

## CFA/VISHNO 2016

**Sonde CMUT pour la thérapie ciblée à guidage  
ultrasonore**

D. Gross<sup>a</sup>, M. Legros<sup>b</sup>, P. Vince<sup>c</sup>, F. Gens<sup>c</sup>, C. Coutier<sup>d</sup>, J.-M. Grégoire<sup>e</sup>,  
A. Bouakaz<sup>e</sup> et D. Certon<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Université François Rabelais de Tours, GREMAN UMR CNRS 7347, 10 rue Thalès de  
Milet - CS 97155, 37071 Tours, France

<sup>b</sup>Vermon S.A., 180 rue du Général Renault, 37038 Tours, France

<sup>c</sup>Université François Rabelais de Tours, CETU Althais Technologies, 10 Bd Tonnellé,  
37032 Tours, France

<sup>d</sup>CEA LETI - Laboratoire Composants Micro Capteurs, 17 rue des Martyrs, 38054  
Grenoble, France

<sup>e</sup>Université François Rabelais de Tours, Inserm U930 équipe 5, 10 Bd Tonnellé, 37032  
Tours, France

dominique.gross@univ-tours.fr



LE MANS

Différentes approches thérapeutiques pour lesquelles les ultrasons sont un vecteur indirect de la thérapie sont en cours d'investigation au sein de la communauté scientifique. Ces nouveaux protocoles nécessitent l'usage de dispositifs ultrasonores compacts, facilitant l'étude sur le petit animal, et permettant de répondre aux paramètres acoustiques exigeants de ce type d'application tout en proposant un contrôle simultané de l'acte thérapeutique. Dans ce contexte, les transducteurs CMUT (*Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducer*), microsystèmes électromécaniques en cours de maturation, pourraient offrir nombre d'avantages vis-à-vis de la technologie piézoélectrique classique. Cette étude s'intéresse au développement et à l'évaluation des performances d'une sonde CMUT concave incorporant 5 transducteurs basse fréquence (1 MHz focalisés pour des applications thérapeutiques, ainsi qu'une barrette linéaire haute fréquence (16 MHz) pour une visualisation temps réel des tissus insonifiés. Après une présentation du procédé de fabrication mis en œuvre, les résultats de caractérisation multi-échelle des différents transducteurs réalisés sont présentés, mettant en évidence leur bonne fonctionnalité à travers l'identification de plusieurs paramètres : tensions de collapse, impédances électriques, fréquences centrales et bandes passantes, homogénéité... Puis, l'étude s'élargit à l'évaluation du prototype de sonde réalisé, connecté sur une plateforme ultrasonore dédiée : la cartographie du champ de pression basse fréquence, confrontée à des résultats de simulation, ainsi que la mesure des amplitudes de pression maximales délivrées au point focal (environ 3 MPa pic-pic). Côté imagerie, un premier test en mode B sur un fantôme de fils a été effectué, lui aussi comparé à la simulation.

## 1 Introduction

La maturation de nouveaux protocoles de traitement par le biais des ultrasons nécessite l'usage de systèmes élaborés et performants. Notamment, le guidage simultané de l'acte thérapeutique est un paramètre essentiel, et il semblerait que pour de nombreuses applications l'usage de la résonance magnétique ne soit pas des plus adapté. Conjointement, le domaine de la transduction ultrasonore présente également sa part d'innovations, avec par exemple la première mise sur le marché international d'une sonde d'imagerie basée sur la technologie CMUT (*Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducer*) [1]. Présentée pour la première fois en 1994 par Khuri-Yakub et Haller [2], la technologie a été fortement et principalement étudiée à des fins échographiques. Néanmoins, il existe peu de publications ayant trait à des applications thérapeutiques, bien que l'intérêt de ces transducteurs dans ce domaine soit loin d'être exclu. C'est pourquoi cet article s'attache à présenter le développement d'une sonde CMUT mixte, dédiée à la thérapie ciblée sur le petit animal avec guidage échographique simultané à haute fréquence (20 MHz). Plus précisément, les deux applications visées sont la sonoporation et le relargage de liposomes thermosensibles par échauffement localisé, toutes deux à basse fréquence (1 MHz). La sonde est amenée à être utilisée avec une plateforme échographique spécifique, développée en parallèle, et non présentée ici.

## 2 Description de la sonde CMUT

### 2.1 Topologie de la sonde

Une photo de la sonde après fabrication ainsi qu'un schéma résumant ses principales caractéristiques sont présentés en Figure 1.

Le module thérapeutique est constitué de 4 barrettes linéaires de 8 éléments chacune, orientées de manière à focaliser le faisceau ultrasonore à une distance de 20 mm. Cette topologie a été choisie en accord avec les capacités d'émission de la plateforme et ses quatre voies de focalisation basse fréquence, tout en permettant de répondre aux différents besoins requis par les applications visées. En particulier, le relargage des liposomes nécessite à 1 MHz des séquences d'émission exigeantes (min. 40%

TABLEAU 1 – Caractéristiques des transducteurs CMUT

	BF	HF
Éléments	8	128
Élévation [mm]	5	2.8
<i>pitch</i> [ $\mu\text{m}$ ]	2308	125
membrane [ $\mu\text{m} \times \mu\text{m}$ ]	40 $\times$ 40	15 $\times$ 21
Hauteur des cavités [nm]	500	100
Épaisseur des membranes [nm]	800	

de rapport cyclique, 1.25 MPa en pression de raréfaction de crête, fréquence de répétition de 1 kHz [3]) pour atteindre la température de transition de phase de la bicouche lipidique, typiquement de l'ordre de 42 °C. En conséquence, l'usage d'une focalisation mécanique en élévation s'est avéré indispensable. D'autre part, la hauteur de cavité des cellules CMUT a été fixée à 500 nm, et ce afin de maximiser le déplacement des membranes tout en conservant des tensions d'activation raisonnables. Après étude en simulation, la taille des membranes des transducteurs basse fréquence a été fixée à 40  $\times$  40  $\mu\text{m}^2$ .

Au centre de la sonde, une barrette linéaire de 128 éléments dédiée à l'imagerie assure le guidage de la sonde vers l'organe à insonifier. La fréquence de travail visée est de l'ordre de 20 MHz, permettant la réalisation d'images haute résolution à la faible profondeur d'exploration qu'implique les applications sur le petit animal. Afin que cette fréquence soit dans la bande-passante du transducteur, la taille des membranes a été fixée à 15  $\times$  21  $\mu\text{m}^2$ . À ce jour, seuls les 64 éléments centraux sont utilisables avec la plateforme. Un bilan des deux types de transducteurs est présenté dans le Tableau 1.

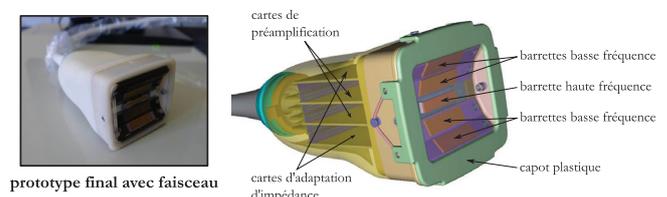


FIGURE 1 – Photo et schéma de la sonde.

## 2.2 Procédé de fabrication

Le procédé de fabrication retenu pour la confection des transducteurs CMUT est basé sur la technologie *wafer bonding* de la plateforme 200mm MEMS du CEA Leti. Le procédé débute par la gravure de tranchées de  $1\mu\text{m}$  dans un *wafer* fortement dopé de  $725\mu\text{m}$ , faisant office d'électrode inférieure, puis par le remplissage de celles-ci par une couche d'oxyde (Figure 2 a)). L'objectif de cette manœuvre est de diminuer la capacité parasite du dispositif en abaissant la permittivité relative de l'épaisseur isolante dans les zones acoustiquement inactives. L'originalité de ce *process* réside dans la définition des cavités, qui s'effectue en deux étapes, permettant l'élaboration de deux hauteurs de cavité différentes, chacune dédiée à une application (Figure 2 b)). Après dépôt d'un oxyde de collage, un *wafer* SOI doté d'une épi-couche dopée de  $800\text{nm}$  est collé par fusion à  $1200^\circ\text{C}$  (Figure 2 c)). La poignée est par la suite retirée par amincissement puis polissage mécano-chimique, formant ainsi les membranes des transducteurs. La fabrication se conclut par l'isolation de chacun des éléments acoustiques, puis par le dépôt d'une couche de passivation et des contacts électriques (Figure 2 d)).

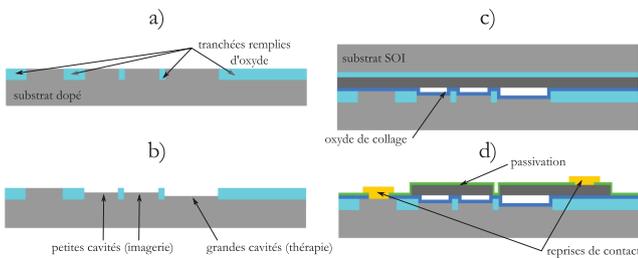


FIGURE 2 – Principales étapes du procédé de fabrication.

Plus d'informations à propos du *process* sont disponibles en [4].

## 3 Caractérisations élémentaires

### 3.1 Paramètres fondamentaux de la technologie

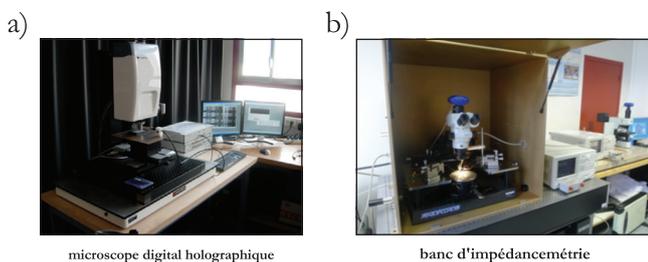


FIGURE 3 – Caractérisations élémentaires.

Après fabrication des puces, la première étape de la caractérisation s'intéresse à l'évaluation des paramètres fondamentaux de la technologie CMUT. Dans un premier temps, il s'agit d'une étude mécanique en profilométrie qui consiste à mesurer la position statique des membranes, puis de suivre le déplacement de celles-ci lorsqu'une tension de polarisation est appliquée (voir Figure 4 (a) et (b)). On en déduit alors les tensions dites de *collapse* ( $V_c$ ) des dispositifs, ainsi que la distribution des celles-ci sur un ensemble de membranes. Pour cela, nous utilisons un

microscope digital holographique présenté en Figure 3 (a). Puis, dans un second temps, les puces sont caractérisées par impédancemétrie (Figure 3 (b)) dans l'air, permettant d'identifier les fréquences de résonance et coefficients de couplage électromécanique ( $k_e$ ) d'élément à élément. Plus précisément, les fréquences de résonance sont identifiées aux extrema de la plage de tension de polarisation applicable sans *collapse* de la membrane, mettant ainsi en exergue l'effet dit de *softening* [5] (voir Figure 4 (c) et (d)) de la membrane :  $V_{DC} = 0\text{V}$  ( $f_r$  max.) et  $V_{DC} \approx V_c$  ( $f_r$  min.). Les résultats sont compilés dans le Tableau 2, sous la forme d'une moyenne ( $\bar{x}$ ) et d'un écart-type ( $\sigma_x$ ).

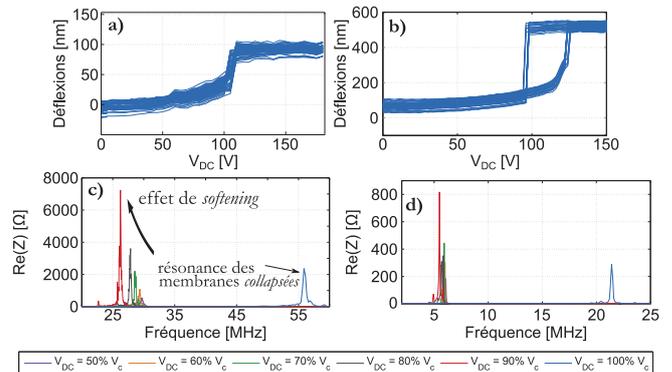


FIGURE 4 – Exemples de mesures en profilométrie sur barrettes haute fréquence (a) et basse fréquence (b). Exemples de mesure en impédancemétrie en fonction de  $V_{DC}$  sur barrettes haute fréquence (c) et basse fréquence (d).

TABLEAU 2 – Caractéristiques élémentaires.

		HF	BF
tensions de <i>collapse</i> [V]	$\bar{x}$	110	124.5
	$\sigma_x$	0 (0%)	0.9 (0.7%)
$k_e$ max.	$\bar{x}$	0.61	0.7
	$\sigma_x$	0.02 (3%)	0.08 (10.9%)
$f_r$ min. [MHz] (air)	$\bar{x}$	22.2	5.1
	$\sigma_x$	0.6 (2.8%)	0.12 (2.4%)
$f_r$ max. [MHz] (air)	$\bar{x}$	30.6	6.2
	$\sigma_x$	0.6 (2%)	0.06 (2.6%)

L'homogénéité de cellule à cellule et d'élément à élément est un critère fondamental pour apprécier la performance finale du dispositif. Étant donné que, dans la majorité des cas, l'écart type représente une variation de moins de 3% de la valeur moyenne, celle-ci semble tout à fait compatible pour adresser les applications visées. Ce résultat est confirmé par la valeur atteinte par le coefficient de couplage électromécanique, de l'ordre de 0.6 et 0.7 pour les barrettes haute et basse fréquences respectivement. À l'issue de la fabrication, la pleine fonctionnalité des puces est ainsi démontrée.

### 3.2 Mesures électroacoustiques sur barrettes haute fréquence

Une fois la viabilité des puces confirmée, celles-ci ont été packagées afin de permettre leur caractérisation en

immersion : ainsi, une barrette haute fréquence a été *wire bondée* sur PCB, et recouverte d'une couche de silicone de 300  $\mu\text{m}$ . Le dispositif a ensuite été placé dans une cuve remplie d'eau, en face d'un hydrophone à la distance de 20 mm. Un élément de la barrette a ensuite été excité avec des tensions  $V_{AC}$  et  $V_{DC}$  variables, le signal temporel et fréquentiel de pression est représenté en Figure 5.

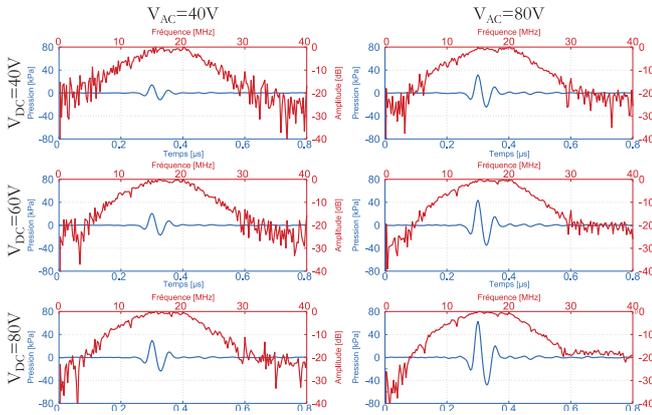


FIGURE 5 – Signaux temporels et fréquentiels émis par un élément de la barrette haute fréquence, pour différentes tensions  $V_{AC}$  et  $V_{DC}$ .

Naturellement, on constate une augmentation de l'amplitude de l'onde émise par le transducteur avec l'augmentation de  $V_{AC}$  et  $V_{DC}$ . Aux tensions d'excitation les plus exigeantes, la pression pic-pic est de l'ordre de 100 kPa. Quel que soit le point de fonctionnement, la bande passante est de l'ordre de 80% à  $-6\text{ dB}$ , avec une fréquence centrale de 17 MHz. Celle-ci est légèrement en deçà de la valeur escomptée de 20 MHz. Ceci a été expliqué a posteriori par une étude au microscope électronique à balayage des membranes : une légère surgravure des membranes a été constatée, abaissant par conséquent le mode propre de celles-ci. Cet artefact de fabrication pourra facilement être anticipé sur les prochains *run* de fabrication, mais notons qu'à ce stade il ne met pas en péril l'exploitation des transducteurs.

On constate également, notamment sur les signaux présentant la meilleur dynamique, des coupures dans le spectre de pression. Elles semblent caractéristiques de modes de Lamb générés dans le substrat de silicium. Pour s'en convaincre, un dispositif nu a été immergé dans l'huile, et le premier élément de la barrette a été excité avec un cycle de sinusoïde d'amplitude 50 V pic-pic, centré à 25 MHz, avec une tension de polarisation à 70% de la tension de *collapse*. Le signal de couplage de chacun des 64 premiers éléments voisins a été relevé successivement, ces derniers ayant été fortement polarisés pour favoriser la sensibilité de la mesure (80% de  $V_c$ ). Les résultats sont présentés en Figure 6, sous forme temps/espace mais aussi fréquence/nombre d'onde. Les courbes de dispersion théoriques des modes de Lamb ont été superposées à la mesure.

À l'observation des résultats, aucune ambiguïté ne subsiste quant à l'origine des couplages. En  $k = 0$ , on vérifie que les coupures constatées préalablement dans le spectre du signal de pression correspondent bien aux premiers modes de Lamb. Un dispositif faisant office de *backing* est donc à prévoir sur le prototype de sonde, pour éviter toute dégradation de l'image.

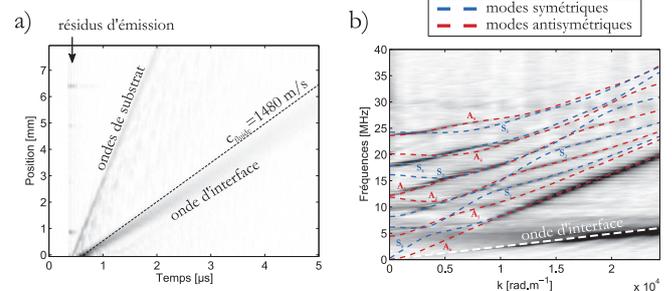


FIGURE 6 – Étude des modes guidés. Enveloppe des signaux temporels obtenus (a), transformée de Fourier bidimensionnelle des signaux obtenus avec superposition des courbes de dispersion théoriques des premiers modes de Lamb (b).

### 3.3 Mesures électroacoustiques sur barrettes basse fréquence

De la même manière, une barrette basse fréquence a été emballée et placée en face d'un hydrophone à la distance de 20 mm. Un élément de la barrette a été excité pour diverses tensions  $V_{AC}$  et  $V_{DC}$ , à 1 MHz et avec 10 cycles de sinusoïde. En parallèle, une simulation a été effectuée à l'aide du code de propagation DREAM [6] pour évaluer le gain de focalisation attendu sur la sonde finale. À 20 mm et 1 MHz, celui-ci a été estimé à 25. Les résultats de pression mesurée ainsi que la pression au point focal du prototype extrapolée à partir de cette simulation sont présentés en Figure 7.

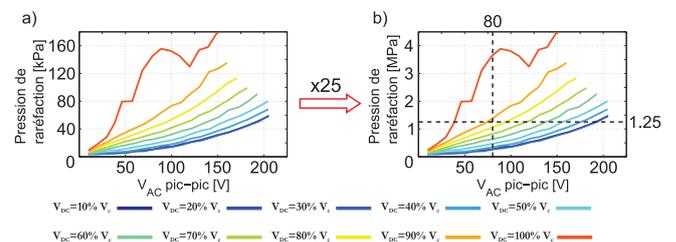


FIGURE 7 – Amplitude de la pression de raréfaction mesurée pour différentes tensions  $V_{AC}$  et  $V_{DC}$  (a), amplitude de la pression de raréfaction attendue au point focale de la sonde (b).

Le caractère non linéaire des transducteurs CMUT est clairement identifié ici. La pression de raréfaction maximale atteinte est de l'ordre de 180 kPa, ce qui devrait correspondre à une pression de 4.5 MPa au point focal du prototype, en supposant que chacun des éléments constitutifs de la sonde se comporte comme l'élément mesuré. De ce fait, les barrettes basse fréquence fabriquées semblent largement tenir les spécifications visées, que ce soit pour l'application sonoporation ou échauffement localisé. Néanmoins, pour  $V_{DC} = 90\%V_c$ , la courbe est fortement perturbée, témoignant vraisemblablement du *collapse* dynamique des cellules de l'élément. Il s'agit d'un mode de fonctionnement difficilement contrôlable, pouvant entraîner un dysfonctionnement prématuré du dispositif [7]. De ce fait, nous faisons le choix de nous orienter davantage vers des tensions de polarisation de l'ordre de 80% de  $V_c$ . D'autre part, il nous faut considérer à ce stade les capacités d'émission de la plateforme ultrasonore développée en parallèle : sur chacune des voies de focalisation basse fréquence, et compte tenu des questions d'adaptation

d'impédance, la tension maximale délivrable aujourd'hui est de l'ordre de 80 V pic-pic. Il sera nécessaire d'améliorer les performances sur ce point, mais la Figure 7 (b) semble néanmoins indiquer qu'il est possible de trouver un point de fonctionnement satisfaisant à la fois aux contraintes techniques et aux besoins des applications, avec une réelle marge de progression.

## 4 Validation des performances du prototype

### 4.1 Champ de pression thérapeutique

Une fois le prototype de sonde fabriqué (voir Figure 1 gauche), une cartographie du champ de pression a été effectuée à l'hydrophone sur l'axe de la sonde et le long de la profondeur. Durant cette mesure, les 4 barrettes basse fréquence du prototype ont été excitées avec 10 cycles de sinusoïde à 1 MHz, avec  $V_{DC} = 110$  V et  $V_{AC}$  au maximum des capacités d'émission de la plateforme, c'est-à-dire 80 V pic-pic. Les résultats de cette mesure sont représentés en Figure 8, comparés à la simulation sous DREAM.

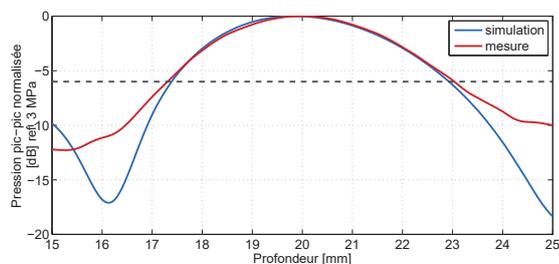


FIGURE 8 – Pression sur l'axe de la sonde.

On constate une très bonne corrélation entre théorie et expérience, validant l'étape de prototypage de la sonde et l'encapsulation réussie des transducteurs. La pleine fonctionnalité du module thérapeutique semble démontrée, avec une pression maximale au point focal de 3 MPa pic-pic, ou 1.15 MPa en pression de raréfaction de crête. Ces résultats sont proches de ceux extrapolés de la mesure sur un unique élément, ce qui prouve la bonne fonctionnalité de l'ensemble des transducteurs, leur homogénéité satisfaisante, mais laisse également présager de niveaux de pression bien plus importants une fois que les capacités d'émission de l'échographe auront été améliorées. Notons la taille assez réduite de la tâche focale sur la profondeur, de l'ordre de 6 mm à -6 dB, conséquence du fort degré de focalisation de ce prototype concave.

### 4.2 Test d'imagerie en mode B

Pour clôturer cette première phase de caractérisation et initier le début de l'exploitation du prototype, un test d'imagerie a été effectué *in vitro* sur un fantôme. Celui-ci est constitué de réseaux de fils parallèles en polyéthylène fixés sur un support plat et un support incliné, afin que les cibles soient positionnées à diverses profondeurs d'exploration. Le diamètre moyen des fils étant de  $37 \mu\text{m}$ , on les considère comme des réflecteurs ponctuels. La barrette a été polarisée à 100 V et excitée avec un cycle bipolaire centré à 16 MHz et d'amplitude 80 V pic-pic. L'ouverture

en émission était constituée de 15 éléments, tandis que l'ouverture en réception était composée de 32 éléments. Chaque ligne RF de l'image est centrée sur les ouvertures. La fréquence d'échantillonnage était de 100 MHz. Un filtre passe-bande de fréquences de coupure 5 MHz et 25 MHz a été appliqué sur les lignes RF, ainsi qu'une compression logarithmique permettant une représentation de l'image avec une dynamique de 30 dB. Les résultats de l'acquisition sont présentés en Figure 9 (a).

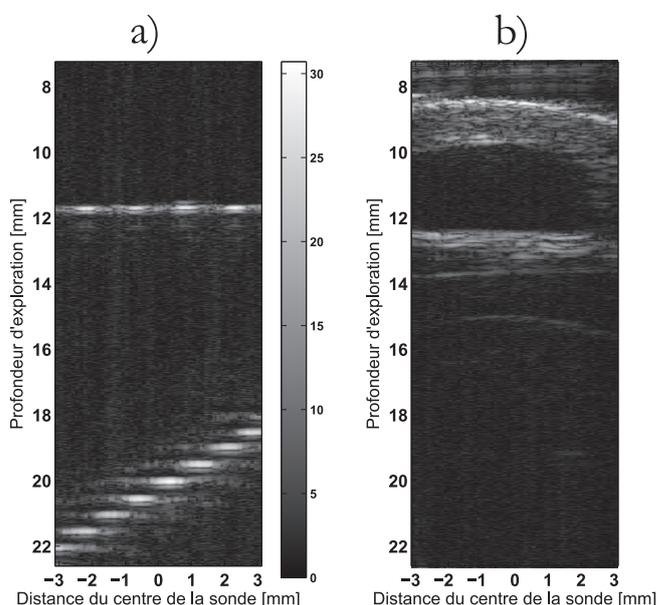


FIGURE 9 – Image obtenue *in vitro* sur un fantôme de fils (a), image d'un vaisseau obtenue sur un volontaire (b).

Sur cette image, on constate que les fils sont clairement discernables. La résolution latérale moyenne a été calculée à  $657 \mu\text{m}$ , en adéquation avec celle estimée en simulation sous Field II ( $616 \mu\text{m}$ ) [8, 9]. Naturellement, la taille actuelle des ouvertures ne permet pas d'obtenir une image de qualité optimale, et il sera nécessaire à l'avenir d'augmenter le nombre d'éléments. Néanmoins, les résultats actuels valident la pleine fonctionnalité de la barrette et du module d'imagerie. Une acquisition effectuée *in vivo* sur un vaisseau sanguin d'un volontaire est représentée en Figure 9 (b).

## 5 Conclusion

Dans cet article, nous nous sommes attachés à présenter le développement d'une sonde CMUT mixte, et notamment les phases de caractérisation des transducteurs nus après fabrication jusqu'aux premières mesures sur le prototype. Hormis des membranes haute fréquence légèrement plus grandes que prévu, ce qui a eu pour conséquence d'abaisser leur fréquence centrale, l'ensemble des dispositifs s'est montré très performant et conforme à nos diverses simulations. Au delà de l'exploitation de cette sonde sur le petit animal, il est aujourd'hui possible d'envisager la transposition de ce type de dispositif à des applications humaines. En particulier, l'augmentation de la profondeur d'exploration pourrait permettre la diminution du degré de focalisation, et potentiellement la conception d'une sonde plane où toutes les modalités seraient réalisées avec un unique type de transducteur, tirant ainsi parti de la large bande passante des dispositifs CMUT.

## Remerciements

Ce projet a été financièrement supporté par l'Agence National de la Recherche (projet THERANOS ANR-10-TECS-007-001) et le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER THERANOS 3431-35438). De surcroît, les auteurs remercient la société Vermon pour le prototypage de la sonde, ainsi que N. Sénégon, T. Matéo et E. Kanbar pour leur aide.

## Références

- [1] Danhua Zhao, S. Zhuang, and R. Daigle, "A commercialized high frequency CMUT probe for medical ultrasound imaging," in *2015 IEEE Int. Ultrason. Symp.*, pp. 1–4, IEEE, oct 2015.
- [2] M. I. Haller and P. Khuri-Yakub, "A surface micromachined electrostatic ultrasonic air transducer," in *Proc. IEEE Ultrason. Symp. ULTSYM-94*, pp. 1241–1244 vol.2, IEEE, 1994.
- [3] A. Novell, C. Al Sabbagh, J.-M. Escoffre, C. Gaillard, N. Tsapis, E. Fattal, and A. Bouakaz, "Focused ultrasound influence on calcein-loaded thermosensitive stealth liposomes," *Int. J. Hyperth.*, vol. 31, pp. 349–358, may 2015.
- [4] D. Gross, C. Coutier, M. Legros, A. Bouakaz, and D. Certon, "A cMUT Probe for Ultrasound-guided Focused Ultrasound Targeted Therapy," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 62, no. 6, pp. 1145–1160, 2015.
- [5] I. Ladabaum, Xuecheng Jin, H. Soh, A. Atalar, and B. Khuri-Yakub, "Surface micromachined capacitive ultrasonic transducers," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 45, pp. 678–690, may 1998.
- [6] B. Piwakowski and K. Sbai, "A new approach to calculate the field radiated from arbitrarily structured transducer arrays," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 46, no. 2, pp. 422–440, 1999.
- [7] Ö. Oralkan, B. Bayram, G. G. Yaralioglu, A. Sanli Ergun, M. Kupnik, D. T. Yeh, I. O. Wygant, and B. T. Khuri-Yakub, "Experimental characterization of collapse-mode CMUT operation," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 53, pp. 1513–1523, aug 2006.
- [8] J. A. Jensen and N. B. Svendsen, "Calculation of pressure fields from arbitrarily shaped, apodized, and excited ultrasound transducers.," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 39, pp. 262–7, jan 1992.
- [9] J. Jensen, "Field : A Program for Simulating Ultrasound Systems," *Nord. Conf. Biomed. Imaging Publ. Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 34, pp. 351–353, 1996.