbf{y}_i = [\mathbf{s}_i ; p_i] \\ \mathbf{z}_j = [\mathbf{s}_j ; p_j = 0] \end{cases} \quad (3.26)$$

avec $p_i \in \mathbb{R}$ le label du pixel $\mathbf{x}_i$. Afin de labelliser chaque $\mathbf{z}_j$, un critère purement spatial

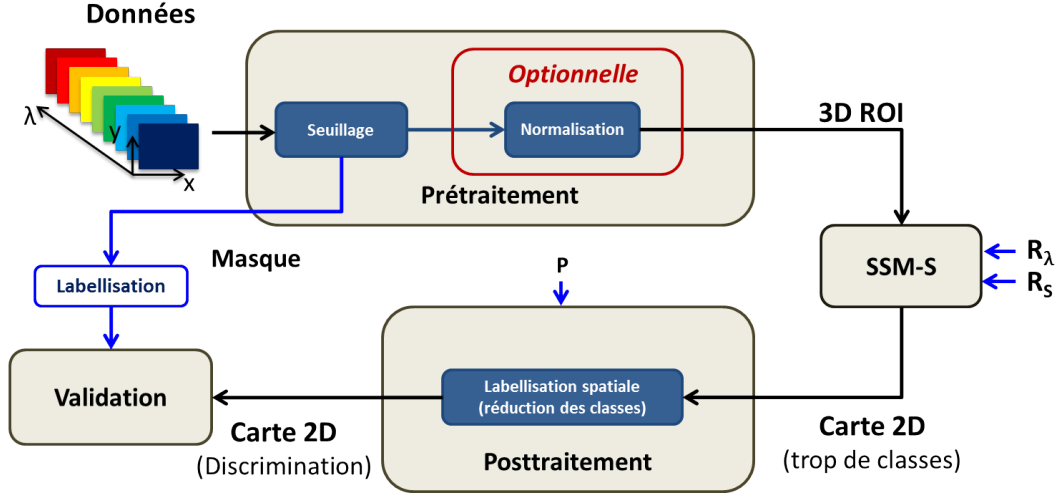


FIGURE 3.27 – Illustration de la méthode de filtrage moyen spatio-spectral (SSM-S) pour des données PA multispectrales. La partie de normalisation est optionnelle en fonction de la sortie attendue de l’algorithme.

est utilisé pour lui associer un label p_i . Pour cela, la distance euclidienne est utilisée :

$$i^*|_j = \underset{i=[1;P]}{\operatorname{argmin}} \| \mathbf{s}_j - \mathbf{s}_i \| \quad (3.27)$$

alors $p_j = p_{i^*}$

Cette dernière étape permet de réduire le nombre de classes tout en gardant les plus représentatives. En changeant le nombre de classes à garder k et en utilisant l’étape de pré-traitement normalisant les signaux dans la direction spectrale, les milieux de concentration différente sont regroupés dans un unique milieu.

Résultat

Les images utilisées ici proviennent d’une collaboration avec une équipe d’imagerie photoacoustique de Macau (Chine). Il s’agit d’une plateforme d’acquisition multispectrale photoacoustique en tomographie, ce qui permet d’obtenir des images présentant une texture très lisse comparée aux images présentées précédemment où le speckle est très présent. Les détails de la plateforme peuvent être trouvés dans [Li *et al.*, 2015]. Le fantôme utilisé est constitué d’un cylindre de PVA (4.5 cm de diamètre) dans lequel sont placés les milieux d’étude. Premièrement, deux morceaux de foie ont été insérés : un frais et un ayant été laissé 12 heures à l’air libre (Figure 3.28.a). Deuxièmement, trois inclusions ont aussi été placées : une inclusion d’encre de Chine noire, une inclusion de sang, et une dernière contenant le même sang mais dilué (Figure 3.28.c). Par la suite, le premier milieu a été imagé dans l’intervalle [700;900] nm par pas de 25 nm alors que le second a été imagé entre [700;910] nm par pas de 30 nm. Ces deux milieux biologiques ont été entièrement acquis à Macau suivant les règles d’éthique en vigueur en Chine .

Afin d’évaluer la précision de l’algorithme SSM-S, deux critères quantitatifs ont été définis : le critère de Dice [Dice, 1945] (Dice similarity coefficient DSC) et le pourcentage de pixels bien classifiés (well-clustered pixels WCP). Ce dernier correspond au nombre de pixels correctement labellisés après l’étape de post-traitement. Ainsi, les pixels ayant été associés au fond de l’image sont considérés comme corrects alors qu’ils ne le sont pas avec le critère de Dice. Pour cette raison, le DSC est toujours inférieur ou égal au WCP.

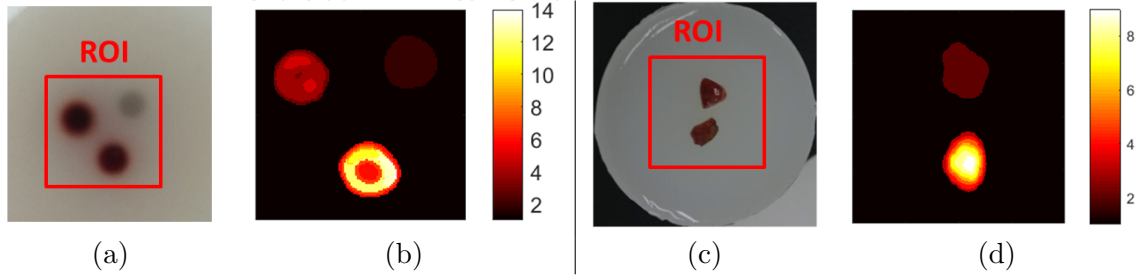


FIGURE 3.28 – Photo du fantôme contenant (a) du foie et (c) du sang et de l’encre de Chine. Les cartes 2D obtenues après le filtrage moyen spatio-spectral sont proposés en (b, d).

L’objectif de la méthode étant d’évaluer la possible discrimination entre les milieux, la considération du fond de l’image n’est pas forcément d’intérêt car elle peut représenter des zones de très faibles amplitudes qui ne sont pas intéressantes à discriminer.

Le jeu de données contenant du sang peut être utilisé avec ou sans le pré-traitement afin de discriminer les inclusions de sang comme un milieu unique ou non. Les résultats en sortie du SSM-S et avant le post-traitement sont présentés sur la Figure 3.28.b et d. Par la suite, deux méthodes de la littérature (présentées précédemment), la régression spectrale (SF) et la corrélation intra-classe (ICC), sont aussi utilisées sur les jeux de données. Les cartes 2D sont présentées sur la Figure 3.29 et les valeurs quantitatives dans le Tableau 3.6.

TABLEAU 3.6 – Performance quantitative de la discrimination des milieux en utilisant la régression spectrale (SF) [Glatz *et al.*, 2011], la corrélation intra-classe (ICC) [Wang *et al.*, 2009, Mallidi *et al.*, 2009], et filtrage moyen spatio-spectral (SSM-S), en utilisant deux critères : le pourcentage de pixels bien classifiés (WCP) et du coefficient de Dice (DSC).

Donnée	Discrimination	WCP (%)			DSC (%)		
		SF	ICC	SSM-S	SF	ICC	SSM-S
Foie	Frais ou non	95	76	100	91	63	87
Sang et encre	Non (avec pré-traitement)	86	87	98	86	87	98
	Concentration	77	34	99	77	34	97

Une étude plus poussée des résultats est présentée dans l’article [Dolet *et al.*, 2018], en particulier sur l’impact des paramètres R_S et R_λ et les différents résultats intermédiaires obtenus avec cet algorithme. La conclusion générale de cette partie a été de démontrer que l’utilisation d’un voisinage à la fois spatial et spectral était d’intérêt pour le traitement des images photoacoustiques. En particulier, le paramètre R_S utilisé permet de travailler sur l’ensemble des pixels de l’image ce qui permet d’associer des zones complètement disjointes de l’image.

3.4.3 Quantification de milieu

Cette partie de la thèse d’Aneline Dolet vise à aller plus loin que la discrimination des milieux et à quantifier ceux-ci. Actuellement, ces travaux sont en train d’être validés sur un ensemble de jeux de données issu de la plateforme de Creatis, des images acquises à Macau mais aussi d’images acquises sur une plateforme animale et un système pré-clinique, le VevoLazr¹. Cet appareil permet en particulier de mesurer la concentration

1. <https://www.visualsonics.com/product/imaging-systems/vevo-lazr>

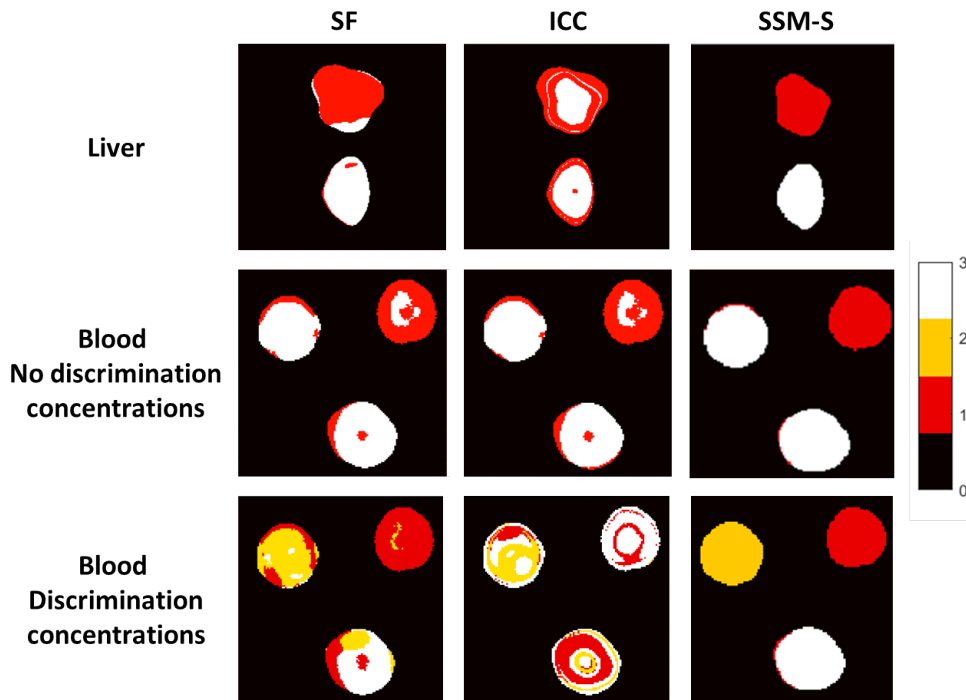


FIGURE 3.29 – Cartes de discrimination obtenues pour le foie, et le sang (avec ou sans discrimination des concentrations). Les valeurs quantitatives du DSC et de WCP correspondant à chaque méthode sont proposées dans le Tableau 3.6.

d’oxygène dans le sang. Les méthodes développées dans ce travail sont issues du domaine de l’imagerie radar hyperspectrale. En effet, ces données sont très proches de celles utilisées en photoacoustique, à la différence que le nombre de longueurs d’ondes en photoacoustique est bien inférieur à celui de l’imagerie radar. Des premiers résultats peuvent être trouvés dans [Dolet *et al.*, 2017], mais vu leurs aspects très préliminaires, ils ne sont pas plus développés ici.

3.5 Conclusions et perspectives

En conclusion, l’activité autour de l’imagerie photoacoustique que j’ai menée à Creatis s’est étendu du développement même de la plateforme d’imagerie (thèse de Maëva Vallet) jusqu’aux traitements avancés du signal associé (thèse d’Aneline Dolet), en passant par le développement d’instrumentation spécifique à ce type d’imagerie (thèse Mohammad Azizian). Ainsi, j’ai développé à travers ce projet de recherche diverses compétences en système d’imagerie multi-modale, en formation de voie ultrasonore, en développement d’instrumentation et en traitement du signal et des images. Bien qu’actuellement une diminution de l’activité de recherche en imagerie photoacoustique soit présente (absence de financement de recherche, fin des thèses actuelles, équipement à moderniser...), la plateforme reste une vitrine locale et nationale pour de l’imagerie avancée en photoacoustique. De plus, sa flexibilité permet de répondre à des besoins très ponctuels qui pourraient apparaître. Ainsi, il est à noter que la montée en compétences sur cette plateforme me permet à l’heure actuelle de travailler avec une équipe de Rennes sur l’imagerie de complexes de nanoparticules photothermiques. Ainsi, mes compétences en imagerie photoacoustique sont capitales pour évaluer la réponse de ce complexe et réfléchir à la possibilité d’une

utilisation conjointe en traitement thérapeutique et en bio-imagerie.

Les perspectives des travaux en photoacoustique sont liées aux financements qui pourraient être obtenus dans le cadre de nouvelles thématiques. Elles sont développées plus loin dans le projet recherche que je prévois de mener dans les années à venir.

Méthode avancée en imagerie ultrasonore ultrarapide

4.1 Contexte

Depuis le début de années 2000, une véritable révolution a eu lieu dans l'imagerie échographique : l'imagerie ultrasonore dite **ultrarapide**. Elle est issue d'un changement profond de la façon dont les images échographiques sont acquises et fabriquées. En effet, jusqu'à cette époque, une imagerie échographique était réalisée en répétant les actions suivantes : (1) des éléments de la sonde sont sélectionnés et focalisent le signal à une profondeur, (2) ces mêmes éléments réceptionnent les signaux radio-fréquences (RF) rétro-diffusés par le milieu, (3) une formation de voie est utilisée pour fabriquer une ligne RF, (4) la ligne suivante est réalisée en modifiant les éléments utilisés. Ainsi, en prenant compte de la profondeur maximale de l'image z , la vitesse de propagation des ultrasons c et le nombre de lignes N_{line} de l'image, la cadence maximale d'une image échographique standard est :

$$fps = \frac{1}{N_{line}} \frac{c}{2z} \quad (4.1)$$

avec fps le nombre d'image par seconde. Ainsi, pour une imagerie cardiaque d'une profondeur typique de 15 cm, réalisée avec 96 lignes et une vitesse de propagation de 1540 m.s⁻¹, une cadence de 50 images/seconde est obtenue (en négligeant les temps de traitement). Cette cadence est suffisante pour apprécier le mouvement et la structure globale du cœur mais est limitée pour observer des micro-mouvements au cours du cycle cardiaque. Ainsi, plutôt que de réaliser N_{line} événements de transmission (TX) / réception (RX), une stratégie basée sur les ondes planes (plane wave PW) est apparue [Montaldo *et al.*, 2009]. Ainsi, tous les éléments de la sonde sont utilisés en TX / RX et les différentes lignes sont fabriquées ensuite en post-traitement. On parle d'onde plane car les signaux transmis ne sont pas focalisés et un front d'onde plan est émis par la sonde. Cependant, il n'est pas possible en utilisant uniquement un front d'onde plan d'obtenir une qualité d'image équivalente à celle obtenue en imagerie focalisée standard. Pour cela, [Montaldo *et al.*, 2009] ont montré

qu'en dépointant le front d'onde plan, de nouvelles réalisations de l'image étaient obtenues et que la sommation cohérente de celles-ci permettait de revenir à une qualité proche de celle de référence : on parle d'imagerie cohérente par composition d'ondes planes (steered plan wave SPW). En définissant M le nombre d'ondes planes émises, la cadence d'image devient alors :

$$fps = \frac{1}{M} \frac{c}{2z} \quad (4.2)$$

Ainsi, dans le cas précédent et pour une unique onde plane, une cadence de 5000 images/seconde est obtenue. Cette cadence est réduite en augmentant le nombre d'ondes planes mais reste toujours supérieur à celle de l'imagerie standard. Ainsi, un compromis est à trouver entre le nombre de TX/RX à effectuer et la cadence d'image recherchée. Cependant, la formation de voie utilisée pour créer l'image ultrasonore impactera aussi la qualité de l'image et est aussi à prendre en compte dans cette problématique. Ainsi, dans ce chapitre, je vais me concentrer sur des méthodes avancées de formation d'image ultrasonore toutes appliquées à l'imagerie ultrarapide par SPW. Ainsi, je présente plusieurs formateurs de voies qui sont validés sur des images issues du premier challenge en imagerie ultrasonore (challenge PICMUS) et en imagerie passive de la cavitation. Une partie de ces travaux a été effectuée par moi-même dans le cadre de ce challenge et le reste des travaux a été effectué par deux doctorants travaillant sur l'imagerie de la cavitation.

4.2 Formation d'image avancée en imagerie ultrasonore

4.2.1 Rappel en imagerie par onde plane

En considérant une sonde linéaire constituée de N éléments et la transmission de M ondes planes, $p_{n,m}(t)$ signaux bruts sont reçus par la sonde. Afin de former chaque pixel r de l'image à la position $\mathbf{x}$, il est nécessaire de retarder l'ensemble des signaux et de les sommer (Delay-and-sum, DAS) :

$$r(\mathbf{x}) = \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N a_{n,m} p_{n,m}(\tau_{TX,m}(\mathbf{x}) + \tau_{RX,n}(\mathbf{x})) = \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N a_{n,m} q_{n,m}(\mathbf{x}) \quad (4.3)$$

avec $\tau_{TX,m}(\mathbf{x})$ et $\tau_{RX,n}(\mathbf{x})$ les retards à prendre en compte pour la transmission et la réception de l'onde ultrasonore, $q_{n,m}(\mathbf{x})$ les signaux rephasés à la position $\mathbf{x}$ et $a_{n,m}$ l'apodisation utilisée en réception. Ces temps de vol dépendent de l'angle de l'onde plane transmise θ_m et de la position de l'élément considérée $\mathbf{x}_n$. En 2D, cela s'écrit :

$$\begin{cases} \tau_{TX,m}(\mathbf{x}) &= \frac{1}{c} [x \sin(\theta_m) + z \cos(\theta_m)], \text{ avec } \mathbf{x} = (x; z) \\ \tau_{RX,n}(\mathbf{x}) &= \frac{1}{c} \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_n\| \end{cases} \quad (4.4)$$

A partir de cette formulation, il est possible d'intervenir sur le facteur d'apodisation pour modifier la résolution et le contraste de l'image finale. Dans la suite, deux méthodes de formation de voie adaptative, dont les valeurs $a_{n,m}$ dépendent des données elles-mêmes, sont proposées.

4.2.2 Formation de voie à variance minimum pondérée

Parmi les méthodes adaptatives, les approches de formation de voie à variance minimum (minimum variance, MV) ont permis d'améliorer à la fois la résolution et le contraste

des images ultrasonores [Holm *et al.*, 2009]. En repartant du formalisme précédent et des signaux rephasés, il est possible de rapidement décrire le modèle de MV pour chaque pixel $\mathbf{x}$ de l'image :

$$\mathbf{Q}_m(\mathbf{x}) = [q_{1,m}(\mathbf{x}), q_{2,m}(\mathbf{x}), \dots, q_{n,m}(\mathbf{x})]^T \quad (4.5)$$

avec $(.)^T$ la transposition de matrice. L'objectif du MV est d'obtenir les poids de Capon $\mathbf{w}$ qui optimisent la sortie de la sommation du DAS :

$$z_m(\mathbf{x}) = \mathbf{w}^H \mathbf{Q}_m(\mathbf{x}) \quad (4.6)$$

avec $(.)^H$ la transposition/conjugaison de matrice. Le paramètre $\mathbf{w}$ est obtenu avec le problème d'optimisation suivant :

$$\begin{cases} \underset{\mathbf{w}}{\text{minimize}} E[z_m(\mathbf{x})^2] = \underset{\mathbf{w}}{\text{minimize}} \mathbf{w}^H \mathbf{R} \mathbf{w} \\ \text{subject to } \mathbf{w}^H \mathbf{d} = 1 \end{cases}, \quad (4.7)$$

avec $E[.]$ l'espérance de la sortie, $\mathbf{d}$ le vecteur unitaire et $\mathbf{R}$ la matrice de covariance. Cependant, l'estimation directe de $\mathbf{R}$ est impossible et il est nécessaire de considérer des sous-ouvertures de dimension L afin de moyenner $N - L + 1$ réalisations différentes. Cela permet de créer une matrice de covariance non-singulière $\hat{\mathbf{R}}$:

$$\hat{\mathbf{R}} = \frac{1}{N - L + 1} \sum_{u=1}^{N-L+1} \mathbf{Q}_m^u(\mathbf{x}) \mathbf{Q}_m^u(\mathbf{x})^H, \quad (4.8)$$

avec $\mathbf{Q}_m^u(k) = [q_{u,m}(k), \dots, q_{u+L-1,m}(k)]^T$ la $u^{\text{ième}}$ sous-ouverture. Il est aussi possible d'ajouter de charger la diagonale (diagonal loading) afin de rendre inversible la matrice $\hat{\mathbf{R}}$. Finalement, il est possible de calculer les poids optimaux puis la sortie du MV :

$$\hat{\mathbf{w}} = \frac{\hat{\mathbf{R}}^{-1} \mathbf{d}}{\mathbf{d}^{-1} \hat{\mathbf{R}}^{-1} \mathbf{d}}. \quad (4.9)$$

$$\hat{z}_m(\mathbf{x}) = \frac{1}{N - L + 1} \hat{\mathbf{w}}^H \sum_{u=1}^{N-L+1} \mathbf{Q}_m^u(\mathbf{x}). \quad (4.10)$$

Dans le cadre de la formation de voie à variance minimum pondérée (weighted minimum variance, wMV), j'ai couplé la formation par MV avec les facteurs de cohérence proposés en imagerie photoacoustique [Varray *et al.*, 2016]. Pour chaque pixel de l'image et à chaque onde plane, l'apodisation est modifiée par le poids de Capon et les facteurs de cohérence. La formation finale de l'image s'écrit alors :

$$r_{wMV}(\mathbf{x}) = \sum_{m=1}^M CF_m(\mathbf{x}) \cdot PCF_m(\mathbf{x}) \cdot \hat{z}_m(\mathbf{x}) \quad (4.11)$$

4.2.3 Formation d'image en utilisant la puissance $p^{\text{ième}}$ des signaux ultrasonores (pDAS)

L'objectif des méthodes adaptatives est d'optimiser l'apodisation des signaux bruts afin d'améliorer la résolution et le contraste. Pour cela, une nouvelle méthode issue du domaine de l'imagerie radar a été utilisée en imagerie ultrasonore [Matrone *et al.*, 2015]. Elle repose sur l'utilisation du produit croisé des signaux bruts. Afin de rester dans une échelle linéaire, la racine carrée des signaux est appliquée avant le produit. Ainsi, partant

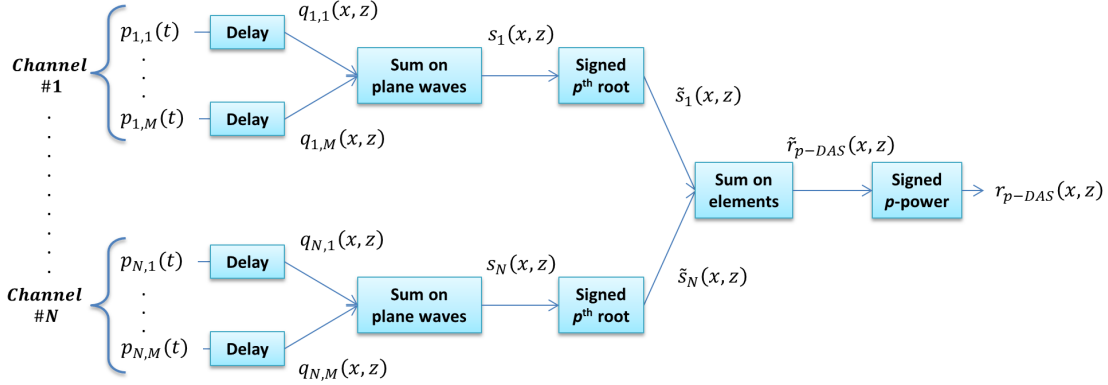


FIGURE 4.1 – Schéma du formateur de voie par pDAS. Après sommation dans la direction des ondes planes, la racine signée $p^{\text{ième}}$ est appliquée suivie par la sommation finale des signaux et le retour dans la domaine d’amplitude de départ.

de ce constat, j’ai proposé de changer l’utilisation de la racine carrée par la racine $p^{\text{ième}}$. Pour cela, la formulation mathématique a été légèrement modifiée. Maxime Polichetti, dans sa thèse, a proposé un nouveau formateur de voie appelé pDAS. Il a aussi démontré que le résultat obtenu pour $p = 2$ était équivalent à la formulation proposée dans [Matrone et al., 2015]. Pour cela, en repartant de l’équation (4.3), il est d’abord nécessaire de réaliser la sommation suivant la direction des ondes planes et de supprimer l’apodisation :

$$r(\mathbf{x}) = \sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^M a_{n,m}(\mathbf{x}) q_{n,m}(\mathbf{x}) = \sum_{n=1}^N s_n(\mathbf{x}) \quad (4.12)$$

Par la suite, les signaux $s(x, z)$ sont modifiés avec la racine $p^{\text{ième}}$:

$$\tilde{s}_n(\mathbf{x}) = \text{sign}(s_n(\mathbf{x})) \cdot |s_n(\mathbf{x})|^{\frac{1}{p}} \quad (4.13)$$

avec p un nombre positif réel. Une première estimation du pixel est alors obtenue puis ramenée dans le domaine initial :

$$\tilde{r}(\mathbf{x}) = \sum_{n=1}^N \tilde{s}_n(\mathbf{x}) \quad (4.14)$$

$$r_{pDAS}(\mathbf{x}) = \text{sign}(\tilde{r}(\mathbf{x})) \cdot |\tilde{r}(\mathbf{x})|^p \quad (4.15)$$

Une représentation schématique du pDAS est présentée sur la Figure 4.1 et le détail de l’algorithme complet a été publié dans [Polichetti et al., 2018].

4.3 Challenge PICMUS

4.3.1 Description du challenge

Lors de la conférence IEEE International Ultrasonics Symposium 2016 à Tours a eu lieu le premier challenge de la conférence en formation d’images US par ondes planes. En effet, de nombreux relecteurs et contributeurs de la communauté ont observé la difficulté, lorsqu’un nouveau formateur de voie était proposé, de le valider de façon honnête, en particulier en le comparant à d’autres méthodes et sur des données similaires. Cependant,

personne n'est expert dans toutes les méthodes de formation de voies et il n'est pas envisageable de programmer l'ensemble de la littérature pour valider sa propre approche. Ainsi, les organisateurs du challenge ont proposé une plateforme web calculant différents critères (résolution, contraste, statistique de l'image) sur des données mises à disposition (simulation, *in vitro*, et *in vivo*). Ainsi, tous les participants du challenge pouvaient télécharger, traiter puis déposer leurs images pour avoir le résultat de leur méthode et leur classement sur la page web. Les jeux de données étaient basés sur la transmission de 75 ondes planes. Les participants pouvaient ensuite concourir dans quatre catégories : utilisation d'une seule onde plane, de 11 ondes planes, des 75 ondes planes, et d'un nombre arbitraire d'ondes planes (avec un facteur pénalisant l'augmentation de ce nombre).

4.3.2 Résultats

Sur la plateforme, l'ensemble des images a été traité et les résultats obtenus pour une unique onde plane sont proposés sur la Figure 4.2. Il est possible d'afficher les résultats similaires pour les autres catégories. En terme de formateur de voie, un DAS standard a été utilisé ainsi que les méthodes avancées de wMV et du pDAS (pour $p = 2$ et $p = 3$). Les statistiques obtenues sur la résolution, le CR et le CNR sont présentées sur la Figure 4.3. Il est possible d'observer différents effets entre les méthodes de formation de voie. Par exemple, la méthode de wMV diminue la dynamique de l'image en fonction de la profondeur mais présente une résolution latérale bien meilleure que les autres approches. Les méthodes pDAS, quant à elles, ont un effet de distorsion des niveaux de gris et le fond de l'image devient très noir en comparaison avec les autres méthodes. Les points blancs très saillants sont quant à eux conservés avec cette méthode. Il faut donc en privilégier une par rapport à l'autre en fonction de l'objectif recherché (résolution, visualisation de petits objets très échogènes...).

4.4 Imagerie de la cavitation

4.4.1 Contexte

Dans le cadre du LabEx CeLyA (Centre Lyonnais d'Acoustique), le financement de projet de recherche co-encadré par deux laboratoires membres était incité. Dans ce contexte, j'ai pu co-superviser deux étudiants, Paul Boulos et Maxime Polichetti, sur des thématiques proches de celle du laboratoire LabTau, participant à l'encadrement. Ainsi, des problématiques de recherche autour de la localisation spatio-temporelle de la cavitation ultrasonore ont été développées. La thèse de Paul Boulos a principalement visé à adapter les systèmes d'acquisition à la plateforme de thérapie développée par le LabTau (thèse CeLyA d'Adrien Poizat, encadrement LabTau-Creatis) et à proposer un premier algorithme de mesure de la localisation de la cavitation. Par la suite, Maxime Polichetti a travaillé sur l'amélioration de cette cartographie en vue de pouvoir détecter des sources multiples. En effet, la cavitation est un phénomène extrêmement chaotique, aléatoire, et non linéaire qui correspond à l'oscillation ou la nucléation de bulles de gaz dans un milieu soumis à un champ ultrasonore très intense (plusieurs MPa) [Leighton, 1995]. Cet effet est en particulier utilisé dans le cadre de la thérapie de la thrombolyse afin de détruire localement les caillots sanguins [Desjoux *et al.*, 2013]. Cependant, la complexité du phénomène et du milieu de propagation nécessite un contrôle spatial de la cavitation afin de vérifier l'emplacement exact de la thérapie et garantir la sûreté du patient.

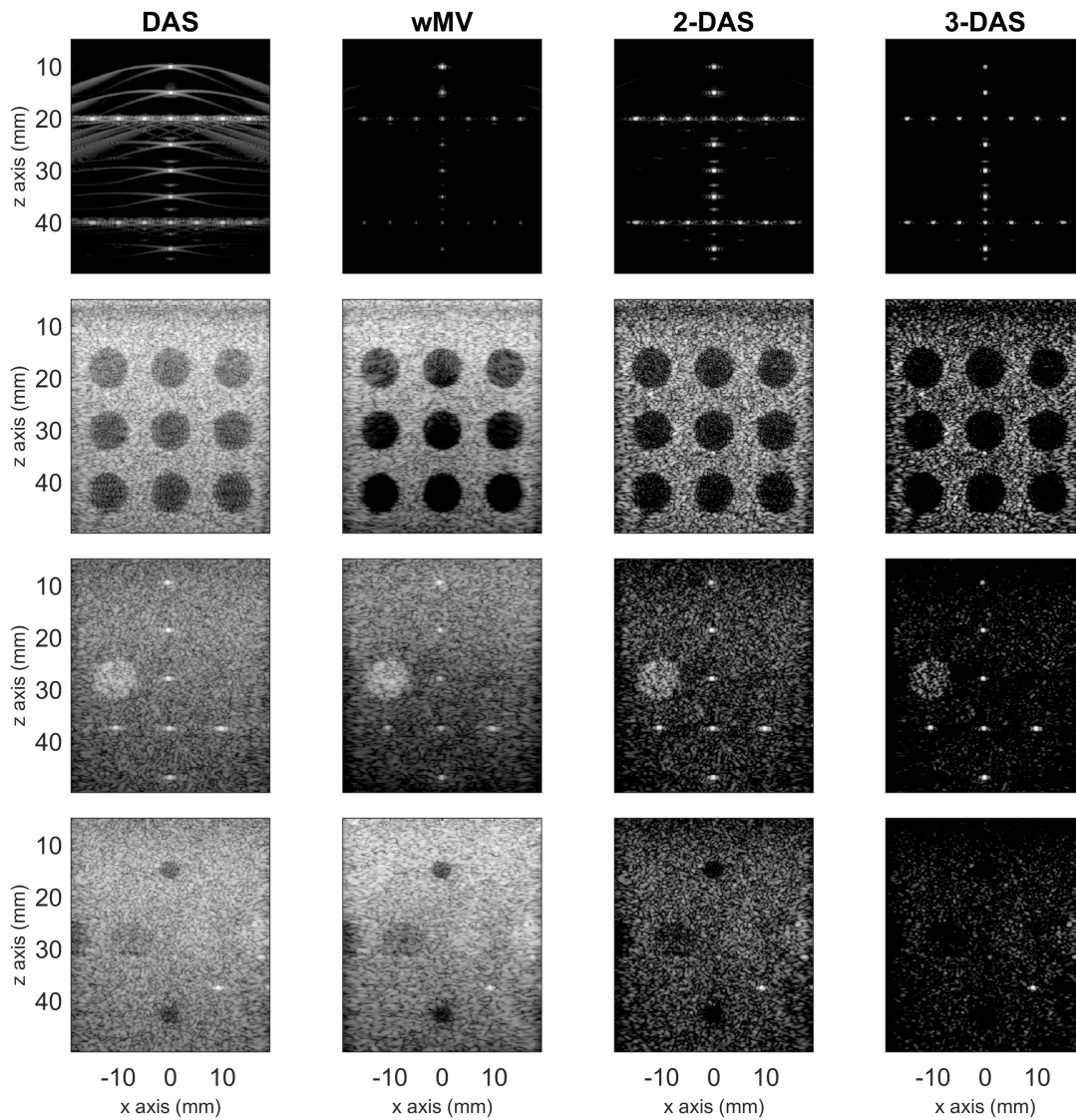


FIGURE 4.2 – Résultats des formateurs de voie DAS, wMV, et pDAS ($p = 2$ et $p = 3$) sur les jeux de données PICMUS en utilisant une seule onde plane. Les deux premières lignes sont de la simulation alors que les deux dernières sont des acquisitions *in vitro*.

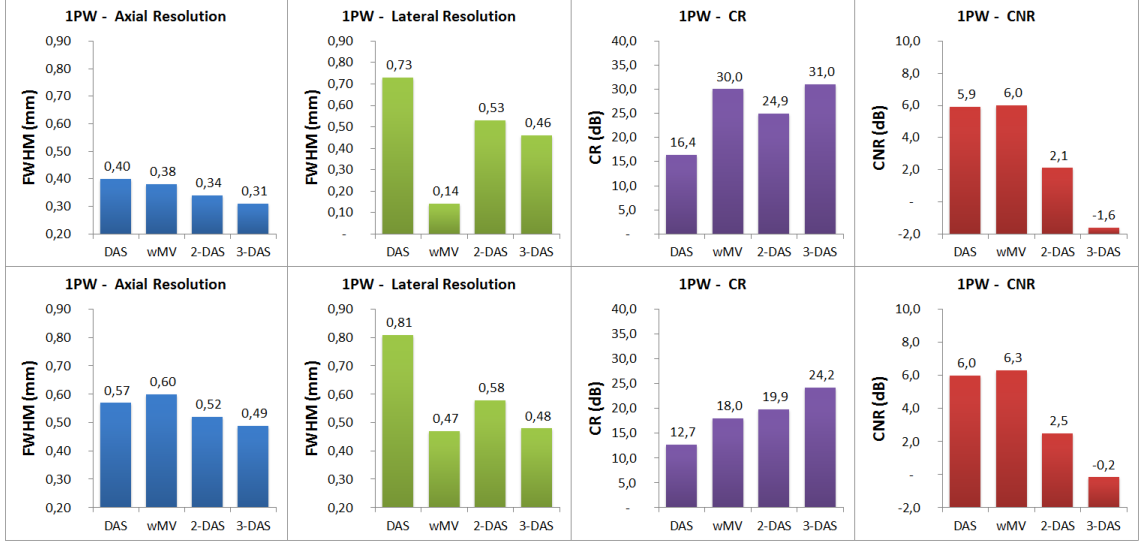


FIGURE 4.3 – Statistiques obtenues via la plateforme PICMUS pour les quatre formateurs de voie utilisés.

4.4.2 Modification dans la formation de voie

L'imagerie de la cavitation consiste à imager les nuages de bulles durant la thérapie ultrasonore. Des méthodes actives (avec une TX d'énergie acoustique) existent mais ne permettent d'imager que les résidus du nuage de cavitation [Gateau *et al.*, 2011]. En effet, durant le traitement, le signal de thérapie ultrasonore est tellement fort, que les capteurs ultrasonores sont saturés par le signal de thérapie et il n'est pas possible de différencier le signal transmis/reçu avec celui de thérapie. Par la suite, en n'utilisant que le transducteur en écoute passive, d'autres stratégies de formation d'images ont été proposées pour visualiser, durant la thérapie, le nuage de cavitation ultrasonore. Ces méthodes d'imagerie de la cavitation passive (passive cavitation mapping PAM) ont décrit des premiers résultats satisfaisants [Gyöngy and Coussios, 2010, Coviello *et al.*, 2015, Arvanitis *et al.*, 2017].

La principale différence entre l'imagerie passive photoacoustique et celle de la cavitation provient de l'instant t_0 de début de phénomène. En effet, en imagerie photoacoustique, l'excitation laser marque le début du phénomène et donc le temps de référence. En imagerie de la cavitation, ce moment est inconnu et une variable T va être choisie pour modéliser ce moment. Ainsi, une image ultrasonore peut être formée à chacun de ces instants :

$$r(\mathbf{x}, T) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N p_i(\tau_{RX}(\mathbf{x}) + T) \quad (4.16)$$

avec p_i le signal de pression reçu sur le $i^{\text{ème}}$ capteur Afin de créer une image l'image PAM, il est nécessaire de calculer une image échographique à différent instant T puis de calculer la puissance du signal :

$$P_{PAM}(\mathbf{x}) = \frac{1}{4\pi c \rho_0} \cdot \frac{1}{T_2 - T_1} \sum_{T=T_1}^{T_2} r^2(\mathbf{x}, T) \quad (4.17)$$

avec ρ_0 la densité du milieu. De la même façon qu'avec le MV ou l'imagerie photoacoustique, il est possible de calculer le facteur de cohérence de phase dans l'imagerie PAM. Ce travail, proposé par Paul Boulos durant sa thèse, a été développé et validé en 2D et

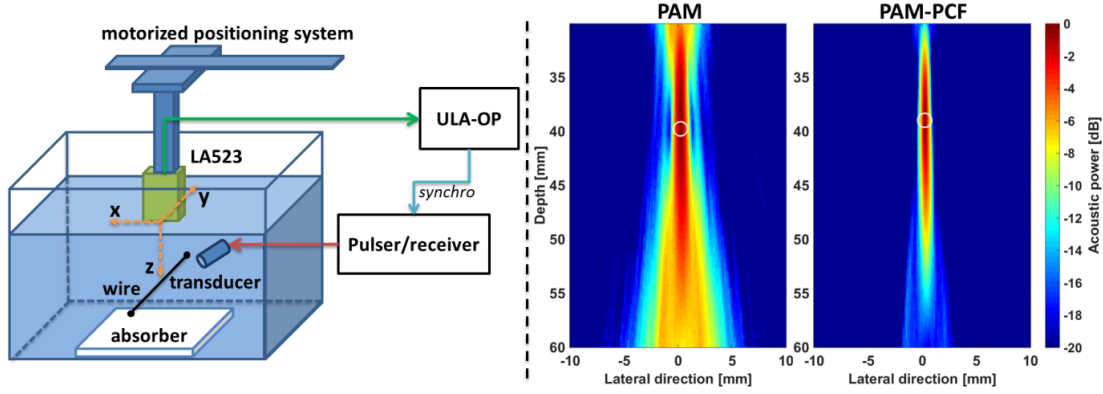


FIGURE 4.4 – (gauche) Illustration du montage expérimental pour valider les cartographies PAM. (droite) Exemple de deux cartographies PAM et PAM-PCF avec la position du maximum (rond blanc).

3D [Boulos *et al.*, 2016, Boulos *et al.*, 2017]. En effet, pour le pixel d'étude à l'instant T , il est possible de calculer le facteur de cohérence :

$$r_{PCF}(\mathbf{x}, T) = PCF(\mathbf{x}, T) \cdot r(\mathbf{x}, T) \quad (4.18)$$

$$P_{PAM-PCF}(\mathbf{x}) = \frac{1}{4\pi c \rho_0} \cdot \frac{1}{T_2 - T_1} \sum_{T=T_1}^{T_2} r_{PCF}^2(\mathbf{x}, T) \quad (4.19)$$

4.4.3 Résultats

Validation des cartographies PAM

Afin de valider la précision de la méthodologie PAM développée, un montage expérimental simulant la cavitation a été mis en place (Figure 4.4). Il est constitué d'une cuve dans laquelle un fil de nylon de 0,1 mm de diamètre est fixé. Ce fil est excité par un monoélément (5 MHz, SL-0503-HP, Panametrics-Olympus) couplé à un générateur Sofranel pour augmenter l'énergie transmise dans la cuve d'eau (5052PR, Sofranel Panametrics-Olympus). Les signaux sont reçus par la sonde LA523 (Esaote) connectée à l'échographe Ula-Op 64. La sonde est fixée sur un système motorisé trois axes (Owis) afin de pouvoir imager passivement le fil à plusieurs positions. Ainsi, à partir de la position ($x = 0$ mm; $z = 0$ mm), 154 positions ont été acquises et 100 images passives sont sauvegardées pour chaque. Pour chaque acquisition, la cartographie PAM est calculée puis la position du maximum de cavitation (Focus Cavitation Point FCP), correspondant à l'évaluation de la position du fil. Cette position est moyennée sur les 100 images. L'ensemble des acquisitions est présenté sur la Figure 4.5. Les erreurs de localisation des deux approches sont proposées dans le Tableau 4.1. La méthode PAM-PCF permet d'obtenir des erreurs plus faibles que la méthode initiale, en particulier sur la résolution latérale. De plus, il est possible de voir que lorsque le nuage de cavitation (ici le fil) est hors de la zone active de la sonde, les performances des deux méthodes sont particulièrement dégradées.

Description du montage expérimental

A la vue de l'amélioration de la résolution axiale et latérale de la formation PAM-PCF, cette approche a été testée sur le système de cavitation expérimental développé au LabTau.

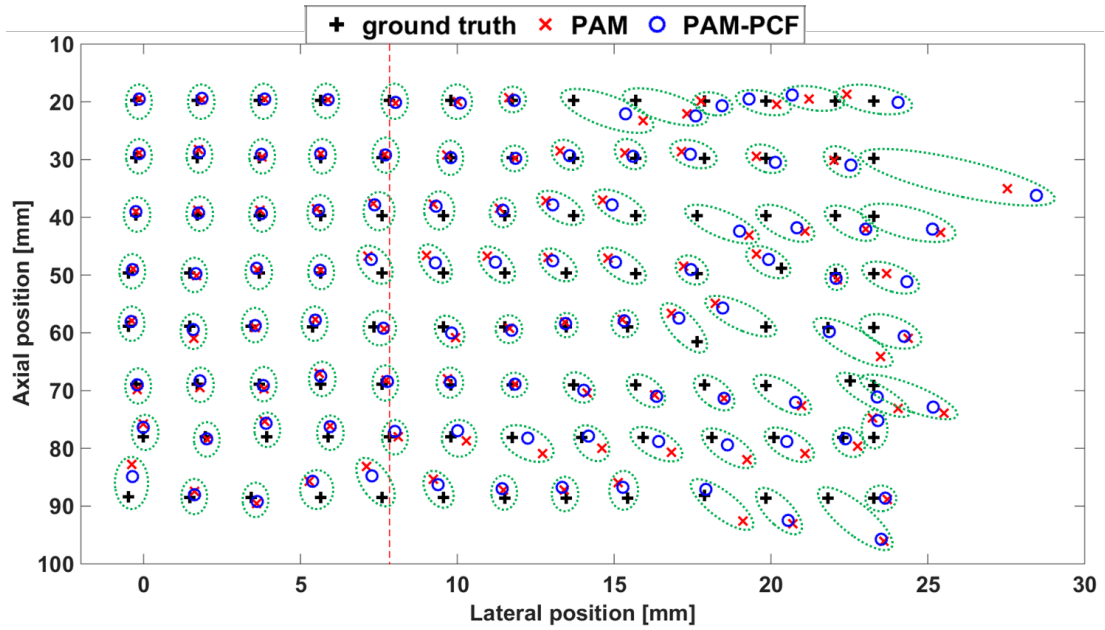


FIGURE 4.5 – Positions du fil (croix noire) et des cartographies PAM (croix rouge) et PAM-PCF (rond bleu) obtenues dans la cuve d’eau. La ligne verticale en pointillés rouges représente le bord de la sonde. Ainsi, les positions après 7,8 mm ne sont plus en face des éléments actifs de la sonde.

Erreur		Toutes les positions	Position latérale <7,8 mm	Position latérale >7,8 mm
PAM	Axiale	0.73 ± 0.77	0.18 ± 0.12	1.07 ± 0.81
PAM-PCF		0.63 ± 0.78	0.15 ± 0.09	0.93 ± 0.86
PAM	Latérale	2.77 ± 1.20	2.06 ± 1.71	3.22 ± 2.05
PAM-PCF		2.20 ± 1.60	1.54 ± 1.29	2.61 ± 1.65

TABLEAU 4.1 – Erreur de localisation des cartographies PAM et PAM-PCF pour toutes les positions ou une portion de la sonde.

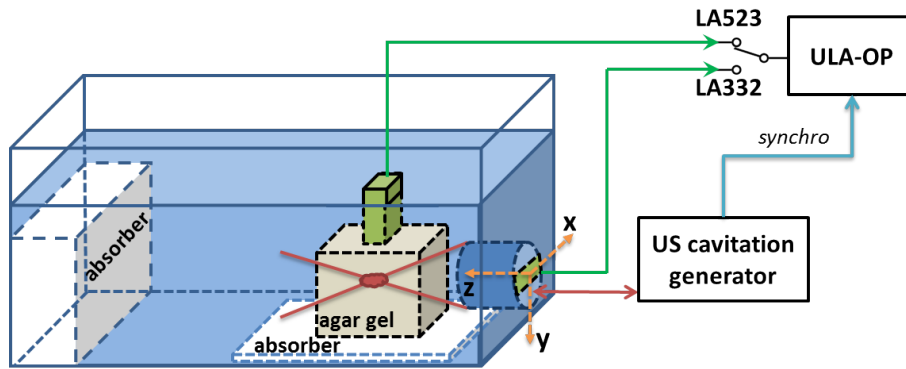


FIGURE 4.6 – Montage expérimental de thérapie du LabTau. Dans ce système, il est possible de connecter à l’Ula-Op 64 deux sondes ultrasonores différentes qui vont couper le nuage de cavitation de deux façons différentes.

Ce système, présenté sur la Figure 4.6, permet de connecter deux sondes différentes sur le Ula-Op 64. Un ensemble de 1500 images passives est acquis pour chaque milieu utilisé et pour chaque amplitude de cavitation. Deux milieux tests sont utilisés : un bloc d’agar et de l’eau dégazée. Le bloc d’agar permet de confiner le nuage de cavitation alors que celui-ci est beaucoup plus libre dans l’eau. Pour chaque acquisition, le FCP est calculé. L’évolution spatio-temporelle du FCP est proposée sur la Figure 4.7 pour le plan transverse du montage (sonde LA523) et différents niveaux d’énergies (cavitation index CI). L’effet de la présence du bloc d’agar est clairement visible et entraîne le confinement du nuage. De plus, il est aussi possible d’observer une augmentation de la dispersion de la position moyenne du nuage avec l’énergie. Cet effet est lié à la nature même de la cavitation et de son phénomène auto-entretenu.

Perspectives

Les perspectives de ces travaux sont nombreuses. Dans le cadre de la thèse de Paul Boulos, la mise en place expérimentale d’un système d’acquisition et des traitements associés validés en situation *in vitro* était un objectif déjà satisfaisant. Il a aussi étudié rapidement la possibilité de localiser le nuage de cavitation en imagerie passive 3D. Maxime Polichetti travaille actuellement sur l’imagerie et la façon de différencier la cavitation stable (oscillation de la bulle, création d’harmonique) et inertielle (explosion de la bulle, bruit large bande) en utilisant de nouvelles méthodologies de formation de voie. Typiquement, l’apport du pDAS a été évalué et des résultats préliminaires sont proposés sur la Figure 4.8. De plus, la faiblesse du PAM réside dans le balayage du paramètre T qui nécessite de former de nombreuses images pour obtenir la cartographie finale. Cependant, le passage dans le domaine de Fourier permet de ne plus avoir ce paramètre et des approches de type MV sont en cours d’évaluation.

4.5 Conclusions et perspectives

En conclusion, j’ai présenté ici des travaux que j’ai menés ou encadrés sur la formation avancée d’images US. Pour cela, l’utilisation d’un jeu de données commun à la communauté et de critères d’évaluation associés sont particulièrement intéressants. En effet, chaque participant garde l’expertise sur sa propre méthodologie sans devoir reprogrammer et tester

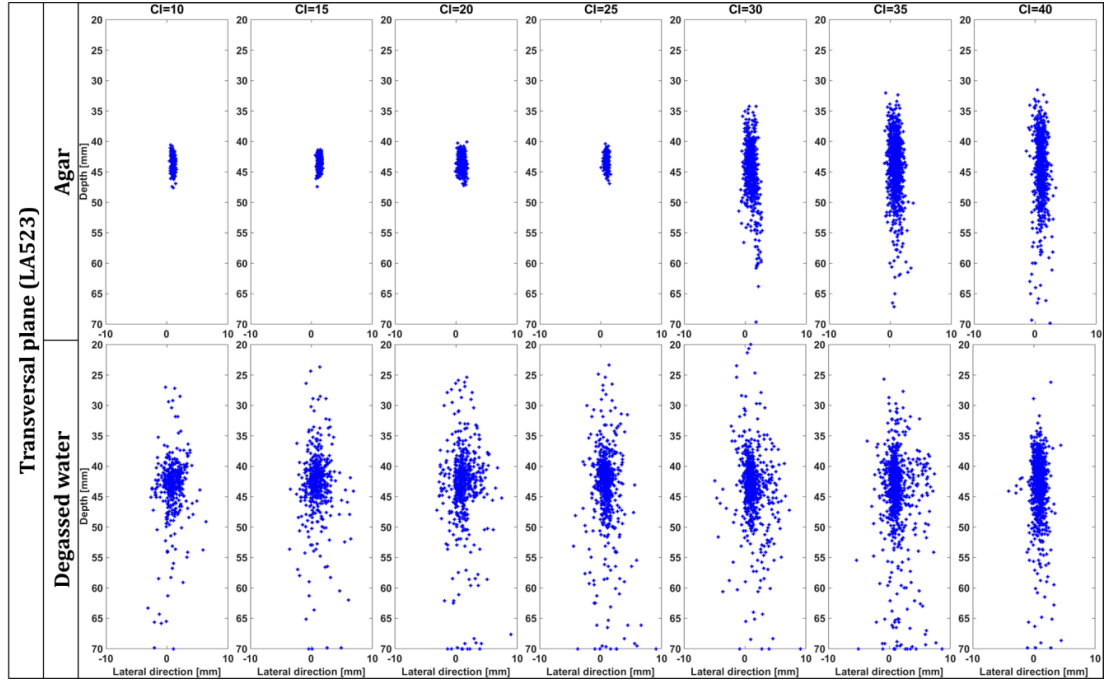


FIGURE 4.7 – Évolution spatiale de la cavitation ultrasonore dans (première ligne) l'agar et (seconde ligne) de l'eau dégazée à différents niveaux d'énergie.

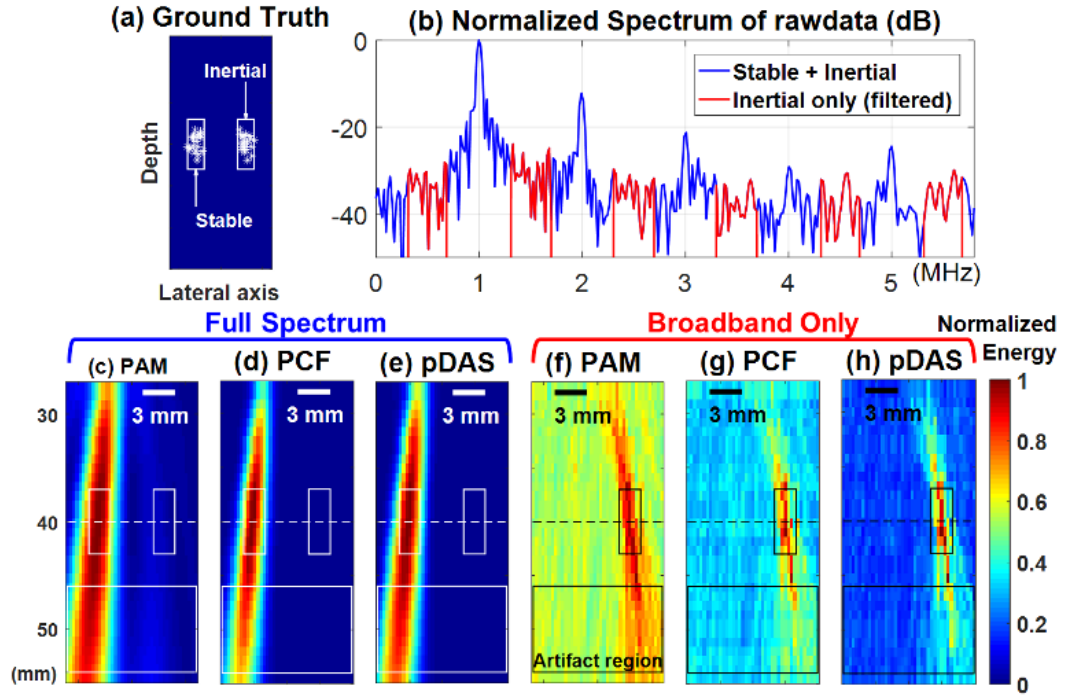


FIGURE 4.8 – Cartographie PAM avec trois stratégies de formation de voie en différenciant la cavitation stable et inertielle (travail en simulation).

les autres méthodes. Ainsi, la comparaison obtenue est fidèle en terme de jeu de données, critères, et optimisation fine de chaque méthode. Au niveau des relectures d'articles et de conférences que j'effectue, il est aussi beaucoup plus facile et justifié de renvoyer une *nouvelle* méthode se comparer sur la plateforme et ainsi avoir un retour objectif des performances de celle-ci par rapport aux méthodes de l'état de l'art.

Dans le cadre de l'imagerie de la cavitation, sujet initialement éloigné des thématiques développées à Creatis et dans l'équipe Imagerie Ultrasonore, j'ai réussi à rapprocher les sujets développés vers mes préoccupations recherche : formation de voie, instrumentation, maîtrise du système d'acquisition et validation expérimentale. Ainsi, cette thématique a permis de progresser dans les formations de voie mises à disposition au sein de l'équipe (pDAS, MV, PCF) que ce soit en imagerie active standard ou passive (imagerie de la cavitation et photoacoustique). En ayant une vision à la fois active et passive de l'imagerie ultrasonore, ceci m'a ouvert la possibilité de tester de nombreuses méthodes dans de multiples situations et donc d'en apprécier la flexibilité. Ainsi, il est possible de voir que le facteur de cohérence est une optimisation adaptative très efficace pour l'imagerie photoacoustique (en actif et passif), l'imagerie par ondes planes (MV pondéré) et l'imagerie de la cavitation (PAM-PCF).

Imagerie du flux

5.1 Contexte

Depuis le début de mon activité recherche, l'imagerie du flux est un sujet qui m'a attiré et sur lequel j'ai toujours voulu travailler. Ainsi, après le stage de Master de Mohamed Dridi, je lui ai proposé de travailler sur l'imagerie Doppler. Ce type d'imagerie consiste à évaluer le déplacement des tissus ou du flux et j'étais intéressé par l'idée d'évaluer la proximité entre deux approches d'estimation du mouvement : l'approche standard Doppler et les oscillations transverses, sujet sur lequel j'avais déjà travaillé lors de mes travaux de post-doctorat. Classiquement, l'imagerie Doppler est liée au déplacement de petites particules telles que les globules rouges, qui renvoient un signal ultrasonore extrêmement faible. L'injection de produits de contraste ultrasonore, qui augmentent l'amplitude du signal retrodiffusé et génèrent des harmoniques, me paraissait particulièrement intéressant pour proposer une imagerie Doppler harmonique.

Par la suite, mon activité sur l'imagerie Doppler m'a permis de me rapprocher des applications cliniques et en particulier de travailler dans un projet de cardio-protection. Dans le cadre de ce projet, l'objectif est d'évaluer la perte fonctionnelle d'un cœur ayant subi un infarctus du myocarde. J'ai ainsi mis en place une imagerie Doppler de la micro-vascularisation du muscle cardiaque. Ce type d'imagerie avancée permet de visualiser localement l'irrigation du muscle avant/après l'ischémie.

Pour finir, je présente un nouveau système d'imagerie ultrasonore mis en place à travers une collaboration entre Creatis et le LabTau pour effectuer de l'imagerie ultrasonore ultrarapide 3D+ t . Ce travail est principalement mené par Lorena Petrusca, post-doctorante à Creatis. Cependant, je me suis particulièrement impliqué dans la mise en place de ce système unique et dans les nombreuses applications qui ont été testées par la suite. Ce système est un point clef du projet recherche que je prévois de mener dans les années à venir.

5.2 Imagerie Doppler ultrarapide orientée

Dans le cadre de cette section, je me concentre uniquement sur le formalisme Doppler et Doppler orienté. Pour la partie sur les oscillations transverses, les outils étaient déjà présents au sein du laboratoire et j'avais étendu la méthode aux signaux harmoniques durant mon post-doctorat [Varray and Liebgott, 2013].

5.2.1 Méthodologie

Afin de réaliser l'imagerie Doppler orientée, il est nécessaire d'acquérir des signaux bruts $2D+t$. Ici, ce jeu est obtenu en transmettant une unique onde plane (sans angulation) dans le milieu, mais d'autres stratégies peuvent être utilisées. La dimension temporelle, appelée temps court (slow time), correspond à la dimension Doppler, c'est à dire celle dans laquelle il faut estimer le changement fréquentiel (la vitesse). Ainsi, la première étape du calcul consiste à focaliser les signaux via une formation d'image type DAS. La limite de l'imagerie Doppler provient du fait que la vitesse est projetée sur la direction z avec les formations de voie standard, comme celle proposée dans le chapitre précédent. Pour résoudre ce problème, deux images vont être fabriquées avec un angle $\pm\theta$ en réception. Pour cela, au lieu de sélectionner les éléments en face du pixel (x, z) à reconstruire, les éléments liés à l'angle θ sont choisis. Il est aussi nécessaire de définir le Fnumber, $F_{\#}$ qui correspond au nombre d'éléments à considérer (ouverture D de la sonde) en réception pour une profondeur donnée :

$$F_{\#} = \frac{z}{D} \quad (5.1)$$

Une valeur de $F_{\#} = 0$ permet d'activer l'ensemble des éléments en réception. Plus la valeur augmente, plus le nombre d'éléments diminue. Finalement, au lieu de sommer l'ensemble des signaux reçus comme pour le DAS standard, un sous-ensemble d'éléments de la sonde est utilisé. Pour le pixel (x, z) , les éléments x_n à prendre en compte doivent respecter la condition suivante :

$$|x - x_n + z \tan(\theta)| < \frac{z}{2F_{\#} \cos(\theta)} \quad (5.2)$$

Par la suite, la même approche que celle proposée dans [Dort et al., 2012] est utilisée. Pour chaque image à $\pm\theta$, la vitesse est calculée suivant le slow time grâce à une méthode de corrélation fréquentielle afin d'obtenir les cartes 2D de vitesse $V_{\pm\theta}$. Enfin, vu que la vitesse a été projetée sur deux directions différentes, il est possible de revenir dans le domaine cartésien :

$$V_x = \frac{V_{-\theta} - V_{\theta}}{2 \sin(\theta)} \quad \text{et} \quad V_z = \frac{V_{-\theta} + V_{\theta}}{2 \cos(\theta)} \quad (5.3)$$

Afin de réaliser l'estimation de la vitesse, qui correspond à un décalage fréquentiel, il est nécessaire de changer le domaine d'étude. Pour cela, le signal RF réel est démodulé pour être exprimé dans un domaine complexe en phase / quadrature (In Phase / Quadrature, IQ). La formation de voie peut être ainsi réalisée avant ou après cette démodulation. Cependant, d'un point de vue pratique, passer dans le domaine IQ avant la formation de voie permet de créer des images de taille plus petite qu'en RF, car l'information fréquentielle sur l'axe z a été supprimée.

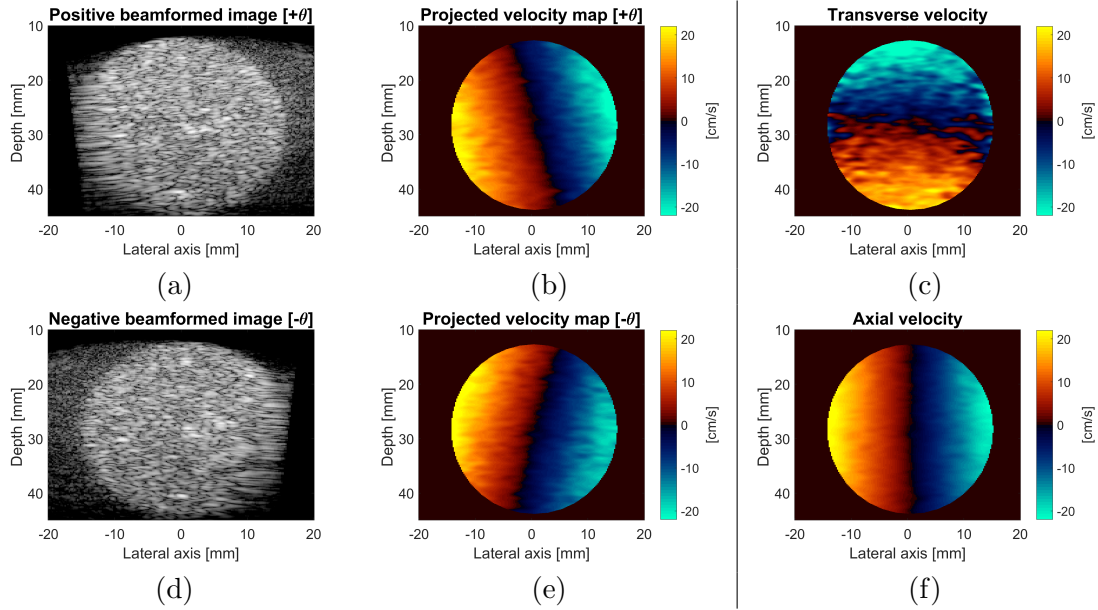


FIGURE 5.1 – Illustration de la chaîne de traitement avec la formation (a, d) des deux images à $\pm\theta$ et (d, e) les cartes Doppler obtenues. La combinaison des deux permet d'obtenir le champ 2D des vitesses (c, f).

5.2.2 Résultats

Comparaison imagerie orientée et oscillations transverses

Afin de valider l'approche de formation de voie orientée versus les oscillations transverses, différentes simulations et acquisitions ont été réalisées. Dans ce document, uniquement les résultats expérimentaux sont présentés. Ils ont été acquis sur un système de recherche Vantage 256 (Verasonics) qui permet de contrôler jusqu'à 256 éléments de la sonde. La sonde utilisée, la L7-4 (ATL), est composée de 128 éléments. Pour évaluer les deux méthodes, un disque d'agar de 2 cm de diamètre a été fabriqué puis imagé à différentes vitesses de rotation continues. Connaissant la vitesse continue du moteur et la dimension du disque, il est possible de calculer l'ensemble du champ 2D de vitesse du disque. Par la suite, un fantôme de flux Doppler (Gammex 403TM Flow Phantom Model 1425B) est imagé. Là aussi, le fantôme est calibré en débit et vitesse et permet de connaître la vérité terrain. Finalement, une acquisition *in vivo* sur une carotide a été réalisé.

Afin d'illustrer l'impact du formateur de voie orienté, l'ensemble des étapes de calcul pour le disque tournant est proposé sur la Figure 5.1. Pour ces deux milieux, il est possible de calculer l'erreur moyenne en exploitant la vérité terrain. Ainsi, comme cela est visible sur la Figure 5.2, les oscillations transverses présentent un meilleur résultat que le formalisme de formation de voie orienté pour le fantôme Doppler. En effet, le flux dans ce milieu est plus adapté à cet estimateur de mouvement. Dans le fantôme de disque, le mouvement local est plus complexe et donc le voisinage qu'il est nécessaire de définir pour les oscillations transverses diminue les performances globales de la méthode. Cependant, il est possible de noter, Figure 5.3, que ces deux méthodes permettent d'avoir des résultats très cohérents sur la carotide.

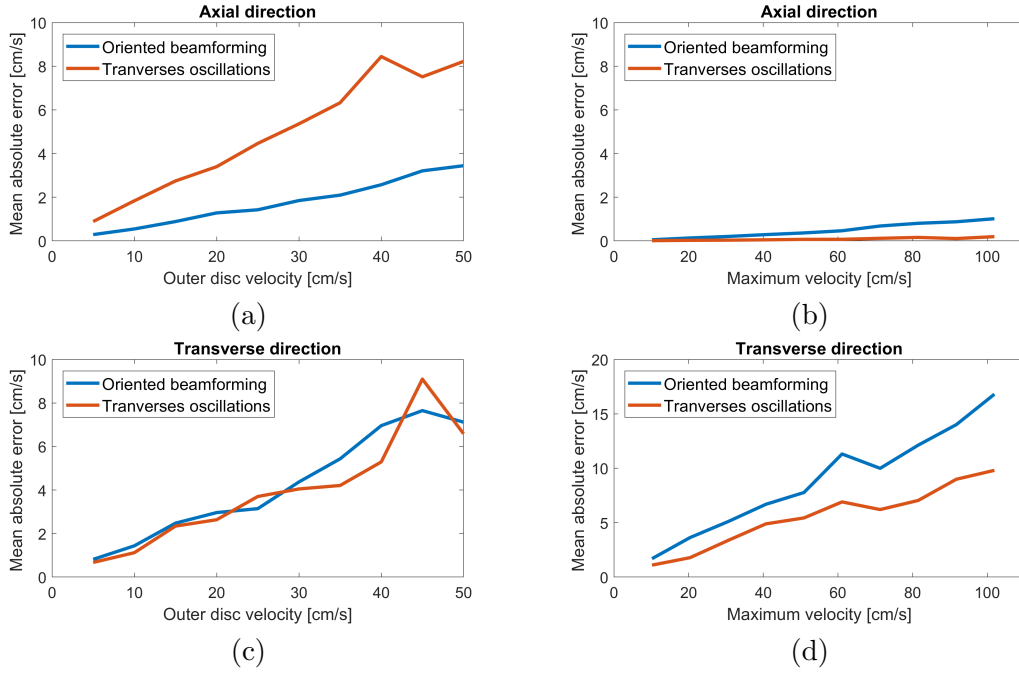


FIGURE 5.2 – Erreur quadratique moyenne de la vitesse (a-b) axiale et (c-d) latérale obtenue sur (a, c) le disque tournant et (b, d) le fantôme de flux. Les gammes d'erreur sont dépendantes du milieu observé et de la nature du mouvement à quantifier.

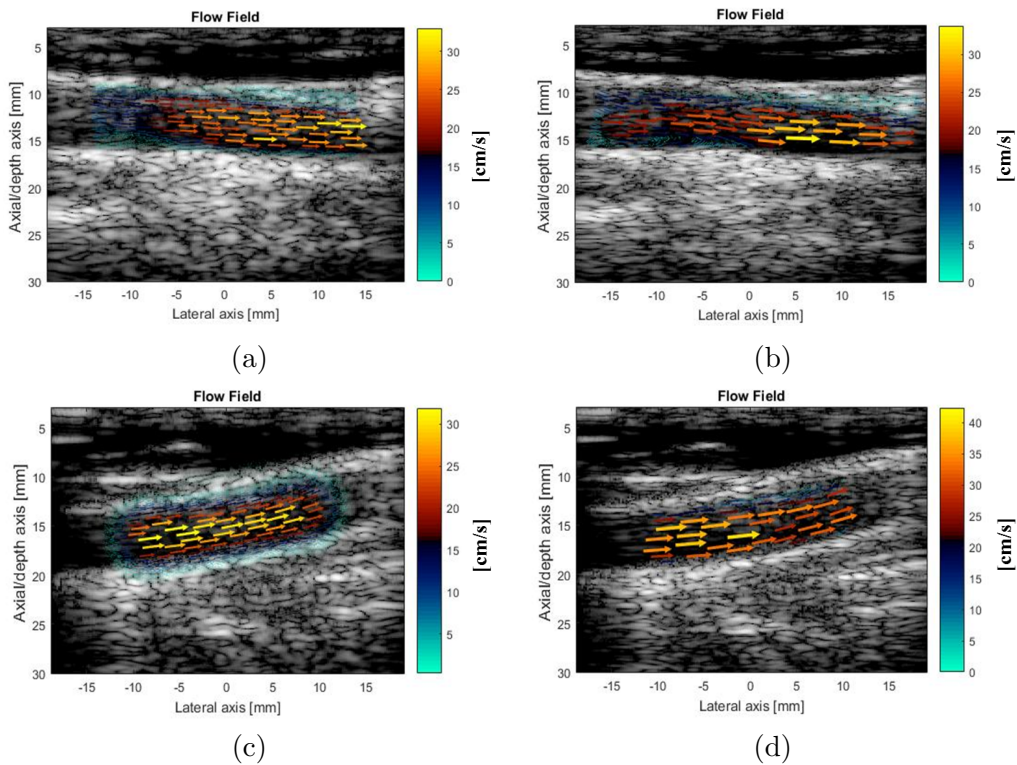


FIGURE 5.3 – Illustration du flux vectoriel dans une carotide en imagerie Doppler orientée (première colonne) et par oscillations transverses (deuxième colonne).

Imagerie fondamentale et harmonique

L'imagerie harmonique est utilisée depuis de nombreuses années car elle améliore la résolution latérale des images ultrasonores. De plus, son utilisation en imagerie Doppler a pour avantage, de par le doublement de la fréquence d'étude, de repousser le pic fréquentiel Doppler plus loin de la composante continue et donc, d'améliorer l'estimation du mouvement [Chang *et al.*, 1995]. L'objectif du travail de thèse de Mohamed Dridi a été d'évaluer l'apport de l'imagerie harmonique en imagerie Doppler et en imagerie par oscillations transverses. En effet, durant mon post-doctorat, j'avais déjà mis en place une approche multi-résolution par oscillations transverses pour améliorer l'estimation du mouvement en exploitant le signal harmonique [Varray and Liebgott, 2013]. Mohamed Dridi a donc repris le formalisme orienté et utilisé celui-ci en simulation pour évaluer l'apport de l'harmonique. Creanuis, en tant qu'outil de simulation, permet de simuler à la fois le fondamental et l'harmonique dus à la propagation non linéaire des ultrasons [Varray *et al.*, 2013]. En simulant un disque tournant, nous avons démontré que l'imagerie harmonique avait un rôle important à jouer dans l'imagerie Doppler. En effet, comme il est visible sur la Figure 5.4, le champ vectoriel obtenu en imagerie harmonique est plus lisse qu'en imagerie fondamentale. De plus, l'erreur moyenne est fortement diminuée, et ceci pour l'ensemble des vitesses utilisées en simulation [Dridi *et al.*, 2017]. Ce travail est à poursuivre avec les oscillations transverses multi-résolutions et en passant sur des acquisitions *in vitro* et *in vivo*. Des agents de contraste ultrasonores peuvent aussi être injectés afin d'améliorer le rapport signal-à-bruit de la composante harmonique.

5.3 Imagerie de la micro-circulation

5.3.1 Contexte de l'étude

Dans le cadre des actions transverses au laboratoire, un projet de cardio-protection est mené par Pierre Croisille (PU-PH) et Magalie Viallon (physicienne médicale). Dans le cadre de ce projet, des expérimentations animales ont lieu et visent à évaluer la reperfusion du muscle cardiaque après un infarctus du myocarde. Dans le cadre de ce protocole, j'ai eu l'opportunité de m'intégrer pour évaluer, en imagerie ultrasonore, si différents critères pourraient être extraits. Ainsi, je me suis focalisé sur l'imagerie de la micro-circulation dans le muscle cardiaque lui-même comme réalisé par l'Institut Langevin à Paris [Osmanski *et al.*, 2012, Maresca *et al.*, 2018].

Le protocole complet est complexe et le temps consacré à l'imagerie ultrasonore est très court. La réactivité est donc capitale. A l'arrivée du cochon, une imagerie IRM est réalisée. Par la suite, le thorax est ouvert et un système réversible permettant l'infarctus est mis en place. A ce moment, l'accès au cœur est possible et une imagerie ultrasonore est réalisée. Après une seconde imagerie IRM, l'infarctus est déclenché pour 45 minutes. Durant ce temps, un suivi sous IRM est réalisé. Puis, la perfusion est remise en place et un nouveau suivi IRM est réalisé durant environ 2 heures. A la fin de ce temps, nous avons à nouveau accès au cœur pour de l'imagerie ultrasonore avant le sacrifice du cochon. Durant ces deux moments, une imagerie ultrarapide du cœur est réalisée. Le choix que j'ai fait est de travailler avec trois ondes planes (-10° , 0° , 10°) et un PRF de 9000 Hz. Ceci permet d'obtenir un PRF de 3000 Hz pour l'estimation Doppler de la micro-vascularisation après la sommation cohérente des ondes planes. Pour mesurer celle-ci, une imagerie par Doppler de puissance est réalisée. En notant S la matrice 2D+ t des signaux IQ après migration, le

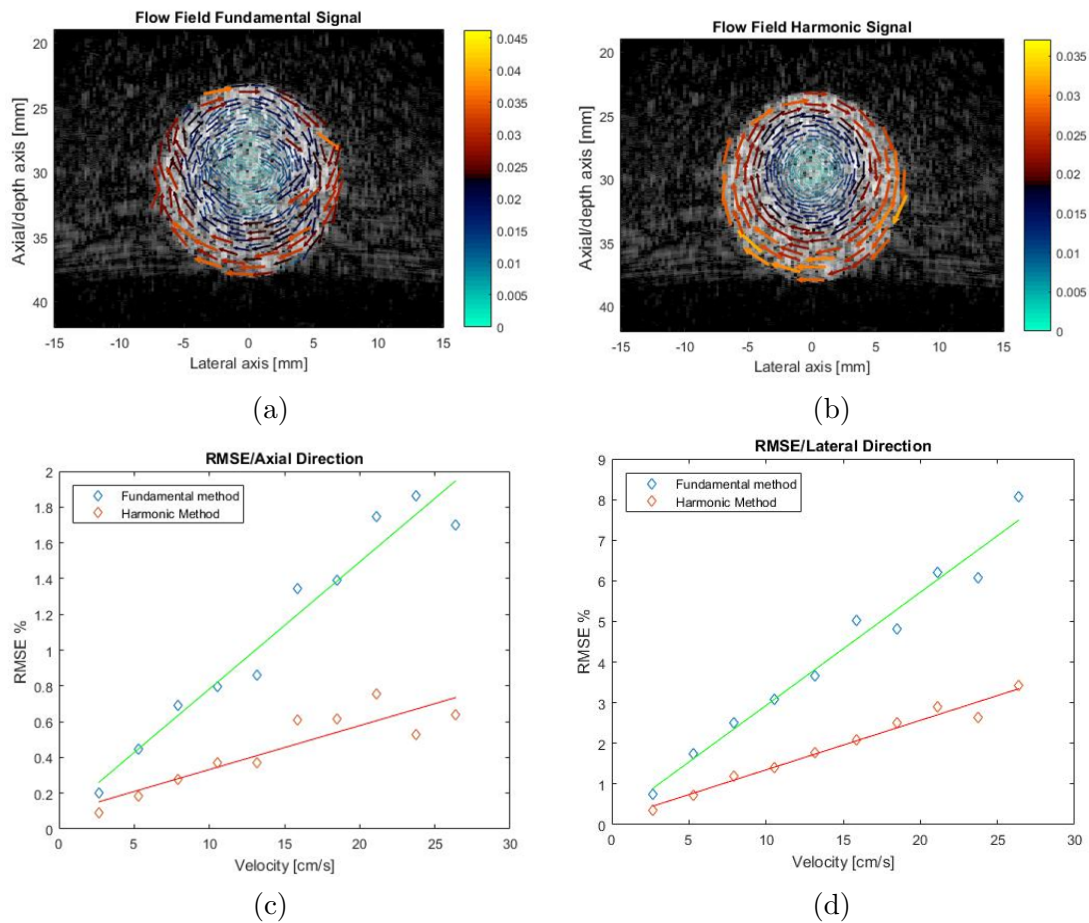


FIGURE 5.4 – Imagerie orientée Doppler (a) fondamentale et (b) harmonique d'un disque tournant. Le calcul des erreurs moyennes dans la direction (a) axiale et (b) latérale est aussi proposé pour ces deux imageries.

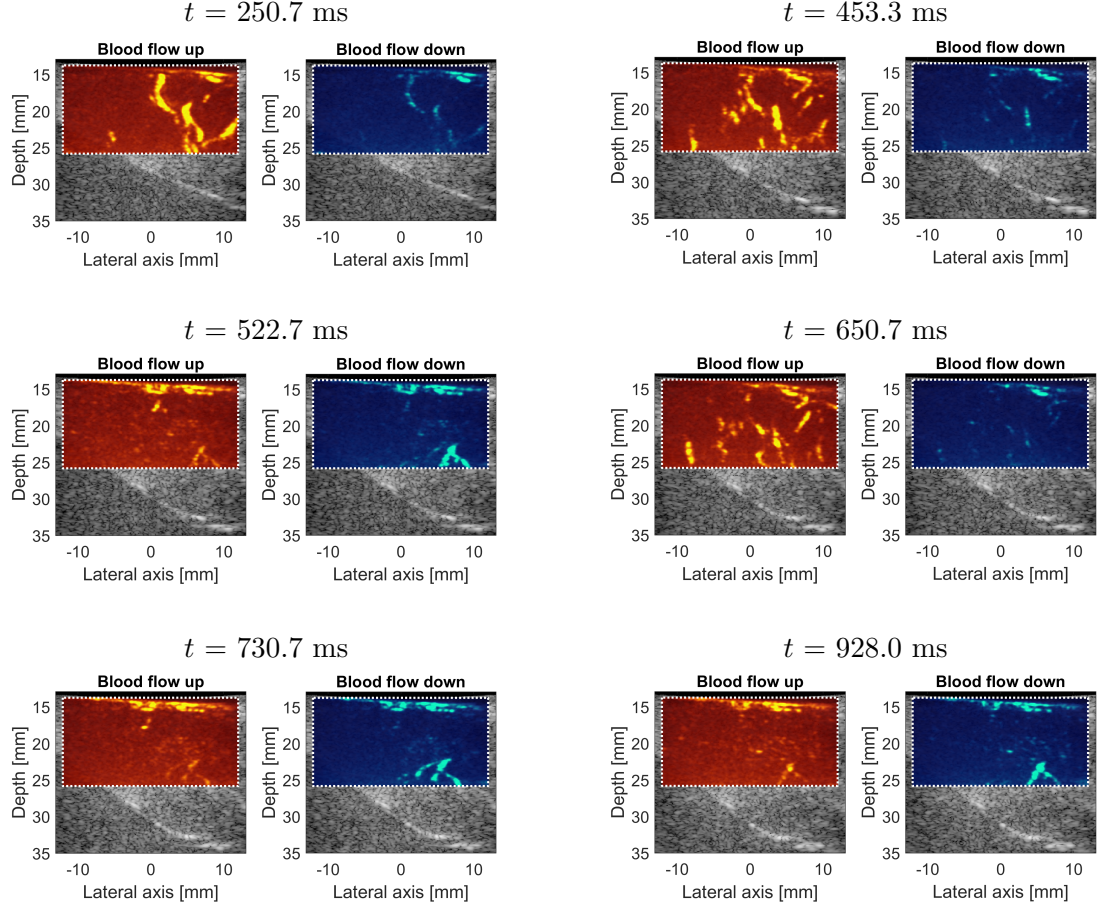


FIGURE 5.5 – Observation de la micro-vascularisation du myocarde à différent instants temporels t . Il est possible d’observer le flux montant et descendant vers la sonde à travers la paroi du cœur.

Doppler de puissance est calculé :

$$P_{Doppler}(\mathbf{x}, t) = \frac{1}{T} \int_t^{t+T} |S(\mathbf{x}, \tau)|^2 d\tau \quad (5.4)$$

La spécificité de l’approche mise en place ici consiste à différencier le signal Doppler se rapprochant de la sonde de celui s’éloignant. Pour cela, le signal S est séparé en deux en considérant les fréquences positives ou négatives dans le domaine de Fourier.

5.3.2 Résultats

Actuellement, les acquisitions sont en cours et les premiers résultats sont très encourageants. En effet, comme cela est présenté sur la Figure 5.5, il est possible à différents moments du cycle cardiaque de visualiser le flux sanguin au sein du myocarde. Des résultats similaires ont été obtenus sur les 3 cochons ayant été imagés. Cependant, de par son caractère *in vivo* et très amont, il est impossible de confirmer la pertinence de cette vascularisation. Cependant, l’expérience précédente acquise avec le formalisme orienté et les diverses simulations / expériences réalisées me donne confiance quant à la véracité et le potentiel de ce type d’acquisition / post-traitement.

5.3.3 Perspectives

Dans le cadre de ce projet, les données acquises sont extrêmement complexes, intéressantes et à creuser. En effet, uniquement la différence entre le flux montant et descendant est actuellement observée mais de nombreux traitements sont encore à proposer afin d'extraire d'autres informations. Ainsi, plutôt que de regarder uniquement la projection sur la direction verticale, l'estimation vectorielle du flux dans le myocarde donnerait l'ensemble des informations. De plus, différents mouvements parasitent encore l'estimation du flux au cours de la séquence : battement cardiaque, respiration, glissement de la sonde sur la paroi du cœur... Il est donc nécessaire de réfléchir aussi à des approches complémentaires de traitement des images et du signal afin d'améliorer l'exploitation de ce type de données. L'utilisation d'approches type décomposition en valeur propre est une première étape qui permettrait de supprimer (ou limiter) les mouvements lents (basse fréquence) de l'ensemble de l'image au cours de l'acquisition. Il est aussi nécessaire de trouver et mettre en œuvre le marqueur clinique permettant de mesurer l'impact de la vascularisation et/ou son impact local sur la structure tissulaire.

5.4 Imagerie Doppler 3D

5.4.1 Système avancé d'imagerie 3D

Ces dernière années, l'imagerie ultrarapide a été une révolution dans le domaine ultrasonore. Elle a permis de franchir de nombreuses barrières tant méthodologiques que technologiques ou applicatives. La nouvelle rupture actuelle provient de l'imagerie 3D ultrarapide, c'est à dire à plusieurs milliers de volumes par seconde. Une première réponse à ce challenge technologique a été possible par l'association de quatre systèmes Aixplorer (SuperSonic Imagine) et d'une sonde matricielle composée de 32×32 éléments [Provost *et al.*, 2014].

De façon parallèle, un système équivalent a été fabriqué sur Lyon. En effet, en collaboration avec le LabTau, quatre systèmes Vantage 256 (Verasonics) ont été mis en commun sur Lyon. Ce projet a été fortement porté par Lorena Petrusca, post-doctorante à Creatis. Je me suis énergiquement impliqué dans ce projet à travers mes compétences en instrumentation, traitement du signal et formation d'images. J'ai ainsi permis de reconstruire les premiers volumes US 3D dans le cadre de ce projet. Mon activité soutenue dans ce projet se traduit par les premières publications issues de celui-ci [Petrusca *et al.*, 2018, Roux *et al.*, 2018] et les conférences/projets en cours par les autres étudiants [Zhang *et al.*, 2017a, Zhang *et al.*, 2017b, Roux *et al.*, 2017, Joos *et al.*, 2017, Turquin *et al.*, 2017].

Concrètement, afin de pouvoir réaliser une imagerie 3D ultrarapide, il est nécessaire de mettre en commun quatre systèmes Vantage 256, une sonde matricielle et un boîtier de synchronisation externe. Ainsi, la sonde est connectée aux quatre systèmes et chaque système contrôle individuellement 256 éléments de la sonde. Le boîtier de synchronisation permet de faire fonctionner les quatre systèmes sur la même cadence d'horloge. Par la suite, un système est considéré comme le maître ce qui permet, via le boîtier, d'informer tous les systèmes de l'instant exact où l'onde doit être transmise et l'évolution au sein de la séquence d'imagerie. Lors de l'acquisition, chaque système reçoit un quart des données, correspondant aux éléments de la sonde connectés sur celui-ci. Afin de reconstruire le volume complet, il faut regrouper tous les signaux et réaliser la sommation finale du DAS. Une illustration du système complet est proposée sur la Figure 5.6.

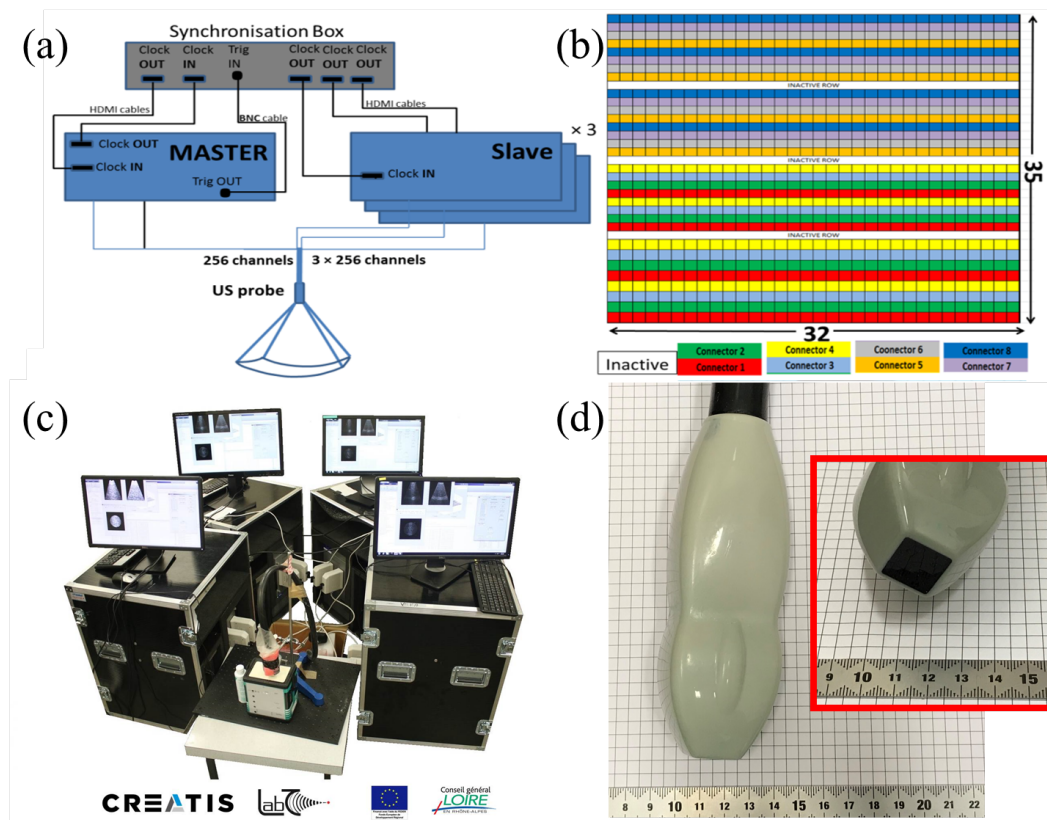


FIGURE 5.6 – Illustration du système 3D mis en place. (c) Les quatre systèmes Vantage sont connectés via (a) le boîtier de synchronisation. La sonde est composée de (b) huit connecteurs et présente (d) une ouverture d'environ 1 cm^2 .

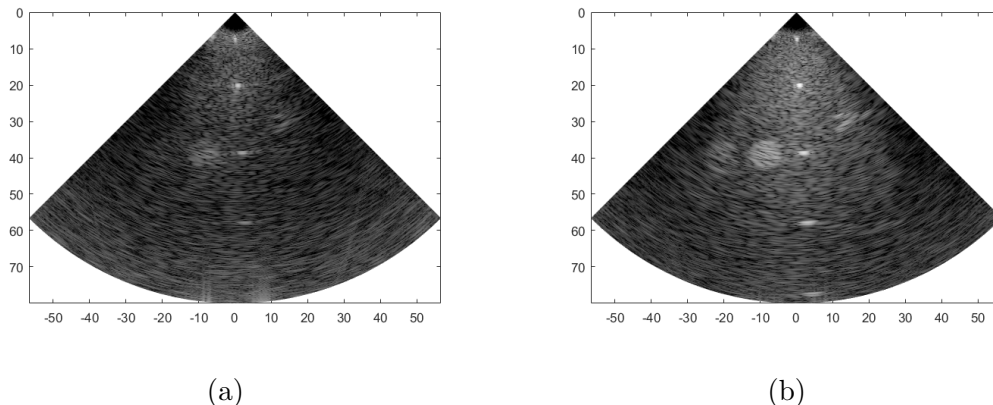


FIGURE 5.7 – Coupes (x, z) obtenues avec (a) 1 ou (b) 81 ondes divergentes. Avec ce type d'équipement et dans ce fantôme, il est possible d'acquérir des images avec une profondeur d'environ 10 cm.

5.4.2 Résultat

Les travaux autour de ce système 1024 n'en sont qu'à leurs débuts. Ils ont cependant permis de valider différents travaux en cours dans le laboratoire tels que les sondes 3D optimisées (réduction du nombre d'éléments) [Roux *et al.*, 2018]. Personnellement, je me suis impliqué, en plus de la mise en place du système, dans les codes de formation d'images et de post-traitement appliqués à ce système. Ainsi, dans le cadre de la thèse de Miaomiao Zhang, nous avons vérifié de façon expérimentale ces propositions de migration dans le domaine de Fourier. En utilisant une sous-ouverture de 16×16 éléments, des ondes divergentes ont été transmises dans le fantôme (General purpose ultrasound phantom, model 054GS, CIRS). Les images sont alors reconstruites et sommées de façon cohérente. Les premières images obtenues sur la plateforme avec ces travaux sont présentées sur la Figure 5.7.

Par la suite, afin de démontrer l'intérêt de ce type d'équipement et d'évaluer sa performance, je me suis intéressé à l'imagerie du flux 3D. Pour cela, un fantôme de flux, constitué d'un vaisseau de 8 mm de diamètre intérieur fabriqué en PVA est installé dans un montage expérimental développé au laboratoire et connecté à une pompe permettant de faire circuler un fluide. Par la suite, une séquence composée d'une unique onde plane 3D, émise à une cadence de 3000 Hz a été utilisée. Un ensemble de 32 volumes est alors sauvegardé afin de créer, après formation de voie, un jeu de données Doppler de dimension $3D+t$. Un filtre de paroi polynomial est appliqué sur les données pour enlever la composante continue dans la direction temporelle, puis le Doppler de puissance est calculé. Il est alors possible de superposer, sur l'image en niveaux de gris, l'information Doppler. Le rendu de ce type de calcul est proposé sur la Figure 5.8. Actuellement, le nombre de volumes sauvegardés a été augmenté à 1600 afin de pouvoir réaliser une acquisition et un traitement de façon dynamique. Ceci permettrait de visualiser le flux au cours du temps et donc de travailler sur des flux pulsés, tels que ceux de la carotide. Cependant, il est à noter qu'un problème de gestion de données commence alors à apparaître. En effet, une acquisition génère environ 2 Go de données. Après reconstruction sur une grille (x, y, z) de dimension $(101, 101, 256)$, 61 Go de données sont générés. Une optimisation des reconstructions et des données à stocker/afficher est donc capitale.

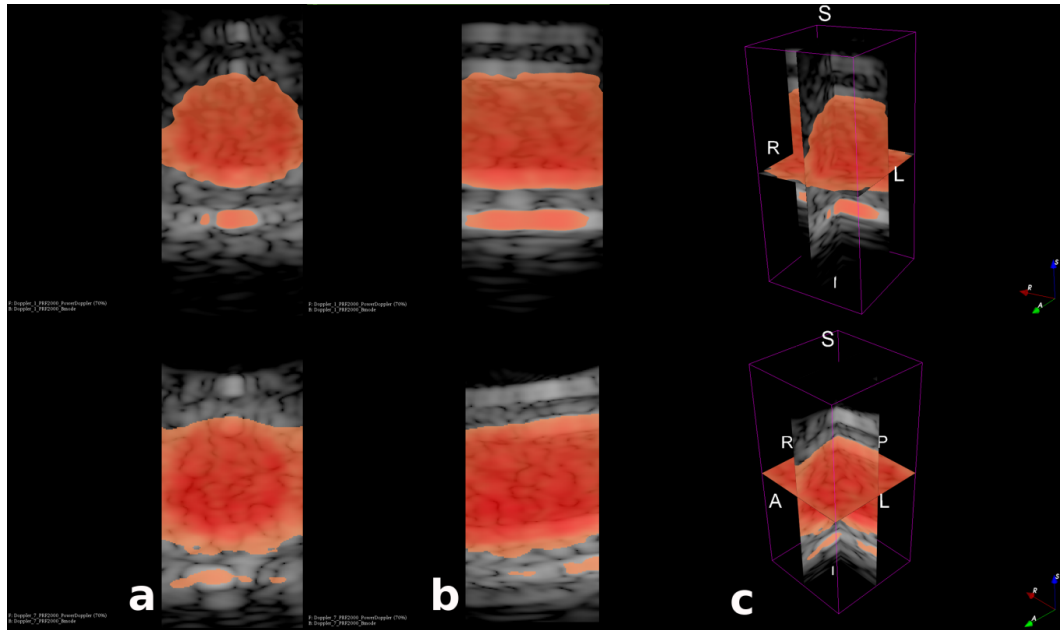


FIGURE 5.8 – Illustration du Doppler de puissance (couleur rouge) pour deux acquisitions sur un fantôme de flux. La sonde est placée parallèlement (première ligne) ou avec un angle de 12° (seconde ligne) par rapport au vaisseau : (a) plan axial, (b) plan latéral et (c) rendu 3D. L'image échographique (en niveaux de gris) a une dynamique de 50 dB.

5.5 Conclusions et perspectives

Mon activité de recherche en imagerie du flux est en augmentation ces dernières années. En effet, depuis le début de la thèse de Mohamed Dridi et le développement du système 1024, j'ai consacré du temps à cette thématique et les développements méthodologiques / expérimentaux associés. De plus, l'imagerie harmonique, actuellement non utilisée en imagerie 3D me paraît une piste sérieuse qu'il faut poursuivre. Le projet de cardio-protection permet aussi d'envisager des retombées à court terme mais est aussi développé dans le chapitre suivant à travers l'imagerie de l'anisotropie du muscle cardiaque.

A court terme, deux projets sont en continuation dans cet axe de recherche « flux ». Le premier vient d'être financé par la région « Auvergne-Rhône-Alpes » et vise à l'imagerie de la micro-vascularisation du ménisque. Ainsi, les approches développées en cardio-protection seront étendus à ce type d'imagerie endoscopique et permettront aussi de développer de nouveaux outils de traitement du signal pour répondre aux besoins de cette imagerie pré-clinique / clinique. Le deuxième projet est lié à l'arrivée de Damien Garcia en tant que chercheur INSERM au sein du laboratoire. Ainsi, nous avons démarré un projet commun autour de la mesure de la perte de pression dans les vaisseaux sanguins, en particulier lors de la présence de plaques d'athérome, avec le recrutement d'une post-doctorante. Pour cela, l'imagerie Doppler vectorielle temporelle est nécessaire afin de connaître le champ de vitesse $2D+t$ et de résoudre un problème inverse modélisant la chute de pression entre l'entrée et la sortie de l'artère. Ces deux projets s'appuient sur des compétences que j'ai déjà mises en œuvre dans mon activité de recherche et qui restent à enrichir pour la suite.

Imagerie de l'anisotropie du muscle cardiaque

6.1 Contexte

Le cœur est l'organe clef permettant la vascularisation de l'ensemble du corps humain. Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité dans les pays industrialisés et parmi elles, l'infarctus du myocarde. Lors de l'infarctus, une des artères irriguant le cœur se bouche et sa reperfusion doit être réalisée le plus rapidement possible afin d'éviter la mort d'un trop grand nombre de cellules myocardiques appelés cardiomyocytes. Ces cellules allongées sont regroupées en fibres possédant une orientation. Le cœur est constitué d'un arrangement de ces fibres qui permettent sa contraction. Lors d'un infarctus du myocarde, à cause de la mort des cellules et de la reperfusion du cœur, cette orientation est modifiée [Lombaert *et al.*, 2012].

Suite à un infarctus du myocarde la prise en charge classique consiste à désocclure l'artère coupable afin de reperfusionner le plus rapidement possible le muscle cardiaque. De telles opérations ont grandement réduit la mortalité et la morbidité liées à l'infarctus ces dernières années [Grines *et al.*, 1993]. Cependant, la reperfusion des tissus est encore responsable chez beaucoup de sujets d'effets secondaires majeurs en induisant des dommages additionnels au sein du muscle cardiaque, dommages variables selon les sujets. En effet, lors de la reperfusion post-infarctus du myocarde, différents phénomènes métaboliques et biochimiques donnent lieu à des dégâts sur le tissu cardiaque [Zhao and Vinten-Johansen, 2006]. Entre 20% et 40% des dégâts causés par cet infarctus sont liés à cette phase de reperfusion. En particulier, lors de la désocclusion, l'afflux sanguin va rapidement augmenter dans le tissu et ce changement brutal crée une inflammation des tissus cardiaques qui est la cause principale des dégâts post-thérapie [Garcia-Dorado *et al.*, 1993]. Un diagnostic en temps réel de cet œdème et son monitoring au sein des zones lésées sont autant d'indicateurs qui modifieront et amélioreront la prise en charge des patients ayant subi un infarctus du myocarde. Ainsi, l'imagerie de la structure tissulaire fibreuse paraît en parfaite adéquation avec une meilleure prise en charge des patients en cours de traitement.

Pour imager l'orientation des fibres cardiaques, différentes stratégies ont été proposées. L'objectif est d'extraire en chaque point du cœur l'angle d'hélice et l'angle transverse des fibres, ce qui permet de connaître l'orientation complète du muscle cardiaque. Initialement, cette imagerie a été réalisée en imagerie par résonance magnétique (IRM) dite de diffusion [Le Bihan *et al.*, 2001] puis a été mise au point sur des cœurs *ex vivo* [Croisille, 2009]. Malgré les récents développements pour son utilisation *in vivo*, le temps d'acquisition relativement long (de l'ordre de 25 minutes) et son prix, en limitent l'accès clinique.

Dans le cadre de mon travail de post-doctorat, j'ai travaillé sur l'imagerie locale de la structure tissulaire en imagerie X par contraste de phase [Varray *et al.*, 2017]. Ce travail m'a permis d'acquérir différentes compétences en imagerie cardiaque et dans le domaine particulier de l'anisotropie du muscle cardiaque. Cette activité, bien que réduite suite à mon recrutement et au changement de thématique recherche, a été cependant continuée de façon épisodique. Récemment, une équipe d'imagerie US s'est intéressée à l'utilisation des ultrasons pour extraire l'orientation des fibres cardiaques grâce à la cohérence des signaux US rétro-diffusés [Papadacci *et al.*, 2017]. Ces travaux, réalisés sur différents cœurs humains *ex vivo* et *in vivo* ont permis de démontrer la faisabilité de cette approche. Cependant, ces travaux n'ont à l'heure actuelle jamais été reproduits et souffrent d'une absence de comparaison avec l'IRM de diffusion, technique de référence dans l'imagerie des fibres cardiaques. Ainsi, pour la thèse d'Émeline Turquin, l'accent a été porté sur la reproduction de cette technique, son extension en 3D et sa comparaison avec l'IRM de diffusion.

6.2 Imagerie de la structure tissulaire locale en imagerie synchrotron

6.2.1 Imagerie par contraste de phase

Afin de mesurer la structure locale du muscle cardiaque, des échantillons de cœur humain ont été imagés par imagerie X par contraste de phase au sein de l'installation Européenne de rayonnement synchrotron (European Synchrotron Radiation Facility ESRF, ligne ID19). L'avantage de ce type d'imagerie permet de combiner à la fois la phase et l'amplitude du signal X lors de la reconstruction tomographique [Paganin *et al.*, 2002]. Ainsi, le volume 3D obtenu, ayant une résolution isotrope de $3.5 \mu\text{m}$, permet de mettre en avant des changements très fins dans l'anatomie du muscle cardiaque. En effet, le cardiomyocyte a une forme cylindrique d'environ $100 \mu\text{m}$ de long pour un diamètre de $10 \mu\text{m}$. Ainsi, le même cardiomyocyte est visible dans plusieurs voxels. Dans le cadre des acquisitions réalisées, les volumes reconstruits et le champ de vue du détecteur permettent de générer des volumes de dimension $2048 \times 2048 \times 1600$. Afin d'imager un échantillon dans sa hauteur complète, plusieurs volumes ont été acquis (dans la 3^{ème} dimension) et 100 voxels ont été utilisés pour lier les volumes entre eux. Un descriptif précis des échantillons et de leurs positions dans le cœur est proposé dans le Tableau 6.1. Une représentation schématique est aussi proposée sur la Figure 6.1.a. Comme précisé sur la Figure 6.1.b, les échantillons sont placés dans une orientation spécifique afin de permettre l'extraction de l'orientation des cardiomyocytes en mesurant l'angle d'hélice et l'angle transverse. Enfin, le résultat obtenu, après reconstruction et regroupement des sous-volumes, est proposé sur la Figure 6.2. Une analyse plus poussée de ce type de rendu, en comparaison avec des coupes histologiques, a été réalisée et permet de conclure que majoritairement, ces images sont constituées de cardiomyocytes [Mirea *et al.*, 2015].

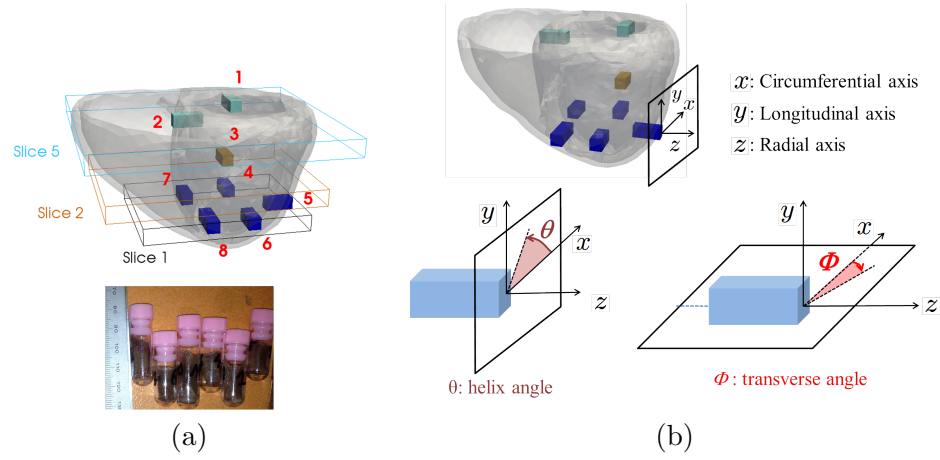


FIGURE 6.1 – (a) Localisation des huit échantillons imagés et de leur photo dans leurs récipients. (b) Illustration du plan de travail pour extraire l'angle d'hélice et transverse.

N°	Localisation	Coupe	Longueur (mm)	Longueur (voxels)
1	Ventricule gauche antérieur	5	22.2	6350
2	Septum postérieur	5	15.6	4450
3	Ventricule gauche antérieur	2	16.9	4820
4	Ventricule gauche antérieur	1	15.6	4420
5	Ventricule gauche latéral	1	15.9	4550
6	Ventricule gauche postérieur	1	15.9	4550
7	Septum antérieur	1	16.8	4810
8	Septum postérieur	1	18.6	5300

TABLEAU 6.1 – Description des huit échantillons imagés.

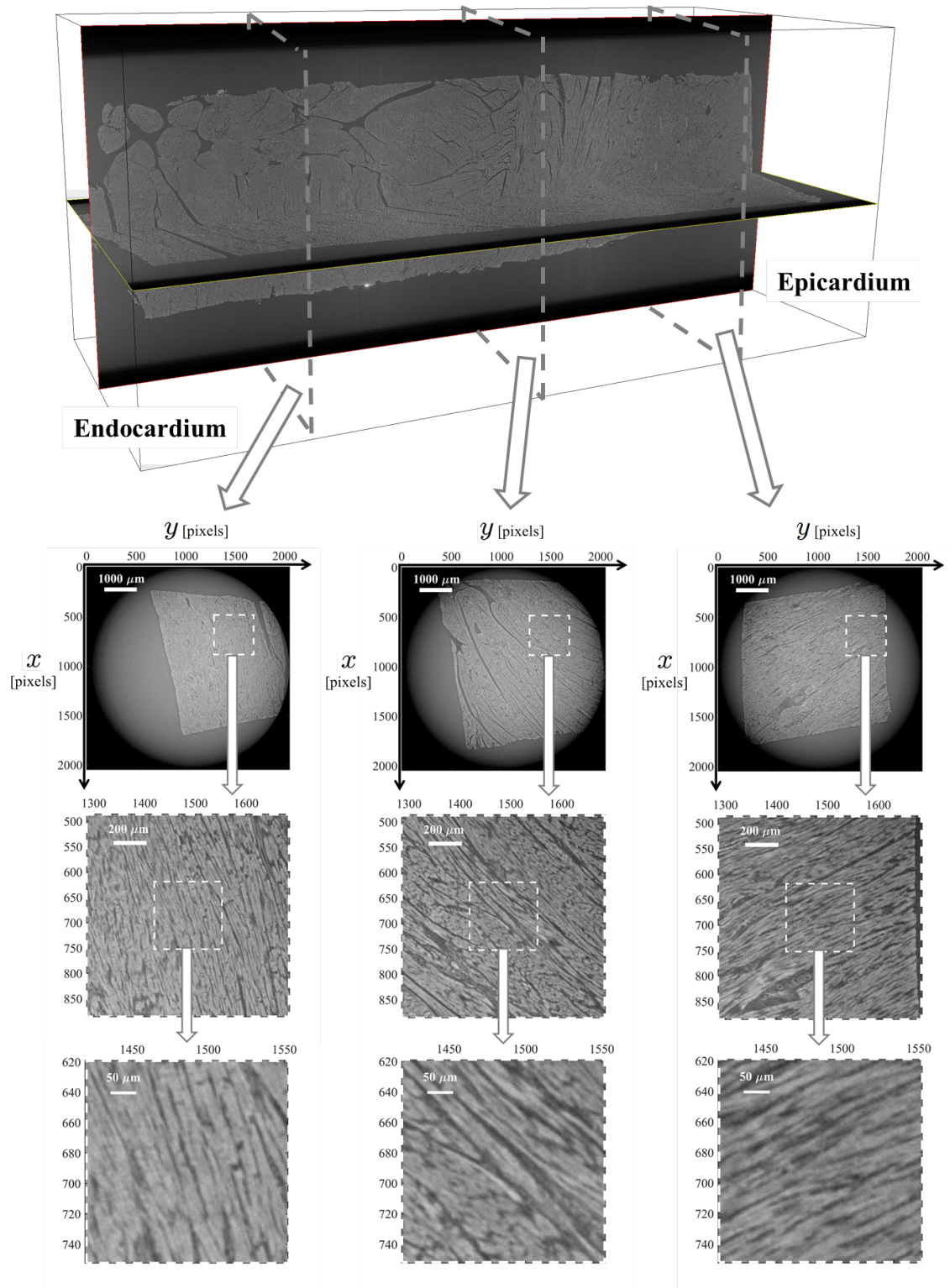


FIGURE 6.2 – Pour l'échantillon #6, rendu 3D après reconstruction et zoom sur trois coupes différentes. L'orientation locale des cardiomyocytes est clairement visible.

6.2.2 Méthodologie

Afin d'extraire une orientation 3D locale, une méthode de traitement multi-résolution a été mise en place. En effet, cet aspect de résolution est capital car une information très fine doit être extraite pour des volumes initiaux de dimension importante (de l'ordre de 100 Go en flottant). Pour cela, le module de la transformée de Fourier (FT) d'un sous-volume, V_{sub} est calculé :

$$\hat{V} = |FT(V_{sub})| \quad (6.1)$$

Dans le domaine spatial, les paquets de cardiomyocytes ont un arrangement spécifique en forme de faisceaux, appelé fibres. Dans le domaine de Fourier, un tel arrangement possède une composante basse fréquence dans la direction préférentielle des cardiomyocytes. Ainsi, de par leur taille caractéristique (longueur de 100 μm , diamètre de 10 μm), les fréquences spatiales correspondantes sont de 0.01 μm^{-1} et 0.1 μm^{-1} . La présence de tous les autres composés biologiques du tissu cardiaque (plans de clivage, vaisseaux sanguins, graisse, capillaires...) n'a pas de direction privilégiée et apparaît comme du bruit dans le spectre. Ainsi, l'arrangement des cardiomyocytes a une forme d'ellipsoïde qui peut être automatiquement extraite via un seuillage automatique du spectre en conservant uniquement les 4% de voxels ayant les amplitudes maximales. Cette valeur a été choisie empiriquement et permet de garder une partie suffisante du spectre pour réaliser la suite des traitements. Afin de lisser le spectre segmenté $\hat{V}_s$ et de remplir certains trous, du filtrage morphologiques 3D est utilisé : une fermeture Ψ_j est enchainée avec une ouverture γ_{j+1} avec j la taille de l'élément structurant. Le volume binaire filtré $\hat{V}_s^f$ s'exprime donc :

$$\hat{V}_s^f = \gamma_{j+1} \circ \Psi_j(\hat{V}_s) \quad (6.2)$$

Une fois le volume lissé, l'extraction de l'orientation des fibres est faite en réalisant une analyse par composante principale. Cette analyse extrait les trois directions principales de l'ellipsoïde et permet donc d'obtenir l'angle d'hélice θ et l'angle transverse ϕ . Afin de visualiser l'évolution des fibres, un rendu 3D des fibres est réalisé en utilisant DSI Studio et son algorithme de tractographie [Yeh *et al.*, 2013].

L'approche multi-résolution est mise en place sur la dimension initiale du volume à traiter. Ainsi, pour un volume initial V où une estimation unique est réalisée, ce volume est divisé par deux dans chaque dimension pour l'estimation suivante. De plus, un chevauchement de la moitié du volume est utilisé pour le niveau suivant. Ainsi, neuf estimations sont réalisées à l'étape suivante. Dans le cadre des données acquises, le volume initial est réduit à une dimension de $1024 \times 1024 \times H$, avec H dépendant de l'échantillon traité. L'approche multi-résolution est alors réalisée du niveau 1 (1024^3 voxels, 3.6^3 mm^3) au niveau 5 (32^3 voxels, 112^3 mm^3). Il n'est pas nécessaire d'aller au niveau supérieur car à cette résolution, il n'est pas certain que les cardiomyocytes soient entièrement contenus dans le volume et donc que le motif ellipsoïde apparaisse dans l'analyse fréquentielle.

6.2.3 Résultat

Afin de valider la méthode proposée, un modèle synthétique de cardiomyocytes a été proposé. Ce modèle, dont les images obtenues sont proches de celles acquises expérimentalement, n'est pas développé ici mais peut être retrouvé dans [Varray *et al.*, 2017]. Sur ce modèle, les étapes du calcul de l'extraction de l'orientation locale sont proposées sur la Figure 6.3. Il est ainsi possible de voir la présence de l'ellipsoïde et l'estimation des directions principales après le seuillage et le filtrage.

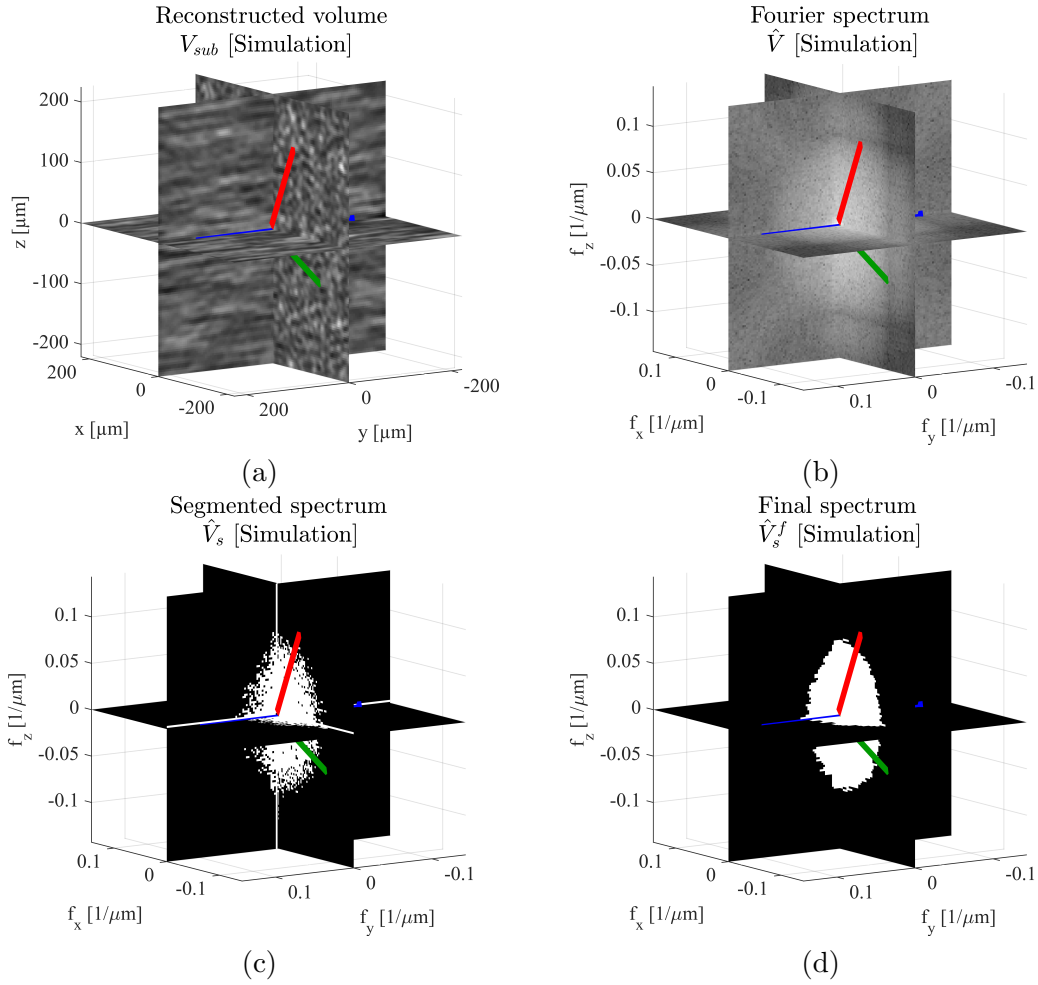


FIGURE 6.3 – Illustration des étapes de calcul avec (a) V_{sub} le sous-volume à traiter, (b) $\hat{V}$ le module du spectre de Fourier, (c) $\hat{V}_s$ le volume seuillé et (d) $\hat{V}_s^f$ le volume seuillé filtré. Parmi les trois composantes de l'analyse par composante principale (ligne rouge, bleu et verte), l'orientation des cardiomyocytes est celle en bleu.

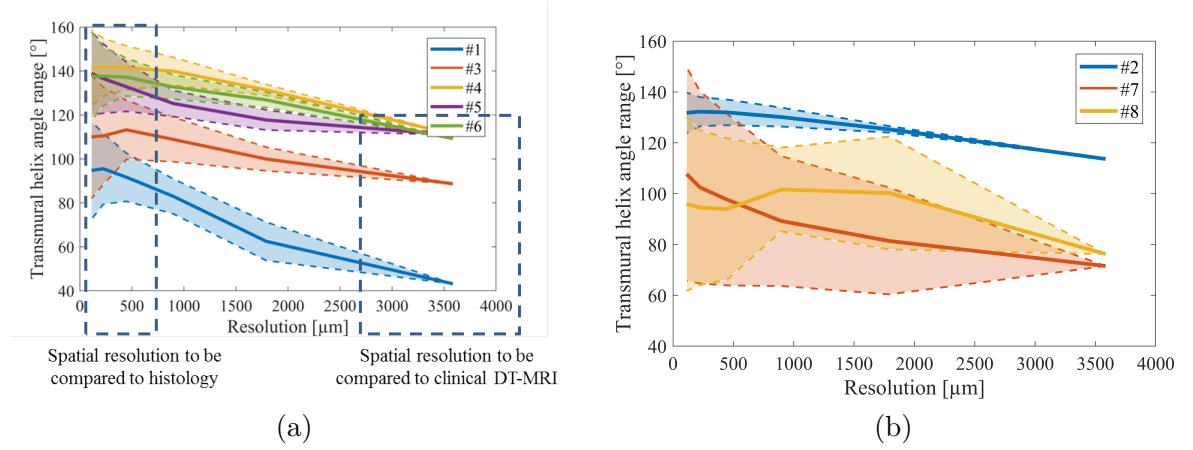


FIGURE 6.4 – Évolution de l'angle d'hélice transmural pour les différents échantillons provenant (a) du ventricule gauche et (b) du septum.

L'utilisation de volume synthétique a permis de valider de nombreuses hypothèses : limite de l'approche multi-résolution à des volumes de 32^3 voxels, mesure possible pour des orientations θ et ϕ quelconques, et utilisation des scores de l'analyse par composante principale pour donner une mesure de confiance dans l'estimation de l'orientation. De même, l'approche a aussi été simplifiée en 2D pour estimer l'orientation dans des coupes histologiques.

Une fois l'expérience acquise sur les volumes synthétiques, les huit volumes acquis ont été traités pour les cinq niveaux de résolution. L'évolution de l'angle d'hélice transmural (variation entre les deux extrémités de l'échantillon) pour les différentes résolutions est proposée sur la Figure 6.4. Les échantillons du ventricule gauche et du septum ont été séparés afin de faciliter leur interprétation. En effet, pour le ventricule gauche, il est possible de voir une augmentation de l'angle d'hélice transmural. La déviation standard augmente aussi de par la réduction des volumes traités et leur sensibilité accrue aux bruits hautes-fréquences. Cependant, les rendus montrent bien l'évolution des fibres tout au long de l'épaisseur du muscle cardiaque (Figure 6.5.a-b). Dans le cadre du septum, les analyses sont un peu plus complexes. En effet, pour l'échantillon #2, la mesure obtenue est très régulière avec un écart-type très faible. Ceci est visible sur la Figure 6.4.b et sur le rendu 3D sur la Figure 6.5.c. Cependant, pour les deux autres échantillons #7 et #8, plus proches de l'apex, l'orientation est beaucoup plus complexe avec un réarrangement des fibres au sein de l'épaisseur du muscle. Dans les mesures de l'angle d'hélice transmural, une très forte variabilité est obtenue (Figure 6.4.b) et sur le rendu 3D, il est possible de voir la rupture dans les estimations (Figure 6.5.d).

6.2.4 Conclusion

Le projet d'imagerie par contraste de phase de l'orientation locale du muscle cardiaque a permis d'imager des échantillons cardiaques de l'endocarde à l'épicarde à une résolution unique. Ainsi, il a été mis en avant, via la mesure multi-résolution, que l'angle d'hélice transmural avait une variation plus élevée que celle mesurée en IRM de diffusion et qui se rapproche des valeurs obtenues sur des mesures histologiques. La gestion de ce type de données est un challenge de par leur taille et la complexité de les visualiser entièrement. Ainsi, le traitement est actuellement réduit dans la partie centrale du volume acquis (section dans laquelle le tissu cardiaque est présent) mais devrait être, dans le futur, étendu à

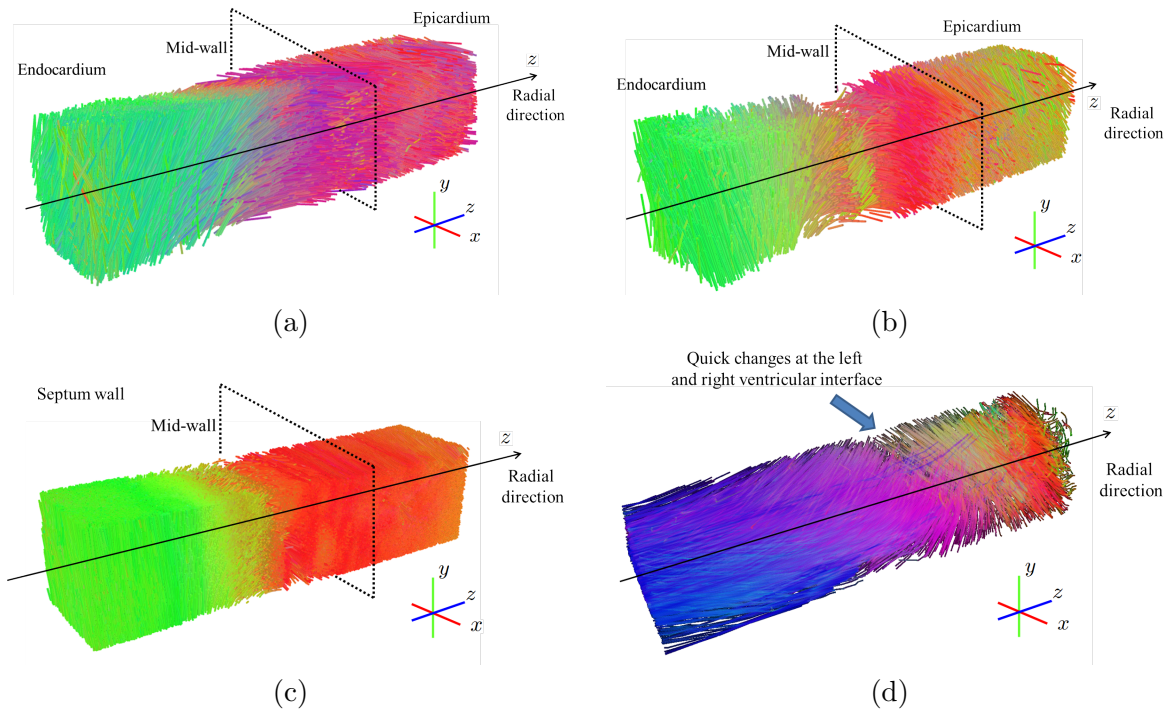


FIGURE 6.5 – Rendu 3D obtenu pour les échantillons (a) #3, (b) #6, (c) #2, et (d) #7. Pour l'échantillon #7, sa présence proche de l'apex rend complexe l'organisation fibreuse du muscle et la présence d'une réorganisation est visible.

l'échantillon complet.

Actuellement, une toute petite partie de ces données est exploitée et de nombreux traitements restent à faire. En premier lieu, il faudrait travailler sur l'angle transverse, actuellement calculé et utilisé dans les tractographies, mais non étudié de façon statistique. Cette mesure donnerait des informations encore plus fines sur l'organisation locale du tissu cardiaque et de son évolution. De plus, des mesures statistiques sur la dimension des cardiomyocytes, sur la taille et l'orientation des plans de clivage, sur la mesure de la vascularisation du tissu cardiaque... sont autant d'analyses à mener à une telle résolution.

6.3 Imagerie ultrasonore de l'anisotropie du muscle cardiaque

6.3.1 Contexte

Contrairement à l'imagerie X par contraste de phase qui nécessite des échantillons *ex vivo* et l'imagerie par IRM de diffusion qui présente des coûts et un temps d'acquisition long, l'imagerie US est un très bon candidat pour réaliser une imagerie tissulaire temps-réel à coût contrôlé. Ainsi, de premiers travaux ont démontré la possibilité d'évaluer l'orientation locale de matériaux composites en imagerie par ultrasons [Derode and Fink, 1993]. Récemment, trois techniques ultrasonores différentes ont été publiées pour mesurer l'anisotropie du muscle cardiaque en imagerie US. En 2012, [Milne *et al.*, 2012] ont proposé d'utiliser le coefficient de rétro-diffusion comme mesure locale de l'orientation des fibres. La même année, [Lee *et al.*, 2012] de l'Institut Langevin ont mesuré la vitesse de l'onde de cisaillement pour imaginer la direction préférentielle de celle-ci, liée à l'anisotropie locale. Cette technique a ensuite été étendue en 3D [Correia *et al.*, 2018]. Par la suite, d'autres

personnes de l'Institut Langevin ont adapté la méthode initiale de Derode et Fink basée sur la cohérence de signaux pour l'imagerie US 2D et 3D [Papadacci *et al.*, 2014, Papadacci *et al.*, 2017].

A la suite de mes activités en imagerie X et des travaux en IRM de diffusion menés à Creatis, la thématique de l'anisotropie du muscle cardiaque en imagerie ultrasonore me paraît être particulièrement intéressante à développer à Creatis. En effet, il serait possible, sur le même échantillon, de réaliser une imagerie multi-modale unique au monde et d'évaluer l'apport de chacune des techniques. Ainsi, la thèse d'Émeline Turquin a pour objectif de travailler sur la cohérence de signaux ultrasonores. En effet, cette méthode, de par sa définition, sa mise en pratique et les notions abordées était la méthode la plus proche des activités de recherche que je réalise et de mes compétences personnelles.

6.3.2 Méthodologie

Formulation mathématique

Afin de mesurer l'anisotropie du muscle cardiaque, la méthode développée par [Papadacci *et al.*, 2014] et basée sur la cohérence du signal ultrasonore a été utilisée. Pour calculer cette cohérence, il est nécessaire de focaliser le signal en chaque point du milieu. Ainsi, dans l'idée d'imager le muscle cardiaque complet dans un temps raisonnable, il n'est absolument pas envisageable de travailler en imagerie focalisée. En effet, il faudrait effectuer une transmission/réception pour chaque point du milieu 3D. Afin de minimiser le temps d'acquisition, un ensemble d'ondes planes (1D ou 2D) est transmis dans le milieu avec différentes angulations. En réception, les signaux sont rephasés en chaque point du milieu. Cependant, au lieu de sommer les signaux entre eux, comme pour un DAS standard, la cohérence de signaux est calculée. Ainsi, le volume de données généré sera :

- en imagerie 2D une matrice de dimension 3D (x, z , Nombre d'éléments)
- en imagerie 3D une matrice de dimension 4D (x, y, z , Nombre d'éléments)

Enfin, la fonction de cohérence sera calculée en chaque point du milieu. En 3D, elle s'exprime avec :

$$R(\Delta_x, \Delta_y) = \frac{1}{N_x - |\Delta_x|} \frac{1}{N_y - |\Delta_y|} \sum_i \sum_j \frac{c(i, j)}{\sqrt{c(i, i)c(j, j)}} \quad (6.3)$$

$$\Delta_x = x_i - x_j \text{ avec } \Delta_x \in [-N_x + 1, N_x - 1] \quad (6.4)$$

$$\Delta_y = y_i - y_j \text{ avec } \Delta_y \in [-N_y + 1, N_y - 1] \quad (6.5)$$

$$c(i, j) = \sum_{t=T_1}^{T_2} (s_i(t) - \bar{s}_i)(s_j(t) - \bar{s}_j) \quad (6.6)$$

$$\bar{s}_i = \frac{1}{T_2 - T_1} \sum_{t=T_1}^{T_2} s_i(t) \quad (6.7)$$

$$(6.8)$$

où $c(i, j)$ représente la corrélation entre le signal s_i reçu par l'élément i à la position (x_i, y_i) et le signal s_j reçu par l'élément j à la position (x_j, y_j) . Ainsi, en balayant l'ensemble des couples de valeurs possibles (Δ_x, Δ_y) , il est possible de reconstruire la carte de cohérence du pixel spatial $\mathbf{x}$.

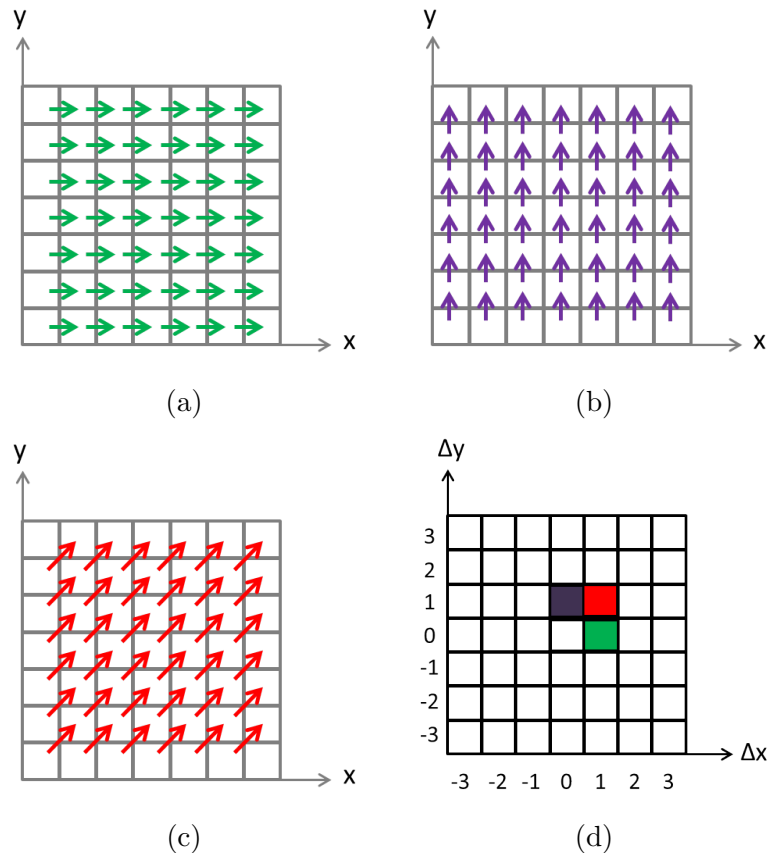


FIGURE 6.6 – Illustration de calcul de cohérence pour une distance (a) ($\Delta_x = 1, \Delta_y = 0$), (b) ($\Delta_x = 0, \Delta_y = 1$), et (c) ($\Delta_x = 1, \Delta_y = 1$). Le résultat pour chaque cas est alors placé dans (d) la carte de cohérence 2D.

Caractéristiques de la carte de cohérence

La carte de cohérence présente des caractéristiques fortes. En effet, de par le calcul de la corrélation, $c(i, j) = c(j, i)$. Elle possède donc une symétrie et numériquement, il est nécessaire de calculer la moitié de la carte pour l'obtenir intégralement. Le calcul de la corrélation et de l'équation (6.3) est illustré dans la Figure 6.6. Dans ces exemples, il est possible de voir cette symétrie. En effet, les calculs proposés avec ($\Delta_x = 1, \Delta_y = 0$) donneront le même résultat qu'avec ($\Delta_x = -1, \Delta_y = 0$).

De même, cette carte contient l'information d'orientation locale qu'il sera nécessaire d'extraire. Ainsi, comme proposée sur la Figure 6.7, il est possible de remarquer que pour un milieu isotrope et donc sans orientation particulière, la fonction de cohérence 2D ne présente aucune orientation particulière. De plus, la tache sur la fonction de cohérence a la forme d'un losange. A l'inverse, lorsque le milieu possède une orientation particulière, la fonction de cohérence présente une forme elliptique dans cette direction privilégiée. L'objectif est donc, pour chaque point du milieu, de rephaser les signaux, de calculer la carte de cohérence et d'extraire l'orientation locale du milieu.

Extraction de l'orientation locale

Afin d'extraire l'orientation locale du milieu, l'approche proposée par [Papadacci, 2014] est utilisée et aucun développement supplémentaire n'a actuellement été mis en

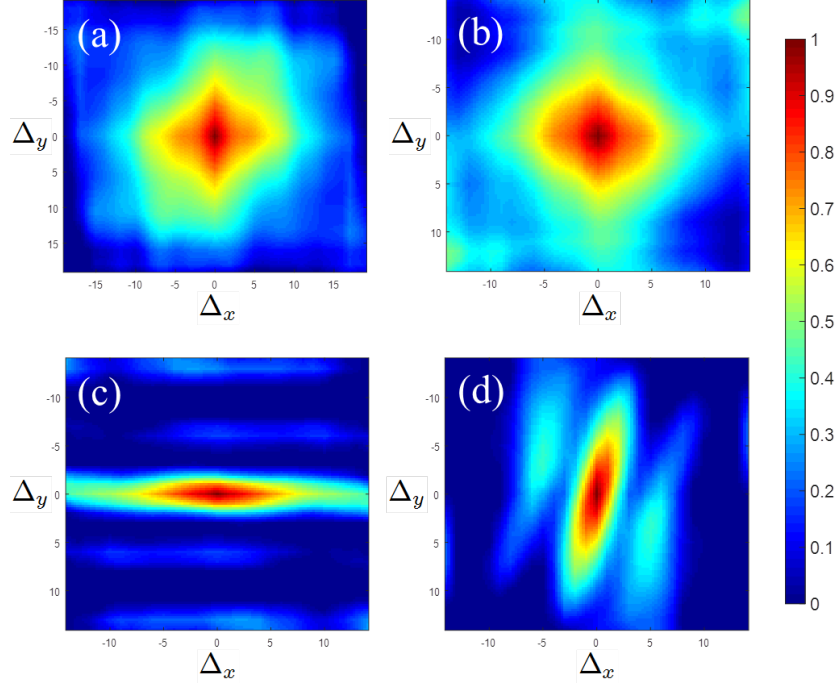


FIGURE 6.7 – Exemple de quatre cartes de cohérence dans (a-b) des milieux non isotropes et (c-d) des milieux isotropes.

place. Sur la carte de cohérence, un seuillage est d'abord réalisé afin d'extraire la forme de l'ellipse. Sur ce nuage de points, une régression elliptique est réalisée afin de trouver l'ellipse la plus proche, au sens des moindres carrés, du nuage de points segmentés. Grâce à cette ellipse, définie par son grand axe (GA) et son petit axe (PA), l'orientation de la fonction de cohérence est considérée suivant la direction du GA. Cependant, toutes les ellipses ne traduisent pas une orientation sur la carte de cohérence, en particulier si le GA est proche du PA. Pour gérer cette incertitude, [Papadacci, 2014] a évalué la fraction d'anisotropie (FA), valeur de mesure de l'anisotropie du milieu, en utilisant les paramètres de l'ellipse et a considéré qu'une FA supérieure à 0.25 correspond à une ellipse orientée et donc une anisotropie locale forte. La FA est définie par :

$$FA = \sqrt{2} \sqrt{\frac{(PA - (GA + PA)/2)^2 + (GA - (GA + PA)/2)^2}{PA^2 + GA^2}} \quad (6.9)$$

Une illustration de la régression elliptique est proposée Figure 6.8.

6.3.3 Résultat

Milieu isotrope

L'évaluation de la fonction de cohérence a été réalisée actuellement sur trois cas différents. En effet, l'absence de milieu numérique de test rend délicate l'interprétation directe de signaux expérimentaux. Cependant, en se rapprochant de l'Institut Langevin à travers un projet financé par France Life Imaging (FLI), la mise en commun de données et d'acquisitions sera réalisée. Actuellement, l'Institut Langevin a partagé une donnée expérimentale acquise sur leur propre système 3D dans un milieu isotrope. Ce premier test a permis de valider la programmation et le calcul de la fonction de cohérence 2D. Par la suite, nous

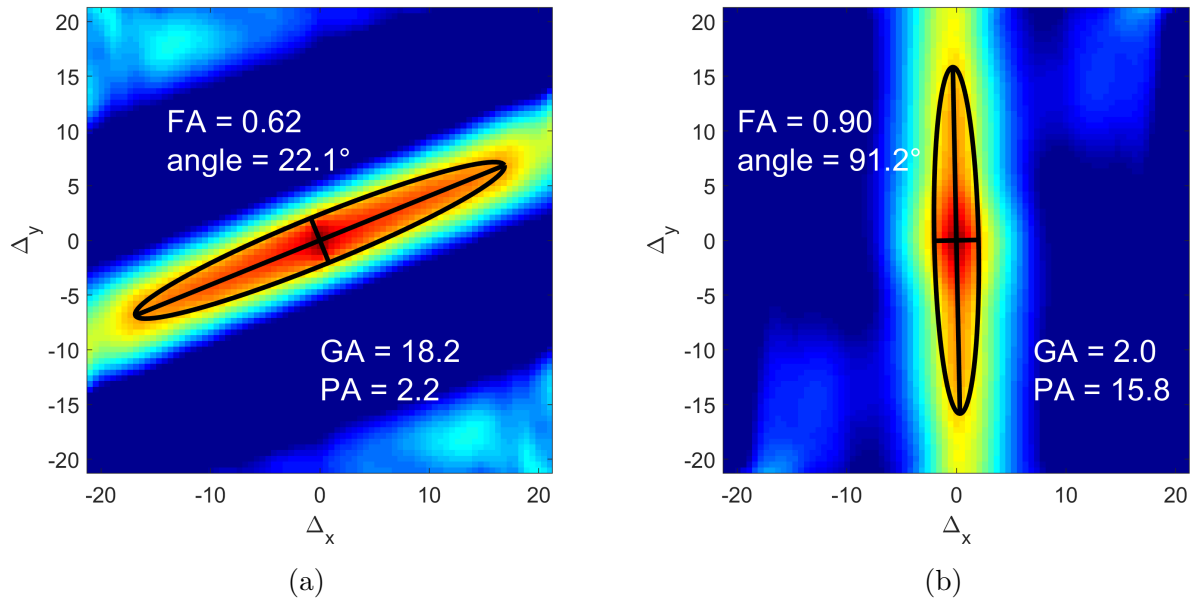


FIGURE 6.8 – Résultat de l'extraction de l'orientation de la carte de cohérence avec une régression elliptique.

avons aussi, avec le système 3D présent à Creatis (présenté dans le chapitre 5), acquis des données dans un fantôme homogène d'agar ne présentant donc pas d'orientation spécifique. Des fonctions de cohérence similaires à celles présentées Figure 6.7.a-b ont été obtenues. Après ces premiers tests, il a été possible de travailler sur des milieux plus complexes. Les résultats présentés par la suite dans ce document sont acquis avec le système 3D présent à Creatis.

Fantôme de tige

Afin d'évaluer l'orientation potentiellement présente dans un milieu, un fantôme d'agar a été réalisé puis des tiges de fer orientées suivant une unique direction ont été insérées. Après acquisition et calcul des cartes de cohérence, il est possible de visualiser une orientation unique, comme présentée sur la Figure 6.9. Les fonctions sont fortement orientées si elles sont calculées proche de la tige. Cependant, elles restent aussi orientées lorsqu'elles sont calculées à des positions intermédiaires.

Biceps humain

Une acquisition a été réalisée sur un biceps humain. Grâce aux précédentes expérimentations, la cohérence est évaluée pour l'ensemble du volume acquis. Ainsi, il est possible de connaître, pour chaque position spatiale du milieu, l'orientation locale en utilisant la régression elliptique. De façon similaire à celle proposée dans la section 6.2.2, une tractographie est réalisée dans le logiciel DSI Studio [Yeh *et al.*, 2013]. Le résultat des images ultrasonores et de l'orientation extraite sont proposées dans la Figure 6.10. Il est possible de visualiser que les fibres du biceps sont orientées de façon identiques dans notre volume US, sur l'ensemble des profondeurs. Ce travail doit être poursuivi pour d'autres orientations de fibres musculaires : dans le biceps pour une orientation unique ou dans le cœur pour une orientation changeant en fonction de la profondeur z dans le muscle.

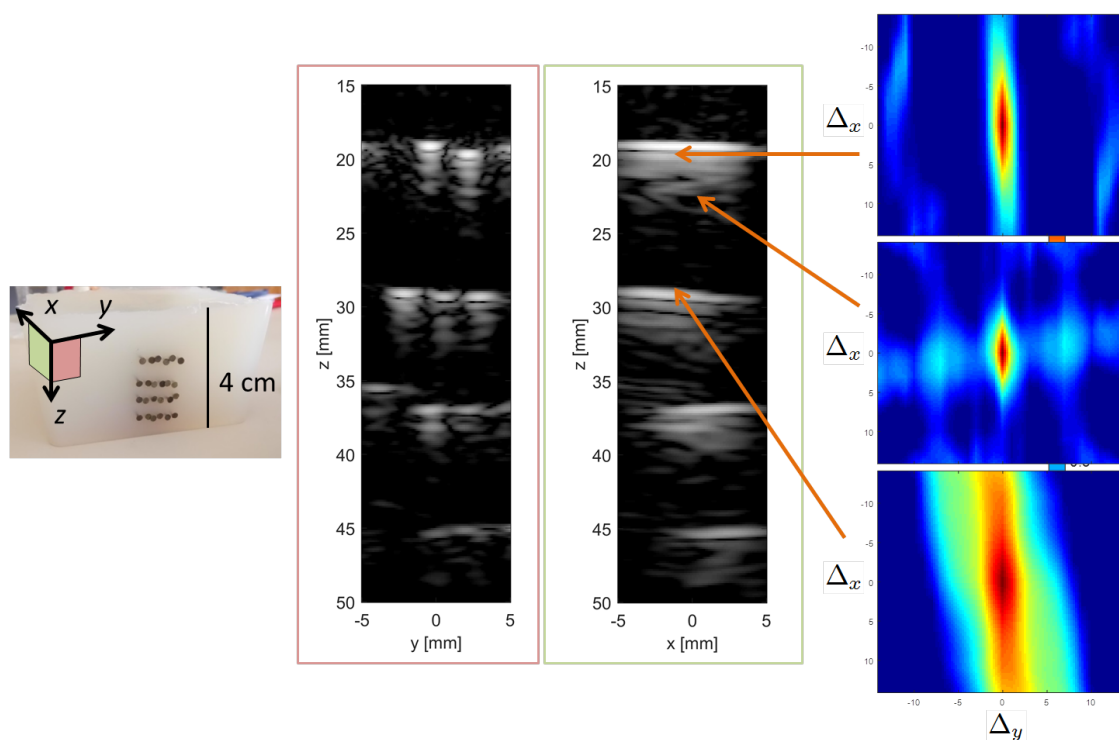


FIGURE 6.9 – Résultat obtenu sur des tiges métalliques dans un fantôme d'agar. Les cartes de cohérence sont correctement orientées suivant la direction x .

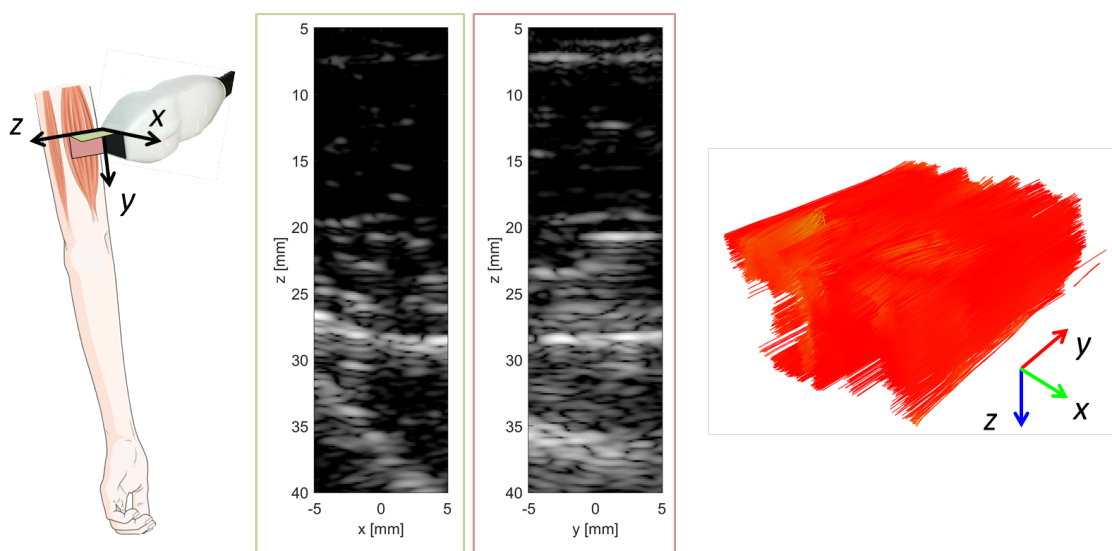


FIGURE 6.10 – Résultat obtenu sur un biceps humain. Les fibres sont orientées suivant la direction y ce qui est visible sur la tractographie obtenue. Le codage couleur des fibres est lié à l'orientation locale obtenue sur les cartes de cohérence.

6.3.4 Perspectives

Les perspectives de ces travaux sont doubles. Actuellement, l'extraction de l'orientation est testée et validée sur des cœurs de cochon dans le cadre du projet de cardio-protection (voir section 5.3). Dans le cadre de ce projet, une imagerie 3D US est réalisée ainsi qu'une imagerie par IRM de diffusion. Ainsi, il sera possible de comparer les mesures sur ces deux types d'imagerie. Dans le cadre du projet FLI en collaboration avec l'Institut Langevin, le cœur sera aussi imagé à Paris avec leur propre échographe 3D.

En plus de ce travail dans la continuité de la thèse d'Émeline Turquin, deux nouvelles stratégies seront testées. La première consiste à élargir le champ de vue de mesure de l'anisotropie du muscle cardiaque. Actuellement, des ondes planes sont transmises dans le milieu mais réduisent le champ de vue. L'apport des ondes divergentes 3D est une première solution envisagée pour augmenter la quantité du muscle cardiaque imagé. Le deuxième point consiste à mesurer la cohérence des signaux pas uniquement en 2D mais en 3D. En effet, le calcul de la cohérence dans l'équation (6.3) est réalisé pour un instant temporel unique et projette donc l'orientation locale dans le plan (x, y) . Une façon de tenir compte de l'orientation verticale peut être considérée :

$$R(\Delta_x, \Delta_y, \Delta_z) = \frac{1}{N_x - |\Delta_x|} \frac{1}{N_y - |\Delta_y|} \sum_i \sum_j \frac{c_{\Delta_z}(i, j)}{\sqrt{c_0(i, i) c_{\Delta_z}(j, j)}} \quad (6.10)$$

$$c_{\Delta_z}(i, j) = \sum_{t=T_1}^{T_2} (s_i(t) - \bar{s}_i)(s_j(t + \Delta_z) - \bar{s}_j) \quad (6.11)$$

$$(6.12)$$

Cette formulation, très préliminaire, doit être évaluée sur des milieux tests où l'orientation 3D est connue.

6.4 Conclusions et perspectives

Les travaux menés sur la mesure de l'anisotropie en imagerie X et US sont en cours et de premiers résultats ont été obtenus. La proximité des traitements entre ces deux modalités sont fortes via les méthodologies mises en place, le type d'organe et les outils utilisés. Les travaux menés sur l'imagerie X vont se poursuivre suite à une nouvelle thèse (financement CSC) pour définir un modèle multi-résolution de la structure tissulaire cardiaque. Ce modèle sera par la suite utilisé dans différents simulateurs d'imagerie (diffusion, rayons X, US) pour générer une base de données contrôlée qui sera ensuite évaluée.

La problématique la plus importante dans le cadre de ces travaux concerne la vérité terrain permettant de valider les approches proposées et d'étendre les applications potentielles de ce type d'imagerie. Pour cela, la définition d'un modèle synthétique est capitale et sera développée. De plus, l'IRM de diffusion est actuellement la technique d'imagerie de référence pour la mesure de cette orientation. La comparaison à ce type d'imagerie est donc essentielle.

Projet de recherche

Ce dernier chapitre détaille le projet de recherche que je prévois de mener à court terme mais aussi sur une échelle temporelle plus élevée. Plusieurs parties de ce projet sont dans la continuité de mes thématiques actuelles mais nécessitent encore différentes actions et réflexions pour aboutir.

L'ensemble des travaux que je prévois de mener est en lien direct avec l'imagerie ultrarapide que ce soit en 2D ou en 3D. En effet, ce type d'imagerie, en rupture il y a quelques années, a permis de repousser les limites de la chaîne complète d'imagerie ultrasonore (système, méthode, et transfert clinique). L'imagerie ultrasonore 3D, quant à elle, est beaucoup plus récente et la taille actuelle des systèmes et les différentes questions relatives à la sécurité ne sont pas encore complètement résolues. Son application clinique est donc beaucoup plus difficile et un vrai intérêt existe à son utilisation en routine clinique.

Le projet que je prévois de mener s'axe autour de trois grandes pistes de recherche complémentaires et possédant différents points de concordance. La première vise à travailler sur différentes approches d'imagerie cardiovasculaires en se rapprochant de l'application clinique. La deuxième s'axe autour de la mesure locale de l'anisotropie du muscle cardiaque. Finalement, différentes pistes de travail en imagerie photoacoustique sont proposées.

7.1 Imagerie cardiovasculaire

7.1.1 Imagerie de la micro-vascularisation

Application clinique

L'imagerie de la micro-vascularisation trouve actuellement différentes applications en imagerie cérébrale et cardiaque. Elle est basée sur l'imagerie Doppler ultrarapide afin d'obtenir à la fois une bonne résolution spatiale et temporelle. Cependant, l'information extraite et utilisée repose actuellement en majorité sur la puissance du signal Doppler et sur sa direction (vers la sonde ou s'éloignant de la sonde). Toute quantification est donc impossible. A partir des différents travaux que j'ai réalisés auparavant, je souhaite mettre en place une imagerie de la micro-vascularisation vectorielle. Ainsi, l'information de

puissance sera utilisée mais aussi la direction 2D sera précisément extraite. Les applications visées sont multiples. Dans un premier temps, mes activités dans le projet de cardio-protection seront poursuivies afin d'évaluer la vascularisation du muscle cardiaque avant, pendant et après une ischémie. L'information de direction pourra être utilisée pour évaluer la reperfusion du muscle et le réarrangement possible de la circulation sanguine locale. En parallèle, la micro-vascularisation au sein du ménisque sera évaluée. Pour cela, une étape préliminaire sur des systèmes micro-fluidiques sera conduite avant d'envisager un transfert vers l'équipement clinique développé par Cart'Image.

Développement de post-traitements associés

Dans le cadre de l'imagerie de la micro-vascularisation, le traitement mis en place pour visualiser le flux est basé sur la décomposition en valeur propre [Demené *et al.*, 2015]. Cette étape permet de séparer dans le signal Doppler les mouvements dus aux tissus environnants, le flux sanguin et le bruit présent dans le signal. Différents travaux sont actuellement menés pour extraire de façon automatique dans la décomposition en valeurs propres, ces différents « modes » Doppler. Ce type de développement devra être mis en œuvre dans le cadre de l'imagerie de la micro-vascularisation. De plus, de par son aspect commercial à terme, cette solution devra être la plus automatisée possible au sein du système de Cart'Image, et donc tronquer automatiquement les valeurs propres afin d'extraire le réseau vasculaire de façon optimale. De même, de nouveaux traitements de rehaussement du signal basés sur des approches de traitement d'images seront envisagées [Bayat *et al.*, 2018].

Dans le cadre de l'imagerie des coronaires, cette approche n'est actuellement pas satisfaisante tout au long du cycle cardiaque. En effet, le mouvement de la paroi est beaucoup trop important pour être filtré par une telle approche. Différentes stratégies peuvent être évoquées et devront être évaluées telles qu'un filtre de paroi adaptatif. En effet, l'hypothèse d'un mouvement global de la paroi peut être faite. Une fois ce mouvement quantifié, il sera supprimé afin de rehausser uniquement le signal Doppler provenant du flux dans les coronaires. Des approches de type compensation de mouvement (motion compensation MoCo), que je développerai plus tard dans le projet pourront aussi être quantifiées [Poree *et al.*, 2016]. Cependant, elles sont actuellement mises en place pour de l'imagerie cardiaque en utilisant de nombreuses transmissions (32 par exemple) afin de mesurer précisément le mouvement tissulaire. L'utilisation du MoCo n'est donc pas directe pour une acquisition utilisant une sonde linéaire avec un nombre de transmissions limité.

7.1.2 Imagerie vasculaire

Imagerie de la chute de pression

L'imagerie Doppler est utilisée quotidiennement en situation clinique, en particulier pour évaluer la sévérité des sténoses carotidiennes. Les recommandations cliniques consistent en des mesures anatomiques (pourcentage de rétrécissement) et vélocimétriques (pics des vitesses sanguines) afin d'établir un diagnostic. D'un point de vue de la dynamique des fluides, ces deux marqueurs sont insuffisants pour quantifier cette sténose. Ainsi, il sera nécessaire de mettre au point et de valider une nouvelle approche pour évaluer la sévérité de la sténose carotidienne. L'indice clinique proposé devra être réaliste d'un point de vue mécanique, et mesurable de manière non invasive par échographie Doppler. Pour réaliser ce projet, il est nécessaire de mesurer la chute de pression au sein de l'écoulement. Pour mesurer cette perte de charge, l'imagerie Doppler orientée sera à nouveau utilisée pour

évaluer le champ de vitesse $2D+t$ au niveau de la sténose carotidienne. Par la suite, un problème inverse basé sur l'équation de Navier-Stokes devra être résolu. Les conditions de bord seront à définir et tourneront sûrement autour de conditions de vitesses nulles au niveau de la paroi. Les mesures seront quantifiées via des mesures manométriques dans des fantômes et des mesures par IRM.

Imagerie Doppler orientée harmonique

L'imagerie harmonique a démontré depuis de nombreuses années son potentiel clinique en l'utilisant directement ou avec des agents de contraste. Ainsi, mesurer de façon simultanée, avec un agent de contraste, la vascularisation et le flux permettrait de quantifier plus finement le flux sanguin. Pour cela, il est nécessaire d'optimiser la mesure du flux de manière spécifique aux agents de contraste et à leur réponse non linéaire. Les travaux actuels basés sur l'imagerie Doppler orientée et les oscillations transverses doivent être poursuivis puis testés sur un fantôme de flux dans lequel des agents de contraste seront injectés. Actuellement, des difficultés sont rencontrées avec la formation de voie orientée harmonique car la directivité de la sonde, initialement bonne en imagerie classique, est fortement détériorée en imagerie harmonique orientée. L'imagerie par oscillations transverses, quant à elle, réduit le champ de vue. Ainsi, ces travaux devront être confortés à travers des simulations, et des acquisitions *in vitro/in vivo*.

7.1.3 Extension à l'imagerie 3D

Imagerie Doppler 3D et compensation de mouvement 3D

L'imagerie 3D est en plein développement dans le contexte international. L'accès à un tel équipement sur Lyon est une chance qu'il faut faire fructifier et développer. Pour cela, les méthodes actuellement utilisées en 2D seront étendues en 3D. Il est possible de citer les approches d'imagerie du mouvement (en imagerie Doppler ou par oscillations transverses) ou l'imagerie de l'anisotropie du muscle cardiaque (ce point sera détaillé spécifiquement plus loin). Dans le cadre de l'imagerie Doppler, l'ouverture de la sonde est faible et ne permet pas d'utiliser l'approche de formation de voie orientée détaillée précédemment. Pour cela, l'imagerie par oscillations transverses apparaît comme plus prometteuse malgré son champ de vue limité.

Dans le cadre des applications cardiaques visées, le mouvement du cœur en 3D va dégrader l'image formée. Il est donc nécessaire, comme en imagerie 2D, de proposer une stratégie de compensation du mouvement (MoCo) lors de la formation d'image. Cette technique, rapidement validée en 3D sur un mouvement 2D ([Joos *et al.*, 2017]), sera complètement étudiée, testée et validée. Cette séquence a le potentiel de devenir une routine d'imagerie standard dans le cadre de l'imagerie cardiaque 3D.

Développement d'un système d'imagerie 3D

Le système 3D, rendu possible par la collaboration entre CREATIS et le LabTau, ouvre de nombreuses perspectives mais souffre aussi de nombreux désavantages. Ainsi, la mise en commun de quatre systèmes, leurs synchronisations, le fait qu'un quart des données est présent sur chaque système, l'encombrement, etc. rendent complexe le transfert vers la clinique. Pour cela, des développements technologiques sont nécessaires pour simplifier l'utilisation de ce système ou en proposer un nouveau, dont l'intégration sera réduite.

Avec l'imagerie 3D et $3D+t$, les quantités de données générées et à traiter ont été multipliées par un nouvel ordre de grandeur. Ainsi, un projet commun que je mène avec

l'équipe informatique de Creatis permettra la formation des volumes US directement sur carte graphique. Grâce à une carte graphique performante, la reconstruction des volumes sera réalisée de façon ultrarapide. Les développements associés par la suite (Doppler, oscillations transverses...) pourront aussi être portés sur carte graphique. Ce type de traitement sera obligatoire pour obtenir une imagerie volumique temps-réel sur n'importe quel futur système 3D.

7.2 Imagerie 3D de la structure locale du tissu cardiaque

7.2.1 Imagerie par ultrasons

Augmentation du champ de vue et de mesure

L'imagerie de la structure tissulaire est actuellement réalisée uniquement en imagerie par onde plane. Ce premier type d'imagerie a permis de montrer la faisabilité de la mesure mais elle reste assez éloignée d'une possible utilisation clinique. En effet, pour réaliser une imagerie cardiaque externe de l'orientation tissulaire, il est capital d'augmenter le champ de vue, en utilisant des ondes divergentes par exemple. D'autres approches pourraient être aussi envisagées telles que des transmissions multi-lignes focalisées (multi-line transmit MLT). De même, sur un cœur en mouvement, les approches proposées précédemment sur la compensation du mouvement devront aussi être mises en place. La validation d'une telle approche sera cependant difficile car aucun fantôme calibré et en mouvement n'existe actuellement. L'anisotropie du muscle cardiaque est actuellement mesurée uniquement dans un plan parallèle à la sonde, ce qui ne sera probablement jamais le cas en situation clinique. Pour lever ce verrou, la méthodologie de la fonction de cohérence sera étendue à la troisième dimension afin d'extraire une mesure 3D complète et de reconstruire l'anisotropie du muscle cardiaque de façon unique en imagerie ultrasonore.

Comparaison à l'IRM de diffusion

Dans les travaux actuellement menés sur la mesure de l'anisotropie, la validation n'a été faite qu'en comparaison avec la vitesse de l'onde de cisaillement [Lee *et al.*, 2012] ou des coupes histologiques prélevées de façon partielle sur l'épaisseur du muscle [Papadacci *et al.*, 2014]. Cependant, aucune de ces deux techniques n'est une référence en imagerie clinique et la comparaison avec l'IRM de diffusion est obligatoire afin d'évaluer le potentiel de cette technique pour un transfert clinique. Actuellement, dans le cadre du projet de sonoprotection, l'accès à des cœurs de porc frais (prélevés immédiatement après le décès) est possible et permet de réaliser de l'imagerie par IRM de diffusion. Le recalage des données entre IRM et US devra être correctement réalisé pour comparer ces deux modalités et évaluer la précision de la mesure ultrasonore. De même, après avoir confirmé la qualité de la mesure ultrasonore, il sera possible de réaliser des acquisitions US 3D+ t durant les expérimentations animales et d'extraire la réorganisation des fibres cardiaques au cours du cycle cardiaque.

Application clinique

Cette partie du projet recherche sur l'anisotropie du muscle cardiaque est la plus ambitieuse. En effet, plutôt que de fournir au médecin une information structurale pure du muscle cardiaque, il sera nécessaire de réfléchir à la définition d'un index caractérisant cette architecture. En effet, durant les expérimentations animales, il sera possible de réaliser des acquisitions US avant, pendant et après l'apparition de l'ischémie et donc de la

désorganisation puis réorganisation des fibres cardiaques. Durant cette évolution, il faudra quantifier de façon optimale ce remodelage du cœur afin de mettre en place le meilleur traitement thérapeutique [Kim *et al.*, 2017]. A plus long terme, ce type d'imagerie et de quantification permettrait d'évaluer la « qualité » d'un cœur lors d'une transplantation cardiaque. En effet, il serait alors possible de faire une numérisation complète du cœur afin de quantifier son aspect sain ou non avant son utilisation clinique.

7.2.2 Imagerie multimodale de la microstructure du muscle cardiaque

Dans le cadre du projet recherche sur la microstructure tissulaire, je vais continuer de mener des activités liées à l'imagerie par rayons X qui s'intégreront par la suite à l'imagerie ultrasonore.

Modèle multi-résolution en rayons X

Les données acquises à l'ESRF n'ont été que partiellement traitées et une large partie de celles-ci reste à comprendre [Mirea *et al.*, 2016]. Ainsi, une étude comparative entre les images et les constituants biologiques doit être réalisée : identification des différents constituants de l'échantillon et quantification (nombre, fréquence, dimension...). Cette étude sera menée à différentes échelles afin d'obtenir un modèle numérique (informatique) décrivant la structure tissulaire à différentes échelles : du capillaire sanguin ou du cardiomyocyte jusqu'à la fibre cardiaque et le vaisseau sanguin. Ce modèle permettra de générer un muscle cardiaque synthétique possédant une structure (microscopique ou macroscopique) proche d'un cœur sain. De même, par définition même, la vérité terrain sera connue et maîtrisée pour l'ensemble des post-traitements à réaliser.

Définition d'un milieu synthétique

Dans le cadre des travaux réalisés en imagerie ultrasonore ou par rayons X, l'accès à des outils de simulation performants est une étape obligatoire afin de tester et de valider différentes hypothèses de traitement. En imagerie X, un modèle simple de génération aléatoire de cardiomyocytes a été développé pour générer des volumes d'absorption des rayons X puis simuler le volume résultant [Varray *et al.*, 2017]. En utilisant le modèle multi-résolution proposé précédemment et en définissant des caractéristiques d'absorption X et de rétro-diffusion ultrasonore, il sera possible de générer de façon fine des volumes X ou US d'un échantillon cardiaque. De même, des simulations de diffusion de l'eau pourront aussi être effectuées. Ainsi, sur le même milieu synthétique, les traitements seront caractérisés et quantifiés les uns par rapport aux autres. Pour l'imagerie US, des pistes de réflexion pour la génération des volumes seront développées en s'appuyant sur des travaux récents de l'équipe de Leuven, avec laquelle je démarre une nouvelle collaboration [Ramalli *et al.*, 2018].

Imagerie unique sur le même échantillon

Une fois le modèle et les images synthétiques validés théoriquement, il sera nécessaire de réaliser une validation expérimentale. Pour cela, le protocole actuel de sono-protection sera étendu. En effet, après prélèvement du cœur, une imagerie US 3D sera réalisée sur différentes parties du ventricule gauche. Par la suite, une imagerie par IRM de diffusion sera effectuée. Enfin, des prélèvements seront effectués sur le cœur afin de sélectionner certaines parties du cœur afin de les fixer dans l'éthanol et d'effectuer une imagerie X par contraste de phase à l'ESRF (Grenoble). Ainsi, les trois modalités proposées de façon synthétique

auront leur équivalent expérimental. La difficulté de cette approche, en plus de l'accès aux équipements d'imagerie, sera la localisation spatiale des imageries US et X. En effet, ces deux types d'imagerie sont très locales (inférieure à 5 mm en imagerie X, inférieure à 10 mm en imagerie US), il faudra s'assurer que les volumes US et X proviennent d'une zone identique pour pouvoir comparer la précision des traitements et des informations structurelles extraites.

7.3 Imagerie photoacoustique 3D

7.3.1 Contexte général

Les activités en imagerie photoacoustique ont été rendues possibles à Creatis grâce à la collaboration avec le CEA LETI et le projet européen OILTEBIA. Au terme de ces supports financiers, les activités en imagerie photoacoustique ont été poursuivies mais de façon moins intensive. Ainsi, l'imagerie photoacoustique est possible aujourd'hui sur la plateforme mais afin d'avoir une imagerie performante en comparaison avec les autres équipes internationales, un investissement doit être réalisé, en particulier sur la partie optique. En effet, les cadences d'images et l'énergie optique du système multispectral présent à Creatis présentent certaines limitations. En particulier, l'investissement dans un ou plusieurs lasers diodes, possédant une cadence de tir de quelques kHz, permettrait d'envisager de nombreux traitements et applications, actuellement non réalisable avec la plateforme actuelle.

7.3.2 Imagerie du flux

Le changement de l'excitation optique avec un laser diode ouvre de nouvelles perspectives d'imagerie proches des problématiques présentes en imagerie ultrasonore. En effet, en utilisant une longueur d'onde spécifique au sang, il sera possible de récupérer, à une cadence élevée, les signaux PA provenant uniquement de la circulation. En utilisant des approches Doppler, il serait alors possible de réaliser une imagerie PA Doppler fonctionnelle car la réponse du signal Doppler proviendrait uniquement des absorbeurs optiques sensibles à la longueur d'onde utilisée. Ainsi, le signal Doppler serait spécifique et la réponse de l'ensemble des tissus environnants sera supprimée, sans utiliser de filtres de paroi particuliers. De plus, les approches de micro-circulation et de Doppler par formation de voie orientée pourront être entendues et utilisées en imagerie photoacoustique Doppler.

7.3.3 Imagerie de l'anisotropie

Dans l'optique de transférer l'imagerie photoacoustique à une application médicale, l'imagerie cardiaque reste la cible de ce projet de recherche. Ainsi, tout comme l'imagerie du flux en photoacoustique, il serait nécessaire de réaliser l'imagerie de l'anisotropie en imagerie photoacoustique. En effet, le signal PA est fortement lié à la structure locale des absorbeurs et l'effet de dilatation-compression des absorbeurs est lié à la forme initiale de l'absorbeur. Si celui-ci est de forme cylindrique (tel qu'un cardiomyocyte), les échos auront donc la forme de ce cylindre qui génère ces signaux. Ainsi, la détection des échos PA sera directement liée à la structure locale microscopique. Il faudra cependant adapter le traitement pour extraire l'orientation locale des tissus. Pour valider cette approche, deux solutions sont envisagées. Premièrement, le système 3D commun à Creatis et au LabTau sera utilisé. Cependant, la difficulté d'utilisation de ce système, sur lequel l'excitation laser devra être ajoutée, ne permet pas d'envisager facilement une utilisation future clinique.

Pour cela, une réflexion sur la définition d'une sonde hybride circulaire, dans la continuité de la thèse de Mohammad Azizian, doit être effectuée. L'utilisation d'un nombre raisonnable d'éléments (256 typiquement) sera aussi envisagée.

Conclusion générale

Ce document présente l'ensemble de mes activités en tant qu'enseignant-chercheur. Après une présentation succincte de mon parcours professionnel, de mon rayonnement, et des responsabilités que j'ai eu, mes activités pédagogiques sont aussi décrites. Enfin, une présentation plus générale de mes activités recherches en imagerie photoacoustique, Doppler, de formation de voies et d'imagerie de l'anisotropie sont détaillés. Ainsi, par gout personnel, j'ai développé de nombreuses compétences en traitement d'images et du signal, en instrumentation ultrasonore et en expérimentations. Ces compétences me permettent de pouvoir interagir sur l'ensemble de la chaîne d'acquisition en imagerie médicale.

Enfin, le projet que je prévois de mener vise à extraire, en imagerie 2D et 3D, différents paramètres de la microstructure du muscle cardiaque. De même, les apports de l'imagerie 2D/3D seront évalués en imagerie vasculaire à travers différentes applications cliniques : vascularisation du muscle cardiaque et du ménisque. Ce projet reposera sur l'imagerie ultrasonore et pourra, selon les opportunités, aussi être réalisé en imagerie photoacoustique. L'imagerie X, bien qu'éloignée des activités initiales que je mène depuis plusieurs années, trouvera quand même une place et permettra de générer un modèle synthétique permettant d'obtenir des images réalistes en imagerie US, PA, X et IRM. Ce dernier point donnera une cohérence globale à mes activités futures et fera le lien entre l'ensemble des modalités d'imagerie et des traitements associés.

Dans le futur, la réussite récente à quelques appels à projet et la rédaction de mon habilitation à diriger des recherches me permette d'envisager la suite de façon sereine. En effet, grâce à cette nouvelle autonomie dans la gestion de mes activités recherches, je pourrais conduire mon projet tout en assumant l'ensemble des responsabilités d'encadrement et d'animation de recherche nécessaire à la formation et au soutien des jeunes chercheurs.

Bibliographie

- [Arvanitis *et al.*, 2017] Arvanitis, C. D., Crake, C., McDannold, N., and Clement, G. T. (2017). Passive acoustic mapping with the angular spectrum method. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 36(4) :983–993.
- [Barrett *et al.*, 1995] Barrett, H. H., Denny, J. L., Wagner, R. F., and Myers, K. J. (1995). Objective assessment of image quality. II. fisher information, fourier crosstalk, and figures of merit for task performance. *Journal of the Optical Society of America A*, 12(5) :834–852.
- [Bayat *et al.*, 2018] Bayat, M., Fatemi, M., and Alizad, A. (2018). Background removal and vessel filtering of non-contrast ultrasound images of microvasculature. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*.
- [Beard, 2011] Beard, P. (2011). Biomedical photoacoustic imaging. *Interface focus*, 1 :602–631.
- [Bell, 1880] Bell, A. G. (1880). Upon the production and reproduction of sound by light. *American Journal of Science*, 20.
- [Boni *et al.*, 2016] Boni, E., Bassi, L., Dallai, A., Guidi, F., Meacci, V., Ramalli, A., Ricci, S., and Tortoli, P. (2016). ULA-OP 256 : A 256-channel open scanner for development and real-time implementation of new ultrasound methods. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 63(10) :1488–1495.
- [Boulos *et al.*, 2017] Boulos, P., Varray, F., Gilles, B., Bera, J., and Cachard, C. (2017). 3-D passive imaging of ultrasound cavitation using a 2-D array. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, Washington, USA.
- [Boulos *et al.*, 2016] Boulos, P., Varray, F., Poizat, A., Kalkhoran, M. A., Gilles, B., Bera, J., and Cachard, C. (2016). Passive cavitation imaging using different advanced beam-forming methods. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, Tours, France.
- [Cai *et al.*, 2011] Cai, X., Kim, C., Pramanik, M., and Wang, L. V. (2011). Photoacoustic tomography of foreign bodies in soft biological tissue. *Journal of Biomedical Optics*, 16.
- [Camacho *et al.*, 2009] Camacho, J., Parrilla, M., and Fritsch, C. (2009). Phase coherence imaging. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 56(5) :958–974.
- [Chang *et al.*, 1995] Chang, P. H., Shun, K. K., Wu, S.-J., and Levene, H. B. (1995). Second harmonic imaging and harmonic doppler measurements with albnex. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 42(6) :1020–1027.
- [Chen *et al.*, 2012] Chen, J., Wang, M., Cheng, J. C., Wang, Y. H., Li, P. C., and Cheng, X. (2012). A photoacoustic imager with light illumination through an infrared-transparent silicon CMUT array. *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelectr., Freq. Control*, 59(4) :766–775.
- [Correia *et al.*, 2018] Correia, M., Deffieux, T., Chatelin, S., Provost, J., Tanter, M., and Pernot, M. (2018). 3D elastic tensor imaging in weakly transversely isotropic soft tissues. *Physics in Medicine & Biology*, 63(15) :155005.

- [Coviello *et al.*, 2015] Coviello, C., Kozick, R., Choi, J., Gyöngy, M., Jensen, C., Smith, P. P., and Coussios, C.-C. (2015). Passive acoustic mapping utilizing optimal beam-forming in ultrasound therapy monitoring. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 137(5) :2573–2585.
- [Cox, 2010] Cox, B. (2010). Quantitative photoacoustic tomography with fluence-dependent absorbers. In *Biomedical Optics and 3-D Imaging*, page BWG3. Optical Society of America.
- [Cox *et al.*, 2012] Cox, B. T., Laufer, J. G., C., B. P., and Arridge, S. R. (2012). Quantitative spectroscopic photoacoustic imaging : a review. *Journal of Biomedical Optics*, 17(6).
- [Croisille, 2009] Croisille, P. (2009). Cardiac diffusion imaging : toward new insights in myocardial aschemia. *J. Radiol*, 90(4) :455–457.
- [Demené *et al.*, 2015] Demené, C., Deffieux, T., Pernot, M., Osmanski, B., Biran, V., Genisson, J., Sieu, L., Bergel, A., Franqui, S., Correas, J., Cohen, I., Baud, O., and Tanter, M. (2015). Spatiotemporal clutter filtering of ultrafast ultrasound data highly increases doppler and fultrasound sensitivity. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(11) :2271–2285.
- [Derode and Fink, 1993] Derode, A. and Fink, M. (1993). Spatial coherence of ultrasonic speckle in composites. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 40(6) :666–675.
- [Desjoux *et al.*, 2013] Desjoux, C., Poizat, A., Gilles, B., Insera, C., and Bera, J.-C. (2013). Control of inertial acoustic cavitation in pulsed sonication using a real-time feedback loop system. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 134(2) :1640–1646.
- [Dice, 1945] Dice, L. (1945). Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology*, 26(3) :297–302.
- [Diebold *et al.*, 1991] Diebold, G. T., Sun, T., and Khan, M. I. (1991). Photoacoustic monopole radiation in one, two, three dimensions. *Physical Review Letters*, 67 :3384–3387.
- [Dolet *et al.*, 2018] Dolet, A., Varray, F., Mure, S., Grenier, T., Liu, Y., Zhen, Y., Tortoli, P., and Vray, D. (2018). Spatial and spectral regularization to discriminate tissues using multispectral photoacoustic imaging. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 39.
- [Dolet *et al.*, 2017] Dolet, A., Varray, F., Roméo, E., Dehoux, T., and Vray, D. (2017). Spectrophotometry and photoacoustic imaging : a comparative study. *IRBM*, 38(6) :352–356.
- [Dort *et al.*, 2012] Dort, S., Muth, S., Swillens, A., Segers, P., Cloutier, G., and Garcia, D. (2012). Vector flow mapping using plane wave ultrasound imaging. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, pages 330–333.
- [Dridi *et al.*, 2017] Dridi, M., Varray, F., Kraiem, T., and Cachard, C. (2017). Exploration of the second harmonic signal for vector doppler imaging : a simulation study. In *5th International Conference on Control & Signal Processing*, pages 48–51, Kairouan, Tunisia.
- [Duck, 1990] Duck, F. A. (1990). *Physical properties of tissue : A comprehensive reference book*. London : Academic press.

-
- [Esenaliev *et al.*, 1997] Esenaliev, R. O., Karabutov, A. A., Tittel, F. K., Fornage, B. D., Thomsen, S. L., Stelling, C., and Oraevsky, A. A. (1997). Laser optoacoustic imaging for breast cancer diagnostics : limit of detection and comparison with X-ray and ultrasound imaging. In *Proc. SPIE, Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue : Theory, Instrumentation, Model, and Human Studies II*, volume 2979, pages 71–82.
- [Garcia-Dorado *et al.*, 1993] Garcia-Dorado, D., Oliveras, J., Gili, J., Sanz, E. R., Pérez-Villa, F., Barrabés, J. A., Carreras, M., Solares, J. R., and Soler-Soler, J. (1993). Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovascular research*, 27 8 :1462–9.
- [Gateau *et al.*, 2011] Gateau, J., Aubry, J. F., Pernot, M., Fink, M., and Tanter, M. (2011). Combined passive detection and ultrafast active imaging of cavitation events induced by short pulses of high-intensity ultrasound. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 58(3) :517–532.
- [Glatz *et al.*, 2011] Glatz, J., Deliolanis, N. C., Buehler, A., Razansky, D., and Ntziachristos, V. (2011). Blind source unmixing in multi-spectral optoacoustic tomography. *Opt. Express*, 19(4) :3175–3184.
- [Grines *et al.*, 1993] Grines, C. L., Browne, K. F., Marco, J., Rothbaum, D., Stone, G. W., O’Keefe, J., Overlie, P., Donohue, B., Chelliah, N., Timmis, G. C., Vlietstra, R. E., Strzelecki, M., Puchrowicz-Ochocki, S., and O’Neill, W. W. (1993). A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 328(10) :673–679.
- [Gyöngy and Coussios, 2010] Gyöngy, M. and Coussios, C. C. (2010). Passive spatial mapping of inertial cavitation during HIFU exposure. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(1) :48–56.
- [Hoelen *et al.*, 1998] Hoelen, C. G., de Mul, F. F., Pongers, R., and Decker, A. (1998). Three-dimensional photoacoustic imaging of blood vessels in tissue. *Optics Letters*, 23 :648–650.
- [Holm *et al.*, 2009] Holm, S., Synnevag, J. F., and Austeng, A. (2009). Capon beamforming for active ultrasound imaging systems. In *2009 IEEE 13th Digital Signal Processing Workshop and 5th IEEE Signal Processing Education Workshop*, pages 60–65.
- [Jacques, 2013] Jacques, S. L. (2013). Optical properties of biological tissues : a review. *Physics in medicine and biology*, 58 :R37–R61.
- [Jansen *et al.*, 2013] Jansen, K., Wu, M., van der Steen, A. F. W., and van Soest, G. (2013). Lipid detection in atherosclerotic human coronaries by spectroscopic intravascular photoacoustic imaging. *Opt. Express*, 21(18) :21472–21484.
- [Joos *et al.*, 2017] Joos, P., Liebgott, H., Varray, F., Petrusca, L., Garcia, D., Vray, D., and Nicolas, B. (2017). High-volume-rate 3-D ultrasound imaging based on motion compensation a feasibility study. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, Washington, USA.
- [Kalkhoran *et al.*, 2015] Kalkhoran, M. A., Varray, F., and Vray, D. (2015). Volumetric optoacoustic and pulse echo imaging by elaborating a weighted synthetic aperture technique. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, Taipei, Taiwan.
- [Kim *et al.*, 2017] Kim, G. H., Uriel, N., and Burkhoff, D. (2017). Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 15 :83–96.
- [Kreuzer, 1971] Kreuzer, L. B. (1971). Ultralow gas concentration infrared absorption spectroscopy. *Journal of Applied Physics*, 42 :2934–2943.
-

- [Kruger *et al.*, 1995] Kruger, R., Liu, P., and Appledorn, C. (1995). Photoacoustic ultrasound (PAUS) - reconstruction tomography. *Medical Physics*, 22 :1605–1609.
- [Le Bihan *et al.*, 2001] Le Bihan, D., Mangin, J.-F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., and Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging : Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4) :534–546.
- [Lee *et al.*, 2012] Lee, W. N., Pernot, M., Couade, M., Messas, E., Bruneval, P., Bel, A., Hagege, A. A., Fink, M., and Tanter, M. (2012). Mapping myocardial fiber orientation using echocardiography-based shear wave imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 31(3) :554–562.
- [Leighton, 1995] Leighton, T. (1995). Bubble population phenomena in acoustic cavitation. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2(2) :S123 – S136.
- [Li and Wang, 2009] Li, C. and Wang, L. V. (2009). Photoacoustic tomography and sensing in biomedicine. *Physics in Medicine and Biology*, 54 :59–97.
- [Li *et al.*, 2015] Li, S., Montcel, B., Yuan, Z., Liu, W., and Vray, D. (2015). Multigrid-based reconstruction algorithm for quantitative photoacoustic tomography. *Biomed. Opt. Express*, 6 :2424–2434.
- [Lombaert *et al.*, 2012] Lombaert, H., Peyrat, J. M., Croisille, P., Rapacchi, S., Fanton, L., Cheriet, F., Clarysse, P., Magnin, I., Delingette, H., and Ayache, N. (2012). Human atlas of the cardiac fiber architecture : Study on a healthy population. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 31(7) :1436–1447.
- [Mallidi *et al.*, 2009] Mallidi, S., Luke, G. P., and Emelianov, S. (2009). Photoacoustic imaging in cancer detection, diagnosis, and treatment guidance. *Trends in Biotechnology*, 29(5) :213–221.
- [Maresca *et al.*, 2018] Maresca, D., Correia, M., Villemain, O., Bizâ©, A., Sambin, L., Tanter, M., Ghaleh, B., and Pernot, M. (2018). Noninvasive imaging of the coronary vasculature using ultrafast ultrasound. *JACC : Cardiovascular Imaging*, 11(6) :798–808.
- [Matrone *et al.*, 2015] Matrone, G., Savoia, A. S., Caliano, G., and Magenes, G. (2015). The delay multiply and sum beamforming algorithm in ultrasound B-mode medical imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(4) :940–949.
- [Milne *et al.*, 2012] Milne, M. L., Singh, G. K., Miller, J. G., and Holland, M. R. (2012). Echocardiographic-based assessment of myocardial fiber structure in individual, excised hearts. *Ultrasonic Imaging*, 34(3) :129–141.
- [Mirea *et al.*, 2015] Mirea, I., Varray, F., Zhu, Y. M., Fanton, L., Langer, M., Jouk, P. ., Michalowicz, G. ., Usson, Y. ., and Magnin, I. (2015). Very high-resolution imaging of post-mortem human cardiac tissue using X-ray phase contrast tomography. In *International Conference on Functional Imaging and Modeling of the Heart*, pages 172–179, Maastricht, Netherlands.
- [Mirea *et al.*, 2016] Mirea, I., Wang, L., Varray, F., Zhu, Y., Serrano, E. D., and Magnin, I. (2016). Statistical analysis of transmural laminar microarchitecture of the human left ventricle. In *IEEE Int. Conf. Sign. Proc. ICSP*, pages 53–57, Chengdu, China.
- [Montaldo *et al.*, 2009] Montaldo, G., Tanter, M., Bercoff, J., Benech, N., and Fink, M. (2009). Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 56(3) :489–506.
- [Mure *et al.*, 2015] Mure, S., Grenier, T., Meier, D. S., Guttman, C. R. G., and Benoit-Cattin, H. (2015). Unsupervised spatio-temporal filtering of image sequences. a mean-shift specification. *Pattern Recognition Letters*, 68(1) :48–55.

- [Nikoozadeh *et al.*, 2013] Nikoozadeh, A., Chang, C., Choe, J. W., Bhuyan, A., Lee, B. C., Moini, A., and Khuri-Yakub, P. T. (2013). An integrated ring CMUT array for endoscopic ultrasound and photoacoustic imaging. In *2013 IEEE International Ultrasonics Symposium*, pages 1178–1181.
- [Nikoozadeh *et al.*, 2012] Nikoozadeh, A., Choe, J. W., Kothapalli, S. R., Moini, A., Sanjani, S. S., Kamaya, A., Oralkan, ., Gambhir, S. S., and Khuri-Yakub, P. T. (2012). Photoacoustic imaging using a 9f microlinear CMUT ICE catheter. In *2012 IEEE International Ultrasonics Symposium*, pages 24–27.
- [Oraevsky *et al.*, 1999] Oraevsky, A. A., Andreev, V. A., Karabutor, A. A., Fleming, K. R. D., Gatalica, Z., Singh, H., and Esenalier, R. O. (1999). Laser optoacoustic imaging of the breast : detection of cancer angiogenesis. In *Proc. SPIE, Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue : Theory, Instrumentation, Model, and Human Studies II*, volume 3597, pages 352–363.
- [Osmanski *et al.*, 2012] Osmanski, B. F., Pernot, M., Montaldo, G., Bel, A., Messas, E., and Tanter, M. (2012). Ultrafast doppler imaging of blood flow dynamics in the myocardium. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 31(8) :1661–1668.
- [Paganin *et al.*, 2002] Paganin, D., Mayo, S. C., Gureyev, T. E., Miller, P. R., and Wilkins, S. W. (2002). Simultaneous phase and amplitude extraction from a single defocused image of a homogeneous object. *Journal of Microscopy*, 206(1) :33–40.
- [Papadacci, 2014] Papadacci, C. (2014). *Imagerie échographique ultrarapide du coeur et des artères chez l'homme : Vers l'imagerie ultrarapide 3D et l'imagerie du tenseur de $r\tilde{A}$ ©trodiffusion ultrasonore*. PhD thesis, Université Paris-Diderot.
- [Papadacci *et al.*, 2017] Papadacci, C., Finel, V., Provost, J., Villemain, O., Bruneval, P., Gennisson, J.-L., Tanter, M., Fink, M., and Pernot, M. (2017). Imaging the dynamics of cardiac fiber orientation in vivo using 3D ultrasound backscatter tensor imaging. *Scientific Reports*, 7(830).
- [Papadacci *et al.*, 2014] Papadacci, C., Tanter, M., Pernot, M., and Fink, M. (2014). Ultrasound backscatter tensor imaging (BTI) : analysis of the spatial coherence of ultrasonic speckle in anisotropic soft tissues. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 61(6) :986–996.
- [Petrusca *et al.*, 2018] Petrusca, L., Varray, F., Souchon, R., Bernard, A., Chapelon, J.-Y., Liebgott, H., N'Djin, A., and Viallon, M. (2018). Fast volumetric ultrasound b-mode and doppler imaging with a new high-channels density platform for advanced 4D cardiac imaging/therapy. *Applied Sciences*, 8(2).
- [Polichetti *et al.*, 2018] Polichetti, M., Varray, F., Béra, J.-C., Cachard, C., and Nicolas, B. (2018). A nonlinear beamformer based on p-th root compression - application to planewave ultrasound imaging. *Applied Sciences*, 8(4).
- [Poree *et al.*, 2016] Poree, J., Posada, D., Hodzic, A., Tournoux, F., Cloutier, G., and Garcia, D. (2016). High-frame-rate echocardiography using coherent compounding with doppler-based motion-compensation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(7) :1647–1657.
- [Pratt, 1978] Pratt, W. K. (1978). *Digital Image Processing*. Wiley-Interscience.
- [Provost *et al.*, 2014] Provost, J., Papadacci, C., Arango, J. E., Imbault, M., Fink, M., Gennisson, J.-L., Tanter, M., and Pernot, M. (2014). 3D ultrafast ultrasound imaging in vivo. *Physics in Medicine & Biology*, 59(19).

- [Ramalli *et al.*, 2018] Ramalli, A., Santos, P., and D’Hooge, J. (2018). Ultrasound imaging of cardiac fiber orientation : What are we looking at ? In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, Kobe, Japon.
- [Rebling *et al.*, 2016] Rebling, J., Warshavski, O., Meynier, C., and Razansky, D. (2016). Optoacoustic characterization of broadband directivity patterns of capacitive micromachined ultrasonic transducers. *Journal of Biomedical Optics*, 22(4) :041005.
- [Rosencwaig and Gersho, 1976] Rosencwaig, A. and Gersho, A. (1976). Theory of the photoacoustic effect with solids. *Journal of Applied Physics*, 47 :64–69.
- [Roumeliotis *et al.*, 2010] Roumeliotis, M., Stodilka, R. Z., Anastasio, M. A., Chaudhary, G., Al-Abed, H., Ng, E., Immucci, A., and Carson, J. J. (2010). Analysis of a photoacoustic imaging system by the crosstalk matrix and singular value decomposition. *Optics Express*, 18(11) :11406–11417.
- [Roux *et al.*, 2018] Roux, E., Varray, F., Lorena, P., Cachard, C., Tortoli, P., and Liebgott, H. (2018). Experimental 3-D ultrasound imaging with 2-D sparse arrays using focused and diverging waves. *Nature Scientific Report*, (9108).
- [Roux *et al.*, 2017] Roux, E., Varray, F., Petrusca, L., Mattesini, P., Cachard, C., Tortoli, P., and Liebgott, H. (2017). 3-D diverging waves with 2-D sparse arrays : a feasibility study. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, Washington, USA.
- [Savoia *et al.*, 2014] Savoia, A. S., Caliano, G., Mazzanti, A., Sautto, M., Leone, A. D., Ghisu, D. U., and Quaglia, F. (2014). An ultra-low-power fully integrated ultrasound imaging CMUT transceiver featuring a high-voltage unipolar pulser and a low-noise charge amplifier. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, pages 2568–2571.
- [Tortoli *et al.*, 2009] Tortoli, P., Bassi, L., Boni, E., Dallai, A., Guidi, F., and Ricci, S. (2009). ULA-OP : an advanced open platform for ultrasound research. *IEEE Transactions on ultrasonics, ferroelectrics and frequency control*, 56(10) :2207–2216.
- [Turquin *et al.*, 2017] Turquin, E., Varray, F., Petrusca, L., Viallon, M., and Liebgott, H. (2017). 3-D ultrasound imaging of tissue anisotropy using spatial coherence : comparison between plane and diverging waves. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, Washington, USA.
- [Vaithilingam *et al.*, 2009] Vaithilingam, S., Ma, T. J., Furukawa, Y., Wygant, I. O., Zhuang, X., Zerda, A. D. L., Oralkan, O., Kamaya, A., s. Gambhir, S., Jeffrey, R. B., and Khuri-yakub, B. T. (2009). Three-dimensional photoacoustic imaging using a two-dimensional CMUT array. *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelectr., Freq. Control*, 56(11) :2411–2419.
- [Vaithilingam *et al.*, 2006] Vaithilingam, S., Wygant, I. O., Kuo, P. S., Zhuang, X., Oralkan, O., Olcott, P. D., and Khuri-Yakub, B. T. (2006). Capacitive micromachined ultrasonic transducers (CMUTs) for photoacoustic imaging. In *Proc. SPIE, Photons Plus Ultrasound : Imaging and Sensing*, volume 6086, page 608603.
- [Vallet *et al.*, 2017] Vallet, M., Varray, F., Boutet, J., Dinten, J., Caliano, G., Savoia, A., and Vray, D. (2017). Quantitative comparison of PZT and CMUT probes for photoacoustic imaging : experimental validation. *Photoacoustics*, 8 :48–58.
- [Varray *et al.*, 2013] Varray, F., Basset, O., Tortoli, P., and Cachard, C. (2013). CREA-NUIS : A nonlinear radio frequency ultrasound image simulator. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 39(10) :1915–1924.
- [Varray *et al.*, 2016] Varray, F., Kalkhoran, M. A., and Vray, D. (2016). Adaptive minimum variance coupled with sign and phase coherence factors in IQ domain for plane wave beamforming. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, Tours, France.

- [Varray and Liebgott, 2013] Varray, F. and Liebgott, H. (2013). Multi-resolution transverse oscillation in ultrasound imaging for motion estimation. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 60(7) :1333–1342.
- [Varray *et al.*, 2017] Varray, F., Mirea, I., Langer, M., Peyrin, F., Fanton, L., and Magnin, I. (2017). Extraction of the 3-D local orientation of myocytes in human cardiac tissue using X-ray phase-contrast micro-tomography and multi-scale analysis. *Medical Image Analysis*, 38 :117–132.
- [Wang *et al.*, 2009] Wang, B., Su, J., Amirian, J., Litovsky, S. H., Smalling, R., and Emelianov, S. (2009). On the possibility to detect lipid in atherosclerotic plaques using intravascular photoacoustic imaging. In *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 4767–4770.
- [Warshavski *et al.*, 2016] Warshavski, O., Meynier, C., S  n  gond, N., Chatain, P., Felix, N., and Nguyen-Dinh, A. (2016). Experimental evaluation of cMUT and PZT transducers in receive only mode for photoacoustic imaging. In *Proc. SPIE 9708, Photons Plus Ultrasound : Imaging and Sensing*, pages 970830–7.
- [Wong *et al.*, 2015] Wong, P., Kosik, I., Raess, A., and Carson, J. J. L. (2015). Objective assessment and design improvement of a staring, sparse transducer array by the spatial crosstalk matrix for 3-D photoacoustic tomography. *PLOS ONE*, 10(4) :1–25.
- [Wygant *et al.*, 2005] Wygant, I. O., Yeh, D. T., Zhuang, X., Vaithilingam, S., Nikoozadeh, A., Oralkan, O., Sanli Ergun, A., Yaralioglu, G. G., and Khuri-Yakub, B. T. (2005). Integrated ultrasound imaging systems based on capacitive micromachined ultrasonic transducer arrays. In *IEEE Sensors*, pages 704–707.
- [Xu and Wang, 2006] Xu, M. and Wang, L. V. (2006). Photoacoustic imaging in biomedicine. *Review of scientific instruments*, 77 :041101.
- [Yeh *et al.*, 2013] Yeh, F.-C., Verstynen, T. D., Wang, Y., Fernández-Miranda, J. C., and Tseng, W.-Y. I. (2013). Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy. *PLoS ONE*, 8(11) :e80713.
- [Zemp *et al.*, 2003] Zemp, R. J., Abbey, C. K., and Insana, M. F. (2003). Linear system models for ultrasonic imaging : Application to signal statistics. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 50(6) :642–54.
- [Zhang *et al.*, 2017a] Zhang, M., Liebgott, H., Varray, F., Friboulet, D., and Bernard, O. (2017a). Fourier-based ultrafast ultrasound imaging based on in-phase quadrature (iq) data. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, pages 1–4, Washington, USA.
- [Zhang *et al.*, 2017b] Zhang, M., Varray, F., Petrusca, L., Friboulet, D., Liebgott, H., and Bernard, O. (2017b). Fourier-based 3-D ultrafast ultrasound imaging with diverging waves : in vitro experiment validation. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, pages 1–4, Washington, USA.
- [Zhao and Vinten-Johansen, 2006] Zhao, Z.-Q. and Vinten-Johansen, J. (2006). Postconditioning : Reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovascular Research*, 70(2) :200–211.