

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE TECHNOLOGIE HOUARI
BOUMEDIENE
FACULTE DE PHYSIQUE



THÈSE

De Doctorat en Sciences

Présentée pour l'obtention du grade de Docteur

En : Physique

Spécialité : Physique des Matériaux

Par: Nardjess BAHBAH

Sujet :

Propriétés statistiques des milieux biologiques
en mode non linéaire : Application à
l'imagerie ultrasonore harmonique

Soutenue publiquement, le 19 / 12 /2018, devant le jury composé de :

M. BENDIB	Abderrezeg	Professeur, à l'USTHB.	Président
M. DJELOUAH	Hakim	Professeur, à l'USTHB.	Directeur de thèse
M. BOUAKAZ	Ayache	Directeur de Recherche, à l'INSERM, Tours, France.	Co-Directeur de thèse
M. REMRAM	Youcef	Professeur, à l'USTHB.	Examineur
M. DRAI	Redouane	Directeur de Recherche, au CRTI, Chéraga.	Examineur
M. FELLAH	Zine El Abidine	Maître de Recherche/A, au CNRS, LMA, Marseille, France.	Examineur

A mes parents

A mes frères et soeurs

A mes oncles et à mes tantes

A toute ma famille

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Physique des Matériaux, équipe de recherche «Physique des ultrasons » (ERPUS) de la Faculté de Physique de l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB), en collaboration avec le Directeur de Recherche Ayache BOUAKAZ de l'INSERM à Tours, (FRANCE).

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à l'égard de mon Directeur de thèse Professeur **Hakim DJELOUAH** d'avoir accepté de m'accueillir au sein de son équipe de recherche. Tout au long de ma formation, j'ai tant profité de sa riche expérience pour approfondir mes connaissances dans tous les domaines. Je le remercie pour sa disponibilité et son soutien infailible quant au suivi de l'avancement de mon travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour la quantité et la qualité de son apport scientifique ainsi que sa confiance en ma personne et ses encouragements, sans lesquels ce travail n'aurait pas abouti.

J'adresse mes sincères remerciements à mon co-directeur de thèse Monsieur **A. BOUAKAZ**, pour avoir codirigé ma thèse et pour les différentes remarques qu'il m'a adressé et qui ont contribué à l'amélioration de ce manuscrit. Je suis très reconnaissante pour m'avoir aidé à réaliser les expériences au sein de son laboratoire de recherche de Tours (FRANCE), avec la présence du membre de son équipe **A. NOVELL**, à qui j'adresse mes profonds remerciements pour sa disponibilité et pour tous les différents conseils et encouragements et pour le soutien qu'il m'a apportés.

C'est un honneur pour moi que Monsieur **A. BENDIB**, Professeur à l'USTHB, ait accepté d'être président de ce jury. Je le remercie vivement pour l'intérêt qu'il porte à mon travail.

J'ai le plaisir d'adresser mes respectueux remerciements à Monsieur **Z.Fellah**, Directeur de Recherche, (CNRS, LMA), Marseille (FRANCE), pour avoir honoré le jury par sa participation.

Je tiens aussi à remercier profondément Monsieur **R. DRAÏ**, Directeur de Recherche, CRTI, Chéraga, d'avoir accepté la charge d'examiner ce travail.

Je souhaite exprimer mes sincères remerciements à Monsieur **Y. REMRAM**, Professeur à l'USTHB, qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse.

J'exprime ma reconnaissance et mes remerciements à Monsieur **T. BOUTKEJIRT**, Professeur à l'USTHB, pour ses conseils, ses recommandations et ses encouragements.

Un grand merci à mon mari Billal, pour sa patience, son soutien et ses encouragements.

Je remercie chaleureusement les membres de l'équipe «Physique des ultrasons » pour leur sympathie et pour leur soutien moral et pour l'aide qu'ils m'ont apportée.

Je remercie vivement tous mes amis et mes collègues de l'USTHB et de l'École Supérieure des Sciences Appliquées d'Alger (ESSA).

Que tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail et tous ceux que je n'ai pu citer trouvent ici l'expression de ma gratitude.

Résumé

L'objectif de cette étude est l'exploitation des signatures acoustiques statistiques de la réponse linéaire du tissu et de la réponse non linéaire d'agents de contraste composés de microbulles en vue de la discrimination entre les tissus biologiques et les agents de contraste (microbulles), afin de développer une nouvelle stratégie pour l'imagerie ultrasonore de contraste et la caractérisation des tissus. Cette caractérisation se base sur l'évaluation de certains paramètres statistiques locaux des tissus et des microbulles. Pour modéliser les tissus biologiques, plusieurs modèles statistiques sont cités dans la littérature tels que : le modèle de Rayleigh, le modèle K et le modèle de Nakagami. Dans la présente étude, l'efficacité du modèle statistique de Nakagami pour décrire les échos ultrasonores provenant des agents de contraste et des tissus biologiques est explorée.

Des simulations numériques réalisées avec un logiciel "open source" "FieldII" ont été effectuées pour étudier le comportement linéaire des signaux ultrasonores rétrodiffusés par des tissus biologiques. De plus, des mesures expérimentales ont été réalisées à l'aide d'une barrette linéaire, de fréquence centrale égale à 2.5 MHz, contrôlée par une plateforme ouverte d'imagerie ultrasonore "Multi 2000" (M2M, Les Ulis, France). Un fantôme biologique disponible commercialement a été utilisé pour simuler un tissu biologique dans lequel sont injectés des agents de contraste (SonoVue) circulant en tant qu'éléments diffuseurs.

Pour différentes régions d'intérêt dans le fantôme et pour différentes concentrations de microbulles, les signaux RF ont été acquis en utilisant des signaux d'émission de 3 et 5 cycles. Les échos reçus ont été filtrés autour de la fréquence centrale (fondamentale) et autour du double de la fréquence centrale (2^{ème} harmonique) pour une analyse harmonique. Une compression logarithmique des amplitudes a également été utilisée pour limiter la dynamique des échos. Les signaux ont ainsi été analysés afin d'évaluer, à ces deux fréquences, le paramètre de Nakagami m , le paramètre d'échelle Ω et la fonction densité de probabilité des enveloppes des signaux écho. Les images paramétriques, basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami, ainsi obtenues ont été comparées aux images de type B-mode.

Les résultats expérimentaux montrent que la caractérisation des tissus et des microbulles de contraste est beaucoup plus sensible en mode harmonique et lorsqu'on utilise une compression logarithmique. En outre, contrairement aux images B-mode dont la qualité dépend des réglages de l'appareillage et du doigté de l'opérateur, les images paramétriques dépendent uniquement de la distribution statistique des signaux rétrodiffusés localement à l'intérieur du fantôme. Cette propriété permet aux images Nakagami de quantifier les concentrations locales

d'éléments diffuseurs et d'extraire des informations provenant de régions très faiblement "échogènes", qui peuvent être perdues en imagerie B-mode classique. Ces résultats devraient être très utiles pour améliorer la qualité des images ultrasonores et la détection de contraste en mode non linéaire.

Table des matières

Remerciements.....	3
Résumé.....	4
Table des matières	6
Liste des figures	8
Introduction générale	11
Chapitre 1 : Introduction à l'imagerie de contraste ultrasonore	14
1.1 Introduction.....	15
1.2 Les agents de contraste pour ultrasons	15
1.2.1 Définition des agents de contraste	15
1.2.2 Propriétés physiques des agents de contraste	19
1.2.3 Interaction microbulles-ultrasons	19
1.3 Imagerie de contraste ultrasonore	22
1.3.1 Outils de quantification d'une image de contraste.....	24
1.3.2 Techniques d'imagerie de contraste ultrasonore	24
Chapitre 2 : Modélisation du comportement dynamique d'une microbulle de contraste ...	28
2.1 Introduction.....	29
2.2 Equations du mouvement en régime radial pour une microbulle nue	30
2.2.1 Equation de Rayleigh-Plesset	30
2.2.2 Prise en compte de la tension de surface	32
2.2.3 Prise en compte de la viscosité du liquide	34
2.2.4 Cas d'un liquide compressible	36
2.2.5 Amortissement des oscillations de la microbulle	37
2.2.6 Section efficace acoustique.....	38
2.3 Equations du mouvement en régime radial pour une microbulle encapsulée.....	39
2.3.1 Modèle de de Jong (1994)	40
2.3.2 Modèle de Church (1995).....	41
2.3.3 Modèle de Hoff (2000)	43
2.3.4 Modèle de Morgan (2000)	44
2.3.5 Modèle de Chatterjee-Sarkar (2005).....	45
2.3.6 Modèle de Marmottant (2005).....	46
2.3.7 Modèle de Doinikov (2007).....	49
2.3.8 Modèle de Tsigliffis-Pelekasis (2008)	51
2.3.9 Comparaison entre les différents modèles	53
2.4 Simulation du comportement d'une microbulle de contraste soumise à une excitation ultrasonore	53

Table des matières

3.4.1 Influence de la viscosité du milieu liquide	54
3.4.2 Influence de l'encapsulation de la microbulle	56
3.4.3 La fréquence de résonance	57
3.4.4 Influence de l'index mécanique (IM)	58
Chapitre 3 : Modèles statistiques pour les enveloppes des signaux écho des tissus biologiques	60
3.1 Introduction	61
3.2 Modèle de propagation dans les tissus biologiques	61
3.2.1 Equation d'onde régissant le phénomène de diffusion dans un milieu fluide inhomogène	62
3.2.2 Champ ultrasonore diffusé	65
3.2.3 Champ ultrasonore reçu par le transducteur	68
3.2.4 Simulation d'un signal RF et de l'enveloppe rétrodiffusée à partir des tissus ...	71
3.3 Modèle de Rayleigh	72
3.4 Modèle de Rice	74
3.5 Modèle K	76
3.6 Modèle de Nakagami	78
3.7 Modélisation de l'enveloppe du signal réfléchi par le modèle Nakagami	83
Chapitre 4 : Étude expérimentale : Application du modèle statistique de Nakagami pour l'analyse des ondes ultrasonores rétrodiffusées par un fantôme biologique	88
4.1 Introduction	89
4.2 Description du dispositif expérimental	89
4.3 Procédure de traitement des données	90
4.4 Résultats et discussion	93
4.5 Conclusion	95
Conclusion générale et perspectives	107
Bibliographie	109

Liste des figures

- Figure 1.1. Image par microscopie d'un échantillon de microbulles BR-14.
- Figure 1.2. Flacons d'agents de contraste ultrasonores.
- Figure 1.3. La taille de la bulle change selon l'excitation ultrasonore.
- Figure 1.4. Schéma des modifications volumétriques de la bulle en présence d'un champ acoustique en fonction de l'intensité acoustique : à bas index mécanique ($<0,1$) simple résonance, entre 0,1 et 0,6 vibrations dissymétriques avec émissions de fréquences harmoniques et au-dessus de 0,6 destruction des bulles.
- Figure 1.5. Rein de lapin avant (à gauche) et après injection d'une solution de SonoVue (à droite). Images réalisées par Sophie Serrière à la Faculté de Médecine de Tours.
- Figure 1.6. Exemple d'image réalisée en échographie de contraste pour le diagnostic du cancer du sein. L'échographie « classique » haute fréquence est demandée dans le cadre du bilan initial d'un cancer du sein. Celle-ci révèle la présence de 2 lésions discrètement hypoéchogènes (A, flèches). L'absence de contraste à l'intérieur de ces lésions au cours de l'injections de SonoVue confirme la présence des lésions métastatiques (B, flèches).
- Figure 1.7. Spectre de la réponse d'une bulle BR14 d'un rayon de $2.4\mu\text{m}$.
- Figure 2.1. Schéma d'une microbulle nue.
- Figure 2.2. Schéma d'une microbulle encapsulée.
- Figure 2.3. Modélisation de la tension de surface effective d'une couche monomoléculaire entourant la bulle de gaz (figure issue de [Marm 2005]).
- Figure 2.4. Signal d'excitation ultrasonore.
- Figure 2.5. Variation du rayon d'une microbulle nue évoluant dans deux milieux de viscosité différente : l'eau (ligne en pointillé) et le sang (ligne continue).
- Figure 2.6. Variation du rayon de deux types de microbulles: nue (ligne en pointillé) et encapsulée (ligne continue).

- Figure 2.7. Evolution de la fréquence de résonance en fonction du rayon de la microbulle pour le modèle de Rayleigh Plesset (ligne en pointillé) et le modèle de Hoff (ligne continue).
- Figure 2.8. Réponse de la microbulle à une faible excitation ($IM=0.041$).
- Figure 2.9. Réponse de la microbulle à une forte excitation ($IM=0.413$).
- Figure 3.1. Géométrie pour le calcul du champ ultrasonore diffusé.
- Figure 3.2. Géométrie pour le calcul du champ ultrasonore reçu par le transducteur.
- Figure 3.3. Fonction densité de probabilité de la loi Rayleigh.
- Figure 3.4. Fonction densité de probabilité de Rice multipliée par σ : $\sigma f(A)$ pour différentes valeurs du rapport k en fonction de A/σ .
- Figure 3.5. Variation du SNR_R en fonction du rapport $k = R_0/\sigma$.
- Figure 3.6. Fonction densité de probabilité de loi K pour différentes valeurs du paramètre α .
- Figure 3.7. Évolution du SNR_K de la loi K en fonction du paramètre forme α .
- Figure 3.8. Fonction densité de probabilité de loi Nakagami pour différentes valeurs du couple (m, Ω) .
- Figure 3.9. Rapport signal sur bruit SNR_N pour la loi Nakagami en fonction du paramètre forme m .
- Figure 3.10. Exemple d'un signal RF simulé: (a) Amplitude du signal, (b) Enveloppe du signal.
- Figure 3.11. Fonction densité de probabilité de l'enveloppe rétrodiffusée par un tissu simulé: (a) Avant compression logarithmique, (b) Après compression logarithmique.
- Figure 4.1. Dispositif expérimental.
- Figure 4.2. Image expérimentale B-mode: (a) A la fréquence fondamentale pour 5 cycles d'émission, (b) A la fréquence fondamentale pour 3 cycles d'émission ($CTR_{dB}=13.97$), (c) A la fréquence harmonique pour 3 cycles d'émission ($CTR_{dB}=26.7$).
- Figure 4.3. Exemple d'un signal RF expérimental: (a) Amplitude du signal, (b) Enveloppe du signal.

- Figure 4.4. Spectres de puissance (FFT) des échos RF: (a) Données brutes, (b) Echos filtrés autour de la fréquence fondamentale, (c) Echos filtrés autour de la fréquence harmonique.
- Figure 4.5. Evolution du paramètre de Nakagami m en fonction de la concentration des microbubbles pour 3 cycles d'émission en mode fondamental.
- Figure 4.6. Evolution du paramètre de Nakagami Ω en fonction de la concentration des microbubbles pour 3 cycles d'émission en mode fondamental (Régression linéaire avec $R^2 = 0.9919$).
- Figure 4.7. Images paramétriques basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami m (m -images) avant compression logarithmique : (a) Echos bruts ($CTR_{dB}=8.27$), (b) Echos filtrés autour de la fréquence fondamentale ($CTR_{dB}=9.93$), (c) Echos filtrés autour de la fréquence harmonique ($CTR_{dB}=10.10$).
- Figure 4.8. Images paramétriques basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami m_{log} (m_{log} -images) après compression logarithmique : (a) Echos bruts ($CTR_{dB}=10.24$), (b) Echos filtrés autour de la fréquence fondamentale ($CTR_{dB}=14.33$), (c) Echos filtrés autour de la fréquence harmonique ($CTR_{dB}=20.45$).
- Figure 4.9. Images paramétriques basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami Ω (Ω -images) avant compression logarithmique: (a) Echos bruts ($CTR_{dB}=3.46$), (b) Echos filtrés autour de la fréquence fondamentale ($CTR_{dB}=3.88$), (c) Echos filtrés autour de la fréquence harmonique ($CTR_{dB}=4.74$).
- Figure 4.10. Images paramétriques basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami Ω_{log} (Ω_{log} -images) après compression logarithmique : (a) Echos bruts ($CTR_{dB}=5.92$), (b) Echos filtrés autour de la fréquence fondamentale ($CTR_{dB}=6.11$), (c) Echos filtrés autour de la fréquence harmonique ($CTR_{dB}=8.84$).
- Figure 4.11. Fonction densité de probabilité de l'enveloppe rétrodiffusée par le fantôme biologique: (a) Avant compression logarithmique, (b) Après compression logarithmique.

Introduction générale

Les techniques ultrasonores appliquées à la médecine ont été développées dans les années 1950 et ont commencé à être utilisées de manière routinière vers le début des années 1970, pour le diagnostic (ex. échographie) et la thérapie (ex. HIFU (Ultrasons Focalisés de Haute Intensité))) [Wagn 1987, Dijk 2004]. Ces techniques dérivent de celles qui ont été mises au point pour le sonar sous-marin ou le radar, et le contrôle non destructif des matériaux (CND). L'avantage de leur application à l'exploration du corps humain est que les ondes ultrasonores sont non ionisantes, non invasives, rapides d'utilisation, faciles à mettre en œuvre et peu coûteuses. D'autre part, elles permettent une visualisation en temps réel des organes comme le cœur et le sang circulant. De plus, leur utilisation à des fins médicales est très compétitive. Actuellement, l'imagerie par ultrasons est utilisée pour explorer presque la totalité du corps humain, y compris en obstétrique pour le suivi du développement fœtal lors d'une grossesse, en cardiologie ou encore en radiologie pour le dépistage de tumeurs dans divers organes [Szabo 2004]. L'échographie se présente comme une modalité d'imagerie non invasive. Les fréquences ultrasonores les plus utilisées en médecine sont situées dans la gamme allant de 1.5 à 15 MHz, ce qui correspond à des longueurs d'onde d'une fraction de millimètre à quelques millimètres, la vitesse de propagation des ultrasons dans les tissus mous étant de l'ordre de 1500 m/s.

L'imagerie ultrasonore, comme les autres modalités d'imagerie s'est dotée d'agents de contraste. Depuis près de vingt ans, les produits de contraste pour ultrasons se sont révélés comme un outil intéressant pour l'étude de la vascularisation des tissus, ils ont révolutionné l'imagerie échographique [Tran 2007]. Ils sont composés de microbulles gazeuses, d'une taille moyenne de $2 - 3\mu m$, ayant la capacité d'osciller sous l'effet des ultrasons, elles offrent ainsi une meilleure réflexion des ultrasons et améliorent également la résolution et la qualité de l'image échographique [Wils 2010, Nove 2013]. Injectés par voie intraveineuse dans l'organisme, ils accentuent significativement la réflexion sanguine et permettent ainsi la visualisation des micro-vaisseaux habituellement non observables. De nombreuses études se sont orientées vers la modélisation et l'observation du comportement des bulles soumises à une onde ultrasonore [Jong 1994, Marm 2005]. Le comportement non linéaire des microbulles et la génération de composantes harmoniques, a ouvert la voie à une nouvelle imagerie ultrasonore « l'imagerie harmonique », qui est l'une des premières techniques d'imagerie de contraste. Ils sont aujourd'hui utilisés en routine clinique pour l'évaluation de la perfusion cardiaque ou encore la détection et la caractérisation de tumeurs [Tran 2007].

Les signaux ultrasonores rétrodiffusés par les tissus lors d'examens d'imagerie ultrasonore sont habituellement considérés comme des signaux aléatoires [Bouh 2006, Shan 2000(a), Tsui 2004]. Les paramètres caractérisant la distribution spatiale des éléments diffuseurs dépendent de quelques grandeurs caractéristiques telles que, propriétés élastiques, la forme, la concentration, la densité (nombre d'éléments diffuseurs à l'intérieur des cellules de mesure (cellule de résolution du transducteur)) et l'amplitude de diffusion qui dépend de la taille des éléments diffuseurs. De nombreuses études [Bamb 1981, Shun 1982, Yuan 1986, Wang 1997, Wang 2001] ont étudié la relation entre les signaux rétrodiffusés et les structures des tissus biologiques. La description probabiliste du signal ultrasonore rétrodiffusé provenant du tissu s'avère potentiellement utile, elle fournit des informations sur la densité de diffuseurs constituant le tissu, l'espacement moyen entre diffuseurs et les sections efficaces de diffusion [Nara 1994, Fell 1984, Wagn 1986] et pourrait fournir des informations pour distinguer un tissu normal d'un tissu pathologique [Shan 2001(a)]. En conséquence, une modélisation de l'écho rétrodiffusé à partir des tissus, décrivant avec précision les caractéristiques de l'enveloppe d'écho (enveloppe radio-fréquence (RF)) s'avère nécessaire.

Plusieurs modèles stochastiques ont été utilisés pour décrire la fonction densité de probabilité de l'enveloppe de ces signaux [Shan 2001(a), Shan 2003, Raju 2002]. Les distributions habituellement utilisées sont la distribution de Rayleigh (racine carrée de la distribution exponentielle ($\exp(.)$)), la K-distribution (racine carrée du produit d'une distribution Gamma ($\Gamma(.)$) avec une distribution exponentielle) et la distribution de Nakagami (racine carrée d'une distribution gamma). Le modèle de Rayleigh qui est le plus utilisé [Good 1984] doit toutefois satisfaire quelques conditions telles que la présence d'un nombre important de diffuseurs distribués aléatoirement dans l'espace. Wagner [Wagn 1986] classe les autres modèles selon leur rapport signal sur bruit (Signal to Noise Ratio (SNR)) par rapport au rapport signal sur bruit de la distribution de Rayleigh. La première classe appelée pré-Rayleigh ($SNR < 1.91$) décrit les textures hétérogènes. La seconde, appelée classe Rayleigh ($SNR = 1.91$) définit la classe des textures homogènes. La troisième classe appelée classe post-Rayleigh correspond aux textures périodiques.

La K-distribution constitue un assez bon modèle pour les textures du type pré-Rayleigh ou Rayleigh [Reid 1998, Shan 2000(b)]. Les deux paramètres de la distribution pré-Rayleigh fournissent des informations sur le nombre de diffuseurs, la variation de l'amplitude de diffusion et sa valeur moyenne. Mais ils ne suffisent pas en général pour décrire la statistique des échos rétrodiffusés par des cellules de mesure contenant un alignement

périodique des diffuseurs conduisant à la diffusion post-Rayleigh. Récemment le modèle statistique de Nakagami, initialement proposé pour décrire la statistique des échos radar, a été considéré comme pouvant caractériser de manière quantitative les tissus biologiques grâce à ses deux paramètres m et Ω [Shan 2000(a)]. En plus de l'amplitude de diffusion et de la densité, ce modèle peut prendre en compte la régularité de l'espacement spatial des diffuseurs [Cram 1999]. En raison de la simplicité de son expression analytique qui rend l'estimation de ses paramètres plus simple par rapport aux autres modèles, le modèle statistique de Nakagami est moins complexe du point de vue du calcul, et il est assez général pour décrire un large spectre de conditions de diffusion en imagerie médicale ultrasonore comprenant les distributions de pré-Rayleigh, Rayleigh et post-Rayleigh.

L'imagerie paramétrique basée sur les paramètres de Nakagami constitue une méthode attractive pour visualiser les variations dans les statistiques de l'enveloppe [Ma 2016]. C'est dans ce cadre que s'inscrivent les travaux de cette thèse. L'objectif de cette étude est l'exploitation des signatures statistiques de la réponse linéaires du tissu et de la réponse non linéaire des microbulles en vue d'évaluer son potentiel de discrimination entre les tissus biologiques et les agents de contraste (microbulles), afin de développer une nouvelle stratégie pour l'imagerie ultrasonore de contraste et la caractérisation des tissus. Cette approche est basée sur l'évaluation de certains paramètres statistiques locaux (m et Ω) et (m_{log} et Ω_{log}) obtenus après une compression logarithmique des échos pour limiter leur dynamique.

Le premier chapitre de ce manuscrit est dédié à une introduction à l'imagerie ultrasonore de contraste. Les différents modèles théoriques développés pour le comportement dynamique d'un agent de contraste, soumis à une excitation ultrasonore, sont présentés dans le deuxième chapitre ainsi que quelques simulations numériques. Dans le troisième chapitre, les modèles statistiques les plus courants pour la modélisation de l'enveloppe diffusée par les tissus biologique sont définis et le modèle de Nakagami a été appliqué sur des signaux RF simulés et sur des signaux RF expérimentaux provenant d'un fantôme biologique. Les résultats expérimentaux sont illustrés dans le quatrième chapitre. Enfin, la conclusion et les perspectives de ce travail sont présentées.

Chapitre 1 : Introduction à l'imagerie de contraste ultrasonore

1.1 Introduction

Les techniques ultrasonores sont très utilisées dans le domaine médical pour le diagnostic et la thérapie. L'amélioration des performances, en termes de résolution spatiale ou d'imagerie en temps réel, des méthodes et des appareils associés nécessite la compréhension fine des phénomènes physiques mis en jeu lors de l'interaction de l'onde ultrasonore avec le corps humain. Une des voies faisant l'objet de nombreuses recherches est l'utilisation d'agents de contraste qui représentent une avancée majeure en échographie, du fait qu'ils augmentent nettement les performances de l'échographie en termes de sensibilité et spécificité [Schr 1993]. Les maladies cardiovasculaires et le cancer sont les principales causes de décès dans le monde [Lloy 2010, Ferl 2010]. L'introduction des agents de contraste a apporté une nouvelle dimension dans le diagnostic et la détection de ces maladies grâce à une imagerie plus sensible [Tran 2007]. Les microbulles de contraste possèdent de multiples signatures acoustiques qui les distinguent des tissus et une meilleure compréhension des propriétés acoustiques et des phénomènes physiques mis en jeu lors de l'application des ultrasons est nécessaire pour une utilisation en clinique rationnelle et optimisée.

1.2 Les agents de contraste pour ultrasons

1.2.1 Définition des agents de contraste

Les agents de contraste ultrasonores sont des microbulles de gaz encapsulées dans une coque composée de matériaux biocompatibles et non toxiques pour l'organisme. Leur introduction dans le domaine médical a révolutionné l'imagerie échographique, notamment l'imagerie des petits vaisseaux, tels que les artérioles et les capillaires. La taille de ces vaisseaux est généralement inférieure à la résolution ultrasonore (de l'ordre 200-400 μm) [Shun 1986]. La visualisation de ces vaisseaux est pratiquement impossible avec les modes classiques y compris avec le mode Doppler. En injectant ces agents de contraste ultrasonore par voie intraveineuse dans la circulation sanguine (bolus ou perfusion continue), l'intensité de l'écho rétrodiffusé par le sang augmente en raison d'une importante rupture d'impédance acoustique au niveau de l'interface agent de contraste/sang (densité et compressibilité du gaz sont très différentes de celles du sang) [Cout 2007, Mars 2007] et permet donc la visualisation de ces petits vaisseaux. De plus, un agent de contraste est par définition utilisé pour améliorer le contraste de l'image échographique de façon à aider l'opérateur à différencier un tissu normal d'un tissu pathologique de manière non invasive.

Une solution de contraste est composée de millions de bulles par ml et dont les tailles sont de

l'ordre de quelques μm (0,5 à 20 μm de diamètre). Une image par microscopie d'un échantillon de microbulles BR-14 est présentée dans la figure 1.1 [Nove 2011].

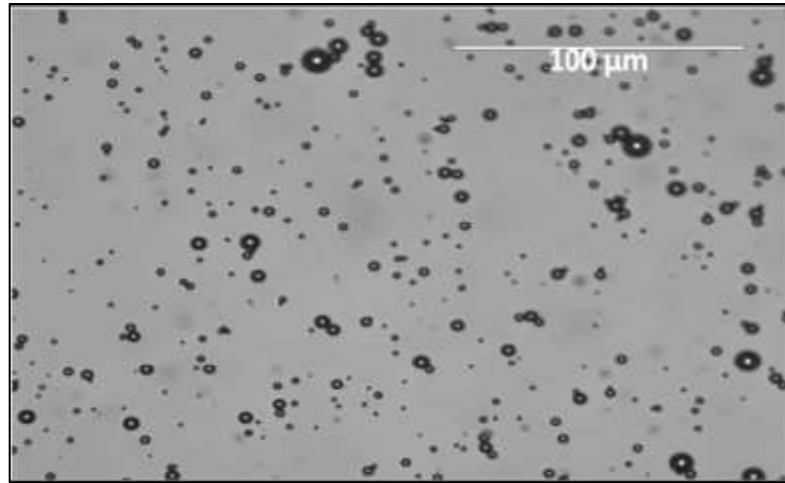


Figure 1.1. Image par microscopie d'un échantillon de microbulles BR-14.

Les agents de contraste pour ultrasons ont été introduits pour la première fois par Gramiak et Shah en injectant, durant un examen échographique, une solution saline dans l'aorte [Gram 1968]. Des échos très intenses ont été observés en raison de la différence d'impédance acoustique entre les bulles d'air créées dans la solution injectée et le tissu environnant. De plus ces bulles de gaz présentent la particularité d'entrer en oscillation sous l'effet d'une excitation ultrasonore renvoyant ainsi un écho important.

Par la suite, de nouvelles générations de microbulles utilisées comme produit de contraste ultrasonore ont été proposées comprenant des microbulles plus stables et suffisamment petites pour franchir les capillaires pulmonaires [Kell 1989, Schn 1995].

Echovist (Shering) [Echo 2002] a été le premier agent de contraste introduit en Europe (1991). Ce produit était constitué de microbulles d'air adsorbées sur des microparticules de galactose. Ces microbulles restaient stables dans le système veineux et le ventricule droit mais se dissolvaient lors du passage dans les capillaires pulmonaires. Le premier produit commercialisé permettant l'augmentation de l'intensité de l'écho rétrodiffusé dans le ventricule gauche a été l'Albunex (Mallinckrodt Medical) [Blee 1990], introduit aux Etats-Unis en 1994. Il était constitué de microbulles d'albumine humaine remplies d'air, de diamètre moyen 3 à 5 μm . Malgré la présence de cette enveloppe "protectrice", la durée de vie des agents de contraste dans le corps humain (inférieure à cinq minutes) restait un facteur limitant du point de vue de leur utilisation clinique. La nouvelle génération repose sur l'utilisation de gaz moins diffusibles que l'air (famille des perfluorocarbonés), ce qui permet

d'augmenter le temps de persistance du contraste : Optison (GE Healthcare) [Opti 2003] est une suspension de microsphères d'albumine humaine remplie d'octofluoropropane ; Sonovue (Bracco) [Sono 2004] est constitué de microbulles d'hexafluorure de soufre entourées par une membrane de phospholipides. Ces nouveaux produits avec une durée de vie plus longue permettent une opacification du ventricule gauche ainsi qu'une délimitation des frontières endocardiques.

Les principaux agents de contraste commercialisés ou en phase d'évaluation clinique sont le SonoVue (Bracco pharma, Suisse), le BR14 (Bracco pharma, Suisse), le definity/luminity (Dupont pharmaceuticals, USA ou Bristo-Myers Squibb, Belgique) et le Sonazoid (Nycomed Amersham, Norvège). Albunex (Mallinckrodt, USA), Optison (GE Healthcare, France) et le Levovist (Shering Allemagne) sont des agents de première génération qui ont été énormément utilisés pour les études des agents de contraste et leurs effets biologiques.

Une liste des principaux agents de contraste ultrasonores est présentée dans le tableau 1.1.

Les agents de contraste SonoVue fournis par Bracco Research (F. Tranquart, Bracco, Genève), ont été utilisés dans les travaux de cette thèse. Les bulles SonoVue sont composées d'hexafluorure de soufre (SF₆) encapsulées par une paroi de phospholipides. Ces bulles présentent une distribution en taille comprise entre 1 et 12 μm et le diamètre moyen est de 2,5 μm . Après reconstitution, une solution de SonoVue est constituée de $2 \cdot 10^8$ microbulles par ml [Schn 1995]. Cet agent de contraste est commercialisé en Europe et son utilisation est homologuée en clinique depuis 2001.

Nom	Diamètre moyen (μm)	Enveloppe	Gaz	Autorisation
BR55 (Bracco)	1.5	phospholipides	C_4F_{10}/N_2	phase 1 (test de l'innocuité)
BR14 (Bracco)	2.6	phospholipides	C_4F_{10}	expérimental
Definity (Lantheus Medical Imaging)	1.5	phospholipides	C_3F_8	Australie USA
Levovist (Bayer Schering Pharma)	2-3	galactose acide palmitique	air	Australie Europe
Optison (GE Healthcare)	3-5	albumine humaine	C_3F_8	USA Europe
Sonazoid (Amersham Health)	2.6	phospholipides	C_4F_{10}	Japon
SonoVue (Bracco)	2.5	phospholipides	SF_6	USA (Lumason) Chine Europe
Vevo Micromarker (Bracco)	2.3-2.9	phospholipides	C_4F_{10}/N_2	in vivo

C_4F_{10} : perfluorobutane, N_2 : diazote

C_3F_8 : octafluoropropane, SF_6 : hexafluorure de soufre

Tableau 1.1. Principaux agents de contraste ultrasonores.



Figure 1.2. Flacons d'agents de contraste ultrasonores.

1.2.2 Propriétés physiques des agents de contraste

Les microbulles sont généralement composées d'un gaz lourd afin de réduire leur cinétique de dissolution dans le sang et d'augmenter ainsi la durée de l'examen échographique (plusieurs minutes) [Tran 2007]. Ce gaz est entouré d'une coque dont la fonction est de protéger la bulle. L'épaisseur de la paroi varie de quelques nm à plusieurs centaines de nm. Elle est généralement composée de protéines, de phospholipides, de surfactants ou de polymères.

Les microbulles encapsulées se révèlent beaucoup plus stables que des bulles dites nues. Il est alors possible de prolonger sensiblement la durée utile de l'écho rétrodiffusé par l'agent de contraste.

La composition et l'épaisseur de la paroi ont une influence directe sur le pouvoir réflecteur de la bulle [Jong 1994]. D'autre part, les agents de contraste peuvent porter à leur surface des anticorps ou des ligands pour étudier des processus moléculaires comme l'angiogenèse tumorale [Elle 2003] ou induire un transfert ciblé de médicaments [Negi 2010]. Grâce à la forte compressibilité du gaz, les microbulles sont des diffuseurs ultrasonores très efficaces. Le contraste de l'image dépend alors de la nature et de la concentration des agents de contraste ainsi que des paramètres acoustiques appliqués (e.g. la fréquence d'excitation, pression, la durée de l'excitation...).

De plus, selon la fréquence d'excitation, les microbulles peuvent se comporter comme des systèmes résonants [Jong 2002(a)]. Leur fréquence de résonance (2 - 5 MHz) est dans la gamme des fréquences appliquées en échographie (1.5 - 15 MHz). Ce phénomène de résonance induit une augmentation considérable de la réflexion des bulles.

1.2.3 Interaction microbulles-ultrasons

L'interaction d'une onde ultrasonore et d'une microbulle gazeuse peut être décrite par un mécanisme passif ou actif. Le mécanisme passif traduit la différence d'impédances acoustiques entre la microbulle et le milieu environnant, alors que le mécanisme actif exprime le phénomène de résonance propre aux microbulles de gaz.

Lorsqu'une microbulle est excitée par une onde ultrasonore à une fréquence f_0 , elle est mise en oscillation forcée et diffuse une onde de pression sphérique. Sa capacité de diffusion est liée à ses propriétés physiques (compressibilité du gaz, densité, taille), à celles du milieu (compressibilité, densité), ainsi qu'aux paramètres d'excitations (fréquence d'excitation, pression acoustique,...) [Jong 2002(b), Over 2010].

Dans un milieu fluide et sous l'action d'une excitation ultrasonore, qui modifie la pression locale instantanée, la microbulle présente dans le milieu est affectée et oscille selon la phase

de l'excitation en effectuant des oscillations radiales. La bulle est comprimée durant la phase positive de l'onde d'excitation et dilatée durant la phase négative [Szab 2004].

La vibration de la bulle dépend également de l'amplitude de la pression incidente. Lorsque la pression appliquée est faible, la bulle oscille linéairement en fonction des phases de cette pression. Pour des fortes amplitudes d'excitation, les phases de compression et de dilatation de la bulle deviennent asymétriques, engendrant une réponse acoustique non linéaire caractérisée par la génération d'harmoniques supérieures ($2f_0$, $3f_0$, $4f_0$,...) (voir Figure 1.3). Ce phénomène provient de la difficulté à comprimer la microbulle au-delà d'un rayon minimal.

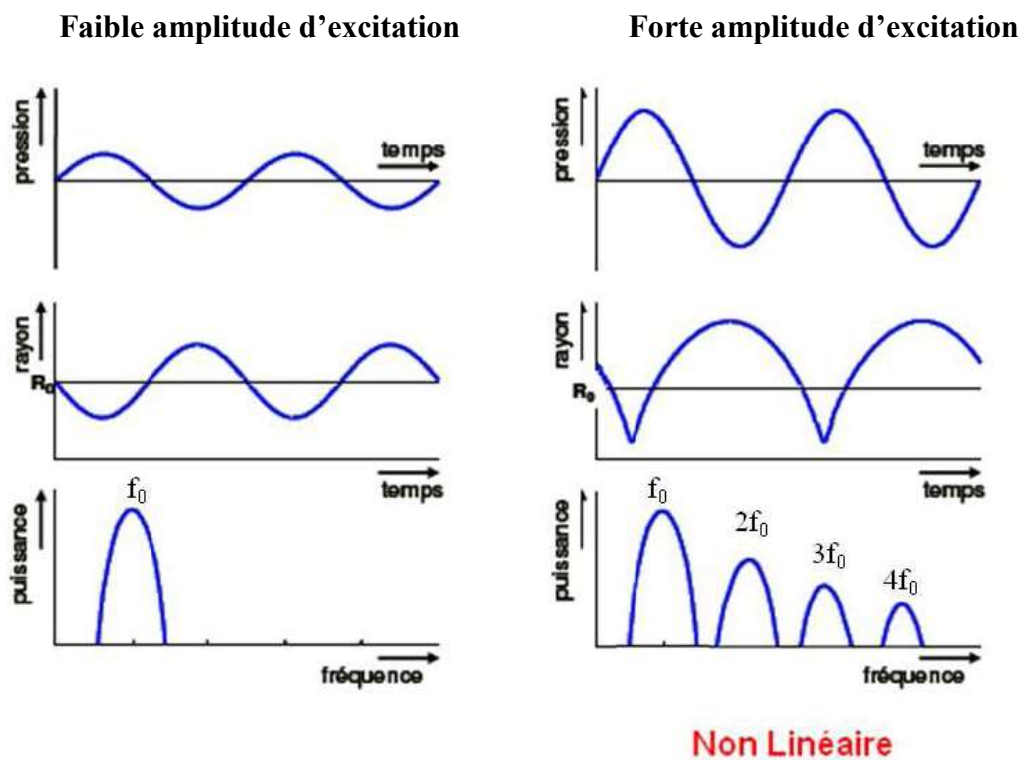


Figure 1.3. La taille de la bulle change selon l'excitation ultrasonore.

D'autre part, sous l'effet d'une impulsion ultrasonore, la microbulle se comporte comme un oscillateur harmonique amorti. La microbulle devient alors un système résonant capable d'emmagasiner un maximum d'énergie à sa fréquence de résonance (fréquence naturelle). Lorsque la fréquence ultrasonore est proche de la fréquence de résonance de la microbulle, celle-ci oscille autour de sa position d'équilibre, augmentant alors l'énergie rétrodiffusée. Une première approche négligeant la tension de surface et la viscosité permet d'estimer simplement la fréquence de résonance d'une bulle à partir de l'équation de Minnaert [Minn 1933]:

$$f_M = \frac{1}{2\pi R_0} \sqrt{\frac{3\zeta p_0}{\rho}} \quad (1.1)$$

R_0 : est le rayon instantané de la bulle, ζ le coefficient polytropique du gaz, P_0 : la pression ambiante et ρ la densité du milieu.

Lors d'un examen échographique de contraste, un élément important est utilisé pour contrôler, en temps réel, les effets biomécaniques engendrés par les ultrasons [Abbo 1999, Jong 2002(c)], c'est l'index mécanique (IM). Il est défini par le rapport de la pression négative (en MPa) sur la racine carrée de la fréquence d'excitation (en MHz) :

$$IM = \frac{p_-}{\sqrt{f_0}} \quad (1.2)$$

L'application d'un fort IM peut induire des phénomènes de cavitation ou des hémorragies dans les organes les plus sensibles [Abbo 1999]. En application clinique, cet index ne doit pas excéder 1,9.

Pour un faible IM ($< 0,1$), les microbulles réfléchissent principalement de façon linéaire. Toutefois, à ces pressions, la réponse des bulles reste faible et leur détection peut s'avérer délicate. Cependant, l'augmentation de la pression acoustique implique un comportement non linéaire des bulles. Ce régime est généralement utilisé pour la détection d'agents de contraste en mode harmonique. Un index mécanique compris entre 0,1 et 0,6 reste un compromis entre la sensibilité et la destruction [Tran 2007]. Pour des valeurs de $IM > 0,6$, la microbulle entre dans le régime non linéaire qui engendre une cassure de sa coque et donc finalement sa destruction. Ceci résulte en la libération du gaz et en la disparition rapide des agents de contraste (voir Figure 1.4). Le seuil de pression dépend fortement de la taille et de la composition de la microbulle. Pour certaines applications (e.g. perfusion myocardique), des séquences nécessitant de forts IM (e.g. séquence flash ou imagerie déclenchée) sont utilisées pour, dans un premier temps, détruire les agents de contraste puis estimer la cinétique de remplissage du réseau vasculaire [Tran 2007].

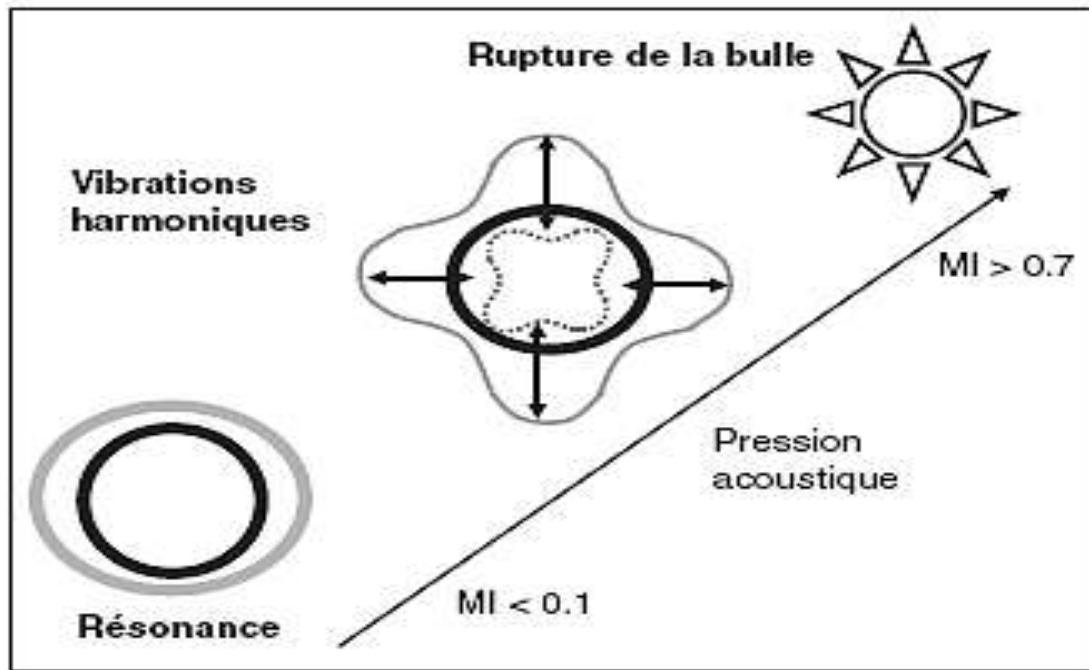


Figure 1.4. Schéma des modifications volumétriques de la bulle en présence d'un champ acoustique en fonction de l'intensité acoustique : à bas index mécanique (<0.1) simple résonance, entre 0.1 et 0.6 émissions de fréquences harmoniques et au-dessus de 0.6 destruction des bulles.

1.3 Imagerie de contraste ultrasonore

Jusqu'au début des années 1990, l'imagerie de contraste fût limitée par la sensibilité des techniques conventionnelles (mode B fondamental). L'échographie mode B (mode Brillance) est une échelle de gris qui permet de représenter l'amplitude des échos rétrodiffusés, donc la réflectivité des interfaces, ajoutant ainsi une "dimension" sur l'écran. Cette technique d'imagerie utilise une sonde échographique piézoélectrique qui reçoit un signal électrique et se met à vibrer en produisant des ondes ultrasonores, ces dernières vont interagir avec les organes du patient et vont être réfléchies vers la sonde qui les transforme en un signal électrique (signal radio fréquence RF). Ce signal électrique va être traité par le bloc de mise en forme dans l'échographe pour obtenir à la fin une image échographique, qui représente la distribution de l'inhomogénéité reconstruite en niveau de gris, prête au diagnostic par le médecin. L'échographie de contraste a connu un important essor avec l'introduction de l'imagerie harmonique améliorant considérablement la détection de la réponse issue des microbulles [Schr 1993]. L'échographie de contraste est aujourd'hui essentiellement utilisée en clinique pour l'estimation de la perfusion myocardique [Mill 2004], pour l'évaluation du

flux sanguin, pour la détection de lésions ou encore pour l'étude de la vascularisation de tumeurs de nombreux organes (foie, rate, pancréas, sein, rein...) [Tran 2007, Wils 2010].

Un exemple d'images ultrasonores d'un rein de lapin est donné en Figure 1.5 avant et après injection de bulles SonoVue. La présence d'agents de contraste dilués dans le sang permet de visualiser la vascularisation du rein. Un autre exemple pour le diagnostic du cancer du sein est illustré en Figure 1.6.

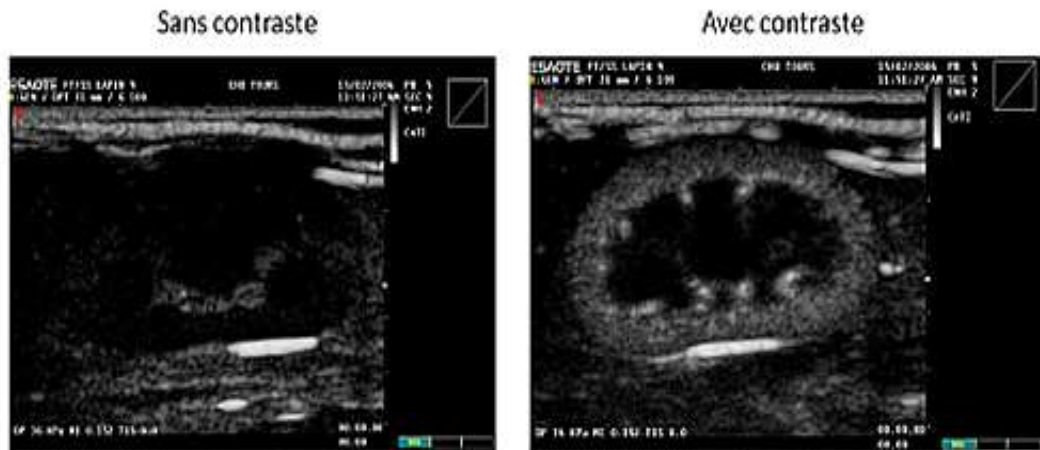


Figure 1.5. Images ultrasonores de Rein de lapin avant (à gauche) et après injection d'une solution de SonoVue (à droite). Images réalisées par Sophie Serrière à la Faculté de Médecine de Tours.



Figure 1.6. Exemple d'image d'échographie de contraste pour le diagnostic du cancer du sein. L'échographie « classique » haute fréquence est demandée dans le cadre du bilan initial d'un cancer du sein. Celle-ci révèle la présence de 2 lésions discrètement hypoéchogènes (A, flèches). L'absence de contraste à l'intérieur de ces lésions au cours de l'injections de SonoVue confirme la présence des lésions métastatiques (B, flèches).

1.3.1 Outils de quantification d'une image de contraste

Il existe trois principaux paramètres pour décrire une image de contraste ultrasonore : l'index mécanique IM (défini précédemment), le rapport signal sur bruit SNR et le rapport contraste sur tissu CTR .

Le rapport signal sur bruit (Signal to Noise Ratio (SNR)) Le rapport signal sur bruit est utilisé pour estimer la sensibilité d'une image. Il s'exprime en décibel (dB); il est défini pour une région d'intérêt (ROI) par :

$$SNR_{dB} = 10 \log_{10} \left(\frac{P_{signal}}{P_{bruit}} \right) = 10 \log_{10} \left(\frac{\sum_{ROI} |x_{signal}|^2}{\sum_{ROI} |x_{bruit}|^2} \right) \quad (1.3)$$

Le bruit présent dans les systèmes échographiques rend difficile la détection des échos dont l'amplitude est faible. Généralement, pour un IM compris entre 0.1 et 0.6, la forte échogénicité des microbulles permet de récupérer un écho suffisamment important pour être détecté et observé. Cependant, dans le cas de la visualisation de petits vaisseaux, la faible concentration d'agents de contraste induit une réponse des bulles proche du niveau du bruit. Le SNR est alors insuffisant pour détecter un écho. Un grand intérêt est donc porté au développement de nouvelles techniques rehaussant le SNR .

Le rapport contraste sur tissu (Contrast to Tissue Ratio (CTR))

L'efficacité d'une méthode d'imagerie de contraste est généralement quantifiée par le rapport de la puissance diffusée par les microbulles à la puissance diffusée par les tissus avoisinants [Boua 2002]. Ce rapport est exprimé en dB et défini par :

$$CTR_{dB} = 10 \log_{10} \left(\frac{P_{bulles}}{P_{tissus}} \right) = 10 \log_{10} \left(\frac{\sum_{ROI} |x_{bulles}|^2}{\sum_{ROI} |x_{tissus}|^2} \right) \quad (1.4)$$

Les faibles valeurs de CTR (Contrast to Tissue Ratio) correspondent à une mauvaise sélectivité. Il est alors difficile de distinguer les milieux perfusés des tissus non perfusés. Au contraire, un fort CTR correspond à un excellent contraste entre les microbulles et le tissu environnant. Des méthodes de détection de bulles sont élaborées dans le but est d'optimiser ce rapport.

1.3.2 Techniques d'imagerie de contraste ultrasonore

Les agents de contraste sont très sensibles aux différents paramètres d'excitation (amplitude,

fréquence, forme du signal,...). Les bulles vibrent en générant différentes composantes harmoniques ($f_0/2$, f_0 , $3f_0/2$, $2f_0$, $4f_0$...) (fréquences non linéaires). Un exemple de cette génération d'harmonique est illustré dans la Figure 1.7 qui présente la réponse simulée d'une bulle de $2,4\ \mu\text{m}$ de l'agent BR-14, dont les paramètres d'élasticité et de viscosité de la paroi ont été définis par Sijl et al. [Sijl 2010]. La pression d'excitation est de 250 kPa et la fréquence de 4 MHz.

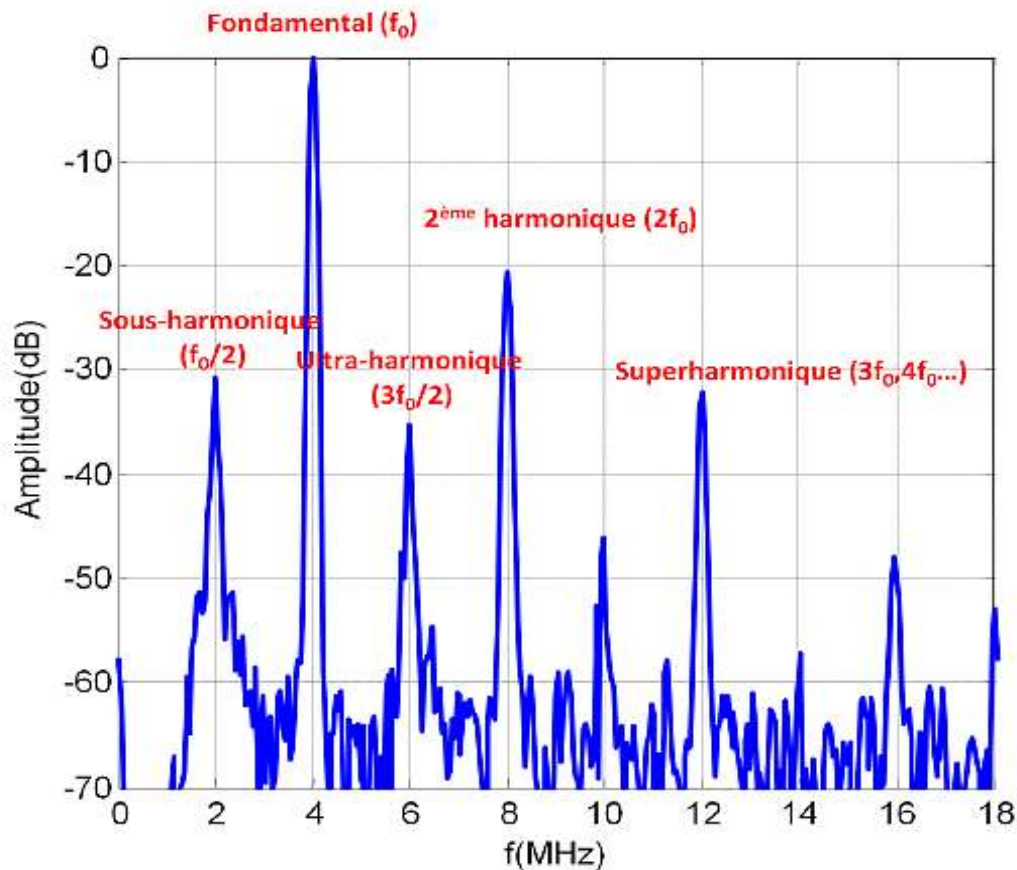


Figure 1.7. Spectre de la réponse d'une bulle BR14 d'un rayon de $2.4\ \mu\text{m}$.

La réponse des microbulles peut donc être composée de l'ensemble de ces fréquences. Cette spécificité des agents de contraste a été largement exploitée au cours de ces vingt dernières années pour améliorer les techniques de détection des microbulles. Ces méthodes peuvent être regroupées en deux catégories selon le nombre d'impulsions utilisées à l'émission, on distingue [Nove 2011] :

Les méthodes mono-impulsionnelles :

-Imagerie fondamentale ;

- Imagerie harmonique ;
- Imagerie sous-harmonique (subharmonique) ;
- Imagerie superharmonique.

Les méthodes multi-impulsionnelles :

- Imagerie par inversion de phases (PI) ;
- Imagerie par modulation d'amplitude (PM) ;
- Méthode par inversion de phases et modulation d'amplitude (PIPM) ;
- Méthode CPS ;
- Imagerie par soustraction d'impulsions ;
- Méthode par modulation radiale.

On s'intéresse dans cette thèse aux méthodes d'imagerie fondamentale et harmonique.

Imagerie fondamentale

Le principe de cette technique, dite aussi conventionnelle (mode B), est de transmettre à la fréquence fondamentale f_0 pour obtenir une image reconstruite à la même fréquence, cette image est nettement améliorée par l'injection des microbulles de contraste. L'utilisation de microbulles a apporté une amélioration significative de l'échogénicité dans différents organes (cavité cardiaque, reins). Cependant, ce mode d'imagerie a montré ses limites pour la détection de microbulles en présence de tissus fortement échogènes (myocarde) ou encore pour les petits vaisseaux dans lesquels la concentration de bulles est faible [Jong 2000, Fein 2006].

Imagerie harmonique

L'imagerie harmonique fut l'une des premières modalités développées pour l'imagerie de contraste [Schr 1993]. Cette technique consiste en la transmission d'une onde à la fréquence f_0 alors que les échos réfléchis sont filtrés autour de la fréquence $2f_0$ pour former l'image harmonique (2H). Contrairement à l'imagerie fondamentale, cette méthode permet une meilleure détection des microbulles car la réponse linéaire des tissus est supprimée (augmentation de CTR) et seules les microbulles réfléchissent à la fréquence harmonique. Néanmoins, la génération d'une réponse non linéaire des microbulles implique l'émission d'amplitudes acoustiques relativement élevées. Ces fortes pressions engendrent des distorsions de l'onde acoustique qui s'accumulent durant sa propagation dans le milieu [Hami

1998]. Cette distorsion engendre la génération d'une composante $2f_0$ qui est réfléchiée par les bulles et les tissus. La réponse harmonique des tissus produite par cette composante dégrade le contraste de l'image (*CTR*).

Le travail de cette thèse est orienté vers le développement de nouvelles méthodes d'imagerie ultrasonores basées sur l'évolution de certains paramètres statistiques locaux dans un tissu biologique.

Chapitre 2 : Modélisation du comportement dynamique d'une microbulle de contraste

2.1 Introduction

Depuis quelques années, des recherches dans le domaine des agents de contraste visent à développer l'imagerie et la thérapie. Ainsi de nombreuses études se sont orientées vers la modélisation et l'observation du comportement des bulles soumises à une onde ultrasonore [Jong 1994, Marm 2005].

Au cours du XXème siècle, de nombreuses recherches ont été menées sur la modélisation de la dynamique d'une microbulle. En 1917, Lord Rayleigh [Rayl 1917] a été le premier à présenter un modèle simplifié de la dynamique d'une cavité sphérique dans un liquide incompressible. En 1949, Plesset modélisa la dynamique d'une bulle de vapeur soumise à une pression acoustique [Ples 1949] et prit en considération la tension de surface au niveau de l'interface liquide/vapeur.

L'équation du mouvement fut ensuite adaptée par Noltingk et Neppiras pour une bulle de gaz [Nolt 1950]. Par la suite, l'intégration de la viscosité du milieu conduit au modèle Rayleigh-Plesset [Laut 1976]. D'autres modélisations sont apparues, telle que celle de Keller et Miksis [Kell 1980] qui tient compte de l'amortissement induit par le rayonnement de la bulle.

Le premier modèle théorique pour une bulle encapsulée a été proposé en 1994 par de Jong [Jong 1994] qui a introduit les paramètres élastiques de la paroi des microbulles d'Albunex. Un peu plus tard, Church [Chur 1995] a présenté un modèle assez similaire à celui de de Jong. Ce modèle est une généralisation du modèle de Rayleigh-Plesset qui prend en compte l'épaisseur de la paroi, ses propriétés viscoélastiques ainsi que son module de cisaillement.

Par la suite, Hoff et al [Hoff 2000] ont proposé un modèle simplifié, basé sur le modèle de Church, pour déterminer les paramètres viscoélastiques de la coque d'un agent de contraste produit par Nycomed. D'autre part, Morgan et al [Morg 2000] ont étudié un agent de contraste phospholipidique. Ils ont utilisé des séquences d'images de vibrations de microbulles pour déterminer les valeurs des paramètres élastiques de la coque.

Un peu plus tard, Marmottant et al [Marm 2005] ont proposé un modèle dynamique, où l'élasticité de la coque de la microbulle et la tension de surface varient entre différents régimes (flambage, élastique, rupture), selon la pression acoustique. Ce modèle est capable de prévoir le comportement non linéaire « compression seule » de la microbulle.

Les différents modèles théoriques développés pour le comportement d'un agent de contraste sont présentés dans ce chapitre ainsi que des simulations numériques. Ces modèles décrivant la réponse d'un agent de contraste à une excitation ultrasonore ont aidé à comprendre l'interaction ultrasons-bulles, et à interpréter les phénomènes d'oscillations par lesquels passe

la microbulle.

2.2 Equations du mouvement en régime radial pour une microbulle nue

2.2.1 Equation de Rayleigh-Plesset

La compressibilité des gaz étant plusieurs milliers de fois plus importante que celle des liquides (16000 dans le cas air/eau), le liquide est supposé incompressible. Sa densité est donc supposée constante et la vitesse de propagation du son y serait infinie. On utilise un système de coordonnées sphériques, l'origine du repère étant le centre de la bulle. La distance d'un point quelconque du liquide au centre de la bulle est r et le rayon instantané de la bulle est décrit par $R(t)$. La bulle est initialement au repos dans le liquide supposé d'extension infinie. Un champ acoustique $P(t)$ (champ émis par l'émetteur) est imposé à l'instant $t = 0$ dans le liquide très loin de la bulle, la pression P_∞ dans le liquide est alors donnée par :

$$P_\infty = P_0 + P(t) \quad (2.1)$$

Où P_0 est la pression ambiante.

La bulle de gaz est modélisée par une cavité sphérique qui oscille radialement en provoquant la mise en vibration, supposée à symétrie sphérique du liquide environnant. La vitesse de particule se met donc sous la forme $\vec{v} = v(r, t) \vec{e}_r$. Le liquide étant supposé incompressible donc sa masse volumique $\rho_L = cte$ et l'équation de conservation de la masse appelée aussi équation de continuité $d\rho_L/dt = -\vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v})$ conduit à $\vec{\nabla} \cdot \vec{v} = 0$. De plus la vitesse de particules peut s'écrire sous la forme $\vec{v} = \vec{\nabla} \Phi$, Φ étant le potentiel des vitesses qui ne dépend dans notre cas (symétrie sphérique) que de r et de t . De plus l'incompressibilité du liquide implique que le potentiel des vitesses doit vérifier l'équation de Laplace $\nabla^2 \Phi = 0$, ce qui conduit à l'expression suivante :

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \Phi}{\partial r} \right) = 0 \quad \text{Pour } r \geq R \quad (2.2)$$

Dans la suite, la dérivation par rapport au temps sera notée $dX/dt = \dot{X}$.

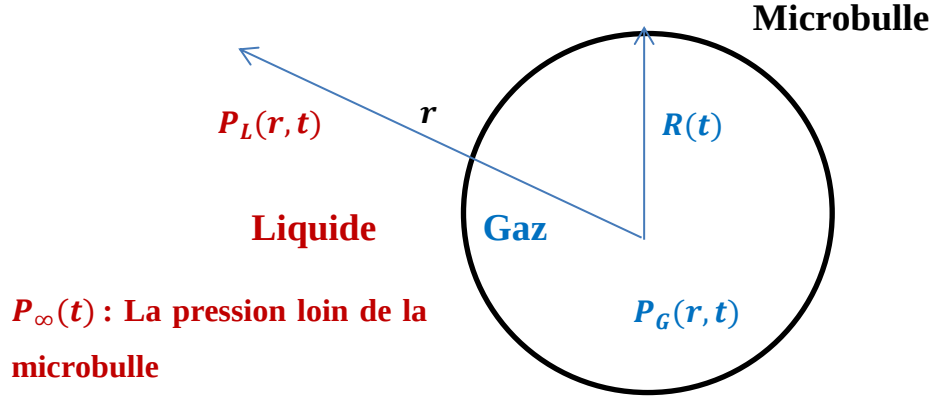


Figure 2.1. Schéma d'une microbulle nue

La solution de l'équation (2.2) donne l'expression du potentiel de vitesse défini par:

$$\Phi(r, t) = \frac{-R^2 \dot{R}}{r} \quad \text{Pour } r \geq R \quad (2.3)$$

Et la vitesse d'oscillation radiale est alors donnée par :

$$v(r, t) = \frac{R^2 \dot{R}}{r^2} \quad \text{Pour } r \geq R \quad (2.4)$$

En choisissant $\Phi(r \rightarrow +\infty) = 0$, l'équation de Bernoulli dans le cas d'un écoulement instationnaire, irrotationnel et non visqueux dans un liquide incompressible peut s'écrire sous la forme suivante :

$$\dot{\Phi} + \frac{1}{2} (\nabla \Phi)^2 + \frac{P_L(r)}{\rho_L} = \frac{P_\infty(t)}{\rho_L} \quad \text{Pour } \Phi(r \rightarrow +\infty) = 0 \quad (2.5)$$

Avec $P_L(r)$ est la pression du liquide.

L'équation de Rayleigh-Plesset [Ples 1949], décrivant l'évolution du rayon $R(t)$ de la bulle s'obtient en écrivant l'équation (2.5) en $r = R$:

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{P_L(R) - P_\infty(t)}{\rho_L} \quad (2.6)$$

Le comportement du gaz est supposé adiabatique et réversible, on a par ailleurs la relation $P_G V_G^\varsigma = cte$, où P_G est la pression du gaz dans la bulle, V_G est le volume occupé par le gaz et ς est l'exposant polytropique : $\varsigma = 1$ lorsque le gaz a un comportement isotherme, $\varsigma = \gamma$ (composant calorifique) lorsque le gaz a un comportement adiabatique et dans ce cas l'équation d'état s'écrit alors sous la forme :

$$P_G(R) = P_G(R_0) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} \quad (2.7)$$

R_0 étant le rayon de la bulle à l'équilibre.

En l'absence de tension de surface $P_L(R) = P_G(R)$ d'où, à l'état d'équilibre initial $P_G(R_0) = P_L(R_0) = P_0$. En remplaçant dans l'équation (2.6), on obtient :

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{1}{\rho_L} \left(P_0 \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} - P_0 - P(t) \right) \quad (2.8)$$

Dans le cas des oscillations libres (i.e. $P(t) = 0$) de faibles amplitudes, la linéarisation de l'équation (2.8) autour du rayon R_0 , en posant $R(t) = R_0 + x(t)$ avec $R_0 \gg x$, conduit à l'équation différentielle linéaire suivante :

$$\ddot{x} + \frac{3\gamma P_0}{\rho_L R_0^2} x = 0 \quad (2.9)$$

La bulle d'air dans l'eau se comporte alors comme un oscillateur harmonique non amorti de fréquence propre, dite fréquence de Minnaert [Minn 1933]:

$$f_M = \frac{1}{2\pi R_0} \sqrt{\frac{3\gamma P_0}{\rho_L}} \quad (2.10)$$

Plus le rayon de la bulle R_0 est petit, plus la fréquence des oscillations est élevée.

2.2.2 Prise en compte de la tension de surface

Noltingk et Neppiras [Nolt 1950] ont pris en compte la tension de surface, notée σ , au niveau de l'interface liquide/gaz à l'aide de la formule de Laplace :

$$P_G(R) - P_L(R) = \frac{2\sigma}{R} \quad (2.11)$$

La prise en compte de la tension de surface modifie la valeur de la pression dans le gaz, lorsque le système est au repos : $P_G(R_0) = P_0 + 2\sigma/R_0$ [Leig 1994].

L'utilisation des équations (2.7) et (2.11) pour expliciter le second membre de l'équation de Rayleigh-Plesset conduit finalement à l'équation dite de Noltingk et Neppiras [Nolt 1950, Flyn 1964] :

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{1}{\rho_L} \left[\left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} - \frac{2\sigma}{R} - P_0 - P(t) \right] \quad (2.12)$$

Robinson et Buchanan [Robi 1956] ont traité le cas des oscillations libres d'une bulle (i.e. $P(t) = 0$). Ils ont montré qu'en se limitant aux oscillations de faibles amplitudes, la linéarisation de l'équation (2.12) autour du rayon à l'équilibre R_0 conduisait à l'équation différentielle linéaire suivante :

$$\ddot{x} + \frac{1}{\rho_L R_0^2} \left[3\gamma \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) - \frac{2\sigma}{R_0} \right] x = 0 \quad (2.13)$$

La bulle d'air dans l'eau se comporte encore comme un oscillateur harmonique non amorti, de fréquence propre donnée par :

$$f_R = \frac{1}{2\pi R_0} \sqrt{\frac{3\gamma \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) - \frac{2\sigma}{R_0}}{\rho_L}} \quad (2.14)$$

Robinson et Buchanan ont ainsi confirmé le propos de Richardson [Brig 1947] qui suggérait qu'une prise en compte correcte de la tension de surface était obtenue en remplaçant dans l'équation (2.10) P_0 par $P_0 + (1 - 1/3\gamma)2\sigma/R_0$ plutôt que par $P_0 + 2\sigma/R_0$, comme le proposait Smith [Smit 1935], d'où la dénomination de fréquence de Richardson f_R donnée à l'expression (2.14).

Dans le cas où le comportement du gaz est polytropique (i.e. le comportement du gaz évolue entre isotherme et adiabatique), l'expression de la fréquence de résonance est donnée par [Medw 1977] :

$$f_{res} = \frac{1}{2\pi R_0} \sqrt{\frac{(3\zeta b)(\beta P_0)}{\rho_L}} = f_M \sqrt{\beta b} \quad (2.15)$$

Les termes β et b sont des termes correctifs, donnés par les expressions suivantes [Ande 1980] :

$$b = \frac{1}{1 + (d/b)} \left[1 + \frac{(3\gamma - 1) (\sinh X - \sin X)}{X (\cosh X - \cos X)} \right]^{-1} \quad (2.16)$$

avec

$$\frac{d}{b} = 3(\gamma - 1) \left[\frac{X(\sinh X + \sin X) - 2(\cosh X - \cos X)}{X^2(\cosh X - \cos X) + 3(\gamma - 1)(\sinh X - \sin X)} \right] \quad (2.17)$$

et

$$X = R_0 \sqrt{\frac{4\pi f_0 \rho_G C_{pG}}{k_G}} \quad (2.18)$$

et enfin

$$\beta = 1 + \frac{2\sigma}{P_0 R_0} \left(1 - \frac{1}{3\gamma b} \right) \quad (2.19)$$

k_G est la conductivité thermique du gaz, ρ_G est la masse volumique du gaz et C_{pG} est la capacité calorifique volumique à pression constante du gaz.

2.2.3 Prise en compte de la viscosité du liquide

La condition de continuité de la contrainte normale au niveau de la surface de la bulle en $r = R$ s'écrit [Land 1971] :

$$(\sigma_L - \sigma_G) \vec{e}_r = \frac{2\sigma}{R} \vec{e}_r \quad (2.20)$$

σ_L et σ_G représentent respectivement le tenseur de contrainte dans le liquide et dans le gaz.

Pour un liquide newtonien incompressible, le tenseur des contraintes est défini par [Germ 1973] :

$$\sigma_L = P_L \mathbf{I} - 2\eta_L \mathbf{D} \quad (2.21)$$

η_L est la viscosité dynamique du liquide, $\mathbf{I}$ est le tenseur identité et $\mathbf{D}$ est le tenseur des taux de déformations. Le tenseur des contraintes du gaz se réduit à $\sigma_G = -P_G \mathbf{I}$. On obtient ainsi l'expression suivante :

$$P_G(R) = P_L(R) + \frac{2\sigma}{R} - 2\eta_L \left(\frac{\partial v}{\partial r} \right)_{r=R} + \frac{2}{3} \eta_L (\vec{\nabla} \cdot \vec{v})_{r=R} \quad (2.22)$$

En utilisant alors les équations (2.6), (2.7) et (2.22), l'équation de Rayleigh-Plesset devient:

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{1}{\rho_L} \left[\left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} - \frac{2\sigma}{R} - 4\eta_L \frac{\dot{R}}{R} - P_0 - P(t) \right] \quad (2.23)$$

Cette équation a été résolue numériquement par Lauterborn [Laut 1976] qui a suggéré son appellation par « modèle RPNNP », du nom des différents auteurs ayant contribué à ce modèle : Rayleigh, Plesset, Noltingk et Neppiras, et enfin Poritsky qui a inclus la viscosité [Pori 1952].

Houghton [Houg 1963] a considéré le cas des oscillations libres d'une bulle (i.e. $P(t) = 0$). La linéarisation de l'équation (2.23) aboutit à l'équation différentielle du second ordre suivante :

$$\ddot{x} + \frac{4\eta_L}{\rho_L R_0^2} \dot{x} + \frac{1}{\rho_L R_0^2} \left[3\gamma \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) - \frac{2\sigma}{R_0} \right] x = 0 \quad (2.24)$$

La bulle se comporte donc comme un oscillateur harmonique amorti de pseudo-fréquence, appelée fréquence de Houghton [Houg 1963] donnée par:

$$f_H = \frac{1}{2\pi R_0} \sqrt{\frac{3\gamma \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) - \frac{2\sigma}{R_0}}{\rho_L} - \frac{4\eta_L^2}{\rho_L^2 R_0^2}} \quad (2.25)$$

Dans le présent modèle, la tension de surface apparait dans l'expression de la pulsation propre $\omega_0 = \sqrt{(1/\rho_L R_0^2) \left[3\gamma \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) - \frac{2\sigma}{R_0} \right]}$ alors que la viscosité du liquide apparait dans le terme d'amortissement $\alpha = 4\eta_L^2/\rho_L^2 R_0^2$. La fréquence de Richardson f_R correspond à la fréquence propre et la fréquence de Houghton f_H correspond à la pseudo-fréquence.

La comparaison entre les fréquences de résonance f_M , f_R et f_H pour différents rayons R_0 permet d'évaluer l'erreur commise lorsque la tension de surface et la viscosité sont négligées.

Un exemple d'une bulle d'air dans l'eau, montre que : pour des bulles de rayons $R_0 \geq 1.10^{-4}\text{m}$, l'erreur commise en utilisant la fréquence de Minnaert (Eq.2.10) au lieu de celle de Richardson (Eq.2.14) est inférieure à 1%. Lorsque $(1.10^{-6}\text{m} < R_0 < 1.10^{-4}\text{m})$, les effets de la tension de surface ne sont plus négligeables et il est nécessaire de travailler avec

l'expression de la fréquence de Richardson (erreur relative supérieur à 1%). Lorsque $R_0 \leq 1.10^{-6}m$, il est nécessaire de travailler avec l'expression de Houghton (Eq.2.20) et prendre en compte l'effet de la viscosité sinon l'erreur relative est de l'ordre de 4% pour une bulle de rayon $R_0 = 1.10^{-7} m$. L'erreur dans ce cas augmente lorsque le rayon diminue.

Les valeurs utilisées pour ces évaluations sont: $\gamma = 1,4$, $P_0 = 1,013.10^5 Pa$, $\sigma = 72,75.10^{-3} N.m^{-1}$, $\rho_L = 998 kg.m^{-3}$ et $\eta_L = 10^{-3} kg.m^{-1}.s^{-1}$ [Ande 1980].

2.2.4 Cas d'un liquide compressible

L'utilisation de l'hypothèse d'incompressibilité du liquide ne permet pas de prendre en compte l'aspect propagatif de l'onde acoustique, car, dans ce cas, la vitesse de propagation du son dans le liquide serait infinie ($c_L = 1/\sqrt{\rho_L \chi_L}$). Lorsque la compressibilité du liquide χ_L est prise en compte, l'équation de propagation d'une onde acoustique dans le liquide doit être couplée à l'équation de la quantité de mouvement [Tril 1952]. L'équation du mouvement alors obtenue, l'équation de conservation de la masse et les équations de continuité de la pression et de la vitesse à l'interface gaz/liquide conduisent à l'équation suivante dite de Herring [Herr 1941, Tril 1952, Flyn 1964] :

$$\left(1 - \frac{2\dot{R}}{c_L}\right) R\ddot{R} + \frac{3}{2}\left(1 - \frac{4\dot{R}}{3c_L}\right) \dot{R}^2 = \frac{1}{\rho_L} \left[1 + \frac{R}{c_L} \frac{d}{dt}\right] (P_L(R, t) - P_0(t) - P(t)) \quad (2.26)$$

Avec $(P_L(R, t) = (P_0 + \frac{2\sigma}{R_0}) \left(\frac{R_0}{R}\right)^{3\gamma} - \frac{2\sigma}{R} - 4\eta_L \frac{\dot{R}}{R})$.

Par rapport à l'équation de Rayleigh-Plesset, les termes supplémentaires sont tous proportionnels à $(\dot{R}/c_L)$ et découlent de la prise en compte de l'amortissement induit par le rayonnement de la bulle.

Vokurka a comparé les modèles de Rayleigh-Plesset (équation (2.6)) et de Herring (équation (2.26)) dans le cas où les phénomènes de tension de surface et de viscosité sont négligés [Voku 1986]. Pour des bulles de gaz de taille moyenne ($3 mm \ll R_{max} \ll 0,3 m$), le modèle de Rayleigh-Plesset reste valable pour des oscillations de faible amplitude ($A \leq 2$) alors que le modèle de Herring reste valable pour des oscillations d'amplitudes modérées ($A \leq 4,5$), A étant défini comme le rapport entre le rayon maximum R_{max} et le rayon à l'équilibre R_0 de la bulle ($A = R_{max} / R_0$).

Suite aux progrès réalisés dans le domaine des caméras vidéos rapides, la confrontation entre théorie et expérience dans le cas d'oscillations de grande amplitude (allant parfois jusqu'à l'éclatement des bulles), a mis en évidence la nécessité de prendre en compte la

compressibilité. De nombreux auteurs ont travaillé sur le sujet et beaucoup d'équations sont apparues dans la littérature [Kell 1956, Kell 1980, Last 1981]. Prosperetti et Lezzi ont unifié ces différentes équations en montrant qu'elles sont toutes mathématiquement équivalentes [Pros 1986], ces équations pouvant s'écrire sous la forme générale suivante [Pros 1987] :

$$\begin{aligned} & \left(1 - (\lambda + 1) \frac{\dot{R}}{c_L}\right) R \ddot{R} + \frac{3}{2} \left(1 - \frac{(3\lambda + 1)}{3} \frac{\dot{R}}{c_L}\right) \dot{R}^2 \\ &= \frac{1}{\rho_L} \left[1 + (1 - \lambda) \frac{\dot{R}}{c_L} + \frac{R}{c_L} \frac{d}{dt}\right] (P_L(R, t) - P_0(t) - P(t)) \end{aligned} \quad (2.27)$$

Prosperetti suggère d'appeler cette dernière équation, l'équation générale de Keller-Herring. λ étant le paramètre permettant de décrire la famille d'équations. En particulier, pour $\lambda = 0$, l'équation (2.27) correspond à l'équation proposée par Keller-Miksis [Kell 1956] [Kell 1980] qui permet de prédire les oscillations linéaires et non linéaires de la microbulle, elle est donnée par :

$$\left(1 - \frac{\dot{R}}{c_L}\right) R \ddot{R} + \frac{3}{2} \left(1 - \frac{\dot{R}}{3c_L}\right) \dot{R}^2 = \frac{1}{\rho_L} \left[1 + \frac{\dot{R}}{c_L} + \frac{R}{c_L} \frac{d}{dt}\right] (P_L(R, t) - P_0(t) - P(t)) \quad (2.28)$$

Pour $\lambda = 1$, elle prend la forme suggérée par Herring [Tril 1952, Flynn 1964] pour les faibles et moyennes pressions acoustiques (Eq 2.26).

Prosperetti a également montré que l'indétermination, due à la présence du paramètre λ dans l'équation (2.27), pouvait être levée en appliquant l'opérateur $[(1 - \lambda) \frac{\dot{R}}{c_L} + \frac{R}{c_L} \frac{d}{dt}]$ à l'équation (2.6) puis en soustrayant le résultat à l'équation (2.22). L'équation obtenue s'écrit alors sous la forme suivante [Pros 1987]:

$$R \ddot{R} + \frac{3}{2} \dot{R}^2 - \frac{1}{c_L} (R^2 \ddot{R} + 6R \dot{R} \ddot{R} + 2\dot{R}^3) = \frac{1}{\rho_L} (P_L(R) - P_0(t) - P(t)) \quad (2.29)$$

Pour $c_L \rightarrow \infty$ (i.e. liquide incompressible), on retrouve l'équation de Rayleigh-Plesset.

2.2.5 Amortissement des oscillations de la microbulle

Plusieurs mécanismes vont causer l'amortissement des oscillations de la microbulle. On distingue :

Les pertes d'origine thermique : dues à la conduction thermique entre le gaz à l'intérieur de

la microbulle et le liquide qui l'entoure, elles sont définies par :

$$\delta_{th} = \frac{d}{b} \left(\frac{f_{res}}{f_0} \right)^2 \quad (2.30)$$

Les pertes par rayonnement : qui proviennent du travail que fournit la microbulle lorsqu'elle oscille et émet des ondes sphériques qui vont se propager dans le liquide à la vitesse c_L , elles sont définies par :

$$\delta_{ray} = \frac{2\pi f_0 R_0}{c_L} \quad (2.31)$$

Les pertes d'origine visqueuse : dues aux forces de viscosité agissant sur l'interface liquide/gaz et définies par :

$$\delta_{vis} = \frac{4\eta_L}{2\pi f_0 \rho_L R_0^2} \quad (2.32)$$

La constante d'amortissement total δ , donnée par Devin [Devi 1959] [Elle 70] [Medw 1977], est définie comme étant la somme des trois contributions δ_{th} , δ_{ray} , δ_{vis} .

$$\delta = \delta_{th} + \delta_{ray} + \delta_{vis} \quad (2.33)$$

Une étude de la variation des trois composantes de l'amortissement ainsi que celle de l'amortissement total en fonction du rayon de la microbulle et de la fréquence d'excitation, a été faite par Hoff [Hoff 2000] qui a constaté qu'aux faibles fréquences, l'amortissement visqueux domine pour les bulles de faible taille, tandis que l'amortissement thermique domine pour les bulles de grandes dimensions. Pour les hautes fréquences, l'amortissement dû au rayonnement domine dans tous les cas selon la taille des microbulles.

2.2.6 Section efficace acoustique

Le champ acoustique produit par les oscillations de la microbulle va se superposer au champ incident. Quand la fréquence émise est proche de la fréquence de résonance de la microbulle, l'absorption et la diffraction par la microbulle sont très importantes. L'efficacité de l'interaction entre le champ acoustique incident et la bulle peut être décrite en termes de sections efficaces [Medw 1977], on distingue:

La section efficace de diffusion σ_d : qui décrit l'efficacité de l'interaction des ondes ultrasonores avec la microbulle et elle est définie par le rapport de la puissance totale diffusée $\mathcal{P}_d$ à l'intensité incidente I_0 [Wild 1946] :

$$\sigma_d = \frac{\mathcal{P}_d}{I_0} = \frac{4\pi R_0^2}{\left[\left(\frac{f_{res}}{f_0}\right)^2 - 1\right]^2 + \delta^2} \quad (2.34)$$

La section efficace d'absorption σ_a : qui décrit la portion d'énergie qui est convertie en chaleur, son expression est donnée par [Coak 1978] :

$$\sigma_a = \sigma_d \left(\frac{\delta}{\delta_{ray}} - 1 \right) = 4\pi R_0^2 \frac{\left(\frac{\delta}{\delta_{ray}} - 1 \right)}{\left[\left(\frac{f_{res}}{f_0}\right)^2 - 1\right]^2 + \delta^2} \quad (2.35)$$

La section efficace d'extinction σ_e : qui représente l'énergie totale perdue par un faisceau ultrasonore traversant une microbulle, est donnée par la somme de la section efficace de diffusion et de la section efficace d'absorption :

$$\sigma_e = \sigma_d + \sigma_a = \frac{4\pi R_0^2 \left(\frac{\delta}{\delta_{ray}} \right)}{\left[\left(\frac{f_{res}}{f_0}\right)^2 - 1\right]^2 + \delta^2} \quad (2.36)$$

2.3 Equations du mouvement en régime radial pour une microbulle encapsulée

Pour la microbulle encapsulée, on considère que sa surface est occupée par des molécules qui agissent collectivement comme une couche élastique continue, incompressible et caractérisée par son élasticité (ou rigidité) et ses frictions visqueuses. Dans ce cas, une tension se développe sur la paroi, séparant le gaz du liquide, ce qui protège la microbulle contre la dissolution et prolonge sensiblement la durée utile de l'écho fourni par l'agent de contraste.

Les propriétés ultrasonores d'une microbulle encapsulée sont différentes de celles d'une microbulle nue. L'incorporation des effets de la paroi dans le modèle de la dynamique de la microbulle a fait l'objet de plusieurs recherches depuis l'introduction des produits de contraste ultrasonores.

Dans cette partie nous proposons une description des principaux modèles analytiques afin de les présenter, d'analyser les différences qui existent entre eux et d'en extraire leurs

limitations. Tous ces modèles mathématiques prennent pour point de départ l'équation dite de "RPNNP" définie précédemment (Eq. 2.23).

2.3.1 Modèle de de Jong (1994)

Le premier modèle théorique pour une bulle encapsulée a été proposé en 1994 par de Jong et al. [Jong 1994]. L'équation du mouvement décrite dans cette étude fut établie à partir des paramètres mécaniques (élasticité, frictions visqueuses) de la paroi d'une microbulle d'Albunex.

De Jong et al ont proposé les modifications suivantes dans l'équation de RPNNP:

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{1}{\rho_L} \left[\left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} - \frac{2\sigma}{R} - P_0 - P(t) - \delta 2\pi f_0 \rho_L R \dot{R} - S_{Jon} \right] \quad (2.37)$$

avec

$$S_{Jon} = \frac{S_f \dot{R}}{4\pi R^2} + 2S_e \left(\frac{1}{R_0} - \frac{1}{R} \right) = 4k_p \frac{\dot{R}}{R^2} + 4\chi_p \left(\frac{1}{R_0} - \frac{1}{R} \right) \quad (2.38)$$

où ($k_p = S_f/16\pi$) est la viscosité de la coque et ($\chi_p = S_p/2$) est le module d'élasticité de la coque.

De Jong assume dans son modèle que la coque se comporte comme un milieu solide viscoélastique linéaire, homogène, et de très faible épaisseur. L'encapsulation de la bulle est donc définie par deux paramètres :

- Le coefficient d'amortissement S_f dû à la dissipation visqueuse au sein de la coque (frictions visqueuses) ;
- Le coefficient traduisant l'élasticité du système ($S_p = e_p E_p / (1 - \nu_p)$) [Jong 1992], où e_p est l'épaisseur de la paroi, E_p et ν_p sont respectivement le module de Yong et le coefficient de Poisson du matériau constituant la coque.

Les valeurs de S_f et de S_p ont été déterminées dans des conditions linéaires pour les microbulles d'Albunex en ajustant les valeurs calculées de la transmission acoustique et de la diffusion aux mesures [Jong 1993].

L'équation (2.38) peut être considérée comme un cas limite de la loi de Kelvin-Voigt lorsque celle-ci est appliquée à une coque sphérique infiniment mince subissant une petite déformation.

L'encapsulation de la microbulle engendre deux conséquences importantes sur sa réponse, à savoir la fréquence de résonance et l'intensité des oscillations [Tran 2007]. La fréquence de

résonance d'une microbulle encapsulée est dans ce cas donnée par [Jong 1993, Fox 1954] :

$$f_{Jong}^2 = f_{res}^2 + \frac{S_p}{4\pi^2 m} \quad (2.39)$$

$m = 4\pi R_0^3 \rho_L$ est la masse effective du système microbulle nue-liquide [Medw 1977].

Le modèle de de Jong a été validé par des mesures expérimentales effectuées avec le produit de contraste d'Albunex et a montré des résultats satisfaisants [Jong 1993]. Un résultat important est la découverte qu'une microbulle encapsulée est beaucoup plus rigide qu'une microbulle à gaz libre et résonne à une fréquence beaucoup plus élevée que celle des bulles libres de la même taille [Jong 1993].

Ce modèle est valable pour des microbulles de contraste dont l'épaisseur de la coque est estimée très faible, comme les coques lipidiques, de l'ordre de 1 à 4 nm [Doin 2011, Doin 2013].

2.3.2 Modèle de Church (1995)

Church [Chur 1995] a appliqué une approche plus rigoureuse que celle de de Jong. Il a obtenu, par analogie avec l'équation de Rayleigh-Plesset, une équation qui décrit l'oscillation radiale d'une bulle de gaz enfermée dans une coque solide élastique et d'épaisseur finie. Le comportement du gaz est supposé polytropique, le milieu fluide est supposé newtonien incompressible et le matériau constituant la paroi est supposé incompressible et viscoélastique (modèle de Kelvin-Voigt) de masse volumique ρ_p , supposée constante pendant les oscillations de la bulle. Le comportement du matériau peut être décrit par [Chur 1995] :

$$\tau_{p,rr} = 2\mu_p \frac{\partial u}{\partial r} + 2\eta_p \frac{\partial v}{\partial r} \quad (2.40)$$

où $\tau_{p,rr}$ est la composante radiale du tenseur des contraintes de cisaillement, $(u(r, t) = R_1^2(R_1 - R_{1e})r^{-2})$ est le déplacement radial dans la paroi [Chur 1995], $(v(r, t) = R_1^2 \dot{R}_1 r^{-2})$ est la vitesse radiale dans l'enveloppe solide [Chur 1995], $(\mu_p = E_p/2(1 + \nu_p))$ est le module de cisaillement et η_p est la viscosité de cisaillement de la paroi.

Church introduit les paramètres de viscoélasticité et d'épaisseur de la paroi ainsi que le module de cisaillement dans l'équation de Rayleigh-Plesset [Chur 1995]:

$$\begin{aligned}
 R_1 \ddot{R}_1 \left[1 + \left(\frac{\rho_L - \rho_p}{\rho_p} \right) \frac{R_1}{R_2} \right] + \dot{R}_1^2 \left[\frac{3}{2} + \left(\frac{\rho_L - \rho_p}{\rho_p} \right) \left(\frac{4R_2^3 - R_1^3}{2R_2^3} \right) \frac{R_1}{R_2} \right] \\
 = \frac{1}{\rho_L} \left[\left(P_0 + \frac{2\sigma_1}{R_{10}} \right) \left(\frac{R_{10}}{R_1} \right)^{3c} - \frac{2\sigma_1}{R_1} - \frac{2\sigma_2}{R_2} - 4\eta_L \frac{R_1^2 \dot{R}_1}{R_2^3} - P_0 - P(t) \right. \\
 \left. - S_{Chu} \right]
 \end{aligned} \tag{2.41}$$

avec

$$S_{Chu} = -3 \int_{R_1}^{R_2} \frac{\tau_{p,rr}(r, t)}{r} dr = 4\mu_p \frac{(R_{20}^3 - R_{10}^3)}{R_2^3} \left(1 - \frac{R_{1e}}{R_1} \right) + 4\eta_p \frac{\dot{R}_1 (R_{20}^3 - R_{10}^3)}{R_1 R_2^3} \tag{2.42}$$

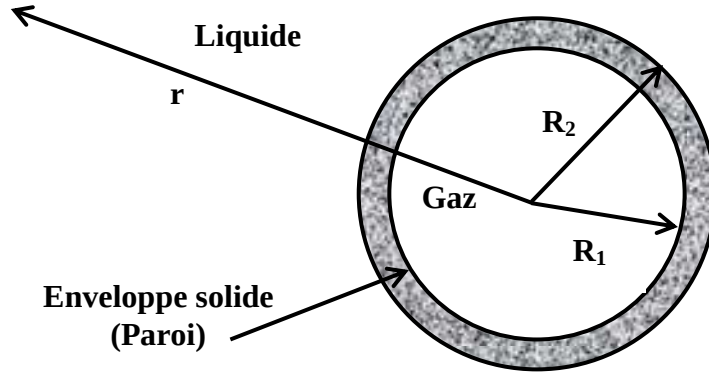


Figure 2.2. Schéma d'une microbulle encapsulée

L'incompressibilité de la paroi solide se traduit par la conservation de son volume. Or le volume de la paroi à un instant t correspond à $((4\pi/3)R_2^3 - R_1^3)$, on peut donc écrire :

$$R_2^3 - R_1^3 = R_{20}^3 - R_{10}^3 = \text{constante} \tag{2.43}$$

R_1 et R_2 sont les rayons interne et externe de la microbulle, à l'interface 1 (gaz-paroi) et l'interface 2 (paroi-liquide) respectivement ; R_{10} et R_{20} sont les rayons à l'équilibre (ou à $t = 0$) à l'interface 1 et 2 respectivement ; R_{1e} est la position d'équilibre en absence de contrainte à l'interface 1.

Les termes supplémentaires en facteur des termes en $\ddot{R}_1$ et $\dot{R}_1^2$, sont proportionnels à la différence entre les masses volumiques des milieux liquide et solide : si $\rho_L < \rho_p$, l'accélération $\ddot{R}_1$ est réduite et la non linéarité introduite par le terme $\dot{R}_1^2$ diminue (et

inversement si $\rho_L > \rho_p$). La non linéarité est également influencée par le rapport du volume de l'enveloppe solide sur le volume total de l'agent de contraste.

σ_1 et σ_2 sont les tensions de surface à l'interface 1 et 2 respectivement.

Le modèle Church est plus approprié pour les microbulles de contraste à coque albumine, dont l'épaisseur de coque est de l'ordre de 15 à 20 nm [Doin 2011].

Il n'est pas difficile de montrer que, si l'épaisseur de la coque tend vers zéro ($R_{20} \rightarrow R_{10} \approx R_{1e}$) et que l'oscillation des bulles est faible ($R_{1e}/R_1 \sim 1$), alors l'équation (2.42) se réduit à l'équation (2.38) et l'équation (2.41) se réduit à l'équation (2.37) [Doin 2009(a)]. Cela signifie que les modèles de de Jong et de Church donneront des résultats pratiquement identiques pour des agents de contraste modernes avec des coques lipidiques monocouches dans le régime des oscillations linéaires. L'utilisation des deux modèles dans le cas d'oscillations non linéaires n'est pas théoriquement justifiée car les expressions de S_d et S_c dans les deux modèles proviennent de la loi rhéologique linéaire.

2.3.3 Modèle de Hoff (2000)

Considérant le cas d'une microbulle à coque mince par rapport à son rayon, le modèle de Church peut être simplifié. Soit $R_{20} = R_{10} + e_{p0}$, où e_{p0} est l'épaisseur de la coque à l'équilibre. En supposant que $e_{p0} \ll R_{20}$, on a $R_{20}^3 - R_{10}^3 \approx 3e_{p0} R_{10}^2$. Substituant cette expression dans l'équation (2.41) et ne gardant que les termes principaux, on obtient l'expression suivante :

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{1}{\rho_L} \left[(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0}) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3c} - \frac{2\sigma}{R} - 4\eta_L \frac{\dot{R}}{R} - P_0 - P(t) - S_{Hof} \right] \quad (2.44)$$

avec

$$S_{Hof} = 12\mu_p \frac{e_{p0} R_0^2}{R^3} \left(1 - \frac{R_0}{R} \right) + 12\eta_p \frac{e_{p0} R_0^2}{R^3} \frac{\dot{R}}{R} \quad (2.45)$$

Cette équation a été suggérée par Hoff et al [Hoff 2000] pour modéliser la dynamique des microbulles de contraste avec une coque polymère mince. Il convient de souligner que la dérivation de l'équation (2.44) est basée sur le développement en série des termes de l'équation de Church (Eq.2.41) en fonction du petit paramètre e_p/R_2 et en ne conservant que les termes du premier ordre. Par conséquent, l'équation de Hoff est plus simple mais moins précise que celle de Church [Doin 2011].

La fréquence de résonance pour ce modèle de Hoff est donnée par l'expression suivante :

$$f_{Hof} = \frac{1}{2\pi R_0} \sqrt{\frac{1}{\rho_L} \left(3\zeta P_0 + 12\mu_p \frac{e_{P0}}{R_0} \right)} \quad (2.46)$$

Par rapport aux bulles nues, la paroi augmente la fréquence de résonance à travers son module de cisaillement μ_p en augmentant la rigidité de la bulle. Sans la paroi, $e_{P0} = 0$, et dans des conditions adiabatiques, $\zeta = \gamma$, cette dernière équation se réduit à l'expression de la fréquence de résonance de Minnaert (Eq.2.10) pour les bulles de gaz.

Dans l'étude de Hoff et al. [Hoff 2000], les paramètres viscoélastiques de la coque de l'agent de contraste produit par Nycomed (Nycomed Amersham, Oslo, Norvège) ont été déterminés. Nycomed est composé de microbulles remplies d'air et recouvertes de polymère. Le module de cisaillement μ_p et la viscosité η_p d'un matériau polymère dépendent en général de la fréquence, mais supposés constants pour les fréquences considérées (1-8 MHz). Les prédictions théoriques obtenues avec ce modèle ont été comparées aux mesures expérimentales effectuées et ont démontré un accord très satisfaisant [Tran 2007].

2.3.4 Modèle de Morgan (2000)

Les études antérieures ont traité des microbulles à coque relativement dure. En 2000, Morgan et al. [Morg 2000] ont étudié un agent de contraste phospholipidique, MP1950 (Mallinckrodt, Inc., St. Louis, MO, USA), qui a une coque plus flexible et de très faible épaisseur permettant des amplitudes d'oscillation plus grandes par rapport aux microbulles à coque dure.

Ce modèle est construit à partir de l'équation de Herring-modifiée développé par Vokura [Voku 1986]. Les effets de la paroi de la microbulle ont été pris en compte en utilisant le modèle de la microbulle encapsulée considéré par Church, avec deux termes supplémentaires (S_M). Le premier terme incorpore l'élasticité de la coque (χ_p). Le deuxième terme est un terme d'amortissement dû à la viscosité de la coque (η_p) et il est semblable aux termes de dérivation introduits dans le modèle de Church. L'équation de l'évolution du rayon de la microbulle pour ce modèle est donnée par:

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{1}{\rho_L} \left[\left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} + \frac{2\chi_p}{R_0} \right) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\zeta} \left(1 - 3\zeta \frac{\dot{R}}{c_L} \right) - \frac{2\sigma}{R} \left(1 - \frac{\dot{R}}{c_L} \right) - 4\eta_L \frac{\dot{R}}{R} \right. \\ \left. - \frac{2\chi_p}{R} \left(\frac{R_0}{R} \right)^2 \left(1 - 3\frac{\dot{R}}{c_L} \right) - 12\eta_p e_p \frac{\dot{R}}{R(R - e_p)} - P_0 - P(t) \right] \quad (2.47)$$

avec

$$S_{Mor} = \frac{2\chi_p}{R} \left(\frac{R_0}{R} \right)^2 + 12\eta_p e_p \frac{\dot{R}}{R(R - e_p)} \quad (2.48)$$

Le terme visqueux de l'équation (2.46) est dérivé du terme visqueux de Church dans l'équation (2.42) pour ($e_p \rightarrow 0$). On a ($e_p \ll R$), le dénominateur est pratiquement égal à R^2 . Donc, en posant ($k_p = 3\eta_p e_p$), on constate qu'en fait, le terme la viscosité de la coque dans le modèle de Morgan est identique à celui proposé par de Jong (voir Eq. (2.38)).

Morgan et al [Morg 2000] ont utilisé des séquences d'images de vibrations de microbulles (MP1950) pour déterminer les valeurs des paramètres élastiques de la coque.

Les résultats ont indiqué que le paramètre d'élasticité χ_p avait un effet beaucoup plus faible que celui du paramètre de viscosité η_p sur la réponse de la microbulle. Deuxièmement, ils ont trouvé que le paramètre d'élasticité ne changeait pas avec le rayon des bulles contrairement aux paramètres de viscosité qui semblaient augmenter de façon linéaire avec le rayon des bulles.

L'avantage de cette approche est la validité des prédictions théoriques à de plus fortes pressions acoustiques.

2.3.5 Modèle de Chatterjee-Sarkar (2005)

En général, la structure de l'enveloppe d'une microbulle n'est pas homogène. L'hypothèse d'une enveloppe homogène constituée de molécules dont les propriétés sont constantes n'est donc pas appropriée. C'est pour cela que dans leur étude, Chatterjee et Sarkar [Chat 2003] considèrent l'enveloppe de la bulle comme une interface complexe d'une épaisseur infinitésimale. Ils ont supposé que l'encapsulation se comporte comme une interface fluide visqueuse et newtonienne, ce qui signifie que seules les forces visqueuses à l'interface sont prises en compte. Le résultat de leur dérivation est l'équation RP avec un terme visqueux supplémentaire qui est cependant complètement identique au terme visqueux de la coque de Jong. En 2005, Sarkar et al [Sark 2005] ont répété la même dérivation avec l'addition d'un terme élastique. Leur dernière équation est donnée par :

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{1}{\rho_L} \left[\left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\zeta} - 4\eta_L \frac{\dot{R}}{R} - P_0 - P(t) - S_{Cha-sar} \right] \quad (2.49)$$

avec

$$S_{Cha-sar} = 4k_p \frac{\dot{R}}{R^2} + \frac{2\sigma_0}{R} + \frac{2\chi_p}{R} \left(\frac{R^2}{R_e^2} - 1 \right) \quad (2.50)$$

Le choix de la forme du terme élastique dans l'équation (2.50) est expliqué comme suit : Sarkar et al [Sark 2005] ont supposé que l'encapsulation d'agents de contraste se comporte comme un film adsorbant sur la surface d'une bulle de gaz. La tension de surface d'un tel film dépend de la concentration en surface des tensioactifs adsorbés à travers le volume de la solution. Lorsque la microbulle oscille, la forme de sa surface change, par conséquent, la concentration en surface de la substance adsorbée est également modifiée. Ce changement entraîne un changement de la tension de surface. Pour les petites oscillations, la variation de la concentration en surface du film est proportionnelle à la variation de la forme de surface de la microbulle. Par conséquent, la tension de surface peut être représentée comme suit :

$$\sigma = \sigma_0 + \chi_p \left(\frac{R^2}{R_e^2} - 1 \right) \quad (2.51)$$

où σ_0 est la tension de surface de référence (sans changement de la forme de surface). La substitution de l'équation (2.51) dans la formule de Laplace pour la tension de surface donne le terme élastique apparaissant en (Eq. (2.50)).

Sarkar et al [Sark 2005] ont déterminé les paramètres de la coque de l'agent de contraste Sonazoïde (GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK). Sonazoïde est une microbulle recouverte de polymère et remplie de perfluorocarbène. La tension de surface σ_0 était de $0,019 \text{ N} / \text{m}$, la viscosité de la coque k_p était de $0,01 \text{ kg} / \text{s}$ et l'élasticité de la coque χ_p était de $0,51 \text{ N} / \text{m}$.

Il faut cependant souligner que, malgré la forme différente, le terme élastique de l'équation (2.50), tout comme le terme élastique de de Jong, n'est valable que pour de petites oscillations.

2.3.6 Modèle de Marmottant (2005)

Dans les modèles précédents, la tension de surface possède une valeur constante. En 2005 Marmottant et al [Marm 2005] ont proposé un modèle dynamique pour de grandes amplitudes d'excitation, où l'élasticité de la coque de la microbulle et la tension de surface varient entre différents régimes (flambage, élastique, rupture), selon la pression acoustique.

Dans le cas d'une monocouche de phospholipides adsorbés à l'interface air/eau, il a été observé que la tension de surface variait au cours des oscillations radiales de la microbulle. En effet, durant la phase de compression, le rayon diminue, la surface disponible par molécule diminue et la tension de surface décroît [Marm 2005]. La variation de la tension de surface avec la surface de la bulle $A = 4\pi R^2$ s'exprime dans le régime linéaire à l'aide du module

élastique χ_p défini par $\chi_p = A (d\sigma/dA)$. En dessous d'une valeur seuil R_{flambage} de la surface de la bulle, on observe un flambage de la couche de molécules (la bulle ne peut rester sphérique), la tension de surface tend alors vers zéro. Inversement lors de la dilatation, la microbulle adopte un comportement élastique, ce qui fait élargir la couche phospholipidique donc la surface disponible par molécule augmente, et la tension de surface augmente.

L'équation du mouvement de la microbulle décrite par Marmottant [Marm 2005] est donnée par l'expression suivante :

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 = \frac{1}{\rho_L} \left[\left(P_0 + \frac{2\sigma(R_0)}{R_0} \right) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\zeta} \left(1 - 3\zeta \frac{\dot{R}}{c_L} \right) - 4\eta_L \frac{\dot{R}}{R} - P_0 - P(t) - S_{Mar} \right] \quad (2.52)$$

avec

$$S_{Mar} = 4k_p \frac{\dot{R}}{R^2} - \frac{2\sigma(R)}{R} \quad (2.53)$$

Dans ce modèle, la coque est modélisée par une interface sans épaisseur. Le terme $(4k_p \dot{R}/R^2)$ de l'équation (2.52) se rapproche du terme $(12e_p \eta_p \dot{R}/(R - e_p))$ apparaissant dans l'équation (2.47), i.e. $((k_p = 3e_p \eta_p))$.

Selon la pression appliquée, la microbulle peut osciller suivant trois différents régimes en fonction de sa taille : flambage (buckling), élastique ou rupture et la tension de surface effective $\sigma(R)$ est donnée par :

$$\sigma(R) = \begin{cases} 0 & \text{pour } R \leq R_{\text{flambage}} \\ \chi_p \left(\frac{R^2}{R_{\text{flambage}}^2} - 1 \right) & \text{pour } R_{\text{flambage}} \leq R \leq R_{\text{cassure}} \\ \sigma_w & \text{pour } R \geq R_{\text{rupture}} \end{cases} \quad (2.54)$$

avec :

R_{flambage} est défini comme inférieur ou égal au rayon initial R_0 ;

R_{cassure} est le rayon pour lequel la coque se brise (break-up), cependant les molécules phospholipidiques restent localisées sur la surface de la bulle. Lorsque la taille de la bulle diminue, il est alors possible aux molécules de se recombinaer ;

R_{rupture} est le rayon pour lequel la coque va rompre. Une partie de la surface du gaz sera alors en contact direct avec le milieu environnant et la tension de surface devient constante et égale à celle d'une bulle libre dans l'eau ($\sigma_w = 0.072 \text{ Nm}^{-1}$).

Les expressions des rayons de limite $R_{cassure}$ et $R_{rupture}$ sont données par [Doin 2011] :

$$R_{cassure} = R_{flambage} \sqrt{(1 + \sigma_{cassure}/\chi_p)} \quad (2.55)$$

$$R_{rupture} = R_{flambage} \sqrt{(1 + \sigma_w/\chi_p)} \quad (2.56)$$

où $\sigma_{cassure}$ est introduit pour décrire le moment de la cassure de la coque et appelé la tension de cassure critique. Lorsque cette limite est atteinte, la tension de surface maximale sature à σ_w . Il convient de mentionner que, comme dans le modèle de Chatterjee-Sarkar, le terme élastique de l'équation (2.54) repose sur l'hypothèse que l'encapsulation lipidique se comporte comme un film d'adsorption.

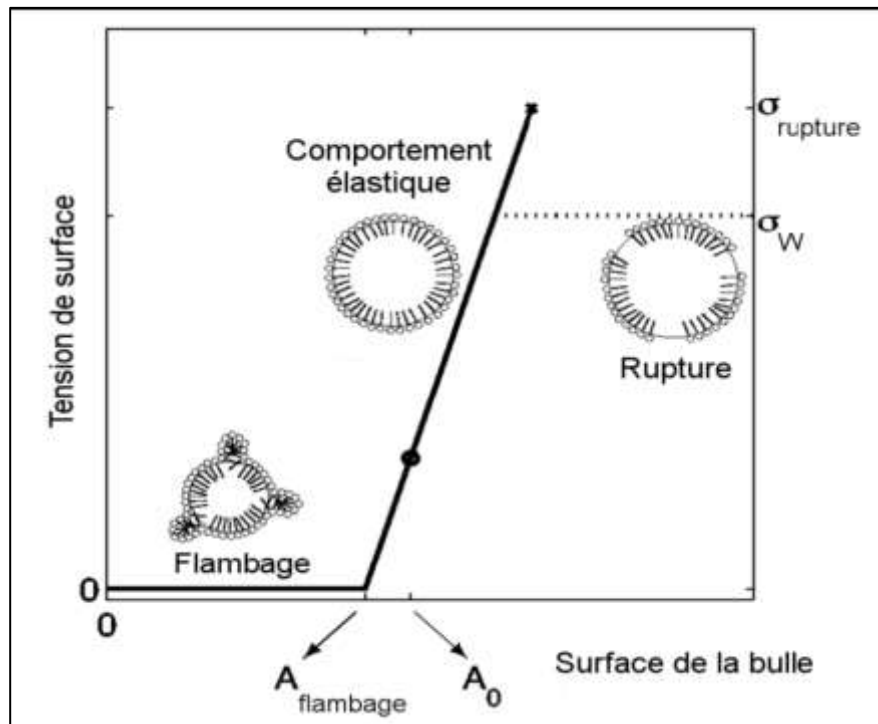


Figure 2.3. Modélisation de la tension de surface effective d'une couche mono-moléculaire entourant la bulle de gaz (figure issue de [Marm 2005]).

Le modèle de Marmottant est considéré comme le plus efficace parmi les modèles de coque existants actuellement, car son approche permet de modéliser les oscillations des microbulles encapsulées pour de grandes amplitudes [Doin 2013]. En conséquence, le modèle Marmottant est capable de décrire les effets non linéaires observés dans les expériences, tels que le comportement de compression seule (flambage) [Jong 2007]. Il convient de noter, cependant,

que le terme visqueux de la paroi du modèle de Marmottant reste toujours linéaire parce qu'il est dérivé de la loi de viscosité linéaire de Newton. En outre, en plus de k_p et χ_p , deux autres paramètres de la coque indépendants apparaissent, R_{flambage} et σ_{cassure} . Ces paramètres ne peuvent être déterminés théoriquement ou mesurés directement. La seule façon d'estimer leurs valeurs est l'ajustement des données théoriques et expérimentales. L'augmentation du nombre de paramètres ajustés rend cette procédure plus compliquée et ambiguë. D'un autre côté, il faut admettre que l'augmentation du nombre de paramètres semble inévitable lorsqu'on passe à un modèle plus sophistiqué. D'autre part, il a été constaté récemment que ce modèle est capable de prédire le comportement des réponses sous-harmoniques [Over 2008].

Ce modèle a été validé par comparaison avec des observations optiques menées sur des échantillons de Sonovue (Bracco). L'ajustement entre les courbes théoriques et expérimentales a conduit aux valeurs suivantes des paramètres : $R_{\text{flambage}} = 0.975\mu\text{m}$, $\chi_p = 1 \text{ N/m}$, $k_p = 15 \cdot 10^{-9} \text{ N}$ et $\sigma_{\text{cassure}} > 1 \text{ N/m}$ [Marm 2005].

2.3.7 Modèle de Doinikov (2007)

Les modèles décrits précédemment considèrent la paroi d'encapsulation de la microbulle comme un solide élastique, en utilisant l'équation constitutive de Kelvin-Voigt, ou comme un fluide newtonien visqueux. En 2007, Doinikov et Dayton [Doin 2007] proposent un modèle d'une microbulle encapsulée où le gaz à l'intérieur est supposé adiabatique et entouré d'un fluide newtonien visqueux qui suit l'équation constitutive de Maxwell [Land 1986]. Un matériau de type Maxwell se comporte à une dilatation rapide en tant que solide élastique et à une dilatation lente en tant que fluide visqueux. De plus, les contraintes dans un matériau Maxwell peuvent se détendre avec le temps. Selon Doinikov et Dayton, une équation constitutive de Maxwell linéaire est le choix approprié pour décrire le mouvement d'une microbulle encapsulée d'une coque lipide.

Les paramètres de ce modèle sont la densité de la coque ρ_p , le temps de relaxation λ_p , la viscosité de la coque η_p , les rayons interne R_1 et externe R_2 de la paroi ainsi que les tensions de surface correspondantes σ_1 et σ_2 . Les valeurs de ces paramètres sont choisies sur la base des valeurs trouvées dans la littérature.

L'équation constitutive de Maxwell est donnée par [Land 1986] :

$$\tau_{p,rr} + \lambda_p \frac{\partial \tau_{p,rr}}{\partial t} = 2\eta_p \frac{\partial v}{\partial r} \quad (2.57)$$

Contrairement à la loi Kelvin-Voigt, la loi Maxwell permet aux contraintes de se relaxer dans le temps. Doinikov et Dayton ont utilisé l'équation (2.57) en combinaison avec l'équation de Church (Eq. (2.41)). La substitution de l'expression $(v(r, t) = R_1^2 \dot{R}_1 r^{-2})$ dans l'équation (2.57) donne:

$$\tau_{p,rr} + \lambda_p \frac{\partial \tau_{p,rr}}{\partial t} = -4\eta_p R_1^2 \dot{R}_1 r^{-3} \quad (2.58)$$

L'équation (2.58) suggère que $\tau_{p,rr}(r, t)$ peut-être écrit sous la forme suivante :

$$\tau_{p,rr}(r, t) = -4\eta_p D(t) r^{-3} \quad (2.59)$$

En substituant l'équation (2.59) dans l'équation (2.57), on trouve que la fonction $D(t)$ obéit à l'équation suivante :

$$D(t) + \lambda_p \dot{D}(t) = R_1^2 \dot{R}_1 \quad (2.60)$$

Finalement en substituant l'équation (2.59) dans l'équation (2.41) donnée par Church et en utilisant l'équation (2.43), on obtient l'expression de l'équation décrivant l'oscillation radiale d'une microbulle encapsulée proposé par Doinikov suivante [Doin 2007]:

$$\begin{aligned} R_1 \ddot{R}_1 \left[1 + \left(\frac{\rho_L - \rho_p}{\rho_p} \right) \frac{R_1}{R_2} \right] + \dot{R}_1^2 \left[\frac{3}{2} + \left(\frac{\rho_L - \rho_p}{\rho_p} \right) \left(\frac{4R_2^3 - R_1^3}{2R_2^3} \right) \frac{R_1}{R_2} \right] \\ = \frac{1}{\rho_L} \left[\left(P_0 + \frac{2\sigma_1}{R_{10}} \right) \left(\frac{R_{10}}{R_1} \right)^{3\zeta} - \frac{2\sigma_1}{R_1} - \frac{2\sigma_2}{R_2} - 4\eta_L \frac{R_1^2 \dot{R}_1}{R_2^3} - P_0 - P(t) \right. \\ \left. - S_{Doin} \right] \end{aligned} \quad (2.61)$$

avec

$$S_{Doin} = 4\eta_L \frac{D(t)(R_{20}^3 - R_{10}^3)}{R_1^3 R_2^3} \quad (2.62)$$

Le rayon de la microbulle est calculé en résolvant simultanément (2.60) et (2.61).

Le modèle de Maxwell peut être facilement utilisé pour tester diverses lois rhéologiques pour le matériau de la coque. Il a été proposé dans le but d'expliquer certaines données expérimentales qui contredisaient l'hypothèse que la coque lipidique se comporte comme un solide viscoélastique. En particulier, cette hypothèse signifie que la fréquence de résonance

d'une bulle à coque lipidique devrait être nettement supérieure à la fréquence de résonance d'une bulle libre de même taille. Dans la littérature, il existe des données expérimentales pour différents agents de contraste à coque phospholipides (BR14, MP1950 (Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO) et Definity (imagerie médicale Bristol-Myers Squibb Inc., N. Billerica, MA)) qui permettent d'estimer les fréquences de résonance de ces agents. Les données de van der Meer et al. [Meer 2007] pour 'BR14' montrent une augmentation considérable des fréquences de résonance des bulles encapsulées par rapport aux bulles libres, alors que les données de Dayton et al. [Dayt 2002] pour 'MP1950' et les données de Sun et al. [Sun 2005] pour 'Definity' montrent que les fréquences de résonance des bulles encapsulées sont très proches de celles des bulles libres; voir aussi [Doin 2009(b)]. Les exemples numériques présentés dans [Doin 2007] montrent que le modèle de Maxwell peut expliquer les résultats obtenus dans [Dayt 2002] et [Sun 2005] car il prédit que la fréquence de résonance d'une bulle à coque fluide viscoélastique peut être à la fois inférieure et supérieure à celle d'une bulle libre, selon les valeurs des paramètres de la coque λ_p et η_p .

2.3.8 Modèle de Tsigliffis-Pelekasis (2008)

Ce modèle vise de grandes pressions acoustiques pour les microbulles, Tsigliffis et Pelekasis implémentent deux types de matériaux dans l'équation de Keller et Miksis [Kell 1980] et comparent les résultats avec le modèle basé sur Kelvin-Voigt [Doini 2011]. L'équation différentielle non linéaire suivante décrivant des oscillations sphériques symétriques dans un liquide compressible est utilisée :

$$\begin{aligned} & \left(1 - \frac{\dot{R}}{c_L}\right) R \ddot{R} + \frac{3}{2} \left(1 - \frac{\dot{R}}{3c_L}\right) \dot{R}^2 \\ &= \frac{1}{\rho_L} \left(1 + \frac{\dot{R}}{c_L} + \frac{R}{c_L} \frac{d}{dt}\right) \left[\left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0}\right) \left(\frac{R_0}{R}\right)^{3\zeta} - \frac{2\sigma}{R} - 4\eta_L \frac{\dot{R}}{R} - P_0 \right. \\ & \quad \left. - P(t) - S_{Tsi-Pel} \right] \end{aligned} \quad (2.63)$$

avec

$$S_{Tsi-Pel} = 12e_p\eta_p \frac{\dot{R}}{R^2} + S_{el} \quad (2.64)$$

avec S_{el} est le terme élastique de la paroi de la microbulle. L'épaisseur de la coque e_p est supposée très petite par rapport au rayon initial de la bulle. Pour une petite déformation de la paroi, le terme visqueux de coque dans l'équation (2.64) est identique au terme visqueux de la

coque dans le modèle de Hoff (Eq. (2.45)). Le terme élastique S_{el} est obtenu pour trois équations constitutives: les lois de Kelvin-Voigt, de Mooney-Rivlin et de Skalak. La partie élastique de la loi Kelvin-Voigt est identique à la loi de Hooke. La loi de Mooney-Rivlin est appliquée dans la théorie non linéaire de l'élasticité pour modéliser les matériaux "mous" (strain-softening) dont le module d'élasticité diminue avec l'augmentation la déformation [Moon 1940, Luri 1990], alors que la loi Skalak décrit des matériaux "durs" (strain-hardening) dont le module d'élasticité augmente avec l'augmentation de la déformation [Skal 1973].

Pour la loi de Kelvin-Voigt, le terme élastique obtenu par Tsiglilis et Pelekasis est donné par :

$$S_{el}^{KV} = \frac{6e_P\mu_P}{R} \left(\frac{R^2}{R_e^2} - 1 \right) \quad (2.65)$$

Pour de petites déformations, l'équation (2.65) devient identique au terme élastique de Hoff dans l'équation (2.45).

Pour la loi Mooney-Rivlin, S_{el} est donné par :

$$S_{el}^{MR} = \frac{2\mu_p^{MR}}{R} \left(1 - \frac{R_e^6}{R^6} \right) \left[1 + b \left(\frac{R^2}{R_e^2} - 1 \right) \right] \quad (2.66)$$

où μ_p^{MR} est le module de cisaillement de la paroi de Mooney-Rivlin et le paramètre sans dimension b est compris entre 0 et 1, lorsque b tend vers zéro, la coque devient plus souple. Enfin, pour la loi Skalak, S_{el} est donné par :

$$S_{el}^{SK} = \frac{2\mu_p^{SK}}{R} \left[\frac{R^2}{R_e^2} (1 - C) + C \frac{R^6}{R_e^6} - 1 \right] \quad (2.67)$$

avec μ_p^{SK} est le module de cisaillement de la paroi de Skalak et le paramètre C est toujours positif, lorsque C augmente, la paroi devient plus dure.

Tsiglilis et Pelekasis ont effectué des simulations numériques pour comparer le comportement des microbulles avec les trois types de la paroi définis précédemment. Un des résultats intéressants est que la fréquence de résonance d'une microbulle avec une coque de Mooney-Rivlin diminue avec l'augmentation de l'amplitude de la pression acoustique, alors que l'inverse est observé pour une coque de Skalak. Ce résultat attire l'attention car les données expérimentales montrent que la fréquence de résonance des bulles à coque lipidique semble diminuer avec l'augmentation de la pression acoustique [Doin 2009(b)]. Cette observation

suggère qu'un modèle "d'amollissement" par contrainte (strain-softening) peut être plus approprié pour de telles bulles qu'un modèle de durcissement par contrainte (strain-hardening). Cependant, le modèle de Tsiglilis et Pelekasis n'a pas été soumis à une vérification expérimentale directe, telle que l'ajustement de courbes expérimentales rayon-temps.

2.3.9 Comparaison entre les différents modèles

Nous avons présenté une partie des modèles théoriques qui ont été proposés pour prédire le comportement dynamique de différents types d'agents de contraste ultrasonores en réponse à un champ acoustique imposé. Ces modèles ont tous en commun une équation de type Rayleigh-Plesset. La plupart d'entre eux supposent que l'enveloppe se comporte comme un solide viscoélastique (adapté pour des enveloppes constituées d'albumine ou de polymères). Certains considèrent l'enveloppe comme un fluide newtonien (plus adapté aux enveloppes lipidiques). Il existe des modèles qui ont des paramètres différents et la différence entre le comportement des microbulles pour chaque modèle aidera dans le futur à créer un nouveau modèle qui contiendrait tous les paramètres.

2.4 Simulation du comportement d'une microbulle de contraste soumise à une excitation ultrasonore

Des simulations ont été réalisées sous Matlab (Package Bubblesim) pour tester l'influence de certains paramètres physiques sur le comportement de la microbulle de contraste tels que : la viscosité du milieu liquide dans lequel est plongée la microbulle, la paroi de la microbulle, la fréquence de résonance de la microbulle, l'index mécanique (IM).

Le programme "Bubblesim" simule la réponse d'une bulle excitée par une impulsion ultrasonore. Il vise principalement les agents de contraste pour l'imagerie médicale ultrasonore. Seul le mode oscillation radiale est inclus, c'est-à-dire que la bulle oscille radialement en provoquant la mise en vibration, supposée à symétrie sphérique du liquide environnant. Les termes non linéaires sont entièrement pris en compte. Une coque viscoélastique est incluse. L'épaisseur et les paramètres viscoélastiques de la coque doivent être spécifiés par l'utilisateur à l'aide d'une interface utilisateur graphique (Guide User Interface).

Pour le cas d'une bulle nue, c'est le modèle de Rayleigh Plesset qui est utilisé. Pour une bulle encapsulée, Les paramètres du matériau qui forme la paroi sont estimés à l'aide des méthodes

de de Jong, Hoff, Keller-Miksis et Herring. Les équations résultantes ont été implémentées dans le programme de simulation. Ce programme calcule l'oscillation et les échos rétrodiffusés pour les bulles spécifiées sous l'effet des impulsions ultrasonores d'excitation.

3.4.1 Influence de la viscosité du milieu liquide

En utilisant le modèle de Rayleigh-Plesset, des simulation ont été réalisé en considérant une microbulle nue de rayon égal à $1.5 \mu\text{m}$ soumise à une excitation ultrasonore de 3 cycles et d'amplitude égale à 0.3 MPa, présentée dans la figure 2.4, et de fréquence centrale de 2.5 MHz, plongeant dans deux milieux de viscosité différente, l'eau et le sang dont les propriétés sont les suivantes :

Propriétés du milieu	Eau	Sang
Viscosité	10^{-3} Pa s	4.10^{-3} Pa s
Densité	1000 Kg m^{-3}	1025 Kg m^{-3}
Vitesse du son	1500 m/s	1570 m/s
Propriétés du gaz (pour toutes les simulations dans cette partie)		
Conductivité thermique	$26.2 \cdot 10^{-3} \text{ W/mK}$	
Densité	1.161 Kg m^{-3}	
Capacité calorifique à pression constante	$1.007 \cdot 10^3 \text{ J/Kg K}$	
Composant calorifique	1.4	

La variation du rayon de cette microbulle en fonction du temps pour les deux milieux eau et sang est représentée dans la figure 2.5. Cette figure montre que la viscosité du milieu environnant joue un rôle important dans l'amortissement de l'onde incidente qui se manifeste par des oscillations plus courtes et de faible amplitude pour le cas du sang par rapport au cas de l'eau.

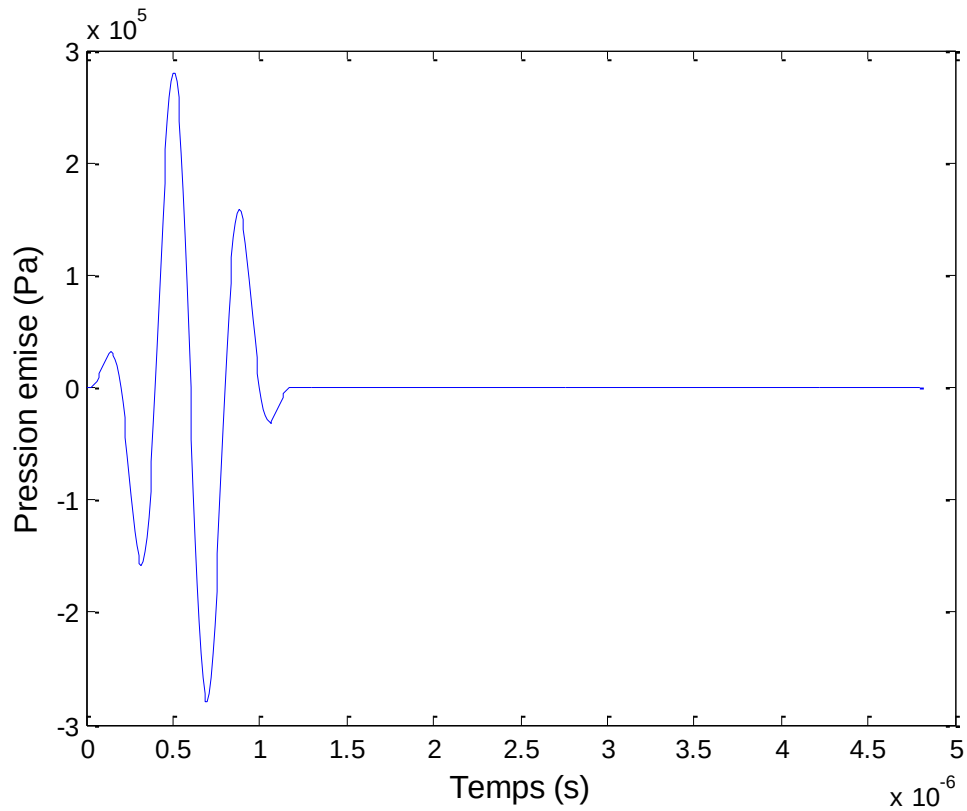


Figure 2.4. Signal d'excitation ultrasonore.

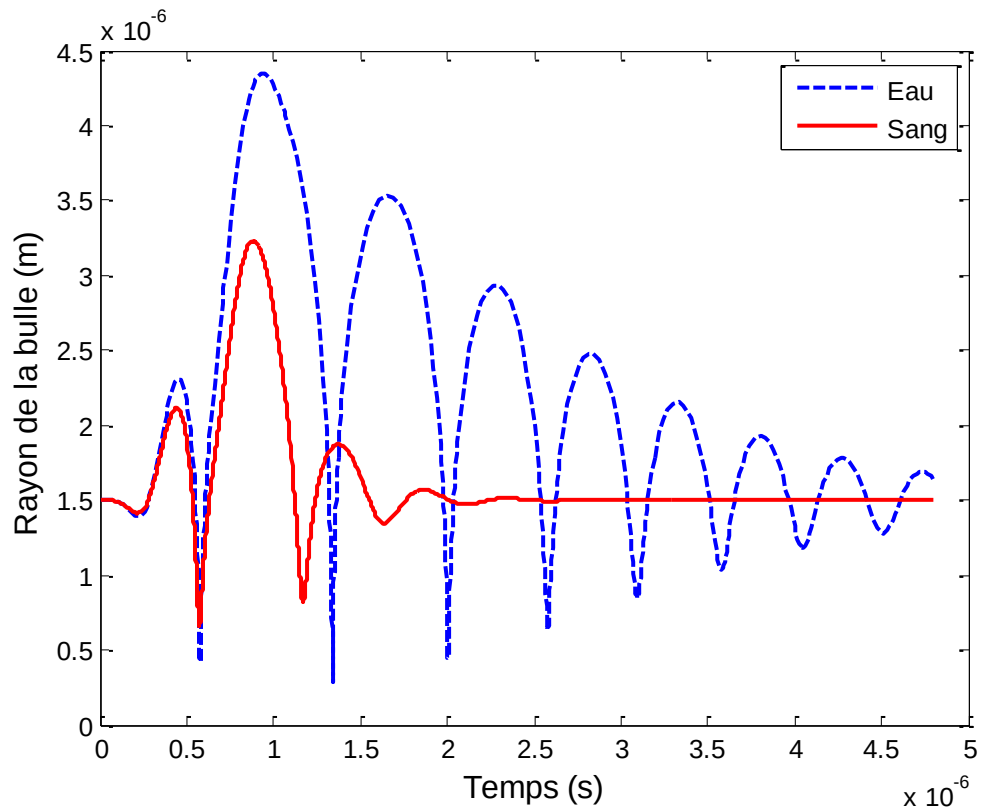


Figure 2.5. Variation du rayon d'une microbulle nue évoluant dans deux milieux de viscosité différente : l'eau (ligne en pointillé) et le sang (ligne continue).

3.4.2 Influence de l'encapsulation de la microbulle

Un exemple d'oscillation d'une microbulle Sonovue plongé dans l'eau est simulé en utilisant le modèle de de Jong avec et sans paroi. La microbulle de rayon $1.78 \mu\text{m}$ est soumise à une excitation ultrasonore de 3 cycles et d'amplitude égale à 0.3 MPa et de fréquence centrale égale à 2.5 MHz . Les propriétés de la paroi sont les suivantes :

Propriété de la paroi	
Epaisseur	4 nm
Module de cisaillement	20 MPa
Viscosité	0.6 Pa s

La figure 2.6 montre l'évolution du rayon de la microbulle en fonction du temps. Cette courbe montre qu'une paroi autour de la bulle agit principalement sur ses propriétés acoustiques : sa fréquence de résonance et l'amplitude de sa réponse. Ce qui est confirmé par la réponse d'une microbulle encapsulée qui se trouve plus faible et plus courte que celle d'une microbulle nue. Ceci est dû au fait que la paroi durcit la microbulle à travers son module de cisaillement et augmente sa viscosité à travers la viscosité de la paroi.

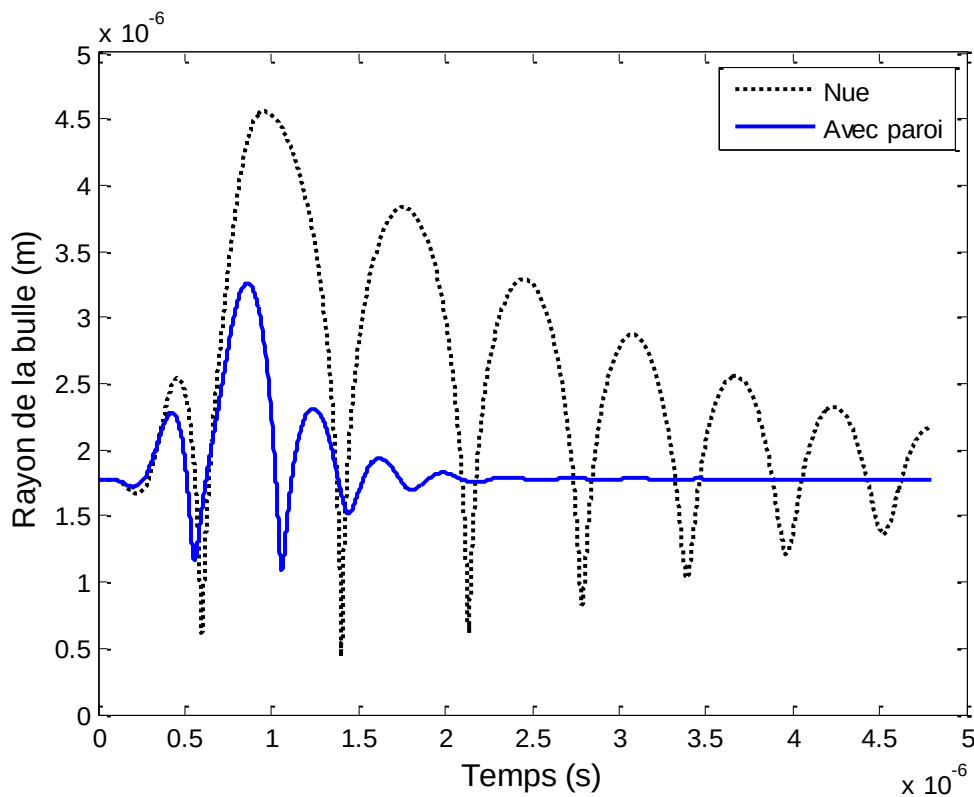


Figure 2.6. Variation du rayon de deux types de microbulles: nue (ligne en pointillé) et encapsulée (ligne continue).

3.4.3 La fréquence de résonance

Considérons des microbulles Sonovue de différents rayons compris entre 1 à 6 μm et de parois de même épaisseur égale à 4 nm avec une tension de surface égale à 7 Pa m, plongées dans le sang.

L'évolution de la fréquence de résonances en fonction des différents rayons est représentée dans la figure 2.7 selon deux modèles : le modèle de Rayleigh Plesset et le modèle de Hoff. Cette évolution montre que la fréquence de résonance est inversement proportionnelle au rayon de la bulle, de plus, les fréquences de résonance du modèle des microbulles encapsulées (Modèle de Hoff) sont plus élevées que celles du modèle des microbulles nues (modèle de Rayleigh Plesset). Ceci montre que les microbulles encapsulées sont plus rigides que les microbulles libres de même taille.

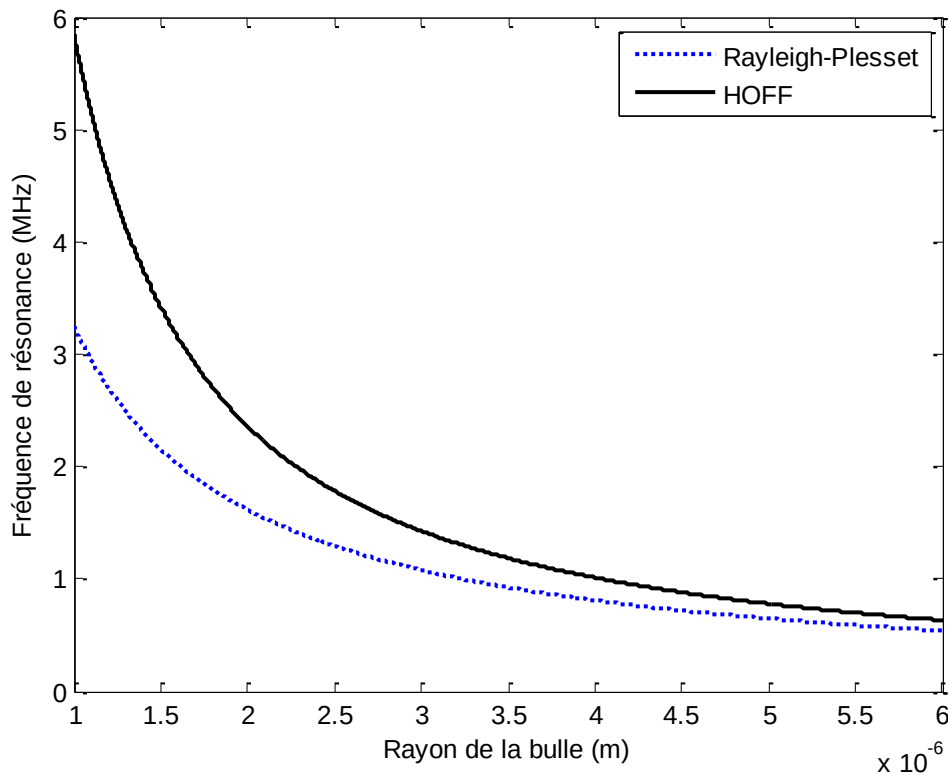


Figure 2.7. Evolution de la fréquence de résonance en fonction du rayon de la microbulle pour le modèle de Rayleigh Plesset (ligne en pointillé) et le modèle de Hoff (ligne continue).

3.4.4 Influence de l'index mécanique (IM)

Des simulations ont été réalisées sur une microbulle Sonovue de rayon égale à $1.78 \mu\text{m}$ et dont les caractéristiques physiques sont définies précédemment, la microbulle est considérée plongée dans l'eau et excitée par deux types d'excitation ultrasonore : une faible excitation ultrasonore, égale à 0.07 MPa , où on utilise le modèle de Herring pour décrire le comportement de la bulle et une forte excitation ultrasonore, égale à 0.7 MPa , où on utilise le modèle de Keller-Miksis.

Pour les faibles excitations, l'index mécanique est égal à 0.041 et la réponse de la bulle dans ce cas est représentée dans la figure 2.8. Cette figure montre que la microbulle réfléchit principalement de façon linéaire, elle oscille linéairement avec les phases de cette excitation : la bulle se comprime durant la phase positive de l'onde d'excitation et se dilate durant la phase négative. Dans ce cas, la microbulle oscille légèrement entre un minimum de $1.56 \mu\text{m}$ et un maximum de $2.06 \mu\text{m}$, de plus l'amplitude de sa réponse est faible et difficile à détecter. La figure 2.9 montre la réponse de la bulle à une excitation plus importantes de 0.7 MPa , l'index mécanique est égal à 0.413 et dans ce cas, la microbulle présente des oscillations d'amplitude plus importantes et facile à détecter, la taille de la microbulle oscille entre un minimum de $0.6 \mu\text{m}$ et un maximum de $5.15 \mu\text{m}$. Les oscillations, dans ce cas, sont asymétriques par rapport aux phases de l'excitation ce qui engendre une réponse non linéaire caractérisée par la génération de nouvelles composantes fréquentielles (harmoniques).

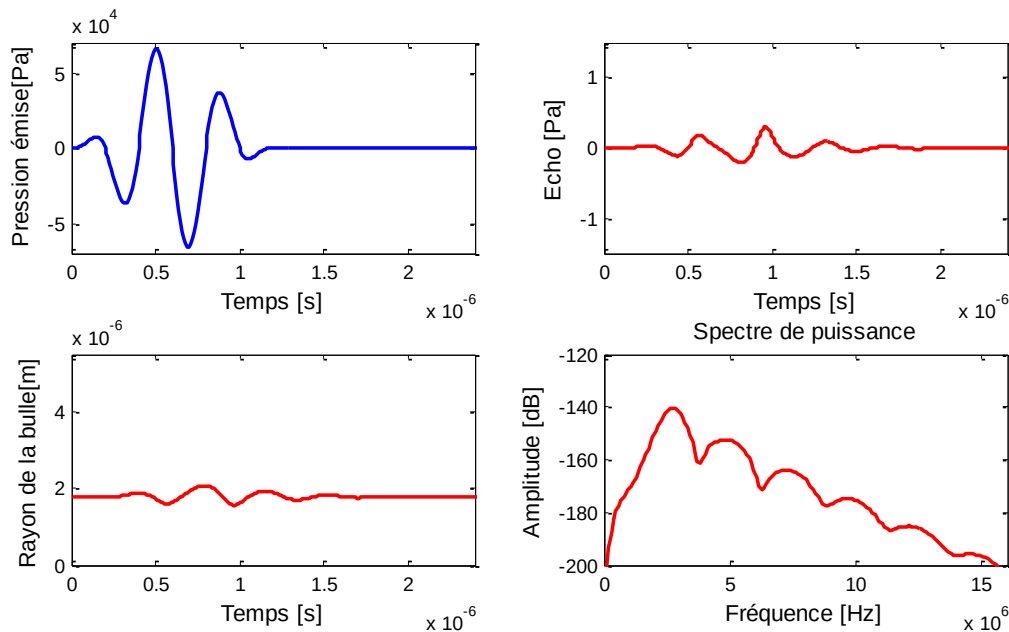


Figure 2.8. Réponse de la microbulle à une faible excitation (IM=0.041).

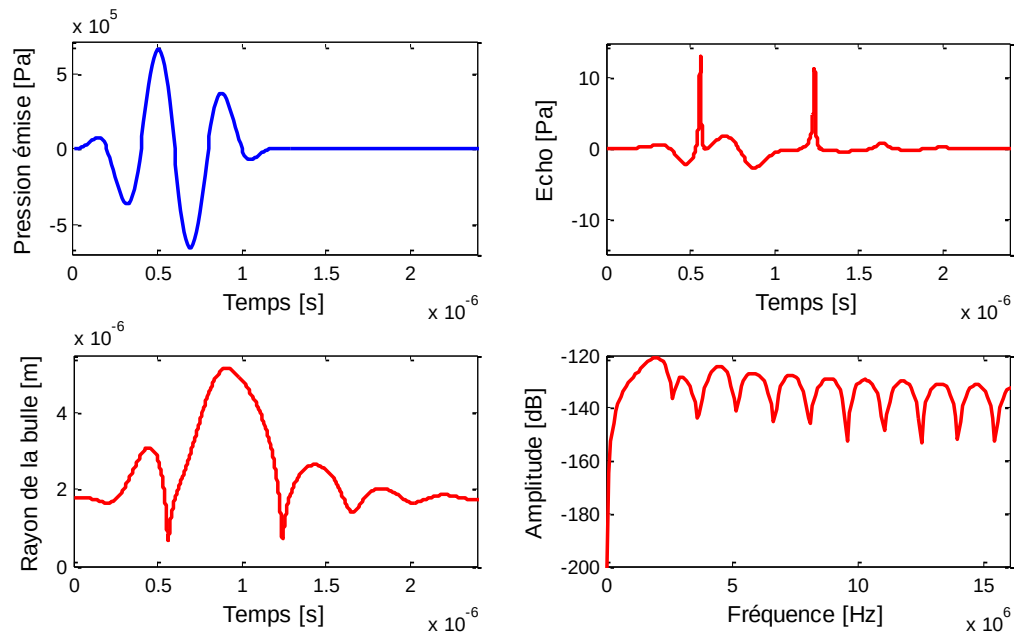


Figure 2.9. Réponse de la microbulle à une forte excitation (IM=0.413).

Chapitre 3 : Modèles statistiques pour les enveloppes des signaux écho des tissus biologiques

3.1 Introduction

Composés de 60% à 70% d'eau, les tissus biologiques sont assimilés, en première approximation, à des liquides. Dans le cadre de cette approximation, seule la propagation d'ondes longitudinales est considérée. En réalité, les tissus biologiques sont des milieux élastiques ou viscoélastiques, possédant une structure interne plus complexe permettant la propagation de différents types d'ondes ainsi qu'un phénomène de diffusion [Szab 2004].

Les signaux ultrasonores rétrodiffusés par les tissus lors d'examens d'imagerie ultrasonore sont habituellement considérés comme des signaux aléatoires. Plusieurs modèles stochastiques ont été utilisés pour décrire la fonction densité de probabilité de l'enveloppe de ces signaux. Les paramètres caractérisant la distribution spatiale des éléments diffuseurs dans les tissus biologiques dépendent de quelques grandeurs caractéristiques telles que la densité (nombre d'éléments diffuseurs par unité de volume à l'intérieur des cellules de mesure) et l'amplitude de diffusion qui dépend de la taille des éléments diffuseurs. On s'intéresse dans ce chapitre aux modèles statistiques de Rayleigh, Rice, K et Nakagami.

Wagner [Wagn 1983] classe ces modèles en trois catégories selon la valeur du rapport signal sur bruit (SNR) par rapport à la valeur du signal sur bruit de la distribution de Rayleigh. La première classe appelée pré-Rayleigh ($SNR < 1.91$) décrit les textures hétérogènes. La seconde classe appelée Rayleigh ($SNR = 1.91$) définit la classe des textures homogènes. La troisième classe correspondant aux textures périodiques ($SNR > 1.91$) est appelée la classe post-Rayleigh.

3.2 Modèle de propagation dans les tissus biologiques

En se propageant dans un milieu inhomogène tel qu'un tissu biologique, l'onde ultrasonore est sensible aux modifications locales de la densité volumique et de la compressibilité [Gore 1977, Bamb 1980] et donc aux variations de la vitesse de propagation dans ce milieu [Jens 1991], plusieurs phénomènes physiques tels que la diffusion peuvent donc avoir lieu. Le phénomène de diffusion reste le phénomène physique prépondérant dans la formation de la plupart des images obtenues en échographie médicale.

3.2.1 Equation d'onde régissant le phénomène de diffusion dans un milieu fluide inhomogène

Une particule du fluide subit à chaque instant de la part du milieu ambiant des forces de pression qui lui communiquent une vitesse de vibration $\vec{v}$. L'équation linéaire d'Euler s'écrit :

$$\rho_{ins} \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} = -\vec{\nabla} p_{ins} \quad (3.1)$$

où ρ_{ins} représente la masse volumique instantanée et p_{ins} est la pression instantanée. L'élément de volume du fluide considéré obéit également à la loi de conservation de la masse :

$$\frac{\partial \rho_{ins}}{\partial t} = -\vec{\nabla}(\rho_{ins} \cdot \vec{v}) \quad (3.2)$$

où $\vec{\nabla}$ désigne l'opérateur nabla.

Dans un milieu inhomogène, la pression et la masse volumique instantanées peuvent être écrites respectivement sous la forme :

$$p_{ins}(\vec{r}, t) = P + p_1(\vec{r}, t) \quad (3.3)$$

et

$$\rho_{ins}(\vec{r}, t) = \rho(\vec{r}) + \rho_1(\vec{r}, t) \quad (3.4)$$

où P représente la pression moyenne du milieu et $\rho(\vec{r})$ la distribution de la densité volumique du milieu inhomogène non perturbé. $p_1(\vec{r}, t)$ et $\rho_1(\vec{r}, t)$ sont respectivement les variations de la pression et de la masse volumique dues au passage de la perturbation ultrasonore par l'élément de volume considéré.

On suppose que ces variations sont des quantités du premier ordre par rapport à P et $\rho(\vec{r})$ respectivement. L'utilisation des relations (3.3) et (3.4) dans (3.1) et (3.2) nous permet d'écrire :

$$\rho \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} = -\vec{\nabla} p_1 \quad (3.5)$$

et

$$\frac{\partial \rho_1}{\partial t} = -\vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v}) \quad (3.6)$$

En différentiant cette équation, par rapport au temps, puis en utilisant (3.5), on obtient :

$$\frac{\partial^2 \rho_1}{\partial t^2} = -\vec{\nabla} \cdot \left(\rho \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} \right) = \Delta p_1 \quad (3.7)$$

D'autre part, nous supposons qu'il n'y a pas de conduction de chaleur dans le milieu considéré et que la transformation de l'énergie ultrasonore en énergie thermique est négligeable. Ceci nous permet d'écrire l'équation d'une transformation adiabatique [Jens 1991] :

$$\frac{dp_{ins}}{dt} = c^2 \frac{d\rho_{ins}}{dt} \quad (3.8)$$

Cette relation comprend des dérivées totales par rapport au temps. Elle représente la description de Lagrange. En utilisant un système de coordonnées qui n'est pas lié à la particule du fluide mais plutôt à l'espace extérieur, la description d'Euler est plus appropriée. L'équation adiabatique dans ce cas s'écrit :

$$\frac{1}{c^2} \frac{\partial p_1}{\partial t} = \frac{\partial \rho_1}{\partial t} + \vec{v} \cdot \vec{\nabla} \rho \quad (3.9)$$

La différentiation de cette relation, par rapport au temps, conduit à :

$$\frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p_1}{\partial t^2} = \frac{\partial^2 \rho_1}{\partial t^2} + \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} \cdot \vec{\nabla} \rho \quad (3.10)$$

L'utilisation des relations (3.5) et (3.7) dans (3.10) donne :

$$\Delta p_1 - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p_1}{\partial t^2} = \frac{1}{\rho} \vec{\nabla} \rho \cdot \vec{\nabla} p_1 \quad (3.11)$$

La masse volumique ρ de l'inhomogénéité peut être considérée comme la somme d'une

masse volumique moyenne ρ_0 à l'équilibre et d'une petite fluctuation $\delta\rho$ par rapport à cette dernière :

$$\rho = \rho_0 + \delta\rho, \text{ avec } \delta\rho \ll \rho_0 \quad (3.12)$$

De même, la vitesse de propagation de l'onde dans le milieu inhomogène peut être mise sous la forme :

$$c = c_0 + \delta c, \text{ avec } \delta c \ll c_0 \quad (3.13)$$

où c_0 représente la vitesse de propagation moyenne des ultrasons et δc sa variation, qui est liée à la présence de l'inhomogénéité. En utilisant ces deux dernières équations, l'équation (3.11) devient :

$$\Delta p_1 - \frac{1}{(c_0 + \delta c)^2} \frac{\partial^2 p_1}{\partial t^2} = \frac{1}{\rho_0 + \delta\rho} \vec{\nabla}(\delta\rho) \cdot \vec{\nabla} p_1 \quad (3.14)$$

En faisant l'approximation : $\frac{1}{(1+\varepsilon)^\alpha} \approx 1 - \alpha\varepsilon$ pour $\varepsilon \ll 1$, la relation (3.14) devient :

$$\Delta p_1 - \left[\frac{1}{c_0^2} - \frac{2\delta c}{c_0^3} \right] \frac{\partial^2 p_1}{\partial t^2} = \left[\frac{1}{\rho_0} - \frac{\delta\rho}{\rho_0^2} \right] \vec{\nabla}(\delta\rho) \cdot \vec{\nabla} p_1 \quad (3.15)$$

où le terme du second ordre $[\frac{\delta\rho}{\rho_0^2} \vec{\nabla} \delta\rho \cdot \vec{\nabla} p_1]$ peut être négligé. On aboutit finalement à

l'équation de propagation de l'onde dans un milieu inhomogène :

$$\Delta p_1 - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p_1}{\partial t^2} = \frac{1}{\rho_0} \vec{\nabla}(\delta\rho) \cdot \vec{\nabla} p_1 - \frac{2\delta c}{c_0^3} \frac{\partial^2 p_1}{\partial t^2} \quad (3.16)$$

Sans second membre, cette dernière équation est identique à celle d'une onde se propageant dans un milieu homogène, donc la diffusion dans les milieux inhomogènes apparaît comme un terme source dans le second membre.

Interprétation physique du terme source

Au passage de la perturbation ultrasonore, l'élément de volume, qui est caractérisé par une fluctuation de la masse volumique $\delta\rho$ et une variation δc de la vitesse de propagation, vibre d'une manière différente par rapport au milieu ambiant [Laug 1984]. En fait, l'élément présentant une variation de la vitesse de propagation δc se dilate et se contracte de manière différente, par rapport aux éléments voisins, et est équivalent à un objet pulsant dans un milieu stationnaire. Il se comporte donc, comme une source monopôle rayonnant d'une manière isotrope dans toutes les directions. De plus, l'amplitude de l'onde émise est pondérée par l'accélération de sa surface sous l'effet de la pression acoustique incidente, $\partial^2 p_1 / \partial t^2$. L'élément de volume caractérisé par un gradient de la variation de la masse volumique $\vec{\nabla}(\delta\rho)$ se comporte, plutôt, comme un dipôle dans le milieu [Laug 1984]. Son rayonnement dépend également du gradient des forces de pression $\vec{\nabla} p_1$ qui lui sont appliquées.

3.2.2 Champ ultrasonore diffusé

Après avoir déterminé l'équation d'onde dans le cas d'un milieu inhomogène, nous nous proposons de calculer le champ diffusé par une petite inhomogénéité insérée dans un volume (V'). Un diffuseur "ponctuel" appartenant à ce volume est repéré par $\vec{r}'$. Le champ diffusé est calculé en $\vec{r}$. Cette situation est représentée sur la figure (3.1).

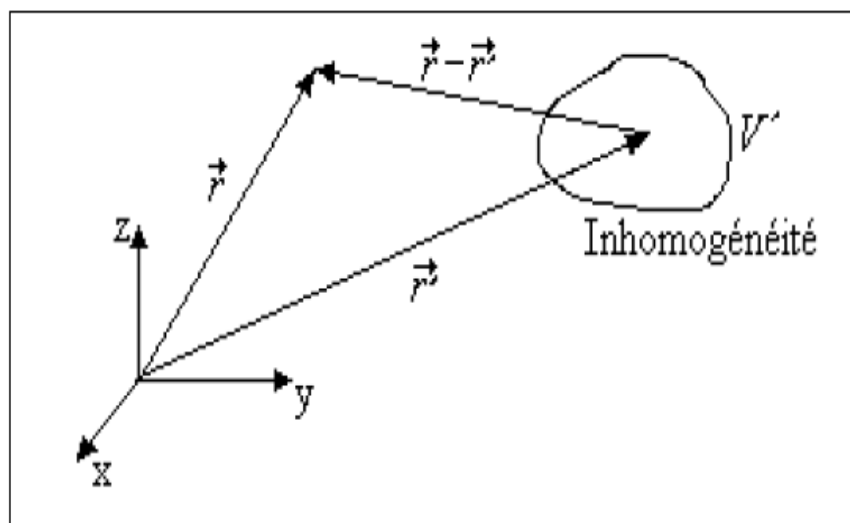


Figure 3.1. Géométrie pour le calcul du champ ultrasonore diffusé.

En utilisant la fonction de Green dépendante du temps $g(\vec{r}, t | \vec{r}', t')$ [Mors 1968], la solution de l'équation de propagation s'écrit :

$$p_{diff}(\vec{r}, t) = \int \int_{V' T'} \left[\frac{1}{\rho_0} \vec{\nabla}(\delta\rho) \cdot \vec{\nabla} p_1 - \frac{2\delta c}{c_0^3} \frac{\partial^2 p_1}{\partial t^2} \right] g(\vec{r}, t | \vec{r}', t') dt' dV' \quad (3.17)$$

avec :

$$g(\vec{r}, t | \vec{r}', t') = \frac{\delta(t - t' - |\vec{r} - \vec{r}'|/c_0)}{4\pi |\vec{r} - \vec{r}'|} \quad (3.18)$$

Notons par F et G les opérateurs de dérivation et d'intégration définis, respectivement, par les deux équations suivantes :

$$F[X] = \frac{1}{\rho_0} \vec{\nabla}(\delta\rho) \cdot \vec{\nabla} X - \frac{2\delta c}{c_0^3} \frac{\partial^2 X}{\partial t^2} \quad (3.19)$$

et

$$G[X] = \int \int_{V' T'} X g(\vec{r}, t | \vec{r}', t') dt' dV' \quad (3.20)$$

L'expression (3.17) devient :

$$p_{diff}(\vec{r}, t) = GF[p_1(\vec{r}', t)] \quad (3.21)$$

En un point du milieu diffuseur, la pression ultrasonore résulte de la superposition des pressions incidente et diffusée par les éléments du fluide voisins du point considéré :

$$p_1(\vec{r}', t) = p_{inc}(\vec{r}', t) + p_{diff}(\vec{r}', t) \quad (3.22)$$

Juste à l'arrivée de l'onde sur l'inhomogénéité, le terme de diffusion est nul, d'où :

$$p_1(\vec{r}', t) = P_{inc}(\vec{r}', t) \quad (3.23)$$

Dans ce cas, l'équation (3.21) exprime la pression diffusée par l'inhomogénéité au premier

ordre. Elle est notée :

$$p_{diff1}(\vec{r}, t) = GF[p_{inc}(\vec{r}', t)] \quad (3.24)$$

En remplaçant (3.24) dans (3.22), puis cette dernière dans (3.21), on obtient :

$$p_{diff2}(\vec{r}, t) = GF\{p_{inc}(\vec{r}', t) + GF[p_{inc}(\vec{r}', t)]\} \quad (3.25)$$

qui peut s'écrire comme suit :

$$p_{diff2}(\vec{r}, t) = GF[p_{inc}(\vec{r}', t)] + (GF)^2[p_{inc}(\vec{r}', t)] \quad (3.26)$$

L'expression générale de la pression diffusée à l'ordre n est donnée par une relation de récurrence en remplaçant, à chaque fois, la pression diffusée à l'ordre $(n-1)$, $p_{diff_{n-1}}(\vec{r}, t)$, dans la relation (3.22), puis dans (3.21), soit :

$$\begin{aligned} p_{diff_n}(\vec{r}, t) = & GF[p_{inc}(\vec{r}', t)] + \\ & (GF)^2[p_{inc}(\vec{r}', t)] + \\ & (GF)^3[p_{inc}(\vec{r}', t)] + \dots + (GF)^n[p_{inc}(\vec{r}', t)] \end{aligned} \quad (3.27)$$

Le terme $(GF)^n[p_{inc}(\vec{r}', t)]$ décrit la diffusion d'ordre n . Généralement les termes d'ordre élevé sont négligeables par rapport à celui du premier ordre.

L'approximation de Born, appelée aussi diffusion simple, consiste à ne considérer que le premier terme. Dans cette hypothèse, les ondelettes rayonnées par les diffuseurs sont trop faibles pour être diffusées une deuxième fois mais sont, néanmoins, susceptibles d'atteindre le transducteur récepteur. De ce fait, les diffusions multiples d'ordre supérieur à un (Eq. 3.27) sont négligées. La pression diffusée devient :

$$p_{diff}(\vec{r}, t) \approx GF[p_{inc}(\vec{r}', t)] \quad (3.28)$$

ou bien :

$$p_{diff}(\vec{r}, t) = \int \int_{V' T'} F[p_{inc}(\vec{r}', t)] \cdot g(\vec{r}, t | \vec{r}', t') dt' dV' \quad (3.29)$$

soit :

$$p_{diff}(\vec{r}, t) = \iiint_{V', T'} \left[\frac{1}{\rho_0} \vec{\nabla}(\delta\rho) \cdot \vec{\nabla}(p_{inc}(\vec{r}', t)) - \frac{2\delta c}{c_0^3} \frac{\partial^2(p_{inc}(\vec{r}', t))}{\partial t^2} \right] g(\vec{r}, t | \vec{r}', t') dt' dV' \quad (3.30)$$

Cette relation montre que les propriétés du signal rétro-diffusé dépendent non seulement du caractère inhomogène du milieu ‘‘interrogé’’ par l'onde ultrasonore, mais aussi de la forme de la perturbation incidente $p_{inc}(\vec{r}', t)$. De ce fait, la détermination de la pression rétrodiffusée par une inhomogénéité nécessite le calcul préalable du champ de pression incident, qui est le champ rayonné par le transducteur dans le milieu homogène.

3.2.3 Champ ultrasonore reçu par le transducteur

Le transducteur ultrasonore positionné en $\vec{r}$ est sensible, en chacun des points de sa surface (S_T), repérés par $\vec{r} + \vec{r}_0$, à la pression ultrasonore rétro-diffusée par l'inhomogénéité, repérée par $\vec{r}'$. Après avoir calculé le champ de pression ultrasonore rétro-diffusé sur chaque point de la surface réceptrice du transducteur (figure 3.2), la pression totale captée par ce dernier est obtenue par une intégration sur toute la surface S_T de ces pressions élémentaires.

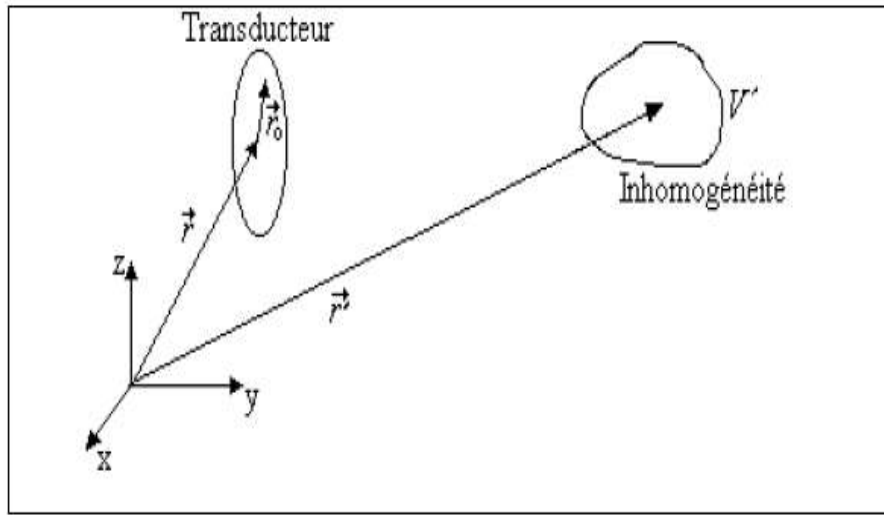


Figure 3.2. Géométrie pour le calcul du champ ultrasonore reçu par le transducteur.

La pression reçue est, donc, donnée par :

$$p_{rec}(\vec{r}, t) = \int_{S_T} p_{diff}(\vec{r} + \vec{r}_0, t) dS_T \quad (3.31)$$

En remplaçant la relation (3.29) dans (3.31), on peut écrire :

$$p_{rec}(\vec{r}, t) = \int_{V'} \int_{T'} F[p_{inc}(\vec{r}', t')] \left(\int_{S_T} g(\vec{r} + \vec{r}_0, t | \vec{r}', t') dS_T \right) dt' dV' \quad (3.32)$$

Cette relation comporte une intégration de la fonction de Green sur la surface du transducteur. C'est la définition, même, de la réponse impulsionnelle ϕ_i en émission :

$$\Phi_i(\vec{r}, \vec{r}', t) = \int_{S_T} g(\vec{r} + \vec{r}_0, t | \vec{r}', t') dS_T = \int_{S_T} \frac{\delta(t - t' - |\vec{r} + \vec{r}_0 - \vec{r}'|/c_0)}{4\pi |\vec{r} + \vec{r}_0 - \vec{r}'|} dS_T \quad (3.33)$$

La pression incidente $p_{inc}(\vec{r}', t)$ dans la relation (3.32) dépend également de la réponse impulsionnelle pour le potentiel en émission ainsi que des propriétés du milieu de propagation selon la relation :

$$p_{inc}(\vec{r}', t) = \rho_0 \frac{\partial v_n(t)}{\partial t} *_t \phi_i(\vec{r}, \vec{r}', t) \quad (3.34)$$

$*_t$ est l'opérateur de convolution temporel.

En injectant cette dernière dans la relation (3.32) et en intégrant par rapport au temps t' , on obtient :

$$p_{rec}(\vec{r}, t) = \frac{1}{2} \int_{V'} F \left[\rho_0 \frac{\partial v_n(t)}{\partial t} *_t \phi_i(\vec{r}, \vec{r}', t) \right] *_t \phi_i(\vec{r}, \vec{r}', t) dV' \quad (3.35)$$

L'opérateur F comporte une dérivée seconde par rapport au temps. D'après les propriétés du produit de convolution, l'expression (3.35) peut être mise sous la forme suivante :

$$p_{rec}(\vec{r}, t) = \frac{\rho_0}{2} \frac{\partial v_n(t)}{\partial t} *_t \int_{V'} F[\phi_i(\vec{r}, \vec{r}', t) *_t \phi_i(\vec{r}, \vec{r}', t)] dV' \quad (3.36)$$

Notons la réponse en mode écho Φ_{EM} comme étant :

$$\Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t) = \phi_i(\vec{r}, \vec{r}', t) *_t \phi_i(\vec{r}, \vec{r}', t) \quad (3.37)$$

Dans le cas où la réponse impulsionnelle en mode écho, $\phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t)$, présente de faibles variations spatiales à l'intérieur du volume (V') considéré, Jensen [Jens 1991] a proposé comme approximation de l'opérateur F appliqué à cette réponse, l'expression suivante :

$$F[\Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t)] \approx \frac{1}{\rho_0} \delta \rho \cdot \Delta \Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t) - \frac{2\delta c}{c_0^3} \frac{\partial^2}{\partial t^2} \Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t) \quad (3.38)$$

La réponse impulsionnelle pour le potentiel acoustique, en mode écho, est fonction de la distance séparant le transducteur de l'inhomogénéité $|\vec{r} - \vec{r}'|$, donc du temps de propagation le long de cette distance ($t = |\vec{r} - \vec{r}'|/c_0$). En effectuant ce changement de variable, le Laplacien dans (3.38) peut être écrit :

$$\Delta \Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t) = \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 \Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t)}{\partial t^2} \quad (3.39)$$

L'expression (3.38) devient :

$$F[\Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t)] = \left[\frac{\delta \rho(\vec{r}')}{\rho_0} - \frac{2\delta c(\vec{r}')}{c_0} \right] \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 \Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t)}{\partial t^2} \quad (3.40)$$

En remplaçant cette dernière dans l'équation (3.36), on aura :

$$p_{rec}(\vec{r}, t) = \frac{\rho_0}{2} \frac{\partial v_n(t)}{\partial t} *_{\vec{r}} \int_{V'} \left[\frac{\delta \rho(\vec{r}')}{\rho_0} - \frac{2\delta c(\vec{r}')}{c_0} \right] \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} \Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t) dV' \quad (3.41)$$

L'intégrale, par rapport à $dV' = d^3 \vec{r}'$, n'est autre qu'un produit de convolution spatial entre la dérivée seconde par rapport au temps de la réponse en mode écho ($\frac{\partial^2 \Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t)}{\partial t^2}$) et la distribution de l'inhomogénéité $\xi(\vec{r}')$ définie par :

$$\xi(\vec{r}') = \left[\frac{\delta \rho(\vec{r}')}{\rho_0} - \frac{2\delta c(\vec{r}')}{c_0} \right] \quad (3.42)$$

Finalement, la pression reçue par le transducteur est donnée par :

$$p_{rec}(\vec{r}, t) = \frac{\rho_0}{2c_0^2} \frac{\partial v_n(t)}{\partial t} *_t \xi(\vec{r}') *_r \frac{\partial^2}{\partial t^2} \Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t) \quad (3.43)$$

qui peut être aussi écrite sous la forme :

$$p_{rec}(\vec{r}, t) = \frac{\rho_0}{2c_0^2} \frac{\partial^3 v_n(t)}{\partial t^3} *_t \xi(\vec{r}') *_r \Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t) \quad (3.44)$$

où $*_r$ est l'opérateur de convolution spatial.

L'expression (3.44) contient trois termes principaux. Le premier est un terme d'excitation du transducteur. Le deuxième ($\xi(\vec{r}')$) représente la distribution spatiale de l'inhomogénéité, qui est à l'origine de la diffusion. Le troisième ($\Phi_{EM}(\vec{r}, \vec{r}', t)$) décrit la réponse du milieu homogène en émission-réception.

La relation (3.42) montre que deux inhomogénéités différentes par les variations de masse volumique $\delta\rho(\vec{r}')$ et par les variations de vitesse de propagation $\delta c(\vec{r}')$ mais présentant une même variation relative $[\delta\rho(\vec{r}')/\rho_0 - 2\delta c(\vec{r}')/c_0]$ doivent, en principe, donner lieu au même signal rétrodiffusé au premier ordre.

3.2.4 Simulation d'un signal RF et de l'enveloppe rétrodiffusée à partir des tissus

Dans ce qui suit, les échos rétrodiffusés par un fantôme d'un tissu biologique seront simulés sur la base de l'approximation de Jensen [Jens 1991] définie précédemment.

La réponse impulsionnelle électro-acoustique du transducteur est donnée par :

$$h(t) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} (2\pi f_0(t - nT_{PRF})) \times han(t - nT_{PRF}); \quad (3.45)$$

Où han est la fonction définissant la fenêtre de Hanning.

L'excitation électrique du transducteur est définie par :

$$e(t) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \sin(2\pi f_0(t - nT_{PRF})) \times rect_{T_{imp}}(t - nT_{PRF}); \quad (3.46)$$

où $rect$ est la fonction porte, T_{imp} est la durée de l'impulsion et T_{PRF} est la période de répétition des impulsions.

La réponse à la sortie du transducteur est donc donnée par le produit de convolution (noté $*_t$) de l'excitation électrique et de sa réponse impulsionnelle :

$$s(t) = h(t) *_t e(t) \quad (3.47)$$

La détection d'enveloppe est utilisée pour récupérer l'information d'amplitude contenue dans l'écho ultrasonore tout en améliorant le confort visuel. Dans ce but, les enveloppes des signaux RF sont extraites à l'aide de la transformée de Hilbert [Coul 1984] du signal $s(t)$ dans le domaine temporel, qui est définie par le produit de convolution suivant:

$$s_H(t) = \frac{1}{\pi t} *_t s(t) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{s(\tau)}{t - \tau} d\tau \quad (3.48)$$

Le signal analytique est défini par le signal complexe, dont la partie réelle est le signal $s(t)$ et la partie imaginaire est sa transformée de Hilbert $s_H(t)$:

$$z(t) = s(t) + i s_H(t) \quad (3.49)$$

L'enveloppe $A(t)$ des signaux RF est calculée comme le module du signal analytique $z(t)$:

$$A(t) = |z(t)| \quad (3.50)$$

3.3 Modèle de Rayleigh

Le modèle de Rayleigh est l'un des premiers modèles utilisés pour la distribution des niveaux de l'image enveloppe [Wagn 1983]. Il est défini comme la norme d'un vecteur gaussien bidimensionnel dont les coordonnées sont indépendantes, centrées et de même écart type σ . La densité de probabilité de ce modèle de paramètre σ est donnée sous la forme:

$$f_A(A) = \frac{A}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{A^2}{2\sigma^2}\right), \quad A \in \mathbb{R}_+ \quad (3.51)$$

où A est l'amplitude de l'image enveloppe. Cette distribution est illustrée dans la figure 3.3.

Les moments normalisés, notés ici $A^{(n)}$, pour une loi Rayleigh valent :

$$A^{(n)} = \frac{E\{A^{2n}\}}{E\{A^2\}^n} = n! \quad \text{pour } n = 1, 2, 3, \dots \quad (3.52)$$

où $E\{\cdot\}$ est la moyenne statistique.

Le rapport de la moyenne sur l'écart-type appelé encore rapport signal sur bruit (SNR) (Signal Noise Ratio) a la valeur particulière de 1.91 pour ce modèle [Wagn 1983] :

$$SNR_{Ray} = \sqrt{\frac{\pi}{4 - \pi}} = 1.91 \quad (3.53)$$

La présence d'une structure très organisée de diffuseurs du tissu conduit à des valeurs de SNR supérieures à 1.91, ce qui fait que le modèle de Rayleigh n'est pas général pour la description des statistiques de l'image enveloppe. Ceci nous mène au cas de la loi de Rice introduite dans le paragraphe suivant.

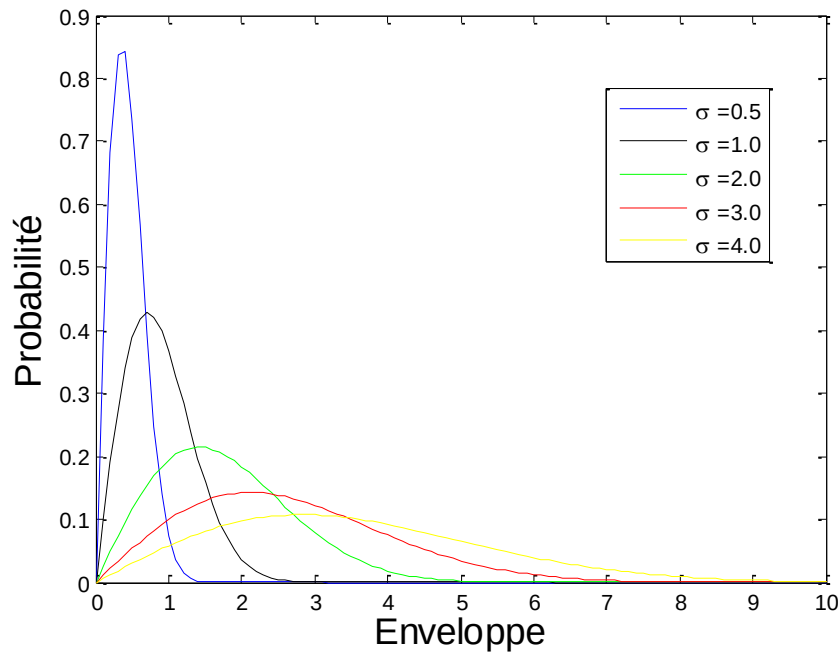


Figure 3.3. Fonction densité de probabilité de la loi Rayleigh.

3.4 Modèle de Rice

La présence d'une structure régulière des diffuseurs dans le milieu (muscle, présence de vaisseaux,...) conduit à une composante cohérente dans le signal RF. L'enveloppe du signal écho suit alors une loi de Rice [Tuth 1988], [Wagn 1987], [Shan 2000(a)]. Ce type de loi est une généralisation de la loi de Rayleigh et elle est qualifiée de post-Rayleigh puisque le rapport signal sur bruit est supérieur à 1.91.

La densité de probabilité de ce modèle est définie par :

$$f_A(A) = \frac{A}{\sigma^2} e^{-\frac{A^2 + R_0^2}{2\sigma^2}} I_0\left(-\frac{AR_0}{\sigma^2}\right), \quad A \geq 0; R_0 \geq 0; \sigma \geq 0 \quad (3.54)$$

où A est l'amplitude de l'image enveloppe et R_0 est la composante cohérente donnée par la sommation de toutes les réflexions issues du tissu induites par la structure régulière [Shan 2000(a)]. I_0 est la fonction de Bessel modifiée de première espèce d'ordre zéro.

Pour $R_0 = 0$ la loi de Rice est une loi Rayleigh. Les variations de cette densité en fonction du rapport $k = R_0/\sigma$ sont illustrées sur la figure 3.4. On voit que la fonction densité de Rice tend vers une gaussienne quand $k \rightarrow \infty$. Le rapport signal sur bruit SNR_R est donné par :

$$SNR_R = \frac{\sqrt{\frac{\pi}{2}} L_{1/2}\left(-\frac{k^2}{2}\right)}{\sqrt{2 + k^2 - \frac{\pi}{2} L_{1/2}^2\left(-\frac{k^2}{2}\right)}} \quad (3.55)$$

où $L_{1/2}$ est le polynôme de Laguerre généralisé. Le SNR_R de la distribution de Rice augmente linéairement avec le rapport $k = R_0/\sigma$ [Dutt 1995] comme le montre la figure 3.5. Le SNR_R de cette distribution est supérieur à 1.91.

La densité de probabilité de Rayleigh et son extension à celle de Rice nécessitent toutefois quelques conditions telles que la présence d'un nombre important de diffuseurs distribués aléatoirement dans l'espace, ceci limite le domaine d'application de ces deux modèles.

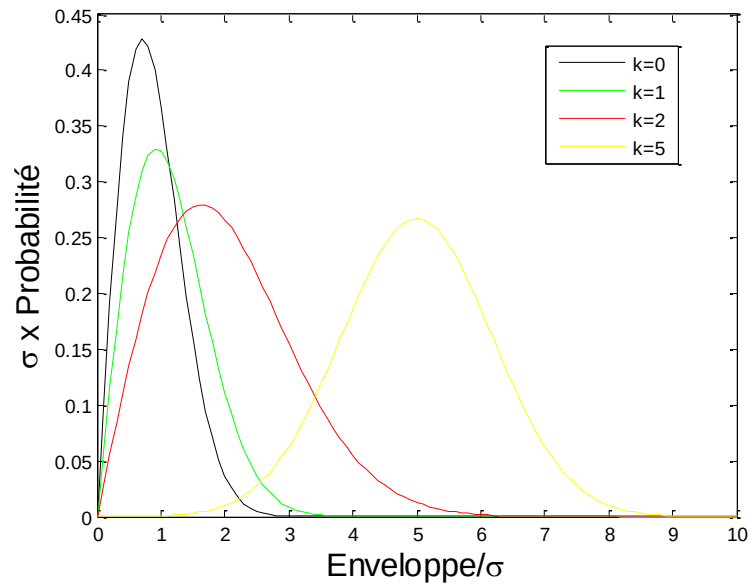


Figure 3.4. Fonction densité de probabilité de Rice multipliée par σ : $\sigma f(A)$ pour différentes valeurs du rapport k en fonction de A/σ .

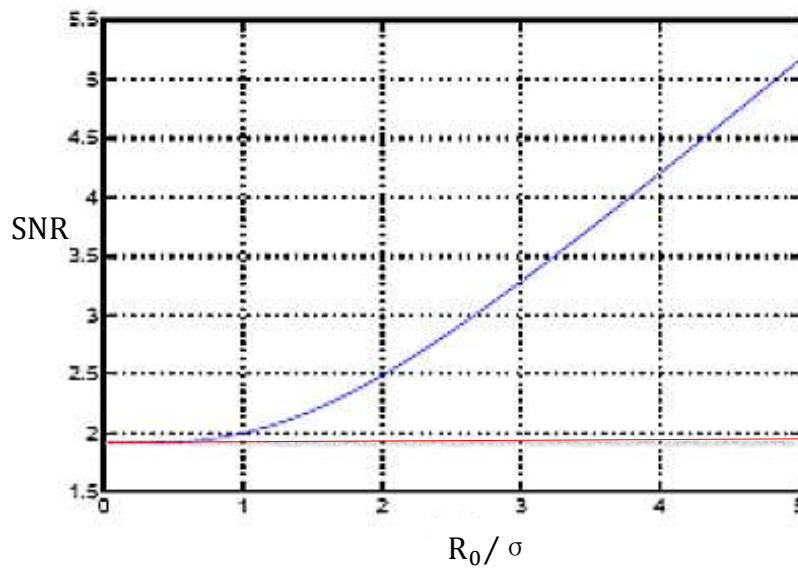


Figure 3.5. Variation du SNR_R en fonction du rapport $k = R_0/\sigma$.

3.5 Modèle K

La loi K permet de modéliser l'écho de tissu lorsque le nombre de diffuseurs présents est faible. Elle a été utilisée initialement par Jakeman pour décrire la distribution de l'amplitude des signaux électromagnétiques [Jake 1976] des échos radar.

La configuration adaptée à ce modèle est le cas où l'amplitude de diffusion présente de fortes variations au sein de la cellule de résolution [Shan 1995], [Nara 1994].

Jakeman a démontré que l'on peut obtenir cette distribution de deux manières :

- En procédant par une démarche aléatoire cohérente en passant par la fonction caractéristique [Jake 1976].
- En décrivant l'amplitude par deux distributions conditionnelles dont le produit donnera la distribution K [Jake 1987].

Dans le cas d'une démarche aléatoire cohérente, la loi de variation du nombre de diffuseurs est de type binomial négatif par opposition à une loi uniforme pour les 2 lois précédemment présentées. Ainsi, le nombre de diffuseurs observés fluctue d'une cellule de résolution à une autre (diffuseurs non-homogènes). Dans le deuxième cas, la loi K découle du "modèle produit" (product model) où l'amplitude A du signal de loi K de paramètre $(\alpha, \beta) \in \mathbb{R}_+^{*2}$ est la racine du produit de deux variables aléatoires indépendantes [Jake 1980] :

$$A = \sqrt{X \times \xi} \quad (3.56)$$

où X suit une loi Gamma de paramètres $(\alpha, \beta^2/4) \in \mathbb{R}_+^{*2}$. La variable X est généralement interprétée comme la texture de l'image. Quant à la variable ξ elle suit une loi exponentielle de moyenne 1 et joue le rôle du bruit multiplicatif appelé speckle. La densité de A , est déterminée en utilisant la loi jointe de (A, X) déduite de celle de A sachant X . En effet, par application de la formule de Bayes, on a :

$$f_A(A) = \int_0^\infty f_{A/X}(A) f_X(t) dt \quad (3.57)$$

La distribution K de paramètre $(\alpha, \beta) \in \mathbb{R}_+^{*2}$ définie par Jake [Jake 1976] est donnée par :

$$f_{\alpha, \beta}(A) = \frac{2\beta}{\Gamma(\alpha)} \left(\frac{\beta A}{2} \right)^\alpha K_{\alpha-1}(\beta A) \quad (3.58)$$

où A est la valeur de l'amplitude de l'image enveloppe, α est un paramètre de forme, β est un

paramètre d'échelle, et $K_{\alpha-1}$ est la fonction de Bessel modifiée de deuxième espèce d'ordre $\alpha - 1$.

Le moment d'ordre $k \in \mathbb{N}^*$ de l'amplitude de l'enveloppe, noté $E\{A^k\}$ vaut :

$$E\{A^k\} = \frac{\Gamma(1 + \frac{k}{2})\Gamma(\alpha + \frac{k}{2})}{\Gamma(\alpha)} \left(\frac{2}{\beta}\right)^k \quad (3.59)$$

où $\Gamma(\cdot)$ est la fonction Gamma.

L'expression du moment normalisé, noté $A^{(k)}$, défini par le rapport $E\{A^{2k}\}/E\{A^2\}^k$ est donnée comme suit :

$$A^{(k)} = k! \left(\frac{\Gamma(k + \alpha)}{\alpha^k \Gamma(\alpha)} \right) \quad (3.60)$$

Les paramètres de la loi $K(\alpha, \beta) \in \mathbb{R}_+^{*2}$ sont estimés par la méthode des moments en utilisant les moments normalisés définis par l'équation précédente qui conduit à :

$$\begin{cases} \alpha = \frac{2}{A^{(2)} - 2} \\ \beta = 2 \sqrt{\frac{\alpha}{E\{A^2\}}} \end{cases} \quad (3.61)$$

Le rapport signal sur bruit est une fonction du paramètre forme α de la loi K :

$$SNR_K = \frac{\sqrt{\pi} \Gamma(\alpha + \frac{1}{2})}{\sqrt{4\alpha \Gamma(\alpha)^2 - \pi \Gamma(\alpha + \frac{1}{2})^2}} \quad (3.62)$$

La figure 3.6 illustre le comportement de cette loi définie pour l'équation 3.58 : pour α très faible, la fonction densité K tend vers une fonction exponentielle. Pour ($\alpha > 10$), elle est "équivalente" à la distribution de Rayleigh. Cette dernière distribution représente ainsi un cas particulier de la loi K .

La figure 3.7 montre l'évolution du rapport signal sur bruit en fonction du paramètre forme α de la loi K . Cette courbe est une fonction croissante de α et elle possède une asymptote de valeur 1.91 qui est celle du SNR de la loi Rayleigh.

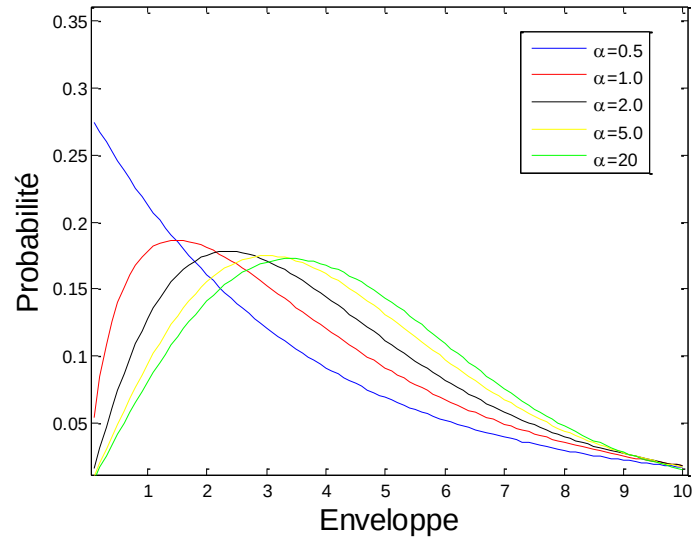


Figure 3.6. Fonction densité de probabilité de loi K pour différentes valeurs du paramètre α .

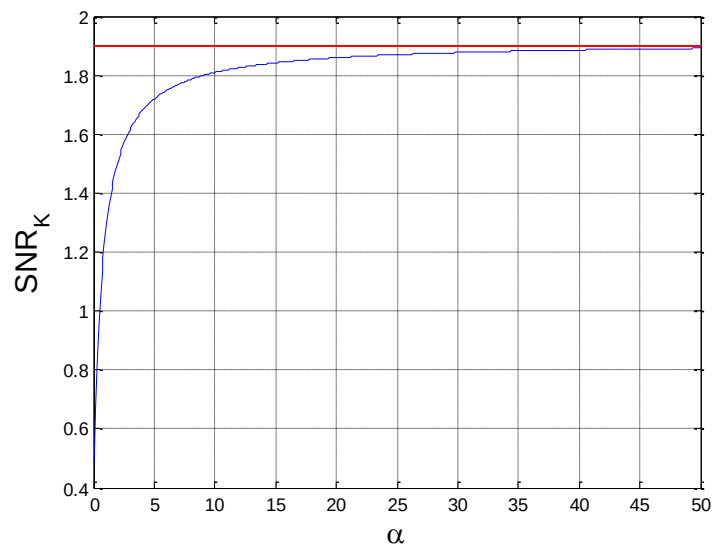


Figure 3.7. Évolution du SNR_K de la loi K en fonction du paramètre forme α .

3.6 Modèle de Nakagami

Les enveloppes des signaux échos des tissus présentent une statistique non-Rayleigh, la distribution K a été proposée comme étant un modèle fiable [Nara 1994]. Ce modèle a montré qu'il permet de représenter des statistiques pré-Rayleigh et Rayleigh uniquement. Plusieurs solutions ont été envisagées pour remédier à cette insuffisance en se référant à la distribution K généralisée [Shan 1995] et à la distribution Homodyned K [Dutt 1994]. Ces deux modèles permettent de couvrir les statistiques pré-Rayleigh et post-Rayleigh. Malheureusement la

complexité de ces deux modèles rend leur utilisation pratique très rare.

Récemment il a été prouvé que le modèle statistique de Nakagami proposée dans le domaine radar constituait un bon modèle pour la caractérisation des tissus pré-Rayleigh et post Rayleigh en raison de sa simplicité et de son caractère général [Naka 1960, Gill 1997, Shan 2000(b)]. On peut aussi citer les travaux de [Ghof 2001] qui ont mis au point un filtre adaptatif pour la suppression du speckle en se basant sur un modèle de Nakagami. L'avantage qui contribue au succès de cette distribution est la simplicité de l'expression analytique de cette loi qui rend l'estimation des paramètres plus simple par rapport aux autres lois.

Ce modèle est fonction de deux paramètres qui peuvent être utilisés pour générer plusieurs types de lois. Le premier paramètre est un paramètre de forme noté généralement m et le deuxième noté Ω est un paramètre d'échelle. Une validation de ce modèle avec des simulations ainsi qu'une expérimentation sur des "fantômes" [Shan 2000(a)] montrent que le paramètre m de la distribution de Nakagami est sensible aux nombres de diffuseurs présents dans le tissu, aux variations de leur amplitude et à leur organisation (aléatoire ou non aléatoire). Cette sensibilité contribue à l'efficacité de ce modèle dans la modélisation des échos pré-Rayleigh et post-Rayleigh.

La fonction densité de probabilité de l'enveloppe A des signaux ultrasonores rétrodiffusés peut être décrite à l'aide de la distribution de Nakagami de paramètres (m, Ω) et de densité [Naka 1960] :

$$f_{m,\Omega}(A) = \frac{2m^m}{\Gamma(m)\Omega^m} A^{2m-1} \exp\left(-\frac{m}{\Omega} A^2\right) U(A) \quad (3.63)$$

où $\Gamma(\cdot)$ et $U(\cdot)$ représentent respectivement la fonction Gamma et la fonction échelon. Le paramètre m est le paramètre forme, appelé encore paramètre de Nakagami et Ω est un paramètre d'échelle.

Il est à noter que lorsque $m = 1$ et $\Omega = \sigma^2$ la distribution de Nakagami se réduit à une distribution Rayleigh. La figure 3.8 illustre le comportement de cette loi.

Le moment d'ordre $k \in \mathbb{N}^*$ est donné par :

$$E\{A^k\} = \frac{\Gamma\left(m + \frac{k}{2}\right)}{\Gamma(m)} \left(\frac{\Omega}{m}\right)^{\frac{k}{2}} \quad (3.64)$$

L'expression du moment normalisée $A^{(2k)}$ est donnée par :

$$A^{(2k)} = \frac{\Gamma(m+k)}{\Gamma(m)} \frac{1}{m^k} \quad (3.65)$$

L'expression du paramètre m et Ω s'écrit en fonction des moments d'ordre 2 et d'ordre 4 permettant ainsi leur estimation par la méthode des moments [Naka 1960] :

$$\Omega = E\{A^2\} \quad (3.66)$$

et

$$m = \frac{\Omega^2}{E\{(A^2 - \Omega)^2\}} \quad (3.67)$$

Le paramètre d'échelle Ω se réfère à la puissance moyenne de l'enveloppe du signal rétrodiffusé. Le paramètre de Nakagami m est particulièrement utile pour la caractérisation de la probabilité de distribution des enveloppes des signaux rétrodiffusés, incluant les conditions statistiques de pré Rayleigh, Rayleigh et post Rayleigh. Lorsque la cellule de mesure (dite aussi cellule de résolution) contient un grand nombre d'éléments diffuseurs, l'enveloppe statistique des signaux rétrodiffusés obéit à la distribution de Rayleigh. Si la cellule de résolution contient des diffuseurs donnant lieu à des sections efficaces de diffusion ayant un degré de variance élevé, les enveloppes statistiques les mieux adaptées correspondent aux distributions pré-Rayleigh. Si la cellule de résolution contient des diffuseurs distribués périodiquement dans l'espace, l'enveloppe statistique adaptée est la distribution post-Rayleigh. Les valeurs du paramètre m comprises entre 0 et 1 correspondent aux distributions allant de la distribution pré-Rayleigh à la distribution Rayleigh; les valeurs de m supérieures à 1 correspondent aux PFD (fonction distribution probabilité) post-Rayleigh. Ainsi le paramètre de Nakagami m peut être utilisé pour la classification des tissus selon leurs propriétés statistiques. Cette importante conclusion a été validée par des simulations numériques sur des fantômes [Shan 2000(a), Tsui 1904] et à partir de mesures cliniques [Shan 2001(a)].

L'expression du rapport signal sur bruit SNR_N pour une loi Nakagami est donnée comme suit :

$$SNR_N = \frac{\Gamma(m + \frac{1}{2})}{\sqrt{\Gamma(m + 1)\Gamma(m) - \Gamma(m + \frac{1}{2})^2}} \quad (3.68)$$

Le SNR_N est une fonction du paramètre m . Sur la figure 3.9 la courbe de ce dernier est tracée en fonction du paramètre m . La valeur du SNR_N prend des valeurs inférieures à 1.91 pour $m < 1$, et des valeurs supérieures à 1.91 pour $m > 1$ ce qui permet de dire qu'elle couvre les 3 types de distributions pré-Rayleigh et post-Rayleigh.

Il est aisé de voir que la distribution de Nakagami peut être identifiée comme appartenant à la classe des distributions Gamma qui utilisent les paramètres (α, β) de telle sorte que la fonction densité de probabilité peut s'écrire :

$$f_{\alpha, \beta}(A) = \frac{2\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} A^{2\alpha-1} \exp(-\beta A^2) U(A) \quad (3.69)$$

Ce qui définit la distribution de Nakagami avec les paramètres $(m = \alpha; \Omega = \alpha/\beta)$. Par commodité de notation, on utilise la densité de probabilité donnée par l'équation (3.69) comme densité de probabilité de Nakagami avec les paramètres $(\alpha; \beta)$. Le moment statistique du second ordre est alors donné par:

$$E\{A^2\} = \frac{\alpha}{\beta} \quad (3.70)$$

Dans ce qui suit, on effectue une exploration des statistiques de ce modèle sur des échos simulés et expérimentaux.

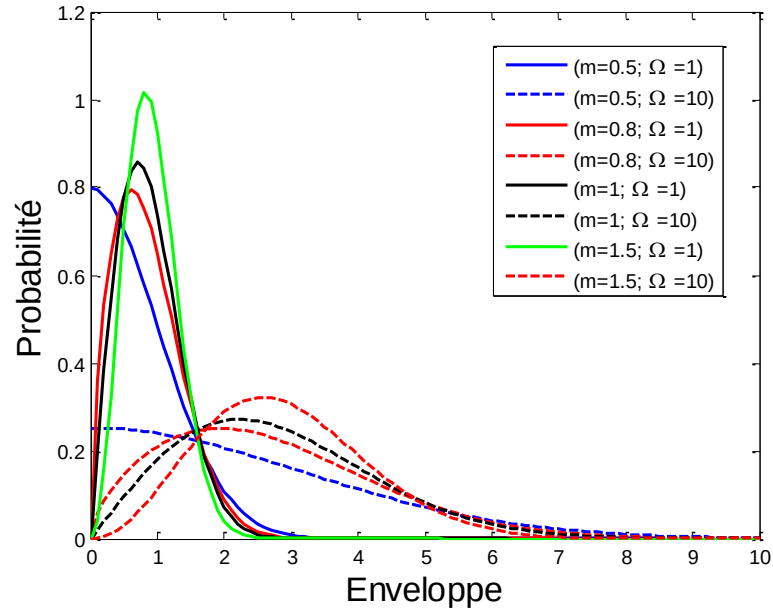


Figure 3.8. Fonction densité de probabilité de loi Nakagami pour différentes valeurs du couple (m, Ω) .

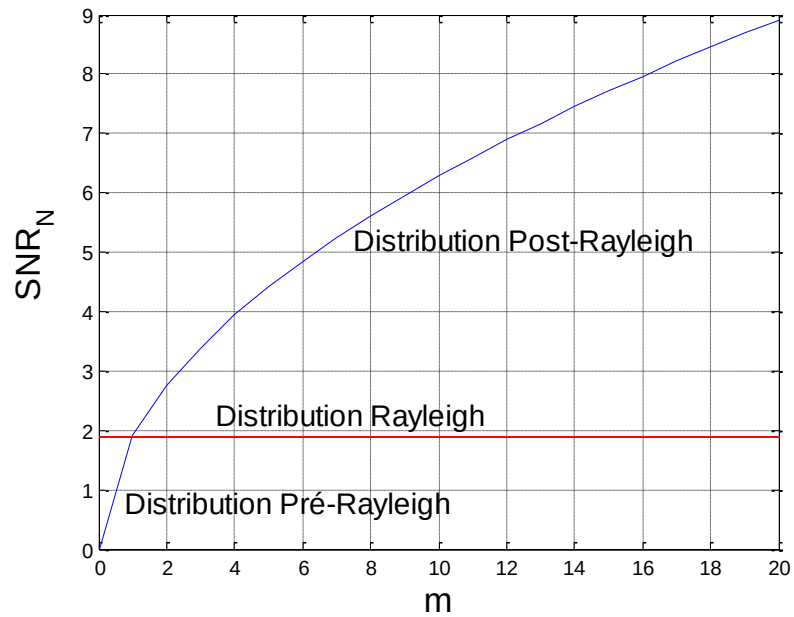
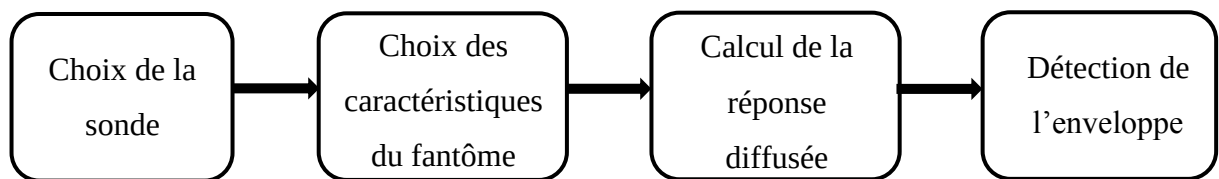


Figure 3.9. Rapport signal sur bruit SNR_N pour la loi Nakagami en fonction du paramètre forme m .

3.7 Modélisation de l'enveloppe du signal réfléchi par le modèle Nakagami

Le modèle de Nakagami a été appliqué sur les enveloppes des échos rétrodiffusés par un fantôme d'un tissu biologique simulés sur la base de l'approximation de Jensen [Jens 1991], en utilisant le logiciel "FieldII" [Jens 1996]. Ce logiciel est un ensemble de programmes développés sous Matlab et C par Jorgen Arendt Jensen de l'université technique de Denmark en 1992 [Jens 1992, Jens 1996]. Ces programmes permettent le calcul du champ de pression acoustique généré par différentes configurations de transducteurs et pour différents types d'excitation en tout point de l'espace et dont l'intérêt majeur est de pouvoir simuler des sondes de forme complexe, et cela en s'appuyant sur le concept de la réponse impulsionnelle spatiale développée par Tupholme [Tuph 1969] et Stepanishen [Step 1971] : Cette approche repose sur la théorie des systèmes linéaires pour déterminer le champ dans le cas d'une onde impulsionnelle ou d'une onde continue [Jens 2010]. Ce logiciel présente l'avantage de simuler les contributions des caractéristiques de la sonde (forme, stratégie de tir, protocole d'excitation, etc...) sur un fantôme numérique 2D ou 3D simulant les tissus biologiques et enfin permet d'obtenir les signaux RF correspondants [Jens 1992]. Les images ultrasonores sont obtenues en examinant les tissus, qui sont définis par leur réflectivité et atténuation, avec une sonde, elle-même caractérisée par sa réponse impulsionnelle. Les signaux ultrasonores RF, captés par la sonde, résultent donc de la sommation des réponses des diffuseurs à la propagation des ondes ultrasonores dans le fantôme. Le processus de formation du signal écho est modélisé en utilisant des produits de convolution [Jens 1997].

La simulation effectuée sous Field II est réalisée selon les étapes suivantes :



1. Le choix du type de sonde d'émission et de réception ainsi que sa réponse impulsionnelle.
2. Le choix des caractéristiques du fantôme de tissu biologique : dimension, vitesse de propagation des ultrasons, nombre de diffuseurs, positions et échogénicité des diffuseurs présents dans le fantôme.
3. La réponse diffusée par ces diffuseurs est calculée.

4. et enfin, l'enveloppe des signaux est détectée.

L'approche utilisée pour simuler le fantôme de tissu consiste à supposer une hétérogénéité constituée de diffuseurs "ponctuels" noyés dans un milieu homogène et isotrope contenant une distribution aléatoire uniforme de diffuseurs avec une force de diffusion suivant une loi normale et les coordonnées des diffuseurs suivant une loi uniforme standard.

Le transducteur est considéré comme une barrette linéaire disposant de 128 éléments actifs de largeur égale à $280\text{ }\mu\text{m}$, d'une élévation de 8 mm et d'une distance inter-élément (kerf) égale à $280\text{ }\mu\text{m}$. La fréquence centrale f_0 de la barrette est de 2,5 MHz, aussi bien pour l'émission que pour la réception des signaux. Les ondes ultrasonores sont focalisées à une distance de 24 mm. La fréquence d'échantillonnage est de 100 MHz et la fréquence de répétition des impulsions (PRF) est de 1 KHz. La vitesse de propagation des ultrasons dans le fantôme étant de 1483 m/s.

Une compression logarithmique des amplitudes (A) a également été appliquée pour limiter la dynamique des échos simulés. La dynamique de l'enveloppe des échos ne permet pas l'observation des échos dont les amplitudes sont faibles. La compression logarithmique réduit la dynamique de visualisation et rend ainsi possible l'observation des échos de faible amplitude. La gamme dynamique est souvent définie comme la plage allant du niveau de réjection (correspondant au niveau de bruit) jusqu'au niveau de saturation de l'écho. Cette gamme, exprimée en décibels, est représentée sur l'image échographique en échelle de gris. Les enveloppes rétrodiffusées compressées Z ont été évaluées selon l'expression: $Z = \log_{10}(A + 1)$. [Tsui 2006].

Dans la pratique et compte tenu de la distribution aléatoire des diffuseurs, il est nécessaire d'effectuer plusieurs acquisitions des signaux rétrodiffusés suivant différentes lignes de tirs. Afin d'approcher les conditions de mesure, une simulation du balayage mécanique de l'échantillon a été faite et les signaux RF rétrodiffusés correspondant à des lignes de tirs. Dans notre cas le nombre de tirs est fixé à 251.

Un exemple d'un signal RF rétrodiffusé par le fantôme simulé est données dans la figure 3.10: (a) la variation de son l'amplitude et (b) la variation de son enveloppe en fonction du temps. La variation de l'amplitude des échos rétrodiffusés correspond à la variation de la force de diffusion des diffuseurs suivant une loi normale.

La figure 3.11 représente un exemple de la fonction densité de probabilité (PDF) de l'enveloppe rétrodiffusée par le tissu simulé: avant la compression logarithmique (a) et après la compression logarithmique (b). Ces courbes montrent que la distribution de Nakagami concorde de manière relativement précise avec la fonction distribution de probabilité des

diffuseurs (PDF) de l'enveloppe des signaux ultrasonores simulés. De plus, en raison de la simplicité de son expression analytique qui rend l'estimation de ses paramètres plus simple par rapport aux autres modèles, le modèle statistique de Nakagami a moins de complexité de calcul, et il est assez général pour décrire un large spectre de conditions de diffusion en imagerie ultrasonore comprenant les distributions de pré-Rayleigh, Rayleigh et post-Rayleigh. Il fournit donc, un bon modèle pour la distribution de l'enveloppe des signaux ultrasonores rétrodiffusés par un tissu biologique.

Dans le chapitre suivant, une exploitation de ce modèle est effectuée sur un fantôme biologique du commerce.

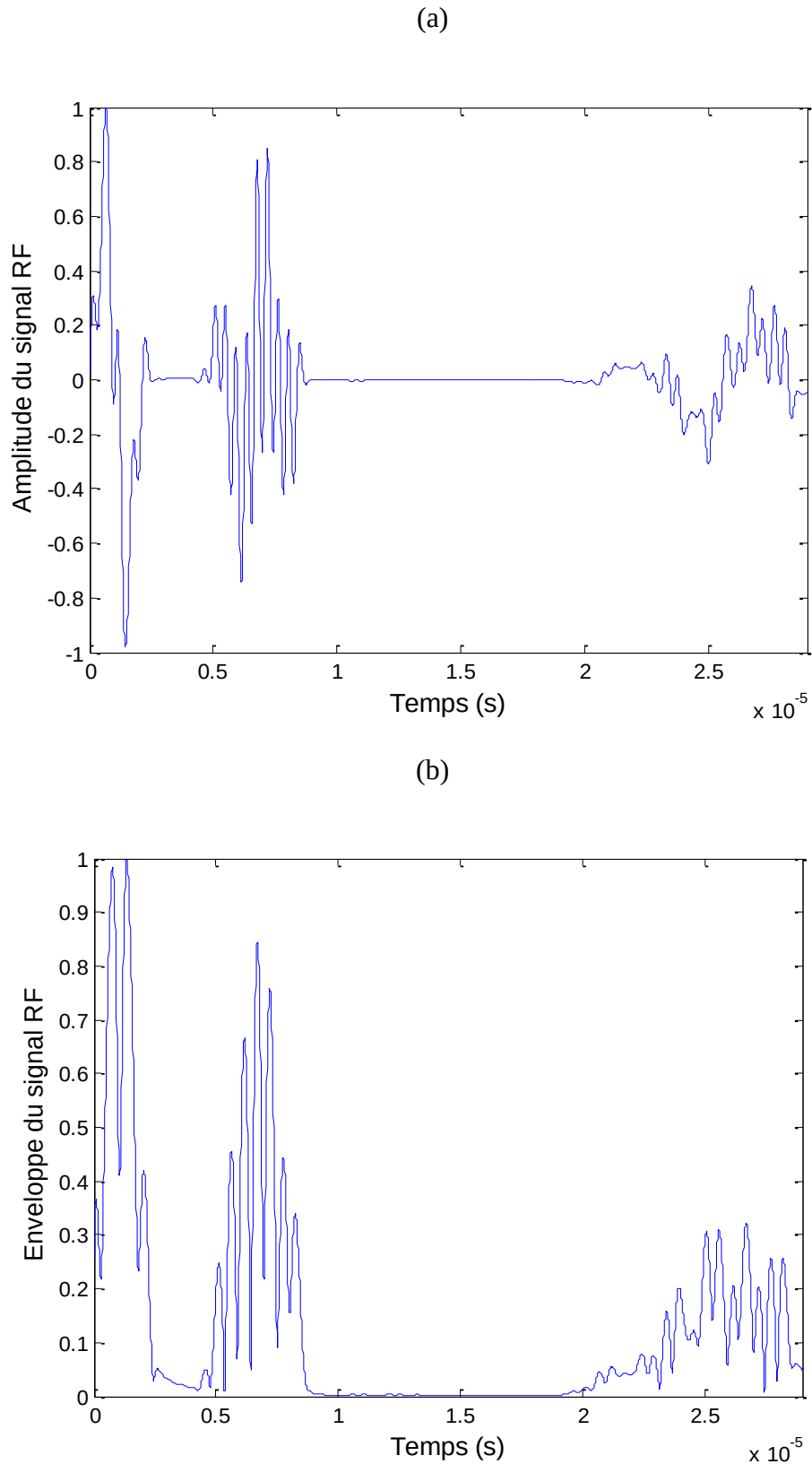


Figure 3.10. Exemple d'un signal RF simulé:

(a) Amplitude du signal,

(b) Enveloppe du signal.

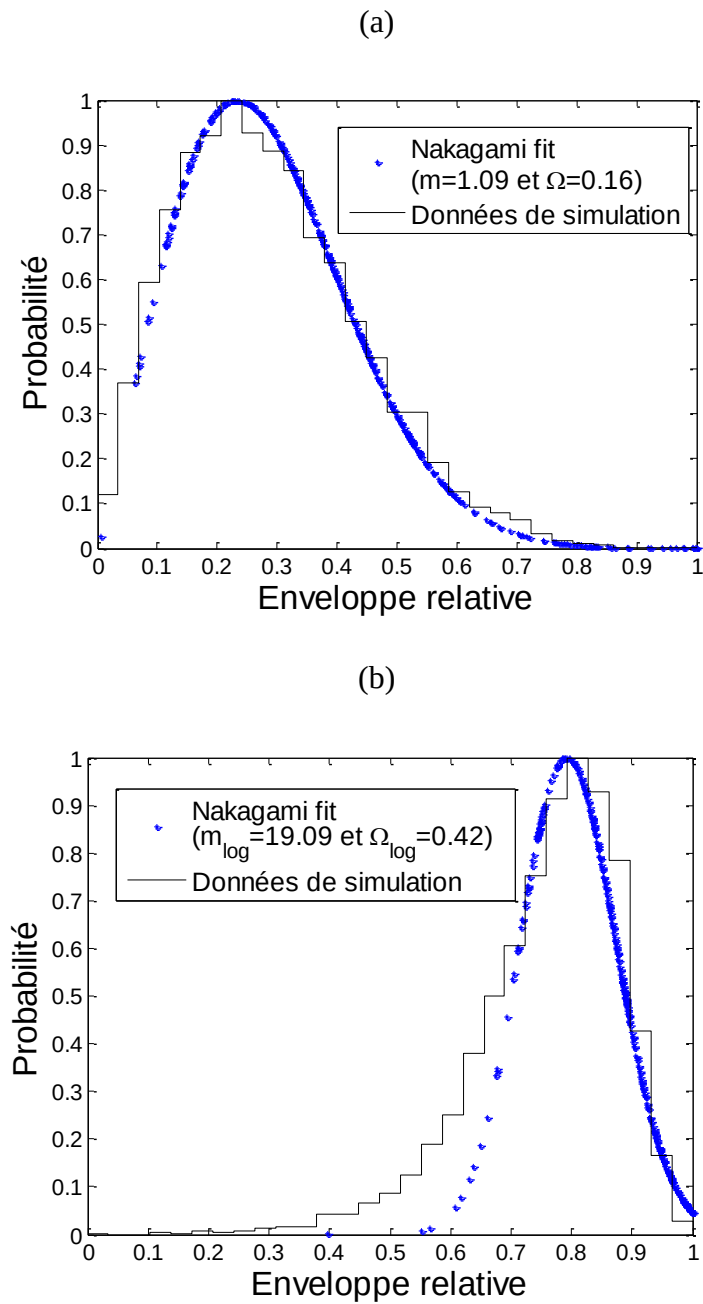


Figure 3.11. Fonction densité de probabilité de l'enveloppe rétrodiffusée par le tissu simulé:
 (a) Avant compression logarithmique. (b) Après compression logarithmique.

Chapitre 4 : Étude expérimentale : Application du modèle statistique de Nagakami pour l'analyse des ondes ultrasonores rétrodiffusées par un fantôme biologique

4.1 Introduction

Le modèle statistique de Nakagami a été appliqué à des signaux RF expérimentaux provenant d'un fantôme biologique pour exploiter les signatures statistiques de la réponse linéaire du tissu et de la réponse non linéaire des agents de contraste (microbulles) en vue d'évaluer son potentiel de discrimination entre les tissus biologiques et les microbulles. L'objectif de cette étude est de développer une nouvelle stratégie pour l'imagerie ultrasonore de contraste et la caractérisation des tissus. Le modèle de Nakagami a été choisi en raison de la simplicité de son expression analytique qui rend l'estimation de ses paramètres plus simple que celle d'autres modèles.

Des mesures expérimentales ont été effectuées sur un fantôme biologique du commerce pour modéliser les enveloppes ultrasonores rétrodiffusées. Les échos reçus ont été filtrés autour de la fréquence centrale (fondamentale) et autour du double de la fréquence centrale (2nd harmonique) pour une analyse harmonique. Une compression logarithmique des amplitudes a également été appliquée pour limiter la dynamique des échos. Les signaux ont été analysés afin d'évaluer le paramètre de Nakagami m , le paramètre d'échelle Ω et la fonction densité de probabilité (PDF) des enveloppes des signaux ultrasonores. Les images paramétriques, basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami, ainsi obtenues ont été comparées aux images de type B-mode [Bahb 2017].

4.2 Description du dispositif expérimental

Les expériences ont été réalisées au sein du laboratoire (Unité Mixte de Recherche, INSERM U930-Imagerie & Cerveau, Equipe5-Imagerie & Ultrasons, CHU Bretonneau, Tours, France). Le dispositif expérimental est constitué essentiellement d'une barrette linéaire de fréquences allant de 2 à 5 MHz, pilotée par une plateforme échographique "ouverte" du commerce (MultiX, M2M, Les Ulis, France) disposant de 128 voies indépendantes équipées d'émetteurs analogiques. La largeur des éléments de la sonde est de 280 μm , l'élévation de 8 mm et la distance inter-élément (kerf) est égale à 280 μm . La plateforme échographique est reliée à un ordinateur par un port USB pour le stockage des amplitudes des signaux RF, provenant du fantôme biologique, en fonction du temps, et pour la visualisation de l'image échographique B-scan en temps réel. Les signaux RF stockés correspondent à des lignes de tirs (251 tirs dans cette étude), dont chaque tir correspond à la sommation de toutes les voies.

Différentes fenêtres de la plateforme permettent de choisir les paramètres d'excitation du système (ex. la fréquence d'émission, le nombre de cycles, le nombre d'échantillons temporels des signaux RF, la fréquence de répétition d'impulsion, etc...). Un fantôme imitant les tissus biologiques (Model 524, ATS Laboratories, USA) contenant un tuyau de diamètre 4 mm, simulant les vaisseaux sanguins, a été utilisé pour acquérir les réponses des éléments diffuseurs du pseudo-tissu et des microbulles Sonovue® fournis par Bracco Research (Bracco Research, Genève) utilisés comme agents de contraste. Les agents de contraste sont introduits dans un petit récipient en plexiglas dans lequel la solution est agitée lentement à l'aide d'un agitateur magnétique. La solution d'agent de contraste a été injectée dans un bécher rempli d'eau à différents facteurs de dilution (1/10000, 1/5000, 1/2000, 1/1000, 1/500). Sa circulation à travers un tuyau à l'intérieur du fantôme avec un débit de 20 ml/min, est contrôlée par une pompe (Cole-Parmer, Chicago, IL).

La vitesse de propagation des ultrasons dans le fantôme étant de 1483 m/s. Les images ultrasonores B-scan et des signaux RF correspondants ont été obtenus en utilisant des impulsions d'émission à 3 et 5 cycles centrées sur la fréquence 2,5 MHz. Ce dispositif expérimental est représenté par la figure 4.1.

Les ondes ultrasonores sont focalisées à une distance de 24 mm, correspondant à la position moyenne du tube dans le fantôme. La fréquence d'échantillonnage est de 100 MHz et la fréquence de répétition des impulsions (PRF) est de 1 kHz. L'index mécanique appliqué MI a été fixé à 0.19.

4.3 Procédure de traitement des données

L'enveloppe des signaux RF, calculée comme le module du signal analytique (Eq. 3.50), permet de déterminer le PDF de Nakagami de l'enveloppe rétrodiffusée (Eq. 3.63), le paramètre de Nakagami m (Eq. 3.67) et le paramètre d'échelle Ω (Eq. 3.66). En outre, les résultats expérimentaux ont été évalués selon trois procédures de filtrage des signaux RF à l'aide d'un filtre Butterworth d'ordre 3: données brutes, filtrage autour de la fréquence centrale transmise f_0 (fondamentale) et filtrage autour du double de la fréquence d'émission $2f_0$ (2nd harmonique). Le filtrage autour de 2nd harmonique permet la réduction, voire l'élimination de la réponse des tissus tout en préservant le signal provenant des microbulles. L'analyse statistique a été effectuée sur des régions d'intérêt (Region Of Interest ou ROI) de taille égale, situées à différentes positions à l'intérieur du tissu et du tuyau contenant les agents de contraste.

Les paramètres de Nakagami peuvent être estimés pour l'image entière du fantôme pour obtenir les images paramétriques de Nakagami [Tsui 07] basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami. En bref, l'image de Nakagami (m -image) est basée sur la distribution spatiale du paramètre de Nakagami m , qui est construite en utilisant une fenêtre glissante locale, indiquée par l'index w , pour traiter l'image brute de l'enveloppe. Cela implique l'utilisation d'une fenêtre dans l'image de l'enveloppe pour collecter les enveloppes locales des signaux rétrodiffusés afin d'estimer le paramètre local m_w . La valeur de m_w obtenue a été affectée au centre de la fenêtre. Cette procédure est alors répétée en translatant la fenêtre locale dans toute l'image de l'enveloppe avec un décalage égal à une fraction de la dimension latérale de la ROI, afin d'avoir des images plus lisses. Par conséquent, l'image paramétrique de Nakagami résultante est une carte des valeurs m_w . La même procédure a été utilisée pour déterminer l'image paramétrique Ω -image basée sur le paramètre d'échelle Ω .

Le choix de la taille de la fenêtre est un compromis entre la résolution de l'image et la stabilité de l'estimateur. L'utilisation d'une fenêtre de petites dimensions améliore la résolution mais produit également moins de données pour l'enveloppe, ce qui peut conduire à des estimations instables des paramètres de Nakagami (surestimation), une fenêtre de grande taille donne une meilleure précision mais elle détériore la résolution spatiale [Kola 2004]. Par conséquent, avant de construire l'image paramétrique basée sur les paramètres de Nakagami, il est nécessaire de déterminer la taille optimale de la fenêtre qui peut simultanément satisfaire l'estimation stable des paramètres de Nakagami et une résolution d'image acceptable.

Pour déterminer la taille optimale de la fenêtre, la procédure proposée par [Tsui 2007] est appliquée ici: premièrement, chaque enveloppe de la ligne de balayage de l'image a été utilisée pour estimer le paramètre de Nakagami m . La valeur moyenne du paramètre de Nakagami $\langle m \rangle$ a été calculée en faisant la moyenne de toutes les valeurs de m , qui représentent les statistiques globales de l'enveloppe rétrodiffusée dans la région scannée. Deuxièmement, chaque valeur de m_w dans la région balayée ainsi que sa valeur moyenne $\langle m_w \rangle$ ont ensuite été estimées à l'aide de fenêtres glissantes progressivement plus larges. Lorsque la fenêtre est assez grande pour assurer l'estimation stable de m_w , $\langle m_w \rangle$ est suffisamment proche de $\langle m \rangle$ pour refléter les statistiques identiques de rétrodiffusion. Par conséquent, la taille optimale de la fenêtre est déterminée une fois que $\langle m_w \rangle = \langle m \rangle$.

Afin d'obtenir des estimations stables des paramètres de Nakagami et une bonne résolution des images paramétriques, des ROI bidimensionnelles sont utilisées dans cette étude. Leur taille est égale à $1 \times 1 \text{ mm}^2$ contenant 10 A-lignes définies dans le plan de la barrette et correspond à une dimension plus grande que celle de la résolution axiale qui est de 0.9mm.

Il existe de nombreux estimateurs pour le paramètre de Nakagami m . Plusieurs comparaisons de ces estimateurs peuvent être trouvées dans la littérature [Kola 2004]. La méthode des moments a été choisie dans ce travail, car elle conduit à des images paramétriques qui montrent une meilleure discrimination entre les échos du tissu et ceux des microbulles et elle montre également que le tissu est un milieu diffus.

Les tissus sont des milieux de propagation non linéaires pouvant générer de nouvelles composantes fréquentielles autres que la fréquence nominale générée par le transducteur émetteur. Pour une meilleure qualité d'image ultrasonore, il peut s'avérer nécessaire de prendre en compte tous les effets résultant du comportement non linéaire dans le modèle statistique. De plus les microbulles ont une signature acoustique essentiellement non linéaire, principalement au voisinage de leur fréquence de résonance.

Les valeurs moyennes des paramètres statistiques de Nakagami m et Ω ont été déterminés expérimentalement sur une fenêtre glissante se déplaçant le long du fantôme étudié, pour les trois procédures de filtrage : sur la base du signal brut, après filtrage autour de la fréquence fondamentale (mode linéaire) et après filtrage autour du 2nd harmonique (mode non linéaire).

Des études antérieures [Tsui 2006] montrent que la transformation logarithmique est une approche simple et pratique pour améliorer la sensibilité des paramètres de Nakagami à la variation des concentrations des diffuseurs [Kola 2012]. Nous avons donc exploré l'effet de la compression logarithmique sur l'estimation des paramètres de Nakagami dans cette étude.

Une compression logarithmique a été évaluée sur les enveloppes A . Les enveloppes rétrodiffusées compressées Z ont été calculées selon l'expression: $Z = \log_{10}(A + 1)$. [Tsui 2006]. Les paramètres de Nakagami après la compression logarithmique m_{log} et Ω_{log} ont été obtenus à partir des estimations des enveloppes rétrodiffusées compressées dans les équations Eq. (3.65) et Eq. (3.66).

4.4 Résultats et discussion

La figure 4.2 montre un exemple des images B-scan du fantôme biologique étudié à la fréquence fondamentale et à la fréquence harmonique pour deux modes d'excitation : 3 et 5 cycles d'émission. Les résultats obtenus montrent que la qualité des images obtenues est de meilleure qualité pour une émission courte (3 cycles) que pour une émission plus longue (5 cycles). Dans ce qui suit, les résultats seront donnés pour une émission de 3 cycles.

L'efficacité d'une méthode d'imagerie de contraste est habituellement quantifiée par le rapport de la puissance diffusée par les microbulles à la puissance diffusée par les tissus voisins, appelé 'le rapport contraste sur tissu (CTR)'. L'imagerie basée sur la fréquence harmonique (Fig 4.2.c) montre un CTR plus élevé que celui obtenu pour l'image à la fréquence fondamentale (Fig 4.2.b). Les images B-scan obtenues dans le mode non linéaire offrent ainsi un meilleur contraste comparativement aux régions occupées par le tissu.

La figure 4.3 montre un exemple d'un signal RF expérimental rétrodiffusé par le fantôme étudié (tissu et microbulles de contraste) : (a) la variation de son amplitude et (b) la variation de son enveloppe en fonction du temps. L'amplitude des échos rétrodiffusés par la région occupée par les microbulles est plus importante par rapport à celle rétrodiffusée par le tissu, donc pour les microbulles la densité de diffusion est plus élevée.

La figure 4.4 représente les spectres de puissance (FFT) des signaux RF, sur la base des données brutes et après filtrage autour de la fréquence fondamentale et autour de la fréquence harmonique.

Les figures 4.5 et 4.6 montrent l'évolution des paramètres de Nakagami m et Ω , respectivement, en fonction de la concentration en microbulles. Les mesures expérimentales ont été réalisées en mode fondamental pour différentes profondeurs à l'intérieur du fantôme étudié (7 ROI avec une taille de $1 \times 1 \text{ mm}^2$).

Pour la zone occupée par les microbulles de contraste, la courbe représentée sur la figure 4.6 a été obtenue à partir d'un ajustement basé sur une régression linéaire avec un coefficient de détermination $R^2 = 0,9919$. Les résultats montrent une corrélation linéaire entre la concentration des microbulles et le paramètre d'échelle Ω qui se réfère à la puissance moyenne de l'enveloppe rétrodiffusée. Quant au paramètre de Nakagami m , son évolution augmente par rapport à la concentration en microbulles dans la gamme de concentration étudiée. Contrairement aux microbulles, l'évolution des paramètres de Nakagami m et Ω reste constante pour la région occupée par le tissu. Ces résultats montrent une nette discrimination entre les paramètres de Nakagami du tissu et ceux des

microbulles.

Pour le reste de cette étude, un facteur de dilution de 1/2000, correspondant à la gamme de concentrations utilisées en diagnostic, a été choisi.

La figure 4.7 montre les images paramétriques basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami m (m -images) pour les trois procédures de filtrages : (a) échos bruts, (b) échos filtrés autour de la fréquence fondamentale, (c) échos filtrés autour de la fréquence harmonique.

Après la compression logarithmique, les m_{log} -images correspondantes sont présentées par la figure 4.8 pour les trois procédures de filtrage.

La figure 4.9 montre les images paramétriques basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami Ω (Ω -images) pour les trois procédures de filtrages : (a) échos bruts, (b) échos filtrés autour de la fréquence fondamentale, (c) échos filtrés autour de la fréquence harmonique.

Après la compression logarithmique, les Ω_{log} -images correspondantes sont présentées par la figure 4.10 pour les trois procédures de filtrage.

On peut remarquer que les images paramétriques Ω , qui représentent la puissance moyenne dans la fenêtre étudiée, ont des valeurs plus brillantes pour les réflexions spéculaires et des régions d'échogénicité supérieures par rapport aux images paramétriques m - dans lesquelles les régions sombres correspondent à des valeurs faibles du paramètre m . Les zones avec des densités de diffusion plus élevées correspondent à des valeurs élevées du paramètre m et elles sont donc plus brillantes.

Les résultats présentés dans les figures 4.7, 4.8, 4.9 et 4.10 révèlent que les images paramétriques basées sur les paramètres de Nakagami sont d'une qualité comparable aux images B-scan classiques (Figure 4.2) montrant une nette discrimination entre les tissus et les microbulles.

Ces résultats démontrent ainsi que la caractérisation du tissu et des microbulles en utilisant le modèle statistique de Nakagami est plus sensible à la variation des paramètres de Nakagami lorsqu'elle est effectuée en mode harmonique plutôt qu'en mode fondamental conventionnel (Augmentation du CTR).

En outre, on relève une amélioration de la sensibilité des paramètres Nakagami après utilisation de la compression logarithmique sur l'enveloppe rétrodiffusée car les paramètres m_{log} et Ω_{log} sont plus sensibles à la variation des concentrations des diffuseurs. La compression logarithmique change les statistiques rétrodiffusées pour chaque

concentration de diffuseurs en différents degrés de la distribution post-Rayleigh [Kola 2012]. Cette propriété peut contribuer à la classification des propriétés du diffuseur en utilisant le modèle statistique de Nakagami.

Les résultats précédents ont été confirmés en calculant le CTR. Ce coefficient augmente en mode harmonique et lorsqu'on utilise une compression logarithmique de l'enveloppe rétrodiffusée (voir les légendes des figures 4.7, 4.8, 4.9 et 4.10).

La figure 4.11 représente un exemple de la fonction densité de probabilité (PDF) de l'enveloppe rétrodiffusée par le tissu à la fréquence fondamentale: avant la compression logarithmique (a) et après la compression logarithmique (b). Ces courbes montrent un excellent accord avec les courbes théoriques obtenues à partir du modèle statistique de Nakagami qui peut donc fournir un bon modèle pour caractériser la diffusion ultrasonores par un fantôme biologique.

4.5 Conclusion

L'exploration des statistiques du modèle de Nakagami sur les échos expérimentaux montre que ce modèle est un bon outil pour caractériser la diffusion ultrasonore par un tissu biologique.

Les images reconstituées par les paramètres de Nakagami sur les régions d'intérêt montrent que la formation de l'image paramétrique est basée sur la forme de l'enveloppe locale rétrodiffusée par le tissu et elle n'est pas affectée par l'amplitude du signal ultrasonore rétrodiffusé.

Les résultats expérimentaux montrent qu'une discrimination entre les microbulles de contraste et les tissus biologiques est meilleure grâce aux images paramétriques basées sur les paramètres statistiques de Nakagami (m et Ω). Ces images paramétriques en mode harmonique et après une compression logarithmique permettant une amélioration importante de la qualité des images paramétriques ainsi qu'une meilleure discrimination tissu-microbulles.

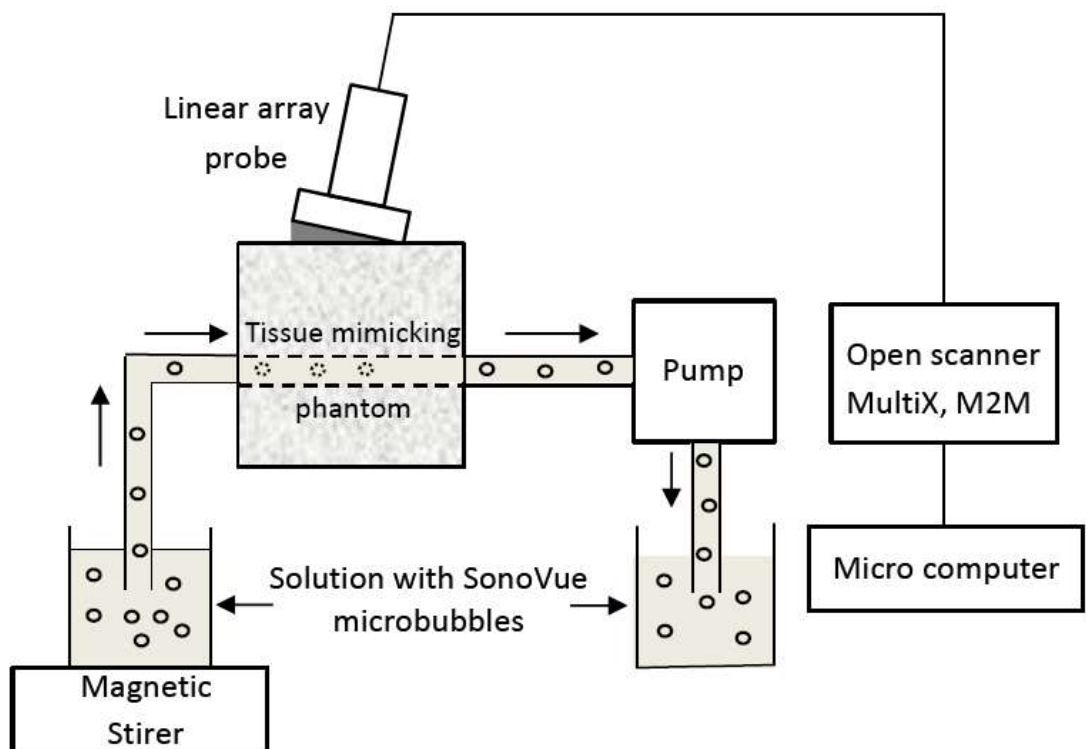


Figure 4.1. Dispositif expérimental.

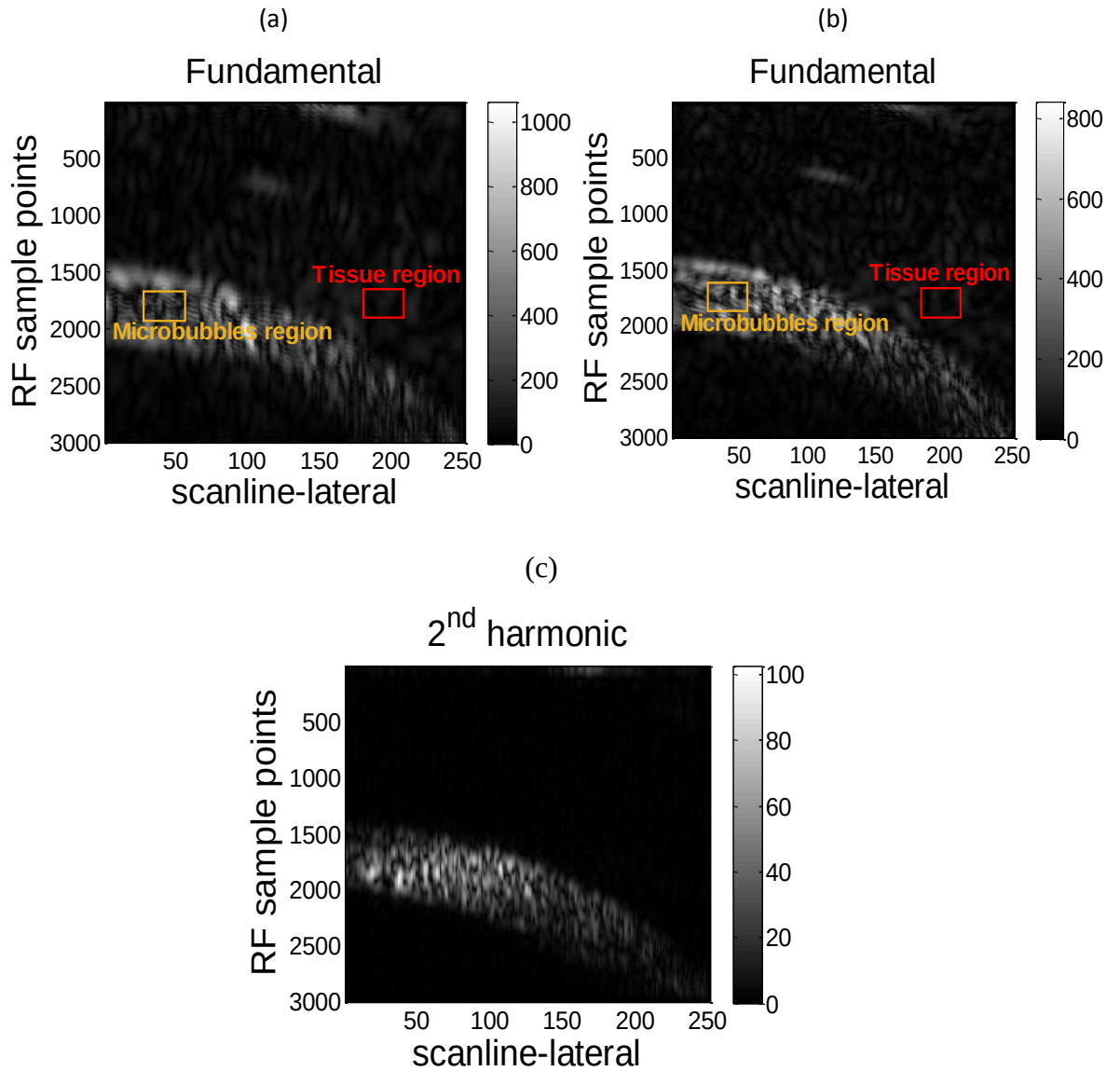


Figure 4.2. Image expérimentale B-mode:

- (a) A la fréquence fondamentale pour 5 cycles d'émission,
- (b) A la fréquence fondamentale pour 3 cycles d'émission (CTRdB=13.97),
- (c) A la fréquence harmonique pour 3 cycles d'émission (CTRdB=26.7).

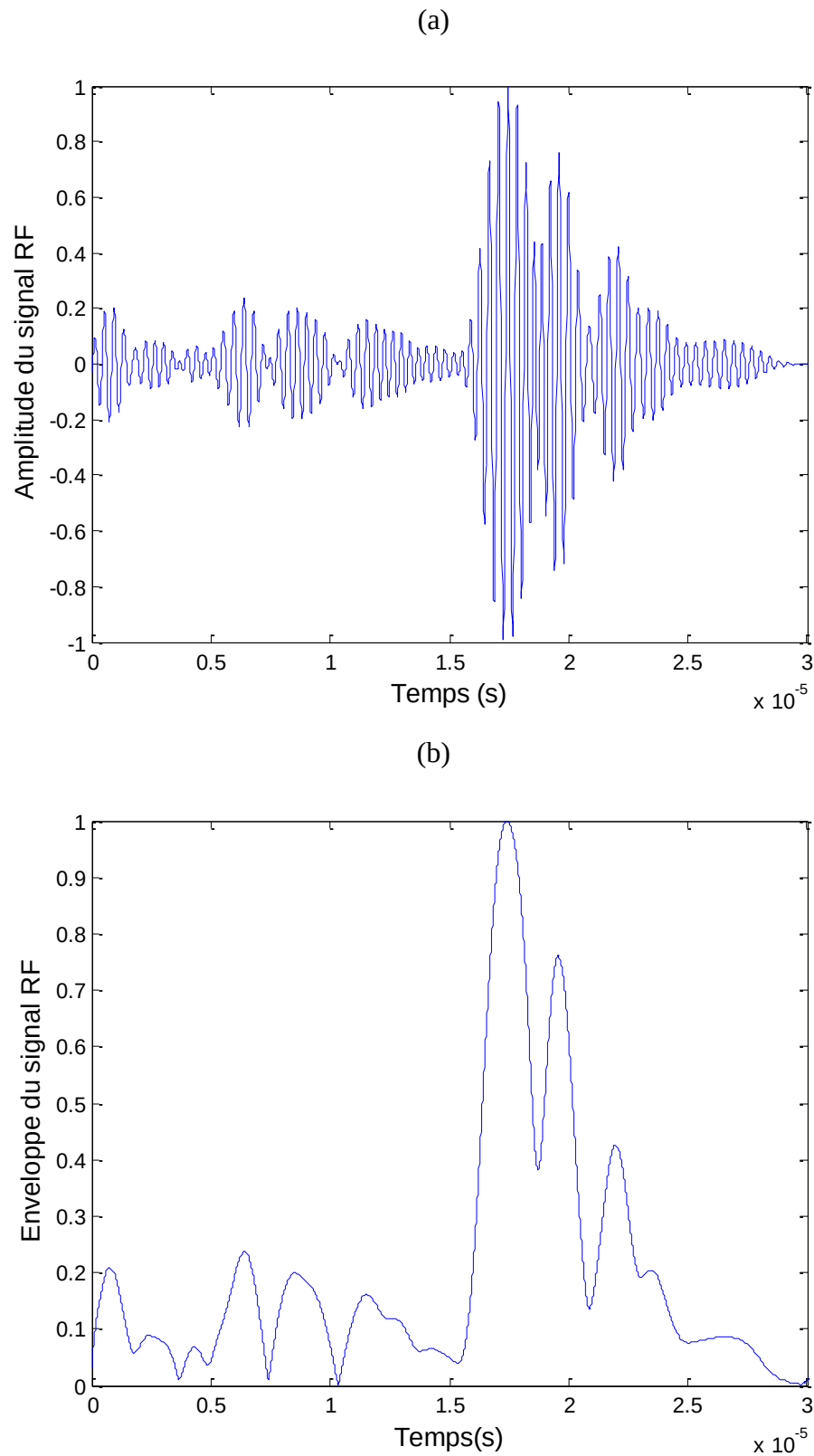


Figure 4.3. Exemple d'un signal RF expérimental :

(a) Amplitude du signal,

(b) Enveloppe du signal.

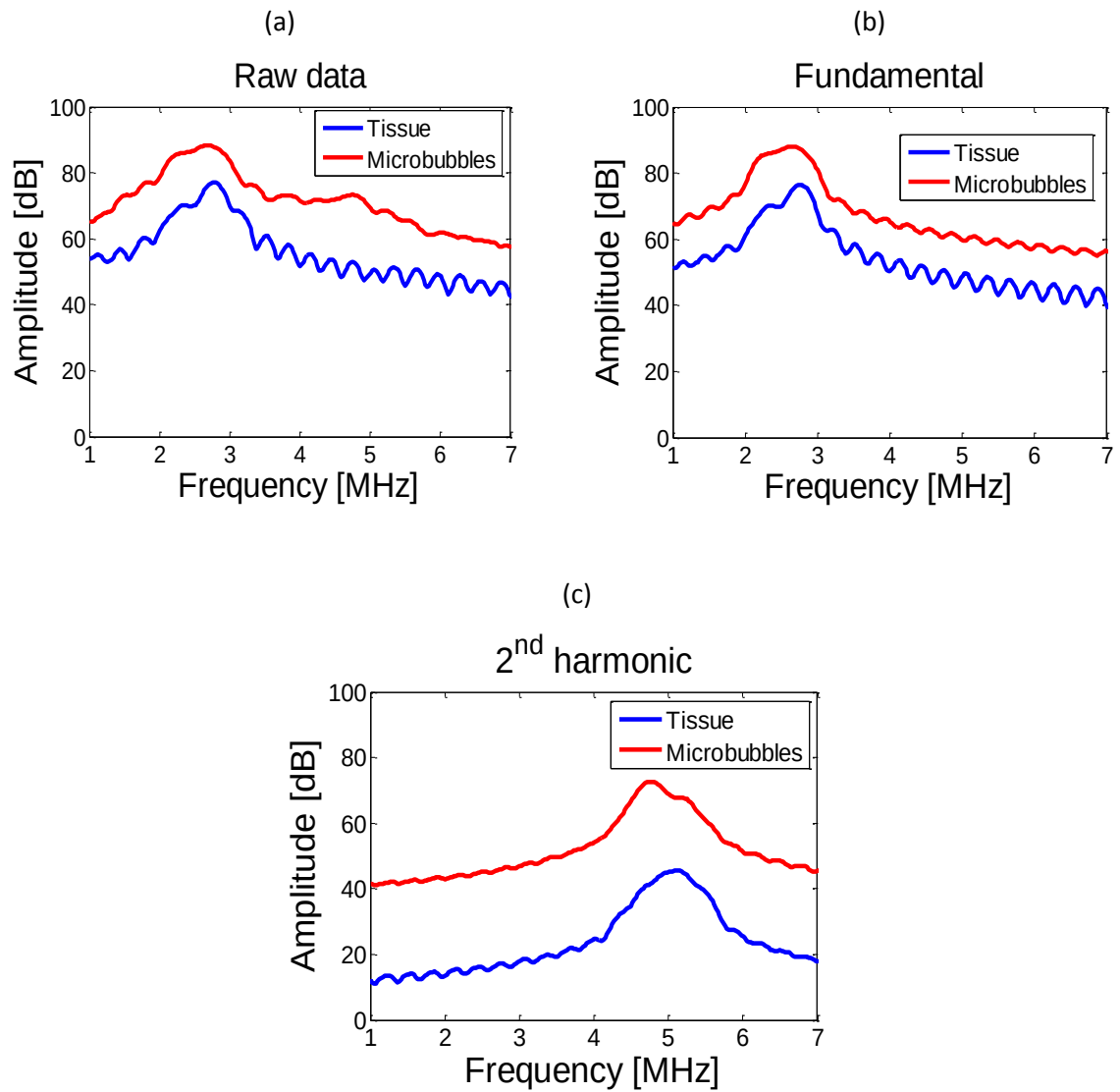


Figure 4.4. Spectres de puissance (FFT) des échos RF:

- (a) Données brutes,
- (b) Echos filtrés autour de la fréquence fondamentale,
- (c) Echos filtrés autour de la fréquence harmonique.

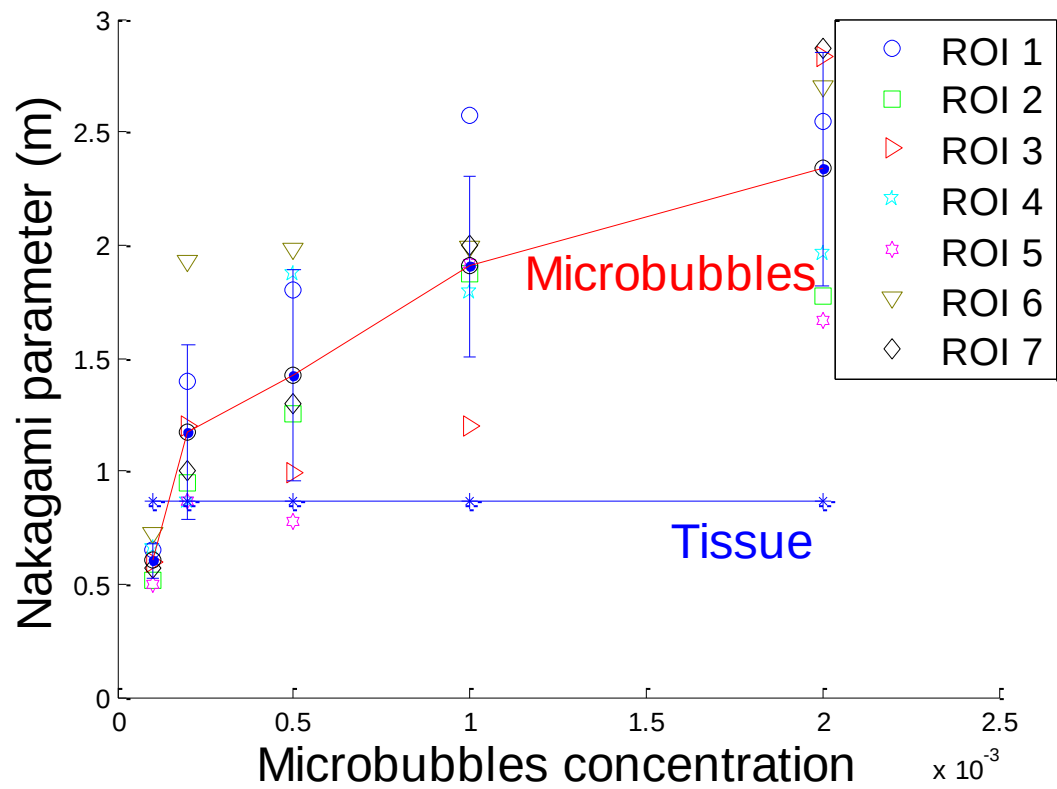


Figure 4.5. Evolution du paramètre de Nakagami m en fonction de la concentration des microbubbles pour 3 cycles d'émission en mode fondamental.

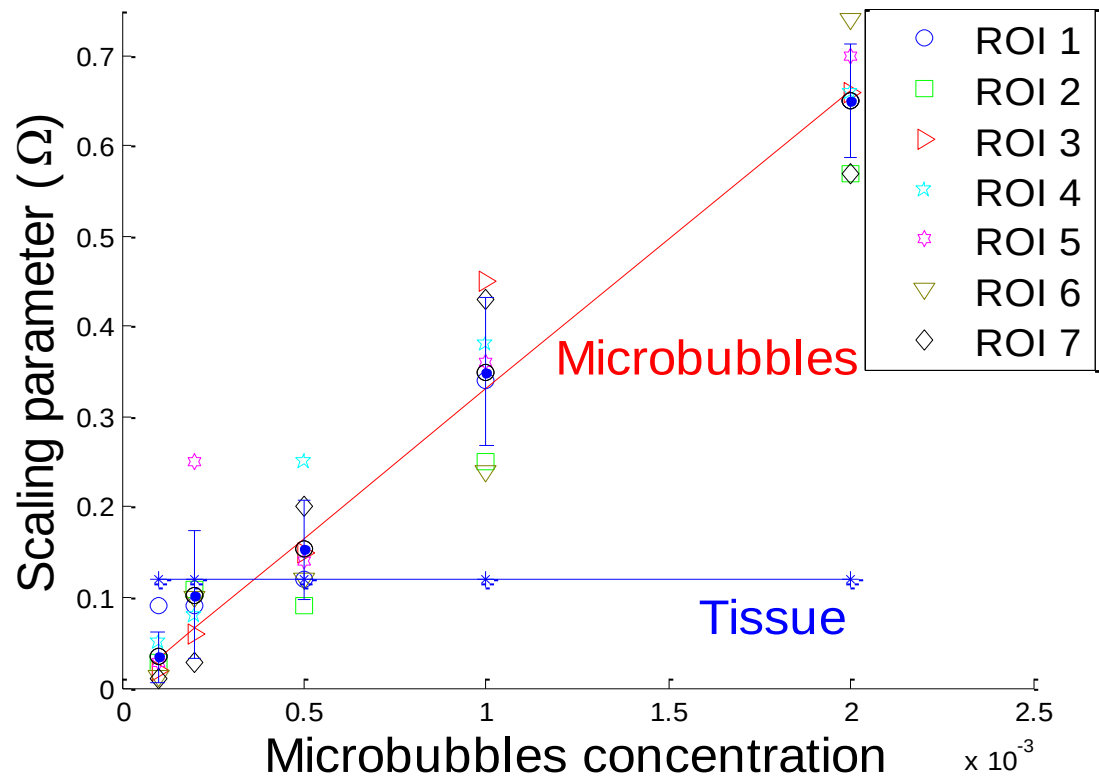


Figure 4.6. Evolution du paramètre de Nakagami Ω en fonction de la concentration des microbubbles pour 3 cycles d'émission en mode fondamental (Régression linéaire avec $R^2 = 0.9919$).

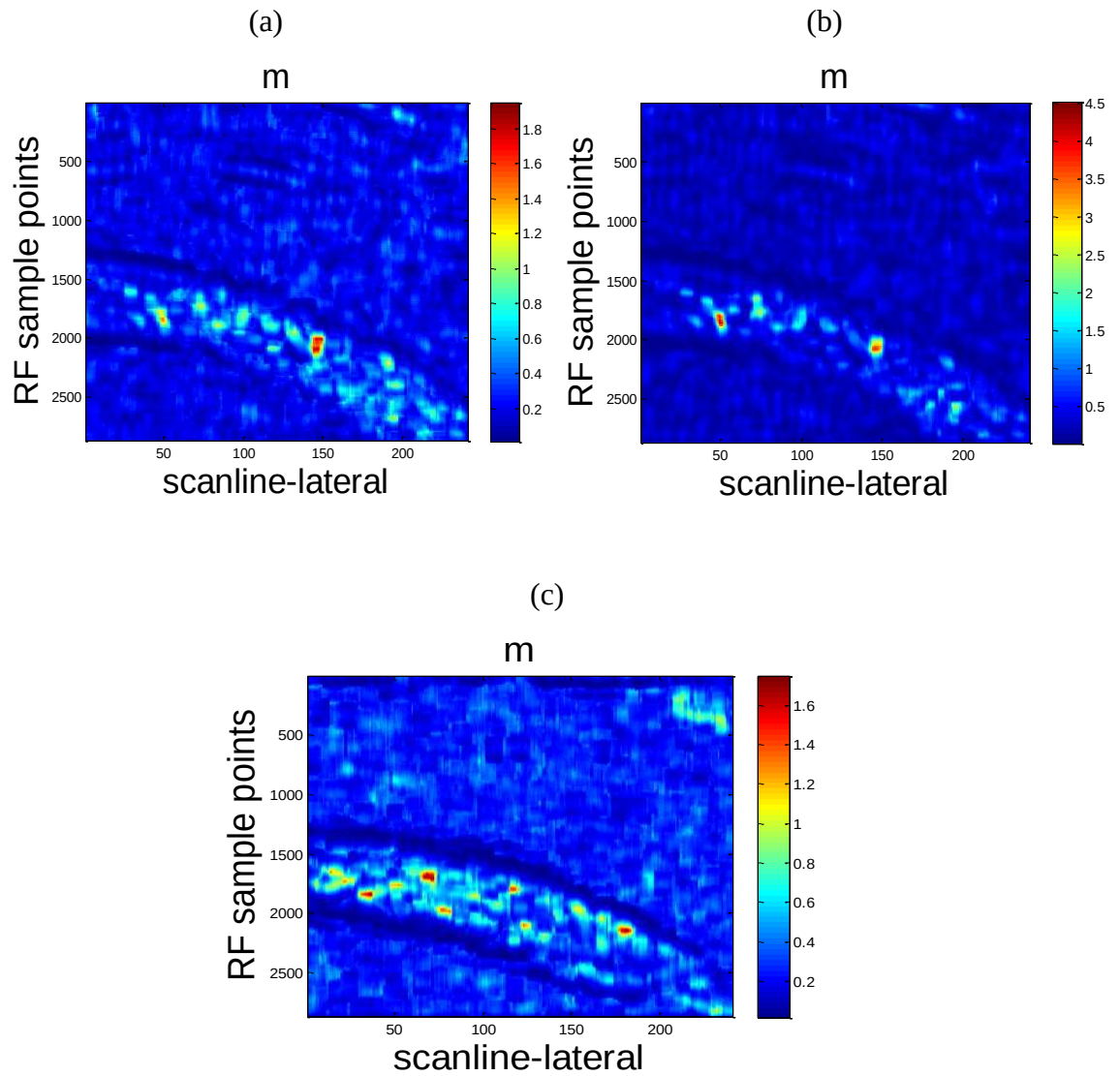


Figure 4.7. Images paramétriques basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami m (m -images) avant compression logarithmique :

- (a) Echos bruts ($\text{CTR}_{\text{dB}}=8.27$),
- (b) Echos filtrés autour de la fréquence fondamentale ($\text{CTR}_{\text{dB}}=9.93$),
- (c) Echos filtrés autour de la fréquence harmonique ($\text{CTR}_{\text{dB}}=10.10$).

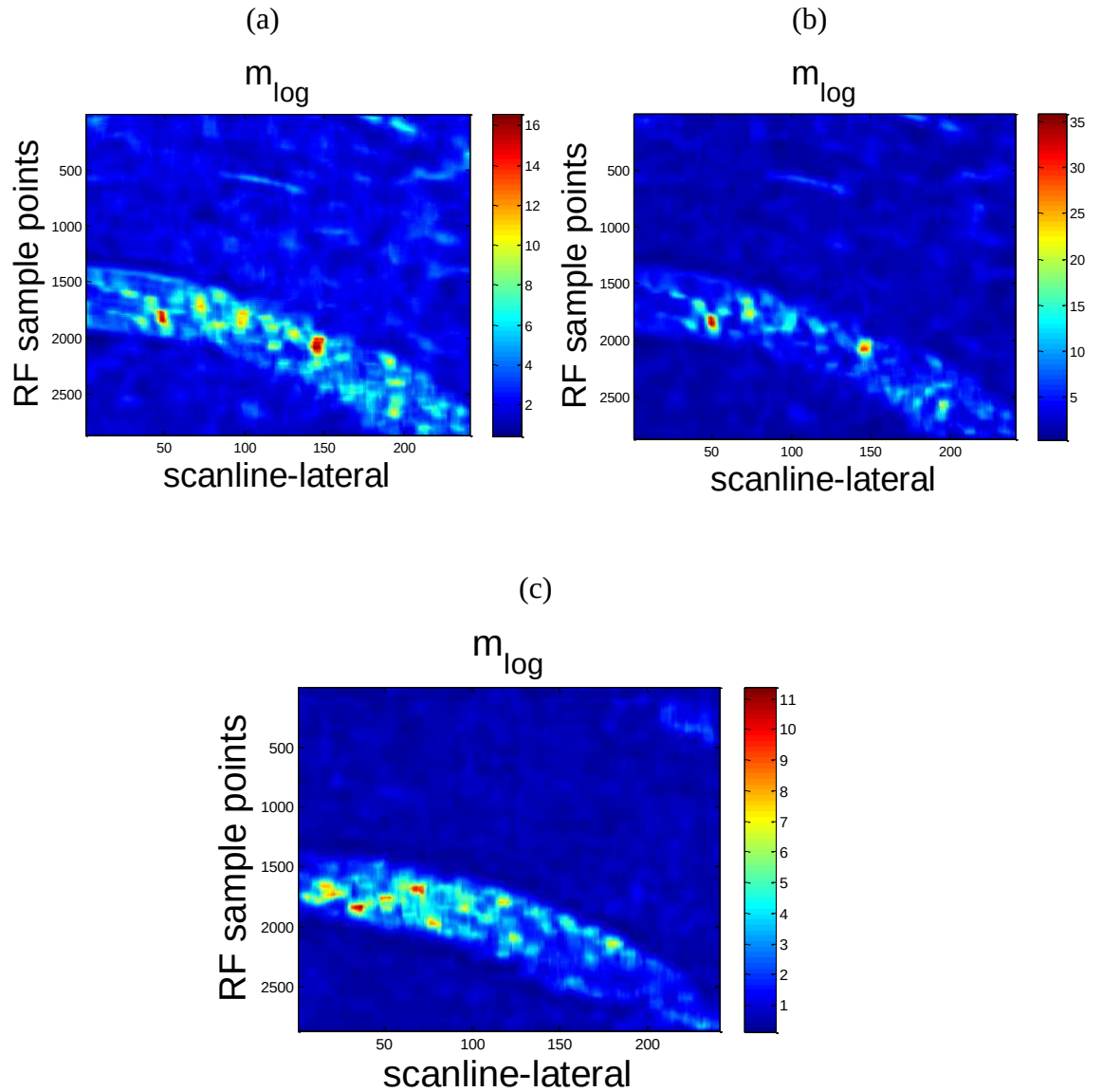


Figure 4.8. Images paramétriques basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami m_{log} (m_{log} -images) après compression logarithmique :

- (a) Echos bruts ($CTR_{dB}=10.24$),
- (b) Echos filtrés autour de la fréquence fondamentale ($CTR_{dB}=14.33$),
- (c) Echos filtrés autour de la fréquence harmonique ($CTR_{dB}=20.45$).

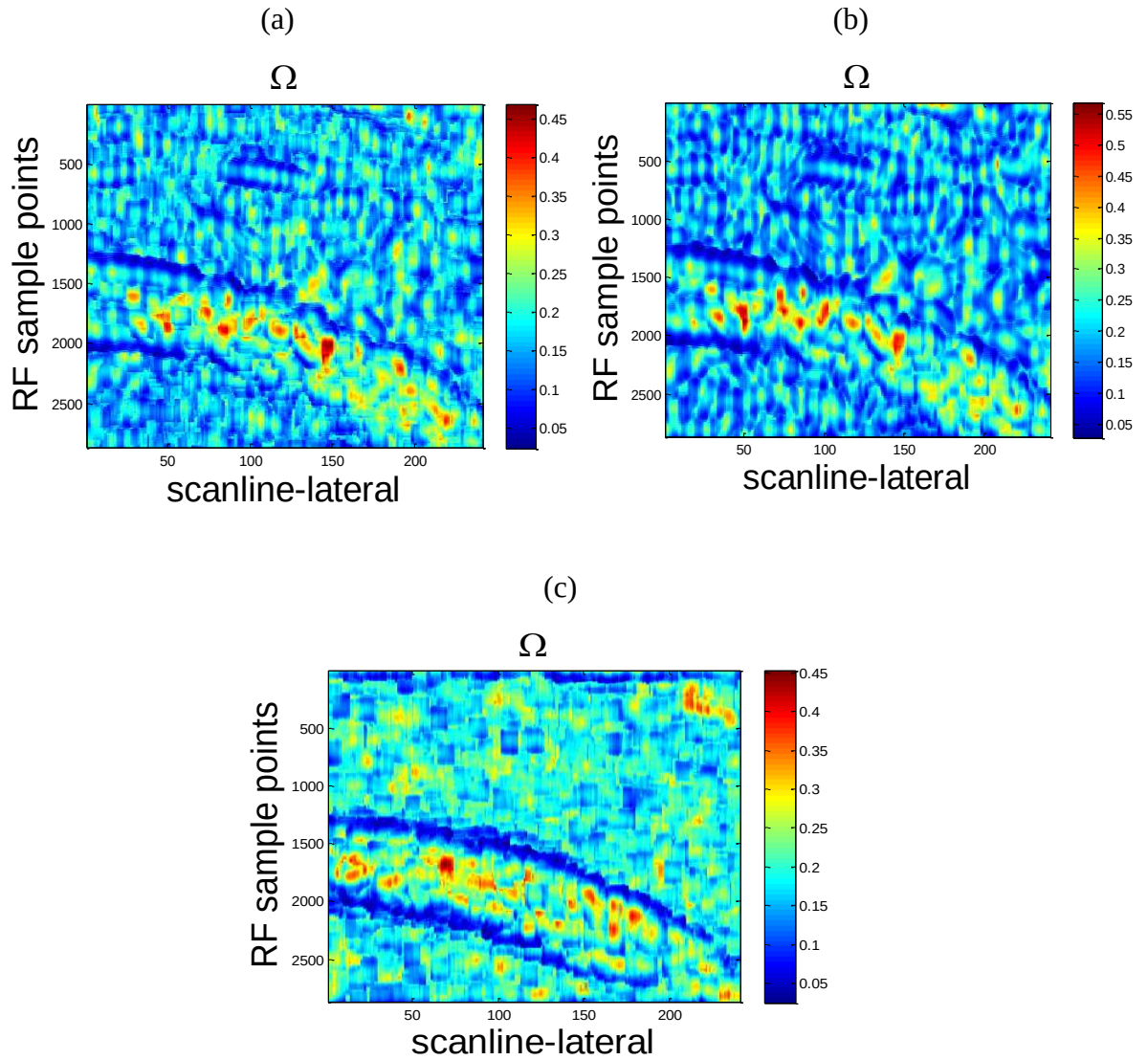


Figure 4.9. Images paramétriques basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami Ω (Ω -images) avant compression logarithmique:

- (a) Echos bruts ($CTR_{dB}=3.46$),
- (b) Echos filtrés autour de la fréquence fondamentale ($CTR_{dB}=3.88$),
- (c) Echos filtrés autour de la fréquence harmonique ($CTR_{dB}=4.74$).

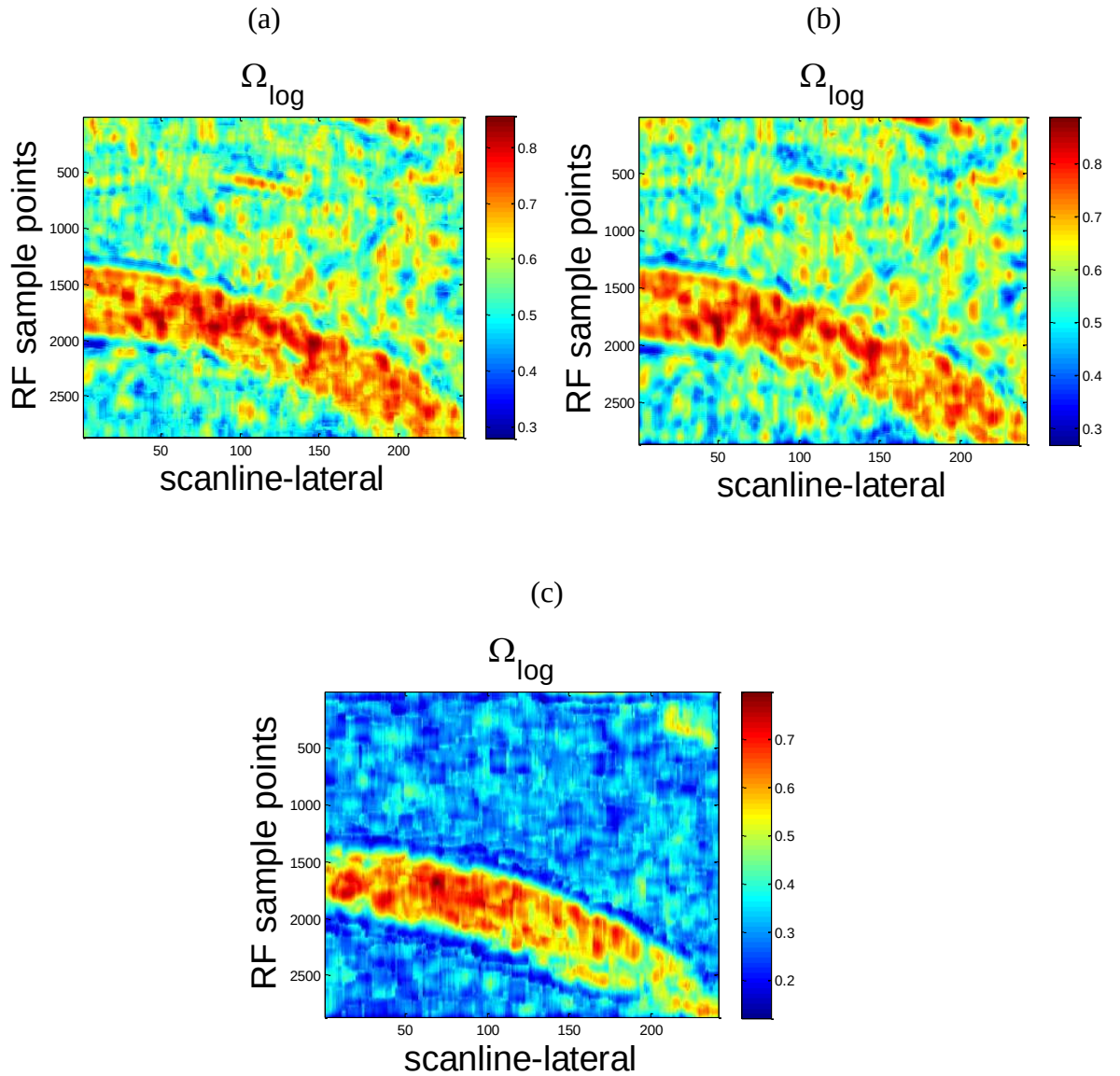


Figure 4.10. Images paramétriques basées sur la distribution spatiale des paramètres de Nakagami Ω_{log} (Ω_{log} -images) après compression logarithmique :

- (a) Echos bruts ($CTR_{dB}=5.92$),
- (b) Echos filtrés autour de la fréquence fondamentale ($CTR_{dB}=6.11$),
- (c) Echos filtrés autour de la fréquence harmonique ($CTR_{dB}=8.84$).

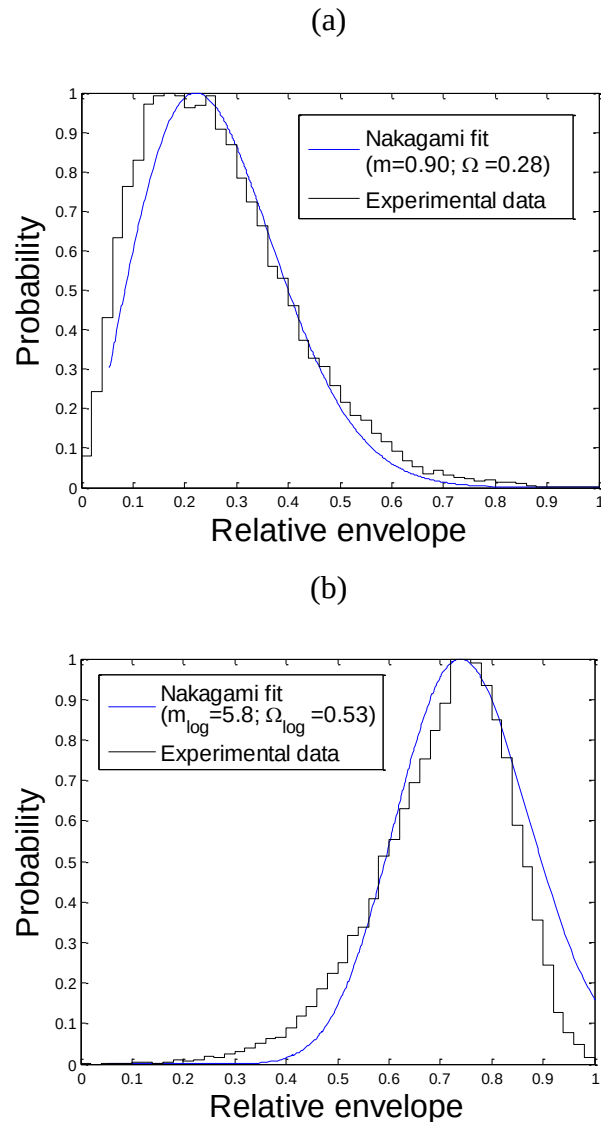


Figure 4.11. Fonction densité de probabilité de l'enveloppe rétrodiffusée par le fantôme biologique:

- (a) Avant compression logarithmique,
- (b) Après compression logarithmique.

Conclusion générale et perspectives

L'exploration des statistiques du modèle de Nakagami sur des échos simulés et expérimentaux montre que ce modèle est un bon outil pour caractériser la diffusion ultrasonore par un tissu biologique.

De plus, cette étude montre que la discrimination entre les microbulles de contraste et les tissus biologiques, qui présente un défi dans l'imagerie de contraste par ultrasons, peut être obtenue à partir d'images paramétriques basées sur les paramètres statistiques de Nakagami (m et Ω), déterminés aussi bien au voisinage de la fréquence fondamentale qu'autour de la fréquence du mode harmonique. Une compression logarithmique qui est utilisée de façon routinière dans les échographes cliniques à ultrasons, a été appliquée pour limiter la dynamique des échos.

Les résultats expérimentaux montrent que la caractérisation des tissus et des microbulles de contraste est beaucoup plus sensible en mode harmonique et lorsqu'on utilise une compression logarithmique, permettant une amélioration importante de la qualité des images paramétriques ainsi qu'une meilleure discrimination tissu-microbulles.

Les images paramétriques de Nakagami peuvent fournir à la fois les statistiques globales et locales des signaux ultrasonores rétrodiffusés. Cela montre que l'image paramétrique a une excellente aptitude à détecter les concentrations des diffuseurs locaux en reflétant le PDF des signaux ultrasonores rétrodiffusés par le tissu et les microbulles. En outre, contrairement aux images B-mode qui sont dépendantes des réglages de l'appareillage et du doigté de l'opérateur, les images paramétriques de Nakagami dépendent uniquement de la distribution statistique des signaux rétrodiffusés localement à l'intérieur du fantôme et elles ne sont pas affectées par l'amplitude du signal ultrasonore rétrodiffusé. Cette propriété permet aux images Nakagami de quantifier les concentrations locales d'éléments diffuseurs (tissus et microbulles) dans le fantôme et d'extraire des informations provenant de régions très faiblement "échogènes", qui peuvent être perdues en imagerie B-mode classique. Ces résultats devraient être très utiles pour améliorer la qualité des images ultrasonores et la détection de contraste en mode non linéaire.

L'imagerie paramétrique a un grand potentiel pour devenir un nouvel outil de diagnostic et peut être facilement combiné avec l'imagerie B-scan classique pour représenter les structures des tissus biologiques. Par exemple, il a été démontré que le paramètre de Nakagami avait la capacité d'aider le balayage en mode B classique pour classer les tumeurs mammaires [Shan 2001(b)]. D'autres recherches consisteront en une validation in

Conclusion générale et perspectives

vivo pour évaluer le potentiel des images paramétriques de Nakagami comme un outil fiable pour les applications cliniques.

Bibliographie

- [Abbo 1999] J.G. Abbott, "Rationale and derivation of MI and TI--a review", *Ultrasound Med Biol*, vol. 25, pp. 431-41, 1999.
- [Ande 1980] A.L. Anderson, L.D. Hampton, "Acoustics of gas bearing sediments 1. Background", *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 67, no 6, pp. 1865-1889, 1980.
- [Bahb 2017] N. Bahbah, A. Novell, A. Bouakaz and H. Djelouah, Linear and nonlinear characterization of microbubbles and tissue using the Nakagami statistical model, *Ultrasonics*, pp. 200–207, 2017.
- [Bamb 1980] J. C. Bamber and R. J. Dickinson, "B-scanning: a computer simulation", *Phys.Med. Biol.*, vol. 25, no. 3, pp. 463-479, 1980.
- [Bamb 1981] J.C. Bamber, C.R. Hill and J.A. King, "Acoustic properties of normal and cancerous human liver—II: Dependence on tissue structure", *Ultrasound in Med. & Biol*, Vol. 7, No. 2, pp.135–144, 1981.
- [Blee 1990] H. J. Bleeker, K. K. Shung, J. L. Barnhart, "Ultrasonic characterization of Albunex - a new contrast agent", *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 87, no. 4, pp. 1792-1797, 1990.
- [Boua 2002] A. Bouakaz, S. Frigstad, F.J. Ten Cate, N. de Jong, "Super harmonic imaging: a new imaging technique for improved contrast detection", *Ultrasound Med Biol*, vol. 28, pp. 59-68, 2002.
- [Bouh 2006] N. Bouhlef, S. Sevestre-Ghalila, and C. Graffigne, "New markov random field model based on nakagami distribution for modeling ultrasound rf envelope", *signal processing conference 14th european*, 2006.
- [Brig 1947] H. B. Briggs, J. B. Jonhson, W. P. Mason, "Properties of liquids at high sound pressure", *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 19, no. 4, pp. 664-677, July 1947.
- [Chat 2003] D. Chatterjee, K. Sarkar, "A Newtonian rheological model for the interface of microbubble contrast agents", *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 29, no. 12, pp. 1749–1757, 2003.
- [Chur 1995] C. C. Church, "The effects of an elastic solid surface layer on the radial pulsations of gas bubbles", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 97, no. 3, pp. 1510, 1995.
- [Coak 1978] W.T. Coakley, L.N. Nyborg, "Cavitation: Dynamics of gas bubbles, applications, in *Ultrasound: Its applications in medicine and biology*", Fry FJ (ed.), Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Company, vol. 3, pp. 77-159, 1978.
- [Coul 1984] F. de Coulon, "Traité d'électricité: Théorie et traitement des signaux", Presses Polytechniques Romandes, 1984.
- [Cout 2007] O. Couture, E. Cherin, and F. S. Foster, "Model for the ultrasound reflection from micro-beads and cells distributed in layers on a uniform surface", *Physics in medicine and biology*, vol. 52, no. 14, pp. 4189–4204, 2007.

- [Cram 1999] M. R. Cramblitt and Kevin J. Parker, "Generation of non-Rayleigh speckle distribution using marked regularity models", IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, USA, vol. 46, no. 4, pp. 867-873, 1999.
- [Dayt 2002] P. A. Dayton, J. S. Allen, and K. W. Ferrara, "The magnitude of radiation force on ultrasound contrast agents", J. Acoust. Soc. Am., vol. 112, no. 5, pt. 1, pp. 2183-2192, 2002.
- [Devi 1959] C. Jr. Devin, "Survey of thermal, radiation, and viscous damping of pulsating air bubbles in water", Journal of the Acoustical Society of America, vol. 31, no. 12, pp. 1654-1667, 1959.
- [Dijk 2004] P.A. Dijkmans, L.J.M. Juffermans, R.J.P. Musters, A. van Wamel, F.J. ten Cate, W. van Gilst, C.A. Visser, N. de Jong, O. Kamp, "Microbubbles and ultrasound: from diagnosis to therapy", Eur J Echocardiography, Vol. 5, No. 4, pp. 245-256, 2004.
- [Doin 2007] A. A. Doinikov, P. A. Dayton, "Maxwell rheological model for lipid-shelled ultrasound microbubble contrast agents", J. Acoust. Soc. Am., vol. 121, no. 6, pp. 3331-3340, 2007.
- [Doin 2009(a)] A. A. Doinikov, J. F. Haac, P. A. Dayton, "Modeling of Nonlinear Viscous Stress in Encapsulating Shells of Lipid-Coated Contrast Agent Microbubbles", Ultrasonics, vol. 49, pp. 269-275, 2009
- [Doin 2009(b)] A. Doinikov, J. F. Haac, and P. A. Dayton, "Resonance frequencies of lipid-shelled microbubbles in the regime of nonlinear oscillations", Ultrasonics, vol. 49, no. 2, pp. 263-268, 2009.
- [Doin 2011] A. A. Doinikov, A. Bouakaz, "Review of Shell Models for Contrast Agent Microbubbles", IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, vol. 58, no. 5, 2011.
- [Doin 2013] A. A. Doinikov, A. Bouakaz, "Modeling of the dynamics of microbubble contrast agents in ultrasonic medicine: survey", Journal of Applied Mechanics and Technical Physics, Vol. 54, No. 6, pp. 867-876, 2013.
- [Dutt 1994] V. Dutt and J.F. Greenleaf, "Ultrasound echo envelope analysis using a homodyned k distribution signal model", Ultrason. Imag., vol. 16, pp. 265-287, 1994.
- [Dutt 1995] V. Dutt and J. Greenleaf, "Speckle analysis using signal to noise ratios based on fractional order moments", Ultrasonic Imaging, vol. 17, pp. 251-268, 1995.
- [Echo 2002] R. Echovist, Schering, Detailed product information, August 2002.
- [Elle 1970] A. I. Eller, "Damping constants of pulsating bubbles", Journal of the Acoustical Society of America, vol. 47, no. 5, part. 2, pp. 1469-1470, 1970.
- [Elle 2003] D.B. Ellegala, H. Leong-Poi, J.E. Carpenter, A.L. Klibanov, S. Kaul, M.E. Shaffrey, J. Sklenar, J.R. Lindner, "Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha (v) beta3", Circulation , vol. 108, no. 3, pp. 336-341, 2003.

- [Fein 2006] S. B. Feinstein, "Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 2, pp. 236–243, 2006.
- [Fell 1984] L. L. Fellingham and F. Graham Sommer, "Ultrasonic characterization of tissue structure in the in vivo human liver and spleen", *IEEE Trans. Sonics Ultrason.*, Vol. SU-31, no. 4, pp. 418 – 428, July 1984.
- [Ferl 2010] J. Ferlay, D. M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher, "Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008", *European journal of cancer*, vol. 46, no. 4, pp. 765–781, 2010.
- [Flynn 1964] H. G. Flynn, "Physics of acoustic cavitation in liquids, *Physical Acoustics*", W. P. Mason, Ed. New York Academic, vol. 1, part. B, pp. 57-172, 1964.
- [Fox 1954] F.E. Fox, K.F. Herzfield, "Gas bubbles with organic skin as cavitation nuclei", *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 26, no. 6, pp. 984-9, 1954.
- [Germ 1973] P. Germain, "Cours de mécanique des milieux continus - Tome 1 : Théorie générale", Masson et cie, Paris, 1973.
- [Ghof 2001] S. Ghofrani, M.R. Jahed Motlagh, and A. Ayatollahi. "An adaptive speckle suppression filter based on nakagami distribution", *IEEE*, 2001.
- [Gill 1997] L. C. Gillman, "First order statistics of pulsed sinusoid backscatter from random media: basic elements of an exact treatment", *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect, Freq., Contr.*, vol. 44, pp. 798 804, 1997.
- [Good 1984] J.W. Goodman, "Statistical properties of laser speckle patterns, J.C. Dainty (Ed.), *Laser Speckle and Related Phenomena*, 2nd Edition", Springer, Vol.9 of Topics in Applied Physics, Berlin. 1984.
- [Gore 1977] J. C. Gore and S. Leeman, "Ultrasonic Backscattering from Human Tissues: A Realistic Model", *Phys. Med. Biol.*, vol. 22, no. 2, pp. 317-326, 1977.
- [Gram 1968] R. Gramiak and P. Shah, "Echocardiography of the aortic root", *Invest. Radiol*, pp. 356-66, 1968.
- [Hami 1998] M. Hamilton, D. Blackstock, "Nonlinear acoustics", Academic Press, 1998.
- [Herr 1941] C. Herring, "Theory of the pulsations of the gas bubble produced by an underwater explosion", NDRC Division 6 Report C4-sr20, 1941.
- [Hoff 2000] L. Hoff, P. C. Sontum, and J. M. Hovem, "Oscillations of polymeric microbubbles: effect of the encapsulating shell", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 107, no. 4, pp. 2272–80, 2000.
- [Houg 1963] G. Houghton, "Theory of bubble pulsation and cavitation", *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 35, no. 9, pp. 1387-1393, 1963.

- [Jake 1976] E. Jakeman and P. N. Pusey, "A model for non-rayleigh sea echo", IEEE Trans. On antennas and Prop., vol. 24, no. 6, pp. 806–814, 1976.
- [Jake 1980] E. Jakeman, "On the statistics of k-distributed noise", J.Phys.A :Math.Gen, vol. 13 , pp. 31-48, 1980.
- [Jake 1987] E. Jakeman and R.J.A. Tough, "Generalized k-distribution: a statistical model for weak scattering", J. of Opt. Soc. Am., vol. 13, no.9, pp.1764–1771, 1987.
- [Jens 1992] J. Jensen and N. Svendsen, "Calculation of pressure fields from arbitrarily shaped, apodized, and excited ultrasound transducer", IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, vol. 39, pp. 262-267, 1992.
- [Jens 1996] Jensen J. A, "FIELD: A program for simulating ultrasound systems", Medical & Biological Engineering & Computing, vol. 34, pp. 351-353, 1996.
- [Jens 1997] J. Jensen and P. Munk, "Computer phantoms for simulating ultrasound b mode and cfm images. In Boston, Massachusetts", 3rd Acoustical Imaging Symposium, vol. 23, pp. 75-80, USA, 1997.
- [Jens 2007] J.A.Jensen, "Medical ultrasound Imaging", Biophysics and Molecular Biology, pp. 153 – 165, 2007.
- [Jens 2010] Jensen J. A, "User's guide for the Field II program", Technical university of Denmark, DK-2800, Lyngby, Denmark, 2010.
- [Jong 1992] N. de Jong, L. Hoff, T. Skotland, N. Bom, "Absorption and scatter of encapsulated gas filled microspheres: theoretical considerations and some measurements", Ultrasonics, vol. 30, no. 2, pp. 95-103, 1992.
- [Jong 1993] N. de Jong, L. Hoff, "Ultrasound scattering properties of Albunex microspheres", Ultrasonics, vol. 31, no. 3, pp. 175-181, 1993.
- [Jong 1994] N. de Jong, R. Cornet, C.T. Lancee, "Higher harmonics of vibrating gas filled microspheres. Part one: Simulations", Ultrasonics, vol. 32, pp. 447-453, 1994.
- [Jong 2000] N. de Jong, P.J. Frinking, A. Bouakaz, F.J. Ten Cate, "Detection procedures of ultrasound contrast agents", Ultrasonics, vol. 38, pp. 87-92, 2000.
- [Jong 2002(a)] N. de Jong, A. Bouakaz, F.J. Ten Cate, "Contrast harmonic imaging", Ultrasonics, vol. 40, pp. 567-573, 2002.
- [Jong 2002(b)] N. de Jong, A. Bouakaz, and P. Frinking, "Basic acoustic properties of microbubbles", Echocardiography, vol. 19, no. 3, pp. 229–240, 2002.
- [Jong 2002(c)] N. de Jong, "Mechanical Index", European Journal of Echocardiography, pp.73-74, 2002.
- [Jong 2007] N. de Jong, M. Emmer, C. T. Chin, A. Bouakaz, F. Mastik, D. Lohse, and M. Versluis, "Compression-only" behavior of phospholipid-coated contrast bubbles", Ultrasound Med. Biol., vol. 33, no. 4, pp. 653–656, 2007.

- [Kell 1956] Keller J. B., Kolodner I. I., “Damping of underwater explosion bubble oscillations”, *Journal of applied physics*, vol. 27, no. 10, pp. 1152-1161, 1956.
- [Kell 1980] J. B. Keller and M. Miksis, “Bubble oscillations of large amplitude”, *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 68, no. 2, pp. 628, 1980.
- [Kell 1989] M. W. Keller, Glasheen W, Kaul S, “Albunex: a safe and effective commercially produced agent for myocardial contrast echocardiography”, *J Am Soc Echocardiogr*, vol.2, 48-52, 1989.
- [Kola 2004] R. Kolar, R. Jirik, and J. Jan, “Estimator Comparison of the Nakagami-m Parameter and its Application in Echocardiography”, *Radioengineering*, vol. 13, no. 1, pp. 8–12, 2004.
- [Kola 2012] R. Kolar, R. Jirik, V. Harabis, “Nakagami model of scattering in ultrasound contrast media”, *IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings*, pp. 410-412, 2012.
- [Land 1971] L. Landau, E. Lifchitz, “Physique théorique. Tome VI : Mécanique des fluides“, Editions Mir, Moscou, 1971.
- [Land 1986] D. Landau and E. M. Lifshitz, “Theory of Elasticity”, Oxford, UK: Pergamon, 1986.
- [Last 1981] G. J. Lastman, R. A., Wentzell, “Comparison of five models of spherical bubble response in an inviscid compressible liquid”, *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 69, no. 3, pp. 638-642, 1981.
- [Laug 1984] P. Laugier, G. Berger, J. Perrin, “Diffusion des ultrasons dans les tissus biologiques“, *Acta Electronica*, vol. 26, pp. 81 – 93, 1984.
- [Laut 1976] W. Lauterborn, “Numerical investigation of nonlinear oscillations of gas bubbles in liquids”, *Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 59, no. 2, pp. 283–293, 1976.
- [Leig 1994] T. G. Leighton, “The Acoustic Bubble”, London: Academic, 1994.
- [Lloy 2010] D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown, M. Carnethon, S. Dai, G. De Simone, T. B. Ferguson, E. Ford, K. Furie, C. Gillespie, A. Go, K. Greenlund, N. Haase, S. Hailpern, P. M. Ho, V. Howard, B. Kissela, S. Kittner, D. Lackland, L. Lisabeth, A. Marelli, M. M. McDermott, J. Meigs, D. Mozaffarian, M. Mussolino, G. Nichol, V. L. Roger, W. Rosamond, R. Sacco, P. Sorlie, R. Stafford, T. Thom, S. Wasserthiel-Smoller, N. D. Wong, and J. Wylie-Rosett, “Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association”, *Circulation*, vol. 121, no. 7, pp. e46–e215, 2010.
- [Luri 1990] A. I. Lurie, “Nonlinear Theory of Elasticity”, New York, NY: Elsevier, 1990.
- [Ma 2016] H. Y. Ma, Y. H. Lin, C. Y. Wang, C. N. Chen, M. C. Ho, P. H. Tsui, “Ultrasound window-modulated compounding Nakagami imaging: Resolution improvement and computational acceleration for liver characterization,Ultrasonics”, vol. 70, pp. 18–28, 2016.

Bibliographie

- [Marm 2005] P. Marmottant, S. Van Der Meer, M. Emmer, M Versluis, “A model for large amplitude oscillations of coated bubbles accounting for buckling and rupture”, *J Acoust Soc Am*, vol. 118, pp. 3499-3505, 2005.
- [Mars 2007] J. N. Marsh, K. C. Partlow, D. R. Abendschein, M. J. Scott, M. Gregory, and S. A. Wickline, “Molecular imaging with targeted perfluorocarbon nanoparticles: Quantification of the concentration dependence of contrast enhancement for binding to sparse cellular epitopes”, *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 33, no. 6, pp. 950–958, 2007.
- [Medw 1977] H. Medwin, “Counting bubbles acoustically: a review”, *Ultrasonics*, vol. 15, no. 1, pp. 7-13, 1977.
- [Meer 2007] S.M. van der Meer, B. Dollet, M. M. Voormolen, C. T. Chin, A. Bouakaz, N. de Jong, M. Versluis, and D. Lohse, “Microbubble spectroscopy of ultrasound contrast agents”, *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 121, no. 1, pp. 648–656, 2007.
- [Mill 2004] A.P. Miller, N.C. Nanda, “Contrast echocardiography: new agents”, *Ultrasound Med Biol*, vol.30, pp.425-434, 2004.
- [Minn 1933] M. Minnaert, “On musical air bubbles and the sound of running water”, *Phil. Mag*, vol.16, pp.235-269, 1933.
- [Moon 1940] M. Mooney, “A theory for large elastic deformation”, *J. Appl. Phys.*, vol. 11, no. 9, pp. 582–597, 1940.
- [Morg 2000] K. E. Morgan, J. S. Allen, P. A. Dayton, J. E. Chomas, A. L. Klibanov, and K. W. Ferrara, “Experimental and theoretical evaluation of microbubble behavior: effect of transmitted phase and bubble size”, *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 47, no. 6, pp. 1494–509, 2000.
- [Mors 1968] P. M. Morse and K. U. Ingard, “Theoretical Acoustics”, McGraw-Hill, New York, 1968.
- [Naka 1960] M. Nakagami, “The m distribution- A general formula of intensity distribution signal in rapid fading”, in *Statistical Methods on Radio Wave Propagation*, 1960.
- [Nara 1994] V.M. Narayanan, P.M. Shankar, J.M. Reid, “Non-Rayleigh statistics of ultrasonic backscattered signals”, *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.*, vol. 41, no. 6, pp. 845-852, 1994.
- [Negi 2010] Y. Negishi, D. Omata, H. Iijima, Y. Takabayashi, K. Suzuki, Y. Endo, R. Suzuki, K. Maruyama, M. Nomizu, Y. Aramaki, “Enhanced laminin-derived peptide AG73-mediated liposomal gene transfer by bubble liposomes and ultrasound”, *Mol Pharm*, vol. 7, pp. 217-226, 2010.
- [Nolt 1950] B.E. Noltingk, E.A. Neppiras, “Cavitation produced by ultrasonics”, *Proc. Phys. Soc. B*, vol. 63, pp. 674-85, 1950.

- [Nove 2011] A. Novell, "Imagerie de contraste ultrasonore avec transducteurs capacitifs micro-usinés", Thèse de doctorat, Université François - Rabelais, Tours (France), 2011.
- [Nove 2013] A. Novell, J.M. Escoffre, A. Bouakaz, "Ultrasound Contrast Imaging in Cancer –Technical Aspects and Prospects", *Current Molecular Imaging*, vol. 25, no. 1, pp. 77-88(12), 2013.
- [Opti 2003] OptisonTM, "Amersham Health, Documentation technique ", June 2003.
- [Over 2008] M. Overvelde, V. Garbin, B. Dollet, N. de Jong, D. Lohse, and M. Versluis, "Nonlinear shell dynamics near the resonance frequency of ultrasound contrast agents", *IEEE Ultrasonics Symposium*, 2008.
- [Over 2010] M. Overvelde, V. Garbin, J. Sijl, B. Dollet, N. de Jong, D. Lohse, and M. Versluis, "Nonlinear shell behavior of phospholipid-coated microbubbles", *Ultrasound in medicine & biology*, vol. 36, no. 12, pp. 2080–2092, 2010.
- [Ples 1949] M. S. Plesset, "The dynamics of cavitation bubbles", *Journal of Applied Mechanics*, vol. 16, pp. 277–282, 1949.
- [Pori 1952] H. Poritsky, "The collapse or growth of a spherical bubble or cavity in a viscous fluid", *Proceedings of the First U. S. National Congress on Applied Mechanics*, pp. 813-821, 1952.
- [Pros 1986] A. Prosperetti, A. Lezzi, "Bubble dynamics in a compressible liquid. Part 1. First order theory", *Journal of Fluid Mechanics*, vol. 168, pp. 457-478, 1986.
- [Pros 1987] A. Prosperetti, "The equation of bubble dynamics in a compressible liquid", *Physics of Fluids*, vol. 30, no. 11, pp. 3626-3628, 1987.
- [Raju 2002] B.I. Raju, M.A. Srinivasan, "Statistics of envelope of high-frequency ultrasonic backscatter from human skin in vivo", *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.*, vol. 49, no. 7, pp. 871– 882, 2002.
- [Rayl 1917] L. Rayleigh, "On the pressure developed in a liquid during the collapse of a spherical cavity", *Phil Mag*, vol. 34, no. 200, pp. 94–98, 1917.
- [Reid 1998] J.M. Reid, F. Forsberg, E.J. Halpern, C.W. Piccoli, R. C Molthen, "Comparisons of the Rayleigh and k-distribution models using in vivo breast and liver tissue", *Ultrasound Med. Biol.*, pp. 93-100, 1998.
- [Robi 1956] R. B. Robinson., R. H. Buchanan, "Undamped free pulsations of an ideal bubble", *Proceedings of the Physical Society, Section B*, vol. 69, no. 9, pp. 893-900, 1956.
- [Sark 2005] K. Sarkar, W. T. Shi, D. Chatterjee, F. Forsberg, "Characterization of ultrasound contrast microbubbles using in vitro experiments and viscous and viscoelastic interface models for encapsulation", *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 118, no. 1, pp. 539–550, 2005.

- [Schn 1995] M. Schneider, M. Ardit, M.B. Barrau, J. Brochot, A. Broillet, R. Ventrone, F. Yan, “BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride- filled microbubbles“, *Invest Radiol*, vol.30, pp.451-7, 1995.
- [Schr 1993] B.A. Schrope, V.L. Newhouse, “Second harmonic ultrasonic blood perfusion measurement“, *Ultrasound Med Biol*, vol. 19, pp.567-579, 1993.
- [Shan 1995] P.M. Shankar. “A model for ultrasonic scattering from tissues based on the k distribution”. *Phys. Med. Biol.*, 40:1633–1649, 1995.
- [Shan 2000(a)] P. M. Shanker. “A general statistical model for ultrasonic backscattering from tissues“, *IEEE, Trans. On Ultrasonics, Ferro. And Frequency Control*, vol. 47, no.3, pp.727–736, 2000.
- [Shan 2000(b)] P.M. Shankar, V.A. Dumane, J. M. Reid, V. Genis, F. Forsberg, C.W. Piccoli, and B.B Goldberg, “Use of the K-distribution for classification of breast masses“, *Ultra. Med. Biol.*, vol. 26, no. 9, pp. 1503-1510, 2000.
- [Shan 2001(a)] P.M. Shankar, “Ultrasonic tissue characterizing using a generalized Nakagami model“, *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.*, vol. 48, no. 6, pp. 1716 –1720, 2001.
- [Shan 2001(b)] P.M. Shankar, V.A. Dumane, J.M. Reid, V. Genis, F. Forsberg, C.W. Piccoli, and B.B. Goldberg, “Classification of ultrasonic B-mode images of breast masses using Nakagami distribution“, *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr.*, vol. 48, no. 2, pp. 569 –580, 2001.
- [Shan 2003] P.M. Shankar, “A compound scattering pdf for the ultrasonic echo envelope and its relationship to K and Nakagami distribution“, *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr. Freq. Control.*, vol. 50, no. 3, pp.339 –343, 2003.
- [Shun 1982] K. K. Shung, “On the ultrasound scattering from blood as a function of hematocrit“, *IEEE Trans. Sonics Ultrasonics*, vol. SU-29, no. 6, pp.327-331, 1982.
- [Shun 1986] K. K. Shung, D. Y. Fei, and J. O. Ballard, “Further studies on ultrasonic properties of blood clots“, *Journal of clinical ultrasound : JCU*, vol. 14, no. 4, pp. 269–275, 1986.
- [Sijl 2010] J. Sijl, B. Dollet, M. Overvelde, V. Garbin, T. Rozendal, N. de Jong, D. Lohse, and M. Versluis, “Subharmonic behavior of phospholipid-coated ultrasound contrast agent microbubbles“, *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 128, no. 5, pp. 3239–3252, 2010.
- [Skal 1973] R. Skalak, A. Tozeren, R. P. Zarda, and S. Chien, “Strain energy function of red blood cell membranes“, *Biophys. J.*, vol. 13, no. 3, pp. 245–264, 1973.
- [Smit 1935] F. D. Smith, “On the destructive mechanical effects of the gas-bubbles liberated by the passage of intense sound through a liquid“, *Philosophical Magazine*, vol. 19, pp. 1147-1151, 1935.

Bibliographie

- [Sono 2004] Sonovue, Bracco International, Documentation technique, September 2004.
- [Step 1971] P. R. Stephanishen, "Transient radiation from pistons in an infinite planar bae", J.Acoust. Soc. Am, vol. 49, pp. 1629- 1638, 1971.
- [Sun 2005] Y. Sun, D. E. Kruse, P. A. Dayton, and K. W. Ferrara, "Highfrequency dynamics of ultrasound contrast agents", IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control, vol. 52, no. 11, pp. 1981–1991, 2005.
- [Szab 2004] T.L. Szabo, "Diagnostic ultrasound imaging: Inside out", MA: Elsevier Academic Press, Burlington, 2004.
- [Tran 2007] F. Tranquart, J.M Correas, A. Bouakaz, «"Échographies de contraste : Méthodologies et applications cliniques", Springer- Verlag, France, 2007
- [Tril 1952] L. Trilling, "The collapse and rebound of a gas bubble", Journal of Applied Physics, vol. 23, no. 1, pp. 14-17, 1952.
- [Tsui 2004] P.H. Tsui, and S.H. Wang, "The effect of the transducer characteristics on the estimation of Nakagami parameter as a function of scatterer concentration", Ultrasound Med. Biol., pp. 1345–1353, 2004.
- [Tsui 2006] P.H. Tsui , C.C. Huang, and S.H. Wang, "Use of Nakagami distribution and logarithmic compression in ultrasonic tissue characterization", J. Med. Biol. Eng., vol. 26, no. 2, pp. 69-73, 2006.
- [Tsui 2007] P.H. Tsui, C.C. Huang, "Imaging local scatterer concentrations by the Nakagami statistical model", Ultrasound Med. Bio., vol. 33, no. 4, pp. 608-619, 2007.
- [Tuph 1969] G.E. Tupholme, "Generation of acoustic pulses by baed plan pistons", Mathematika, vol. 16, pp. 209- 224, 1969.
- [Tuth 1988] T. A. Tuthill, R. H. Sperry, and K. J. Parker, "Deviation from rayleigh statistics in ultrasonic speckle", Ultrason Imaging, vol. 10, pp. 81–89, 1988.
- [Voku 1986] K. Vokurka, "Comparison of Rayleigh's, Herring's, and Gilmore's models of gas bubbles", Acustica, vol. 59, no. 3, pp. 214-219, 1986.
- [Wagn 1983] R.F. Wagner, S. W. Smith, J. M. Sandrik, and H. Lopez, "Statistics of speckle in ultrasound b-scans", IEEE Trans. Sonics Ultrason, vo. 30, no.3, pp. 156–163, 1983.
- [Wagn 1986] R.F. Wagner, S.W. Smith, J.M. Sandrik, and H. Lopez, "Statistics of speckle in ultrasound B-Scans", IEEE Trans. Sonics Ultrason., vol. 30, no. 3, pp. 156-163, 1986.
- [Wagn 1987] R.F. Wagner, M.F. Insana, and D.G. Brown, "Statistical properties of radio frequency and envelope detected signals with applications to medical ultrasound", J. opt. Soc. Amer.A., vol.4, pp. 910–922, 1987.
- [Wang 1997] S. H. Wang and K. K. Shung, "An approach for measuring ultrasonic backscattering from biological tissues with focused transducers", IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 44, no. 7, pp. 549-554, 1997.

Bibliographie

- [Wang 2001] S. H. Wang and K. K. Shung, "In vivo measurements of ultrasonic backscattering in blood", *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq.*, vol. 48, no. 2, pp.425-431, 2001.
- [Wild 1946] R. Wildt, "Acoustic theory of bubbles", US Navy, Tech Rep, 1946.
- [Wils 2010] S.R. Wilson, P.N. Burns, "Microbubble-enhanced US in body imaging: what role?", *Radiology*, vol. 257, no. 1, pp. 24-39, 2010.
- [Yuan 1986] Y. W. Yuan and K. K. Shung, "The effect of focusing on ultrasonic backscatter measurements", *Ultrason. Imaging*, vol. 8, no. 2, pp. 121-130, 1986.