

Titre: Adaptation de l'angiographie myocardique par microscopie de localisation pour son utilisation chez l'humain
Title: localisation pour son utilisation chez l'humain

Auteur: Michael Mougharbel
Author:

Date: 2023

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Mougharbel, M. (2023). Adaptation de l'angiographie myocardique par microscopie de localisation pour son utilisation chez l'humain [Mémoire de maîtrise, Polytechnique Montréal]. PolyPublie.
Citation: <https://publications.polymtl.ca/57094/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/57094/>
PolyPublie URL:

Directeurs de recherche: Jean Provost
Advisors:

Programme: Génie biomédical
Program:

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

Affiliée à l'Université de Montréal

**Adaptation de l'angiographie myocardique par microscopie de localisation
pour son utilisation chez l'humain**

MICHAEL MOUGHARBEL

Institut de génie biomédical

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

Génie biomédical

Décembre 2023

POLYTECHNIQUE MONTRÉAL

affiliée à l'Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

Adaptation de l'angiographie myocardique par microscopie de localisation pour son utilisation chez l'humain

présenté par **Michael MOUGHARBEL**

en vue de l'obtention du diplôme de *Maîtrise ès sciences appliquées*

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

Delphine PÉRIÉ-CURNIER, présidente

Jean PROVOST, membre et directeur de recherche

Farida CHERIET, membre

DÉDICACE

À ma famille.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, Jean Provost, de m'avoir accompagné tout le long de ma maîtrise. Sa disponibilité et les conversations qu'on a pu avoir m'ont permis non seulement de mieux comprendre et guider mon projet de recherche mais aussi de me faire évoluer sur le plan personnel.

Je voudrais aussi remercier Jonathan avec qui m'a aussi encadré durant ces deux années et qui a pris le temps de m'aider et m'épauler tout le long du projet.

Je voudrais remercier tous les autres membres du laboratoire pour l'ambiance d'entraide et de bonne humeur présente en tout temps.

Finalement je voudrais remercier mes parents et ma sœur pour leur soutien moral et leur support infailible durant toute mon aventure.

RÉSUMÉ

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans le monde. Parmi ces maladies se trouvent les cardiopathies coronariennes qui touchent spécifiquement les vaisseaux acheminant le sang vers le myocarde, rendant l'apport en oxygène aux cellules cardiaques insuffisant. Ainsi, le diagnostic des cardiopathies coronariennes vise à identifier les artères coronaires obstruées, souvent par angiographie par rayon X. Cependant, la sténose observée au niveau des artères coronaires par angiographie ne corrèle pas forcément avec une perfusion sanguine insuffisante du myocarde. Cela pourrait conduire à des traitements ou chirurgies inadéquates. Récemment, il a été déterminé que la microvascularisation coronarienne joue un rôle important par rapport au développement des cardiopathies coronarienne. Ainsi, l'étude de l'état du réseau microvasculaire pour évaluer la condition du patient serait d'intérêt pour améliorer le diagnostic et le pronostic des cardiopathies coronarienne.

Dans ce contexte, une nouvelle méthode appelée angiographie par microscopie de localisation ultrasonore a été développée et a montré, pour la toute première fois, la faisabilité de l'imagerie super résolue des vaisseaux intra myocardiques (c.-à-d. à l'intérieur de la paroi du cœur) chez le petit animal. Cette méthode se base sur des agents de contraste ultrasonore sous forme de microbulles qui sont injectées dans le sang et sont ensuite détectées individuellement pour surpasser la limite de diffraction et cartographier des vaisseaux de l'ordre de quelques microns. Cette technique non invasive basée sur les ultrasons, une modalité non ionisante et à faible coût, serait idéale pour une utilisation en clinique. Cependant son adaptation comporte un défi majeur : le changement d'échelle. En effet, l'humain possède un cœur bien plus grand qui oblige à faire des compromis sur les paramètres utilisés en imagerie ultrasonore pour augmenter la profondeur d'acquisition et le champ de vision souvent au détriment du contraste et de la résolution du système d'imagerie.

Ainsi, dans ce mémoire, nous explorons la possibilité d'adapter l'angiographie par microscopie de localisation ultrasonore afin qu'elle puisse être translatée chez l'humain. Pour ce faire, nous utilisons la technique d'imagerie harmonique. Cette technique, déjà bien établie en échocardiographie clinique, permet d'augmenter la résolution et le contraste de l'image tout en

maintenant une profondeur d'acquisition raisonnable pour l'imagerie du cœur humain. Spécifiquement, l'imagerie harmonique a été appliquée à deux étapes essentielles de l'angiographie par microscopie de localisation : La détection et le suivi de microbulles d'une part et la correction du mouvement d'autre part.

Pour la localisation et le suivi, des expériences *in vitro* ont été conduites sur deux modèles de fantômes différents ont démontré que l'utilisation de l'imagerie harmonique permettait d'augmenter le nombre de détections de microbulles. Pour la correction de mouvement, des expériences *in vitro* et *in vivo* sur des volontaires humains ont montrés que l'imagerie harmonique pouvait être combinée avec des algorithmes de correction de mouvement afin de générer des images à très haut contraste. Finalement, une étude clinique dans laquelle des agents de contraste ont été injectés sur des volontaires a été entamé et montre des résultats prometteurs quant à la translation de la méthode en clinique.

À terme, on espère que les résultats présentés dans cette maîtrise permettront d'ouvrir la voie au développement d'un nouvel outil qui sera conçu pour mieux comprendre les conditions liées à la microvascularisation coronarienne chez l'humain.

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the world's leading cause of death. Among these diseases are coronary heart disease, which specifically affects the vessels carrying blood to the myocardium, making the oxygen supply to heart cells insufficient. The diagnosis of coronary heart disease is therefore based on the identification of blocked coronary arteries, often by X-ray angiography. However, angiographic stenosis of the coronary arteries does not necessarily correlate with inadequate myocardial perfusion. This could lead to inappropriate treatment or surgery. Recently, it has been determined that coronary microvascularization plays an important role in the development of coronary heart disease. Thus, studying the state of the microvascular network to assess the patient's condition would be of interest to improve the diagnosis and prognosis of coronary heart disease.

In this context, a new method called myocardial ultrasound localisation angiography has been developed and has demonstrated, for the first time ever, the feasibility of super-resolved imaging of intra myocardial vessels (i.e. inside the heart wall) in small animals. The method is based on ultrasound contrast agents in the form of microbubbles, which are injected into the bloodstream and then detected individually to overcome the diffraction limit and map vessels of the order of a few microns. This non-invasive technique based on ultrasound, a low-cost, non-ionizing modality, would be ideal for clinical use. However, adapting it to clinical use poses a major challenge: scaling up. Indeed, the human heart is much larger, forcing compromises on the parameters used in ultrasound imaging to increase acquisition depth and field of view, often to the detriment of the imaging system's contrast and resolution.

Thus, in this master's thesis, we explore the possibility of adapting ultrasonic localization microscopy angiography so that it can be translated in humans. To this end, we use the harmonic imaging technique. This technique, already well-established in clinical echocardiography, increases image resolution and contrast while maintaining a reasonable acquisition depth for imaging the human heart. Specifically, harmonic imaging has been applied to two essential steps in angiography using localization microscopy: microbubble detection and tracking on the one hand, and motion correction on the other.

For localization and tracking, *in vitro* experiments on two different phantom models demonstrated that the use of harmonic imaging increased the number of microbubble detections.

For motion correction, *in vitro* and *in vivo* experiments on human volunteers showed that harmonic imaging could be combined with motion correction algorithms to generate very high contrast images. Finally, a clinical study in which contrast agents were injected into volunteers has been initiated and is showing promising results regarding the use of the method in clinic.

Ultimately, it is hoped that the results presented in this master's thesis will pave the way for the development of a new tool designed to better understand the conditions associated with coronary microvascularization in humans.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	III
REMERCIEMENTS.....	IV
RÉSUMÉ.....	V
ABSTRACT	VII
TABLE DES MATIÈRES	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XV
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
1.1 Problématique et objectifs.....	2
CHAPITRE 2 CADRE THÉORIQUE ET REVUE DE LITTÉRATURE.....	3
2.1 Cardiopathie coronarienne	3
2.1.1 Généralité sur le système circulatoire.	3
2.1.2 Physiopathologie de la maladie coronarienne.....	5
2.1.3 Techniques de diagnostic actuelles	9
2.2 Imagerie ultrasonore.....	11
2.2.1 Principe physique	11
2.2.2 Résolution spatiale et temporelle en ultrasons	14
2.2.3 Transmission et réception pour la formation d’image	18
2.3 Angiographie par microscopie de localisation ultrasonore.....	24
2.3.1 Histoire et principe de la microscopie de localisation ultrasonore.....	24
2.3.2 Étapes de la microscopie de localisation ultrasonore.....	26
CHAPITRE 3 MÉTHODE	31
3.1 Calibration de la sonde	31

3.2	Méthode liée au sous-objectif 1 : Utiliser l'imagerie harmonique afin d'évaluer son effet sur la détection des microbulles	33
3.3	Méthode liée au sous-objectif 2 : Développer un algorithme de correction de mouvement adapté l'imagerie harmonique	36
3.4	Méthode liée au sous-objectif 3 : Valider l'AMLU chez l'humain dans le contexte d'une étude clinique	39
3.4.1	Séquences ultrasonores	39
3.4.2	Injections de microbulles	40
3.4.3	Coupes standards explorées	40
3.4.4	Reconstruction des images	41
CHAPITRE 4 ARTICLE 1: A UNIFIED FRAMEWORK COMBINING COHERENT COMPOUNDING, HARMONIC IMAGING AND ANGULAR COHERENCE FOR SIMULTANEOUS HIGH-QUALITY B-MODE AND TISSUE DOPPLER IN ULTRAFAST ECHOCARDIOGRAPHY		42
4.1	Abstract	42
4.2	Introduction	42
4.3	Theoretical Background	44
4.3.1	Adverse effect of motion in diverging wave imaging	44
4.3.2	Motion compensation	46
4.3.3	Harmonic Imaging	47
4.3.4	Angular coherence	48
4.4	Methods	48
4.4.1	Imaging sequences	48
4.4.2	Beamforming and post-processing	50
4.5	Experiments	52
4.5.1	<i>In Vitro</i>	52
4.5.2	<i>In Vivo</i>	53
4.6	Results	54
4.6.1	<i>In Vitro</i> results	54
4.6.2	<i>In Vivo</i> results	58
4.7	Discussion	62

4.8	Conclusion.....	64
4.9	Appendix A	65
CHAPITRE 5 RESULTATS COMPLÉMENTAIRES NON LIÉS À L'ARTICLE 1		66
5.1	Résultat liée au sous-objectif 1 : Utiliser l'imagerie harmonique afin d'évaluer son effet sur la détection des microbulles	66
5.1.1	Fantôme de flux.....	66
5.1.2	Fantôme de nuage de bulle.....	67
5.2	Résultat préliminaire lié au sous-objectif 3 : Utiliser l'imagerie harmonique afin d'évaluer son effet sur la détection des microbulles	70
CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE		72
6.1	Discussion liée au sous-objectif 1 : Utiliser l'imagerie harmonique afin d'évaluer son effet sur la détection des microbulles	72
6.2	Discussion liée au sous-objectif 2 : Développer un algorithme de correction de mouvement adapté à l'imagerie harmonique	74
6.3	Discussion liée au sous-objectif 3 : Utiliser l'imagerie harmonique pour évaluer son effet sur la détection des microbulles	76
CHAPITRE 7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....		77
RÉFÉRENCES.....		79

LISTE DES TABLEAUX

Table 4.1 Imaging Sequence Parameters	50
---	----

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1 Anatomie du cœur adaptée de [9]	5
Figure 2.2 Formation de la plaque compliquée. Tirée de [13]	7
Figure 2.3 Structure et fonction normale et anormale de la macro et microcirculation coronarienne. Tirée de [8]. Copyright © 2018 by the American College of Cardiology Foundation.	8
Figure 2.4 Transmission et réflexion d'une onde ultrasonore qui se propage vers une structure réfléchissante.....	13
Figure 2.5 Diffusions d'onde ultrasonore par des réflecteurs ponctuels après interaction avec une onde ultrasonore incidente	14
Figure 2.6 Schéma d'un transducteur linéaire.....	15
Figure 2.7 Transmission focalisée conventionnelle (à gauche) et transmission focalisée dirigée (à droite).....	19
Figure 2.8 Transmission ultrarapide une onde divergente (à gauche) transmission ultrarapide une onde divergente inclinée (à droite).....	20
Figure 2.9 Principe de l'inversion d'impulsion	22
Figure 2.10 Formation d'image par <i>Delay and Sum</i>	23
Figure 2.11 AMLU sur une vue en axe court d'un cœur de rat. Tirée de [5]. Licence internationale Creative Commons Attribution 4.0	25
Figure 2.12 Schématisation des étapes de la microscopie de localisation par ultrasons. Adaptée de [79]	30
Figure 3.1 Montage expérimental pour la calibration de sonde	31
Figure 3.2 Signal ultrasonore mesuré par l'hydrophone	32
Figure 3.3 Schéma du montage expérimental pour le fantôme de flux.....	35
Figure 3.4 Schéma du montage expérimental pour le fantôme de nuage de microbulles.....	36
Figure 3.5 Visualisation 3D du moule et du support du fantôme de disque tournant.....	37
Figure 3.6 Fantôme du disque tournant.....	38

Figure 3.7 Montage expérimental pour l'expérience du disque tournant	38
Figure 4.1 Triangular transmit sequences schemes.....	49
Figure 4.2 Pipeline to generate coherence-weighted motion-compensated images.....	52
Figure 4.3 Compounded images of the in vitro disk imaged with fundamental and harmonic imaging at different speeds (0 cm/s, 5 cm/s and 24 cm/s) processed with standard compounding, MoCo and coherence-weighted MoCo. The blue rectangle highlights the results obtained with the unified framework.....	55
Figure 4.4 Effect of speed on cyst contrast	56
Figure 4.5 Effect of speed on Doppler estimates	57
Figure 4.6 In vivo transthoracic B-mode images in a human heart	60
Figure 4.7 In vivo transthoracic B-mode images in the human heart of four volunteers during ventricular filling. The heart was imaged with fundamental and harmonic imaging processed with standard compounding and coherence-weighted MoCo. The blue rectangle highli.....	62
Figure 5.1 Résultat propre au fantôme de flux.....	66
Figure 5.2 Localisation des microbulles en mouvement dans un bassin	67
Figure 5.3 Trajectoire des microbulles en mouvement circulaire à travers le temps	68
Figure 5.4 Analyse des trajectoires	69
Figure 5.5 B-Mode d'une vue quatre chambres sur un cœur humain avec agents de contrastes administrés en bolus	70
Figure 5.6 B-Mode d'une vue parasternal court axe sur un cœur humain avec agents de contrastes administrés en infusion.....	71

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

La liste des sigles et abréviations présente, dans l'ordre alphabétique, les sigles et les abréviations utilisés dans le mémoire ou la thèse ainsi que leur signification. En voici quelques exemples :

AMLU Angiographie myocardique par localisation ultrasonore

CAD Cardiopathie coronarienne

CNR Rapport contraste à bruit

CFR Coronary Flow Reserve

CFVR Coronary Flow Velocity Reserve

DC Courant continu

gCNR Generalised contrast to noise ratio

LDL Lipoprotéines de faible densité

MI Indice mécanique

MoCo Motion Compensation

ISPTA Spatial peak average temporal average intensity

FFR Fractional Flow Reserve

RF Radiofréquence

PSF Fonction d'étalement du point

ULM Microscopie de localisation ultrasonore

CHAPITRE 1 Introduction

Les cardiopathies coronariennes (CAD) sont l'une des premières causes de décès à l'échelle mondiale [1]. Elles touchent spécifiquement les vaisseaux acheminant le sang vers le myocarde, rendant l'apport en oxygène aux cellules cardiaques insuffisant. Le diagnostic des CAD consiste à réaliser une angiographie afin d'évaluer le diamètre des artères coronaires et d'ainsi identifier celles qui subissent un rétrécissement. Cependant, certaines CAD, dites non-obstructives, ne rétrécissent pas les artères, mais touchent leurs ramifications au niveau des artérioles et pré artérioles. Ces dernières, ayant un diamètre réduit (<400 microns), ne peuvent pas être imagées par angiographie standard, car celle-ci ne fournit pas une résolution d'imagerie suffisante. De plus, elle nécessite l'injection de produits de contraste ainsi qu'un scanner à rayon X ou d'un scanner IRM posant ainsi des problèmes d'infrastructures, de coûts et d'éventuels effets secondaires. Pour pallier ce problème, l'évaluation de l'état du réseau microvasculaire constitue un meilleur outil pour diagnostiquer les CAD non-obstructives [2]. Actuellement, l'évaluation du réseau microvasculaire repose sur des méthodes indirectes et le plus souvent invasives telles que le calcul du *Coronary Flow Reserve* (CFR) et du *Fractional Flow Reserve* (FFR) [3], [4]. Cependant, aucune technique d'imagerie ne permet de visualiser directement la microcirculation coronarienne *in vivo* chez l'humain et d'y quantifier le flux sanguin. Au sein du Laboratoire d'Ultrasons Provost, une nouvelle méthode ultrasonore appelée Angiographie Myocardique par Microscopie de Localisation Ultrasonore (AMLU) a été développée [5]. Cette nouvelle technique d'imagerie repose sur la microscopie de localisation ultrasonore (ULM), une modalité qui permet d'imager des vaisseaux de quelques microns. Cette technique se base sur l'injection de microbulles (agents de contraste ultrasonore approuvé chez l'humain) qui sont imagées par ultrasons. Avec cette technique les ultrasons sont envoyés d'une façon dite ultrarapide (avec une cadence d'imagerie pouvant aller jusqu'à 5000 images par secondes dans un contexte cardiaque). Grâce à cette résolution temporelle, les microbulles peuvent être suivies dans les vaisseaux sanguins. Le centre des microbulles, est ensuite trouvé à chaque image ce qui permet de réaliser une carte super résolue des vaisseaux. Ainsi, l'AMLU a montré, pour la première fois, la faisabilité de l'imagerie super-résolue des vaisseaux intra myocardiques (c.-à-d. à l'intérieur de la paroi du cœur) d'environ 60 micromètres chez le rat.

Le but de ce mémoire est de montrer la possibilité de translater l'AMLU vers la clinique. La réussite de ce travail permettra de démontrer la possibilité de développer, à terme, un système peu coûteux portable et non ionisant capable de détecter les CAD à un stade précoce de manière précise et exacte. De plus, les cartes super résolues de l'AMLU sont susceptibles d'ouvrir de nouveaux domaines d'investigation et de donner un aperçu du rôle des vaisseaux intra myocardiques dans les CAD et autres pathologies d'intérêt.

1.1 Problématique et objectifs

Il a été démontré que l'AMLU pouvait cartographier les vaisseaux intra myocardiques dans le cœur battant d'un rat, ce qui montre le potentiel de cette technique pour diagnostiquer les maladies coronariennes. Cette modalité se basant sur les ultrasons, une technique d'imagerie non ionisante et à faible coût, il serait d'intérêt de translater cette technique vers la clinique afin de diagnostiquer des maladies cardiaques et plus précisément la maladie coronarienne. Pour adapter cette technique à un contexte clinique, il faudrait utiliser des transducteurs à basse fréquence (~ 3 MHz) permettant une plus grande profondeur de pénétration ainsi que l'utilisation d'ondes divergentes qui permettent d'augmenter le champ de vision. Cependant, à de telles fréquences la réponse impulsionnelle du transducteur est élargie, limitant ainsi la concentration maximale en microbulles, ce qui ultimement augmente le temps d'acquisition [6], [7]. De plus, les ondes divergentes s'atténuent rapidement dans le milieu, limitant ainsi l'énergie reçue par sonde ultrasonore et donc par extension dégradent le contraste de l'image. Ainsi, cela entrave l'application de l'AMLU chez l'humain. Une technique employée en échographie conventionnelle (utilisant des ondes focalisées au lieu des ondes divergentes) est d'utiliser l'imagerie harmonique qui s'affranchit des problèmes de résolution et de contraste. Finalement, le mouvement du cœur doit être pris en compte pour la localisation des microbulles lors de la translation de cette technologie chez l'humain [5].

L'objectif global de ce mémoire est de démontrer qu'il est possible d'imager la microvascularisation dans le myocarde humain afin de translater la technologie vers la clinique. Les objectifs spécifiques sont les suivants:

- Utiliser l'imagerie harmonique afin d'évaluer son effet sur la détection des microbulles.
- Développer un algorithme de correction de mouvement adapté à l'imagerie harmonique
- Valider l'AMLU chez l'humain dans le contexte d'une étude clinique

CHAPITRE 2 Cadre théorique et revue de littérature

2.1 Cardiopathie coronarienne

Cette section présente le contexte physiologique qui entoure les travaux présentés. La première sous-section portera sur le système circulatoire, la deuxième sous-section expliquera les mécanismes liés à la maladie coronarienne et la troisième sous-section présentera les méthodes de diagnostic les plus répandues en cliniques pour la maladie coronarienne

2.1.1 Généralité sur le système circulatoire.

Le but de cette sous-section est de familiariser le lecteur avec le contexte physiologique et anatomique entourant le système circulatoire. Pour ce faire nous aborderons dans un premier temps le circuit circulatoire. En deuxième temps, nous décrirons les différents types de vaisseaux mis en jeu dans la circulation sanguine. Dans un troisième temps, nous reviendrons plus en détail l'anatomie du cœur l'organe qui fait l'objet de ce mémoire.

Le circuit circulatoire

Le système circulatoire humain est un circuit fermé où le sang, pompé par le cœur circule dans tout le corps. Ce dernier peut être subdivisé en deux circuits, tous deux commençant et terminant au cœur: le circuit pulmonaire et le circuit systémique. Le circuit pulmonaire fait intervenir le cœur et les poumons. Ainsi, le sang non oxygéné, pompé par le cœur passe dans les poumons et capte l'oxygène fourni grâce à la respiration et se redirige ensuite vers le cœur afin de fermer la boucle. Le circuit systémique quant à lui fait intervenir le cœur et tous les autres organes du corps excepté les poumons. Ainsi, le sang nouvellement oxygéné, pompé par le cœur passe dans les divers organes du corps afin de leur fournir les nutriments et l'oxygène nécessaire à leur fonctionnement et se redirige vers le cœur afin de fermer la boucle.

Les vaisseaux sanguins

Durant son trajet dans ces circuits, le sang circule dans différents types de vaisseaux sanguins. Les vaisseaux sanguins peuvent être subdivisés en deux grandes familles : les veines et les artères. Les veines sont les vaisseaux qui acheminent le sang des organes vers le cœur alors que les artères acheminent le sang du cœur vers les organes. Les veines se ramifient en veinules et les artères en préartériole et artériole pour ultimement se ramifier en capillaires. L'ensemble des préartérioles, artérioles, veinules et capillaires constituent la microcirculation. Chacun de ces types de vaisseaux

agit sur l'hémodynamique, soit les conditions mécaniques de la circulation du sang (en termes de débit, pression et résistance au flux) [8] : dans le cadre de ce mémoire, on se limitera au rôle des artères, artérioles et capillaires :

- Les artères sont des vaisseaux dont le diamètre est supérieur à 400 μ m et ont une résistance minimale aux flux. Ils agissent comme des réservoirs de pression afin de maintenir un flux durant l'ensemble du cycle cardiaque.
- Les préartérioles et artérioles ont un diamètre de 100 à 400 μ m et 40 à 100 μ m respectivement. Ce sont les vaisseaux qui ont une résistance importante au flux sanguin et sont ainsi responsables de réguler le flux sanguin qui traverse les différents tissus.
- Les capillaires ont un diamètre qui est inférieur à 10 μ m et sont le principal site d'échange de nutriments, gaz et fluide entre le sang et les tissus

Au centre du système circulatoire se trouve le cœur, un organe musculaire dont la fonction principale est de pomper le sang à travers tout l'organisme. C'est un organe de 10 à 15 cm situé au milieu de la poitrine et qui est enveloppé par un sac fibreux : le péricarde. Le cœur est composé de trois couches distinctes :

- L'épicarde qui est une membrane fibreuse qui couvre la surface extérieure du cœur. L'espace entre ce dernier et le péricarde est rempli d'un fluide qui agit comme un lubrifiant facilitant les mouvements du cœur.
- Le myocarde, la couche du milieu, est constitué de cellules cardiaques qui permettent au cœur de se contracter.
- L'endocarde, la couche la plus interne, est constitué de cellules endothéliales qui tapissent la surface intérieure du cœur.

Le cœur

Le cœur peut être divisé en deux, une moitié droite et une moitié gauche et chaque moitié est composée d'un ventricule et d'une oreillette. Ces deux moitiés sont séparées par une cloison qu'on appelle le septum. Les oreillettes sont des chambres qui reçoivent le sang de la circulation lors de la diastole, phase du cycle cardiaque où le muscle se décontracte, alors que les ventricules permettent d'éjecter le sang du cœur vers les différents organes et les poumons durant la systole, phase du cycle cardiaque où le muscle se contracte. L'oreillette droite reçoit le sang non oxygéné du circuit systémique par la veine cave supérieure qui achemine le sang des organes au-dessus du

diaphragme et la veine cave inférieure qui achemine le sang en dessous du diaphragme. L'oreillette gauche quant à elle reçoit le sang oxygéné du circuit pulmonaire par quatre veines pulmonaires. Le ventricule droit éjecte le sang non oxygéné dans le circuit pulmonaire, vers les poumons, par l'artère pulmonaire. Le ventricule gauche quant à lui éjecte le sang oxygéné dans le circuit systémique, vers l'ensemble des organes du corps excepté les poumons, par l'aorte. Les ventricules et les oreillettes sont séparés par des valves dites atrio-ventriculaires qui agissent comme des portes qui permettent au sang de circuler dans une seule direction (de l'oreillette vers le ventricule). La circulation du sang des ventricules droit et gauche vers l'artère pulmonaire et l'aorte respectivement est elle aussi régulée par des valves comme le montre la Figure 2.1

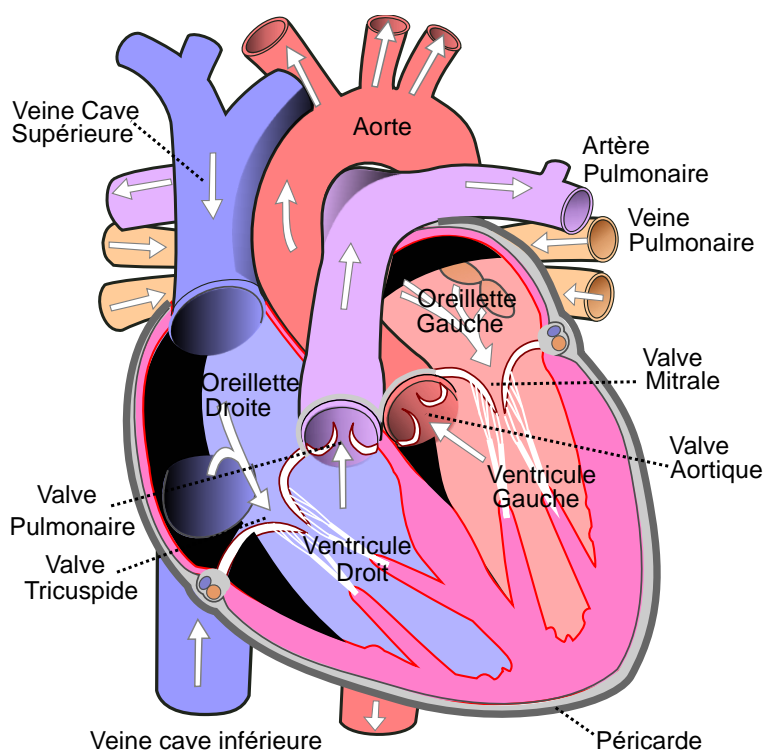


Figure 2.1 Anatomie du cœur adaptée de [9]

2.1.2 Physiopathologie de la maladie coronarienne

Le but de cette section est de donner un aperçu général sur la maladie coronarienne. Pour ce faire, nous aborderons dans un premier temps l'importance de la circulation coronarienne responsable d'alimenter le cœur en sang. En deuxième temps, nous expliquerons le mécanisme qui

mène à des CAD obstructives, une maladie affectant la circulation coronarienne. Dans un troisième temps, nous aborderons les CAD non-obstructives, un type de CAD qui touche la microcirculation.

La circulation coronarienne

Bien que les cavités du cœur soient remplies de sang de façon permanente, ce sang-là fournit peu de nutriments au cœur qui a besoin d'énergie pour exercer sa fonction vitale. C'est la circulation coronarienne, un réseau de vaisseaux sanguins enveloppant le péricarde et qui se ramifie en branches plongeantes vers l'intérieur du cœur qui achemine les nutriments et l'oxygène au myocarde. L'acheminement du sang se fait surtout lors de la diastole, lorsque le muscle est relaxé et est plutôt inefficace lors de la contraction systolique, car les vaisseaux sont comprimés [10]. Les CAD, sont caractérisées par la perturbation de la circulation coronarienne de telle sorte que le flux sanguin des artères coronaires acheminé au cœur ou une région du cœur est insuffisant. Si le cœur n'est pas irrigué par un débit consistant cela peut provoquer la mort des cellules de cette partie du cœur altérant ainsi sa fonction. Ultiment, cela se traduit par un infarctus du myocarde soit une crise cardiaque.

Les cardiopathies coronariennes obstructives

La principale cause des CAD est la présence d'athérosclérose dans ces vaisseaux. L'athérosclérose est caractérisée par un épaissement de la paroi du vaisseau à cause des plaques d'athérome. Ces plaques sont composées de dépôts de cholestérol et d'autres substances grasses, d'un grand nombre de cellules immunitaires et de couches de matrice de tissu conjonctif [11]. L'hypothèse principale formulée par rapport à la formation de telles plaques est que l'événement initial est une lésion de l'endothélium soit le revêtement interne des vaisseaux sanguins. L'origine de cette lésion peut être attribuée à une multitude de raisons : flux sanguins turbulent, hypertension, infections virales ou bactériennes entre autres. Cette lésion de l'endothélium déclenche la réponse du système immunitaire et le processus inflammatoire [12]. Durant le processus inflammatoire, la zone commence à accumuler des lipoprotéines de faible densité (LDL) (le « mauvais » cholestérol) présentes dans le sang. L'éventuelle oxydation des LDL amplifie l'inflammation et mène au recrutement de plus de cellules immunitaires, notamment des macrophages. Certains de ces macrophages absorbent les LDL et se transforment en cellules spumeuses chargées de lipides. L'accumulation de cellules spumeuses forme une strie graisseuse, premier signe visible d'un athérome. Afin de sceller la strie graisseuse et arrêter l'inflammation, les cellules musculaires lisses

déposent du collagène. La partie interne du vaisseau appelée à présent plaque fibreuse ou athérosclérotique contient un noyau de cellules spumeuses mortes. Au fur et à mesure que la plaque s'élargit, les cellules en son centre meurent. Le calcium se dépose et la production de fibres de collagène diminue. Désormais appelée plaque compliquée, elle est instable et susceptible de se rompre affectant ainsi la perfusion du myocarde [11]. La figure 2.2 illustre le processus qui mène à la formation d'une telle plaque.

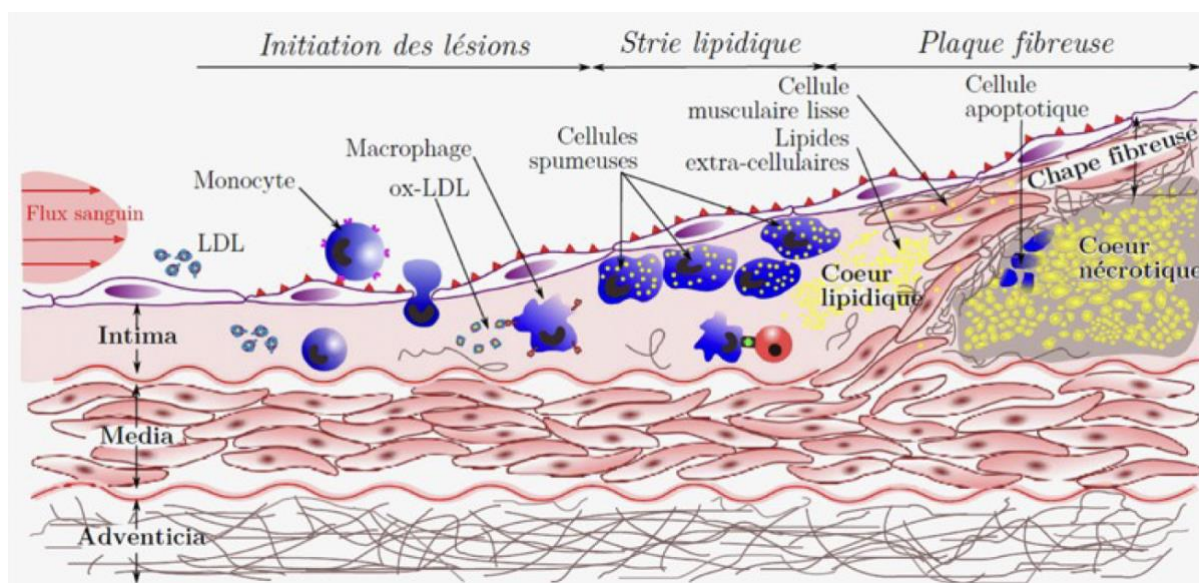


Figure 2.2 Formation de la plaque compliquée. Tirée de [13]

Les cardiopathies coronariennes non obstructives

Cependant, certaines CAD dites non obstructives, ne rétrécissent pas les artères, mais touchent la microvascularisation au niveau des artérioles pré artérioles nécessaires à la régulation du débit sanguin acheminé au cœur. En effet, pour répondre à la demande accrue en cas de stress, le cœur s'appuie sur l'optimisation du flux sanguin coronarien afin d'avoir un débit constant disponible nécessaire à sa fonction [4]. Les CAD non obstructives perturbent cet équilibre en introduisant des anomalies structurelles et fonctionnelles à la microcirculation. Sur le plan structurel, les CAD non obstructives provoquent des changements tel que l'apparition de fibrose sur la paroi interne des artérioles et préartérioles entre autres. Sur le plan fonctionnel, les CAD non obstructives altèrent la capacité des vaisseaux à se dilater ou à se contracter correctement, des fonctions essentielles pour maintenir un débit sanguin et une pression optimale [8]. Ainsi, certains patients présentent des symptômes de la maladie coronarienne même en l'absence de plaque

obstructive identifiable. Les études révèlent une prévalence de la maladie coronarienne non obstructive, avec des chiffres atteignant jusqu'à 50 % chez les personnes ayant des symptômes de la maladie coronarienne obstructive [14]. Ces dysfonctionnements sont illustrés dans la figure 2.3.

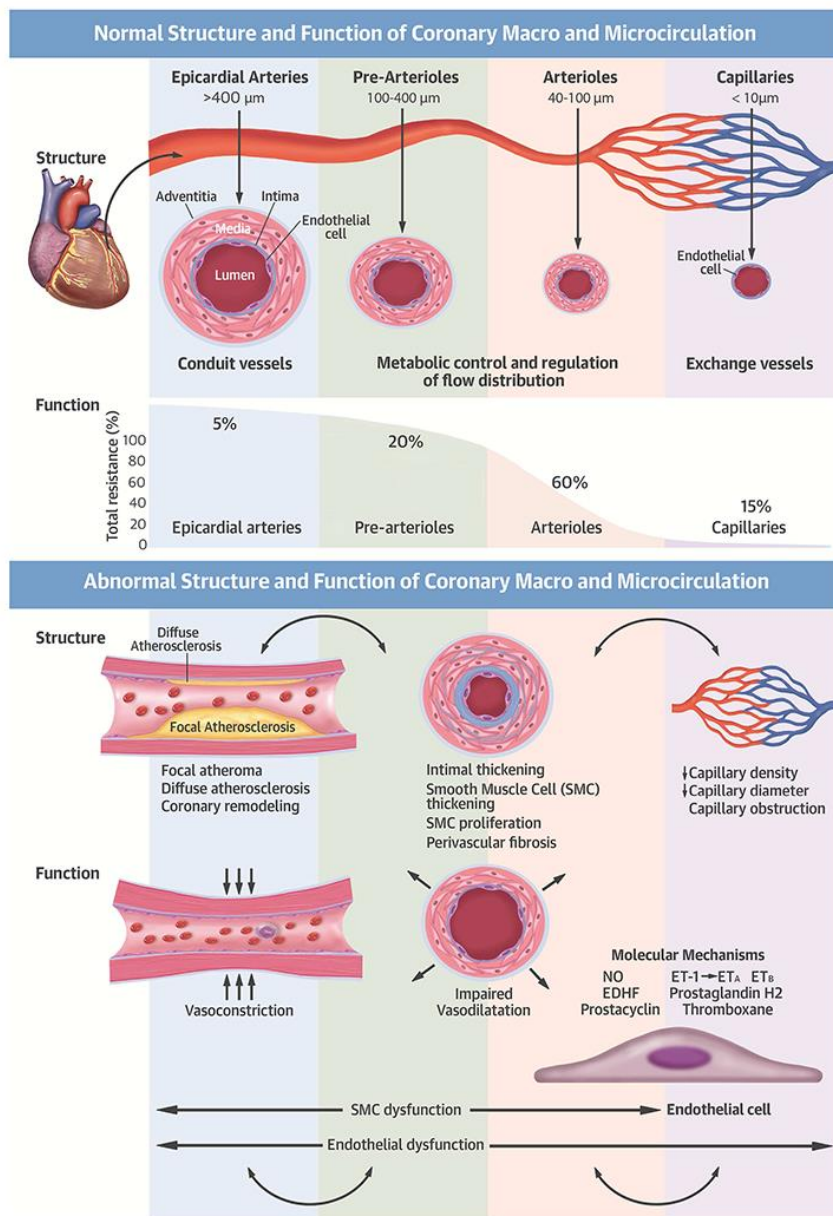


Figure 2.3 Structure et fonction normale et anormale de la macro et microcirculation coronarienne. Tirée de [8]. Copyright © 2018 by the American College of Cardiology Foundation.

Une étude mentionne que cette prévalence a atteint 81 % chez les femmes [15]. Conséquemment, les résultats cliniques d'une intervention pour soigner les CAD obstructives peuvent être défavorables malgré le succès de l'intervention. Par exemple, jusqu'à 40 % des personnes ayant subi un infarctus aigu du myocarde souffrent d'une obstruction microvasculaire, malgré une intervention coronarienne percutanée primaire réussie [16]. Ainsi, la maladie coronarienne non obstructive doit absolument être considérée lors de la prise en charge des maladies coronarienne.

À l'heure actuelle, il n'existe aucune technique d'imagerie qui permet d'évaluer de façon directe la microcirculation coronarienne et aucune recommandation fondée sur des lignes directrices sur la prise en charge des CAD non obstructives est formulée [17]. Cela souligne la nécessité d'améliorer les stratégies d'intervention et les techniques actuelles de diagnostic de la maladie coronarienne, même en l'absence d'indicateurs conventionnels tels que la présence d'une plaque obstructive.

2.1.3 Techniques de diagnostic actuelles

Le but de cette section est de lister les techniques d'imagerie actuellement disponibles pour diagnostiquer les maladies coronariennes en clinique. Dans un premier temps nous aborderons les techniques d'imagerie non invasives et dans un second temps nous mettrons l'accent sur les méthodes de diagnostic invasives.

Méthode de diagnostic non invasive :

La tomographie par émission de positons (PET) et la tomographie monophonique d'émission (SPECT) sont des approches non invasives précises pour l'évaluation quantitative de la perfusion coronaire [18]. Ces techniques reposent sur la détection de signaux provenant d'un traceur radioactif qui s'accumule dans les zones à forte activité métabolique [19]. Cela permet donc de renseigner sur l'état du flux de la circulation sanguine. Généralement, pour les CAD, l'examen consiste à la quantification de perfusion myocardique au repos et sous stress. Cela permet notamment de calculer le CFR, un indice basé sur le rapport du flux coronarien en hyperémie (perfusion sanguine maximale obtenue sous stress) et au repos, qui guide les médecins dans leur diagnostic et traitement de la maladie coronarienne [20]. Cependant, comme mentionné précédemment ces techniques sont basées sur l'injection d'agent radioactif ce qui limite son utilisation en milieu clinique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut également être utilisée pour diagnostiquer la maladie coronarienne [21]. D'une part l'IRM permet de voir et d'évaluer l'état de la circulation coronarienne grâce à une visualisation directe de l'anatomie de l'arbre vasculaire avec une résolution de l'ordre du millimètre [22]. Cela permet notamment d'identifier des anomalies au niveau des artères coronaires telles que leur rétrécissement dû à une plaque d'athérome. Cependant, avec une telle résolution les cliniciens n'ont pas accès à l'anatomie de la microvascularisation qui serait pertinente dans le cadre de la maladie coronarienne non obstructive. D'autre part, comme le scanner PET, l'IRM peut aussi être utilisée pour évaluer de façon quantitative la perfusion du cœur. Pour cet examen, un agent de contraste est injecté afin d'imager le cœur au repos et sous stress afin de calculer le CFR [23]. Bien que cette technique d'imagerie ne soit pas ionisante, les acquisitions sont longues et les équipements et les infrastructures sont coûteux comparativement aux autres techniques d'imagerie.

L'échocardiographie peut être utilisée pour évaluer la fonction cardiaque. Cette modalité est caractérisée par sa résolution temporelle qui permet d'avoir des images en temps réel, l'absence d'agents ionisants impliqués lors des examens et son faible coût comparativement aux autres modalités [24]. Dans le cadre de l'échocardiographie, l'observation d'anormalité au niveau des parois indique la présence de maladie coronarienne. Ces examens sont souvent faits lorsque le cœur est sous stress (par un exercice physique ou induit par une drogue : la dobutamine) afin d'améliorer la spécificité et la sensibilité de cette modalité [24]. De plus, des agents de contraste peuvent être injectés afin de mieux visualiser le sang qui circule dans la cavité du cœur et ainsi augmenter le contraste de cette modalité d'imagerie. Cela est particulièrement utile pour les patients qui sont difficiles à imager tel que les personnes touchées d'obésité: cette technique s'appelle l'échographie de contraste [23]. De manière quantitative, le *Coronary Flow Velocity Reserve* (CFVR) peut être calculé en échographie Doppler. Tout comme le CFR cette métrique renseigne sur l'état de la microvascularisation coronarienne. Pour son calcul, on fait le rapport de la vitesse maximale trouvée par imagerie Doppler du flux sanguin quand le cœur est au repos et sous stress[25].

Méthode de diagnostic invasive :

Présentement la méthode la plus utilisée lorsqu'un patient est suspecté de maladie coronarienne est l'angiographie coronarienne. Cette méthode invasive repose sur l'introduction d'un cathéter jusqu'aux artères coronaires afin d'y injecter un agent de contraste. Le réseau

coronarien est ensuite imagé en 2D par rayon X ou en 3D par tomographie (CT scan) afin de visualiser son état [26]. Cette méthode a une résolution pouvant aller jusqu'à 0.2 mm [27], mais elle est invasive, ionisante et donc pas toujours recommandée en fonction de l'état de santé du patient.

Conclusion de la section : La circulation coronarienne permet au cœur de s'alimenter en oxygène et en nutriment pour assurer sa fonction. Les CAD non obstructives sont une maladie qui touchent la microcirculation coronarienne perturbant ainsi le bon fonctionnement de l'activité cardiaque. Bien que les techniques d'imagerie soient diverses, chacune présente ses avantages et ses inconvénients et aucune technique d'imagerie ne permet de visualiser l'ensemble de la microcirculation (vaisseaux allant de 10 à 400 microns). Or, avoir accès à l'information sur l'état du réseau microvasculaire pourrait mener à l'émergence de nouveaux marqueurs qui pourraient aider au diagnostic de la maladie coronarienne. Récemment, *cormier et al.* [5] ont démontré la possibilité d'imager, pour la première fois, la microcirculation coronarienne chez le rat grâce à une technique se basant sur les ultrasons.

2.2 Imagerie ultrasonore

Cette section a pour but de familiariser le lecteur avec les principes sous-jacents à la formation des images ultrasonores. La première sous-section portera sur les principes physiques qui régissent la propagation des ondes, la deuxième sous-section expliquera les capacités de résolution du système d'imagerie en ultrasons et la troisième sous-section la transmission et la réception des images ultrasonores.

2.2.1 Principe physique

Cette sous-section permet au lecteur de se familiariser avec les principes physiques qui régissent l'interaction entre les ultrasons et les tissus qu'on cherche à imager. Principalement, il y a trois interactions qui sont importantes pour la formation d'image en ultrasons : l'absorption, la réflexion et la diffusion. Ces trois principes seront décrits dans cet ordre dans cette sous-section.

L'absorption

Les ondes ultrasonores transmises par la sonde induisent des oscillations dans le milieu qui lui permettent de se propager. On distingue deux types d'ondes lors de la transmission : les ondes longitudinales pour lesquelles les oscillations sont parallèles à la propagation des ondes et les ondes

de cisaillement pour lesquelles les oscillations sont transverses à la propagation des ondes. Les ondes de cisaillement sont largement utilisées pour déterminer les propriétés mécaniques des tissus en élastographie. Dans ce mémoire on se limitera aux ondes longitudinales utilisées pour former les images dites mode B qui permettent d'imager les tissus. Lors de leur propagation, la vitesse c du son varie selon les tissus selon l'équation suivante [19]

$$c = \sqrt{\frac{1}{\rho\kappa}} \quad (2.1)$$

Avec ρ la densité du milieu et κ la compressibilité du milieu. Lors de leurs propagations, les ondes s'atténuent par absorption. L'absorption se produit lorsque les tissus convertissent l'énergie sonore en chaleur. Le niveau d'absorption dépend de la fréquence émise par la sonde ultrasonore de telle sorte à ce que plus la fréquence est haute plus l'absorption est importante. Ainsi, cela limite la profondeur de pénétration des ondes ultrasonores et, par conséquent, la profondeur de l'imagerie. Dans le contexte de l'imagerie cardiaque pour laquelle on voudrait généralement atteindre une profondeur d'imagerie de 10 à 15 cm ce qui supposerait l'émission d'onde entre 2 et 3 MHz [28] (une fréquence d'émission plus faible, bien que permettant une meilleure pénétration, dégraderait l'image comme nous le verrons dans la section 2.2.2).

La réflexion

La réflexion est l'un des principes physiques qui gouvernent la formation des images ultrasonore. Elle repose sur la propagation d'une onde qui est partiellement reflétée lorsqu'elle rencontre un milieu, dont l'impédance acoustique est différente du milieu initial. Ainsi, en fonction des différentes propriétés acoustiques des tissus de notre corps, une partie des ondes sonores est réfléchiée vers la sonde ultrasonore, tandis que le reste continue à se propager et se transmettre dans le milieu comme le montre la figure 2.4

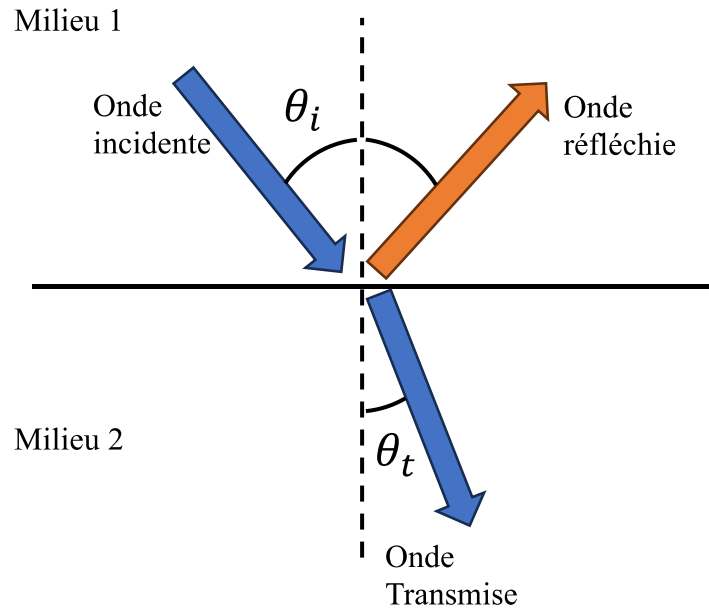


Figure 2.4 Transmission et réflexion d'une onde ultrasonore qui se propage vers une structure réfléchissante

La pression acoustique qui est réfléchiée et propagée des ondes est une propriété qui gouverne la formation des images et est donnée par les équations suivantes [19] :

$$R_a = \frac{Z_2 \cos(\theta_i) - Z_1 \cos(\theta_t)}{Z_2 \cos(\theta_i) + Z_1 \cos(\theta_t)} \quad (2.2)$$

$$T_a = 1 + R_a = \frac{2Z_2 \cos(\theta_i)}{Z_2 \cos(\theta_i) + Z_1 \cos(\theta_t)} \quad (2.3)$$

Avec R_a le coefficient de réflexion de pression acoustique et T_a le coefficient de transmission de pression acoustique. Ces derniers sont calculés à partir de l'impédance acoustique du milieu 1 Z_1 , Z_2 l'impédance acoustique du milieu 2, θ_i et θ_t l'angle incident et l'angle transmis respectivement. Ainsi, un coefficient de réflexion qui tend vers 1 (ou -1 dans le cas d'une inversion de phase de l'onde à l'interface) supposerait une réflexion totale de l'amplitude de la pression acoustique ce qui se traduit dans l'image par une frontière très brillante. Dans le cas contraire, lorsque le coefficient de réflexion tend vers 0 il y aurait une transmission totale de l'onde lorsqu'elle passe du milieu 1 au milieu 2.

La diffusion

Bien que la réflexion soit un principe physique contribuant à la formation d'images ultrasonores, elle repose sur l'hypothèse de frontières avec des impédances acoustiques ayant des différences importantes au sein du milieu qu'on image. Or, mis à part les limites prononcées et réfléchissantes que possèdent quelques structures telles que les os, la présence d'un milieu favorisant la réflexion est rares dans notre corps notamment au niveau des tissus mous [29]. Ainsi, la formation d'image ultrasonore repose sur un autre principe physique important : la diffusion. La diffusion se produit lorsque les ondes ultrasonores interagissent avec de petites structures ou des inhomogénéités dans les tissus, plus petites que la longueur d'onde. Cette interaction provoque la diffusion des ondes dans toutes les directions dont une petite fraction revient au transducteur. Les ondes émises par diffusion interfèrent entre elles de façon constructive et destructive donnant ainsi cet aspect granulaire aux images échographiques. Ainsi, il n'est pas possible d'imager des structures significativement plus petites que la longueur d'onde, mais c'est la variation de la force du signal reçu par diffusion qui donne une indication sur l'état des tissus et porte une information importante quant au diagnostic. Ce phénomène est illustré par la figure 2.5

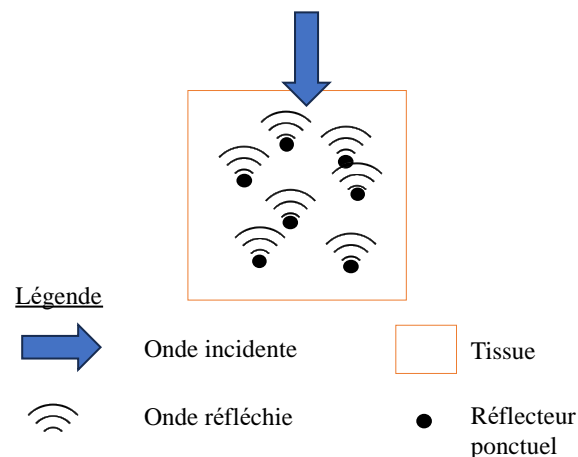


Figure 2.5 Diffusions d'onde ultrasonore par des réflecteurs ponctuels après interaction avec une onde ultrasonore incidente

2.2.2 Résolution spatiale et temporelle en ultrasons

Cette sous-section permet d'expliquer les différentes équations qui dictent les différentes résolutions en ultrason, qui dépendent en partie de la manière à concevoir la sonde et de la longueur

d'onde utilisée (à cause de la limite de diffraction) [30]. Dans ce contexte, nous verrons premièrement ce qui compose la sonde. Dans un second temps nous aborderons les différentes équations qui régissent la résolution axiale, latérale, en élévation et temporelle.

Les sondes ultrasonores

Les sondes ultrasonores aussi appelées transducteurs reposent sur l'effet piézoélectrique. Dans le contexte des ultrasons, un transducteur permettant de faire des images 2D est composé d'une barrette avec plusieurs éléments piézoélectriques. Les cristaux piézoélectriques (qu'on appellera à présent éléments pour le reste de cette section) à la tête du transducteur résonnent à mesure que des impulsions électriques sont appliquées, conduisant à la production de pulses ultrasonores limités dans le temps [19]. Une loi de délais peut être appliquée aux éléments afin de produire des fronts d'onde de différentes formes. Les méthodes de transmissions seront abordées plus en détail dans la section 2.2.3. La taille des éléments qui compose les transducteurs et leur espacement influent sur la qualité de l'image générée (notamment au niveau des résolutions spatiales ce qui sera abordé plus en détail dans les prochains paragraphes) et la capacité à transmettre les ultrasons. Par exemple, les sondes dites *phased* ont des éléments dont l'épaisseur est optimisée pour une bonne directivité du faisceau assurant un bon balayage ce qui est important en imagerie cardiaque [31]. Ce type de sonde sera utilisé pour l'ensemble des expériences présentées dans ce mémoire. La figure 2.6 montre un transducteur typiquement utilisé en ultrasons pour faire d'image en 2D.

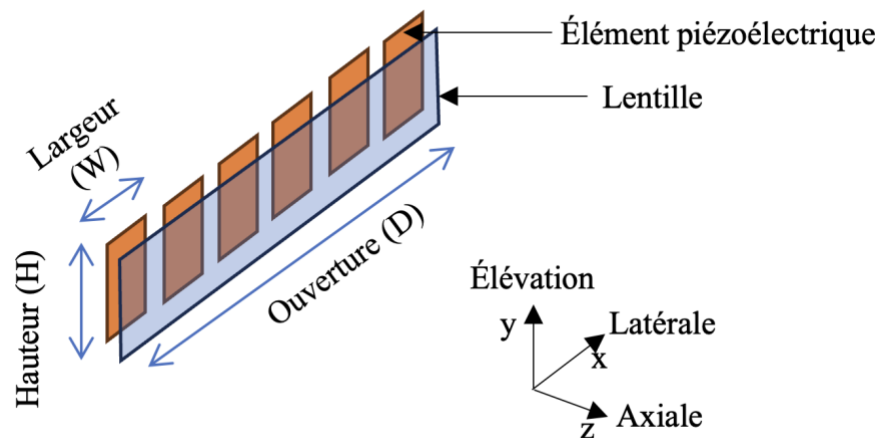


Figure 2.6 Schéma d'un transducteur linéaire

Résolution spatiale et temporelle

Résolution axiale : La résolution axiale fait référence à la distance minimale par laquelle deux structures doivent être séparées dans la direction de propagation de l'onde afin qu'ils soient affichés comme deux objets distincts dans l'image. La résolution axiale R_a est donnée par l'équation suivante [19]

$$R_a = \frac{n\lambda}{2} \quad (2.4)$$

Avec n le nombre de cycles (nombre de périodes) qui se trouve dans le pulse ultrasonore et λ la longueur d'onde. Ainsi, la résolution axiale peut être améliorée en augmentant la fréquence d'émission (réduisant ainsi la longueur d'onde), mais cela se fait au détriment de la profondeur de pénétration des ondes ultrasonores. Elle peut aussi être améliorée en réduisant le nombre de cycles présent dans le pulse, mais cela revient à limiter l'énergie présente dans le pulse et d'augmenter son contenu fréquentiel. D'une part, cela diminue la profondeur de pénétration et d'autre part limite l'information reçue par le transducteur puisque ce dernier possède une bande passante fréquentielle définie dans laquelle il peut recevoir les ondes.

Résolution latérale: La résolution latérale fait référence à la distance minimale par laquelle deux structures doivent être séparées dans la direction transverse à la direction de propagation de l'onde afin qu'ils soient affichés comme deux objets distincts dans l'image. La résolution latérale R_l est donnée par l'équation suivante [19]

$$R_l = \frac{\lambda F}{D} \quad (2.5)$$

Avec F la distance à laquelle l'onde est focalisée (la profondeur) et D l'ouverture de la sonde. Ainsi, tout comme la résolution axiale la résolution latérale peut être améliorée en augmentant la fréquence d'émission au détriment de la profondeur de pénétration. Elle peut aussi être améliorée en augmentant l'ouverture de la sonde. Cependant une sonde avec une taille trop importante peut être inefficace notamment en imagerie cardiaque où la sonde doit pouvoir se placer entre les côtes sans quoi cela augmenterait la présence d'artéfacts d'imagerie.

Résolution en élévation: Dans le cadre de ce mémoire, on se limite aux images en 2D qui sont, pour la plupart du temps, formées avec des transducteurs linéaires 1D composés d'une seule rangée d'éléments comme le montre la figure 2.6. Il est intéressant de noter que le faisceau

ultrasonore envoyé possède une épaisseur sur laquelle on moyenne l'information afin de former une image sur une tranche 2D. Ainsi, la résolution en élévation fait référence à l'épaisseur de ce faisceau ultrasonore en élévation. Afin de réduire l'épaisseur du faisceau, une lentille est collée au niveau du transducteur permettant une focalisation dans la dimension de l'élévation. Ainsi, tout comme la résolution latérale, la résolution en élévation R_e est donnée par l'équation suivante :

$$R_e = \frac{\lambda F}{H} \quad (2.6)$$

Avec F la distance à laquelle l'onde est focalisée (la profondeur) et H la hauteur des éléments. Ainsi, contrairement à la résolution latérale qui peut être ajustée dynamiquement grâce aux délais appliqués aux éléments, la résolution en élévation est optimale uniquement à la focale de la lentille. Il est possible d'améliorer la focalisation en élévation en utilisant des sondes dites 1.25D et 1.5 D [32]. En plus de la rangée principale d'éléments, les sondes 1.5D possèdent des rangées externes. Un délai peut être appliqué aux éléments des rangées externes afin de permettre une focalisation dynamique en élévation et ainsi réduire l'épaisseur du faisceau à différentes profondeurs. Cela se traduit par des images avec une meilleure résolution et un meilleur contraste [32]. Dans le cadre de ce mémoire, une sonde 1.5D sera utilisée, mais les mêmes délais seront appliqués à tous les éléments ne permettant pas une focalisation dynamique, mais plutôt une meilleure focalisation à la focale de la lentille.

La résolution temporelle : En ultrasons, la résolution temporelle est le nombre d'images par unité de temps que peut produire le système d'imagerie. Elle dépend de deux facteurs essentiels. Premièrement, le temps d'aller-retour des ondes ultrasonores (qu'on appelle communément la *pulse repetition frequency* en anglais ou PRF) qui dépend de la profondeur de l'objet qu'on veut imager. Deuxièmement, la formation des images nécessite généralement le tir de plusieurs ondes ultrasonores (cette nécessité sera expliquée dans la section suivante). Plus le nombre de tirs N est important, plus le contraste et la résolution de l'image sont améliorés au détriment de la résolution temporelle. Ainsi, la résolution temporelle R_t est donnée par l'équation suivante [30]:

$$R_t = \frac{PRF}{N} \quad (2.7)$$

2.2.3 Transmission et réception pour la formation d'image

Cette sous-section permet d'expliquer l'influence de la transmission sur la qualité d'image (résolution spatiale et contraste) et la cadence d'imagerie. Nous aborderons dans un premier temps la transmission dite conventionnelle qui est largement utilisée en clinique aujourd'hui. Cette méthode de transmission demande de faire des compromis importants entre résolution temporelle et qualité d'image. La méthode de transmission dite ultrarapide qui permet de mieux répondre à ce compromis sera donc abordée en second temps. En troisième temps nous aborderons la technique de transmission d'inversion d'impulsion qui permet d'améliorer de manière significative la qualité d'image surtout en imagerie cardiaque. Finalement, nous expliquerons brièvement le principe de l'algorithme de formation d'image

Transmission conventionnelle

En imagerie dite conventionnelle, une loi de retard est appliquée à l'élément afin d'obtenir une focalisation dans le plan d'imagerie se traduisant par une forme de faisceau concave qui concentre l'énergie [19]. Pour chaque faisceau transmis, une ligne de l'image peut être formée avec un algorithme de formation d'image qui sera décrit dans la sous-section suivante. En imagerie cardiaque, la focalisation est répétée de telle sorte à ce que les faisceaux balayent un secteur (typiquement de 90 degrés) afin que l'ensemble du cœur soit imagé. Ainsi, pour chaque focalisation une nouvelle loi de retard est appliquée pour incliner le faisceau [33]. Cette méthode de transmission est illustrée par la figure 2.7. Plus le nombre de transmissions N est important, plus la résolution et le contraste de l'image sont améliorés, mais cela se fait au détriment de la résolution temporelle du système. Avec ce mode de transmission dit conventionnel, utilisé dans la plupart des échographes cliniques, les images sont formées avec une cadence d'imagerie ($1/R_t$) allant jusqu'à un maximum de 100 Hz typiquement [34]. Cette cadence d'imagerie permet l'évaluation du cœur au repos et le diagnostic de plusieurs maladies telles que des maladies valvulaires [35] ou congénitales [36]. Mais une meilleure résolution temporelle est requise pour visualiser d'autres événements physiologiques tels que l'onde électromagnétique [37] ou les déformations tissulaires quand le cœur est sous stress [38].

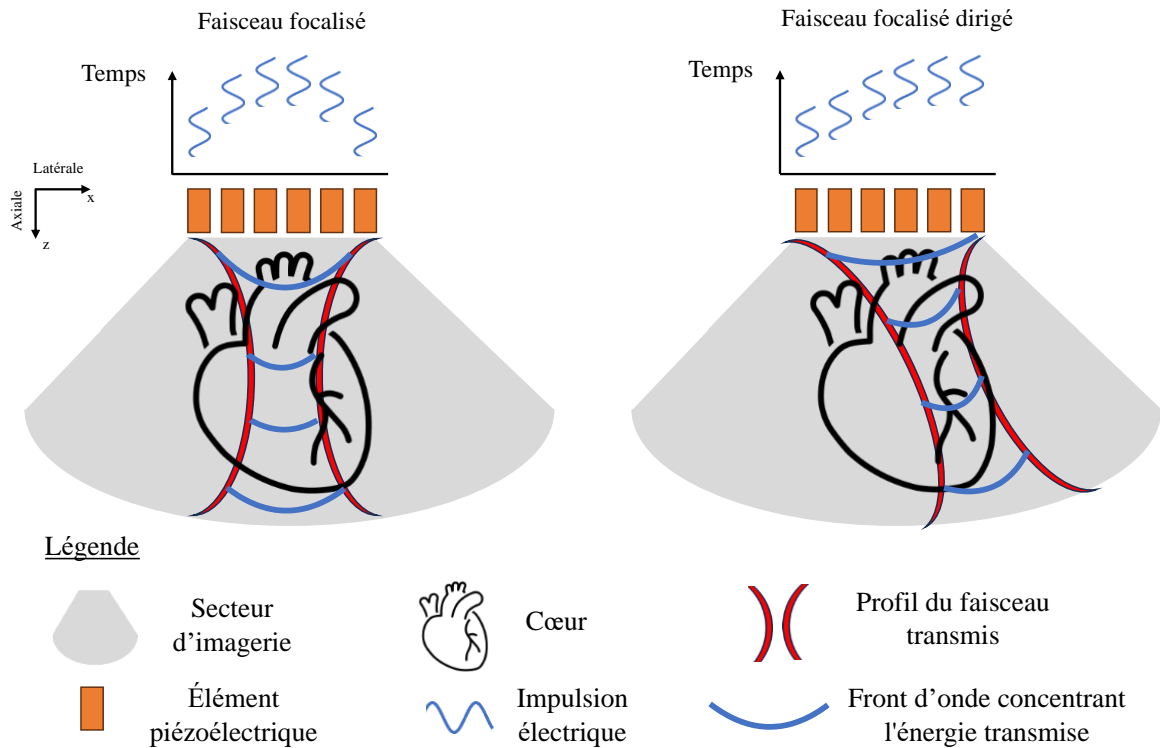


Figure 2.7 Transmission focalisée conventionnelle (à gauche) et transmission focalisée dirigée (à droite)

Transmission ultrarapide

Dans un souci d'imager des phénomènes plus rapides, vers les années 2000, il y a eu un changement de paradigme quant au mode de transmission afin d'améliorer la résolution temporelle du système. Cette méthode dite ultrarapide se base sur l'envoi d'onde non focalisée afin d'imager l'entièreté du champ de vision avec un tir ultrasonore. Dans ce cas, la loi de retard est appliquée de telle sorte à simuler une onde provenant d'une source virtuelle en arrière de la sonde. Il est commun que la source virtuelle soit placée à l'infini afin de former des ondes dites planes qui imagent un champ de vision rectangulaire directement devant les éléments de la sonde [39]. Cependant, en imagerie cardiaque dans le souci d'augmenter le champ de vision les sources virtuelles sont placées à une distance non infinie derrière les éléments afin de transmettre des ondes divergentes [40]. Ce mode de transmission est illustré dans la figure 2.8. Ainsi, avec ce mode de transmission un seul tir suffit à générer une image. La résolution temporelle est donc grandement améliorée puisque la formation d'image ne dépend plus que de la PRF. Le problème avec mode de transmission est que l'image formée avec l'émission d'une seule onde divergente est dégradée en résolution et en

contraste. Pour pallier ce problème, plusieurs émissions d'onde divergentes avec des inclinaisons peuvent être faites afin d'augmenter l'information reçue par le transducteur [41] comme cela est montré dans la figure 2.8. L'information générée par chacune des ondes divergentes peut être sommée de manière cohérente, pour avoir une qualité d'image qui soit équivalente à l'imagerie focalisée. Avec la méthode ultrarapide, le nombre total de transmissions est inférieur à la méthode conventionnelle focalisée pour obtenir une image équivalente [39]. Ainsi, en imagerie cardiaque, avec la méthode de transmission ultrarapide, les images sont formées avec une cadence d'imagerie pouvant aller jusqu'à 240 Hz typiquement [42]. Ainsi, en imagerie cardiaque cela permet de détecter des phénomènes physiologiques rapides comme la séquence d'événements mécaniques suivant l'activation électrique qui permet de détecter des arythmies [37]. Cela permet aussi de mieux imager le cœur lorsqu'il est à l'effort ou mieux estimer les déformations du tissu cardiaque [38]. Ces informations permettent d'explorer de nouveaux marqueurs pour diagnostiquer divers troubles cardiaques.

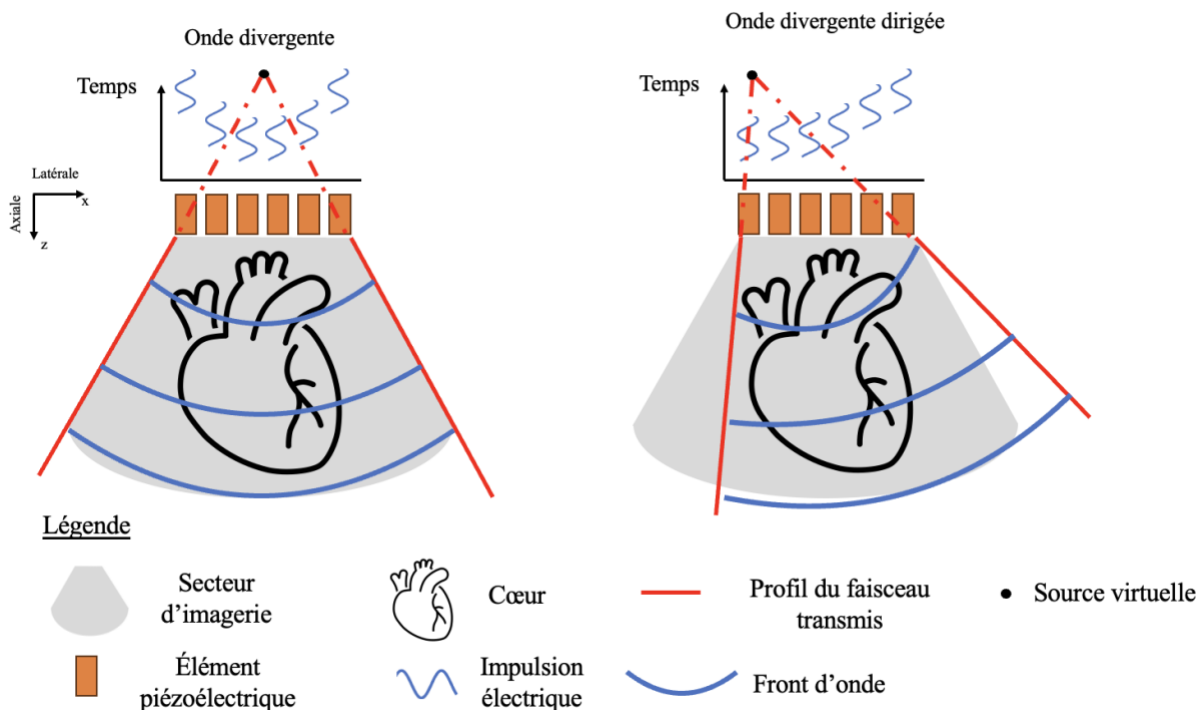


Figure 2.8 Transmission ultrarapide une onde divergente (à gauche) transmission ultrarapide une onde divergente inclinée (à droite)

Une considération importante à faire avec cette méthode de transmission, notamment en imagerie cardiaque, est le mouvement de l'objet qu'on cherche à imager. En effet, la méthode ultrarapide repose sur la sommation cohérente de l'information recueillie par chaque transmission pour améliorer l'image en termes de contraste et de résolution. Cette sommation suppose que le milieu qu'on image n'a pas un mouvement supérieur à $\lambda/6$ [42] ce qui n'est pas le cas en imagerie cardiaque. Des méthodes de compensation de mouvement doivent donc être appliquées au risque d'avoir une dégradation de la qualité d'image [43]. Les différentes techniques de compensation de mouvement seront abordées dans la section 2.3.2.

Imagerie harmonique

Comme nous l'avons vu dans les paragraphes précédents la fréquence à laquelle les ultrasons sont transmis détermine la profondeur d'imagerie ce qui contraint à utiliser des sondes dites basse fréquence (autour de 2-3 MHz) en imagerie cardiaque. Or, cela limite la résolution du système d'imagerie qui est améliorée plus la fréquence utilisée est haute. De plus, en transmission ultrarapide nous sommes contraints d'utiliser des ondes divergentes dont l'énergie est atténuée rapidement dans le milieu ce qui dégrade le contraste ainsi que le rapport signal sur bruit de l'image générée en ultrasons. Finalement, en imagerie cardiaque l'onde ultrasonore passe par de nombreux tissus dont les propriétés varient en fonction des patients (p. ex., épaisseur de la couche de graisse, espace intercostale, niveau d'hydratation des tissus, etc.) ce qui peut dans certains cas générer des artéfacts d'imagerie [44]. L'imagerie harmonique combinée à l'inversion d'impulsion (*pulse inversion* en anglais) est une technique d'imagerie par ultrasons qui a montré son potentiel pour pallier aux problèmes mentionnés précédemment [45]. Lorsqu'une onde ultrasonore traverse le corps, la densité et la vitesse variables du son dans différents tissus provoquent une distorsion du signal ultrasonore. Cela génère ainsi des fréquences harmoniques soit des fréquences qui sont des multiples entiers de la fréquence transmise d'origine. L'isolation de cette composante harmonique permet de retenir l'information de la propagation non linéaire des ultrasons à travers les tissus. Plusieurs techniques, dont l'inversion d'impulsion [46] et la modulation d'amplitude ou même une combinaison de ces deux techniques [47] permettent d'augmenter le signal harmonique facilitant l'isolation de cette composante. Dans le cadre de ce mémoire, on utilisera l'inversion d'impulsion, son principe sera donc décrit de façon plus extensive. L'inversion d'impulsion se base sur l'envoi de deux pulses ultrasonores dont la phase est inversée. Lorsque les impulsions sont réfléchies à l'interface des tissus, les fréquences fondamentales s'annulent en raison de leurs phases opposées.

À l'inverse, les composantes harmoniques paires générées par les propriétés non linéaires des tissus s'ajoutent de manière constructive. Cela est illustré dans la figure 2.8. Ainsi, en isolant la seconde harmonique, le résultat est une réduction significative du bruit des fréquences fondamentales, conduisant à des images avec des artefacts réduits, et un meilleur contraste. De plus comme le signal est isolé à la seconde harmonique la fréquence reçue est deux fois plus élevée que la fréquence à laquelle les ondes sont transmises améliorant ainsi la résolution latérale. Cette méthode est couramment utilisée dans les échographes cliniques en imagerie cardiaque, avec un mode de transmission conventionnelle en focalisant le faisceau ultrasonore [48]. Cette méthode de transmission est plus favorable puisque la génération d'harmonique est plus importante lorsque l'énergie transmise est grande.

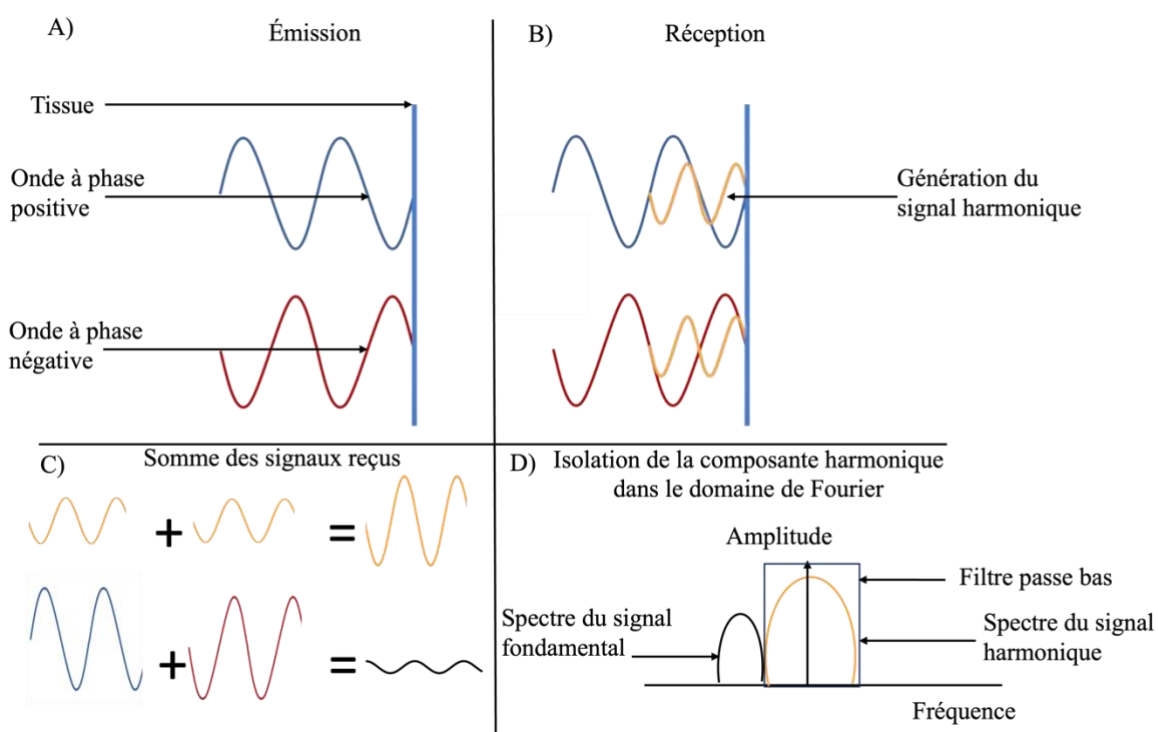


Figure 2.9 Principe de l'inversion d'impulsion

A) Émission des ondes ultrasonores à phase inversée vers un tissu B) Écho reçu par le tissu qui génère des signaux harmoniques C) Somme des signaux fondamentaux et harmoniques D) isolation du provenant de la somme des signaux harmonique

Cependant, le désavantage de cette méthode est que le nombre de transmissions requis est doublé pour former une image (puisque deux impulsions inversées en phases sont requises). Ce

problème est d'autant plus exacerbé si la méthode de transmission choisie est la méthode conventionnelle pour laquelle la cadence d'imagerie est limitée. Pour pallier ce problème, Corriera *et al.* ont montré en 2016 [49] la possibilité de réaliser de l'imagerie harmonique combinée à l'inversion d'impulsion avec une méthode de transmission ultrarapide permettant ainsi d'avoir des images de bonne qualité à des cadences d'imagerie de 153 Hz.

Formation des images

Lorsque ces ondes reviennent à la sonde après avoir touché des structures corporelles, elles font vibrer les éléments qui convertissent l'énergie mécanique en créant des signaux électriques radiofréquences (RF). L'utilisation de l'information d'amplitude, de phase des RF ainsi que le décalage temporel de réception entre les éléments peuvent être utilisés afin de former l'image ultrasonore à travers un algorithme de formation d'image (*beamforming* en anglais). Plusieurs algorithmes de *beamforming* sont disponibles (le *beamforming* de Fourier [50], basé sur la transformée de Fourier des signaux, le *beamforming* basé sur la cohérence des signaux ultrasonores reçus par chacun des éléments [51] ou encore des *beamforming* basés sur l'intelligence artificielle [52]). Dans le cadre de ce mémoire, l'algorithme de reconstruction choisi est le *Delay And Sum* (DAS). Cet algorithme est le plus répandu, car il est considéré plus simple et direct [53]. Cela implique de retarder les signaux reçus de chaque élément transducteur afin que les échos d'un point focal particulier interfèrent de manière constructive. Ce principe est schématisé par la figure 2.9

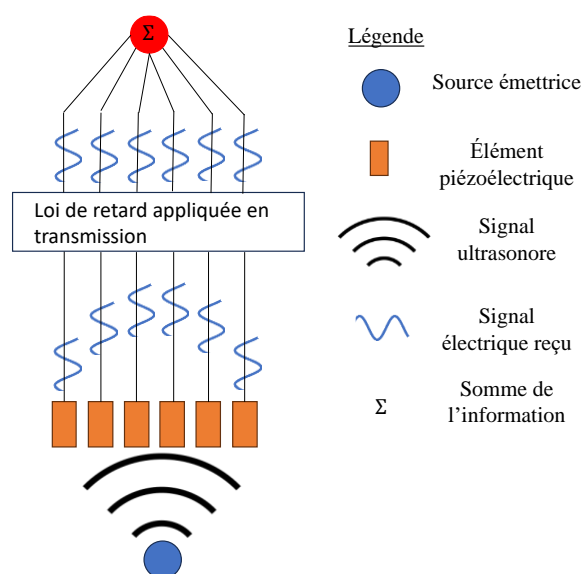


Figure 2.10 Formation d'image par *Delay and Sum*

Conclusion de la section : En ultrasons, un compromis est à faire entre la qualité d'image et la cadence d'imagerie. Concernant la cadence d'imagerie, le mode de transmission ultrarapide permet d'augmenter le nombre d'images par unité de temps sans pour autant dégrader l'image. Cela permet notamment d'observer des phénomènes physiologiques rapides. Concernant la qualité de l'image, la profondeur à laquelle on doit imager dans un contexte cardiaque nous contraint à utiliser des sondes dont la fréquence est plus basse que pour d'autres applications (imagerie du rein, du cerveau, du foie, etc.). Cela dégrade notamment la résolution du système qui est intrinsèquement liée à la fréquence utilisée. De plus, l'imagerie cardiaque est particulièrement compliquée en ultrasons à cause de la multitude de structures et de tissus que l'onde ultrasonore doit passer. Cela peut générer des artefacts d'imagerie et dégrader le contraste entravant le diagnostic. L'inversion d'impulsion combinée à l'imagerie harmonique est une technique qui permet de s'affranchir des problèmes de résolution, de contraste et d'artéfact et a récemment été adaptée au mode de transmission ultrarapide.

Malgré ces progrès, la résolution du système d'imagerie reste de l'ordre du millimètre ce qui n'est pas suffisant pour imager la microcirculation coronarienne. La microscopie de localisation ultrasonore (ULM) est une technologie basée sur les ultrasons et a montré sa capacité à générer des cartes de vascularisation allant jusqu'à 10 microns [54]. L'application de l'ULM sur le cœur d'un rat a permis de faire émerger l'AMLU.

2.3 Angiographie par microscopie de localisation ultrasonore

Cette sous-section permet d'expliquer le fonctionnement de l'ULM qui est utilisé dans le cadre de son application au cœur (soit l'AMLU). Dans ce contexte, nous verrons premièrement l'historique de l'ULM et son principe général. Dans un second temps, nous aborderons les différentes étapes nécessaires à l'ULM.

2.3.1 Histoire et principe de la microscopie de localisation ultrasonore

Malgré les progrès réalisés en matière de qualité d'image au cours des dernières décennies, la résolution de l'imagerie échographique conventionnelle a pour contrainte inhérente d'être limitée par la limite de diffraction. Cette contrainte physique fait en sorte que le plus petit objet pouvant être imagé est de l'ordre de la longueur d'onde de l'onde sonore utilisée ce qui est insuffisant pour imager la microcirculation. Pour surmonter cette limite, l'imagerie de super-

résolution, inspirée de la microscopie optique, a fourni une solution. En optique, il a été démontré que des résolutions dépassant la limite de diffraction pouvaient être obtenues en localisant le centre des molécules fluorescentes individuelles. L'accumulation de ces positions permet de faire des cartes super résolues de l'objet qu'on cherche à imager. Cette technique optique appelée microscopie de localisation photo-activée (PALM) a été récompensée par un prix Nobel de chimie en 2014 [55]. S'inspirant des méthodes optiques de super-résolution, les chercheurs ont étudié les moyens d'adapter des concepts similaires aux ultrasons, conduisant au développement de la microscopie de localisation par ultrasons (ULM) [56]. Dans le contexte de l'ULM, ce sont des microbulles de gaz déjà utilisées en clinique pour des examens routiniers (2.1.3) qui jouent le rôle de rétro diffuseur individuel à localiser. L'ULM a été appliquée sur plusieurs organes et a permis de générer des cartes super résolues de la vascularisation (allant jusqu'à 10 microns). Des études ont montré que ces cartes super résolues peuvent potentiellement contribuer à l'extraction de biomarqueurs qui aideraient à diagnostiquer des maladies. Notamment, chez l'humain l'ULM a été appliquée sur le cerveau [57], le rein [58], le foie [59] les yeux [60]. L'AMLU, qui est l'application de l'ULM sur le cœur a été démontrée *in vivo* le rat en 2D (permettant d'avoir une résolution jusqu'à 64 microns) [5] (Figure 2.13) et en 3D sur le cœur *ex vivo* et *in vivo* de cochon perfusé en Langendorf [61], [62]. Plusieurs étapes sont nécessaires à l'AMLU, chacune ayant une influence sur la carte de vascularisation finale : l'injection de microbulles, l'acquisition des données et le traitement des images, la localisation des microbulles et finalement leur suivi. Chacune de ces étapes sera détaillée dans les paragraphes qui suivent et sont schématisés par la figure 2.12

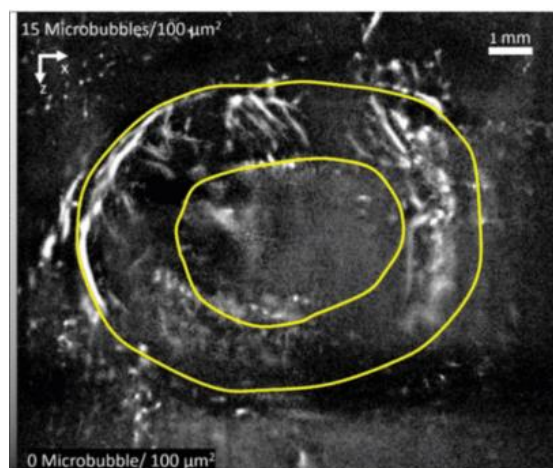


Figure 2.11 AMLU sur une vue en axe court d'un cœur de rat. Tirée de [5]. Licence internationale Creative Commons Attribution 4.0

2.3.2 Étapes de la microscopie de localisation ultrasonore

L'injection de microbulles et acquisition :

La première étape pour réaliser une carte super résolue en ULM est l'injection de microbulles de gaz pour ensuite envoyer des ultrasons et imager le milieu. La microbulle injectée consiste en une couche lipidique qui encapsule un gaz inerte. Ces dernières ont un diamètre entre 2 et 10 μm soit une taille qui est équivalente aux érythrocytes (dont le diamètre varie entre 6 et 8 μm)[63]. Le gaz contenu dans les microbulles est naturellement éliminé par expiration dans les minutes qui suivent son injection.

Lors de l'injection, la concentration des microbulles est un paramètre clé qui affecte la qualité des cartes super résolues. En effet, une concentration trop élevée ferait en sorte que les microbulles seraient indiscernables et on ne pourrait pas les localiser individuellement. Au contraire, une concentration trop faible augmenterait le temps requis pour accumuler les positions des microbulles et afficher une carte super résolue. Un temps trop long pour générer une carte vasculaire limiterait la capacité à détecter des biomarqueurs qui varient dans le temps tel que la pulsativité [64].

La fréquence choisie pour réaliser l'acquisition affecte directement la concentration qu'il est possible d'injecter. En effet, plus la fréquence utilisée est élevée plus la réponse impulsionnelle spatiale du système (qui est de l'ordre de la longueur d'onde 2.2.2) est étroite et mieux les microbulles peuvent être séparées. Ainsi, plus la fréquence est élevée, plus la concentration maximale acceptable est élevée ce qui réduit le temps d'acquisition [6], [7]. Cependant, comme mentionné dans la section 2.2.1 une fréquence élevée limite la capacité de pénétration des ultrasons ce qui est un problème notamment en imagerie cardiaque. Ainsi, l'imagerie harmonique (section 2.2.3) pour laquelle on reçoit les ultrasons à une fréquence deux fois plus élevée peut être utilisée pour réduire le temps d'acquisition [65]

Un autre paramètre clé qu'il faut contrôler durant l'acquisition est la cadence d'imagerie. En effet, cela contrôle la gamme de vitesse à laquelle les microbulles se déplacent et qu'il est possible de détecter de façon précise. Ainsi l'imagerie ultrarapide est préférable pour l'ULM par rapport à l'imagerie conventionnelle. En effet, une étude a rapporté des détections de vitesse de flux allant jusqu'à quelques centimètres par seconde[56].

Le traitement des images

Filtrage : Les images acquises d'un organe perfusé par les microbulles peuvent être interprétées comme l'amalgame de trois signaux : le signal du tissu, le signal du sang (contenant les microbulles) et le signal du bruit. En ULM il est important de bien isoler le signal provenant des microbulles afin de les mettre en évidence pour les localiser. Pour se faire, il est possible de filtrer les images afin d'essayer d'isoler le signal sanguin dans les images. Le filtre le plus commun en ULM est la décomposition en valeur singulière (SVD) décrite par Demené et al. [66]. Ce filtre se base sur le fait que la cohérence spatiotemporelle des tissus n'est pas la même que celle du sang. D'un point de vue temporel, les mouvements tissulaires ont tendance à être plus lents et plus prévisibles (notamment le mouvement induit par le mouvement cardiaque ou la respiration qui sont périodiques) alors que les mouvements du sang sont moins cohérents. D'un point de vue spatial, les tissus ont une signature spéculaire plus cohérente que le signal sanguin, car ils se déforment de façon plus uniforme. Ce filtre a besoin d'un nombre de données significatives sur le milieu qu'on image ce qui favorise son utilisation en imagerie ultrarapide. Ainsi, en utilisant le filtre SVD on décompose l'image en valeurs singulières dont les premières contiennent l'information cohérente tissulaire et les valeurs plus importantes le signal sanguin qui contient des microbulles.

Cependant, l'hypothèse que le sang circule plus rapidement que tout mouvement tissulaire lui donnant une signature spatiotemporelle différente commence à échouer pour les écoulements lents et les mouvements tissulaires rapides [65]. Ainsi, il est possible qu'en rejetant les premières valeurs singulières on rejette aussi l'information des bulles proches des parois ou celles qui voyagent dans la microvascularisation. Récemment, il a été démontré que l'imagerie harmonique et les propriétés non linéaires des bulles peuvent être exploitées afin d'éviter que cela se produise. En effet, puisque l'imagerie harmonique permet de diminuer le signal de la réponse linéaire des tissus face à la réponse non linéaire des microbulles, l'image de base contient moins d'information tissulaire ce qui permet de garder des valeurs singulières plus faibles. Cela permet donc de mettre en évidence des microbulles qui voyagent plus lentement [65].

Correction de mouvement : Le mouvement des tissus peut influencer de façon négative sur la qualité d'image ce qui a un impact en fin de compte sur la qualité de l'ULM. Cela est notamment vrai en imagerie cardiaque puisque le myocarde est en mouvement constant. En effet, il a été montré que la sommation cohérente qui a priori permet d'améliorer la qualité des images en

imagerie ultrarapide (section 2.2.3) la dégradait dans un contexte où le mouvement entre le premier et le dernier tir ultrasonore est supérieur à $\lambda/6$ [41], [43]. En imagerie cardiaque, considérant un mouvement tissulaire pouvant aller jusqu'à 15 cm/s [67] cela nous permettrait d'envoyer au maximum 3 ondes divergentes ce qui n'est pas assez pour avoir une image de bonne qualité. De plus, le filtrage SVD est sensible au mouvement des tissus puisqu'il fait la supposition que l'écoulement des microbulles possède une signature spatiotemporelle différente des tissus. Des techniques de correction de mouvement en imagerie cardiaque ultrasonore ultrarapide, que nous citerons ici, ont donc été développées pour pallier ce problème :

- Les techniques d'estimation de mouvement basées sur un recalage rigide, affine puis non rigide inspiré de l'IRM [68]. Le recalage rigide permet de corriger des mouvements de translation et rotation. Ensuite, l'enregistrement affine peut estimer la translation, le cisaillement et le redimensionnement dû au mouvement. Finalement, le recalage non rigide est une déformation non linéaire basée sur une spline qui peut estimer la compression locale des tissus. Cette technique a été utilisée pour améliorer la précision de localisation des microbulles en ULM [69]. Elle a aussi été appliquée en échographie de contraste pour réduire les artéfacts liés au mouvement. [70].
- Cormier et al. [5] ont proposé une technique de correction de mouvement qui se base sur l'estimation de coordonnées lagrangiennes qui permettent de former l'image ultrasonore sur une grille déformable. Elle permet non seulement d'améliorer la précision de localisation des microbulles mais aussi d'améliorer le filtrage SVD. Cette technique a notamment été utilisée pour appliquer l'ULM sur le cœur d'un rat. Dans cette étude, les coordonnées lagrangiennes ont pu être utilisées afin d'estimer les déplacements du cœur et par la même occasion estimer la position exacte des microbulles. De plus, l'estimation des mouvements tissulaire permet d'annuler ces derniers de façon numérique ce qui améliore le filtrage SVD puisque ce dernier est moindrement affecté par les mouvements tissulaires après cette opération.

L'estimation des coordonnées lagrangienne est basée entre autres sur l'estimation de déphasage Doppler qui permet de corriger les mouvements perpendiculaires au front d'onde (mouvement axial). Le déphasage entre deux tirs afin d'estimer la vitesse de déplacement des tissus dans la dimension axiale et corriger le mouvement dans cette direction. Ces techniques ont pour avantage d'être peu coûteuses en termes de temps de calcul et sont

utilisées en imagerie cardiaque tissulaire (sans agents de contraste) [71]. De plus, l'information sur la vitesse de déplacement axial estimée par les techniques doppler peut être combinée à l'information sur le flux optique afin d'évaluer un mouvement global (axial et latéral) [72], [73].

Localisation

Une fois les images traitées, l'étape suivante est de bien localiser le centre des microbulles afin de s'affranchir de la limite de diffraction et connaître leurs positions exactes. Cette localisation peut être faite en se basant sur les signaux RF ou sur les images résultantes des algorithmes de *beamforming* [74]. Dans le cadre de ce mémoire, nous utiliserons l'algorithme d'ajustement gaussien [75]. Pour cet algorithme, l'image de la microbulles (qui n'est autre que la réponse impulsionnelle du système d'imagerie) peut être approximée par une fonction gaussienne dont on doit trouver le centre. Dans certains cas, pour lesquels la concentration de microbulles est relativement élevée, il y a une étape de corrélation entre la réponse impulsionnelle et les microbulles avant l'étape de localisation. Cela permet de mieux séparer les microbulles et retirer le signal qui provient de deux ou plusieurs microbulles trop proches entre elles [64]

Suivi

Une fois les microbulles localisées, l'étape suivante est de les suivre à travers les images. En d'autres termes, il faut réussir à suivre la trajectoire de chaque microbulle à travers le temps. Pour ce faire, plusieurs algorithmes ont été proposés en ULM. Premièrement, l'algorithme du plus proche voisin qui appaie les microbulles les plus proches les unes des autres d'une image à l'autre [58]. Cette méthode a pour avantage d'être relativement simple à implémenter puisqu'intuitive, mais peut mener à de mauvais appareilllements notamment au niveau de croisement de vaisseaux. Deuxièmement, il y a des méthodes d'appareillement qui se base sur le filtre de Kalman [76]. Ce type d'appareillement se base sur les informations a priori de la vitesse et la position des microbulles qui se trouve dans la trajectoire. À partir de ces informations, une hypothèse est formulée par l'algorithme sur la position de la microbulle à l'image suivante. Par la suite la microbulle choisie comme appartenant à la trajectoire est celle qui se trouve le plus proche entre l'hypothèse formulée et les positions retrouvées. Bien que plus robuste, cette méthode a le défaut qu'elle émet une hypothèse sur la prochaine position des microbulles ce qui peut la faire échouer dans un contexte où les vaisseaux ont une importante tortuosité comme au niveau des

glomérules [77]. Troisièmement, des méthodes basées sur l’algorithme hongrois [78] sont aussi largement utilisées dans le cadre de l’ULM. L’algorithme hongrois se base sur la création d’une matrice de coûts où chaque élément représente le coût (basé sur la distance) d’appareiller les microbulles à l’image à l’instant t , aux positions trouvées à l’instant $t+1$. Ainsi, l’algorithme vise à trouver un appariement global optimal qui minimise le coût total (contrairement à l’algorithme du plus proche voisin qui visait à minimiser la distance localement pour chaque microbulles). Bien qu’il soit efficace pour maintenir un suivi cohérent des objets sur l’ensemble des images, l’algorithme peut s’avérer lourd en termes de calcul pour un grand nombre d’objets et de détections. De plus, tout comme pour l’algorithme du plus proche voisin ce dernier peut commettre des erreurs notamment au niveau de croisement entre deux vaisseaux.

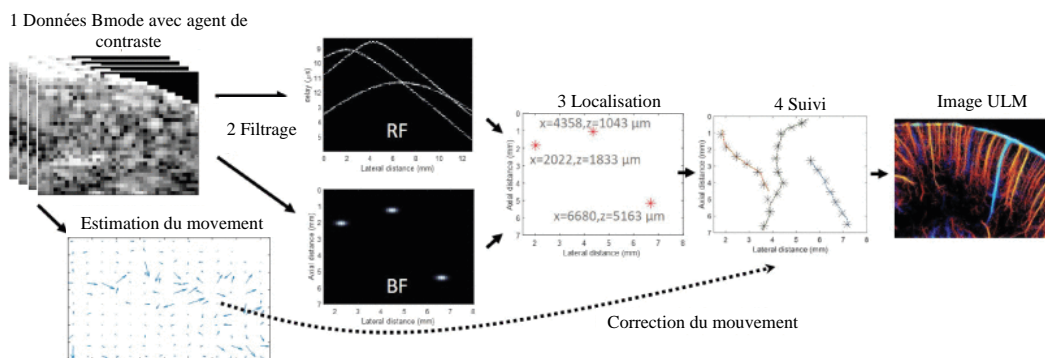


Figure 2.12 Schématisation des étapes de la microscopie de localisation par ultrasons. Adaptée de [79]

Conclusion de la section : L’ULM est une technique d’imagerie qui a été développée dans le but de s’affranchir de la limite de résolution imposée par la modalité d’imagerie ultrasonore. Cette dernière se base sur la localisation précise de microbulles et leur suivi au fil des images. L’AMLU est l’application de l’ULM au cœur. Présentement cette technique a uniquement été démontrée *ex vivo* sur le cœur d’un cochon et *in vivo* chez le rat en 2D et en 3D. L’AMLU a donc montré sa capacité à générer des cartes super résolues dans ces contextes. Dans le cadre de l’AMLU une des considérations importantes pour une localisation précise des microbulles est la correction du mouvement du cœur. L’imagerie harmonique a montré sa capacité à influencer de façon positive l’ULM puisqu’elle permet d’augmenter le nombre de microbulles détectées.

CHAPITRE 3 Méthode

3.1 Calibration de la sonde

Afin de répondre à nos objectifs, il faut premièrement calibrer la sonde. En effet, caractériser la pression d'une sonde en un point permet notamment d'extraire des métriques importantes telles que : le MI (indice mécanique) qui relate la puissance acoustique ou encore l'ISPTA (spatial peak temporal average intensity) qui relate la puissance acoustique par unité de surface. Ces métriques sont notamment utilisées afin de respecter d'une part les normes mises en place par les autorités de régulation telles que Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA). D'autre part, ces mesures nous permettent de nous assurer que les microbulles qui sont utilisées dans nos expériences ne rentrent pas dans un régime de cavitation. Une mesure de la sortie acoustique a été faite pour connaître les paramètres (fréquence, nombre de pulses, voltage...) optimaux à utiliser lors de manipulations *in vivo*. Pour ce faire, le montage expérimental suivant a été monté : la sonde *phased* GE 5MSc-D (General Electrics, Boston, MA) a été connectée à un échographe de recherche de la marque Verasonics (Verasonics Inc, Redmond, WA). Par la suite, un porte-sonde a été utilisé pour tenir la sonde au-dessus d'un bassin rempli d'eau où a été placé un hydrophone au fond. L'hydrophone, connecté à un picoscope, permet de convertir les signaux acoustiques en signaux électriques permettant de faire nos mesures par la suite. Il est important de noter que l'eau du bassin a été dégazée au préalable afin d'éviter d'avoir des bulles d'air dissoutes qui réfléchiraient les ultrasons faussant ainsi les mesures. De plus, un absorbeur est placé en dessous de l'hydrophone pour éviter d'avoir des réflexions du fond du bassin qui fausseraient aussi nos mesures. Un schéma du montage expérimental est montré dans la figure 3.1.

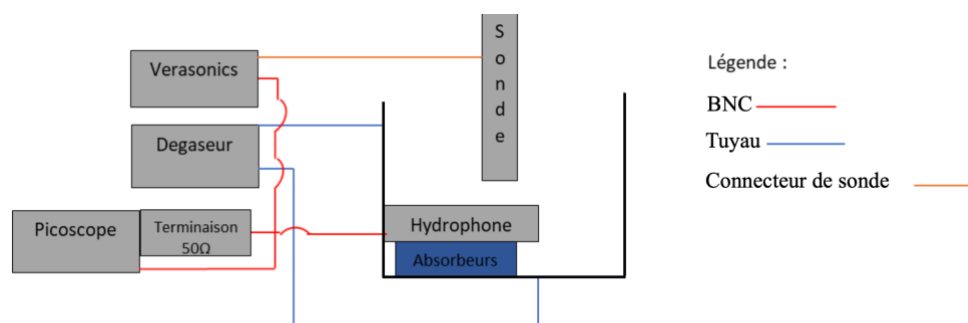


Figure 3.1 Montage expérimental pour la calibration de sonde

Le montage étant fait, le porte sonde peut être contrôlé par un moteur pas à pas pour positionner la sonde à la distance focale de la lentille (pour être dans le cas où la pression est maximale). Afin de s'assurer que la sonde se trouve à la bonne distance, un train d'ondes est isolé et on fait sa transformée de Fourier pour sélectionner la distance pour laquelle l'amplitude du signal est maximale comme le montre le signal bleu dans la figure 3.2

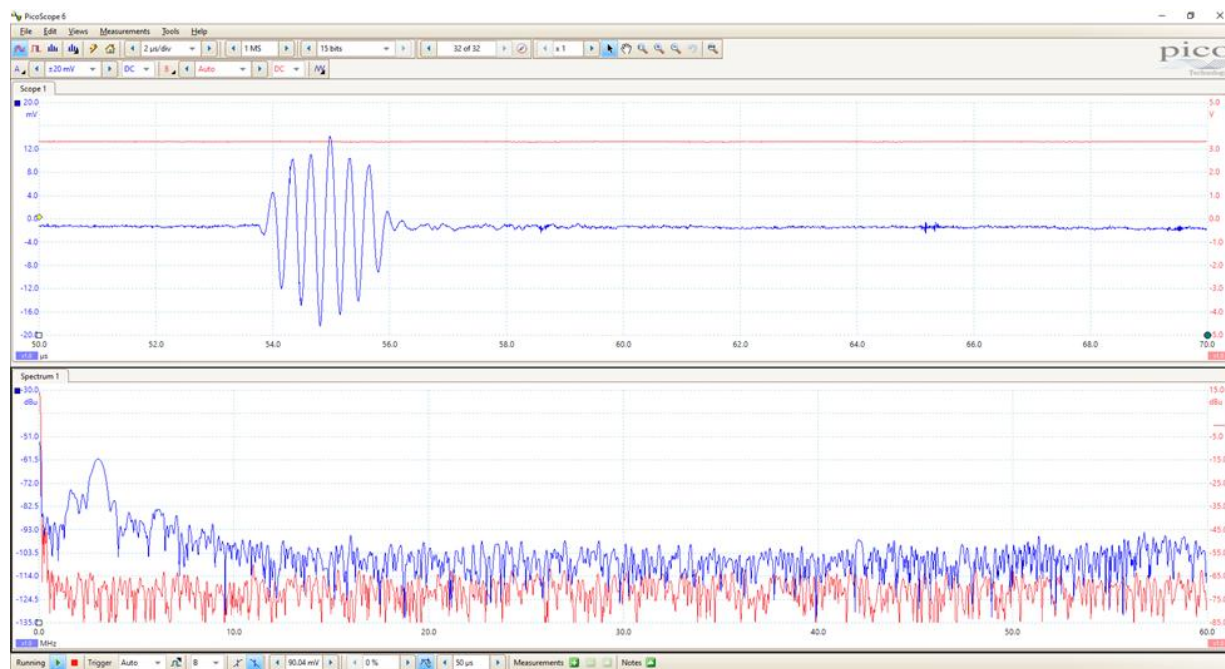


Figure 3.2 Signal ultrasonore mesuré par l'hydrophone

Dès lors que la sonde est bien positionnée, les paramètres peuvent être changés dans la séquence ultrasonore. Dans notre cas, trois paramètres ont été changés :

- Le voltage imposé par le scanneur à la sonde : Il a été testé entre 5 et 50 Volts avec des pas de 5 Volts. Idéalement, on voudrait que ce paramètre soit le plus haut possible pour que l'énergie transmise soit assez élevée pour améliorer le contraste des images sans pour autant dépasser les limites imposées par la FDA ni que les microbulles ne rentrent pas dans un régime de cavitation.
- Le nombre de cycles : Il a été testé avec des valeurs de 1,2 et 3. Idéalement, ce paramètre devrait être à 3 puisque plus le nombre de cycles est élevé, plus l'énergie transmise augmente. De plus, puisqu'un pulse trop court (1 ou 2 cycles) étale le contenu fréquentiel des signaux ce qui n'est pas idéal pour isoler le signal harmonique. Cependant, une valeur

trop élevée de cycles dégraderait la résolution axiale, c'est donc pour cela que nos tests s'arrêtent à trois cycles.

- La phase du train d'ondes : Il a été testé avec des valeurs de 0 et 180 degrés. Les deux phases ont été testées, car l'inversion de pulse a été faite durant nos expériences.
- La fréquence d'émission : Elle a été testée avec des valeurs de 2.9 MHz et 1.89 MHz puisque ces deux fréquences ont été utilisées lors de nos expériences

Une fois tous les signaux recueillis, une table donnée par le fournisseur de l'hydrophone a permis de convertir les voltages en pression et le MI et l'ISPTA ont été calculés pour les différents paramètres. Pour le MI la formule suivante est utilisée :

$$MI = \frac{P_{min}}{\sqrt{f}} \quad (3.1)$$

Où P_{min} représente la pression minimum et f la fréquence envoyée. Pour ce qui est de l'ISPTA la formule est la suivante :

$$I_{spta} = \frac{\int P^2 dt.(PRF)}{\rho.c} \quad (3.2)$$

Où P est la pression, dt un échantillon temporel, c la vitesse de l'onde dans le milieu (ici l'eau donc 1480 m/s) et ρ la densité du milieu (1000 kg/m³ pour l'eau)

Ainsi dans nos séquences ultrasonores, pour les sous-objectifs 1 2 et 3, le choix du voltage et du nombre de cycles a été fait de telle sorte à ce que le MI et l' I_{spta} ne dépassent pas les limites imposées par la FDA soit un ISPTA de 430 mW/cm² et un MI de 1.9. Pour les acquisitions faites avec des microbulles, le MI a été gardé en dessous de 0.8, une limite recommandée par Definity®, le manufacturier des microbulles.

3.2 Méthode liée au sous-objectif 1 : Utiliser l'imagerie harmonique afin d'évaluer son effet sur la détection des microbulles

Pour adapter l'AMLU à l'humain, il serait nécessaire d'augmenter la profondeur d'acquisition et le champ de vision. Cependant, d'une part, agrandir la profondeur d'acquisition contraint à l'utilisation de sondes basses fréquences, limitant ainsi la résolution de l'image et d'autre part élargir le champ de vision contraint à l'utilisation d'ondes divergentes, limitant ainsi le CNR (ratio contraste à bruit), car ces dernières s'atténuent drastiquement lors de leur propagation

dans le tissu. Ces limitations entravent la translation de l'AMLU vers la clinique. Ce sous-objectif vise à explorer l'utilisation de l'imagerie harmonique, qui apparaît comme une solution à ces problèmes, sur le suivi et la détection microbulles. Dans le cadre de ce sous-objectif, deux fantômes ont été réalisés. Le premier fantôme visait à évaluer le gain en contraste et en résolution que l'imagerie harmonique aura sur les images ultrasonores dans le cadre de l'AMLU. Le deuxième visait à évaluer l'effet de l'imagerie harmonique sur la détection et le suivi de la trajectoire des microbulles.

Pour le premier fantôme, un flux de microbulles (Definity®) a été injecté à travers un fantôme d'agar. La mixture d'agar a été préparée uniquement avec de l'eau distillée et de l'agar selon le protocole décrit en [80]. Le fantôme a été imagé par des ondes divergentes dirigées avec les angles suivants ($-10^\circ, 0^\circ, 10^\circ, 5^\circ, -5^\circ$). Les ondes ont été émises avec une fréquence de répétition de pulses de 8 kHz et une fréquence d'images de 250 Hz en utilisant une sonde *phased* GE 5MSc- D ayant une fréquence d'émission de 1,89 MHz. Pour l'approche harmonique, des impulsions successives ont été émises avec une phase inversée et les signaux reçus ont été additionnés afin de renforcer le signal de la deuxième harmonique des microbulles. Par la suite, le signal RFs reçu a été filtré autour de la deuxième harmonique (autour de 3,78 MHz) avec un filtre Butterworth pour isoler la composante harmonique. Ce processus a été comparé à la formation d'images fondamentales, dans lequel seuls les signaux provenant d'impulsions à phase positive forment l'image. Pour les deux approches, un filtre SVD décrit en [66] a été implémenté pour isoler le signal des microbulles du signal provenant du fantôme d'agar. Par la suite, les signaux ont été reconstruits par un algorithme de *delay and sum* décrit en [53]. Afin de comparer les résolutions des deux approches, la même microbulle a été isolée dans les images formées avec l'approche fondamentale et harmonique et son profil latéral et axial a été tracé. Le CNR pour chacune des approches a été calculé avec la formule suivante :

$$CNR = \frac{|\mu_i - \mu_o|}{\sqrt{\sigma_i^2 + \sigma_o^2}} \quad (3.3)$$

Où μ_i désigne la moyenne du signal dans la région d'intérêt (soit le flux de microbulle), μ_o la moyenne du signal hors de la région d'intérêt (soit le fantôme d'agar) et σ_i et σ_o l'écart type du signal dans et hors la région d'intérêt respectivement. La figure 3.3 montre le montage expérimental

réalisé. En ce qui concerne l'évaluation de la résolution axiale et latérale, la hauteur à mi-hauteur d'une microbulle en imagerie fondamentale et harmonique a été tracée pour chacune des directions.

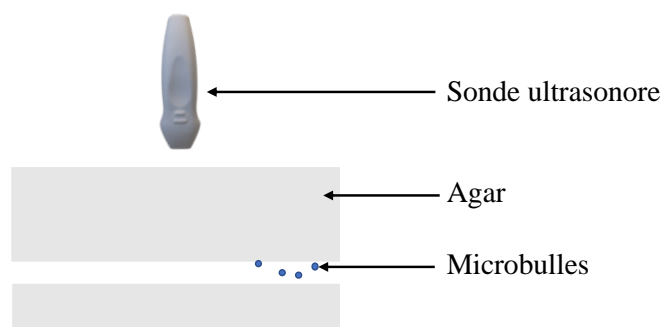


Figure 3.3 Schéma du montage expérimental pour le fantôme de flux

Pour le second fantôme, 1mL de microbulles ont été diluées dans un bassin de 30 litres d'eau. Ces dernières ont été mises en mouvement grâce à un agitateur magnétique. Le mouvement circulaire des microbulles a été imagé par des ondes divergentes non dirigées (0°). Les ondes ont été émises avec une PRF 4,5 kHz et une cadence d'imagerie de 2,2 kHz en utilisant la même sonde *phased* ayant une fréquence d'émission de 1,89 MHz. Un schéma du montage expérimental est montré dans la figure 3.4. Les microbulles ont été imagées avec l'approche fondamentale et harmonique en utilisant la même méthode décrite pour le fantôme de flux. La reconstruction s'est aussi faite par *delay and sum* et un filtre SVD a été implémenté avec un seuil de coupure plus faible que pour le fantôme de flux puisque les microbulles sont les seuls réflecteurs échogènes (contrairement au fantôme flux où l'agar avait son signal mélangé avec celui des microbulles). La localisation du centre des microbulles et leur suivi ont été faits avec un algorithme d'interpolation gaussien et l'algorithme de suivi hongrois respectivement. La vitesse des trajectoires est calculée par la différence finie de la position d'une microbulle appartenant à la même trajectoire à deux instants successifs. Seules les trajectoires possédantes au moins 100 positions (donc des microbulles qui ont pu être suivies pendant au moins 100 images successives) et dont les vitesses n'excédaient pas 25 cm/s ont été gardées. Ce choix a été fait afin de s'affranchir des trajectoires qui comportent de mauvais appariements induisant des vitesses aberrantes.

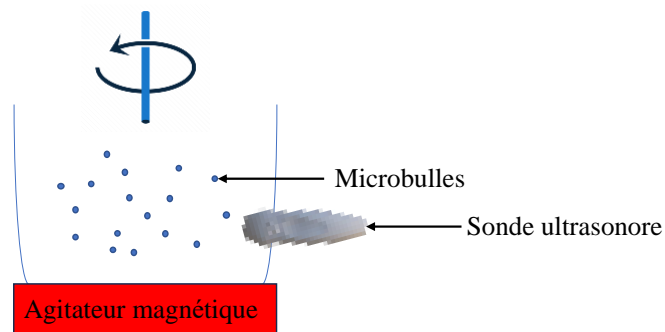


Figure 3.4 Schéma du montage expérimental pour le fantôme de nuage de microbulles

3.3 Méthode liée au sous-objectif 2 : Développer un algorithme de correction de mouvement adapté l'imagerie harmonique

Comme nous l'avons vu précédemment, il est nécessaire d'appliquer un algorithme de correction de mouvement en imagerie ultrasonore ultrarapide pour avoir des images de bonne qualité. De plus, l'imagerie harmonique est idéale pour l'imagerie cardiaque. L'AMLU bénéficierait ainsi d'un algorithme de compensation de mouvement adapté à l'imagerie harmonique. Ainsi, pour ce sous-objectif, il a été choisi d'adapter la correction de mouvement basée sur l'imagerie Doppler décrite en [71], à l'imagerie harmonique. Pour ce faire une séquence qui intègre l'inversion d'impulsion pour tirer avantage de l'imagerie harmonique a été développée. De plus, la méthode s'inspire du *beamforming* basé sur la cohérence en utilisant la cohérence angulaire entre des tirs ultrasonores successifs pour augmenter le contraste des images. La méthode relative à ce sous-objectif a été comparée à l'imagerie fondamentale où seuls des tirs à phase positive ont été émis et le même algorithme de correction de mouvement a été appliqué. Pour la comparaison, les deux méthodes ont été testées *in vitro* sur un disque tournant simulant du mouvement et *in vivo* chez des volontaires sans problème cardiaque connu. Ainsi, un protocole a été soumis et validé par le comité d'éthique de Polytechnique Montréal pour les acquisitions *in vivo*. La méthode relative à ce sous-objectif est décrite de façons extensives dans l'article (section 4.3 et 4.4). Plus de détails seront donnés quant au montage *in vitro* dans cette section.

Pour évaluer la performance de l'algorithme de correction de mouvement, il a été décidé d'imager un disque tournant à différentes vitesses. Ce disque possède des cystes d'eau qui y sont intégrés pour évaluer le contraste et ainsi évaluer quantitativement l'algorithme de correction de

mouvement proposé. Pour réaliser le disque, un moule qui est schématisé dans la figure 3.5 a été imprimé et un mélange d'agar y a été versé pour constituer le disque.

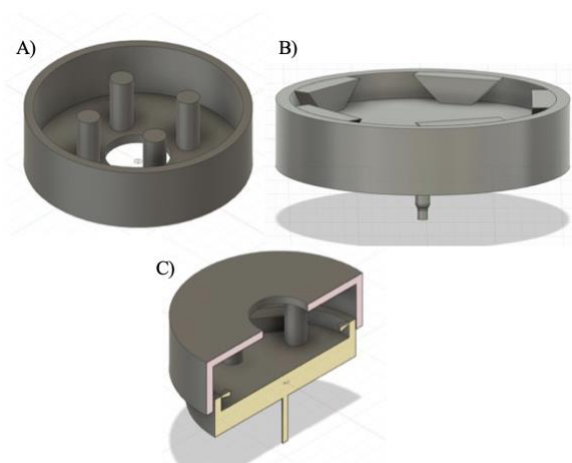


Figure 3.5 Visualisation 3D du moule et du support du fantôme de disque tournant

A) Moule B) Support du disque C) Section montrant l'agencement du moule et du support au moment de couler l'agar

La partie A de la figure montre le moule qui a été utilisé. Les quatre cylindres agissent comme un négatif permettant de créer des creux où sont placés les cystes. La partie B de la figure montre le support du disque en agar. Des assemblages à queue d'aronde ont été placés sur le pourtour du support pour retenir le disque d'agar et éviter qu'il se détache pendant l'expérience. Une tige a été placée au bas du support afin de joindre le disque à un moteur qui fera tourner le disque. Finalement, la partie C montre une section de l'agencement des deux composantes pour couler l'agar : une fois la mixture d'agar réalisée, elle est coulée dans le trou central. Lorsqu'elle est refroidie, le moule est retiré, et le disque reste attaché au support comme on le voit dans la figure 3.6

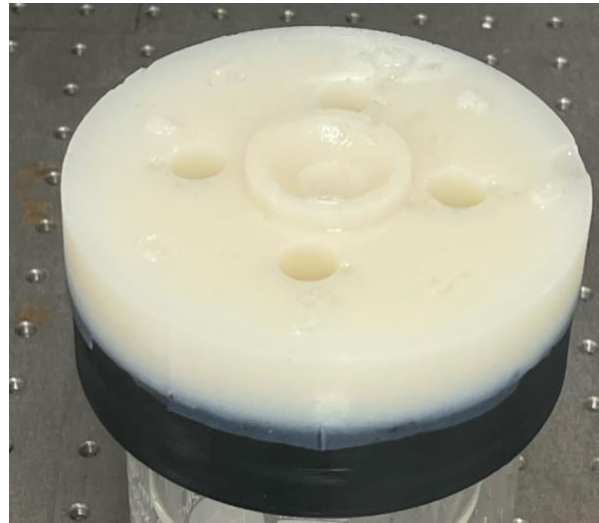


Figure 3.6 Fantôme du disque tournant

Pour faire tourner le disque à des vitesses variables, le montage montré dans la figure 3.7 suivant est réalisé.

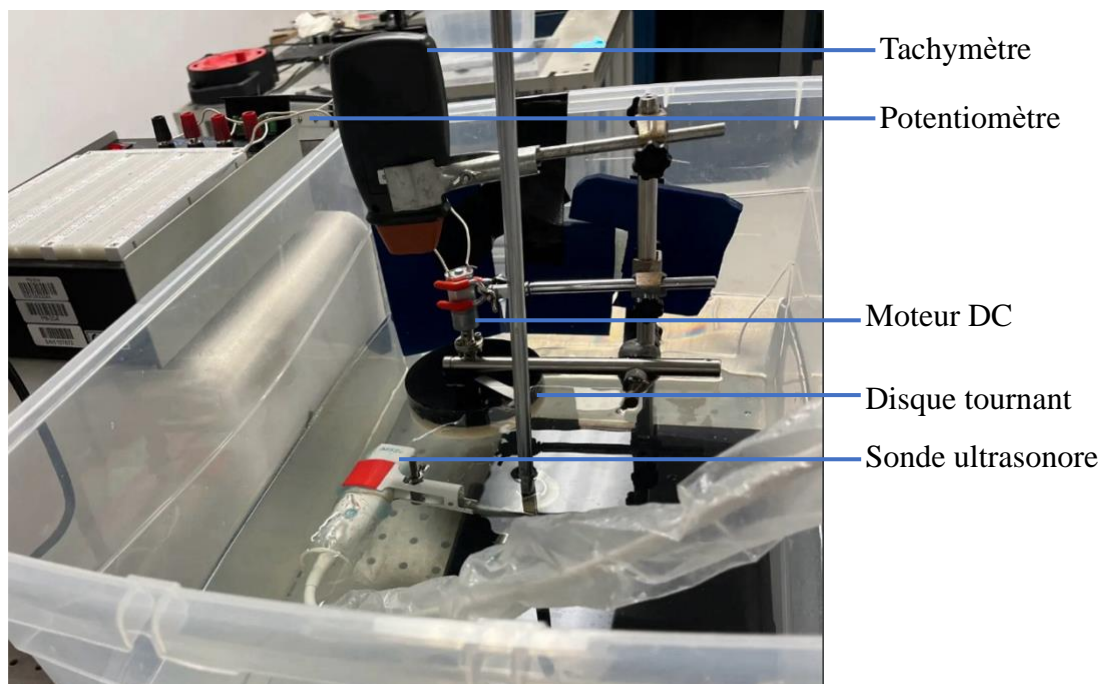


Figure 3.7 Montage expérimental pour l'expérience du disque tournant

Dans ce montage le voltage envoyé au moteur courant direct (DC) est contrôlé par un potentiomètre ce qui ultimement change la vitesse à laquelle le disque tourne. Un tachymètre

positionné au-dessus du disque permet de connaître la véritable vitesse de rotation du disque. Ainsi, les vitesses de rotation ont varié de 14 à 90 rotations par minutes avec des pas d'environ 3 rotations par minutes. Pour chaque vitesse, le disque a été imagé par ultrasons avec la sonde GE-5MScD. Les séquences ultrasonores utilisées ainsi que l'algorithme de correction de mouvement (qui sont les mêmes qu'on a utilisés pour les acquisitions *in vivo*) sont décrits dans les sections 4.3 et 4.4 de l'article présenté dans le chapitre suivant.

3.4 Méthode liée au sous-objectif 3 : Valider l'AMLU chez l'humain dans le contexte d'une étude clinique

Une étude de faisabilité clinique a commencé à l'institut de cardiologie de Montréal afin de démontrer la faisabilité de l'AMLU chez l'humain et l'ensemble des volontaires n'avaient pas de problèmes cardiaques connus. Avant de pouvoir commencer l'étude, un protocole a été soumis et validé par le comité d'éthique de l'Institut de cardiologie de Montréal.

La méthode décrite dans cette section vise à tirer parti de ce qui a été développé dans les deux sous-objectifs précédents. En effet, l'idée est de combiner l'information en superposant d'une part les trajectoires extraites de la microscopie de localisation et d'autre part les images contrastées du cœur en imagerie tissulaire. Cet objectif est resté exploratoire et est toujours en cours. Ainsi, les séquences ultrasonores utilisées ainsi que les différents paramètres testés seront décrites ici.

3.4.1 Séquences ultrasonores

Deux séquences ultrasonores ont été développées. L'une pour avoir une bonne qualité d'image tissulaire qui sera corrigée par la méthode proposée pour le sous-objectif 2 décrite dans la section 4.4.1. Cette séquence utilise plusieurs ondes dirigées à différents angles dont l'information sera combinée de manière cohérente. L'autre a été développée pour imager les microbulles et contient uniquement un angle afin d'avoir une cadence rapide et ainsi avoir un meilleur échantillonnage temporel permettant de localiser les microbulles de façon plus précise. Pour les deux séquences, l'inversion d'impulsion a été faite pour tirer bénéfice de l'imagerie harmonique. Cela a été fait pour superposer les images acquises par chacune de ces deux séquences et ainsi avoir une carte de la vascularisation coronarienne en ULM qui est superposée sur une image tissulaire contrastée rendant compte de l'anatomie cardiaque.

Séquence pour l'imagerie tissulaire : Pour cette séquence les ondes divergentes ont été transmises à 16 angles différents allant de -7 à 7 degrés. Pour chaque angle deux tirs successifs avec une des phases inversées ont été transmis (ainsi 32 tirs angulaires). La fréquence de transmission est de 1.89MHz. La cadence de cette séquence d'imagerie a été déterminée à 147 Hz (avec une PRF de 4700 Hz pour avoir une profondeur d'acquisition à 16.4 cm). Cette séquence est la même que la séquence harmonique qui a été décrite dans la méthode de l'article (section 4.4.1) et la disposition des angles transmis est décrite dans la figure 4.1. Une fois que les données de la séquence tissulaire sont acquises, la séquence de l'imagerie l'ULM a été déclenchée.

Séquence pour l'imagerie pour l'ULM : Pour cette séquence, les ondes divergentes non dirigées ont été transmises. Chaque deux tirs successifs ont été transmis avec une des phases inversées. La fréquence de transmission est de 1.89MHz. La cadence de cette séquence d'imagerie a été 2350 (avec une PRF de 4700 Hz pour avoir une profondeur d'acquisition à 16.4 cm). La source virtuelle a été placée de telle sorte à ce que la transmission couvre un secteur d'imagerie de 75 degrés.

Ces deux séquences sont rythmées par des périodes d'acquisition continue (qui durent au moins le temps deux cycles cardiaques soit environ trois secondes) et des pauses de deux secondes environ permettant de transférer les données à l'ordinateur.

3.4.2 Injections de microbulles

Deux méthodes d'injections de microbulles de la marque Definity® ont été testées l'infusion et le bolus. Pour le bolus, une solution de 3.25mL contenant 0.65mL de microbulles est injectée par intraveineuse via un cathéter. Après l'injection, l'acquisition s'est faite pendant 3 minutes. Pour l'infusion, une solution de 12mL contenant 1.3mL de microbulles est injectée avec un débit de 4mL/min pendant deux minutes. Contrairement à l'injection par bolus, l'acquisition se fait pendant l'injection. Pour ces deux types d'injections, 10mL de solution saline est injectée après l'acquisition ultrasonore pour enlever le signal des microbulles et nettoyer la circulation sanguine.

3.4.3 Coupes standards explorées

Différentes coupes ultrasonores ont été explorées pour visualiser la circulation coronarienne sous différents angles. Notamment, la vue en quatre chambres qui coupe le cœur parallèlement au septum montrant une bonne vue sur les deux ventricules et les deux oreillettes et la vue parasternale

court axe dont le plan d'imagerie est orthogonal au septum, montrant une bonne vue sur le ventricule gauche. La sonde était manipulée par une technicienne en ultrasons qui se chargeait de trouver les bonnes vues.

3.4.4 Reconstruction des images

Pour les données qui proviennent de la séquence pour l'imagerie ULM la reconstruction s'est faite en additionnant les signaux provenant de tirs à phase inversée afin de renforcer le signal de la deuxième harmonique des microbulles. Par la suite, le signal RFs reçu a été filtré autour de la deuxième harmonique (autour de 3,78 MHz) avec un filtre Butterworth pour isoler la composante harmonique. Un filtre SVD décrit en [66] a été implémenté pour isoler le signal des microbulles du signal provenant du tissu cardiaque. Par la suite, les signaux ont été reconstruits par un algorithme de *delay and sum* décrit en [53].

Pour les données qui proviennent de la séquence pour l'imagerie tissulaire, le processus de reconstruction a été le même que celui décrit dans le paragraphe précédent à la différence que le filtre SVD n'a pas été appliqué et que la méthode de correction de mouvement développée pour le sous-objectif 2 section 4.4 a été appliquée avant de reconstruire l'image par *Delay and Sum*.

CHAPITRE 4 Article 1: A unified framework combining coherent compounding, harmonic imaging and angular coherence for simultaneous high-quality B-mode and tissue Doppler in ultrafast echocardiography

Soumis à IEEE Transactions on medical Imaging le 4 décembre 2023

Authors : Michael Mougharbel¹, Jonathan Porée¹, Stephen A. Lee¹, Paul Xing¹, Alice Wu¹, Jean-Claude Tardif^{2,3} and Jean Provost^{1,2}

¹Department of Engineering Physics, Polytechnique Montréal, QC H3T 1J4, Canada

²Montreal Heart Institute, Montréal, QC H1T 1C8, Canada

³University of Montreal, Montréal, QC H3T 1J4, Canada

4.1 Abstract

Coherent compounding can improve image quality using multiple steered diverging transmits when motion occurring between transmits is corrected for. Harmonic imaging, a standard technique in conventional focused echocardiography, has been adapted for ultrafast imaging, reducing clutter. Coherence-based approaches have also been shown to increase contrast in clinical settings by enhancing signals from coherent echoes and reducing clutter. Herein, we introduce a simple, unified framework that combines motion-correction, harmonic imaging, and angular-coherence, showing for the first time that their benefits can be combined in real-time. Validation was conducted through in vitro testing on a spinning disk model and in vivo on 4 volunteers. In vitro results confirmed the unified framework capability to achieve high contrast in large-motion contexts up to 17 cm/s. In vivo testing highlighted proficiency in generating images of high quality during low and high tissue velocity phases of the cardiac cycle. Specifically, during ventricular filling, the unified framework increased the gCNR from 0.47 to 0.87 when compared against coherent compounding.

4.2 Introduction

Echocardiography is clinically used to determine the myocardium's pumping function to monitor heart failure [81], assess the structure and function of the valves [82], and diagnose pericardial diseases [83] among others. The current state-of-the-art in clinical echocardiography is based on focused ultrasound beams that form images line-by-line and by detecting the non-linear

response of tissue using harmonic imaging [44] [48]. This approach leads to high image quality and to frame rates under 100 Hz in 2D [34].

To image faster phenomena, e.g., electromechanical waves [37], [84], remotely induced shear waves [85] [86], and other physiological events whose detection would improve clinical diagnosis [87] [88], higher frame rates are needed. One approach to increase frame rate is to use diverging waves [40], which can achieve up to several thousand frames per second in 2D [37], [40], [41] and 3D [89]. However, since the wavefront under such schemes is spread over a wide sector, it also degrades the point spread function and contrast. Moreover, diverging waves are attenuated both by tissue and geometrically, ultimately degrading image quality when compared against conventional imaging.

Many approaches have been proposed to improve image quality. Notably, coherently compounding several unfocused tilted transmits [41] [39], can increase image quality but at the cost of a decrease in frame rate, under the assumption of limited motion [41], [71], [90]. If motion is too large between successive transmits, received echoes become misaligned and lead to a degradation in contrast and resolution, ultimately impeding accurate diagnosis [43].

Motion compensation (MoCo) techniques have been proposed to preserve image quality throughout the cardiac cycle. Specifically, Doppler-based methods, which estimate radial velocities in-between transmits, have been used to restore image contrast and resolution [71], [90]. Beyond improving image quality, the velocity information retrieved by MoCo approaches has been used to improve high framerate speckle tracking echocardiography [72], [73] and was leveraged to design a Lagrangian beamformer which accounts for large motion when performing Ultrasound Localisation Microscopy (ULM) [5].

Harmonic imaging is a technique based on receiving the non-linear signal of tissues at multiples of the transmitted frequency and is routinely employed in conventional focused ultrasound to enhance image quality [44]. When combined with specific imaging sequences such as pulse inversion or amplitude modulation to increase the non-linear response of tissue at the expense of a reduced frame rate, harmonic imaging successfully reduces clutter noise. It can also be leveraged for ultrafast imaging and was shown to decrease clutter levels *in vivo* with frame rates above 150 Hz [49]. However, because of the higher frequency content and the further reduction in

frame rate from harmonic sequences, ultrafast harmonic imaging is more sensitive to motion than fundamental imaging.

Coherence-based factors that rely on the degree of similarity of received wavefronts have demonstrated their ability to improve image quality as well [91]. Notably, short-lag spatial coherence, which assesses waveform similarity between pairs of receivers has shown promise with increases in CNR of 9 dB in a clinical setting [51] and was applied in thyroids, liver, kidneys, and to detect lesions in breast tissue [92]–[94]. The theory behind short-lag spatial coherence can further be extended to unfocused transmits to assess angular-coherence [95], which relies on the degree of correlation of backscattered signals which were transmitted at different angles. Angular coherence has been shown to enhance contrast by 12 dB in [96].

While all these methods have shown promise individually, they have yet to be combined in-vivo in real-time for it to be transferred to clinic. Herein, we propose a unified framework to simultaneously integrate the benefits of motion-correction, harmonic imaging and angular-coherence weighing. To design the unified framework, we adapted Doppler-based motion compensation to harmonic imaging and integrated the use of coherence information in between successive transmits to enhance the signal originating from tissue.

To validate the unified framework, an *in vitro* spinning disk experiment with embedded cysts was conducted. *In vivo*, the performance of the unified framework was assessed qualitatively and quantitatively in four participants. The proposed unified framework generated images of high contrast throughout the cardiac cycle and retrieved essential structures that would have been lost in conventional coherent compounding. and was associated with increases of gCNR of up to 0.4 in presence of large motion during ventricular filling.

4.3 Theoretical Background

4.3.1 Adverse effect of motion in diverging wave imaging

In ultrasound imaging, the impulse response of the system at a given position \vec{r} can be modeled as:

$$\tilde{s}(\vec{r}) = p \cdot e^{j(\vec{k}_{tx} + \vec{k}_{rx})\vec{r}} \quad (4.1)$$

Where \vec{k}_{tx} and \vec{k}_{rx} are the transmit receive wave vectors and p the pressure at that location. To improve image quality, successive transmitted beams with different titled angles can be compounded coherently [39]. Such process can be written as:

$$\tilde{s}_C(\vec{r}) = \sum_{m=-M/2}^{M/2} p \cdot e^{j(\vec{k}_{txm} + \vec{k}_{rx})\vec{r}} \quad (4.2)$$

$$\tilde{s}_C(\vec{r}) = p \cdot e^{j(\vec{k}_{tx_0} + \vec{k}_{rx})\vec{r}} \sum_{m=-\frac{M}{2}}^{\frac{M}{2}} e^{j(m\Delta\vec{k}_{tx})\vec{r}} \quad (4.3)$$

Where \vec{k}_{tx_0} transmit wave vector associated to a non-tilted transmit, $\Delta\vec{k}_{tx}$ the difference between successive transmit wave vector and M the number of successive transmits in a compound sequence. With the appropriate variable change, the summation can be rewritten as a discrete Fourier transform that leads to:

$$\tilde{s}_C(\vec{r}) = p \cdot e^{j(\vec{k}_{tx_0} + \vec{k}_{rx})\vec{r}} \left[\text{sinc} \left(\frac{2M\Delta\vec{k}_{tx} \cdot \vec{r}}{2\pi} \right) * III \left(\frac{\Delta\vec{k}_{tx} \cdot \vec{r}}{2\pi} \right) \right] \quad (4.4)$$

Where $III(.)$ is a Dirac comb that gives the relative position of the grating lobes in transmit and the sinc function gives the width of the main lobe in transmit through compounding [90].

In presence a constant velocity \vec{v} motion of the target, equation 4.2 becomes:

$$\tilde{s}_C(\vec{r}) = \sum_{m=-\frac{M}{2}}^{\frac{M}{2}} p \cdot e^{j(\vec{k}_{txm} + \vec{k}_{rx})(\vec{r} + m \cdot \vec{v} \cdot T)} \quad (4.5)$$

Which can be rewritten, by using the previous reasoning, as:

$$\tilde{s}_C(\vec{r}) = p \cdot e^{j(\vec{k}_{tx_0} + \vec{k}_{rx})\vec{r}} \sum_{m=-M/2}^{M/2} e^{j(m\Delta\vec{k}_{tx})\vec{r}} e^{j(\vec{k}_{tx_0} + \vec{k}_{rx})(m \cdot \vec{v} \cdot T)} e^{j(m^2\Delta\vec{k}_{tx} \cdot \vec{v} \cdot T)} \quad (4.6)$$

Where T stands for the pulse repetition period of the system. The velocity of the target adds a second order term in (5) that leads to the incoherent summation of the waves and to destructive interference if the velocity is too high [71], [90].

4.3.2 Motion compensation

To correct for the adverse effect of motion, Denarie et al. [90] proposed the use of ensemble autocorrelation over successive transmits to retrieve the Doppler shift related to motion. Ensemble autocorrelation is given by:

$$R = \sum_{m=1}^M \widetilde{s}_m(\vec{r}) \overline{\widetilde{s}_{m+1}(\vec{r})} \quad (4.7)$$

For a linearly increasing transmit sequence (*i.e.*, $\vec{k}_{tx_m} = \vec{k}_{tx_0} + m\Delta\vec{k}_{tx}$) and a constant velocity of the target the autocorrelation becomes:

$$R = p^2 e^{-j(\vec{k}_{tx_0} + \vec{k}_{rx})\vec{v}\cdot T} e^{-j\Delta\vec{k}_{tx}(\vec{r} + \vec{v}\cdot T)} \sum_{m=1}^{M-1} e^{-j2m\Delta\vec{k}_{tx}\cdot\vec{v}\cdot T} \quad (4.8)$$

Which, using the same reasoning as before can be rewritten as:

$$R = p^2 e^{-j(\vec{k}_{tx_0} + \vec{k}_{rx})\vec{v}\cdot T} e^{-j\Delta\vec{k}_{tx}(\vec{r} + \vec{v}\cdot T)} \left[\text{sinc}\left(\frac{2M\Delta\vec{k}_{tx}\cdot\vec{v}\cdot T}{\pi}\right) * \text{III}\left(\frac{\Delta\vec{k}_{tx}\cdot\vec{v}\cdot T}{\pi}\right) \right] \quad (4.9)$$

Extracting the phase of the autocorrelation gives:

$$\angle R = (\vec{k}_{tx_0} + \Delta\vec{k}_{tx} + \vec{k}_{rx})\vec{v}\cdot T + \Delta\vec{k}_{tx}\cdot\vec{r} \quad (4.10)$$

The phase of the autocorrelator here is proportional to the velocity of the target plus a residual term that depends on the position of the target \vec{r} and acts as an unwanted bias on the velocity estimate. Let us now write for the ascending and descending portion of the triangular sequence proposed in [71] (Fig 1A). For the ascending and descending portion of the sequence respectively, the transmit wave vectors are given by:

$$\vec{k}_{tx_m} = \vec{k}_{tx_0} + 2m\Delta\vec{k}_{tx} \quad (4.11)$$

$$\vec{k}_{tx_m} = \vec{k}_{tx_0} - (2m + 1)\Delta\vec{k}_{tx} \quad (4.12)$$

Thus, the ascending and descending autocorrelators denoted by $R1$ and $R2$ are given by:

$$R1 = p^2 e^{-j(\vec{k}_{tx_0} + \vec{k}_{rx})\vec{v}\cdot T} e^{-j2\Delta\vec{k}_{tx}(\vec{r} + \vec{v}\cdot T)} \left[\text{sinc} \left(\frac{2M\Delta\vec{k}_{tx}\cdot\vec{v}\cdot T}{\pi} \right) * III \left(\frac{2\Delta\vec{k}_{tx}\cdot\vec{v}\cdot T}{\pi} \right) \right] \quad (4.13)$$

$$R2 = p^2 e^{-j(\vec{k}_{tx_0} + \vec{k}_{rx})\vec{v}\cdot T} e^{j2\Delta\vec{k}_{tx}(\vec{r} + \vec{v}\cdot T)} \left[\text{sinc} \left(\frac{2M\Delta\vec{k}_{tx}\cdot\vec{v}\cdot T}{\pi} \right) * III \left(\frac{2\Delta\vec{k}_{tx}\cdot\vec{v}\cdot T}{\pi} \right) \right] \quad (4.14)$$

The product of the two-ensemble autocorrelators then leads to the following:

$$R1.R2 = p^4 e^{-j2(\vec{k}_{tx_0} + \vec{k}_{rx})\vec{v}\cdot T} \left[\text{sinc}^2 \left(\frac{2M\Delta\vec{k}_{tx}\cdot\vec{v}\cdot T}{\pi} \right) * III \left(\frac{2\Delta\vec{k}_{tx}\cdot\vec{v}\cdot T}{\pi} \right) \right] \quad (4.15)$$

$$\angle R1.R2 = 2(\vec{k}_{tx_0} + \vec{k}_{rx})\vec{v}\cdot T \quad (4.16)$$

The product of these autocorrelator leads to an unbiased estimate of the Doppler velocity v_D that is the projection of the velocity onto the radial axis that is defined by the transmit/receive wave vectors:

$$v_D = \frac{c}{8\pi T f} \angle R1.R2 \quad (4.17)$$

With c the speed of sound and f the receive frequency. This Doppler velocity estimate can then be used as in Poree et al.[71] to realign IQ images to the central transmit event of the frame determined at (θ, r) for coherent compounding:

$$\widetilde{s}_{MoCo}(\vec{r}) = \sum_{m=-M/2}^{M/2} \widetilde{s}_m(r + m.v_D.T, \theta) e^{jm\phi} \quad (4.18)$$

4.3.3 Harmonic Imaging

In second harmonic imaging the impulse response can be modeled as:

$$\tilde{s}(\vec{r}) = p e^{j(\vec{k}_{tx} + \vec{k}_{rx})\vec{r}} + p^2 e^{j(\vec{k}_{tx} + \vec{k}_{rx})\vec{r}^2} \quad (4.19)$$

Harmonic imaging through pulse inversion is done by transmitting positive and negative pulses successively. The impulse response associated to an inverted pulse transmission gives:

$$\tilde{s}(\vec{r}) = -p e^{j(\vec{k}_{tx} + \vec{k}_{rx})\vec{r}} + (-p)^2 e^{j(\vec{k}_{tx} + \vec{k}_{rx})\vec{r}^2} \quad (4.20)$$

Summing successive received signals allows for the retrieval of the second harmonic component:

$$\tilde{s}(\vec{r}) = 2p^2 e^{j2(\vec{k}_{tx} + \vec{k}_{rx})\vec{r}} \quad (4.21)$$

Thus, an adequate high-pass filter can be applied in receive to retrieve solely the harmonic component of the signal in equation 4.19 and 4.20 to perform Doppler estimation and compensation as by equations 4.11 to 4.17. Additional fundamental signal cancelation can be achieved with pulse inversion equations 4.21 through coherent compounding after motion compensation.

4.3.4 Angular coherence

With the model described above, the angular coherence Ra can be expressed as the ratio of the lag-1 to the lag-0 ensemble autocorrelation:

$$Ra = \frac{|\sum_{m=1}^{M-1} \widetilde{s}_m(\vec{r}) \overline{\widetilde{s}_{m+1}(\vec{r})}|}{|\sum_{m=1}^M \widetilde{s}_m(\vec{r}) \overline{\widetilde{s}_m(\vec{r})}|} \quad (4.21)$$

Using the models described above, after motion compensation, (18) becomes:

$$Ra = \text{sinc}\left(\frac{2M\Delta\vec{k}_{tx} \cdot \vec{v}_{res} \cdot T}{\pi}\right) * III\left(\frac{\Delta\vec{k}_{tx} \cdot \vec{v}_{res} \cdot T}{\pi}\right) \quad (4.22)$$

Where \vec{v}_{res} is the residual velocity after motion compensation. Weighing $\widetilde{s}_{MoCo}(\vec{r})$ by the coherence will attenuate pixel containing large velocity residuals in addition to low signal power.

4.4 Methods

4.4.1 Imaging sequences

A Verasonics Vantage research scanner (Verasonics Inc., Redmond, WA) and a GE-5MScD (General Electrics, Boston, MA) phased array transducer with a 2.84-MHz central frequency was used for all acquisitions. Two distinct imaging sequences with an equal number of transmits were designed to compare fundamental and harmonic imaging with pulse inversion. The parameters of the sequences are described in table I and their respective transmit schemes are shown in Fig. 4.1

Tilt angles were arranged in a triangular configuration [71]. An angular step of 1.25° was used for both harmonic and fundamental imaging sequences. For harmonic imaging, pulse inversion was performed by transmitting positive and negative pulses successively with the same

angle, leading to residual fundamental component cancelation and enhancement of the second harmonic component [4]. Diverging beams were transmitted with the whole aperture of the probe. The virtual sources positions were computed as in [71].

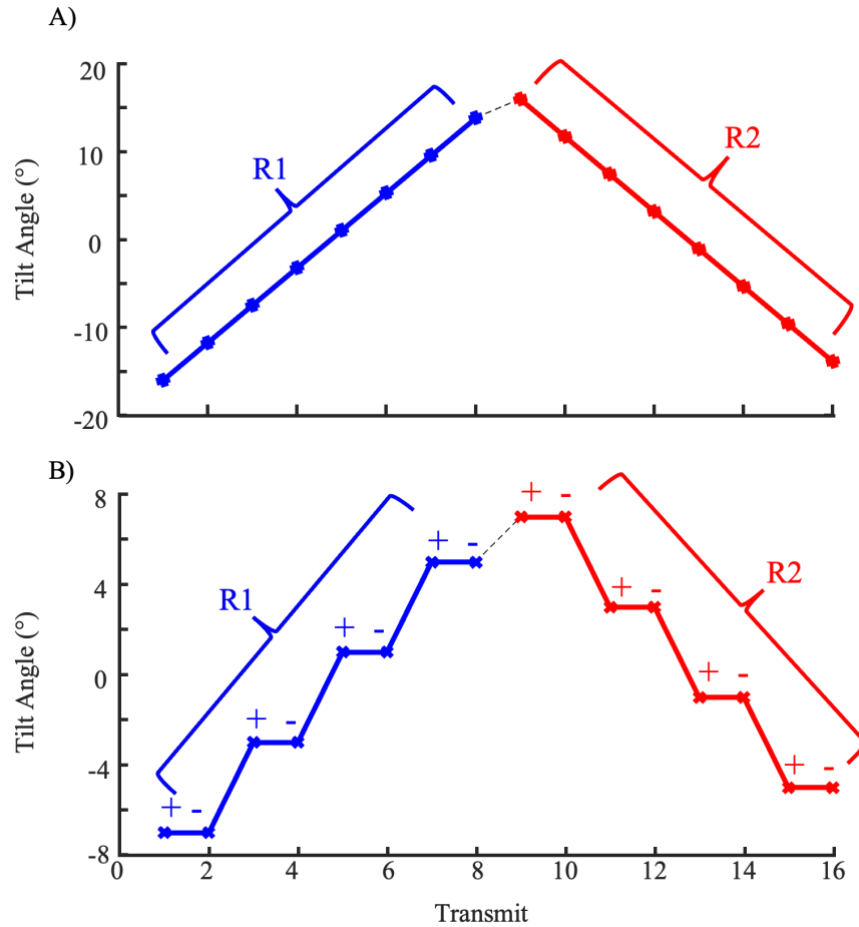


Figure 4.1 Triangular transmit sequences schemes.

Fundamental imaging and B) Harmonic imaging. For clarity, this figure shows a 16 transmit sequences, instead of the 32 transmit used in this study to acquire data. Slow-time autocorrelations were calculated in the ascending (R1) and descending stages (R2)

Table 1		
Imaging Sequence Parameters		
Parameters	Fundamental	Harmonic
Transmit frequency	2.98 MHz	1.89 MHz
Receive frequency	2.98 MHz	3.78 MHz
Number of cycles	3	
Pulse Repetition Frequency (PRF)	4700 Hz	
Frame Rate	140 Hz	
Number of transmitted diverging waves	32	
Imaging sector width	75°	

Table 4.1 Imaging Sequence Parameters

4.4.2 Beamforming and post-processing

Beamforming and compounding: The received radiofrequency signals (RFs) were demodulated at 2.98 MHz and 3.78 MHz for fundamental and harmonic imaging respectively. Beamforming was performed using an In-Phase and Quadrature (IQ) delay-and-sum algorithm [29] with a speed of sound of 1540 m/s. The reconstruction grid (θ, r) had an angular resolution of $\Delta\theta = 0.4^\circ$ and a radial resolution of $\Delta r = \frac{\lambda}{4}$ where λ is the wavelength computed at the central frequency of the transducer (2.84 MHz). After beamforming, 32 diverging waves were compounded such as in [39] for both fundamental and harmonic imaging.

Motion compensation implementation: MoCo was implemented as described in section II. B: Ascending R1 and descending R2 autocorrelator were evaluated using equations 4.7, which yields:

$$R1 = \sum_{m=1}^{M/2} \widetilde{s}_m(\vec{r}) \overline{\widetilde{s}_{m+1}(\vec{r})} \quad (4.23)$$

$$R2 = \sum_{m=M/2}^M \widetilde{s}_m(\vec{r}) \overline{\widetilde{s}_{m+1}(\vec{r})} \quad (4.24)$$

After which equation 4.17 and 4.18 were used to coherently compound motion corrected images associated to individual transmits. When correcting for motion, the theoretical maximal speed V_{DMax} that we can correct for to respect the Nyquist limit is given by: $V_{DMax} = \frac{PRF \cdot c}{8f}$. which yields 30 cm/s for fundamental (f=2.98 MHz) and 24 cm/s for harmonic imaging (f=3.78 MHz) respectively.

Angular coherence implementation: The normalized lag-one and lag-two autocorrelator denoted by w_F and w_H in equation 4.25 and 26 for fundamental and harmonic imaging respectively, were computed to indicate the level of angular coherence between successive tilted transmits.

$$w_F = \frac{|\sum_{m=1}^{M-1} \widetilde{s}_{mc} \overline{\widetilde{s}_{mc+1}}|}{|\sum_{m=1}^{M-1} \widetilde{s}_{mc} \overline{\widetilde{s}_{mc}}|} \quad (4.25)$$

$$w_H = \frac{|\sum_{m=1}^{M-2} \widetilde{s}_{mc} \overline{\widetilde{s}_{mc+2}}|}{|\sum_{m=1}^{M-2} \widetilde{s}_{mc} \overline{\widetilde{s}_{mc}}|} \quad (4.26)$$

Then, motion-compensated frames were weighted with the autocorrelators amplitude for both fundamental and harmonic imaging.

$$\widetilde{s}_{WF}(\theta, r) = w_F \cdot \widetilde{s}_{MoCoF} \quad (4.27)$$

$$\widetilde{s}_{WH}(\theta, r) = w_H \cdot \widetilde{s}_{MoCoH} \quad (4.28)$$

Where \widetilde{s}_{MoCoF} and \widetilde{s}_{MoCoH} are the motion-compensated frames for fundamental and harmonic imaging, respectively. These weights indicate the level of angular coherence and amplify signals originating from strongly correlated structures such as tissue. Lag-2 is used in harmonic imaging to account for pulse inversion.

The pipeline (Fig 4.2) is applied to either fundamental or harmonic data. Six combinations (2 sequences x 3 processing methods) are compared to evaluate the influence of harmonic imaging,

motion compensation, and angular coherence, which together constitute what we refer herein to a unified framework. The experimental design includes: (1) Standard compounding with only coherent compounding, (2) MoCo applied on IQ signals before coherent compounding, and (3) Coherence-weighted MoCo.

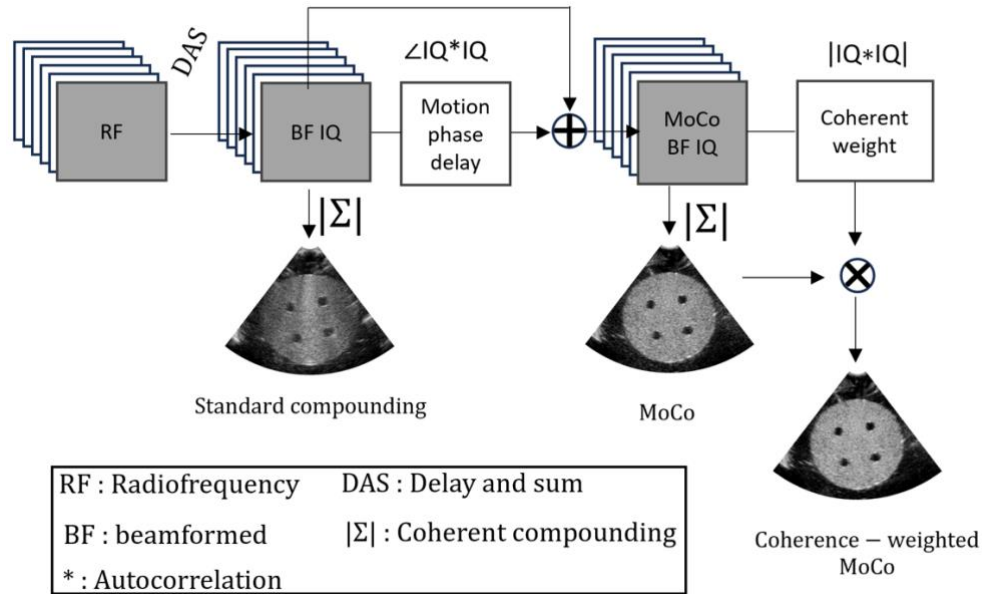


Figure 4.2 Pipeline to generate coherence-weighted motion-compensated images.

From left to right: 1) RFs data are received. 2) RFs data are beamformed to get complex images (BF IQ), coherent compounding of the BF IQ generates a B-mode frames. 3) Slow-time autocorrelations yields phase delays induced by tissue motion. 4) The phase delays are used to realign the beamformed complex images and get motion-compensated beamformed complex frames (MoCo BF IQ), coherent compounding of the MoCo BF IQ generates motion-compensated B-mode images 5) Amplitude of the slow time autocorrelation returns a coherence image highlighting strongly correlated structures along the slow time. The multiplication of the B-mode resulting from (MoCo BF IQ) and the coherence image yields coherence-weighted B-mode images

4.5 Experiments

4.5.1 *In Vitro*

In vitro experiments were performed in a 11-cm diameter spinning agar disk (94% Deionized water, 5% Agar, 1% Benzalkonium chloride). Four cysts of 1.25 cm diameter were

embedded 2.75 cm away from the center. Radial velocities of cysts varied from 0 to 26 cm/s. To assess the effect of motion on image quality the generalized Contrast to Noise Ratio (gCNR) [30] was used. The cysts were chosen to be the region of interest and annuluses of the same area surrounding the cyst were chosen as the background region. The gCNR was computed when the disk had maximal and minimal radial velocities, respectively (see Fig. 4.4).

The estimated Doppler velocities of the spinning disk \widehat{v}_D (see equation 4.17), were compared to the true velocities at which the disk was spinning. The disk's spinning speed was adjusted using a potentiometer that controlled a connected DC motor and the true velocities were measured using a tachometer, which recorded the disk's rotations per minute. To quantify the performance of the estimated Doppler velocities, the normalized root mean square error (NRMSE) was calculated as:

$$NRMSE = \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_i^N (v_{Di} - \widehat{v}_{Di})^2}}{r_{cyst} \cdot \omega} \quad (4.29)$$

Where v_{Di} , and \widehat{v}_{Di} are the true and Doppler estimated radial velocities respectively at pixel i , N the total number of pixels in the ROI, ω the known angular velocity and r_{cyst} the distance between cysts and the disk center (2.75 cm in this case)

4.5.2 *In Vivo*

Transthoracic cardiac acquisitions were performed in 4 volunteers with no known cardiac conditions. Acoustic outputs for both fundamental and harmonic sequences were measured using a calibrated hydrophone (Acertara, Longmont, CO), to ensure the ultrasonic sequences complied with the Food and Drug Administration (FDA) requirements for cardiac imaging (510 k Track 3, FDA). The Mechanical Index (MI) for fundamental and harmonic imaging was measured at 0.18 and 0.25 respectively (FDA limit set at 1.9), while the Spatial peak temporal average intensity had a value of 38 and 68 mW/cm² for fundamental and harmonic imaging respectively (FDA limit set at 430 mW/cm²). These acoustic outputs were calculated with a derating factor of 0.3 dB.cm⁻¹.MHz⁻¹ to account for tissue attenuation.

For all acquisitions, the apical 4-chamber view, parasternal short axis (SAX), and parasternal long axis (PSLA) were performed to assess image quality. When switching from the harmonic to the fundamental imaging sequence, the position of the probe was maintained. The

protocol for *in vivo* acquisition was reviewed and approved by Polytechnique Montréal's ethic board (CER-2122-54-D) and volunteers signed an informed consent form to participate in the study.

For quantitative assessment, the apical 4-chamber view was chosen to perform gCNR measurements as the septum is most visible in this view and is convenient to select regions of interest. Hence, for each volunteer, two regions of interest in the septum were chosen for gCNR calculations, with the cavities serving as the background region. These measurements were performed during diastasis, (i.e, minimal tissue motion) and rapid ventricular filling (i.e, maximal tissue motion).

4.6 Results

4.6.1 *In Vitro* results

The images of the spinning disk, shown in Fig. 4.3, demonstrate that when standard compounding is performed, the contrast of the cysts degrades as soon as minor motion is introduced (i.e., cysts moving at 5 cm/s). As the speed of the disk increases to reach 24 cm/s at cyst level, cysts become indistinguishable. The observation holds true for both fundamental and harmonic imaging which yield similar image quality

When MoCo is applied, it successfully generates images with contrast quality comparable to those produced under motionless conditions if the speed applied on the disk remains under the Nyquist limit (30 and 24 cm/s for fundamental and harmonic, respectively). Above these velocities, decorrelation appears due to Doppler aliasing as observed in the bottom right panel. In the case of coherence-weighted MoCo, we find that the contrast of the images closely resembles those generated when only MoCo is applied across all speed conditions for both fundamental imaging and the unified framework, which uses harmonic imaging

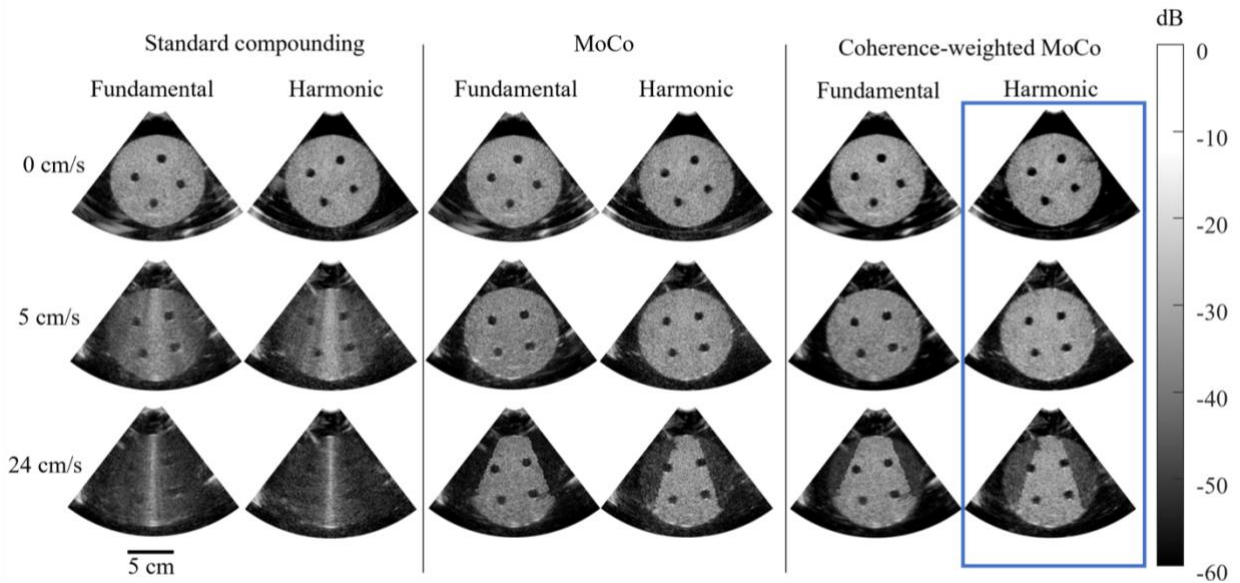


Figure 4.3 Compounded images of the in vitro disk imaged with fundamental and harmonic imaging at different speeds (0 cm/s, 5 cm/s and 24 cm/s) processed with standard compounding, MoCo and coherence-weighted MoCo. The blue rectangle highlights the results obtained with the unified framework

Figure 4.4 quantitatively evaluates the contrast of disk images across the six different combinations. For the south cyst exhibiting maximal azimuthal and minimal radial motion (Fig. 4.4A), when standard compounding is performed, contrast decreased gradually as motion increases. The gCNR drops from 0.77 in the standard method to between 0.42 and 0.63 for velocities above 15 cm/s in both imaging methods. With MoCo applied, gCNR stays between 0.73 and 0.8 for speeds from 0 to 26 cm/s in fundamental and harmonic imaging, exhibiting similar performance. Coherence-weighted MoCo follows similar trends with a small improvement in gCNR for both imaging types. Specifically, there's an average 4% increase in gCNR for speeds from 0 to 26 cm/s compared to only MoCo, in both imaging methods.

For the northwest cyst exhibiting maximal radial velocity (Fig. 4.4B), for standard compounding, contrast decreases rapidly as soon as motion is introduced and worsens as speed increases. Indeed, gCNR dropped from 0.80 when there is no motion to range between 0.05 and 0.25 for velocities greater than 15 cm/s for harmonic and fundamental imaging. When MoCo is applied, contrast is recovered and gCNR is maintained at an average of 0.84 ± 0.01 for fundamental imaging and 0.81 ± 0.01 for harmonic imaging for speeds ranging from 0 to 17 cm/s. Near the

Nyquist limit at 17 cm/s, an expected decrease in gCNR is observed for harmonic imaging as decorrelation appears faster in harmonic imaging than fundamental imaging. For coherence-weighted MoCo, the curves' trends are similar to the only MoCo condition with a small improvement in gCNR. In fact, for speeds ranging from 0 to 17 cm/s there is an average increase of 2% and 2.5% when compared to only MoCo for fundamental and harmonic imaging respectively

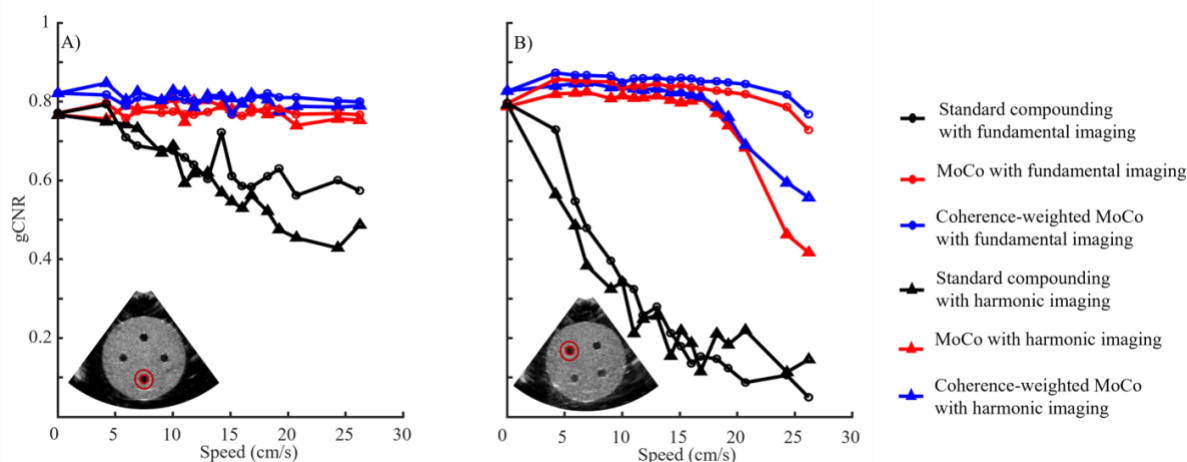


Figure 4.4 Effect of speed on cyst contrast

A) at maximal azimuthal velocity and B). at maximal radial velocity —Harmonic imaging (triangles), fundamental imaging, (circles) were tested with standard compounding (black), MoCo (red) and coherence-weighted MoCo (blue). The innermost red circle delineates the cyst, serving as the region of interest, while the annulus formed by the two concentric red circles functions as the background for the calculation of the gCNR

Fig. 4.5 shows the NRMSE curve, which quantifies the error on the Doppler velocity estimated at cyst levels (Fig. 4.5A). Fig. 4.5B shows the estimated Doppler velocity fields rendered when compared with the theoretical radial speed. Specifically, when the cysts are rotating at a speed below the Nyquist limit (e.g., 5 cm/s), the estimated Doppler velocity field matches the theoretical velocity. However, when cysts are moving at 24 cm/s (i.e., the maximal velocity that can be estimated when combining MoCo with harmonic imaging), discrepancies start to appear in harmonic imaging whereas Doppler velocities estimates remain accurate for fundamental imaging. These findings concur with the NRMSE curve. Indeed, when speeds range between 4 cm/s and 21

cm/s, the NRMSE remains below 12% for fundamental and harmonic imaging. However, NRMSE starts to increase considerably for harmonic imaging, reaching 14% and 28% when velocities reached 24 cm/s and 26 cm/s respectively.

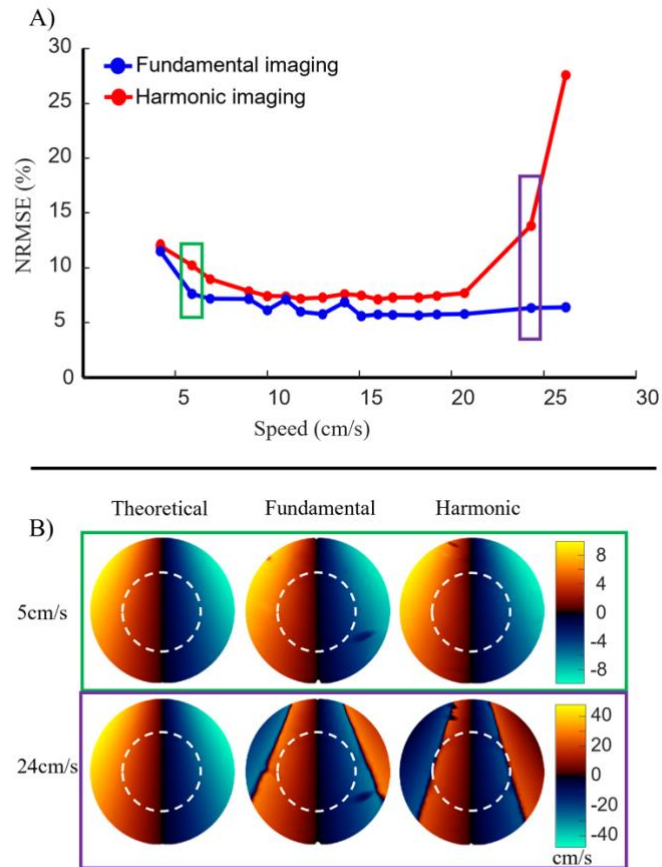


Figure 4.5 Effect of speed on Doppler estimates

A) Doppler NRMSE vs. speed when the disk was imaged with fundamental imaging (blue) and harmonic imaging (red). The green and purple box refer to the datapoints for which velocity profiles were displayed. B) Theoretical and estimated velocity profiles, the dotted circles show the area for which the NRMSE was computed as their radius correspond to the cyst distance

4.6.2 *In Vivo* results.

Fig. 4.6A and Fig. 4.6B qualitatively assess B-mode images of the apical four chamber view under the six different combinations to show the contribution of MoCo, angular coherence and harmonic imaging *in vivo*.

Additionally, images were assessed during diastasis (i.e., when tissue motion is at its lowest) and ventricular filling to determine if applying the unified framework during periods of large tissue motion enables the retrieval of images with quality comparable to those captured during periods of minimal motion. The data shown in (Fig. 4.7, Supplementary Video 1) are indicative of the quality obtained across all volunteers of this study.

During diastasis (Fig. 4.6A), the images generated with standard compounding and MoCo exhibit comparable image quality. Moreover, coherence-weighted MoCo increases contrast of B-modes for both fundamental and harmonic imaging. When compared to fundamental imaging, harmonic imaging generated better contrasted images as the septum is more discernible from the ventricles and clutter is reduced at the atrium levels. During ventricular filling (i.e., when tissue motion is at its highest) (Fig. 6B), decorrelation leads to blurring of the septum, rendering it undistinguishable in the B-mode images generated by standard compounding for both fundamental and harmonic imaging. The application of MoCo resulted in an improvement of image quality characterized by the retrieval and well-defined depiction of the septum. Under this processing, image quality is comparable to the one generated by coherent compounding during diastasis for fundamental and harmonic imaging, respectively. In the coherence-weighted MoCo approach, contrast is further increased when compared to standard MoCo as speckle is less present in the cavities and the septum signal is enhanced.

Fig. 4.6C and Fig. 4.6D quantitatively evaluate the contrast of B-mode images and highlight the positive effect of each of the unified framework components. During diastasis (Fig. 4.6C), when the gCNR was averaged on the ROIs across volunteers, their values gradually increased when MoCo and then coherence weighted MoCo were applied for both fundamental and harmonic imaging. Specifically, for fundamental imaging, the average gCNR value was of 0.67 for standard compounding, 0.74 when MoCo was applied and 0.83 in the coherence-weighted MoCo case. For harmonic imaging, the average gCNR value was 0.80 for standard compounding, 0.83 when MoCo was applied, and 0.92 in the coherence-weighted MoCo case. The paired t-test showed that

harmonic imaging significantly increased the gCNR of the images when compared to fundamental imaging.

During rapid ventricular filling (Fig. 4.6D), applying MoCo improved gCNR when compared to standard compounding. In fact, gCNR values achieved when applying only MoCo during this phase are comparable to those obtained during diastasis for both fundamental and harmonic imaging. Moreover, gCNR values are increased when adding the angular coherence information on motion-compensated frames. Specifically, for fundamental imaging the average gCNR value was of 0.47 for standard compounding, 0.69 when MoCo was applied and 0.79 in the coherence-weighted MoCo case. For harmonic imaging, the average gCNR value was 0.53 with standard compounding, 0.77 when MoCo was applied and 0.87 in the coherence-weighted MoCo case. In all cases, the average values yielded by harmonic imaging are higher when compared to fundamental imaging and is significant for coherence-weighted MoCo according to the paired t-test

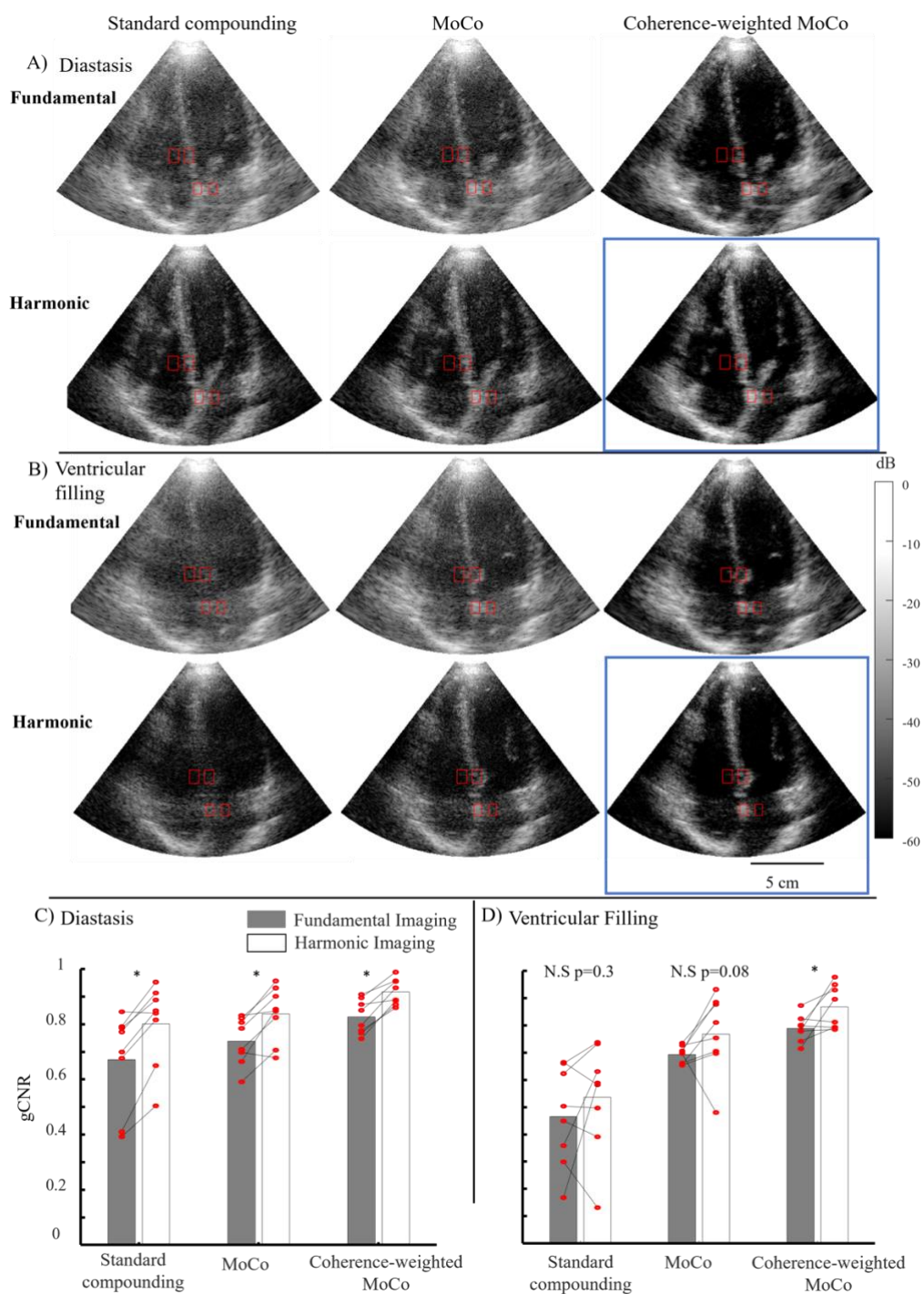


Figure 4.6 In vivo transthoracic B-mode images in a human heart

A) during diastasis and B) during ventricular filling. The red rectangles surrounding tissue highlight the region of interest, while the rectangles in the cavities highlight the background used for the gCNR calculation. The blue rectangle highlights the results obtained with the unified framework.

Panel C) and D) show average gCNR across volunteers during diastasis and ventricular filling respectively. The lines connecting the red circles link the corresponding ROIs when processed with fundamental and harmonic imaging. A star above histograms indicates statistical significance ($p \leq 0.05$), and p-values are provided when the paired t-test reveals a non-significant (N.S) difference

Fig. 7 and Supplementary videos 2 and 3 shows PSLA views and SAX views during ventricular filling in two volunteers. and illustrates that coherence-weighted MoCo qualitatively improves image quality when compared to regular compounding, especially when it's combined with harmonic imaging. Indeed, orange arrows show structures that are better retrieved with the unified framework. Specifically, the papillary muscle in the SAX view and the mitral valve in the PSLA view are better retrieved when weighted motion compensation is applied, especially in the case of harmonic imaging. As for the red arrows, they show regions for which clutter is less visible when using coherence-weighted MoCo, especially when it's combined with harmonic imaging. The positive effect of the unified framework can also be seen in real time (Supplementary video 4)

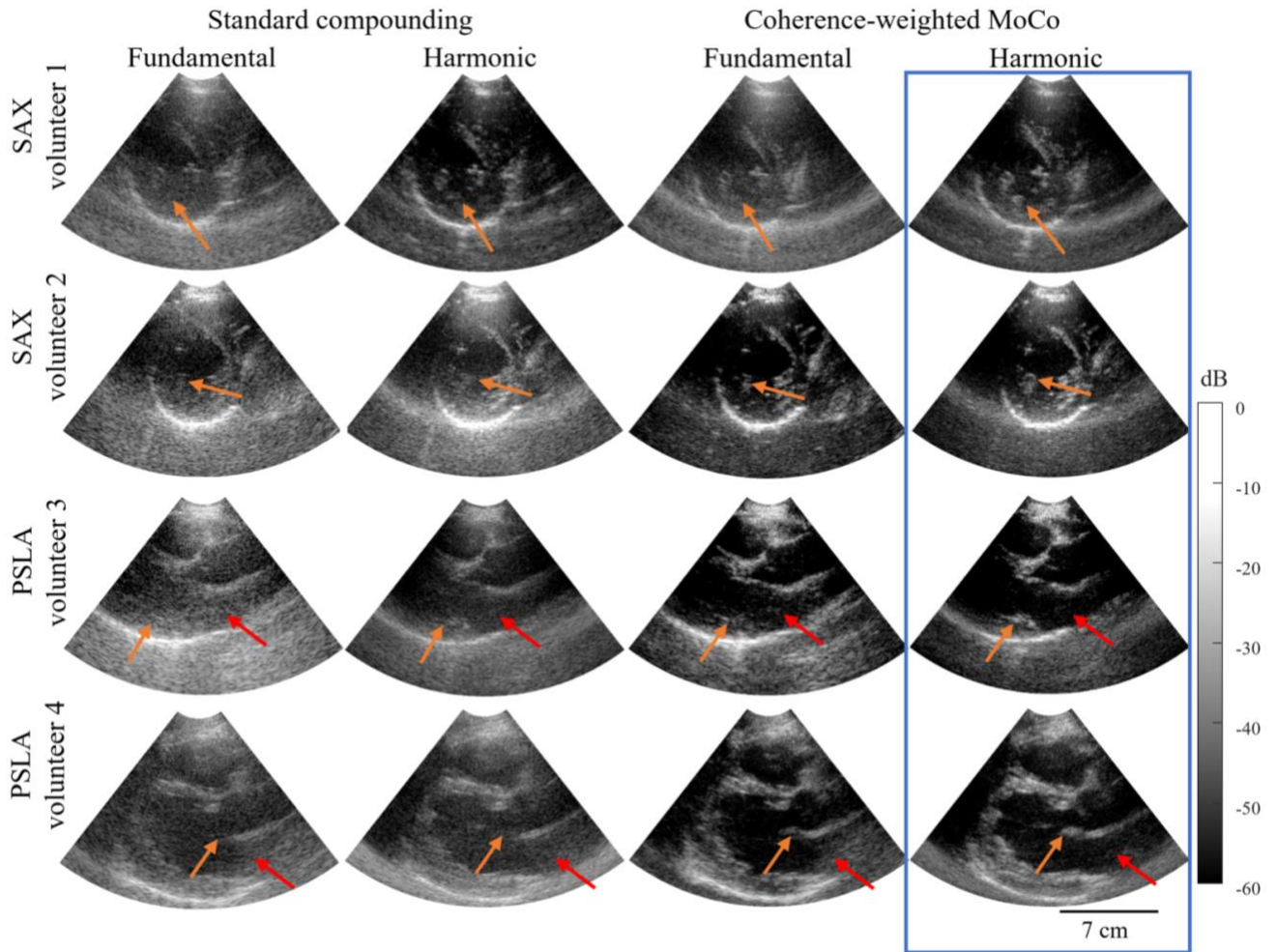


Figure 4.7 In vivo transthoracic B-mode images in the human heart of four volunteers during ventricular filling. The heart was imaged with fundamental and harmonic imaging processed with standard compounding and coherence-weighted MoCo. The blue rectangle highli

4.7 Discussion

A unified framework combining the benefits of motion correction, harmonic imaging, and angular coherence in high frame rate echocardiography was proposed and investigated in this study. It was validated *in vitro* in a spinning disk and in 4 volunteers *in vivo* and showed its capability to yield high contrasted images throughout the cardiac cycle. A key feature of the proposed approach is that speed estimation is performed between each transmit, which lifts the typical trade-off between framerate and the number of compounded angles.

When assessing the contribution of each component of the unified framework on the spinning disk, we showed that MoCo allows to retrieve the structures within the disk (Fig. 3). Regarding the angular coherence, gCNR curves in Fig. 4 showed that adding its information increases the contrast as it enhances signal from correlated structures in between transmits and reduces the speckle noise. As for harmonic imaging, its performance was comparable to fundamental imaging, explained by the ideal conditions of the *in vitro* medium, free of structures that would typically contribute to clutter in an *in vivo* setting. Such conditions do not fully leverage the benefits of harmonic imaging, which minimizes imaging artefacts like clutter and relying non-linear characteristics of tissues to enhance signal quality. Hence, the *in vitro* set up can be improved by adding an aberrating layer on the disk

In vivo, the unified framework was assessed during different phases of the cardiac cycle characterized by their maximal and minimal tissue motion (i.e., ventricular filling and diastasis respectively) and generated images of high contrast with a gCNR above 0.85 under both conditions outperforming other combinations. The contribution of each component of the unified framework can be assessed *in vivo*. During ventricular filling, MoCo allowed to retrieve the septum and valves that were otherwise blurred in standard compounding. Indeed, coherent compounding requires motion smaller than $\lambda/6$ between the first and last compounded diverging wave transmission to avoid image degradation [41], which in echocardiography is typically not the case. Angular coherence information to weight the motion-compensated frames amplified the visibility of the septum and the valves while reducing speckle noise within the cavity, ultimately increasing contrast. As for harmonic imaging, it enhanced images quality, during diastasis and ventricular filling by removing clutter, which is consistent with the findings in [49] and is supported by the conducted statistical analysis.

The unified framework has successfully been applied in all the volunteers and different standard views including SAX, PSLA and apical 4-chamber views showing its robustness. Indeed, acquisitions during ventricular filling revealed that the application of the unified framework retrieved important structures used for diagnosis such as the papillary muscle, the mitral valve and the septum which were otherwise lost if only coherent compounding was performed. *In vivo* experiments were also performed using low MI, well-suited for adaptation to contrast-enhanced ultrasound or Ultrasound Localization Microscopy that rely on imaging contrast agents with low MI to avoid microbubble destruction.

The unified framework only corrects for radial motion and is not fully two dimensional since it cannot correct for azimuthal motion. Other methods [97], [98] have been proposed for two dimensional corrections, but are computationally expensive compared to the MoCo of the unified framework which can be cast as a simple autocorrelation operation followed by linear interpolation (See appendix A). Moreover, Fig. 4 A shows that the azimuthal motion has a lesser effect on contrast, even at high velocities. A further limitation of the unified framework is that its MoCo speed estimation is constrained by the Nyquist limit. Moreover, to address scenarios, e.g., where stress conditions may elevate tissue speeds beyond the unified framework's maximum correction capability, dealiasing techniques can be employed [99], [100]. Finally, the unified framework does not account for out of plane motion so a 3D implementation would be of interest.

4.8 Conclusion

In this work, the feasibility of combined motion compensation, harmonic imaging, and angular coherence information under a unified framework was investigated. The unified framework was validated *in vitro* and *in vivo*, and our findings showed that it generates high quality images even during phases of the cardiac cycle characterized by important motion. The proposed framework is straightforward to implement in real time which paves the way for real time high frame rate high contrast echocardiography.

4.9 Appendix A

This code of the unified framework allows an easy implementation and demonstrate its simplicity.

```

function [s_moco, vD, agl_corr] = Unified_MoCo(s,O,R,c,f,PRP)

% Input:
% s : beamformed iq signal prior compounding
% [O,R] : Polar Grid (use meshgrid(o,r))
% c : speed of sound
% f : central frequency of the received signals
% PRP : Pulse Repetition Period (1/PRF)

ntx = size(s,3);
% Doppler Ensemble autocorrelation
R1 = sum(s(:,:,1:ntx/2-1).*conj(s(:,:,2:ntx/2)),3);
R2 = sum(s(:,:,ntx/2:end-1).*conj(s(:,:,ntx/2+1:end)),3);
Phi = angle(R1.*R2)/2;
vD = c/(4*pi*f*PRP)*Phi;

% Motion Correction
dR = vD.*PRP;
for n = 1:ntx
    sc(:,:,n) = interp2(O,R,...
        s(:,:,n),...
        O,R+(n-ntx/2).*dR,'linear');
    sc(:,:,n) = sc(:,:,n).*exp(j*(n-ntx/2).*Phi);
end
s_moco = sum(sc,3);

% Angular Coherence
R1 = sum(s(:,:,1:ntx-1).*conj(s(:,:,2:ntx)),3);
R0 = sum(s(:,:,1:ntx).*conj(s(:,:,1:ntx)),3);

agl_corr = abs( R1 )./abs( R0 );

return

```

CHAPITRE 5 RESULTATS COMPLÉMENTAIRES NON LIÉS À L'ARTICLE 1

5.1 Résultat liée au sous-objectif 1 : Utiliser l'imagerie harmonique afin d'évaluer son effet sur la détection des microbulles

Ce travail a été présenté en oral lors de la conférence *2022 IEEE International Ultrasonics Symposium*.

5.1.1 Fantôme de flux

Lorsque les images du fantôme de flux ont été analysées, on a constaté que l'imagerie harmonique permettait une amélioration de 4 dB en termes de CNR. Pour ce qui est de la résolution, notre résultat montre que le profil axial d'une microbulle isolée est sensiblement le même avec l'approche fondamentale et harmonique. Pour ce qui est de la résolution latérale, la largeur à mi-hauteur en imagerie harmonique est deux fois plus petite. Ces résultats sont illustrés dans la Figure 5.1 A) et la Figure 5.1 B). Ultimement, ce gain en résolution permet de mieux discerner les microbulles qui circulent dans le fantôme comme la montre la figure 5.1 C)

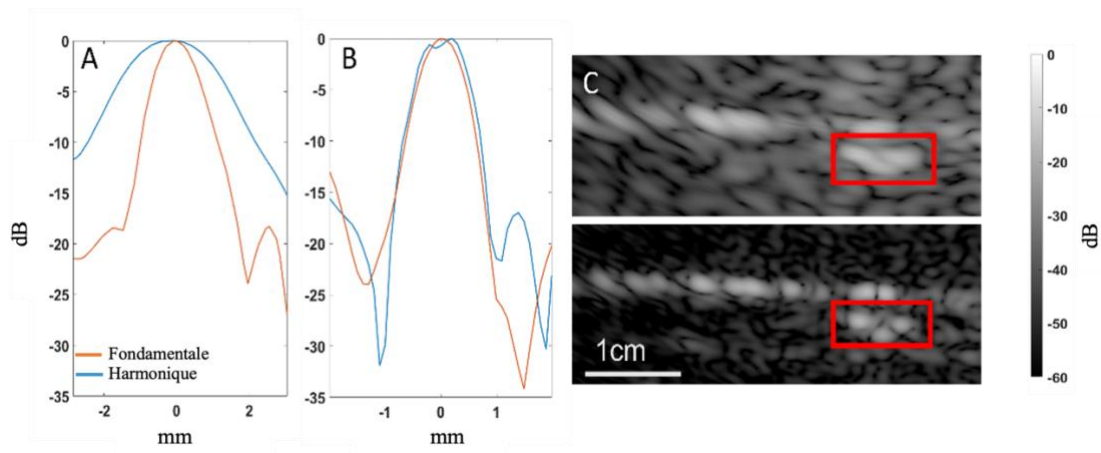


Figure 5.1 Résultat propre au fantôme de flux

A) Profil latéral d'une microbulle isolée en utilisant l'imagerie harmonique (orange) et l'imagerie fondamentale (bleu). B) Profil axial d'une microbulle isolée en utilisant l'imagerie harmonique (orange) et l'imagerie fondamentale (bleu). C) B-mode du flux de microbulles en utilisant

l'imagerie fondamentale (haut) et l'imagerie harmonique (bas). Les rectangles encadrent des microbulles qui sont mieux séparées en imagerie harmonique qu'en imagerie fondamentale.

5.1.2 Fantôme de nuage de bulle

L'effet de l'imagerie harmonique sur la localisation des microbulles a été évaluée en utilisant le fantôme mettant les microbulles en mouvement circulaire dans un bassin. Lorsque l'interpolation gaussienne permettant de localiser le centre des microbulles est appliquée sur un ensemble de 1500 images, l'approche harmonique localise 1 644 430 microbulles contre 798 900 en imagerie fondamentale. La localisation du centre des microbulles est montrée par le point rouge au milieu des microbulles sur l'image et démontre que l'ajustement gaussien appliqué fonctionne correctement. De plus, on remarque que les lobes de réseaux des microbulles (signaux secondaires apparaissant à côté du lobe principal) sont présents en imagerie fondamentale et sont faussement détectés par l'algorithme. L'approche harmonique quant à elle permet de s'affranchir de ce problème en atténuant les lobes de réseaux (Figure 5.2 A) et Figure 5.2 B)). En ce qui concerne les fausses détections il y en a aussi sur bruit spéculaire qui apparait comme ayant une réponse gaussienne et est donc localisé autant en harmonique qu'en fondamental ce qui est montré par la flèche dans la figure 5.2. Cependant, comme le bruit spéculaire est aléatoire on s'attend à ce qu'il ne puisse pas être suivi entre les images par l'algorithme d'appariement

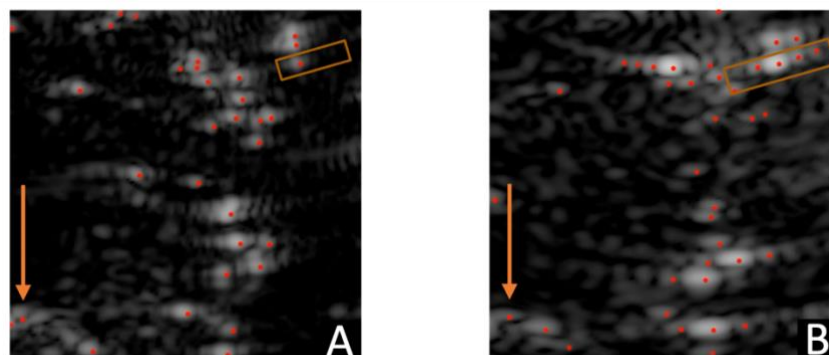


Figure 5.2 Localisation des microbulles en mouvement dans un bassin

A) B-mode de microbulles en mouvement circulaire en imagerie harmonique et B) fondamentale, les points rouges représentent la localisation renvoyée par l'algorithme d'interpolation gaussien et le rectangle montre les lobes de réseaux d'une microbulle.

Après avoir localisé les microbulles, leurs trajectoires ont été suivies sur 1500 images avec les deux approches. L'approche harmonique a permis de détecter 584 trajectoires contre 383 trajectoires en imagerie fondamentale. Les trajectoires ont été superposées sur une moyenne des B-mode à travers le temps. Ces résultats sont montrés dans la figure 5.3 A et B

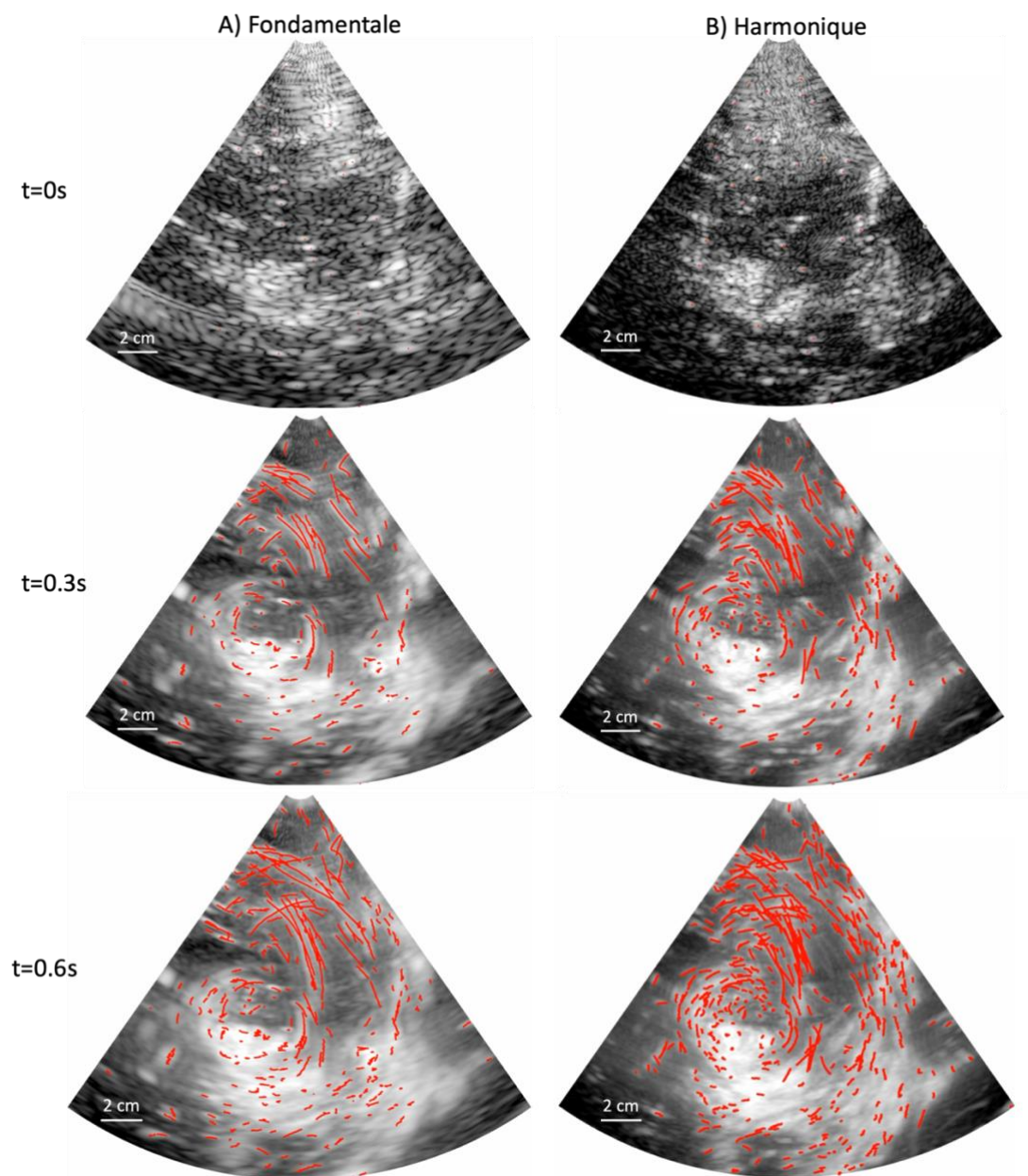


Figure 5.3 Trajectoire des microbulles en mouvement circulaire à travers le temps

Trajectoire des microbulles (rouge) superposée sur la moyenne des images B-Mode dans le temps
A) en imagerie harmonique et B) fondamentale

Ainsi, la figure 5.3 montre qu'autant en imagerie fondamentale qu'en imagerie harmonique la forme du tourbillon est bien extraite et que de plus en plus de trajectoires localisées apparaissent au cours du temps et sont superposées sur la vraie trajectoire des microbulles ce qui témoigne de la bonne implémentation de l'algorithme de suivi hongrois. Pour l'imagerie harmonique spécifiquement, le nombre plus important de trajectoires est effectivement reflété dans les images au fur et à mesure que le temps avance. Spécifiquement après 0.3 seconde de suivi en imagerie harmonique, le nombre de trajectoires trouvées ressemble à celui trouvé en imagerie fondamentale après 0,6 seconde de suivi. Ainsi, un temps moins important est requis pour former des images équivalentes en imagerie harmonique.

Lorsque la vitesse des trajectoires est analysée, on remarque que l'imagerie harmonique augmente le nombre de microbulles détectées pour toutes les vitesses (Figure 5.3 A)). La division du nombre de microbulles en imagerie harmonique et en imagerie fondamentale pour chaque gamme de vitesse montre que les microbulles sont mieux détectées, en particulier si elles se déplacent lentement (Figure 5.3 B)).

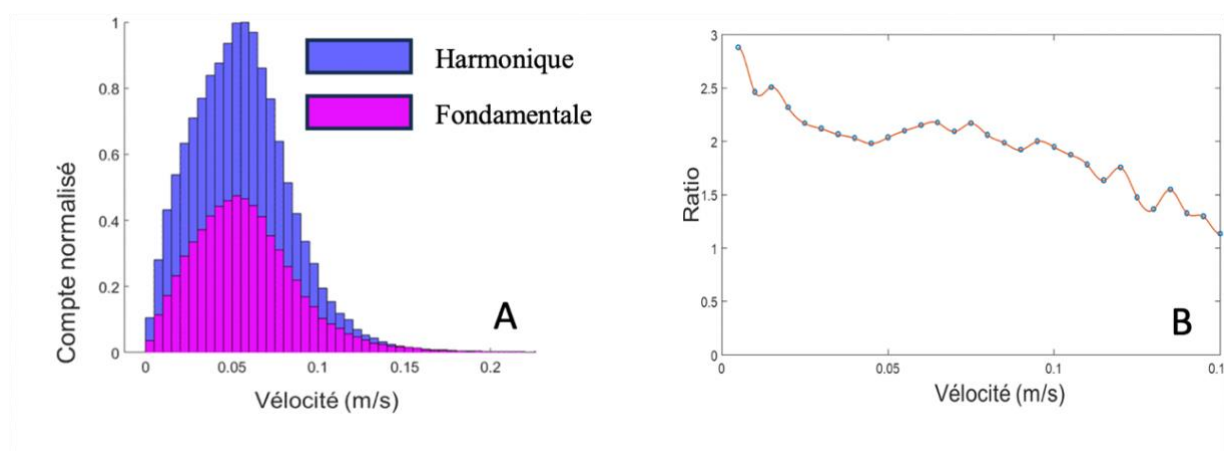


Figure 5.4 Analyse des trajectoires

A) Histogramme du compte normalisé des microbulles en fonction de leurs vitesses en imagerie harmonique (bleu) et fondamentale (rose). B) Division du compte de microbulles localisées en harmonique par le compte de microbulles localisées en imagerie fondamentale en fonction de leurs vitesses

5.2 Résultat préliminaire lié au sous-objectif 3 : Utiliser l'imagerie harmonique afin d'évaluer son effet sur la détection des microbulles

Les images reconstruites après injection de microbulles nous permettent d'avoir des images bien définies de cœur qui s'apparente à des images obtenues en échographie de contraste.

Spécifiquement, la figure 5.5 montre une vue quatre chambres des données reconstruites à partir de la séquence d'imagerie ULM. Cette figure est une moyenne temporelle sur 5 images reconstruites. Pour ces données, le mode d'injection choisi est le bolus. Dans la figure, on voit bien que le ventricule gauche est rempli de signal de microbulles en début d'acquisition et qu'il n'y en a quasiment plus à la fin de l'acquisition.

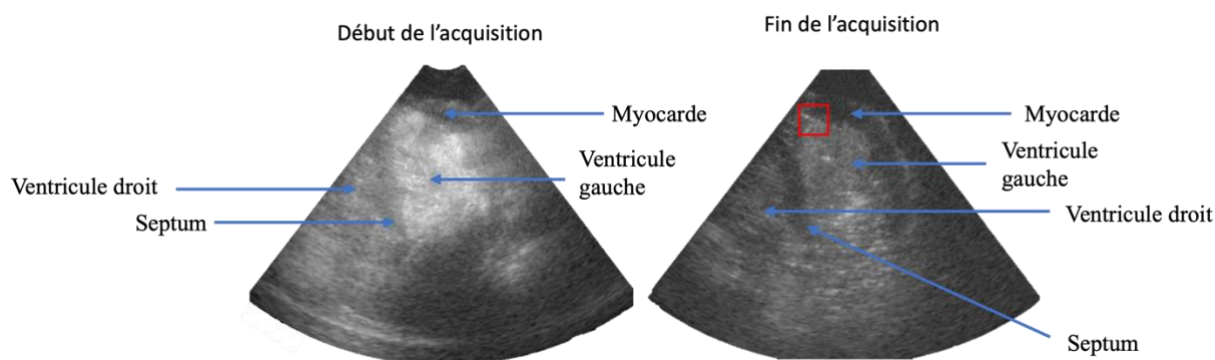


Figure 5.5 B-Mode d'une vue quatre chambres sur un cœur humain avec agents de contrastes administrés en bolus

La figure 5.6 montre une vue parasternale court axe des données reconstruites à partir de la séquence d'imagerie d'ULM. Cette figure est une moyenne temporelle sur 5 images reconstruites. Pour ces données le mode d'injection choisi est l'infusion. Dans la figure, on voit bien le ventricule gauche qui est rempli de signal de microbulles entre le début et la fin de l'acquisition.

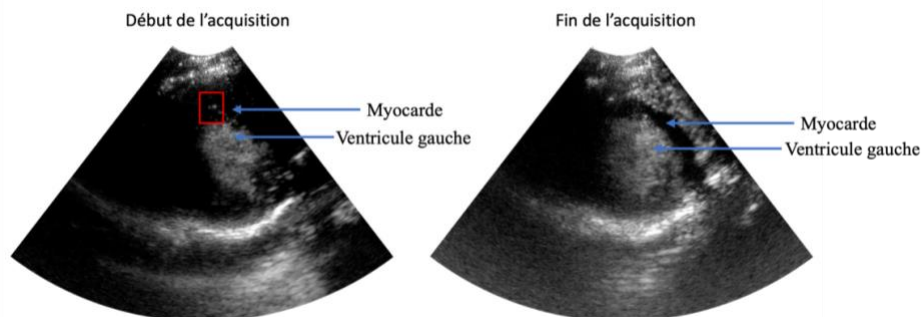


Figure 5.6 B-Mode d'une vue parasternal court axe sur un cœur humain avec agents de contrastes administrés en infusion.

Dans nos acquisitions certaines microbulles ont pu être distinguées dans la paroi ce qui est montrée par les encadré rouge dans les figures 5.5 et 5.6 ce qui est indicatif que la séquence ultrasonore tel que codée utilisable pour réaliser de l'ULM.

Autres observations pertinentes lors du traitement des données et des acquisitions :

Lors de période de la séquence où les ultrasons étaient envoyés de façon continue, le signal des microbulles s'atténuait dans les cavités avant de se renforcer après la pause intégrée dans la séquence. Cela indique que certaines microbulles sont détruites ce qui réduirait nos chances d'en voir dans la paroi. L'hypothèse la plus plausible serait que le MI utilisé envoyé, bien qu'en deçà de la limite imposée par le manufacturier, entraîne la cavitation des microbulles. Il serait donc pertinent de le réduire de manière contrôlée et adaptative pour chaque volontaire de manière à faire un compromis entre le niveau de cavitation et la qualité des images. Une réflexion plus détaillée à ce sujet est présente la section 6.3.

Lors des séances d'acquisitions, il avait premièrement été choisi de faire une acquisition de trois minutes ce qui correspond à 1 minute et 50 secondes d'acquisition continue (environ 126 cycles cardiaques considérant 70 battements par minutes au repos) ce qui est amplement suffisant pour accumuler des positions de microbulles. Cependant, pour la technicienne en ultrasons, tenir une position stable pendant trois minutes est compliqué. Ainsi, il a été décidé de privilégier des acquisitions de deux minutes ce qui correspond à environ 1 minute et 10 secondes d'acquisition continue (environ 126 cycles cardiaques considérant 84 battements par minutes au repos) qui est suffisant pour l'accumulation de position de microbulles et qui est correcte pour le maintien de la position de la sonde. De plus, cela nous permet d'explorer plus de vue pour un volume de microbulles équivalent.

CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans le cadre de ce projet de maîtrise, l'imagerie harmonique a été utilisée pour adapter l'AMLU chez l'humain. Pour ce faire, nous avons étudié l'impact de l'imagerie harmonique sur deux étapes importantes qui constitue l'AMLU. La localisation et le suivi de microbulles d'une part et la correction de mouvement d'autre part. Pour la localisation et le suivi de microbulles, deux fantômes ont été réalisés et nos expériences *in vitro* ont démontré que l'imagerie harmonique impactait de façon positive la localisation et le suivi de microbulles. Pour la correction de mouvement, l'imagerie harmonique a été combinée avec l'information déduite par des estimateurs doppler permettant d'estimer la vitesse du myocarde et ainsi de corriger son mouvement.

6.1 Discussion liée au sous-objectif 1 : Utiliser l'imagerie harmonique afin d'évaluer son effet sur la détection des microbulles

L'utilisation de l'imagerie harmonique a été implémentée sur deux fantômes : un fantôme de flux et un fantôme de nuage de bulles. Le premier fantôme a permis de montrer qu'avec l'approche harmonique la fonction d'étalement du point (PSF) du système d'imagerie est deux fois plus petite. En effet, la résolution latérale s'améliore d'un facteur deux en imagerie harmonique comparativement à l'imagerie fondamentale. Cela est cohérent avec la théorie puisque la résolution est proportionnelle à la fréquence qui est deux fois plus importante en imagerie harmonique qu'en imagerie fondamentale. D'une part, cela augmente notre confiance quant à la position qui est localisée par l'algorithme d'ajustement gaussien. En effet, il est possible que si deux ou plusieurs microbulles sont trop proches (comme cela est montré dans la figure 5.1) l'algorithme d'ajustement gaussien détecte une fausse position qui serait à l'intersection des microbulles plutôt qu'au centre de chacune des microbulles. D'autre part, les microbulles sont mieux séparées, permettant donc de détecter deux fois plus de microbulles ce qui, ultimement, réduit le temps d'acquisition d'un facteur deux en théorie [7] [80].

Le deuxième fantôme de nuage de bulles a permis de valider cela. En effet, lorsqu'on compare le nombre de microbulles détectées (1 644 430 en imagerie harmonique contre 798 900 en imagerie fondamentale) le ratio donne bien un facteur deux ce qui augmente notre confiance dans les résultats trouvés. Lorsque les microbulles sont suivies, on remarque que la forme du tourbillon est bien extraite montrant ainsi que l'appariement s'est fait de manière correcte. De plus, le nombre de trajectoires détectées en imagerie harmonique est plus important qu'en imagerie fondamentale

(584 en imagerie harmonique contre 383 en imagerie fondamentale) correspondant à une augmentation d'un facteur 1.5. Le facteur deux n'est pas atteint comme pour la localisation. Cela peut être dû au fait que les lobes de réseaux de certaines microbulles en imagerie fondamentale ont été faussement suivis pendant au moins 100 images consécutives augmentant ainsi artificiellement le nombre de trajectoires. Finalement, l'histogramme indique que l'imagerie harmonique permet d'améliorer la détection des microbulles lentes qui ont tendance à être supprimées à cause du filtrage des échos avant la formation d'une image ultrasonore [65], [66].

En somme, nos résultats *in vitro* sont en accord avec les résultats récemment rapportés en 2022 dans le papier de Harmon et. al *in vivo* [65] où l'ULM a été faite sur la moelle épinière d'un rat. En effet, ce papier rapporte aussi une amélioration de résolution ainsi qu'un temps plus court pour reconstruire les images ULM. Pour toutes ces raisons, il serait donc judicieux d'utiliser l'imagerie harmonique pour l'ULM.

Cependant, l'étude conduite n'est pas parfaite. En effet, il n'y a pas de vérité terrain par rapport à la position des bulles qui sont détectées. Des simulations pour lesquelles on connaît exactement la position des microbulles comme ce qui est proposé en [7] et où on simule les transmissions des ultrasons en imagerie fondamentale et en imagerie harmonique pourraient être intégrées pour augmenter notre confiance dans les résultats trouvés.

De plus, pour ce qui est des trajectoires on a choisi un algorithme d'appariement hongrois pour lequel la longueur des trajectoires était limitée à 100 images (ce qui veut dire que les microbulles soient dans le plan d'imagerie pendant au moins 100 images) et dont la vitesse entre deux microbulles appariées soit de maximum 25 cm/s. Cependant, comme il a été mentionné dans la revue de littérature cet algorithme peut introduire de faux appariements, générer de mauvaises trajectoires et ultimement fausser les vitesses qui sont détectées. Une façon de pallier ce problème serait d'implémenter d'autres algorithmes d'appariement (appariement basé sur le filtre de Kalman ou sur l'algorithme du plus proche voisin) et de comparer les profils de vitesses qui sont produits.

6.2 Discussion liée au sous-objectif 2 : Développer un algorithme de correction de mouvement adapté à l'imagerie harmonique

Pour ce sous-objectif, nous avons exploré une méthode combinant la correction de mouvement, l'imagerie harmonique et la cohérence angulaire pour produire des images à haut contraste tout au long du cycle cardiaque. La méthode a été validée à la fois *in vitro* sur un disque en rotation et *in vivo* en conduisant des échocardiographies sur quatre volontaires, démontrant son efficacité à générer des images à haut contraste (gCNR supérieur à 0,85) pendant les phases de mouvement tissulaire élevé (remplissage ventriculaire).

Le test *in vitro* sur le disque tournant a montré que la combinaison de la correction de mouvement, de l'imagerie harmonique et de la cohérence angulaire (soit la méthode proposée) maintenait un contraste constant pour des vitesses allant jusqu'à la vitesse de 17cm/s. La vitesse maximale dans les tissus cardiaques étant de 15 cm/s [67] cela suggère une applicabilité clinique potentielle.

Ces résultats montrent d'une part la contribution de la correction de mouvement et d'autre part celle de l'information de cohérence *in vitro*. Pour ce qui est de la correction de mouvement, sa contribution est évaluée lorsque l'on compare les images de disque trouvées avec et sans application. On remarque que lorsqu'on combine l'information d'ondes divergentes non corrélées due au mouvement, le contraste est complètement perdu. Ce contraste est regagné et ressemble au contraste qu'on pourrait avoir si le disque ne bouge pas lorsque la correction de mouvement est appliquée. Pour ce qui est de la cohérence angulaire, on remarque que cette dernière augmente le signal des structures qui sont fortement corrélées (l'agar du disque) permettant d'augmenter le contraste des images de manière générale (même lorsque le disque est statique).

Pour évaluer la contribution de l'imagerie harmonique, on peut comparer les images obtenues avec l'imagerie fondamentale et l'imagerie harmonique (lorsqu'elles sont combinées avec la correction de mouvement et la cohérence angulaire). On remarque que pour les vitesses inférieures à 17 cm/s (inférieur à la limite de Nyquist pour les deux techniques d'imagerie), les performances de la méthode proposée à celles de l'imagerie fondamentale sont semblables. Cela peut être expliqué par le fait que les conditions *in vitro* ne permettent pas d'exploiter pleinement les avantages de l'imagerie harmonique puisque le disque est plutôt linéaire (il n'est composé que d'eau distillée et d'agar). Pour mieux reproduire l'échogénicité des tissus humains, des

modifications telles que l'ajout d'une couche aberrante ou de matériaux diffusants pourraient être envisagées [102].

De plus, on remarque que la correction de mouvement est très importante pour les cystes dont le vecteur vitesse est parallèle à la direction de propagation du front d'onde ce qui démontre que la décorrélation des signaux se fait dans cette direction. À l'inverse, les cystes dont le vecteur vitesse est perpendiculaire à la direction du front d'onde la décorrélation se fait de façon moins importante.

Pour la quantification du contraste des images, le gCNR a été choisi comme métrique. Cette méthode décrite dans [103] se base sur les distributions de l'intensité des pixels de la région d'intérêt et le fond. Il a été démontré en [103] que cette métrique rend compte du contraste de façons plus précises que la formule du CNR standard qui se base sur la moyenne et la déviation standard des régions sélectionnées et serait donc affectée par des modifications de plage dynamique.

In vivo, la méthode proposée s'est avérée être la plus efficace pour diverses vues standard (vue quatre chambres et vue parasternal court axe entre autres). En effet, elle réussit à reconstruire des structures clés telles que le muscle papillaire, la valve mitrale et le septum, qui seraient perdues si l'on somme simplement l'information des ondes divergentes sans plus de traitements. Cela est corroboré par des mesures de contraste quantitatives montrant ainsi que l'imagerie harmonique est efficace lorsqu'elle est appliquée dans un environnement non linéaire.

Cette méthode permet donc d'utiliser l'imagerie ultrarapide pour faire des images contrastées à des cadences d'imagerie de 150 Hz. La cadence d'imagerie de la méthode proposée pourrait être augmentée en réduisant le nombre d'angles qui sont utilisés pour envoyer les ondes divergentes. En effet, c'est la combinaison de l'information des premières ondes divergentes qui permettent d'augmenter le contraste de façon significative [71]. Ainsi, réduire le nombre d'angles en utilisant 18 à la place de 32 n'impacterait pas de façon significative la qualité des images et permettrait d'améliorer la cadence d'imagerie à 250 Hz environ. Cette méthode pourrait donc être utilisée pour imager des phénomènes physiologiques rapides dans le cœur ou même l'évaluer sous activités physiques, améliorant ainsi le diagnostic de certaines maladies cardiaques [38].

L'un des principaux avantages de notre méthode est sa simplicité. En effet, elle n'est basée que sur une autocorrélation et une interpolation linéaire. De plus, son faible MI, la rend adaptée à l'ULM

puisque les agents de contraste requièrent d'être imagés avec un MI faible pour ne pas entrer en régime de cavitation.

6.3 Discussion liée au sous-objectif 3 : Utiliser l'imagerie harmonique pour évaluer son effet sur la détection des microbulles

Le résultat préliminaire montre bien des agents de contrastes dans la cavité et montre le myocarde où se trouve la circulation coronarienne pour les deux vues. Ainsi, il est déduit que ces deux vues pourraient être exploitées. En ce qui concerne les deux façons d'administrer les agents de contraste, nos résultats indiquent qu'il est préférable d'utiliser une infusion. En effet, avec l'injection de bolus on remarque qu'en début d'acquisition le nombre d'agents de contraste est trop élevé pour suivre des microbulles individuellement et appliquer l'ULM ce qui nous contraint à supprimer les premières images de l'acquisition. L'infusion quant à elle permet de mieux contrôler la concentration voulue et donc de trouver celle qui serait optimale pour l'ULM.

Quelques microbulles peuvent être observées dans la paroi pour certains patients et certaines vues ce qui est encourageant pour la suite du projet. L'indice mécanique joue un rôle important par rapport à la visualisation de ces microbulles. En effet, un indice mécanique trop élevé tend à réduire la détection de microbulles. Cela peut être dû à deux facteurs : le premier est la cavitation des microbulles qui pourrait être détruite à cause d'une pression trop élevée. En effet, ce dernier était de 0.4 pour nos acquisitions ce qui est en dessous de la limite définie par le fabricant à 0.8 mais certaines études rapportent un régime que la cavitation des microbulles peut être observée à des MI aussi petits que 0.3 et que ce régime est très important pour les MI dépassant 0.8 [104]. Le deuxième est la génération d'harmonique par les tissus. En effet, les tissus eux aussi génèrent une réponse harmonique qui est plus importante lorsque le voltage (et donc l'indice mécanique) est élevé [44]. Afin d'éviter d'amalgamer ces deux signaux, il faudrait donc réduire le MI pour que la réponse harmonique générée par les tissus soit moins importante. Cependant, un MI trop petit dégraderait le contraste de l'image puisque l'atténuation des ondes se ferait de façon plus importante et donc le signal reçu par la sonde sera faible réduisant ainsi le rapport signal à bruit (SNR). De plus, la réponse non linéaire des tissus peut varier d'un patient à un autre puisque la composition et l'épaisseur des tissus est variables interpatient. Pour toutes ces raisons, il serait intéressant de pouvoir adapter le MI de façon interactive pendant l'injection pour qu'elle soit optimale pour chaque participant.

CHAPITRE 7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'objectif global de ce mémoire est de démontrer qu'il est possible d'imager la microvascularisation dans le myocarde humain afin de translater la technologie vers la clinique. Pour ce faire il a été déterminé qu'il faut adapter les méthodes habituellement utilisées pour l'AMLU à l'imagerie harmonique.

Ainsi, le premier sous-objectif a été d'utiliser l'imagerie harmonique afin d'évaluer son effet sur la détection des microbulles. Lors de notre étude, il a été montré que l'imagerie harmonique impactait la détection et la localisation des microbulles de façon positive. En effet, l'imagerie harmonique permet d'augmenter le nombre de détections par un facteur deux ce qui diminuerait le temps d'acquisition requis. De plus, nos expériences ont montré que l'imagerie harmonique aurait le potentiel de garder l'information de microbulles qui se déplacent à une vitesse similaire à celle des tissus environnants.

Le deuxième sous-objectif a été de développer un algorithme de correction de mouvement adapté à l'imagerie harmonique. Ainsi, un algorithme de correction de mouvement qui se base sur l'imagerie Doppler et la cohérence angulaire a été réalisé. Nos résultats ont montré que l'algorithme proposé permettait de générer des images à haut contraste en imagerie ultrarapide et permettait de corriger les mouvements du cœur.

Finalement, le troisième sous-objectif visait à tirer parti des résultats trouvés dans les sous-objectifs précédents afin de valider l'AMLU chez l'humain. Ainsi, un protocole a été mis en place et une étude clinique (toujours en cours) a commencé à l'institut de Cardiologie de Montréal. Durant la phase exploratoire, l'optimisation de certains paramètres d'acquisitions a été entamée, notamment : le temps optimal d'acquisition pour une utilisation en clinique, méthode d'administration de l'agent de contraste ultrasonore, la cadence d'imagerie, et le voltage des séquences d'imagerie harmonique ultrarapide pour la microscopie de localisation. La reconstruction des images acquises avec les séquences ultrasonores développées a permis d'avoir des images d'échographie de contraste où l'on voit des microbulles dans la cavité ce qui est encourageant. À terme l'idée serait de superposer une imagerie tissulaire, image contrastée rendant compte de l'anatomie cardiaque, et une image de la trajectoire des microbulles en ULM pour avoir une carte qui soit super-résolue de la circulation coronarienne. Pour ce faire, il faudrait recalibrer les images spatialement. Ainsi, ma recommandation serait d'utiliser un ECG qui est connecté à

l'échographe pour que les acquisitions soient synchronisées ce qui éviterait de recalibrer les images a posteriori. De plus, il a été remarqué que le MI est un paramètre important qui influe sur le nombre de microbulles détectées et que ce dernier devrait être ajusté d'un volontaire à un autre. Il serait donc intéressant de contrôler ce paramètre de façon interactive avant d'enregistrer les signaux.

RÉFÉRENCES

- [1] H. Wang *et al.*, « Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 », *The Lancet*, vol. 388, n° 10053, p. 1459-1544, oct. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
- [2] P. A. L. Tonino *et al.*, « Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, n° 3, p. 213-224, janv. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0807611.
- [3] V. L. Murthy *et al.*, « Effects of Sex on Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiac Outcomes », *Circulation*, vol. 129, n° 24, p. 2518-2527, juin 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
- [4] P. G. Camici, G. d'Amati, et O. Rimoldi, « Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment », *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 12, n° 1, p. 48-62, janv. 2015, doi: 10.1038/nrcardio.2014.160.
- [5] P. Cormier, J. Porée, C. Bourquin, et J. Provost, « Dynamic Myocardial Ultrasound Localization Angiography », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 40, n° 12, p. 3379-3388, déc. 2021, doi: 10.1109/TMI.2021.3086115.
- [6] V. Hingot, C. Errico, B. Heiles, L. Rahal, M. Tanter, et O. Couture, « Microvascular flow dictates the compromise between spatial resolution and acquisition time in Ultrasound Localization Microscopy », *Sci. Rep.*, vol. 9, n° 1, p. 2456, févr. 2019, doi: 10.1038/s41598-018-38349-x.
- [7] H. Belgharbi *et al.*, « An Anatomically Realistic Simulation Framework for 3D Ultrasound Localization Microscopy », *IEEE Open J. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 3, p. 1-13, 2023, doi: 10.1109/OJUFFC.2023.3235766.
- [8] V. R. Taqueti et M. F. Di Carli, « Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 72, n° 21, p. 2625-2641, nov. 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
- [9] « Heart », *Wikipedia*. 12 novembre 2023. Consulté le: 20 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Heart&oldid=1184727665>
- [10] T. Ramanathan et H. Skinner, « Coronary blood flow », *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain*, vol. 5, n° 2, p. 61-64, avr. 2005, doi: 10.1093/bjaceaccp/mki012.
- [11] J. L. M. Björkegren et A. J. Lusis, « Atherosclerosis: Recent developments », *Cell*, vol. 185, n° 10, p. 1630-1645, mai 2022, doi: 10.1016/j.cell.2022.04.004.
- [12] P. Libby, « The changing landscape of atherosclerosis », *Nature*, vol. 592, n° 7855, p. 524-533, avr. 2021, doi: 10.1038/s41586-021-03392-8.
- [13] N. Mesnier, « Biomécanique de la croissance de la plaque d'athérosclérose : contribution à l'étude des contraintes résiduelles », Theses, Université de Grenoble, 2011. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00619289>
- [14] P. Ong, A. Athanasiadis, G. Borgulya, H. Mahrholdt, J. C. Kaski, et U. Sechtem, « High Prevalence of a Pathological Response to Acetylcholine Testing in Patients With Stable

- Angina Pectoris and Unobstructed Coronary Arteries », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 59, n° 7, p. 655-662, févr. 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.015.
- [15] C. J. Pepine *et al.*, « Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 55, n° 25, p. 2825-2832, juin 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.054.
- [16] R. P. Amier, P. F. A. Teunissen, K. M. Marques, P. Knaapen, et N. Van Royen, « Invasive measurement of coronary microvascular resistance in patients with acute myocardial infarction treated by primary PCI », *Heart*, vol. 100, n° 1, p. 13-20, janv. 2014, doi: 10.1136/heartjnl-2013-303832.
- [17] N. Kalia, « A historical review of experimental imaging of the beating heart coronary microcirculation in vivo », *J. Anat.*, vol. 242, n° 1, p. 3-16, janv. 2023, doi: 10.1111/joa.13611.
- [18] K. L. Gould *et al.*, « Anatomic Versus Physiologic Assessment of Coronary Artery Disease: Role of Coronary Flow Reserve, Fractional Flow Reserve, and Positron Emission Tomography Imaging in Revascularization Decision-Making », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, n° 18, p. 1639-1653, oct. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.076.
- [19] J. L. Prince et J. M. Links, *Medical imaging signals and systems*, 2., [Updated] ed. Boston: Pearson, 2015.
- [20] B. A. Herzog *et al.*, « Long-Term Prognostic Value of ¹³N-Ammonia Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 54, n° 2, p. 150-156, juill. 2009, doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.069.
- [21] M. P. Hartung, T. M. Grist, et C. J. François, « Magnetic resonance angiography: current status and future directions », *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 13, n° 1, p. 19, déc. 2011, doi: 10.1186/1532-429X-13-19.
- [22] M. Symms, « A review of structural magnetic resonance neuroimaging », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 75, n° 9, p. 1235-1244, sept. 2004, doi: 10.1136/jnnp.2003.032714.
- [23] B. Fu, X. Wei, Y. Lin, J. Chen, et D. Yu, « Pathophysiologic Basis and Diagnostic Approaches for Ischemia With Non-obstructive Coronary Arteries: A Literature Review », *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 9, p. 731059, mars 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.731059.
- [24] J. D. Schuijf, « Cardiac imaging in coronary artery disease: differing modalities », *Heart*, vol. 91, n° 8, p. 1110-1117, août 2005, doi: 10.1136/hrt.2005.061408.
- [25] I. Simova, « Coronary Flow Velocity Reserve Assessment with Transthoracic Doppler Echocardiography », *Eur. Cardiol.*, vol. 10, n° 1, p. 12-18, juill. 2015, doi: 10.15420/ecr.2015.10.01.12.
- [26] S. Çimen, A. Gooya, M. Grass, et A. F. Frangi, « Reconstruction of coronary arteries from X-ray angiography: A review », *Med. Image Anal.*, vol. 32, p. 46-68, août 2016, doi: 10.1016/j.media.2016.02.007.
- [27] L. W. Goldman, « Principles of CT: Radiation Dose and Image Quality », *J. Nucl. Med. Technol.*, vol. 35, n° 4, p. 213-225, déc. 2007, doi: 10.2967/jnmt.106.037846.

- [28] A. Carovac, F. Smajlovic, et D. Junuzovic, « Application of Ultrasound in Medicine », *Acta Inform. Medica*, vol. 19, n° 3, p. 168, 2011, doi: 10.5455/aim.2011.19.168-171.
- [29] J. A. Jensen et J. Arendt Jensen, *Estimation of blood velocities using ultrasound: a signal processing approach*. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1996.
- [30] A. Ng et J. Swanevelder, « Resolution in ultrasound imaging », *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain*, vol. 11, n° 5, p. 186-192, oct. 2011, doi: 10.1093/bjaceaccp/mkr030.
- [31] K. Hynynen et R. M. Jones, « Image-guided ultrasound phased arrays are a disruptive technology for non-invasive therapy », *Phys. Med. Biol.*, vol. 61, n° 17, p. R206-248, sept. 2016, doi: 10.1088/0031-9155/61/17/R206.
- [32] D. G. Wildes, R. Y. Chiao, C. M. W. Daft, K. W. Rigby, L. S. Smith, et K. E. Thomenius, « Elevation performance of 1.25D and 1.5D transducer arrays », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 44, n° 5, p. 1027-1037, sept. 1997, doi: 10.1109/58.655628.
- [33] A. A. Mohamed, A. A. Arifi, et A. Omran, « The basics of echocardiography », *J. Saudi Heart Assoc.*, vol. 22, n° 2, p. 71-76, avr. 2010, doi: 10.1016/j.jsha.2010.02.011.
- [34] M. Leitman, V. Tyomkin, et R. Beerli, « Pitfalls of Echocardiographic Image Perception: How to Overcome Them? », *Front. Med.*, vol. 9, p. 850555, avr. 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.850555.
- [35] P. Pibarot, D. Garcia, et J. G. Dumesnil, « Energy Loss Index in Aortic Stenosis: From Fluid Mechanics Concept to Clinical Application », *Circulation*, vol. 127, n° 10, p. 1101-1104, mars 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001130.
- [36] L. Mertens et M. K. Friedberg, « The gold standard for noninvasive imaging in congenital heart disease: echocardiography », *Curr. Opin. Cardiol.*, vol. 24, n° 2, p. 119-124, mars 2009, doi: 10.1097/HCO.0b013e328323d86f.
- [37] J. Provost, Wei-Ning Lee, K. Fujikura, et E. E. Konofagou, « Electromechanical Wave Imaging of Normal and Ischemic Hearts *In Vivo* », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 29, n° 3, p. 625-635, mars 2010, doi: 10.1109/TMI.2009.2030186.
- [38] J. D'hooge *et al.*, « Two-dimensional speckle tracking echocardiography: standardization efforts based on synthetic ultrasound data », *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging*, vol. 17, n° 6, p. 693-701, juin 2016, doi: 10.1093/ehjci/jev197.
- [39] G. Montaldo, M. Tanter, J. Bercoff, N. Benech, et M. Fink, « Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 56, n° 3, p. 489-506, mars 2009, doi: 10.1109/TUFFC.2009.1067.
- [40] H. Hasegawa et H. Kanai, « High-frame-rate echocardiography using diverging transmit beams and parallel receive beamforming », *J. Med. Ultrason.*, vol. 38, n° 3, p. 129-140, juill. 2011, doi: 10.1007/s10396-011-0304-0.
- [41] C. Papadacci, M. Pernot, M. Couade, M. Fink, et M. Tanter, « High-contrast ultrafast imaging of the heart », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 61, n° 2, p. 288-301, févr. 2014, doi: 10.1109/TUFFC.2014.6722614.

- [42] C. Papadacci, E. A. Bunting, E. Y. Wan, P. Nauleau, et E. E. Konofagou, « 3D Myocardial Elastography In Vivo », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 36, n° 2, p. 618-627, févr. 2017, doi: 10.1109/TMI.2016.2623636.
- [43] Wang Jing et Lu Jian-yu, « Motion Artifacts of Extended High Frame Rate Imaging », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 54, n° 7, p. 1303-1315, juill. 2007, doi: 10.1109/TUFFC.2007.391.
- [44] T. A. Whittingham, « Tissue harmonic imaging », *Eur. Radiol.*, vol. 9, n° S3, p. S323-S326, nov. 1999, doi: 10.1007/PL00014065.
- [45] T. Uppal, « Tissue harmonic imaging », *Australas. J. Ultrasound Med.*, vol. 13, n° 2, p. 29-31, mai 2010, doi: 10.1002/j.2205-0140.2010.tb00155.x.
- [46] C.-C. Shen, Y.-H. Chou, et P.-C. Li, « Pulse Inversion Techniques in Ultrasonic Nonlinear Imaging », *J. Med. Ultrasound*, vol. 13, n° 1, p. 3-17, 2005, doi: 10.1016/S0929-6441(09)60073-4.
- [47] R. J. Eckersley, C. T. Chin, et P. N. Burns, « Optimising phase and amplitude modulation schemes for imaging microbubble contrast agents at low acoustic power », *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 31, n° 2, p. 213-219, févr. 2005, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.10.004.
- [48] F. Tranquart, N. Grenier, V. Eder, et L. Pourcelot, « Clinical use of ultrasound tissue harmonic imaging », *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 25, n° 6, p. 889-894, juill. 1999, doi: 10.1016/S0301-5629(99)00060-5.
- [49] M. Correia, J. Provost, S. Chatelin, O. Villemain, M. Tanter, et M. Pernot, « Ultrafast Harmonic Coherent Compound (UHCC) Imaging for High Frame Rate Echocardiography and Shear-Wave Elastography », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 63, n° 3, p. 420-431, mars 2016, doi: 10.1109/TUFFC.2016.2530408.
- [50] T. Chernyakova, Y. C. Eldar, et R. Amit, « Fourier domain beamforming for medical ultrasound », in *2013 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, Vancouver, BC, Canada: IEEE, mai 2013, p. 924-928. doi: 10.1109/ICASSP.2013.6637784.
- [51] M. A. Lediju Bell, R. Goswami, J. A. Kisslo, J. J. Dahl, et G. E. Trahey, « Short-Lag Spatial Coherence Imaging of Cardiac Ultrasound Data: Initial Clinical Results », *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 39, n° 10, p. 1861-1874, oct. 2013, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.03.029.
- [52] A. A. Nair, T. D. Tran, A. Reiter, et M. A. Lediju Bell, « A Deep Learning Based Alternative to Beamforming Ultrasound Images », in *2018 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, Calgary, AB: IEEE, avr. 2018, p. 3359-3363. doi: 10.1109/ICASSP.2018.8461575.
- [53] V. Perrot, M. Polichetti, F. Varray, et D. Garcia, « So you think you can DAS? A viewpoint on delay-and-sum beamforming », *Ultrasonics*, vol. 111, p. 106309, mars 2021, doi: 10.1016/j.ultras.2020.106309.
- [54] V. Hingot, A. Chavignon, B. Heiles, et O. Couture, « Measuring Image Resolution in Ultrasound Localization Microscopy », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 40, n° 12, p. 3812-3819, déc. 2021, doi: 10.1109/TMI.2021.3097150.

- [55] L. Möckl, D. C. Lamb, et C. Bräuchle, « Super-resolved Fluorescence Microscopy: Nobel Prize in Chemistry 2014 for Eric Betzig, Stefan Hell, and William E. Moerner », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, n° 51, p. 13972-13977, déc. 2014, doi: 10.1002/anie.201410265.
- [56] C. Errico *et al.*, « Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging », *Nature*, vol. 527, n° 7579, p. 499-502, nov. 2015, doi: 10.1038/nature16066.
- [57] C. Demené *et al.*, « Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients », *Nat. Biomed. Eng.*, vol. 5, n° 3, p. 219-228, mars 2021, doi: 10.1038/s41551-021-00697-x.
- [58] J. Foiret, H. Zhang, T. Ilovitsh, L. Mahakian, S. Tam, et K. W. Ferrara, « Ultrasound localization microscopy to image and assess microvasculature in a rat kidney », *Sci. Rep.*, vol. 7, n° 1, p. 13662, oct. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-13676-7.
- [59] C. Huang *et al.*, « Super-resolution ultrasound localization microscopy based on a high frame-rate clinical ultrasound scanner: an in-human feasibility study », *Phys. Med. Biol.*, vol. 66, n° 8, avr. 2021, doi: 10.1088/1361-6560/abef45.
- [60] X. Qian *et al.*, « Super-Resolution Ultrasound Localization Microscopy for Visualization of the Ocular Blood Flow », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 69, n° 5, p. 1585-1594, mai 2022, doi: 10.1109/TBME.2021.3120368.
- [61] O. Demeulenaere *et al.*, « Assessment of coronary microcirculation alterations in a porcine model of no-reflow using ultrasound localization microscopy: a proof of concept study », *eBioMedicine*, vol. 94, p. 104727, août 2023, doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104727.
- [62] O. Demeulenaere *et al.*, « Coronary Flow Assessment Using 3-Dimensional Ultrafast Ultrasound Localization Microscopy », *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 15, n° 7, p. 1193-1208, juill. 2022, doi: 10.1016/j.jcmg.2022.02.008.
- [63] M. Kinnunen, A. Kauppila, A. Karmenyan, et R. Myllylä, « Effect of the size and shape of a red blood cell on elastic light scattering properties at the single-cell level », *Biomed. Opt. Express*, vol. 2, n° 7, p. 1803-1814, juill. 2011, doi: 10.1364/BOE.2.001803.
- [64] C. Bourquin, J. Porée, F. Lesage, et J. Provost, « In Vivo Pulsatility Measurement of Cerebral Microcirculation in Rodents Using Dynamic Ultrasound Localization Microscopy », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 41, n° 4, p. 782-792, avr. 2022, doi: 10.1109/TMI.2021.3123912.
- [65] J. N. Harmon, Z. Z. Khaing, J. E. Hyde, C. P. Hofstetter, C. Tremblay-Darveau, et M. F. Bruce, « Quantitative tissue perfusion imaging using nonlinear ultrasound localization microscopy », *Sci. Rep.*, vol. 12, n° 1, p. 21943, déc. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-24986-w.
- [66] C. Demené *et al.*, « Spatiotemporal Clutter Filtering of Ultrafast Ultrasound Data Highly Increases Doppler and fUltrasound Sensitivity », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 34, n° 11, p. 2271-2285, nov. 2015, doi: 10.1109/TMI.2015.2428634.
- [67] S. F. Nagueh, K. J. Middleton, H. A. Kopelen, W. A. Zoghbi, et M. A. Quiñones, « Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 30, n° 6, p. 1527-1533, nov. 1997, doi: 10.1016/S0735-1097(97)00344-6.

- [68] D. Rueckert, L. I. Sonoda, C. Hayes, D. L. Hill, M. O. Leach, et D. J. Hawkes, « Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 18, n° 8, p. 712-721, août 1999, doi: 10.1109/42.796284.
- [69] S. Harput *et al.*, « Two-Stage Motion Correction for Super-Resolution Ultrasound Imaging in Human Lower Limb », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 65, n° 5, p. 803-814, mai 2018, doi: 10.1109/TUFFC.2018.2824846.
- [70] A. Stanziola *et al.*, « Motion Artifacts and Correction in Multipulse High-Frame Rate Contrast-Enhanced Ultrasound », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 66, n° 2, p. 417-420, févr. 2019, doi: 10.1109/TUFFC.2018.2887164.
- [71] J. Poree, D. Posada, A. Hodzic, F. Tournoux, G. Cloutier, et D. Garcia, « High-Frame-Rate Echocardiography Using Coherent Compounding With Doppler-Based Motion-Compensation », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 35, n° 7, p. 1647-1657, juill. 2016, doi: 10.1109/TMI.2016.2523346.
- [72] P. Joos *et al.*, « High-Frame-Rate Speckle-Tracking Echocardiography », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 65, n° 5, p. 720-728, mai 2018, doi: 10.1109/TUFFC.2018.2809553.
- [73] J. Poree, M. Baudet, F. Tournoux, G. Cloutier, et D. Garcia, « A Dual Tissue-Doppler Optical-Flow Method for Speckle Tracking Echocardiography at High Frame Rate », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 37, n° 9, p. 2022-2032, sept. 2018, doi: 10.1109/TMI.2018.2811483.
- [74] B. Heiles, A. Chavignon, V. Hingot, P. Lopez, E. Teston, et O. Couture, « Performance benchmarking of microbubble-localization algorithms for ultrasound localization microscopy », *Nat. Biomed. Eng.*, vol. 6, n° 5, p. 605-616, févr. 2022, doi: 10.1038/s41551-021-00824-8.
- [75] D. Ackermann et G. Schmitz, « Detection and Tracking of Multiple Microbubbles in Ultrasound B-Mode Images », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 63, n° 1, p. 72-82, janv. 2016, doi: 10.1109/TUFFC.2015.2500266.
- [76] O. Solomon, R. J. G. Van Sloun, H. Wijkstra, M. Mischi, et Y. C. Eldar, « Exploiting Flow Dynamics for Superresolution in Contrast-Enhanced Ultrasound », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 66, n° 10, p. 1573-1586, oct. 2019, doi: 10.1109/TUFFC.2019.2926062.
- [77] L. Denis *et al.*, « Sensing ultrasound localization microscopy for the visualization of glomeruli in living rats and humans », *eBioMedicine*, vol. 91, p. 104578, mai 2023, doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104578.
- [78] P. Song *et al.*, « Improved Super-Resolution Ultrasound Microvessel Imaging With Spatiotemporal Nonlocal Means Filtering and Bipartite Graph-Based Microbubble Tracking », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 65, n° 2, p. 149-167, févr. 2018, doi: 10.1109/TUFFC.2017.2778941.
- [79] O. Couture, V. Hingot, B. Heiles, P. Muleki-Seya, et M. Tanter, « Ultrasound Localization Microscopy and Super-Resolution: A State of the Art », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 65, n° 8, p. 1304-1320, août 2018, doi: 10.1109/TUFFC.2018.2850811.

- [80] R. M. Souza, T. Q. Santos, D. P. Oliveira, R. M. Souza, A. V. Alvarenga, et R. P. B. Costa-Felix, « Standard operating procedure to prepare agar phantoms », *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 733, p. 012044, juill. 2016, doi: 10.1088/1742-6596/733/1/012044.
- [81] F. A. Flachskampf, M. Schmid, C. Rost, S. Achenbach, A. N. DeMaria, et W. G. Daniel, « Cardiac imaging after myocardial infarction », *Eur. Heart J.*, vol. 32, n° 3, p. 272-283, févr. 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehq446.
- [82] A. Vahanian *et al.*, « 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease », *Eur. Heart J.*, vol. 43, n° 7, p. 561-632, févr. 2022, doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
- [83] S. A. Fadl, A. Nasrullah, A. Harris, R. Edwards, et G. Kicska, « Comprehensive review of pericardial diseases using different imaging modalities », *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 36, n° 5, p. 947-969, mai 2020, doi: 10.1007/s10554-020-01784-x.
- [84] M. Pernot, K. Fujikura, S. D. Fung-Kee-Fung, et E. E. Konofagou, « ECG-gated, Mechanical and Electromechanical Wave Imaging of Cardiovascular Tissues In Vivo », *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 33, n° 7, p. 1075-1085, juill. 2007, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.02.003.
- [85] R. R. Bouchard, S. J. Hsu, M. L. Palmeri, N. C. Rouze, K. R. Nightingale, et G. E. Trahey, « Acoustic radiation force-driven assessment of myocardial elasticity using the displacement ratio rate (DRR) method », *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 37, n° 7, p. 1087-1100, juill. 2011, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.04.005.
- [86] M. Pernot, M. Couade, P. Mateo, B. Crozatier, R. Fischmeister, et M. Tanter, « Real-time assessment of myocardial contractility using shear wave imaging », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 58, n° 1, p. 65-72, juin 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.042.
- [87] M. Cikes, L. Tong, G. R. Sutherland, et J. D'hooge, « Ultrafast Cardiac Ultrasound Imaging », *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 7, n° 8, p. 812-823, août 2014, doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.004.
- [88] B. Brekke *et al.*, « Ultra-high Frame Rate Tissue Doppler Imaging », *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 40, n° 1, p. 222-231, janv. 2014, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.09.012.
- [89] J. Provost *et al.*, « 3D ultrafast ultrasound imaging *in vivo* », *Phys. Med. Biol.*, vol. 59, n° 19, p. L1-L13, oct. 2014, doi: 10.1088/0031-9155/59/19/L1.
- [90] B. Denarie *et al.*, « Coherent Plane Wave Compounding for Very High Frame Rate Ultrasonography of Rapidly Moving Targets », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 32, n° 7, p. 1265-1276, juill. 2013, doi: 10.1109/TMI.2013.2255310.
- [91] R. Mallart et M. Fink, « Adaptive focusing in scattering media through sound-speed inhomogeneities: The van Cittert Zernike approach and focusing criterion », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 96, n° 6, p. 3721-3732, déc. 1994, doi: 10.1121/1.410562.
- [92] M. A. Lediju, G. E. Trahey, B. C. Byram, et J. J. Dahl, « Short-lag spatial coherence of backscattered echoes: imaging characteristics », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 58, n° 7, p. 1377-1388, juill. 2011, doi: 10.1109/TUFFC.2011.1957.
- [93] J. Dahl, M. Jakovljevic, G. F. Pinton, et G. E. Trahey, « Harmonic spatial coherence imaging: an ultrasonic imaging method based on backscatter coherence », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 59, n° 4, p. 648-659, avr. 2012, doi: 10.1109/TUFFC.2012.2243.

- [94] A. Wiacek *et al.*, « Robust Short-Lag Spatial Coherence Imaging of Breast Ultrasound Data: Initial Clinical Results », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 66, n° 3, p. 527-540, mars 2019, doi: 10.1109/TUFFC.2018.2883427.
- [95] Y. L. Li et J. J. Dahl, « Angular coherence in ultrasound imaging: Theory and applications », *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 141, n° 3, p. 1582-1594, mars 2017, doi: 10.1121/1.4976960.
- [96] C. Tremblay-Darveau *et al.*, « Improved Contrast-Enhanced Power Doppler Using a Coherence-Based Estimator », *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 36, n° 9, p. 1901-1911, sept. 2017, doi: 10.1109/TMI.2017.2699672.
- [97] K. L. Gammelmark et J. A. Jensen, « 2-D tissue motion compensation of synthetic transmit aperture images », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 61, n° 4, p. 594-610, avr. 2014, doi: 10.1109/TUFFC.2014.2948.
- [98] L. Nie, D. M. J. Cowell, T. M. Carpenter, J. R. Mclaughlan, A. A. Cubukcu, et S. Freear, « High-Frame-Rate Contrast-Enhanced Echocardiography Using Diverging Waves: 2-D Motion Estimation and Compensation », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 66, n° 2, p. 359-371, févr. 2019, doi: 10.1109/TUFFC.2018.2887224.
- [99] S. Muth, S. Dort, I. A. Sebag, M.-J. Blais, et D. Garcia, « Unsupervised dealiasing and denoising of color-Doppler data », *Med. Image Anal.*, vol. 15, n° 4, p. 577-588, août 2011, doi: 10.1016/j.media.2011.03.003.
- [100] J. Poree *et al.*, « Dealiasing High-Frame-Rate Color Doppler Using Dual-Wavelength Processing », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 68, n° 6, p. 2117-2128, juin 2021, doi: 10.1109/TUFFC.2021.3056932.
- [101] V. Hingot, C. Errico, B. Heiles, L. Rahal, M. Tanter, et O. Couture, « Microvascular flow dictates the compromise between spatial resolution and acquisition time in Ultrasound Localization Microscopy », *Sci. Rep.*, vol. 9, n° 1, Art. n° 1, févr. 2019, doi: 10.1038/s41598-018-38349-x.
- [102] A. A. Oglat *et al.*, « Chemical Items Used for Preparing Tissue-Mimicking Material of Wall-Less Flow Phantom for Doppler Ultrasound Imaging », *J. Med. Ultrasound*, vol. 26, n° 3, p. 123-127, 2018, doi: 10.4103/JMU.JMU_13_17.
- [103] A. Rodriguez-Molares *et al.*, « The Generalized Contrast-to-Noise Ratio: A Formal Definition for Lesion Detectability », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 67, n° 4, p. 745-759, avr. 2020, doi: 10.1109/TUFFC.2019.2956855.
- [104] F. Vignon *et al.*, « Microbubble cavitation imaging », *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 60, n° 4, p. 661-670, avr. 2013, doi: 10.1109/TUFFC.2013.2615.