Développement de solutions d'assistance robotique pour les thérapies ultrasonores transcrâniennes

Doctorante : Gaelle THOMAS, ICube, équipe AVR
Directeur de thèse : Jonathan VAPPOU
Co-encadrants : Laurent BARBÉ, Florent NAGEOTTE

1. Contexte de la thèse

La thèse s'inscrit dans le cadre du projet ANR 3BOPUS, pour « Blood-Brain Barrier (BBB) Opening with UltraSound », ou « Ouverture de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) avec des Ultrasons ». Ce projet est porté par un consortium réunissant cinq partenaires en France : le laboratoire ICube à Strasbourg, l'entreprise Axilum Robotics à Strasbourg, le laboratoire Neurospin à Paris, l'entreprise Image Guided Therapy à Bordeaux et l'INSERM à Grenoble.
L'objectif global du projet 3BOPUS est de développer un dispositif d'ouverture de la BHE (notée oBHE par la suite) par ultrasons focalisés, avec assistance robotique. Le bénéfice thérapeutique est de permettre le passage de médicaments à travers la BHE, frontière protéique naturelle entre le sang et les cellules cérébrales. La méthode des ultrasons focalisés est non-invasive et permet de traiter des zones de l'ordre du millimètre. L'intérêt de la robotique pour cette application est notamment la possibilité de repositionner la sonde ultrasonore afin de couvrir une zone de traitement complexe. La validation d'un premier prototype devra servir à proposer rapidement le dispositif comme solution de thérapie à des patients atteints de glioblastome (tumeur cérébrale) lors d'essais cliniques.

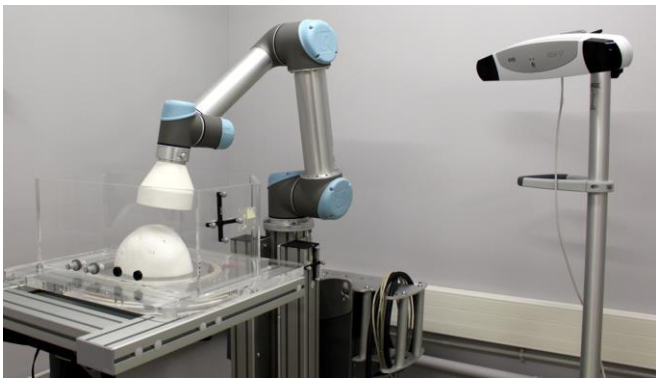

Figure 1. Vue globale du prototype étudié pendant la thèse.

Le robot utilisé est un bras sériel anthropomorphe à six axes, de modèle UR5 (Universal Robots). Le positionnement du transducteur (générateur d'ultrasons) par le robot est rendu possible grâce à des marqueurs optiques disposés sur la tête du patient et sur le transducteur, et à une stéréo-caméra de modèle Polaris (NDI) (Figure 1).
L'aspect robotique et la conception de l'interface entre la robotique et l'acoustique sont majoritairement portés par ICube, et sont les axes de développement du sujet de thèse. En effet, l'utilisation d'un robot pour une tâche complexe telle que la manipulation d'une sonde ultrasonore autour d'un crâne dans un environnement contraint nécessite de considérer plusieurs problématiques. 1) Comment interfacer le transducteur avec la tête du patient ? 2) Comment planifier la tâche d'oBHE avec un robot ? 3) Comment générer des trajectoires adaptées à une oBHE sur une large zone ? Ces points sont résumés dans les parties 2, 3 et 4.

2. Développement d'un système de couplage acoustique

Un premier volet de la thèse a consisté à participer à la conception du dispositif final en apportant des propositions de système de couplage acoustique. Il s'agit du système qui fera l'interface entre le transducteur et la tête du patient (Figure 2, à gauche). En effet, le faisceau ultrasonore généré par le transducteur doit se propager dans un milieu de couplage acoustique, le plus souvent de l'eau, ou un milieu avec une impédance acoustique similaire à l'eau.

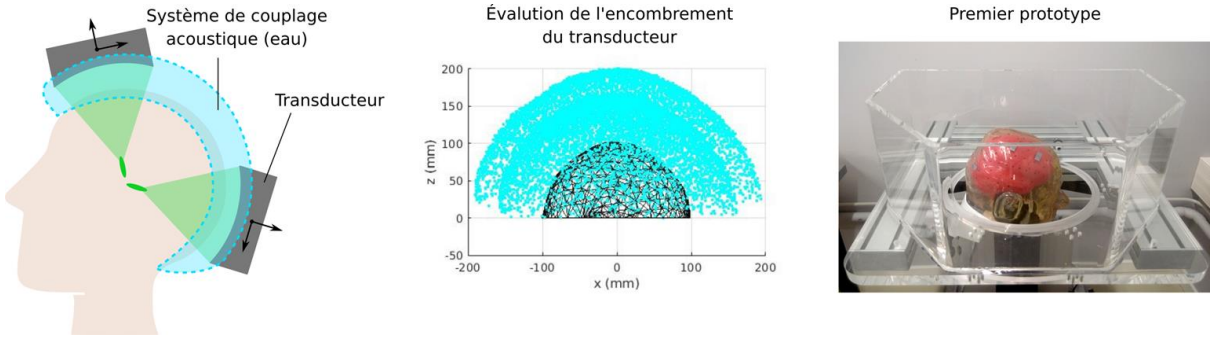

Figure 2. Développement d'un système de couplage acoustique adapté aux besoins de déplacement du transducteur

Parmi les solutions proposées, une solution de cuve ouverte a été retenue. Sa forme et ses dimensions ont été déterminées par une étude prenant en compte l'accessibilité au tissu cérébral (à maximiser) et le volume d'eau total contenu dans la cuve (à minimiser). Un premier prototype a été réalisé par le partenaire IGT et intégré au sein du laboratoire ICube (Figure 2, à droite). On évalue à 27 litres le volume maximal contenu dans la cuve, ce qui a été considéré comme acceptable au vu des contraintes définies (temps de dégazage et de remplissage).

3. Développement d'un planificateur d'oBHE

Un deuxième volet de la thèse repose sur la nécessité de planifier la tâche de l'oBHE. La position d'une cible à atteindre est définie par le personnel médical sur des images IRM cérébrales (Figure 3). L'objectif du planificateur est de trouver l'ensemble des *plans d'insonification* qui permettront d'atteindre la cible en respectant des contraintes d'ordre aussi bien acoustique que robotique. Un plan d'insonification est défini par une position et une orientation du transducteur combiné à une configuration articulaire du robot UR5, au bout duquel le transducteur est attaché. La surface du crâne du patient est discrétisée en un maillage dont les facettes sont utilisées pour positionner le transducteur et tester la faisabilité des plans d'insonification.

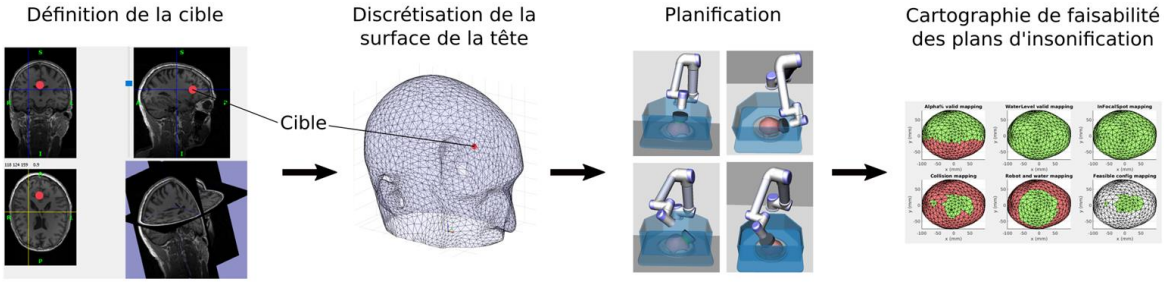

Figure 3. Le planificateur permet de trier des plans d'insonification et de cartographier leur faisabilité.

Les contraintes conditionnant la faisabilité d'un plan d'insonification sont liées à l'anatomie du patient, au transducteur et au robot. Tout d'abord, les aberrations acoustiques liées à la barrière osseuse que doit traverser le faisceau ultrasonore sont inévitables. Elles peuvent cependant être atténuées en sélectionnant des poses de transducteur adaptées. Ainsi, un premier type de contrainte à intégrer dans le planificateur concerne la position du faisceau ultrasonore par rapport à la courbure du crâne. Ces contraintes sont appelées *contraintes anatomiques*. Ensuite, de par sa conception, le transducteur est limité en termes de longueur focale (distance entre le centre du transducteur et le centre de la tache focale). Il existe donc des plans d'insonification qui ne permettent pas d'atteindre la cible car ils nécessiteraient une longueur focale plus grande ou plus petite. De plus, la face active du transducteur doit nécessairement être immergée dans l'eau. Ces deux contraintes sont incluses dans les contraintes appelées *contraintes transducteur*. Enfin, si les contraintes mentionnées sont validées, il n'est pas certain que le plan d'insonification soit faisable du point de vue robotique, en raison des limites de l'espace de travail du robot et des éventuelles collisions avec la cuve. Il faut également garantir une configuration articulaire sans contact avec l'eau, ainsi qu'un chemin robotique sans collision entre la configuration initiale hors de la cuve et la configuration cible. Ce sont les *contraintes robotiques*.
Les contraintes sont incluses dans un programme reposant en partie sur la bibliothèque C++ Robotics Library, notamment pour l'implémentation d'un simulateur de la scène en 3D (détection des collisions, chemins robotiques sans collision, communication avec l'UR5). Le résultat d'une planification pour une cible donnée est une cartographie 3D des plans d'insonification, projetée sur le modèle 3D de la tête du patient (Figure 3).
Un protocole de validation expérimentale a été implémenté afin d'évaluer la précision de positionnement avec l'ensemble du dispositif, pour une cible dont la planification a été effectuée. Une première étape de recalage de la scène est nécessaire afin de reconstituer fidèlement la scène virtuelle d'après la scène réelle, et celle-ci est réalisée grâce à la stéréo-caméra. Puis, lors d'une seconde étape, l'erreur de positionnement du centre de la tache focal est estimé en simulant ce point physique par un outil palpable. Pour 12 cibles testées, l'erreur a été estimée à 1.2 mm en position et 0.6° en rotation, ce qui a été considéré comme acceptable étant donné le faible risque généré par la technique d'oBHE, dont les fréquences et pressions d'opération sont relativement basses.

4. Développement d'un générateur de trajectoires de balayage

Un troisième et dernier volet de développement de la thèse est axé sur la définition de trajectoires robotiques permettant d'ouvrir la BHE sur une zone plus grande que la tache focale, dont les dimensions ne couvrent en réalité que quelques mm^3. La taille d'une tumeur cérébrale étant plutôt de l'ordre du cm^3, il est nécessaire de prévoir un repositionnement du champ de pression acoustique selon une trajectoire de balayage assurant la couverture de toute le volume cible. La méthode de génération de la trajectoire ne peut cependant être décorrélée de la problématique de décroissance des *microbulles* injectées au patient au début des insonifications. Le rôle des microbulles est de déclencher l'oBHE par les contraintes qu'elles induisent sur les parois des vaisseaux sanguins lorsqu'elles sont soumises au champ acoustique. Or, comme présenté sur la Figure 4, la concentration en microbulles diminue rapidement depuis l'instant de l'injection t_0 jusqu'à t_{lim}, l'instant à partir duquel leur concentration est trop faible pour causer l'oBHE.

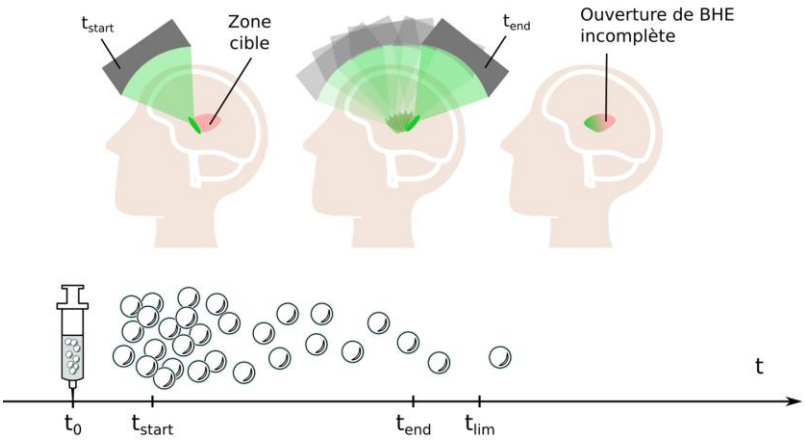

Figure 4. La concentration en microbulles décroît dès leur injection dans la circulation sanguine.

Le niveau d'oBHE dépendant en partie de la durée d'exposition au champ de pression acoustique et de la concentration en microbulles, si la vitesse de déplacement du transducteur est constante tout au long de la trajectoire de balayage, les derniers points touchés par la tache focale risquent de ne pas être suffisamment exposés pour atteindre l'oBHE. L'objectif de cette partie a été de formaliser le problème en posant des hypothèses sur les différentes grandeurs physiques acoustiques, afin de générer des trajectoires assurant une oBHE complète sur l'ensemble de la zone cible balayée. Pour cela, un modèle de vitesse adapté à la cinétique de décroissance des microbulles a été établi et implémenté sur des cas simples, en particulier celui d'une surface rectangulaire (dans le cas 2D, la tache focale est assimilée à un *disque* focal).
On définit la grandeur E, ou *exposition*, qui permet de quantifier l'effet d'un passage du disque focal sur un point, en particulier en matière de durée d'exposition et de concentration de microbulles. Le modèle de trajectoire proposé pendant la thèse assure le dépassement d'un seuil E_{min} pour tous les points balayés, E_{min} étant l'exposition minimale requise pour établir que l'oBHE a bien eu lieu.
Un protocole expérimental a été mis en place pour vérifier la faisabilité et la précision de la méthode de balayage. Le principe repose sur l'utilisation d'un capteur de profil laser qui repère un outil conique déplacé par le robot. Cet outil conique est conçu et fabriqué de manière à simuler la position du disque focal dans l'espace, et les mesures du capteur permettent de reconstituer sa trajectoire. En supposant que l'injection des microbulles a lieu en même temps que le début de la trajectoire de balayage, il est possible de reconstruire une cartographie de l'exposition E perçue pour toute la surface cible étudiée. La méthode a été appliquée en supposant que la concentration des microbulles suit une loi de décroissance exponentielle, avec une durée de demi-vie de 3 min, une durée d'exposition minimale de 10 s et un rayon du disque focal de 4 mm.
Un exemple de résultat est présenté sur la Figure 5, où l'on peut observer à gauche la trajectoire obtenue avec le capteur laser (fréquence d'affichage de 2 Hz) et à droite la cartographie de l'exposition obtenue pour la zone balayée. L'erreur entre la trajectoire mesurée et la trajectoire théorique est de l'ordre de 0,1 mm. La cartographie permet de valider que l'ensemble de la zone cible (encadrée en rouge) a bien dépassé le seuil d'oBHE.

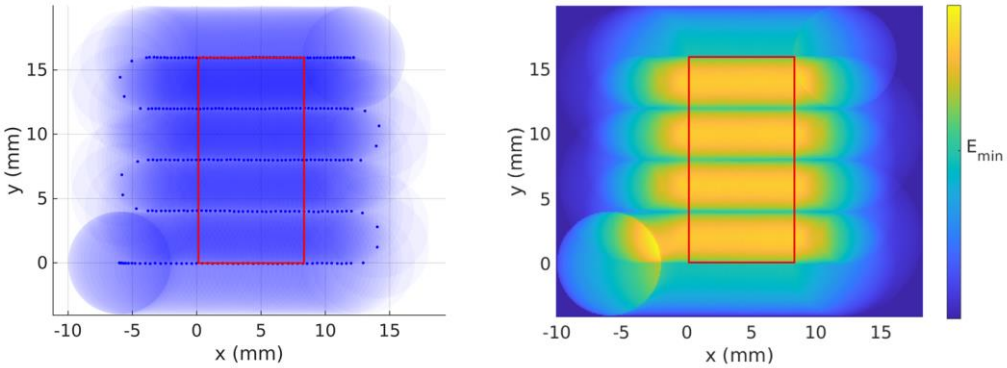

Figure 5. Trajectoire expérimentale mesurée et cartographie de l'exposition obtenue pour le balayage d'une zone rectangulaire , représentée en rouge (128 mm²)

5. Conclusion et perspectives

Le travail de cette thèse a souligné l'intérêt de la robotique pour la méthode de l'oBHE. L'utilisation d'un bras robotique neuronavigué permet de planifier l'insonification de plusieurs cibles cérébrales et de positionner automatiquement le robot de façon précise et sécurisée. De plus, des trajectoires complexes peuvent être réalisées notamment dans le but de garantir une oBHE complète sur une zone cible. De nombreuses hypothèses simplificatrices ont été définies, mais les méthodes comportent, de façon générale, des modèles presque entièrement paramétrables afin d'affiner les différents modèles progressivement. Ce travail de formalisation a été implémenté sur le robot réel, et les résultats obtenus ont confirmé la faisabilité des méthodes proposées.
Les travaux futurs pourront s'axer sur le passage du modèle de trajectoire 2D vers le modèle 3D, afin d'ouvrir la BHE sur des volumes, ainsi que sur l'ajustement des différents modèles physiques utilisés, simplifiés dans cette première version. L'objectif du projet est de concrétiser l'ensemble des développements mis en œuvre sur des cas cliniques réels.

6. Publications et conférences

G. Thomas, L. Barbé, P. Agou, B. Larrat, J. Vappou and F. Nageotte, *Transcranial robot-assisted Blood-Brain Barrier opening with Focused Ultrasound*, Surgetica 2019, Rennes, France – June 17-18 2019

G. Thomas, L. Barbé, B. Larrat, P. Agou, J. Vappou and F. Nageotte, *Planning Framwork for Robot-Assisted Blood-Brain Barrier with Focused Ultrasound*, 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, July 20-24, 2020 *via* the EMBS Virtual Academy (en ligne)

G. Thomas, L. Barbé, B. Larrat, F. Nageotte and J. Vappou, *Robotic Trajectories For Blood-Brain Barrier Opening With Focused Ultrasound On Large Areas*, 20th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, June 6-9, 2021 (en ligne)