

Développement de nouvelles techniques d'imagerie de contraste pour l'échographie haute résolution

ED 393

Laboratoire d'Imagerie Paramétrique UMR 7623 CNRS et UPMC

15 Rue de l'école de médecine 75006 Paris

Equipe : Méthodes fonctionnelles et quantitatives pour l'imagerie ultrasonore

Directeur de thèse : S. Lori BRIDAL

Etat de l'art

La visualisation du petit animal vivant d'une manière non-destructive équivalente à ce qui se fait pour l'homme est un besoin incontournable en évaluation pré-clinique. Comme pour l'homme, les ultrasons présentent dans ce secteur une spécificité que ne peuvent couvrir les autres modalités : temps-réel, souris gestantes, cardio-vasculaire, coût, facilité d'emploi. Ainsi, l'imagerie ultrasonore haute résolution prend toute sa place dans la panoplie des techniques d'investigation du petit animal. Nos recherches ont pour objectif de faire de cette modalité un outil encore plus puissant permettant d'étudier des modèles de pathologies humaines, d'évaluer de nouvelles thérapies et de mettre au point de nouvelles techniques d'imagerie moléculaire.

Actuellement, des systèmes ultrasonores avec des sondes haute fréquence de 20 à 60 MHz permettent une imagerie haute résolution (80 à 30 μm) avec une profondeur d'exploration de 15 à 5 mm et permettent déjà d'aborder un grand champ d'applications pour l'évaluation non invasive des modèles biologiques chez la souris. En parallèle avec des développements technologiques en ultrasonographie haute fréquence, les agents de contraste ultrasonore (ACUs), constitués de microbulles de faible diamètre injectées dans la circulation sanguine, ont étendu le champ d'applications de l'imagerie ultrasonore.¹⁻³ Chez l'homme, l'imagerie à l'aide des ACU, permet l'estimation de la vascularisation des parenchymes et une meilleure détection des tumeurs. Des recherches très prometteuses se développent concernant le traitement des signaux hautes fréquences ultrasonore pour une détection plus spécifique des particules de contraste.⁴⁻⁷ Des microbulles de contraste, spécifiquement adaptées pour l'imagerie de la souris, sont maintenant sur le marché.* Chez la souris, la variation de la texture sur l'image lors la prise de contraste a été analysée à 40 MHz (30 images/s) afin d'évaluer le pourcentage de tumeurs ayant un flux détectable après traitement antivasculaire.⁸ Certains auteurs rapportent avoir réalisé, à l'aide des ACU, une cartographie de perfusion myocardique à hautes fréquences chez la souris *in vivo*.^{9,10} Plusieurs études expérimentales ont démontré la possibilité de détecter la réponse sous-harmonique et/ou la deuxième harmonique des microbulles à hautes fréquences ultrasonores.^{6,7,11} Cependant, aucun système d'échographie haute résolution ne dispose actuellement de modules non linéaires pour la détection spécifique et quantitative des produits de contraste. Le résultat pratique de cela est que le signal issu de la réponse du produit de contraste se superpose à la réponse des tissus environnants - ce qui limite la sensibilité de détection de contraste.

* MicroMarker™ développé par Visualsonics et Bracco.

Approche du projet

L'objectif de ce projet est de développer des séquences d'imagerie et des techniques de traitement de signal qui permettent une détection spécifique des agents de contraste à hautes fréquences et d'intégrer ces techniques dans un prototype d'échographie chez la souris.

Un banc d'expérimentation au laboratoire pour l'étude *in vitro* d'une microbulle de contraste isolée sera adapté pour l'étude de la réponse spectrale des ACUs dans la domaine de fréquence de notre prototype d'échographie de la souris (20 à 60 MHz). Cette technique permettra ainsi de choisir, de façon objective et systématique, les ACUs (commerciallement disponibles et/ou expérimentaux) ainsi que les séquences d'émission-réception et traitement du signal utilisable pour une détection des agents de contraste à haute fréquence. Ensuite, une étude sur milieux de contraste calibrés *in vitro* sera menée afin de développer d'outils de traitement de signal pour la quantification de la concentration d'ACU. Des techniques le plus prometteur seront implémentées dans notre prototype d'imagerie haute fréquence et appliquées pour l'étude de l'angiogénèse chez la souris. Des résultats chez la souris seront comparés avec des résultats obtenus à plus basse résolution avec un système d'imagerie clinique munie des modalités de détection non linéaire à plus basses fréquences.

Résultats escomptés

Actuellement, aucun système d'échographie haute résolution ne dispose de modules non linéaires pour la détection spécifique et quantitative des produits de contraste. La souplesse de l'électronique et de programmation du prototype d'imagerie de souris mis en place précédemment au laboratoire permettra de tester des séquences et algorithmes de traitement du signal innovants. Une détection non linéaire devrait permettre une détection plus sensible des produits de contraste dans la microvascularisation. Des outils de quantification du contraste permettront de s'affranchir des limitations actuelles liées à l'interprétation opérateur-dépendant de l'image.

1. Blomley M, Eckersley R 2002 Functional ultrasound methods in oncological imaging. *Eur J Cancer* **38**:2108-2115.
2. Forsberg F, Ro R, Potoczek M, et al 2004 Assessment of angiogenesis: implications for ultrasound imaging. *Ultrasonics* **42**:325-330.
3. Wei K, Le E, Bin J, Coggins M, Thorpe J, Kaul S 2001 Quantification of renal blood flow with contrast-enhanced ultrasound. *J Am Coll Cardiol* **37**:1135-1140.
4. Ketterling J, Ramachandran S, Aristizabal O 2006 Operational verification of a 40 MHz annular array transducer. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Cont* **53**:623-30.
5. Cannata J, Williams J, Zhou Q, Ritter TA, Shung KK 2006 Development of a 35-MHz piezo-composite ultrasound array for medical imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Cont* **53**:224-36.
6. Goertz D, Frijlink M, de Jong N, van der Steen AF 2006 High frequency nonlinear scattering from a micrometer to submicrometer sized lipid encapsulated contrast agent. *Ultrasound Med Biol* **32**:569-77.
7. Goertz D, Needles A, Burns PN, Foster FS 2005 High-frequency, nonlinear flow imaging of microbubble contrast agents. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Cont* **52**:495-502.
8. Shaked Y, Ciarrocchi A, Franco M, Lee CR, Man S, Cheung AM, Hicklin DJ, Chaplin D, Foster FS, Benezra R, Kerbel RS 2006 Therapy-induced acute recruitment of circulating endothelial progenitor cells to tumors. *Science* **313**:1785-7.
9. French B, Li Y, Klivanov A, Yang Z, Hossack J 2006 3D perfusion mapping in post-infarct mice using myocardial contrast echocardiography. *Ultrasound Med Biol* **32**:805-15.
10. Kaufmann B, Lankford M, Behm C, French BA, Klivanov AL, Xu Y, Lindner JR 2007 High-resolution myocardial perfusion in mice with high-frequency echocardiographic detection of a depot contrast agent. *J of Am Society of Echo* **20**:136-43.
11. Ketterling J, Mamou J, Allen J, Aristizabal O, Williamson R, Turnbull DE 2007 Excitation of polymer-shelled contrast agents with high-frequency ultrasound. *J Acoust Soc Am* **121**:EL48-EL.