

Des innovations aux transferts cliniques et commerciaux : 100 ans après leur découverte, les ultrasons médicaux vivent leur seconde révolution

Par David ATTALI, Alexandre DIZEUX et Jean-Francois AUBRY

Physique pour la médecine Paris, ESPCI Paris, INSERM, CNRS, PSL Université, Paris

Depuis la découverte de l'effet piézoélectrique par Pierre et Jacques Curie, en 1880, la France n'a pas cessé d'être un acteur majeur dans les ultrasons. Cela est particulièrement vérifié au niveau des applications biomédicales des ultrasons : industriels et laboratoires de recherche sont à la pointe des développements les plus innovants dans le domaine des ultrasons diagnostiques (avec l'imagerie ultrarapide) et thérapeutiques (avec les ultrasons focalisés de forte intensité). Conforter et renforcer la filière des ultrasons biomédicaux en France s'avère crucial, alors que la palette des effets des ultrasons sur les tissus biologiques s'est élargie considérablement ces dix dernières années, allant de la délivrance localisée de médicaments jusqu'à l'immunothérapie, et que le domaine pourrait se trouver au cœur d'une révolution dans le monde des neurosciences, avec la possibilité non seulement d'imager mais également de moduler l'activité cérébrale par ultrasons transcrâniens.

La France, pionnière dans les ultrasons

Piézoélectricité et transducteurs ultrasonores

Les ultrasons sont des ondes mécaniques dont la fréquence se situe au-delà du spectre audible par l'oreille humaine, soit une fréquence supérieure à 20 kHz. La piézoélectricité, à la base de la production des ultrasons, est découverte en France en 1880 par les frères Pierre et Jacques Curie (Curie et Curie, 1880), au sein de l'École de physique et de chimie industrielles de la ville de Paris (aujourd'hui, ESPCI Paris). Ils font en effet l'hypothèse qu'une pression mécanique exercée sur certains cristaux devrait engendrer une différence de potentiel électrique sur leurs faces opposées, hypothèse qu'ils démontrent expérimentalement sur des cristaux de quartz, de topaze ou encore de sucre. Le comportement réciproque de l'obtention d'une contraction mécanique en réponse à une différence de potentiel est théoriquement déduit des principes de la thermodynamique, en 1881, par le physicien Gabriel Lippman (Lippmann, 1881), toujours à Paris, puis vérifié expérimentalement par les frères Curie l'année suivante.

Si ces travaux démontrent la possibilité de générer et de recevoir des ultrasons avec de tels cristaux, il faut attendre les travaux de Paul Langevin qui, en 1916, co-invente et brevète le sonar avec l'ingénieur Constantin Chilowsky (Chilowsky et Langevin, 1920) dans le but de détecter les sous-marins allemands qui causent des dégâts considérables, dès la Première guerre mondiale. Le même cristal piézoélectrique est alors utilisé pour générer les ultrasons et enregistrer les échos en provenance des sous-marins.

Applications biomédicales

De la détection des sous-marins à celle des échos de structures anatomiques pour former des images du corps humain, il n'y avait qu'un pas. Un pas franchi de l'autre côté du Rhin dans les années 1940, à l'Université de Cologne, puis à l'Université de Vienne (Dussik, 1942). À Paris, André Denier développe « l'ultra-sonoscopie » du corps humain à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Denier, 1951), mais la France ne retrouve un rôle moteur dans les ultrasons biomédicaux qu'à la fin des années 1980, avec Léandre Pourcelot, à Tours, qui introduit l'index de résistance (ou index de Pourcelot) qui s'impose dans l'analyse

ultrasonore des écoulements sanguins, et avec Dominique Cathignol et Jean-Yves Chapelon, à Lyon, qui apportent aux cliniciens un nouvel usage des ultrasons : la thérapie par ultrasons focalisés de forte intensité avec, d'une part, le premier lithotriporteur ultrasonore guidé par échographie (pour le traitement des calculs rénaux) (Cathignol *et al.*, 1989) et, d'autre part, le premier système clinique de traitement des cancers de la prostate par ultrasons (Gelet *et al.*, 1996). Comme nous le verrons dans la dernière partie de cet article, la France occupe actuellement une place de premier plan dans les ultrasons médicaux grâce à un écosystème unique de petites et moyennes entreprises innovantes, qui, appuyé par des laboratoires publics reconnus internationalement, repose sur des savoir-faire variés en conception de transducteurs ultrasonores, en électronique de contrôle et en conformation d'ondes, et qui trouve sa source dans les travaux pionniers de plusieurs générations de chercheurs depuis les frères Curie et leur étudiant, Paul Langevin.

Interaction des ultrasons avec les tissus biologiques

Les ultrasons biomédicaux offrent de nos jours un éventail d'applications extrêmement large, reposant sur divers effets biologiques sur les tissus. Ces applications se scindent en deux groupes : le diagnostic et la thérapeutique. Dans le cadre d'une utilisation diagnostique, les interactions physiques avec les tissus sont minimales et les ultrasons ont des effets thermiques ou mécaniques négligeables. Les ultrasons thérapeutiques cherchent, au contraire, à induire un effet sur les tissus. Ces effets biologiques vont de l'ablation thermique (Rouvière *et al.*, 2007) à la dissolution des caillots sanguins (Alexandrov *et al.*, 2004), en passant par la modulation de l'activité cérébrale (Fouragnan *et al.*, 2019) ou encore une meilleure pénétration des médicaments à travers les membranes cellulaires ou la barrière hémato-encéphalique (Constans *et al.*, 2020). Ces effets biologiques variés permettent des applications cliniques aussi diverses que le traitement des fibromes utérins, des cancers de la prostate ou du foie, ou encore de certaines pathologies neurologiques.

L'imagerie ultrasonore

La sécurité des examens échographiques repose sur les recommandations d'organismes de régulation (comme la Food and Drug Administration). Ces recommandations sont conçues pour contrôler les effets thermiques et mécaniques sur les tissus biologiques par le biais de paramètres de contrôle. Parmi ces paramètres, on peut citer l'indice mécanique (MI), qui indique le risque de cavitation acoustique, l'intensité moyenne du pic spatial (ISPPA), qui mesure l'intensité acoustique maximale dans le corps, et l'intensité moyenne temporelle du pic spatial (ISPTA), qui permet de déterminer le taux de dépôt d'énergie et, par extension, estime le risque thermique. Les organismes de régulation ont fixé des limites pour chacun de ces paramètres, limites que doivent respecter tous les dispositifs diagnostiques pour pouvoir être certifiés, les cliniciens devant de plus suivre les consignes d'utilisation émanant des sociétés savantes, comme la Société française de radio-

logie. Il est à noter que plusieurs milliards d'échographies ont été réalisées dans ces conditions, sans qu'aucun effet biologique indésirable n'ait été signalé. Les limites réglementaires sont extrêmement conservatrices et se situent largement en deçà des seuils de dangerosité : elles constituent des limites purement réglementaires et non pas des limites de sécurité.

La thérapie par ultrasons

Dans le cadre de la thérapie par ultrasons, il va sans dire que les effets sur les tissus ne sont pas négligeables, et ce d'autant plus qu'ils sont voulus. Mais s'ils peuvent aller jusqu'à la destruction tissulaire dans le cadre du traitement de cancers par exemple, ils peuvent également être légers et réversibles, comme dans le cas de la modulation de l'activité cérébrale.

Même dans le cas d'ultrasons focalisés de haute intensité utilisés pour l'ablation thermique, les effets biologiques sont très localisés puisque la région ciblée, correspondant à la taille de la focale du faisceau ultrasonore, est typiquement d'un ordre de grandeur correspondant à un grain de riz. En effet, la taille de la focale acoustique des systèmes actuellement utilisés chez l'humain varie de 4 à 60 mm de longueur et de 2 à 16 mm de diamètre, avec une forme ellipsoïdale. Afin de s'assurer de la localisation précise de la zone de traitement, la thérapie par ultrasons est guidée par imagerie par résonance magnétique (Cline *et al.*, 1992) ou par imagerie échographique (Ebbini et Haar, 2015).

En interagissant avec le tissu ciblé, les ultrasons induisent des effets thermiques ou mécaniques, déterminés par le type de tissu (par exemple, le muscle, l'os ou le cerveau) et par les paramètres acoustiques (la puissance, la durée de sonication et le mode de sonication – continu ou pulsé). Lorsqu'ils transmettent l'énergie ultrasonore en continu, les ultrasons focalisés de haute intensité peuvent augmenter la température des tissus au point focal. Le niveau et la durée de cette élévation de température détermine la « dose thermique » et le résultat biologique associé (voir la Figure 1 de la page suivante).

Les effets thermiques peuvent être utilisés soit pour créer une élévation thermique de faible niveau pendant plusieurs heures (hyperthermie locale), soit pour entraîner une élévation de température élevée, brève et très localisée, qui « cuit » littéralement le tissu (ablation thermique) (Sapareto et Dewey, 1984). En effet, l'exposition des tissus à une température supérieure à 56°C, ne serait-ce qu'une dizaine de secondes, suffit à induire des dommages thermiques irréversibles pour les cellules par dénaturation des protéines. Ces effets sont notamment utilisés dans le traitement des varices, des fibromes utérins, des cancers du sein (Gombos *et al.*, 2006), du foie (Wu *et al.*, 2004) et de la prostate (Rouvière *et al.*, 2007), ou encore de certaines pathologies neurologiques (Martin *et al.*, 2009), comme le tremblement essentiel.

Par ailleurs, lorsque l'énergie acoustique est administrée en utilisant des ondes à une puissance élevée et pour des impulsions très courtes (de l'ordre de la microseconde), la faible quantité d'énergie déposée dans le tissu entraîne une élévation thermique négligeable, mais l'amplitude des

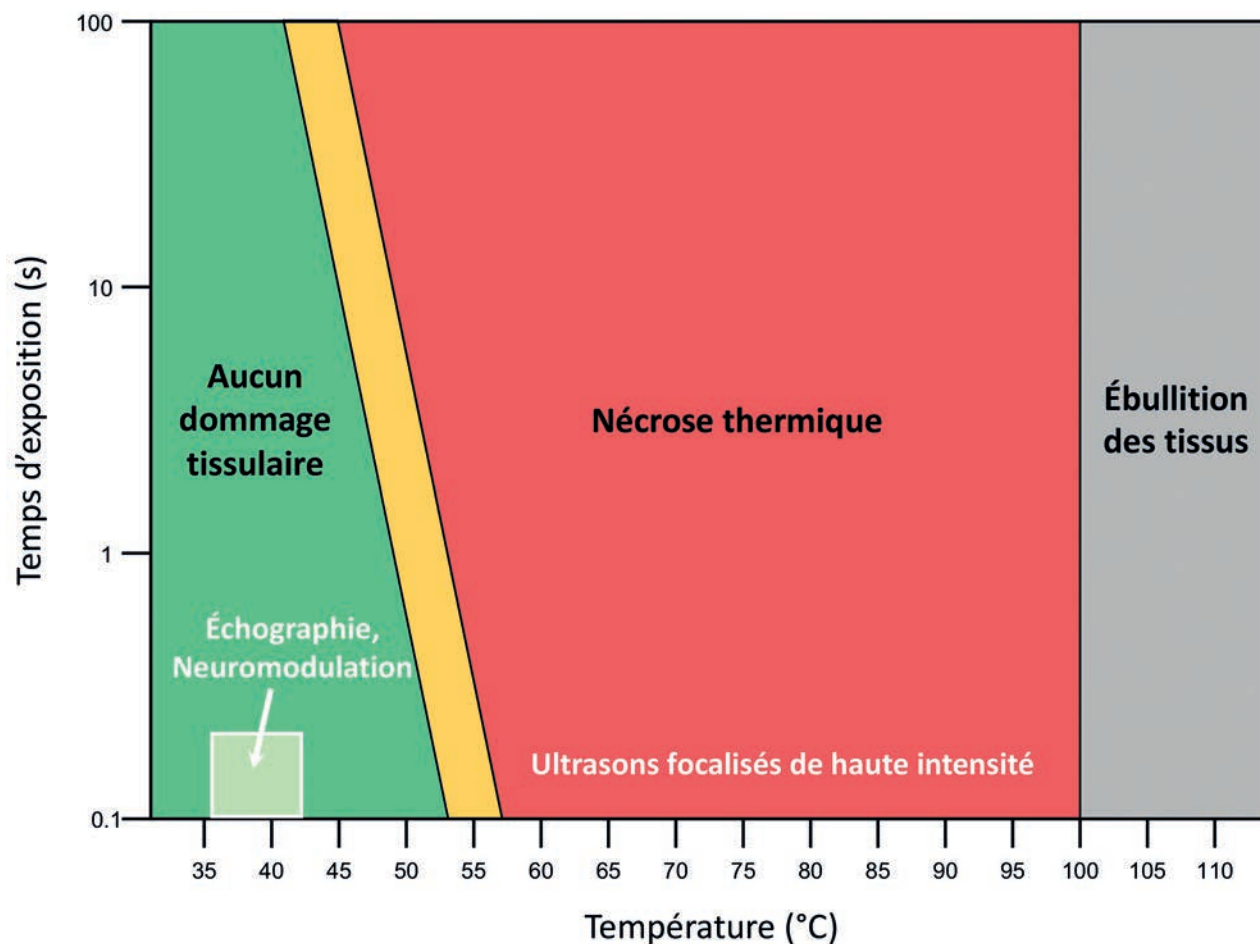


Figure 1 : Relation entre la dose thermique et l'effet biologique dans les tissus. En dessous du seuil de la dose thermique, les ultrasons ne produisent aucun dommage tissulaire ; au-delà du seuil précité, les ultrasons induisent une nécrose thermique des tissus ciblés (©David Attali, Physique pour la médecine Paris).

ondes mécaniques ultrasonores peut, quant à elle, être suffisante pour déchirer les tissus soit directement, soit *via* la création de bulles de cavitation (Rabkin, Zderic et Vaezy, 2005), une propriété mise à profit dans le traitement des calculs rénaux ou des calcifications des valves cardiaques (Messas Emmanuel *et al.*, 2021).

Les ultrasons médicaux à l'aube d'une nouvelle révolution : des défis à relever et des opportunités à saisir

Les systèmes portables et ultraportables

Les ultrasons biomédicaux ont naturellement bénéficié des progrès technologiques récents, en particulier de l'augmentation des puissances de calcul pour le traitement d'images et de la miniaturisation dans l'électronique. La société SuperSonic Imagine (Aix-en-Provence, France) a ainsi développé une approche très haut débit pour la conception de cartes graphiques permettant une cadence d'imagerie cent fois plus rapide que les échographes conventionnels, et offrant au praticien la possibilité d'imaginer l'élasticité des tissus (équivalent à une palpation à distance de tissus d'intérêt, comme des tumeurs). La société Sonoscanner (Paris, France) a, quant à elle, développé des échographes ultraportables, initialement de la taille d'un ordinateur portable, puis d'une tablette graphique et

enfin, plus récemment, de la taille d'un *smartphone*, sur lesquels le praticien branche une sonde échographique.

Les dispositifs de traitement par ultrasons focalisés ont également profité de ces progrès technologiques pour gagner en portabilité, en particulier pour les systèmes guidés par imagerie échographique. Ces nouvelles thérapies s'inscrivent parfaitement dans les nouveaux parcours de soins qui favorisent les traitements ambulatoires. On citera notamment les succès rencontrés par le traitement du glaucome (le dispositif EyeOP1 développé par Eye Tech Care, à Rillieux-la-Pape – France) (Aptel *et al.*, 2011) et le traitement des varices (le Sonovein® commercialisé par Theraclion (dont le siège est à Malakoff – France) (Obermayer, Aubry et Barnat, 2021).

Les ultrasons en neurosciences

Nous l'avons vu, la vitalité de la recherche et des développements technologiques autour des ultrasons médicaux en France a permis des évolutions spectaculaires dans un vaste champ d'applications diagnostiques et thérapeutiques. Un organe est malheureusement resté pendant près d'un siècle en dehors du spectre des ultrasons : le cerveau. Le crâne, après des millénaires d'évolution, est en effet composé de deux couches très denses (la table externe et la table interne) enveloppant une partie poreuse

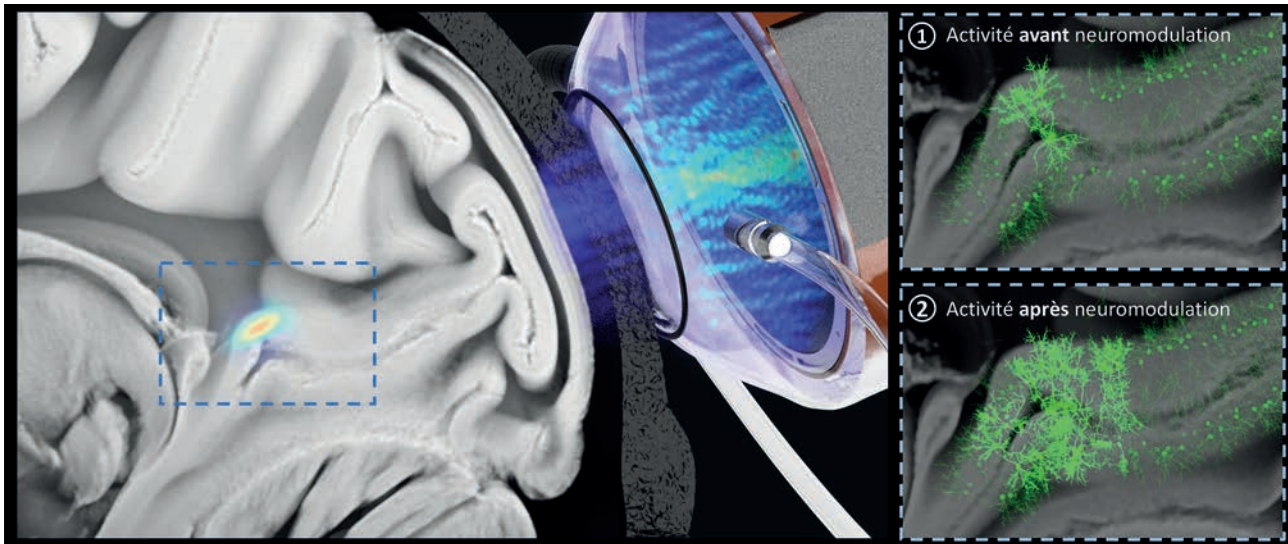


Figure 2 : Exemple d'un dispositif de stimulation ultrasonore transcrânienne permettant la neuromodulation ciblée et non invasive de régions cérébrales profondes situées ici à 5 cm derrière le crâne (©Alexandre Dizeux, Physique pour la médecine Paris).

(la diploé). Cette structure, protégeant remarquablement le cerveau des chocs mécaniques, limite de la même manière la pénétration des ondes mécaniques que sont les ultrasons. Mais durant les deux dernières décennies, une série de percées scientifiques et technologiques ont propulsé les ultrasons dans le domaine des neurosciences.

Thérapie du cerveau

Tout d'abord, le développement de la compensation non invasive de l'effet défocalisant de l'os du crâne a ouvert la voie aux ultrasons focalisés transcrâniens (Aubry *et al.*, 2003 ; Clement et Hynynen, 2002). Ces techniques reposent sur l'estimation des distorsions du champs ultrasonore induites par le crâne à l'aide de modèles numériques de la propagation du front d'onde à travers l'os, basés sur l'imagerie tomodensitométrique (TDM) (Kyriakou *et al.*, 2014) ou recourant à la résonance magnétique (IRM) (Miller *et al.*, 2015) du crâne. Ces techniques ont d'abord été mises en œuvre sur des réseaux multiéléments composés de plusieurs centaines de transducteurs, dont les capacités neurochirurgicales *via* la nécrose thermique ont été validées successivement sur des crânes secs (Pernot *et al.*, 2003), des cadavres (Chauvet *et al.*, 2013 ; Monteith *et al.*, 2013) et des modèles animaux (Hynynen *et al.*, 2006 ; Marquet *et al.*, 2013 ; Pernot *et al.*, 2007 ; Xu *et al.*, 2015). Enfin, ils ont été utilisés pour le traitement de patients souffrant de tremblement essentiel (Elias *et al.*, 2016), de la maladie de Parkinson (Martínez-Fernández *et al.*, 2018) ou de glioblastome (Carpentier *et al.*, 2016 ; Coluccia *et al.*, 2014). En parallèle, de nouvelles modalités thérapeutiques potentielles ont été développées, utilisant des ultrasons focalisés de faible intensité. Ces approches visent à induire des effets transitoires (par opposition à la nécrose thermique) et s'articulent autour de deux champs d'application : 1) l'ouverture sélective de la barrière hémato-encéphalique, permettant par exemple l'administration de médicaments thérapeutiques dans une région cérébrale précise (et diminuant ainsi les effets secondaires systémiques) (Hynynen *et al.*, 2001) ; et 2) la modulation directe de l'activité neuronale corticale (Deffieux *et al.*, 2013) et

même, pour la première fois de façon complètement non invasive, la neuromodulation des régions cérébrales profondes (Folloni *et al.*, 2019), qui sont largement impliquées dans les pathologies psychiatriques.

Imagerie du cerveau

Plus récemment, l'imagerie ultrasonore Doppler ultrarapide (jusqu'à 10 000 images par seconde) a constitué une percée dans la communauté des neurosciences en offrant une sensibilité sans précédent, permettant de visualiser la micro-vascularisation et la connectivité fonctionnelle avec une résolution spatiale de 100 μm (Tanter et Fink, 2014), d'abord sur des rongeurs anesthésiés (Macé *et al.*, 2011), puis libres de leurs mouvements et, enfin, sur des primates non humains éveillés (Dizeux *et al.*, 2019) et des nouveau-nés humains (Demene *et al.*, 2017).

Place de la France dans la compétition internationale : atouts et dangers

Selon l'association French Healthcare, le marché mondial de l'imagerie médicale représente en valeur 35 milliards d'euros (French Healthcare, 2019). Près de 80 % de ce marché est capté par quatre groupes : l'américain General Electric Healthcare, l'allemand Siemens, le néerlandais Philips Medical Systems et le japonais Toshiba (*Le Monde*, 2006). Ces positionnements dominants se retrouvent dans le marché de l'échographie, et les pépites françaises, qui commercialisent pourtant des échographes extrêmement innovants, affichent des chiffres d'affaires bien inférieurs aux *Big Four* : 26 millions d'euros (M€) en 2019 pour SuperSonic Imaging et 5 M€ en 2018 pour Sonoscaner.

Certaines sociétés françaises sont toutefois devenues des leaders mondiaux sur des applications de niche judicieuses, comme IMV Imaging dans l'échographie vétérinaire (6 M€ de chiffre d'affaires en 2019) et EDAP-TMS dans la thérapie par ultrasons focalisés (29 M€ de chiffre d'affaires en 2019). La niche de la thérapie par ultrasons mérite que l'on s'y attarde. Le tableau

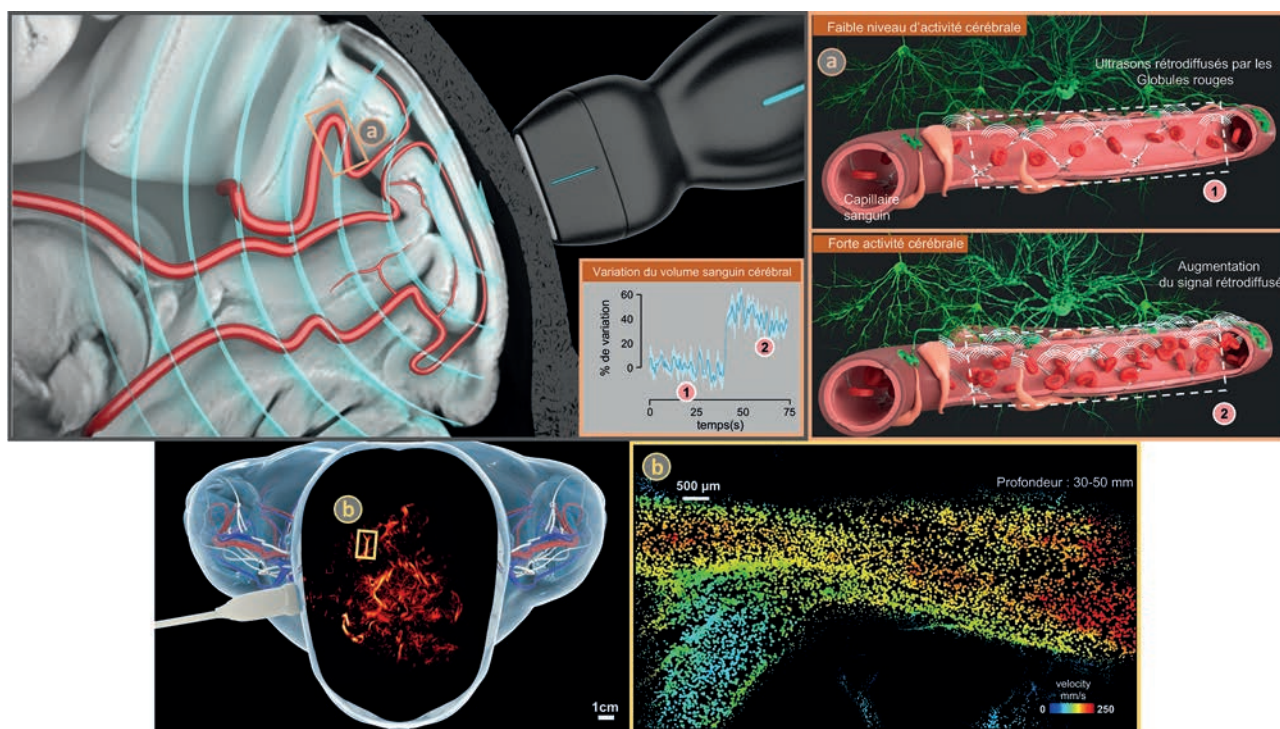


Figure 3 : Imagerie ultrasonore Doppler ultrarapide permettant la visualisation et l'étude de la micro-vascularisation à des échelles temporelles et spatiales inédites (©Alexandre Dizeux, Physique pour la médecine Paris).

	Nombre de centres de recherche préclinique et clinique	Nombre de centres de soins	Nombre d'entreprises
Europe	119	188	13
- France	24	54	7
- Allemagne	24	42	2
- Angleterre	17	16	0
- Espagne	10	4	0
- Italie	14	16	0
Amérique du Nord	112	130	20
- États-Unis	95	107	17
Asie	106	252	17
- Chine	49	153	9

Nombre et répartition mondiale des centres de recherche préclinique et clinique, des centres de soins et des entreprises dans le domaine des ultrasons thérapeutiques (Focused Ultrasound Foundation, 2020).

ci-dessus recense les acteurs académiques, cliniques et industriels de ce domaine dans le monde. La France y est représentée dans tous les secteurs dans des proportions supérieures au poids de son PIB. Elle occupe une place similaire à l'Allemagne en termes de centres de recherche et de soins, mais elle se distingue particulièrement au niveau du nombre des entreprises. Ces entreprises constituent un vivier de talents fertile qui donne régulièrement lieu à la création de nouvelles *start-ups*, en collaboration avec des laboratoires de recherche reconnus internationalement pour leurs idées pionnières et disruptives. Seule ombre au tableau : les investissements restent à un niveau inférieur à celui des investissements des concurrents internationaux. Selon les données de la Focused Ultrasound

Foundation (2020), les levées de fonds des entreprises françaises du secteur représentaient en nombre 33 % des levées, mais seulement 8 % de la somme totale collectée. Il faut maintenant que les jeunes pousses françaises à la pointe des innovations scientifiques et technologiques trouvent les moyens financiers dont elles ont besoin pour se muer en leaders mondiaux incontournables. Nombre d'entre elles en ont le potentiel.

Références bibliographiques

- ALEXANDROV A. V., DEMCHUK A. M., BURGIN W. S., ROBINSON D. J. & GROTTA J. C. (2004), "Ultrasound-Enhanced Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: Phase I. Findings of the CLOT-BUST Trial", *Journal of Neuroimaging* 14, 2, pp. 113-117.
- APTEL F., CHARREL T., LAFON C., ROMANO F., CHAPELON J.-Y., BLUMEN-OHANA E., NORDMANN J.-P. & DENIS P. (2011), "Miniaturized high-intensity focused ultrasound device in patients with glaucoma: a clinical pilot study", *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 52, 12, pp. 8747-8753.
- AUBRY J.-F., TANTER M., PERNOT M., THOMAS J.-L. & FINK M. (2003), "Experimental demonstration of noninvasive transskull adaptive focusing based on prior computed tomography scans", *The Journal of the Acoustical Society of America* 113, 1, pp. 84-93.
- CARPENTIER A., CANNEY M., VIGNOT A., REINA V., BECCARIA K., HORODYCKID C., KARACHI C., LECLERCQ D., LAFON C., CHAPELON J.-Y., CAPELLE L., CORNU P., SANSON M., HOANG-XUAN K., DELATTRE J.-Y. & IDBAIH A. (2016), "Clinical trial of blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound", *Science Translational Medicine* 8, 343, p. 343re2.
- CATHIGNOL D., CHAPELON J., MESTAS J., BIRER A. & LEWIN P. (1989), "Minimization of the negative pressure in piezoelectric shock wave", *Ultrasonics International 89 Proceedings*.

- CHAUVET D., MARSAC L., PERNOT M., BOCH A.-L., GUILLEVIN R., SALAMEH N., SOURIS L., DARRASSE L., FINK M., TANTER M. & AUBRY J.-F. (2013), "Targeting accuracy of transcranial magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound brain therapy: a fresh cadaver model: Laboratory investigation", *Journal of Neurosurgery* 118, 5, pp. 1046-1052.
- CHILOWSKY C. & LANGEVIN P. (1920), « Procédés et appareils pour la production de signaux sous-marins dirigés et pour la localisation à distance d'obstacles sous-marins ».
- CLEMENT G. T. & HYNYNEN K. (2002), "A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull", *Physics in Medicine and Biology* 47, 8, pp. 1219-1236.
- CLINE H. E., SCHENCK J. F., HYNYNEN K., WATKINS R. D., SOUZA S. P. & JOLESZ F. A. (1992), "MR-guided focused ultrasound surgery", *Journal of Computer Assisted Tomography* 16, 6, pp. 956-965.
- COLUCCIA D., FANDINO J., SCHWYZER L., MARTIN E. & WERNER B. (2014), "First noninvasive thermal ablation of a brain tumor with MR-guided focused ultrasound", p. 7.
- CONSTANS C., AHNINE H., SANTIN M., LEHERICY S., TANTER M., POUGET P. & AUBRY J.-F. (2020), "Non-invasive ultrasonic modulation of visual evoked response by GABA delivery through the blood brain barrier", *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society* 318, pp. 223-231.
- CURIE J. & CURIE P. (1880), « Développement par compression de l'électricité polaire dans les cristaux hémiedres à faces inclinées », *Bulletin de Minéralogie* 3, 4, pp. 90-93.
- DEFFIEUX T., YOUNAN Y., WATTIEZ N., TANTER M., POUGET P. & AUBRY J.-F. (2013), "Low-Intensity Focused Ultrasound Modulates Monkey Visuomotor Behavior", *Current Biology* 23, 23, pp. 2430-2433.
- DEMENE C., BARANGER J., BERNAL M., DELANOE C., AUVIN S., BIRAN V., ALISON M., MAIRESSE J., HARRIBAUD E., PERNOT M., TANTER M. & BAUD O. (2017), "Functional ultrasound imaging of brain activity in human newborns", *Science Translational Medicine* 9, 411, p. eaah6756.
- DENIER A. (1951), *Les ultra-sons appliqués à la médecine : l'expansion scientifique française*.
- DIZEUX A., GESNIK M., AHNINE H., BLAIZE K., ARCIZET F., PICAUD S., SAHEL J.-A., DEFFIEUX T., POUGET P. & TANTER M. (2019), "Functional ultrasound imaging of the brain reveals propagation of task-related brain activity in behaving primates", *Nature Communications* 10, 1, p. 1400.
- DUSSIK K. T. (1942), "Über die Möglichkeit, hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwerten", *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 174, 1, pp. 153-168.
- EBBINI E. S. & HAAR G. T. (2015), "Ultrasound-guided therapeutic focused ultrasound: Current status and future directions", *International Journal of Hyperthermia* 31, 2, pp. 77-89.
- ELIAS W. J., LIPSMAN N., ONDO W. G., GHANOUNI P., KIM Y. G., LEE W., SCHWARTZ M., HYNYNEN K., LOZANO A. M., SHAH B. B., HUSS D., DALLAPIAZZA R. F., GWINN R., WITT J., RO S., EISENBERG H. M., FISHMAN P. S., GANDHI D., HALPERN C. H., CHUANG R., BUTTS PAULY K., TIERNEY T. S., HAYES M. T., COSGROVE G. R., YAMAGUCHI T., ABE K., TAIRA T. & CHANG J. W. (2016), "A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor", *New England Journal of Medicine* 375, 8, pp. 730-739.
- Focused Ultrasound Foundation (2020), "Focus Feature: 2020 State of the Field Report".
- FOLLONI D., VERHAGEN L., MARS R. B., FOURAGNAN E., CONSTANS C., AUBRY J.-F., RUSHWORTH M. F. S. & SALLET J. (2019), "Manipulation of Subcortical and Deep Cortical Activity in the Primate Brain Using Transcranial Focused Ultrasound Stimulation", *Neuron* 101, 6, pp. 1109-1116.e5.
- FOURAGNAN E. F., CHAU B. K. H., FOLLONI D., KOLLING N., VERHAGEN L., KLEIN-FLÜGGE M., TANKELEVITCH L., PAPAGEORGIOU G. K., AUBRY J.-F., SALLET J. & RUSHWORTH M. F. S. (2019), "The macaque anterior cingulate cortex translates counterfactual choice value into actual behavioral change", *Nature Neuroscience* 22, 5, pp. 797-808.
- French Healthcare (2019), *L'imagerie médicale en France*.
- GELET A., CHAPELON J. Y., BOUVIER R., SOUCHON R., PANGAUD C., ABDELRAHIM A. F., CATHIGNOL D. & DUBERNARD J. M. (1996), "Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience", *European Urology* 29, 2, pp. 174-183.
- GOMBOS E. C., KACHER D. F., FURUSAWA H. & NAMBA K. (2006), "Breast focused ultrasound surgery with magnetic resonance guidance", *Topics in magnetic resonance imaging: TMRI* 17, 3, pp. 181-188.
- HYNYNEN K., MCDANNOLD N., CLEMENT G., JOLESZ F. A., ZADICARIO E., KILLIANY R., MOORE T. & ROSEN D. (2006), "Pre-clinical testing of a phased array ultrasound system for MRI-guided noninvasive surgery of the brain-A primate study", *European Journal of Radiology* 59, 2, pp. 149-156.
- HYNYNEN K., MCDANNOLD N., VYKHODTSEVA N. & JOLESZ F. A. (2001), "Noninvasive MR Imaging-guided Focal Opening of the Blood-Brain Barrier in Rabbits", *Radiology* 220, 3, pp. 640-646.
- KYRIAKOU A., NEUFELD E., WERNER B., PAULIDES M. M., SZEKELY G. & KUSTER N. (2014), "A review of numerical and experimental compensation techniques for skull-induced phase aberrations in transcranial focused ultrasound", *International Journal of Hyperthermia* 30, 1, pp. 36-46.
- Le Monde* (2006), « Quatre géants se disputent le marché de l'imagerie médicale », 1^{er} décembre.
- LIPPMANN G. (1881), « Principe de la conservation de l'électricité, ou second principe de la théorie des phénomènes électriques », *J. Phys. Theor. Appl.* 10, 1, pp. 381-394.
- MACÉ E., MONTALDO G., COHEN I., BAULAC M., FINK M. & TANTER M. (2011), "Functional ultrasound imaging of the brain", *Nature Methods* 8, 8, pp. 662-664.
- MARQUET F., BOCH A.-L., PERNOT M., MONTALDO G., SEILHEAN D., FINK M., TANTER M. & AUBRY J.-F. (2013), "Non-invasive ultrasonic surgery of the brain in non-human primates", *The Journal of the Acoustical Society of America* 134, 2, pp. 1632-1639.
- MARTIN E., JEANMONOD D., MOREL A., ZADICARIO E. & WERNER B. (2009), "High-intensity focused ultrasound for non-invasive functional neurosurgery", *Annals of Neurology* 66, 6, pp. 858-861.
- MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ R., RODRÍGUEZ-ROJAS R., ÁLAMO M. DEL, HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ F., PINEDA-PARDO J. A., DILEONE M., ALONSO-FRECH F., FOFFANI G., OBESO I., GASCA-SALAS C., LUIS-PASTOR E. DE, VELA L. & OBESO J. A. (2018), "Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study", *The Lancet Neurology* 17, 1, pp. 54-63.
- MESSAS E., IJSSELMUIDEN A., GOUDOT G., VLIÉGER S., ZARKA S., PUYMIRAT E., CHOLLEY B., SPAULDING C., HAGÈGE A. A., MARIJON E., TANTER M., BERTRAND B., RÉMOND M. C., PENOT R., REN B., DEN HEIJER P., PERNOT

- M. & SPAARGAREN R. (2021), "Feasibility and Performance of Noninvasive Ultrasound Therapy in Patients With Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis", *Circulation* 143, 9, pp. 968-970.
- MILLER G. W., EAMES M., SNELL J. & AUBRY J.-F. (2015), "Ultrashort echo-time MRI versus CT for skull aberration correction in MR-guided transcranial focused ultrasound: In vitro comparison on human calvaria: UTE-based skull aberration correction for MR-guided HIFU", *Medical Physics* 42, 5, pp. 2223-2233.
- MONTEITH S. J., MEDEL R., KASSELL N. F., WINTERMARK M., EAMES M., SNELL J., ZADICARIO E., GRINFELD J., SHEEHAN J. P. & ELIAS W. J. (2013), "Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for trigeminal neuralgia: a cadaveric and laboratory feasibility study: Laboratory investigation", *Journal of Neurosurgery* 118, 2, pp. 319-328.
- OBERMAYER A., AUBRY J.-F. & BARNAT N. (2021), "Extracorporeal Treatment with High Intensity Focused Ultrasound of an Incompetent Perforating Vein in a Patient with Active Venous Ulcers", *EJVES vascular forum* 50, pp. 1-5.
- PERNOT M., AUBRY J.-F., TANTER M., THOMAS J.-L. & FINK M. (2003), "High power transcranial beam steering for ultrasonic brain therapy", *Physics in Medicine and Biology* 48, 16, pp. 2577-2589.
- PERNOT M., AUBRY J.-F., TANTER M., BOCH A.-L., MARQUET F., KUJAS M., SEILHEAN D. & FINK M. (2007), "In vivo transcranial brain surgery with an ultrasonic time reversal mirror", *Journal of Neurosurgery* 106, 6, pp. 1061-1066.
- RABKIN B. A., ZDERIC V. & VAEZY S. (2005), "Hyperecho in ultrasound images of HIFU therapy: involvement of cavitation", *Ultrasound in Medicine & Biology* 31, 7, pp. 947-956.
- ROUVIÈRE O., SOUCHON R., SALOMIR R., GELET A., CHAPELON J.-Y. & LYONNET D. (2007), "Transrectal high-intensity focused ultrasound ablation of prostate cancer: effective treatment requiring accurate imaging", *European Journal of Radiology* 63, 3, pp. 317-327.
- SAPARETO S. A. & DEWEY W. C. (1984), "Thermal dose determination in cancer therapy", *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 10, 6, pp. 787-800.
- TANTER M. & FINK M. (2014), "Ultrafast imaging in biomedical ultrasound", *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 61, 1, pp. 102-119.
- WU F., WANG Z.-B., CHEN W.-Z., WANG W., GUI Y., ZHANG M., ZHENG G., ZHOU Y., XU G., LI M., ZHANG C., YE H. & FENG R. (2004), "Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview", *Ultrasonics Sonochemistry* 11, 3-4, pp. 149-154.
- XU Z., CARLSON C., SNELL J., EAMES M., HANANELA., LOPES M. B., RAGHAVAN P., LEE C.-C., YEN C.-P., SCHLESINGER D., KASSELL N., AUBRY J.-F. & SHEEHAN J. (2015), "In vivo low frequency MR-guided thalamotomy with focused ultrasound: thermal vsmechanical lesioning in pig brain", *Journal of Therapeutic Ultrasound* 3, S1, p. P41, 2050-5736-3-S1-P41.