



HAL
open science

Tomographie ultrasonore. Application à l'imagerie du sein

Serge Mensah

► **To cite this version:**

Serge Mensah. Tomographie ultrasonore. Application à l'imagerie du sein. Acoustique [physics.class-ph]. Université de la Méditerranée - Aix-Marseille II, 2006. tel-00475085

HAL Id: tel-00475085

<https://theses.hal.science/tel-00475085>

Submitted on 21 Apr 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

HABILITATION A DIRIGER LES RECHERCHES
UNIVERSITÉ de la MEDITERRANEE AIX-MARSEILLE II

Discipline : MÉCANIQUE

Option : ACOUSTIQUE

Tomographie Ultrasonore
Application à l'imagerie du sein

Présentée par

SERGE MENSAH

MANUSCRIPT PROVISOIRE

Soutenance prévue le 17 octobre 2006

JURY

I. Magnin	Rapporteur
S. Bourennane	Rapporteur
D. Kourtiche	Rapporteur
J.Y. Chapelon	
M. Fink	
P. Lecoq	
J.P. Lefebvre	Directeur de recherche
O. Mundler	

Table des matières

1	Introduction	3
2	Anatomie du sein	8
3	Petite histoire de l'imagerie mammaire	10
4	Tomographie ultrasonore des tissus mous	17
4.1	Introduction	17
4.2	Modélisation de la propagation acoustique dans les tissus mous	18
5	Imagerie acoustique par ondes planes	21
5.1	Le problème direct : approche fréquentielle	21
5.2	Le problème direct : approche temporelle	25
5.3	Le problème inverse d'imagerie par ondes planes	28
5.4	Tomographie à large ouverture	30
5.5	Vers une tomographie de haute résolution par déconvolution du senseur	33
6	Tomographie en champ proximal	40
6.1	Formulation acoustique en ondes sphériques	40
6.2	Définition de la Transformée de Fourier Elliptique	43
6.3	Le problème direct en champ proximal	44
6.4	Le problème inverse en champ proximal	45
6.4.1	La transformée de Radon Elliptique et le théorème coupe-projection	45
6.4.2	La procédure d'inversion	46
6.5	Simulations numériques	47
7	Couplage des mesures en transmission et en réflexion	50
8	Tomographie d'absorption : considération de la diffraction	53
9	Fantômes anatomiques de sein pour l'imagerie ultrasonore	55
9.1	Nécessité de la reconnaissance de l'écho-anatomie	55
9.2	Motivations	56
9.3	Modélisation de la propagation des ondes	57
9.4	Fantômes numériques pour l'imagerie anatomique	57
9.4.1	Fantôme numérique de sein pour la tomographie	58
9.4.2	Fantôme numérique de sein pour l'échographie	58
9.5	Reconstructions échographique et tomographique	58
9.6	Les limites du fantôme numérique anatomique 2D	59
9.7	Conclusion	61
10	Conclusion	62
A	Transformée de Fourier elliptique : règle de dérivation	65
B	Le problème sénologique	67
B.1	Fréquence et risque des seins denses	67
B.1.1	Définitions	67
B.1.2	Densité mammaire et risque de cancer du sein	68
B.1.3	Densité mammaire et dépistage : le couple Echo/Mammo-graphie	68
B.1.4	Densité mammaire et IRM	69
B.1.5	Biopsie	70
B.1.6	Classification des cancers	70
B.2	Pathologies bénignes du sein	71
B.2.1	Maladie fibrokystique	71
B.2.2	Fibroadénome.	72
B.2.3	Tumeurs phyllodes.	73

B.2.4	Adénomes purs	73
B.2.5	Lipome	73
B.2.6	Papillome	74
B.2.7	Calcifications	74
B.3	Les cancers du sein	74
B.3.1	Cancers <i>in situ</i>	74
B.4	Les cancers invasifs	75
B.4.1	Les mécanismes de la cancérogénèse	75
B.4.2	Les facteurs de risque	76
B.5	Les cancers mammaires infiltrants	77
B.6	Thérapies.	78
B.6.1	Chirurgie	79
B.6.2	Radiothérapie	80
B.6.3	Les traitements systémiques	81
B.6.4	Hormonothérapie	81
B.6.5	Les modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogène (SERMs)	82
B.6.6	Les inhibiteurs de l'aromatase	83
B.6.7	Chimiothérapie	84

C Publications **94**

1 Introduction

L'imagerie quantitative d'un paramètre physique (par exemple la densité électronique, l'élasticité des tissus, la résistivité électrique ...) pourrait pleinement constituer l'objectif d'un chercheur physicien. Pourtant, il me semble que l'état avancé des connaissances biologiques d'une part, et l'urgence des besoins dictés par le contexte démographique actuel d'autre part, invitent à reformuler cette finalité.

Une réflexion analogue est menée depuis longtemps par les promoteurs des actions de santé publique. La question fondamentale qu'ils se posent lorsqu'ils évaluent la mise en place d'une campagne de dépistage n'est pas "Est-ce utile ?" ; la réponse est en effet généralement pleinement positive mais cependant incomplète. Dans le cas du cancer du sein, l'objectif primordial (*the "end point"*) est *la réduction effective de la mortalité spécifique due aux cancers du sein*. En parallèle est bien sûr ajusté le compromis coût/performances/effets délétères. Ainsi, l'objectif est *médical* (guérison totale sans effet secondaire), la contrainte est *économique* (au moindre coût), la mise en œuvre est *technique* : la recherche de la vérité tissulaire par imagerie est donc un moyen pour atteindre au mieux l'objectif, au même titre que le sont l'accompagnement psychologique, l'épidémiologie, l'oncogénétique et la pharmacologie.

C'est sur le plan technique d'imagerie que se place ma contribution. Cependant, les nécessités de l'objectif final m'incitent à considérer les besoins médicaux (traitements) en intégrant notamment les contraintes et les spécificités anatomiques (structure ductolobulaire du sein) et biologiques (activité cellulaire, immunologie).

La réduction de la mortalité due au cancer du sein s'obtient d'une part grâce à une détection précoce des tumeurs, ce que permet le diagnostic de cancers de petite taille sans envahissement ganglionnaire, d'autre part par l'efficacité prouvée des traitements disponibles au stade de la détection.

L'efficacité du dépistage s'évalue à l'aide de critères tels que le temps de survie, la proportion de tumeurs de petite taille détectées, les risques encourus et les désagréments subis par les femmes en raison d'investigations inutiles. Cette efficacité du dépistage dépend aussi, généralement, de quelques facteurs indépendants ; par exemple celle de la mammographie est prouvée pour les femmes de 50 ans ou plus, mais demeure controversée pour les femmes de 40 à 49 ans (et de moins de 50 ans en général).

Il y a donc lieu de repenser le problème en terme de pertinence globale, en relation avec une action thérapeutique (qui peut, dans le cas de fibroadénomes par exemple, être réduite à un simple suivi). Bien sûr, la diversité des pathologies mammaires et des traitements disponibles justifient *a priori* l'intérêt d'une pertinence purement diagnostique (sans lien direct avec le protocole thérapeutique) et cette démarche a conduit aux développements fructueux de l'imagerie mammaire. Mais l'on conçoit aisément qu'une pertinence diagnostique élaborée sur la base d'une réalité physiologique - exemple de la prise de contraste en IRM pour la détection de l'angiogénèse, de l'évaluation de la rigidité des tissus nécrosés ou inflammés par ultrasons - dès lors qu'elle est cohérente avec le principe de développement de la maladie, augmente non seulement le pouvoir de détection (sensibilité), mais est aussi très certainement utile pour apprécier l'efficacité d'une thérapie (exemple de l'évaluation de la réponse tumorale à une chimiothérapie par la mesure du métabolisme du glucose (imagerie TEP)). Le procédé d'imagerie peut ainsi permettre d'optimiser le protocole thérapeutique (suivi, acquisition de données épidémiologiques) ou pour le moins, compte tenu de la grande variabilité des réponses tumorales, de réduire les thérapies inutiles (coût) et leurs effets secondaires.

Le principe d'imagerie peut aussi devenir le principe thérapeutique - radiothérapie par photons X et γ , curiethérapie par radio-pharmaceutiques, ultrasons focalisés de haute intensité (High Intensity Focused Ultrasounds (HIFU)) pour l'ablation thermique des tumeurs -, éventuellement contrôlé par le module d'imagerie basé sur cette même modalité ou en association avec une autre modalité (exemple du contrôle HIFU par IRM).

Le **physicien** est aujourd'hui, au moins autant qu'il le fut dans les années 1950, (cf paragraphe "Petite histoire de l'imagerie mammaire") fortement incité à comprendre les besoins médicaux. Ceux-ci correspondent aujourd'hui aux problématiques liées à :

- la prolifération des cellules cancéreuses (détection des micro-métastases, efficacité des traitements adjuvants),
- aux mécanismes d'invasion (identification des paramètres physiques ou chimiques pertinents qu'il

convient d'imager, optimalité des intervalles d'examen),

- la signalétique et l'adhésion cellulaires (sur-expression de récepteurs membranaires susceptibles de servir de ligands d'attachement pour l'imagerie moléculaire, circulation de cellules et particules au sein des micro-vaisseaux et conditions d'arrêt),

- l'immunologie : nécessité d'induire une perméabilité membranaire pour la délivrance intra-cellulaire de drogues, traversée de la barrière nucléaire pour la transfection de gènes et la confirmation de l'internalisation au moyen d'agents de contraste spécifiques (liposomes, mycelles).

Le physicien doit alors concevoir des procédés d'imagerie aptes à traduire et quantifier ce qui survient à l'échelle cellulaire ou moléculaire, en un rendu macroscopique respectant l'anatomie, multiparamétrique (caractérisation tissulaire), métabolique (suivi thérapeutique) ou fonctionnel ; l'ensemble de ces informations pouvant être géré par des systèmes d'intelligence artificielle en vue de fournir une aide au diagnostic, à la prévention, à la thérapie. Ces procédés d'imagerie doivent de plus être d'une parfaite innocuité même si, en pratique, on tolère l'utilisation de systèmes dont le bénéfice est supposé supérieur aux effets délétères induits (cf risques carcinogènes de la mammographie X).

Les **ultrasons** présentent l'avantage d'une double aptitude diagnostique et thérapeutique. Leur pouvoir diagnostique résulte de leur susceptibilité à la constitution mécanique des tissus. Historiquement, le premier paramètre mesuré est l'atténuation (mélange de processus dissipatifs et de phénomènes de diffraction). Cependant, très rapidement, pour des raisons pratiques - faible encombrement des sondes échographiques, richesse du contenu spectral des séquences de réflectivité qui confère une haute résolution à l'image - l'impédance acoustique (ou plutôt sa version filtrée qu'est la réflectivité) s'est imposée pour traduire les structures anatomiques. En raison des mécanismes d'interaction onde/tissus et du caractère passe-bande des transducteurs, les images échographiques reflètent davantage le laplacien de la distribution d'impédance acoustique que l'impédance elle-même (nous faisons ici abstraction de la directivité du faisceau que l'on considère homogène dans le plan de la sonde). Aujourd'hui, le paramètre qui reçoit le plus d'attention de la part des chercheurs et des industriels est l'élasticité : l'étude menée par Krouskop [1] a montré que, selon le type de cancers, la dynamique de ce paramètre pouvait être jusqu'à 20 fois plus étendue que la réflectivité, induisant ainsi une sensibilité nouvelle. L'association des paramètres d'élasticité et de réflectivité permettrait d'attribuer à l'échographie une sensibilité de 92 à 93 % ce qui est bien loin des 78% qui lui sont aujourd'hui accredités. Toutefois, il s'agit encore de statistiques isolées, des études multicentriques sont en cours.

La **mesure quantitative** de paramètres mécaniques peut aussi être réalisée selon le principe de la tomodensitométrie X. En théorie, l'utilisation de techniques tomographiques permet d'obtenir la connaissance parfaite de la fonction indirectement perçue à travers ses projections, sous un nombre illimité d'incidences. Malheureusement, en pratique, le nombre fini d'acquisitions temporelles induit un échantillonnage spatio-fréquentiel du spectre de Fourier de ce paramètre circonscrit à une couronne centrée sur l'origine. Ce recouvrement partiel ne permet pas une synthèse à bande illimitée de ce paramètre dont la reconstruction ressemble peu ou prou à celle de son laplacien. En associant des mesures en transmission et des mesures en réflexion, il est possible de bénéficier des spécificités propres à chacune d'elles : les premières autorisent une reconstruction quantitative de faible contraste et de mauvaise résolution ; les secondes présentent des caractéristiques opposées. Nous pouvons noter qu'à la différence de nombreux systèmes médicaux optiques ou électromagnétiques (scanner X, TEP, non compris l'IRM), les tomographes ultrasonores exploitent non seulement l'enveloppe mais aussi la phase des signaux (signaux radiofréquences) également porteuse d'une information très riche. Ils sont précurseurs de l'imagerie tomographique numérique moderne de haute résolution (résolution inférieure à la 1/2 longueur d'onde).

Mes travaux ont permis d'adapter les algorithmes de reconstruction tomographique en trajets rectilignes (cf scanner X) aux spécificités de la propagation ultrasonore. Dans le cas des tissus mous, celle-ci se caractérise par une forte interaction onde/matière qui altère de manière relativement homogène la direction de propagation (les trajectoires sont "courbes") et réduit sensiblement la quantité d'énergie transmise (le coefficient d'atténuation varie de 0,5 à 1 dB/cm/MHz). Par ailleurs, la pratique clinique temps-réel de l'échographie et la tendance actuelle à travailler à des fréquences plus élevées (15 à 20 MHz) imposent des conditions opératoires de type "champ proximal". Les *outils* tomographiques présentés dans la littérature sont généralement fondés sur l'hypothèse d'excitation par ondes planes en champ lointain. Or, si l'on veut accroître la précision de localisation des points diffuseurs, *i.e.* la résolution de l'image tomographique, il est préférable d'exploiter l'information de positionnement du récepteur élémentaire, c'est-à-dire de post-traiter séparément tous les signaux en conservant leur cohérence spatio-temporelle.

Compte tenu de la taille (pitch) des éléments actifs des sondes, les ondes élémentaires générées sont plutôt cylindriques et leur front d'onde se déforme durant la propagation en raison des hétérogénéités du milieu. Celles-ci sont supposées faibles dans les tissus mous et/ou être de petite taille. Cette dernière hypothèse constitue l'approximation de Born.

L'ensemble de ces considérations m'ont amené à reformuler les problèmes directs et inverses. La formulation du problème direct repose sur le principe d'Huygens-Fresnel qui construit le champ diffracté comme le résultat d'un schéma interférentiel de sources secondaires sphériques. Ce résultat m'a conduit à définir une nouvelle transformée de Fourier dite "elliptique" dont le spectre (du même nom) s'établit sur une famille de fonctions de base -les composantes harmoniques- qui présentent un support spatial ellipsoïdal caractéristique des senseurs actifs multi-statiques. A ces projections elliptiques est associée une transformée de Radon elliptique sur laquelle est étendue, aux conditions de champ proche, la portée du théorème coupe-projection. Grâce à ces transformées spectrale et tomographique, j'ai montré qu'il est possible de reconstruire les cartographies de fluctuation d'impédance en réflexion et de célérité en transmission. On observe que l'algorithme est très proche de celui universellement utilisé en champ lointain, fondé sur une décomposition harmonique en ondes planes. Cette formulation permet, à l'instar de l'échographie, de jeter les bases de la tomographie ductale offrant une inspection systématisée de chaque lobe en vue de la détection précoce du cancer du sein. Dans ce but, des fantômes numériques anatomiques 2D de sein correspondant à une coupe axiale de la structure ductolobulaire dans des situations saines et pathologiques ont été développés, afin de valider les modèles précités d'analyse et d'inversion des données en champ proche. Ils permettent également une comparaison réaliste des procédés échographique (référence du radiologue) et tomographique, avec, pour cette dernière modalité, un avantage confirmé.

Il est maintenant admis que l'appréciation des données anatomiques caractérisant les **tissus mous** est l'apanage des systèmes ultrasonores et une séméiologie échographique précise est aujourd'hui disponible, elle permet en particulier une discrimination non ambiguë des lésions liquidiennes (kystes) avec une spécificité de 98%. Le procédé échographique (réflexion et réfraction d'une partie de l'énergie par un gradient d'impédance) réalise localement une mesure différentielle de la constitution tissulaire, il est de ce fait sensible aux différentes interfaces séparant les entités anatomiques : l'interface graisse/tissu conjonctif est beaucoup plus échogène que l'interface parenchyme/tissu conjonctif ou graisse/parenchyme. Cette information anatomique a été enrichie de données fonctionnelles obtenues par la mesure Doppler. Celle-ci contribue à la discrimination des lésions malignes solidiennes caractérisées par une néo-vascularisation importante (angiogénèse, shunt artéro-veineux).

L'existence de ces **néo-vaisseaux** est aujourd'hui plus finement appréciée à travers l'utilisation de produits de contraste ultrasonore constitués de micro-bulles de gaz faiblement diffusant (perfluorocarbonate) d'un diamètre compris entre 2 et 6 μm . Leur haut pouvoir échogène (compressibilité du gaz 17 000 fois plus importante que celle de l'eau) permet la visualisation de micro-vaisseaux à très faible débit, non-visibles par imagerie Doppler. Aujourd'hui, au plan de la recherche, ces micro-bulles sont développées à une échelle sub-micronique afin de permettre, après injection interstitielle, la localisation des ganglions sentinelles.

Ces **ganglions sentinelles** sont les premiers relais lymphatiques susceptibles de recevoir une métastase en provenance d'une tumeur mammaire. Ils sont le plus souvent de topographie axillaire mais peuvent aussi appartenir à la chaîne mammaire interne. Leur localisation per-opératoire s'effectue par l'action combinée de deux techniques :

- une détection *radio-isotopique* : après injection péri-tumorale ou péri-aréolaire d'une substance colloïdale marquée au technétium 99, on procède à une chirurgie radioguidée en utilisant une sonde gamma pour repérer le(s) foyer(s) ganglionnaire(s) "chaud(s)",

- une méthode *colorimétrique* qui utilise un traceur lymphotrope (bleu Evan ou bleu patenté).

La localisation externe ultrasonore avec agent de contraste semble être une alternative séduisante et confortable à la chirurgie axillaire. Elle offrirait la possibilité de pratiquer des biopsies percutanées échoguidées de ganglions asymptomatiques non visibles à l'échographie conventionnelle.

Le **potentiel thérapeutique** des ultrasons est par ailleurs considérable et contrairement à ce que l'on serait tenté d'imaginer aujourd'hui, le pouvoir thérapeutique des ultrasons a été à l'origine de leur entrée dans la sphère bio-médicale. Les folles spéculations des années 1940, si elles étaient en leur temps infondées (traitement de l'arthrite, des ulcères gastriques, brûlure des tumeurs...) n'en restaient pas moins (en partie) prophétiques.

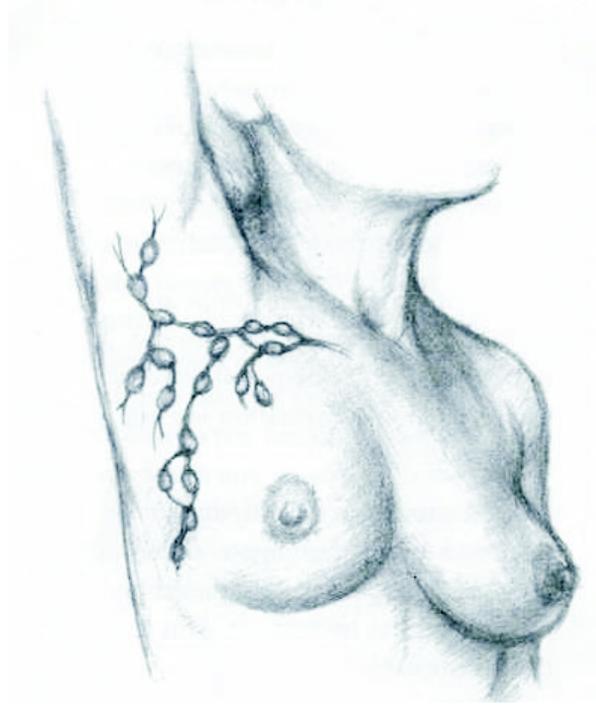


FIG. 1 – La chaîne lymphatique axillaire

L'ablation des tumeurs (par exemple pour le cancer de la prostate) par ultrasons focalisés est désormais de pratique courante, et nous pouvons rendre hommage au travail précurseur et soutenu de l'équipe "Applications des ultrasons à la thérapie" de l'unité U556 de l'INSERM (D. Gatignol, JY Chapelon) qui a su valoriser ses recherches tant au plan clinique qu'industriel, en diffusant le concept partout dans le monde (cf Haifu Beijing).

Aujourd'hui, certaines thérapies utilisent les principes de l'imagerie "moléculaire", selon laquelle le système d'imagerie est capable de détecter un marqueur spécifique révélant la présence, même en quantité infime, d'une molécule particulière. La modalité prééminente est la Tomographie à Emission de Positrons (TEP) marquant, au FDG, les cellules présentant un métabolisme anormalement élevé en glucose; on parle ainsi volontiers d'imagerie "métabolique". Les ultrasons peuvent ainsi contribuer à la spécificité diagnostique d'une imagerie TEP, c'est l'objet du projet ClearPEM Sonic porté par le programme CERIMED (Centre Européen d'Imagerie MEDicale en cours de création à Marseille, sous l'impulsion de Paul Lecoq et Olivier Mundler), projet dans lequel l'équipe "Propagation et Imagerie du LMA s'implique résolument. Les ultrasons contribuent également à accroître les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité) en ajoutant à la dimension "métabolique" de la TEP, la dimension anatomique qui lui fait défaut (pour ne parler qu'en termes de résolution spatiale, celle de la TEP corps entier est aujourd'hui de 1 cm, la résolution du prototype ClearPEM escomptée est de 1 mm, la résolution du ClearPEM Sonic visée est de 0,1 mm). Associés aux produits de contraste (micro-bulles), les ultrasons pourraient aussi délivrer localement des radio-pharmaceutiques. Ceci aurait l'avantage de réduire la dose délivrée (et les risques carcinogènes) en augmentant la concentration des radio-éléments dans la région mammaire d'intérêt. En effet, l'image mammaire TEP est en partie "polluée" par les émissions Bêta issues de la région thoracique (coeur) fortement chargée en radio-éléments du fait de l'activité cardiaque. Une délivrance localisée de radio-éléments augmenterait notablement le contraste des images par réduction du bruit d'environnement.

Ce concept peut être étendu à tout principe thérapeutique (chimique ou génétique) en vu d'effectuer localement un traitement efficace (avec une concentration suffisante) mais aux effets secondaires réduits. Cette double performance (concentration, localisation) est obtenue en utilisant la propriété "mécanique active" des ultrasons qui permet d'induire des forces à distance et de transmettre une énergie élastique. Il est ainsi possible de faire éclater localement les microbulles au sein du faisceau d'ultrasons et d'augmenter en même temps la perméabilité membranaire des cellules par "sonoporation". En d'autres

termes, la délivrance locale et contrôlée par ultrasons des principes thérapeutiques permet d'augmenter considérablement leur concentration au voisinage de la tumeur, de faciliter leur internalisation par les cellules cancéreuses, de préserver les régions saines ; nous trouvons là toutes les "bonnes propriétés" d'une thérapie efficace.

Ces microbulles peuvent en outre être "fonctionnalisées" dans le but d'effectuer un ciblage vers certains récepteurs ou protéines anormalement sur-exprimés par les cellules en contexte pathologique (inflammation, prolifération, angiogénèse). En collaboration avec l'équipe de Pierre Bongrand, nous entreprenons un projet de recherche sur ce thème afin d'attacher certains ligands chimiques spécifiques (anticorps) aux microbulles.

Enfin d'un point de vue diagnostique, on observe que la signature acoustique d'une bulle est différente (décalage vers les hautes fréquences) selon qu'elle évolue librement ou qu'elle est en adhérence. De plus, la nature du substrat d'adhésion modifie cette signature acoustique. Nous avons entrepris une collaboration avec le LABM (dépôt d'un programme pluriformation) dans le but de comprendre et de quantifier ces phénomènes. L'approche consiste, dans un premier temps, à effectuer une modélisation numérique du cytosquelette. Pour décrire le comportement dynamique du cytosquelette, le LABM utilise un modèle de milieu divisé exploitant le principe de tenségrité : la structure cytosquelettique s'organise suivant des réseaux diffus de compression (réseaux de filaments d'actine) et de tension (réseau de microtubules). Cette structure de tenségrité devrait nous permettre de prédire la réponse du système bulle-cellule pour diverses sollicitations acoustiques et pour divers contextes hémodynamiques (micro-circulation).

Ces actions de recherche prolongeront ainsi la portée de nos travaux d'imagerie en les rendant plus spécifiques au plan du diagnostic et en leur affectant une capacité thérapeutique. Avant de présenter nos développements algorithmiques et expérimentaux en tomographie ultrasonore mammaire, nous faisons un bref rappel de l'anatomie du sein qui aura le mérite d'explicitier les termes anatomiques utilisés et présentons un historique rapide (non exhaustif) des systèmes d'imagerie dédiés à l'examen du sein.

2 Anatomie du sein

La glande mammaire est constituée de tissu glandulaire, de tissu adipeux et de tissu conjonctif dont les proportions varient d'une femme à l'autre et selon les phases de la vie.

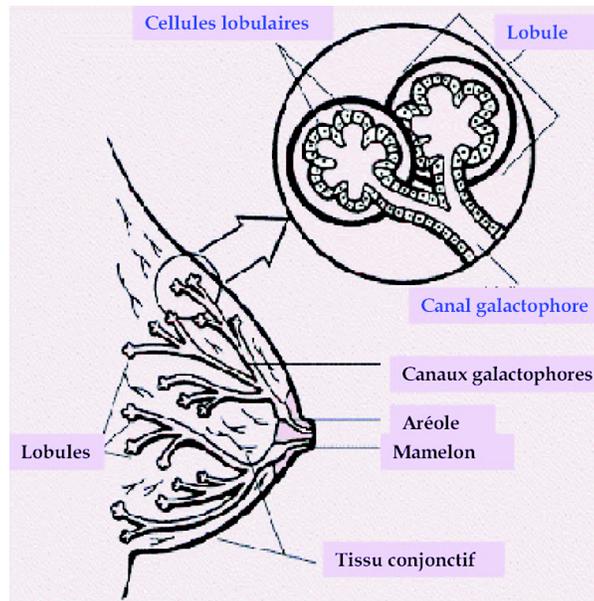


FIG. 2 – Schéma anatomique du sein [7]

Le **tissu glandulaire** du sein est formé de 15 à 25 unités indépendantes, coniques, appelées "lobes mammaires". Un lobe est une glande tubulo-acineuse tapissée d'une couche ($50\mu\text{m}$) de cellules épithéliales sécrétantes. Celle-ci repose sur une assise de cellules myoépithéliales à activité contractile disposées sur une *membrane basale*.

La composante glandulaire est ainsi faite d'acini regroupés en unités de base appelées lobules. Le lobule, de 0,5 à 1 mm de diamètre environ, est constitué de petits tubes borgnes (les ductules terminaux) agencés autour d'un canal (collecteur) intralobulaire (le galactophore intralobulaire). Les ductules terminaux, au nombre de 20 à 100, sont entourés par un tissu fibro-collagène lâche appelé *tissu palléal*. Les limites périphériques de ce tissu séparent le lobule du tissu fibro-collagène de soutien constituant *les ligaments de Cooper*. Le revêtement épithélial des lobules est à double couche, la couche interne faite de cellules épithéliales bordant la lumière du canal, la couche externe de cellules myoépithéliales.

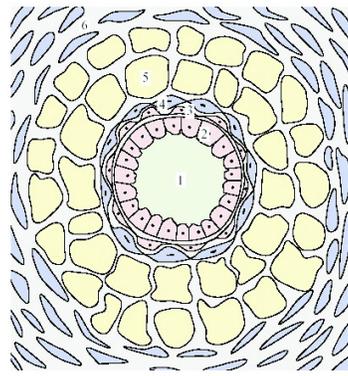
La cellule épithéliale est le siège initial de la très grande majorité des carcinomes mammaires. Même à l'état de repos, le lobule fait l'objet d'une sécrétion minimale provenant des cellules épithéliales. Cette sécrétion n'est pas extériorisée au mamelon.

La cellule myoépithéliale n'est pas spécifique du sein puisqu'on la retrouve également dans les glandes salivaires et sudorales. Elle est située entre les cellules épithéliales et la membrane basale et participe à son élaboration. Ses propriétés contractiles favorisent l'éjection du lait et l'apparition d'espaces intercellulaires permettant certains échanges entre l'épithélium et le tissu palléal.

La membrane basale est synthétisée par les cellules épithéliales, elle joue le rôle de soutien de l'épithélium. Cette membrane basale est une zone d'échange et de contact entre les structures épithéliales et conjonctives. Pendant la croissance, le modelage continu des structures épithéliales nécessite la destruction préalable des structures basales par des protéases, destruction suivie de réparation. En cancérologie, la membrane basale s'oppose au passage des cellules cancéreuses et le concept de carcinome *in situ* est utilisé lorsqu'elle est préservée dans toute son intégrité.

Le *tissu palléal* est un tissu conjonctif très vascularisé enveloppant les ductules terminaux et généralement bien séparé du tissu conjonctif interlobulaire environnant plus dense. Très actif, le tissu palléal est :

- un lieu d'échange où se produisent les modifications cycliques d'origine hormonale,
- un site privilégié de la croissance du tissu mammaire, en particulier à l'adolescence et chez l'adulte dans le phénomène d'adénose,



- 1 - lumière du galactophore
- 2 - cellules épithéliales
- 3 - cellules myo-épithéliales
- 4 - membrane basale
- 5 - cellules adipeuses
- 6 - tissu palléal

FIG. 3 – Structure histologique d'un galactophore

- propice au développement d'une réaction inflammatoire, en particulier dans les mastites ou au contact d'un carcinome *in situ*,
- à l'origine de tumeurs à dominante conjonctive comme le fibroadénome ou la tumeur phyllode.

Le tissu adipeux : le tissu glandulaire est intriqué avec le tissu adipeux sous-cutané en proportion variable suivant le degré de charge graisseuse générale, l'âge, les grossesses et l'allaitement.

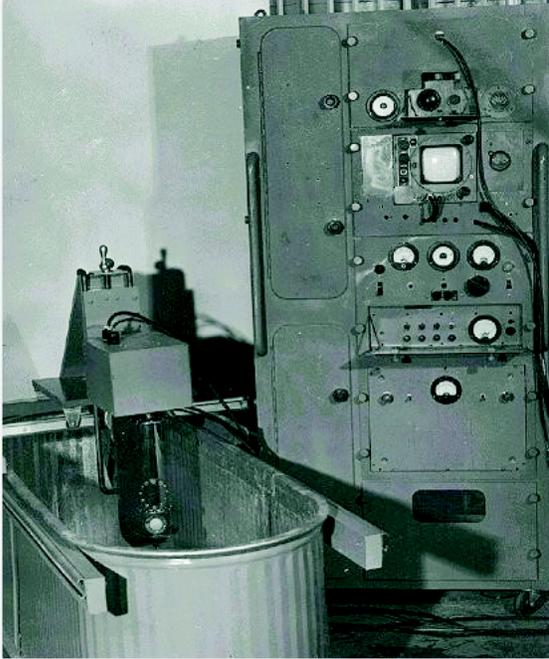
Le tissu adipeux est présent à la périphérie de la glande, il forme une lame antérieure, qui constitue le pannicule adipeux sous-cutané, et une lame postérieure plus mince, rétro-glandulaire. L'épaisseur de la lame antérieure diminue de la périphérie vers la région aréolaire. En arrière, l'épaisseur du tissu adipeux est généralement peu importante.

Le tissu conjonctif : les lobes et lobules sont séparés par de minces cloisons fibreuses identifiées sur des coupes histologiques, mais sans individualité macroscopique. A la face antérieure de la glande, les tractus conjonctifs se prolongent dans le pannicule adipeux sous-cutané, perpendiculairement à la peau, et se terminent dans le derme : ce sont les ligaments de Cooper. Ils déterminent les crêtes fibro-glandulaires de Duret. A la face postérieure de la glande, le tissu conjonctif de soutien forme une lame très nette, le fascia superficialis.

L'**anatomie** associée aux modes de développements des cancers est d'importance capitale dans la stratégie de détection des lésions. Nous observerons dans le paragraphe suivant comment, avec le temps, elle sera progressivement prise en compte dès la conception des systèmes.

3 Petite histoire de l'imagerie mammaire

L'imagerie mammaire a bénéficié des développements considérables des techniques d'imagerie généralement dédiées aux autres organes. Ainsi, en 1942, le neurologue autrichien Dussik a été le premier à imager les ventricules cérébraux au moyen d'ondes ultrasonores [2], il conçoit la technique appelée "hyperphonographie". A la fin des années 40, des chercheurs américains utilisent pour la première fois le principe de la réflexion ultrasonore (concept issu du radar et du sonar) pour l'examen de structures tissulaires. En 1949, Ludwig et Struthers appliquent le potentiel d'imagerie des ultrasons à la détection des calculs rénaux [8]. En 1952, Howry et Bliss furent les premiers à analyser et à visualiser les structures des organes abdominaux à l'aide de leur technologie révolutionnaire, le "Mode B", utilisant un système avec cuve à eau [9]. En 1956 encore, le chercheur suédois Leksell établit les bases de l'encéphalographie [4] lorsqu'il réussit à visualiser les échos (rendus par les structures médianes des ventricules) sur un crâne non altéré (sain).



(a) Le "stomatoscope" de Howry et al., 1950, le premier échographe en mode B. Le transducteur en sulfate de lithium focalisé pouvait être mobile en translation et en rotation (120° de débattement, préfiguration du balayage "compound" des échographes modernes) afin de "scanner" les organes de l'abdomen.



(b) La 3ème version du prototype, 1958 : le patient était isolé du fluide de couplage, à l'aide d'un film plastique (le contact du film avec la peau était assuré par une huile minérale), la chaise de dentiste était ajustable en altitude. Le balayage semi-circulaire permettait l'examen du foie, de la rate, des reins, de la vessie et des seins.

FIG. 4 – L'échographe "Mode B" de l'équipe de Howry dans les années 50

En 1959, Satomura [5], [6] met en évidence l'apport du Doppler dans l'examen des fonctions cardiaques. L'invention de l'imagerie temps-réel par Krause et Soldner en 1965, révèle l'importance croissante des ultrasons en tant que méthode d'imagerie non-invasive pour l'examen instantané du corps humain.

L'examen ultrasonore du sein est depuis plus d'une cinquantaine d'années un sujet d'intérêt constant. Les premières études rapportées dans les années cinquante sont de Wild et Reid aux USA en 1952 [10] ; Howry et Bliss [9] publient aussi sur ce sujet la même année. Cependant, ces recherches sont assez rapidement occultées par les travaux du docteur Leborgne [12], médecin uruguayen qui, dès les années 1943-1953 à Montevideo, imagine la technique de la mammographie : radiographie à bas voltage (25 KV) pour obtenir un contraste appréciable ; usage d'un film sans écran et compression du sein avec un cône localisateur pour obtenir une bonne définition. Ses travaux furent très certainement inspirés des radiogra-

phies (confrontation anatomo-radiologique) des 3000 pièces de mammectomies réalisées par le chirurgien Alfred Salomon de Berlin qui, en 1913, avait remarqué la présence de micro-calcifications dans certains cancers. En 1964, Charles Gros de Strasbourg conçoit le premier sénographe (c'est à C. Gros que nous devons le mot "sénologue") avec une anode au molybdène en remplacement de l'anode au tungstène qui sera fabriqué par la Compagnie Générale de Radiologie (CGR) en 1965. Environ 2000 sénographes sont vendus durant les années 70...

Durant les années 60, la pathologie mammaire est avant tout une spécialité chirurgicale : la palpation d'une formation conduit à l'exérèse et les kystes sont fréquemment opérés...

Au cours de cette décennie, quelques investigateurs à travers le monde commencent à développer les premiers systèmes ultrasonores et à percevoir l'intérêt des ultrasons pour l'imagerie du sein. Ainsi, il est remarquable d'observer que le couplage de la peau avec les ultrasons se faisait par un bain d'eau, le sein étant maintenu ou non par un film transparent aux ultrasons. Ces cliniciens/chercheurs voulaient utiliser les ultrasons en remplacement des hautes doses de radiations délivrées par les anciens systèmes mammographiques X. Les systèmes automatiques à bain d'eau devaient permettre un contrôle efficace des femmes de tous âges.

Dans les années 70, le groupe australien "Ultrasonics Institute" est à son apogée. Cet institut fut créé (1959) et dirigé par George Kossoff assisté de l'obstétricien Dr W. Garrett ; il avait vocation d'être un centre d'expertise en ultrasons médicaux. Les développements techniques furent nombreux (imagerie par niveaux de gris, focalisation dynamique), l'octoson fut un projet exceptionnel conduit par J. Jellins qui, en 1974, utilise 8 transducteurs à grande longueur focale pour imager l'abdomen, les testicules et le sein en apesanteur dans l'eau [13].



(a) Octoson, un système automatisé à bain d'eau...



(b) Une coupe longitudinale : la lésion est hypoéchogène en contradiction avec les résultats de l'époque.

FIG. 5 – Octoson 1974 : 8 transducteurs à grande longueur focale immergés dans un bain d'eau. La patiente est allongée sur le ventre, son sein est maintenu par un film plastique.

L'intérêt principal des informations en niveaux de gris [14] rendues par l'octoson fut de mettre en évidence le caractère hypoéchogène des tumeurs, ce qui allait à l'encontre des faits observés alors avec les échographes antérieurs. En effet, les textures hyperechogènes (relativement aux tissus environnants) étaient associées aux cancers. Ce groupe australien avait de plus isolé une famille de critères diagnostiques [15] tels que la rupture architecturale, une texture interne échogène, la caractérisation des frontières (régulières ou spiculées), le cône d'ombre ou le renforcement postérieur utiles à la différenciation des tumeurs malignes. De plus, puisque le sein gardait sa forme naturelle (absence de compression), des signes secondaires tels que la distorsion externe de la peau, l'épaississement des ligaments de Cooper et l'attachement des tissus environnants étaient décrits et mis en évidence. Enfin, le positionnement naturel du sein a permis une documentation bilatérale et une description des modifications physiologiques liées à l'âge. En résumé, les fondements de l'échographie mammaire étaient scellés.

Des difficultés persistaient cependant, notamment à propos du rendu de la région rétroaréolaire et des quadrants externes du sein pour lesquels les réflexions spéculaires et totales étaient nombreuses. Difficultés

encore pour la région profonde rétro-mammaire qui restait invisible du fait de la forte atténuation des ultrasons.

Mais à cette époque déjà, J. Jellins et son équipe proposèrent l'imagerie ultrasonore comme examen de première intention des patientes symptomatiques âgées de moins de 30 ans. Leur raisonnement s'étayait sur les 4 observations suivantes :

- A cet âge, les femmes ont peu ou pas de graisse sous-cutanée, celle-ci se développe notablement avec l'âge et la parité : ces seins denses génèrent des images mammographiques mal contrastées conduisant à de très mauvaises performances en détection.
- Les radiations ionisantes doivent être évitées pour les sujets plus jeunes,
- Si une masse est perçue, les ultrasons peuvent distinguer un kyste d'une tumeur solide,
- Si la lésion est bénigne, les ultrasons peuvent être utilisés pour effectuer un suivi à court terme (3 à 6 mois).

Ces chercheurs furent, dans les années 70, à l'origine d'une étude diagnostique de structures kystiques et obtinrent une spécificité de 98%, ils parvinrent à détecter un kyste de 2 mm.

Au même moment, d'autres investigateurs mettaient en évidence l'intérêt de la compression manuelle dans l'examen ultrasonore de seins "difficiles" et des sondes légères furent conçues pour répondre à ce nouveau concept. Elles permirent de résoudre en partie les difficultés suivantes :

- Les structures rétroaréolaires, très mal rendues lorsque le sein est libre, peuvent être assez bien restituées,
- La planéité de la surface de la sonde impose celle de la surface du sein et évite les problèmes d'échos spéculaires,
- Les hautes fréquences offrent une meilleure résolution axiale et latérale, elles permettent une focalisation étroite du faisceau à la pénétration choisie,
- L'aplatissement du sein impose une profondeur de pénétration moindre.

Par ailleurs, certaines difficultés liées à l'utilisation de systèmes à bain d'eau apparaissent aussi au niveau de l'interprétation des images. La plupart des cliniciens de l'époque ne possédaient ni l'expertise technique (par manque implicite de pratique expérimentale), ni les connaissances anatomiques nécessaires. Celles-ci, curieusement pour le sein qui est un organe très accessible, se développèrent tardivement (durant les années 1980). Les cliniciens se trouvaient dans l'incapacité de distinguer une région adipeuse d'une lésion anormale ; or, pour résoudre cette problématique, une localisation fondée sur l'anatomie est une aide précieuse. A leur décharge, il est vrai, survenait un autre handicap : les performances technologiques de l'époque n'offraient qu'une imagerie de pauvre résolution et de mauvais contraste. Enfin, à ce tableau contrasté s'ajoutaient une quantité impressionnante d'images à analyser si l'on souhaitait balayer le sein par incréments de 1 mm.

A la fin des années 70, des industriels mirent au point des systèmes à focalisation dynamique temps-réel qui furent diffusés à grande échelle au cours des années 80, il devint alors très facile de placer la sonde directement sur le sein et de discriminer les masses solides et liquides (kystes).

A la même époque, les systèmes radiographiques furent également enrichis de détecteurs plus sensibles et la dose délivrée considérablement réduite. Ainsi, les mammographes de "faible contraste" des années 70 (le tube à rayon X utilisé était identique à celui de l'imagerie des os !...) permettaient un rendu acceptable des portions graisseuses inhabitées, mais très insuffisant pour les régions glandulaires. Cette performance limitée explique le nombre de faux négatifs déconcertants recensés pour lésions invasives de 30 à 40 mm diagnostiquées par la palpation et la cytoponction, mais difficiles à identifier sur les clichés : les cliniciens étaient décidément *patients* ...

La thermographie tenta sa chance mais fut bien vite abandonnée à la fin des années 70 en raison de trop nombreux faux négatifs.

Les années 80 sont marquées par un double progrès technique : l'amélioration de la mammographie sous sa forme actuelle et la vulgarisation de l'échographie.

L'exposeur automatique apparaît et la qualité des tubes à rayons X s'améliore. Le remplacement du

film sans écran des années 70 par le couple écran-film associe une grille mobile qui augmente le contraste des images, même dans les portions richement glandulaires. Parallèlement, le nombre de faux négatifs diminue notablement, ils restent essentiellement associées au carcinomes lobulaires (cf Annexe B.5) qui sont découverts par la palpation et la cytoponction [16]. Mais l'amélioration des images, l'identification des carcinomes infracliniques non palpables T0 devint plus fréquente et l'on voit apparaître, pour certaines lésions, une avancée de la mammographie sur l'examen clinique. De même, la palpation conjuguée à l'observation des clichés accroît le rendement de l'examen en faisant percevoir des petites lésions ignorées par l'examen clinique aveugle. Par ailleurs, des clichés en agrandissement direct s'adressent aux foyers de micro-calcifications isolés, qui en cas de malignité, correspondent généralement à un carcinome *in situ* intracanalair. Ces clichés agrandis permettent l'analyse morphologique et topographique des micro-calcifications. On observe déjà à cette époque, et ceci est toujours d'actualité, le paradoxe déroutant entre la bonne performance mammographique du dépistage des carcinomes *in situ* par les foyers de microcalcifications (à développement lent) et le manque de performance très fréquent dans la précocité du diagnostic des carcinomes stellaires invasifs. On constate ainsi une mauvaise performance dans le diagnostic des images stellaires non trouvées au stade centimétrique ou infra-clinique non palpable T0, mais reconnues avec 12 à 24 mois de retard à la taille de 20 à 25 mm, le plus souvent déjà palpables. Or, on sait aujourd'hui qu'une avance au diagnostic de 1 an avant l'âge de 50 ans (ou de 2 ans après l'âge de 50 ans) correspond à une réduction de 30% de la mortalité [152]. A l'inverse, pour une raison arithmétique, un retard au diagnostic de 1 an avant 50 ans (de 2 ans après 50 ans) correspond à une majoration non pas de 30 % mais de 50 % de la mortalité. Ces chiffres correspondent aux pertes de chances de détection des lésions invasives communes de progression moyenne [17].

L'échographie s'intègre alors progressivement dans le "trépied diagnostique" : palpation, mammographie, cytoponction, au point qu'elle devient un prolongement de la palpation. Les kystes sont particulièrement bien examinés, ils sont de moins en moins soumis à la cytoponction qui n'intéresse que les kystes tendus, douloureux ou suspects. Le carcinome kystique est très rare : 1 % des kystes suspects [18], [19]. L'échographie Doppler couleur trouve là sa meilleure indication en authentifiant l'épaississement tumoral et sa vascularisation. En analysant les textures hypoéchogènes, l'échographie concourt à authentifier les adénofibromes aux contours réguliers et de grand axe parallèle au plan cutané. Avec des sondes de hautes fréquences 7,5, 10 et 13 MHz, l'échographie parvint à diagnostiquer les petites lésions malignes de moins de 10 mm, parfois invisibles en mammographie. Ainsi, malgré la persistance de faux positifs et de faux négatifs, l'échographie participe à l'identification de lésions T0 (infracentimétriques) infracliniques (non détectables à l'examen clinique).

La typologie de l'échographie est la suivante :

- à l'inverse de la mammographie, la lésion tumorale échographique est moins bien observée dans la graisse, tandis qu'elle est mieux vue dans le parenchyme glandulaire,
- les lésions malignes observées en échographie sont essentiellement invasives, même lorsqu'elles sont de petite taille. En raison de la mauvaise perception des microcalcifications, l'échographie ne participe pratiquement pas au diagnostic des lésions malignes non invasives. La découverte d'un nodule échographique tissulaire au contact d'un foyer de microcalcifications est un argument laissant supposer un début d'invasion,
- durant les années 80, l'échographie fut un examen très opérateur-dépendant, au point qu'elle ne se prêtait pas à une double lecture : elle n'est actuellement toujours pas utilisée pour le dépistage de masse comme modalité de première intention,
- elle permet d'effectuer des ponctions cytologiques et des microbiopsies sous contrôle ultrasonore.

Les années 90 voient apparaître de nouvelles corrélations pour les microbiopsies qui précisent le grading des carcinomes intracanaux dépistés par les foyers de microcalcifications, la mise en place de dépistages de masse organisés, l'apparition d'exams d'IRM et TDM du sein, de microbiopsies stéréotaxiques et de la mammographie numérique.

Les dépistages de masse sont mis en place dès la fin des années 60 aux USA avec le HIP (Health Insurance Project, 1963), puis le BCDDP (Breast Cancer Detection Demonstration Project, 1993), les programmes canadien, anglais, écossais, et les 5 programmes suédois sont successivement lancés. Les programmes français sont organisés par la CNAM à partir de 1987.

Le dépistage vise à toucher le maximum de femmes, il consiste en une mammographie simplifiée

comprenant 1 ou 2 incidences (oblique + face) pour chaque sein. Wald a montré que l'adjonction d'une seconde incidence diminue le taux de reconvoation de 15% (spécificité améliorée) et augmente le taux de détection de 25% (sensibilité améliorée). Pour compenser le manque relatif de précision de la mammographie simplifiée de dépistage, une double lecture est préconisée avec éventuellement le recours d'un expert pour les cas divergents. Le test mammographique est répété tous les 1 à 2 ans. Lorsqu'il est positif, la patiente se voit proposer un test complet.

Selon les normes suédoises, un dépistage doit toucher plus de 60% des femmes, comporter un maximum de 5 % de rappels (constitués essentiellement de faux positifs), dépister un taux de carcinomes de 1,5/1000 et la proportion de cancers sans atteinte ganglionnaire doit dépasser 70% [20, 21] (cancers de bon pronostic).

Aujourd'hui, seule la mammographie a prouvé son efficacité en réduisant la mortalité par cancer du sein. Plusieurs essais randomisés ont confirmé une diminution de la mortalité par cancer du sein de 20 à 35% chez les femmes entre 50 et 69 ans, et de 15% chez les femmes de 40 à 49 ans [22, 23]. La mammographie contribue à la détection des cancers de bas grade et de meilleur pronostic ; une diminution de la morbidité du traitement du cancer du sein est également rapportée [24]. A ces éléments bénéfiques, s'ajoutent cependant quelques effets délétères, tels que le taux de rappels élevé (10%), le taux de faux positifs se traduisant par des biopsies inutiles (en France 65% des biopsies pratiquées sont inutiles, aux USA, elles avoisinent les 80%). Les faux positifs des biopsies sont évidemment source d'anxiété, d'inconfort, de douleur parfois. Ils augmentent les coûts et diminuent la compliance des femmes au dépistage. Aussi, d'autres méthodes de dépistage, telle l'IRM, ont été et sont en évaluation chez les femmes à haut risque et chez les femmes aux seins denses.

L'IRM est l'examen le plus sensible pour la détection du cancer du sein chez les patientes à risque familial en comparaison avec l'examen clinique, la mammographie et l'échographie [25, 28]. Cependant son accessibilité reste limitée et son coût élevé. Une injection de produit de contraste est nécessaire, il existe des contre-indications et les procédures interventionnelles nécessitent du temps et un matériel dédié.

L'échographie aujourd'hui.

Aujourd'hui, l'échographie est utilisée classiquement en complément de la mammographie en cas d'anomalies cliniques ou de lésions mammographiques, ou bien en première intention dans les cas particuliers (grossesse, allaitement, jeune âge). C'est un examen accessible, bien toléré, sans irradiation, peu coûteux, non limité par la densité du parenchyme mammaire et permettant de faire facilement des prélèvements percutanés.

Dans les seins denses, le taux de détection de cancers infracliniques et mammographiquement occultes est en moyenne de 0,34/1000 [30, 32]. Une étude montre que la fiabilité de l'échographie peut être améliorée par la connaissance des résultats mammographiques. Ainsi, l'association des deux modalités augmente les taux de détection respectifs de chaque modalité.

La sensibilité de l'échographie dans la détection des cancers invasifs varie de 93 à 97% versus 71 à 86% pour la mammographie. L'échographie est aussi plus performante dans la détection des cancers lobulaires infiltrants avec une sensibilité de 81 à 88% versus 34 à 64% pour la mammographie [33, 34]. Toutefois, jusqu'à ce jour, aucune étude n'a été faite pour mesurer l'impact de l'échographie sur la mortalité.

Les limites et inconvénients de l'échographie.

Les performances de l'échographie peuvent être limitées par le volume mammaire, la profondeur du sein et l'hétérogénéité du parenchyme. Parmi les études publiées sur l'échographie bilatérale de dépistage, en moyenne 3,1% (2 à 5%) des femmes subissent une biopsie. En moyenne, 6,6% des femmes se voient proposer un suivi à court terme (3 à 6 mois). Afin de diminuer le nombre de faux positifs, des critères stricts de réalisation et d'interprétation de l'examen sont en cours d'établissement. Le reproche le plus fréquemment adressé à l'échographie est son caractère opérateur-dépendant. Toutefois, Bosh et al. ont montré une très bonne corrélation entre 3 observateurs pour l'échographie en temps réel. La corrélation était même meilleure pour l'échographie que pour la mammographie [35]. De plus, nous pouvons observer qu'aucune technique (autre que l'échographie), ne permet une étude anatomique aussi précise. Or

le corpus mammæ, s'il est difficile à définir, est un organe facile d'accès pour toutes les investigations. C'est aussi un organe bien systématisé, formé de 15 à 20 lobes harmonieusement distribués autour du mamelon suivant une distribution horaire (une terminologie horaire est utilisée par les radiologues pour préciser une localisation : par exemple G6 signifie présence d'une lésion dans le sein gauche à 6 heures). C'est pourquoi, une telle structuration anatomique devrait guider l'examen d'imagerie et en particulier échographique pour :

- comprendre l'anatomie lobulaire,
- analyser les modifications anatomiques des lobules et des canaux,
- détecter une lésion à un stade précoce,
- standardiser l'examen du sein afin de le rendre indépendant du radiologue et interprétable par tous.

La technique d'échographie radiaire introduite par les Drs M. Teboul [36, 37] et D. Amy [38] permet de réaliser une imagerie ductale (de l'arborescence galactophorique) conforme à la distribution anatomique des entités fonctionnelles (unité terminale ductolobulaire, constituants canaux et lobulaires, lobes) et aux modes de développement des pathologies mammaires que l'on sait être à 87% d'origine épithéliale.

La technique radiaire

Le principe de cette technique est de retrouver les éléments anatomiques constituant la glande mammaire. Pour effectuer l'examen de chaque lobe, il est préférable d'utiliser une sonde (la plus longue possible), équipée d'une **poche à eau** bien adaptée. Le mouvement rotatif de la sonde est complété par un mouvement de translation le long de l'axe du lobe car, souvent, (notamment au niveau des quadrants supéro-externes) ses dimensions sont supérieures à celles de la sonde. La sonde est positionnée perpendiculairement sur la peau, de petits mouvements obliques latéraux complémentaires permettent d'apprécier l'épaisseur du lobe et de suivre les canaux. L'examen est achevé lorsque tous les lobes et les canaux ont été visualisés.

L'association d'une sonde linéaire haute-fréquence longue, d'une poche à eau et de la technique radiaire s'avère être un excellent compromis pour l'imagerie du sein. Contrairement à l'imagerie échographique conventionnelle, le sein ne doit pas être comprimé afin de révéler au mieux ses structures. La patiente peut être en position debout ou assise, ses mains sur les hanches pour l'examen de la partie supérieure du sein, sur la tête pour sa partie inférieure. En cas d'anomalie, une cartographie précise en position opératoire, le bras à 90°, est réalisée en fin d'examen. A ce jour, aucune autre technique ne permet de visualiser avec une parfaite innocuité et aussi précisément l'anatomie du sein, ses variations physiologiques et la détection du cancer à un stade précoce (millimétrique). En effet, la possibilité de voir directement les axes canaux et les structures lobulaires modifie radicalement la capacité de détection de cancers millimétriques. La raison est simple : s'il n'est pas possible de localiser avec précision la région anatomique où se situe la zone d'intérêt (la lésion), il est très difficile, pour ne pas dire impossible, de différencier le tissu adipeux d'un petit cancer.

L'échographie ductale permet d'analyser les structures anatomiques sans confusion. Avec les nouvelles machines numériques, la formation de l'échographiste, auparavant longue et difficile, devient plus rapide et plus évidente.

Enfin, l'échographie est encore qualifiée par certains d'examen "long" : cette appréciation de durée peut être pondérée par le fait qu'un prélèvement percutané peut être réalisé immédiatement sans avoir à reprogrammer de rendez-vous, réinstaller la patiente, retrouver la lésion etc..., sans compter l'avantage d'obtenir un diagnostic instantané.

En conclusion, il semble aujourd'hui improbable que l'échographie remplace la mammographie dans la détection des carcinomes *in situ*, ceux-ci se manifestent souvent par des microcalcifications. Cependant, les développements récents des technologies ultrasonores permettent une meilleure caractérisation tissulaire et une meilleure visualisation, entre autres, des microcalcifications. Parmi ces développements, nous pouvons citer l'imagerie harmonique, l'utilisation d'agents de contraste, la détection assistée par ordinateur pour ce qui concerne le diagnostic qualitatif. Une autre opportunité offerte est l'imagerie **quantitative** réalisant la cartographie de paramètres acoustiques (célérité, atténuation, élasticité, compressibilité, impédance, densité), ouvrant la voie à une caractérisation tissulaire objective potentiellement assistée par ordinateur. Ainsi, un module d'élastographie a été commercialisé très récemment (2002) par la compagnie HITACHI. Il utilise la compression quasi-statique des tissus exercée par le radiologue à travers

la sonde ultrasonore, une procédure numérique mesure ensuite le coefficient de compression localement perçu pour en déduire l'élasticité relative des tissus. Cette élasticité relative est mesurée par rapport à celle de la graisse (ou des tissus adipeux environnants) ; elle est donc encore qualitative. Un autre principe fondé sur le suivi temporel d'une onde de cisaillement générée par une focalisation dynamique d'ondes de compression, dont le point de focalisation mobile évolue à une vitesse "supersonique" (par rapport à la vitesse des ondes de cisaillement) est en phase d'industrialisation (brevet Laboratoire Ondes et Acoustique, M. Fink). Une troisième approche est bien sûr associée aux méthodes tomographiques qui sont au cœur de mes préoccupations depuis une quinzaine d'années.

Enfin une immense perspective est associée aux **ultrasons thérapeutiques**. Nous pouvons distinguer 2 modes opératoires distincts. Le premier génère au sein des tissus, des ultrasons focalisés de haute intensité (High Intensity Focused Ultrasounds, HIFU) capables d'induire une nécrose par coagulation. Les tumeurs brûlées sont ensuite naturellement éliminées par le corps (phagocytose).

Le second mode opératoire utilise une fonction détournée des agents de contraste ultrasonores afin de délivrer localement sur les cibles visées (tumeurs) des drogues anti-cancéreuses ou d'autres complexes génétiques (thérapie génique). Les ultrasons agissent ici activement pour faire éclater les micro-bulles chargées du principe thérapeutique. Ces bulles peuvent être fonctionnalisées au préalable afin de permettre un ciblage spécifique (ligand chimique, anticorps) de certaines cellules exprimant par exemple un récepteur marquant du cancer du sein.

Ainsi, afin de bénéficier de tout l'intérêt des ultrasons (innocuité, faible coût, transport aisé) tant au plan diagnostique (visualisation de l'épithélium, de l'anatomie, imageries qualitative et quantitative)) que thérapeutique (agents de contraste et délivrance contrôlée de drogue, HIFU), il nous est apparu opportun de développer un scanner à ultrasons. Ce système exploite une antenne conformée à la glande mammaire capable d'effectuer une acquisition tomographique en un temps court (moins de 1 seconde par coupe) et capable de proposer un diagnostic pertinent (stade précoce, imagerie 3D, résolution 0,5 mm), éventuellement spécifique (imagerie moléculaire harmonique), et capable également de proposer une action thérapeutique ciblée (focalisation acoustique sur bulles adhérentes).

C'est l'objectif visé par le prototype en cours de développement, le projet ANAÏS : *ANA*tomical *I*maging and *I*nterventional *S*ystem.

4 Tomographie ultrasonore des tissus mous

4.1 Introduction

La recherche d'une information très large bande est devenue l'objectif commun des groupes de recherche en imagerie ultrasonore notamment en génie biomédical. Elle constitue une condition nécessaire, *i.d.* un gage de qualité en termes de contraste et de résolution spatiale qui sont les critères prépondérants d'un point de vue diagnostique. Le développement de méthodes quantitatives de reconstruction est un second objectif -l'objectif ultime- qui permet une plus grande spécificité et confère au système une aptitude à la caractérisation tissulaire plus fine car fondée sur une analyse multidimensionnelle. Le pouvoir discriminant est renforcé par le caractère objectif des données reconstruites permettant l'évaluation d'heuristiques automatiquement générées (aide au diagnostic). Par voie de conséquence, un principe essentiel doit être vérifié lors de l'élaboration d'une méthode efficace de reconstruction, celui du respect de la nature de l'onde qui réalise l'encodage et le transport de l'information. L'utilisation d'un modèle inapproprié au développement spatio-temporel de l'onde auscultatrice entraîne une perte de cohérence des données. Celle-ci réduit la couverture spectrale, notamment en hautes fréquences, de l'objet reconstruit en raison des sommations destructives induites par les aléas de phase. Or les critères de qualité d'une image convergent vers une couverture et une dynamique spectrales maximales. Toutefois, ce bruit, dont l'amplitude croît avec la distance du modèle à la réalité, peut facilement être réduit si l'on respecte la réalité physique sous-jacente, en particulier la forme spatiale et temporelle des ondes transmises et rétrodiffusées *i.d.* si l'on respecte les conditions de travail en champ proche.

Les approches d'imagerie qui parviennent à intégrer ces caractéristiques physiques dans leur formalisme sont peu nombreuses. Nous pouvons rendre hommage à l'oeuvre pionnière de Norton [58, 59] qui établit les fondements du travail en champ proche à partir d'ondes sphériques émises par un transducteur ponctuel large bande mobile sur une couronne circulaire. Il a montré que les projections acquises résultaient d'intégrations surfaciques du paramètre de réflectivité sur les fronts d'ondes sphériques. Toutefois, l'hypothèse fondamentale de la procédure de reconstruction imposait une décomposition de l'objet en harmoniques circulaires, et nécessitait l'utilisation de la transformée de Hankel pour l'inversion des données. Celle-ci est reconnue pour être numériquement instable, et en pratique, des hypothèses simplificatrices sont généralement adjointes afin d'en utiliser une forme asymptotique équivalente. La seconde limitation de ce travail précurseur réside dans la configuration opératoire restreinte uniquement aux mesures en réflexion, l'émetteur et le récepteur étant confondus.

D'autres travaux en diffraction virent le jour, les méthodes de reconstruction opéraient soit sur des données harmoniques, [39–42] soit encore, dans le but d'accroître le pouvoir de résolution, à partir de mesures multi-spectrales [43]. Cependant, ces solutions linéaires et non-linéaires au problème inverse présentent le handicap majeur de nécessiter une grande quantité de ressources informatiques. Elles sont critiques dans le cas spécifique de l'imagerie quantitative pour laquelle de nombreuses composantes harmoniques sont requises pour atteindre une qualité d'image comparable à celle des systèmes de diagnostic actuels. Dans l'espace dual, plusieurs chercheurs [44–46] ont mis en oeuvre des approches directes en diffraction en élaborant des algorithmes temporels qui passent outre à la plupart des limitations des méthodes spectrales. Ces méthodes furent conçues dans le but de produire des images quantitatives à partir de mesures en diffraction bi- ou multistatiques en s'efforçant de travailler en champ proche. Mais les hypothèses implicites de décomposition en ondes planes constituaient le plus souvent un "ingrédient" de base en totale incohérence avec les moyens d'imagerie mis en oeuvre. Depuis peu, des méthodes de reconstruction en domaine temporel, vouées à la tomographie thermoacoustique [47, 48], s'efforcent de reconstruire le coefficient d'absorption relative des tissus biologiques à partir de configurations de mesure cylindriques ou sphériques. Une condition de distance d'observation (plus grande que la longueur d'onde des signaux), autorise un développement simplificateur des formules et permet d'effectuer des rétroprojections ainsi que des sommations pondérées des données temporelles le long de surfaces sphériques ou cylindriques. De tels développements nécessitent l'inversion d'une transformée de Radon généralisée (circulaire) [49]. Toutefois, là encore, aucune configuration multistatique n'est considérée puisque, pour ces systèmes d'imagerie activés par micro-ondes, la chaîne ultrasonore fonctionne en mode "passif". Enfin, plusieurs chercheurs se sont très tôt investis dans un travail de reconstruction quantitatif des paramètres acoustiques et ont tenté de restituer leur distribution à partir de mesures en diffraction (atténuation et célérité [50], densité et compressibilité [51, 60, 63], impédance et célérité [52, 53, 56]).

En suivant l'évolution de la pensée scientifique de notre équipe au long de ces quinze dernières années,

je reformule (approche temporelle unificatrice) le problème d'imagerie par ondes planes tel qu'il existait dans les années 90 et les évolutions que nous y avons apportées (déconvolution des senseurs, tomographie redondante). Je développerai ensuite ma contribution principale qui consiste à étendre, aux conditions de champ proche (utilisation d'ondes sphériques) et pour des signaux large-bande, l'analyse des systèmes travaillant en diffraction. Cette étude met en perspective l'analyse fondée sur la décomposition en ondes elliptiques. Celle-ci nous permet de séparer, au sein des effets de diffraction, les contributions respectives des distributions de chacun des paramètres constitutifs des tissus. A partir de cette analyse, dans une condition opératoire d'une distance du point de mesure au voxel considéré plus grande que la longueur d'onde, j'ai élaboré un schéma de reconstruction bidimensionnelle qui fournit un estimé de chacune des distributions de compressibilité, d'impédance et de célérité. Le milieu virtuel de simulation considéré est idéalisé au sens où il est supposé être faiblement hétérogène. La procédure de reconstruction développée est fondée sur une extension en champ proche de la transformée de Radon, il s'agit d'une solution du problème inverse linéarisé qui exploite avantageusement un algorithme de Transformée de Fourier Rapide (TFR). Par ailleurs, des développements complémentaires permettent d'assouplir les contraintes expérimentales (taille et contraste des hétérogénéités) imposées par l'approximation de Born. Nous tentons ainsi de réduire les distorsions géométriques liées à l'hypothèse de vitesse de propagation constante et envisageons une tomographie d'absorption prenant en compte les effets de diffraction.

Cette partie rappelle en premier lieu la modélisation acoustique - le problème direct - qui permet de prédire le champ diffracté susceptible d'être mesuré tout autour de l'organe (tissus mous) à imager.

Les différentes formulations du problème direct mettent en évidence la possibilité d'une séparation des paramètres mécaniques que sont la compressibilité, l'impédance et la célérité du son en vue de leur reconstruction - le problème inverse -. A cette fin, nous utilisons le théorème coupe-projection car il conduit à des algorithmes performants et économiques (besoins informatiques) qui n'exigent pratiquement aucune connaissance *a priori*. Des simulations numériques académiques et plus réalistes (fantôme anatomique 2D d'un sein pathologique) illustrent les performances des procédures de reconstruction. Nous soulignons les limitations actuelles en simulation relatives aux contraintes informatiques qui nous obligent à travailler en 2D. Afin d'offrir un élément de comparaison avec la technique d'imagerie courante du sein qu'est l'échographie, et dont la tomographie est un prolongement naturel (cf échographie "compound"), les fantômes anatomiques prennent en considération le contexte opératoire (patient en décubitus dorsal ou ventral). Des comparaisons échographiques et tomographiques sont proposées.

4.2 Modélisation de la propagation acoustique dans les tissus mous

La qualité et la fidélité d'une reconstruction paramétrique, l'image, représentative d'une réalité physique, l'objet, dépendent fondamentalement du modèle physique qui décrit l'interaction onde-matière, puis de l'adéquation de la technique de reconstruction fondée sur ce modèle, des spécificités du protocole d'examen (transmission, réflexion, diffraction), et enfin de la qualité de la mesure (balayages spatial et fréquentiel, fréquence d'échantillonnage, rapport signal à bruits de mesure et de quantification etc...).

D'une manière très générale, l'examen d'un milieu par une onde ultrasonore a pour finalité la production d'informations décrivant ses structures internes. Un premier ensemble de mesures, telles que le temp de vol (Time Of Flight, TOF) ou l'atténuation, décrit certaines propriétés "intrinsèques" du milieu dont la perception est "intégrée" le long du chemin acoustique séparant l'émetteur du récepteur. Ces informations sont des moyennes réalisées sur des supports d'étendues variables. De ce fait elles présentent un caractère "basse fréquence" et permettent généralement d'apprécier la valeur "vraie" (absolue) des paramètres physiques (par exemple la célérité, la viscosité...) dont elles sont la représentation. Un second ensemble de mesures effectuées en diffraction, typiquement les amplitudes et les dates associées à une séquence d'échos, fournit une information dont le contenu spectral généralement plus riche en hautes fréquences. En effet, ces séquences résultent de l'interaction des ondes avec les gradients des distributions des paramètres acoustiques (interfaces, diffuseurs, gradients spatiaux...), elles fournissent une imagerie de haute résolution adaptée à la restitution des détails. Afin de prendre en considération les avantages respectifs des 2 types d'information, à savoir l'information quantitative et la haute résolution, nous nous efforçons de formuler les problèmes direct et inverse d'imagerie en diffraction des tissus mous. Ceux-ci peuvent être décrits d'un point de vue thermodynamique par leurs distributions de

- densité ρ et de compressibilité χ : formulation de Morse,
- densité ρ et de célérité c : formulation de Chernov,
- impédance z et de célérité c : formulation de Lefebvre.

Bien entendu, ces informations sont équivalentes si, au premier ordre, nous écrivons :

$$z = \rho c \quad c = \frac{1}{\sqrt{\rho\chi}} \quad (1)$$

Dans le paragraphe suivant, nous nous attacherons à décrire chacune de ces formulations afin de donner les fondements, dans un premier temps, de la tomographie à ondes planes, puis dans un second temps, de la tomographie à ondes cylindriques et sphériques. L'intérêt de chaque formulation est de permettre des reconstructions biunivoques qui, pour un algorithme de reconstruction fixé, dépendent uniquement du protocole d'acquisition.

Les formulations acoustiques

Aujourd'hui, la pression est la grandeur acoustique de travail de la grande majorité des instruments d'imagerie car les transducteurs **piezo**électriques (essentiellement **piezo**-composites) sont de fonctionnement simple, de robustesse aux chocs acceptable, de rendement satisfaisant et de bonne sensibilité. Le champ de pression acoustique est gouverné par l'équation d'onde :

$$-\chi \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho} \nabla P \right) = 0. \quad (2)$$

Si ρ_0 et χ_0 sont les caractéristiques acoustiques du milieu hôte de référence environnant (le gel de couplage échographique, l'eau d'un réservoir d'immersion) alors, en introduisant les fluctuations relatives de compressibilité $\mu_\chi = \frac{\chi - \chi_0}{\chi_0}$ et de densité $\gamma_\rho = \frac{\rho - \rho_0}{\rho_0}$, l'équation de propagation s'écrit :

$$-\mu_\chi \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla \cdot \left(\frac{1}{\chi_0 \rho_0} (-\gamma_\rho + 1) \nabla P \right) = \frac{\partial^2 P}{\partial t^2}, \quad (3)$$

soit encore :

$$\boxed{-\frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla^2 P = \frac{\mu_\chi}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla \cdot (\gamma_\rho \nabla P).} \quad (4)$$

Le champ de pression selon Morse

La formulation de Morse [73] est couramment utilisée en imagerie ultrasonore [60], [51], [75]- [78]. Celle donnée par Chernov [74] en termes de fluctuations de densité et de célérité est plus particulièrement utilisée en géophysique et plus généralement en propagation d'onde en milieux aléatoires. Repartant de l'équation (2),

$$-\rho\chi \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \rho\nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho} \nabla P \right) = 0, \quad (5)$$

$$-\frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \Delta P + \rho \left(-\frac{\nabla\rho}{\rho^2} \right) \nabla P = 0. \quad (6)$$

En introduisant les constantes acoustiques de référence :

$$\begin{aligned} -\frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \Delta P &= -\left(\frac{1}{c_0^2} - \frac{1}{c^2} \right) \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \left(\frac{\nabla\rho}{\rho} \right) \nabla P, \\ &= -\frac{1}{c_0^2} \left(\frac{c^2 - c_0^2}{c^2} \right) \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla (\text{Log } \rho) \nabla P, \\ &= -\frac{1}{c_0^2} 2\alpha \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla\eta \nabla P, \end{aligned} \quad (7)$$

où $\eta = \text{Log } \frac{\rho}{\rho_0}$, et $\alpha = \frac{1}{2} \frac{c^2 - c_0^2}{c^2}$, d'où l'expression du champ d'onde :

$$\boxed{-\frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \Delta P = -\frac{2\alpha}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla \eta \nabla P} \quad (8)$$

Le champ de pression selon Chernov

La formulation proposée par Lefebvre [55,56] consiste en l'extension tridimensionnelle de l'impédiographie ultrasonore :

$$-\frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \Delta P = -\frac{2\alpha}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla \text{Log} \left(\frac{\rho}{\rho_0} \right) \nabla P \quad (9)$$

or

$$\begin{aligned} \nabla \text{Log} \left(\frac{\rho}{\rho_0} \right) &= \nabla \text{Log} \left(\frac{\rho c}{\rho_0 c_0} \right) - \nabla \text{Log} \left(\frac{c}{c_0} \right) \\ &= \nabla \text{Log} \left(\frac{z}{z_0} \right) + \frac{1}{2} \nabla \text{Log} (1 - 2\alpha) \end{aligned} \quad (10)$$

d'où

$$-\frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \Delta P = -\frac{2\alpha}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \left(\nabla \text{Log} \frac{z}{z_0} + \frac{1}{2} \nabla \text{Log} (1 - 2\alpha) \right) \nabla P \quad (11)$$

Compte tenu du fait que les tissus biologiques sont faiblement hétérogènes ($\alpha \sim \xi \sim 10^{-2}$), où $\xi = \text{Log}(z/z_0)$ représente les variations logarithmiques d'impédance $z = \rho c$, nous obtenons, au premier ordre en α , une formulation en impédance-vitesse de l'équation de propagation [56] :

$$\boxed{-\frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \Delta P = -\frac{2\alpha}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} - \nabla \alpha \cdot \nabla P + \nabla \xi \cdot \nabla P.} \quad (12)$$

Le champ de pression selon Lefebvre

Nous expliciterons au paragraphe suivant les spécificités des différentes formulations, notamment leur aptitude à séparer les contributions respectives des paramètres acoustiques. Pour chacune d'elles, nous résolvons le problème inverse qui consiste, à partir du champ diffusé, à restituer les valeurs des paramètres pour en établir leur cartographie. Afin d'adopter une démarche unifiée nous réécrivons les modèles acoustiques en distinguant les termes sources selon la forme générale :

$$-\frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \Delta P = \mathcal{S}_{\mathcal{I}}(P) \quad (13)$$

avec $\mathcal{I} \in \{M : \text{Morse}, C : \text{Chernov}, L : \text{Lefebvre}\}$:

$$\boxed{-\frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \Delta P = \mathcal{S}_{\mathcal{I}}(P) = \begin{cases} \mathcal{S}_M(P) = \frac{\mu_x}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla \cdot (\gamma_\rho \nabla P) \\ \mathcal{S}_C(P) = -\frac{2\alpha}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla \eta \nabla P \\ \mathcal{S}_L(P) = -\frac{2\alpha}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} - \nabla \alpha \cdot \nabla P + \nabla \xi \cdot \nabla P. \end{cases}} \quad (14)$$

5 Imagerie acoustique par ondes planes

5.1 Le problème direct : approche fréquentielle

Position du problème.

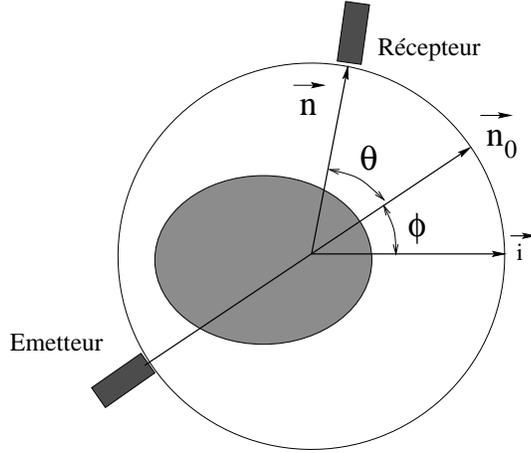


FIG. 6 – Géométrie d'acquisition par ondes planes en configuration bi-statique.

Nous excitons le milieu à l'aide d'une onde plane progressive de pulsation ω et de vecteur directeur unitaire \mathbf{n}_0 de nombre d'onde $k = \frac{\omega}{c_0}$ dans le milieu homogène, nous posons $\mathbf{k}_0 = k \mathbf{n}_0$:

$$P_i(\mathbf{x}, t) = e^{-i(\omega t - k \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x})} = P_i(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0) e^{-i\omega t}. \quad (15)$$

Nous obtenons à partir de l'équation générale (13), l'équation de Helmholtz correspondante :

$$\begin{cases} (\nabla^2 + k^2) P = \mathcal{S}_T(P) \\ P_i = e^{ik \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x}} \\ P_d = P - P_i \\ \text{Condition de Sommerfeld pour le champ diffracté } P_d. \end{cases} \quad (16)$$

et le problème équivalent sous forme intégrale :

$$P(\mathbf{r}, \omega) = P_i(\mathbf{r}, \omega) + \int_{\mathbb{R}^3} G(\mathbf{r}, \mathbf{x}', \omega) \mathcal{S}(P) d\mathbf{x}' \quad (17)$$

où l'on note que P_i est solution de l'équation précédente sans terme source.

Calcul des termes sources

Sous excitation harmonique, en omettant dans les expressions la dépendance temporelle qui reste inchangée et dans l'hypothèse de faible contraste (tissus mous), nous calculons chaque terme source en assimilant le champ total par le champ incident, conformément à l'approximation de Born. Par exemple, pour le terme source de la relation de Morse :

$$\begin{aligned} \mathcal{S}_M(P_i)(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0) &= -\mu_\chi k^2 e^{ik \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x}} + \nabla \cdot (\gamma_\rho ik \mathbf{n}_0 e^{ik \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x}}) \\ &= -\mu_\chi k^2 e^{ik \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x}} + \gamma_\rho \nabla \cdot (ik \mathbf{n}_0 e^{ik \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x}}) + ik \mathbf{n}_0 e^{ik \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x}} \nabla(\gamma_\rho) \\ &= -k^2 e^{ik \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x}} \left[\mu_\chi(\mathbf{x}) + \gamma_\rho(\mathbf{x}) - \frac{i}{k} \mathbf{n}_0 \nabla(\gamma_\rho(\mathbf{x})) \right] \\ &= -k^2 P_i \mathcal{S}_M^\dagger(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0). \end{aligned} \quad (18)$$

où

$$\mathcal{S}_M^\dagger(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0) = \left[\mu_\chi(\mathbf{x}) + \gamma_\rho(\mathbf{x}) + \frac{i}{k} \mathbf{n}_0 \cdot \nabla(\gamma_\rho(\mathbf{x})) \right]. \quad (19)$$

Suivant la même approche, nous précisons l'expression du comportement harmonique de chaque source. Nous les rassemblons dans le système suivant :

$$\boxed{\begin{aligned} \mathcal{S}_I(P_i)(\mathbf{x}) &= -k^2 e^{ik \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x}} \mathcal{S}_I^\dagger(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0) \quad \mathcal{I} \in \{M, C, L, \} \\ \mathcal{S}_M^\dagger(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0) &= \left[\mu_\chi(\mathbf{x}) + \gamma_\rho(\mathbf{x}) - \frac{i}{k} \mathbf{n}_0 \cdot \nabla(\gamma_\rho(\mathbf{x})) \right] \\ \mathcal{S}_C^\dagger(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0) &= - \left[2\alpha(\mathbf{x}) + i \frac{\nabla \eta(\mathbf{x})}{k} \cdot \mathbf{n}_0 \right] \\ \mathcal{S}_L^\dagger(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0) &= -2\alpha(\mathbf{x}) + i \frac{\mathbf{n}_0}{k} \cdot [\nabla \alpha(\mathbf{x}) - \nabla \xi(\mathbf{x})] \end{aligned}} \quad (20)$$

Calcul de la fonction de Green

La fonction de Green, G , est définie par :

$$G(\mathbf{x}, \mathbf{x}', \omega) = -\frac{e^{ik|\mathbf{x}-\mathbf{x}'|}}{4\pi|\mathbf{x}-\mathbf{x}'|}. \quad (21)$$

Afin de simplifier les calculs, l'hypothèse de travail en champ lointain est généralement adoptée. Ce qui se traduit par $|\mathbf{x}'| \ll |\mathbf{x}|$, $\forall \mathbf{x}' \in \mathcal{D}$, \mathcal{D} est le support de l'objet, *i.e.* le support des paramètres acoustiques et $|\mathbf{x}' - \mathbf{x}| \simeq |\mathbf{x}| - \mathbf{n} \cdot \mathbf{x}'$ où $\mathbf{n} = \frac{\mathbf{x}}{|\mathbf{x}|}$ est le vecteur directeur dans la direction d'observation fixée par le récepteur. Ainsi,

$$G_\infty(\mathbf{x}, \mathbf{x}', \omega) = -\frac{e^{ik|\mathbf{x}|}}{4\pi|\mathbf{x}|} e^{ik\mathbf{n} \cdot \mathbf{x}'}. \quad (22)$$

Solution du problème direct

La seconde hypothèse de travail consiste à supposer que le champ diffracté à l'intérieur de l'objet est égal au champ incident afin de calculer le champ asymptotique (à grande distance) $P_{d,\infty}$ diffusé à l'ordre 1, dans le cadre de l'approximation de Born (1^{er} itéré de l'équation intégrale) :

$$P_{d,\infty}(\mathbf{r}, \mathbf{k}_0) = \left(-\frac{e^{ik|\mathbf{r}|}}{4\pi|\mathbf{r}|} \right) \int_{\mathbb{R}^3} e^{ik\mathbf{n} \cdot \mathbf{x}'} \mathcal{S}(e^{ik\mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x}'}) d\mathbf{x}' \quad (23)$$

Or d'après l'expression générale des termes sources en régime harmonique (20) nous écrivons :

$$\begin{aligned} P_{d,\infty}(\mathbf{r}, \mathbf{k}_0) &= \frac{e^{ik|\mathbf{r}|}}{4\pi|\mathbf{r}|} \int_{\mathbb{R}^3} k^2 \mathcal{S}^\dagger(\mathbf{x}', \mathbf{k}_0) e^{-ik(\mathbf{n}-\mathbf{n}_0) \cdot \mathbf{x}'} d\mathbf{x}' \\ P_{d,\infty}(\mathbf{r}, \mathbf{k}_0) &= \frac{e^{ik|\mathbf{r}|}}{4\pi|\mathbf{r}|} \frac{K^2}{4 \sin^2\left(\frac{\theta}{2}\right)} \int_{\mathbb{R}^3} \mathcal{S}^\dagger(\mathbf{x}', \mathbf{k}_0) e^{-i\mathbf{K} \cdot \mathbf{x}'} d\mathbf{x}' \end{aligned} \quad (24)$$

Soit, en résumé :

$$\begin{aligned}
P_{d,\infty}(\mathbf{r}, \mathbf{k}_0) &= \frac{e^{ik|\mathbf{r}|}}{4\pi|\mathbf{r}|} h(\mathbf{n}_0, \mathbf{n}, \omega) \\
h(\mathbf{n}_0, \mathbf{n}, \omega) &= \int_{\mathbb{R}^3} k^2 \mathcal{S}^\dagger(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0) e^{-i\mathbf{K}\cdot\mathbf{x}} d\mathbf{x} \\
\mathbf{K} &= k(\mathbf{n} - \mathbf{n}_0)
\end{aligned} \tag{25}$$

h est la transformée de Fourier spatiale de la fonction objet "composite" $\mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0)$. Celle-ci est construite sur la base des fluctuations (fonctions de contraste) des paramètres acoustiques caractérisant le milieu sous une excitation (ω, \mathbf{n}_0) fixée. La présence du terme k^2 résulte de l'action des opérateurs différentiels d'ordre 2 agissant sur les termes sources (cf. relations (14)). h est donc la *fonction de transfert* asymptotique du milieu pour une direction d'incidence \mathbf{n}_0 et une direction d'observation \mathbf{n} .

Ce résultat est équivalent à celui obtenu par Norton [60] en utilisant un transducteur plan d'étendue illimitée dont la directivité infiniment résolvente isole, en champ lointain, l'onde plane harmonique à quantifier.

Soit à considérer maintenant dans le système cartésien de référence, une nouvelle paramétrisation (ϕ, θ) (cf figure 6) telle que $\phi = (\mathbf{i}, \mathbf{n}_0)$ est l'angle d'incidence et $\theta = (\mathbf{n}_0, \mathbf{n})$ est l'angle de diffraction supposé *a priori* non nul. ϕ et θ sont tous deux compris dans l'intervalle $[0, 2\pi]$. La fonction de transfert s'exprime simplement :

$$h(\phi, \theta, \omega) = \hat{O}_\theta(\mathbf{K})|_{\mathbf{K}=K\xi} \tag{26}$$

où $K = 2k \sin\left(\frac{\theta}{2}\right)$ et ξ est le vecteur unitaire faisant un angle de $\psi = \phi + \frac{\theta}{2} + \frac{\pi}{2}$ (c'est l'angle du vecteur $\mathbf{K} = k(\mathbf{n} - \mathbf{n}_0)$, (cf figure 8) avec le vecteur \mathbf{i}). Ainsi, sous forme synthétique, le champ diffracté par l'objet sous sollicitation harmonique plane s'écrit :

$$h(\phi, \theta, \omega) = \hat{O}_\theta(\mathbf{K})|_{\mathbf{K}=2k \sin(\frac{\theta}{2})\xi}, \tag{27}$$

avec

$$\hat{O}_\theta(\mathbf{K}) = \left(\frac{|\mathbf{K}|}{2 \sin\left(\frac{\theta}{2}\right)} \right)^2 \int_{\mathbb{R}^3} \mathcal{S}^\dagger(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0) e^{-i\mathbf{K}\cdot\mathbf{x}} d\mathbf{x}|_{\mathbf{K}=k(\mathbf{n}-\mathbf{n}_0)}. \tag{28}$$

$$\tag{29}$$

Soit encore :

$$O_\theta(\mathbf{x}) = -\frac{1}{(2 \sin\left(\frac{\theta}{2}\right))^2} \nabla^2 \mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0). \tag{30}$$

En résumé, nous nous intéressons à reconstruire un objet composite, dont la nature est fonction de l'angle de diffraction (configuration émetteur-récepteur), conduisant sous excitation harmonique aux mesures du champ diffracté :

$$\begin{aligned}
P_{d,\infty}(\mathbf{r}, \mathbf{k}_0) &= \frac{e^{ik|\mathbf{r}|}}{4\pi|\mathbf{r}|} h(\mathbf{n}_0, \mathbf{n}, \omega) \\
h(\phi, \theta, \omega) &= \hat{O}_\theta(\mathbf{K})|_{\mathbf{K}=k(\mathbf{n}-\mathbf{n}_0)=2k \sin(\frac{\theta}{2})\xi} \\
h(\phi, 0, \omega) &= \int_{\mathbb{R}^3} k^2 \mathcal{S}^\dagger(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0) d\mathbf{x} = \hat{O}_0(\mathbf{0}) \\
O_\theta(\mathbf{x}) &= -\frac{\nabla^2 \mathcal{S}^\dagger(\mathbf{x}, \mathbf{k}_0)}{(2 \sin\left(\frac{\theta}{2}\right))^2} \quad \text{pour } \theta \neq 0
\end{aligned} \tag{31}$$

Remarque 1 : La fonction de Green n'est en pratique pas considérée par la procédure de reconstruction numérique car la distance $|\mathbf{x}|$ est constante durant tout le balayage. La mesure de $P_{d,\infty}$ donne donc directement accès à la fonction h (à un gain multiplicatif près).

Remarque 2 : En pratique, nous choisissons de ne reconstruire qu'une version filtrée de l'objet, celle qui est décrite par les mesures, *i.e.* le laplacien des entités physiques et non les grandeurs physiques elles-même. La raison principale est qu'en pratique, la bande passante limitée des transducteurs induit un filtrage passe-bande de l'objet à reconstruire. En particulier les composantes basses-fréquences sont absentes. Chercher à inverser brutalement l'opérateur laplacien (par exemple en multipliant par $1/|\mathbf{K}|^2$ introduit un risque important d'instabilités numériques.

Remarque 3 : Effectuer des mesures en diffraction (incidence \mathbf{n}_0 , observation \mathbf{n}) équivaut formellement à effectuer des mesures en *réflexion* dans la direction d'incidence équivalente $\psi = \phi + \frac{\theta}{2} + \frac{\pi}{2}$ en considérant une fréquence équivalente $|K| = 2k \sin(\frac{\theta}{2})$. On observe ainsi que :

1/ la *fréquence nulle* est atteinte pour des mesures en transmission, c'est-à-dire que seules les mesures en transmission donnent directement accès aux grandeurs "absolues" (vraies) des paramètres acoustiques.

2/ La *fréquence maximale*, c'est-à-dire le pouvoir de résolution, est obtenue pour des mesures en réflexion $|\mathbf{K}| = 2k$; les mesures en réflexion permettent d'obtenir une image de haute résolution (le "piqué" de l'image) dont la fréquence spatiale est deux fois la fréquence spatiale des transducteurs élémentaires.

Nous pouvons encore, pour chacune des formulations, expliciter le **spectre** du terme source qui définit la fonction de transfert du milieu : par exemple considérant l'expression due à Morse :

$$\widehat{\mathcal{S}}_M^\dagger(\mathbf{K}) = \int \left[\mu_\chi(\mathbf{x}) + \gamma_\rho(\mathbf{x}) - \frac{i}{k} \mathbf{n}_0 \cdot \nabla(\gamma_\rho(\mathbf{x})) \right] e^{-i \mathbf{K} \cdot \mathbf{x}} d\mathbf{x} \quad (32)$$

$$\begin{aligned} \widehat{\mathcal{S}}_M^\dagger(\mathbf{K}) &= \widehat{\mu}_\chi(\mathbf{K}) + \widehat{\gamma}_\rho(\mathbf{K}) - \frac{\mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{K}}{k} \widehat{\gamma}_\rho(\mathbf{K}) \\ &= \widehat{\mu}_\chi(\mathbf{K}) + \widehat{\gamma}_\rho(\mathbf{K})(\mathbf{n} \cdot \mathbf{n}_0). \end{aligned} \quad (33)$$

Pour les trois formulations nous obtenons :

$$\left\{ \begin{array}{l} \widehat{\mathcal{S}}_M^\dagger(\mathbf{K}) = \widehat{\mu}_\chi(\mathbf{K}) + \widehat{\gamma}_\rho(\mathbf{K})(\mathbf{n} \cdot \mathbf{n}_0) \\ \widehat{\mathcal{S}}_C^\dagger(\mathbf{K}) = -[2\widehat{\alpha}(\mathbf{K}) + (1 - \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{n}) \widehat{\eta}(\mathbf{K})] \\ \widehat{\mathcal{S}}_L^\dagger(\mathbf{K}) = -[(1 + \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{n}) \widehat{\alpha}(\mathbf{K}) + (1 - \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{n}) \widehat{\xi}(\mathbf{K})] \end{array} \right. \quad (34)$$

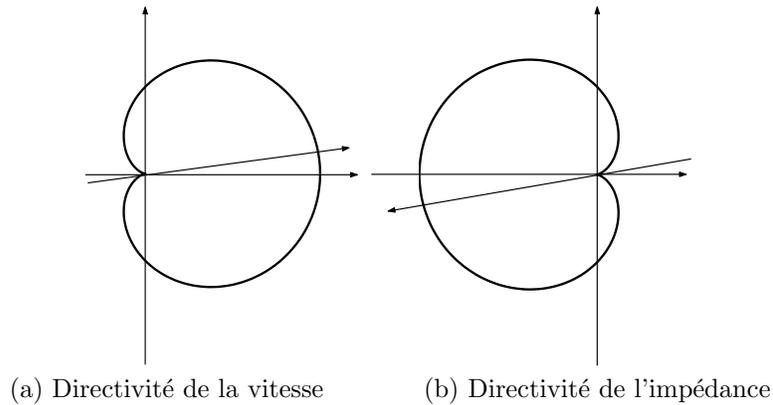


FIG. 7 – Diagrammes de directivité de α et ξ : les effets de célérité dominant en transmission a), les fluctuations d'impédance ont une contribution majeure sur la diffraction en réflexion b).

Nous observons ainsi que chacune des fonctions objets fait apparaître les spectres des paramètres acoustiques affectés respectivement de leur fonction de directivité. Celles-ci sont calculées globalement, indépendamment de la distribution locale du paramètre physique.

La formulation de Lefebvre a pour spécificité de faire apparaître deux paramètres présentant des fonctions de directivité opposées (Fig. 7) : l'impédance agit de manière prépondérante en réflexion, la célérité domine en transmission. L'objet composite reconstruit résulte de la sommation des contributions élémentaires intégrées sur toute la surface du plan d'onde, chacune d'elles étant pondérée par l'index **global** de directivité.

Remarque : lorsque

$\mathbf{n} \perp \mathbf{n}_0$: la formulation de Morse exprime le champ diffracté en fonction des seules fluctuations de compressibilité $\hat{\mu}_\chi$.

$\mathbf{n} = \mathbf{n}_0$ les mesures sont en transmission, les formulations de Chernov et de Lefebvre expriment le champ diffracté en fonction des fluctuations quadratiques de célérité $\hat{\alpha}$

$\mathbf{n} = -\mathbf{n}_0$ pour des mesures en réflexion la formulation de Lefebvre exprime le champ diffracté en fonction des fluctuations logarithmiques de l'impédance $\hat{\xi}$.

Conclusion : Le protocole d'acquisition, en fixant l'angle de diffraction (respectivement 0° , 90° , 180°) permet de mesurer un champ acoustique diffracté qui n'est fonction que des fluctuations d'un unique paramètre acoustique (respectivement l'impédance, la compressibilité, la célérité).

5.2 Le problème direct : approche temporelle

Nous réexprimons dans ce chapitre la formulation du problème direct en considérant l'évolution temporelle de l'interaction onde/tissu. Le développement de cette approche "duale" est d'un intérêt pédagogique qui servira de cadre méthodologique à la formulation du problème direct en champ proximal. Dans ce but, reconsidérons l'équation d'onde en fonction des coordonnées spatiales et temporelles :

$$\boxed{-\frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 P}{\partial t^2} + \nabla^2 P = \mathcal{S}(\mathbf{x}, t).} \quad (35)$$

équation d'onde en régime temporel

où $\mathcal{S}(\mathbf{x}, t)$ est l'une des trois sources secondaires (de Morse, Chernov ou Lefebvre). Cette équation, sous les conditions de Sommerfeld pour P_d , conduit à l'expression intégrale du champ diffracté mesuré à la position du récepteur. Nous supposons que le champ transmis P_i est une onde plane de largeur de bande infinie, traversant le point \mathbf{e} à la date $t = 0$ et mesurée à la position \mathbf{x} .

$$P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) = \delta\left(t - \frac{\mathbf{n}_0 \cdot (\mathbf{x} - \mathbf{e})}{c_0}\right). \quad (36)$$

Nous nous proposons pour cela de calculer pour chacune des sources l'expression du champ diffracté. Nous calculons au préalable les expressions différentielles du champ incident en définissant l'opérateur de différenciation du champ planaire, \mathcal{V}_∞ , qui apparaîtra naturellement au long des calculs :

$$\begin{aligned} \mathcal{V}_\infty(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= -\mathbf{n}_0 \frac{\delta'(t)}{c_0} \\ \nabla P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= -\frac{\mathbf{n}_0}{c_0} \delta'\left(t - \frac{\mathbf{n}_0 \cdot (\mathbf{x} - \mathbf{e})}{c_0}\right) = \mathcal{V}_\infty *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) \\ \nabla^2 P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \frac{1}{c_0^2} \delta''\left(t - \frac{\mathbf{n}_0 \cdot (\mathbf{x} - \mathbf{e})}{c_0}\right) = \mathcal{V}_\infty *_t \mathcal{V}_\infty *_t P_i = \mathcal{V}_\infty^{*2} *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) \end{aligned} \quad (37)$$

Ainsi, nous observons dans un premier temps qu'un opérateur de type gradient, appliqué au champ planaire sous l'hypothèse de célérité constante du son, peut s'écrire sous la forme d'une convolution temporelle. Nous explicitons les expressions des sources en utilisant l'expression du champ incident et les relations (14) :

$$\begin{aligned}
\mathcal{S}_M(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \left[\frac{\mu_\chi}{c_0^2} \delta''(t) + \nabla \gamma_\rho \cdot \mathbf{V}_\infty + \gamma_\rho \mathbf{V}_\infty^{*2} \right] *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) \\
\mathcal{S}_C(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= - \left[\frac{2\alpha}{c_0^2} \delta''(t) - \nabla \eta \mathbf{V}_\infty \right] *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) \\
\mathcal{S}_L(P)(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \left[\frac{2\alpha}{c_0^2} \delta''(t) - [\nabla \alpha - \nabla \xi] \mathbf{V}_\infty \right] *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t)
\end{aligned} \tag{38}$$

En résumé, chacune des sources secondaires peut s'écrire sous la forme générale en espace-temps :

$$\boxed{
\begin{aligned}
\mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) \\
\mathbf{V}_\infty(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= -\mathbf{n}_0 \frac{\delta'(t)}{c_0} \\
\mathcal{S}_M^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \frac{\mu_\chi}{c_0^2} \delta''(t) + \nabla \gamma_\rho \cdot \mathbf{V}_\infty + \gamma_\rho \mathbf{V}_\infty^{*2} \\
\mathcal{S}_C^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= - \left[\frac{2\alpha}{c_0^2} \delta''(t) - \nabla \eta \mathbf{V}_\infty \right] \\
\mathcal{S}_L^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= - \frac{2\alpha}{c_0^2} \delta''(t) - [\nabla \alpha - \nabla \xi] \mathbf{V}_\infty.
\end{aligned}
} \tag{39}$$

Remarque 1 : A partir des expressions ci-dessus, nous pouvons retrouver les termes sources obtenus dans le cas d'ondes planes harmoniques. Considérons, par exemple, l'expression de Morse :

$$\begin{aligned}
\mathcal{S}_M(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \left[\frac{\mu_\chi}{c_0^2} \delta''(t) + \nabla \gamma_\rho \cdot \mathbf{V}_\infty + \gamma_\rho \mathbf{V}_\infty^{*2} \right] *_t e^{i(k\mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x} - \omega t)} \\
&= \left[\frac{\mu_\chi}{c_0^2} (-\omega^2) + \gamma_\rho \left(-\frac{\omega^2}{c_0^2} \right) - \mathbf{n}_0 \left(-\frac{i\omega}{c_0} \right) \nabla \gamma_\rho \right] e^{i(k\mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x} - \omega t)} \\
&= (-k^2 \mu_\chi - k^2 \gamma_\rho + ik \mathbf{n}_0 \nabla \gamma_\rho) \cdot Pi(\mathbf{x}, t).
\end{aligned} \tag{40}$$

Soit ,

$$\mathcal{S}_M(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) = -k^2 \left[\mu_\chi(\mathbf{x}) + \gamma_\rho(\mathbf{x}) - i \frac{\mathbf{n}_0}{k} \nabla \gamma_\rho(\mathbf{x}) \right] e^{i k \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{x}}$$

qui correspond bien à l'expression 20a obtenue dans le cas d'ondes planes.

Remarque 2 : Le support temporel de $\mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t)$ est d' "épaisseur" nulle puisqu'il s'agit de dérivées de distributions de Dirac. Le calcul du champ diffracté s'effectue alors assez simplement :

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t) = \int_{\mathbb{R}^4} G(\mathbf{r}, \mathbf{x}, t, t') \mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t') d\mathbf{x} dt' \tag{41}$$

avec

$$G(\mathbf{r}, \mathbf{x}, t, t') = \frac{-1}{4\pi |\mathbf{r} - \mathbf{x}|} \delta \left(t - t' - \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{x}|}{c_0} \right), \tag{42}$$

et

$$\mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t') = \delta \left(t' - \frac{\mathbf{n}_0 \cdot (\mathbf{x} - \mathbf{e})}{c_0} \right) *_t' \mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t'), \tag{43}$$

d'où

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t) = - \int_{\mathbb{R}^4} \frac{\delta \left(t - t' - \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{x}|}{c_0} \right)}{4\pi |\mathbf{r} - \mathbf{x}|} \mathcal{S}^* \left(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t' - \frac{\mathbf{n}_0 \cdot (\mathbf{x} - \mathbf{e})}{c_0} \right) d\mathbf{x} dt', \tag{44}$$

ce qui, par changement de variable $\tau = t' - \frac{\mathbf{n}_0 \cdot (\mathbf{x} - \mathbf{e})}{c_0}$, fait apparaître un produit de convolution en t :

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t) = - \int_{\mathbb{R}^3} \frac{\delta \left(t - \frac{\mathbf{n}_0 \cdot (\mathbf{x} - \mathbf{e})}{c_0} - \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{x}|}{c_0} \right)}{4 \pi |\mathbf{r} - \mathbf{x}|} *_t \mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) d\mathbf{x}. \quad (45)$$

L'hypothèse de travail en champ lointain consiste à écrire que $|\mathbf{r} - \mathbf{x}| \simeq R - \mathbf{n}\mathbf{x}$, où $\mathbf{n} = \mathbf{r}/|\mathbf{r}|$, R est le rayon du cercle d'acquisition. Le champ diffracté s'exprime selon :

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t) \simeq \frac{-1}{4 \pi R} \int_{\mathbb{R}^3} \delta \left(t - \frac{2R}{c_0} - \frac{(\mathbf{n}_0 - \mathbf{n}) \cdot \mathbf{x}}{c_0} \right) *_t \mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) d\mathbf{x}. \quad (46)$$

Nous récrivons cette dernière relation sous la forme plus explicite d'une projection puisqu'en effet, la source secondaire $\mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t)$ est d'épaisseur nulle en tant que somme de dérivées de la distribution de Dirac. En effectuant la convolution ci-dessus, cette somme établit à chaque instant t le lieu des points d'intégration \mathbf{x} vérifiant : $c_0 t = 2R + (\mathbf{n}_0 - \mathbf{n}) \cdot \mathbf{x}$ selon :

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t) = \frac{-1}{4 \pi R} \int_{\Pi_t} \mathcal{S}^* \left(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t - \left(\frac{2R + (\mathbf{n}_0 - \mathbf{n}) \cdot \mathbf{x}}{c_0} \right) \right) d\mathbf{x}, \quad (47)$$

où Π_t est le plan d'équation :

$$c_0 t = 2R + 2 \sin \left(\frac{\theta}{2} \right) \boldsymbol{\xi} \cdot \mathbf{x} = 2R + \mathbf{K} \cdot \mathbf{x}; \quad (48)$$

$$\mathbf{K} = \mathbf{n}_0 - \mathbf{n} \text{ et } \boldsymbol{\xi} = \mathbf{K}/|\mathbf{K}|$$

$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t)$ est donc la **projection plane** (\perp à $\boldsymbol{\xi}$) sur Π_t du terme source $\mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t)$ spécifié par les fluctuations des paramètres acoustiques caractérisant les tissus mous. Nous notons encore que le poids de cette projection plane est modéré par un terme prenant en compte la divergence spatiale des ondes sphériques secondaires (décroissance en $1/R$).

Excitation harmonique

Si, au lieu d'une excitation impulsionnelle, nous utilisons une excitation harmonique, le terme source devient :

$$\mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) = e^{i(\mathbf{k}_0 \cdot \mathbf{x} - \omega t)} *_t \mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) = e^{i(\mathbf{k}_0 \cdot \mathbf{x} - \omega t)} \widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) \quad (49)$$

où $\widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega)$ est la transformée de Fourier temporelle de la source $\mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t)$. $\widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega)$ est ainsi la fonction de transfert du milieu; ce résultat est par ailleurs cohérent avec le fait que les fonctions harmoniques sont les fonctions propres de l'opérateur de convolution. Le champ diffracté s'écrit alors :

$$\begin{aligned} P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t) &= - \int_{\mathbb{R}^3} \frac{\delta \left(t - \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{x}|}{c_0} \right)}{4 \pi |\mathbf{r} - \mathbf{x}|} *_t \mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) d\mathbf{x} \\ &= - \int_{\mathbb{R}^3} \frac{\mathcal{S} \left(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t - \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{x}|}{c_0} \right)}{4 \pi |\mathbf{r} - \mathbf{x}|} d\mathbf{x} \quad \text{soit, à grande distance} \\ &\simeq \frac{-1}{4 \pi R} \int_{\mathbb{R}^3} e^{i((\mathbf{n}_0 - \mathbf{n}) \cdot \mathbf{x} + kR - \omega t)} \widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) d\mathbf{x} \end{aligned} \quad (50)$$

D'où

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t) \simeq \frac{-e^{-i(\omega t - kR)}}{4 \pi R} \int_{\mathbb{R}^3} e^{-i\mathbf{K} \cdot \mathbf{x}} \widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) d\mathbf{x} = \frac{-e^{-i(\omega t - kR)}}{4 \pi R} \widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{K}, \mathbf{e}, \omega) \quad (51)$$

et nous donnons, ci-dessous, les expressions spatio-fréquentielles des termes sources pour les trois formulations envisagées :

$$\left\{ \begin{array}{l} \widehat{\mathbf{V}}_{\infty}(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) = -i \mathbf{k}_0 \\ \widehat{\mathcal{S}}_M^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) = -k^2 \mu_{\chi} + \nabla \gamma_{\rho} \cdot \widehat{\mathbf{V}}_{\infty} + \gamma_{\rho} \widehat{\mathbf{V}}_{\infty}^2 \\ \widehat{\mathcal{S}}_C^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) = [k^2 2\alpha + \nabla \eta \widehat{\mathbf{V}}_{\infty}] \\ \widehat{\mathcal{S}}_L^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) = k^2 2\alpha - [\nabla \alpha - \nabla \xi] \widehat{\mathbf{V}}_{\infty}. \end{array} \right. \quad (52)$$

En résumé, en considérant une onde d'excitation plane harmonique de pulsation ω , nous mesurons un champ diffracté qui, en omettant la dépendance temporelle, s'écrit :

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, \omega) = \frac{-e^{ikR}}{4\pi R} \int_{\mathbb{R}^3} e^{-i\mathbf{K}\cdot\mathbf{x}} \widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) d\mathbf{x}. \quad (53)$$

Cette expression, bien connue des électromagnéticiens, résume la théorie de la diffraction ; le champ diffracté à grande distance est la transformée de Fourier spatio-temporelle de la distribution paramétrique décrivant l'objet. Nous retrouvons le résultat décrit par le système (31), nous disposons de plus d'une méthodologie permettant de prendre en considération à la fois la forme temporelle de l'onde et sa morphologie i.e. son support spatial. Nous sommes ainsi à même de décrire, dans le cadre de l'approximation de Born (milieu à faible contraste), l'interaction temporelle linéaire de tous types d'ondes avec son milieu de propagation. Cette expérience nous permettra d'intégrer un peu plus de réalisme dans notre formalisation du champ proximal. Mais avant cela, prolongeons tout d'abord dans le cadre d'une exploration en ondes planes, notre étude du problème d'imagerie, c'est-à-dire recherchons une solution au "problème inverse".

5.3 Le problème inverse d'imagerie par ondes planes

En considérant les configurations biunivoques définies au chapitre 5.1 "Le problème direct : approche fréquentielle", définissant le champ diffracté à partir d'un seul paramètre acoustique, nous sommes en mesure de restituer, par le biais d'une transformée de Fourier 3D inverse, chacune des cartographies des 3 grandeurs mécaniques. Pour effectuer ces mesures, nous maintenons constant l'angle de diffraction $\theta = (\mathbf{n}_0, \mathbf{n})$ et réalisons un balayage spectral entre ω_{min} et ω_{max} (en pratique une impulsion large bande est utilisée) et un balayage spatial de l'angle d'incidence entre $-\pi$ et π . Cette procédure est équivalente à un filtrage spatial isotrope [55, 56] [63]. La fonction d'appareil d'un tomographe diffère de la tâche focale échographique de forme transaxiale elliptique (forme en "cigare", de grand axe perpendiculaire à la direction de propagation). Cette tâche focale est à l'origine du speckle. La technique récente d'imagerie "compound" tente de réduire l'énergie et la surface du support spatial de ce bruit en multipliant les incidences, c'est le principe de base de la tomographie. En conséquence, la dynamique spectrale est augmentée, elle couvre la bande $B = [2k_{min} \sin \frac{\theta}{2}, 2k_{min} \sin \frac{\theta}{2}]$ de l'objet Θ_{θ} . Nous rappelons qu'au voisinage de l'origine du domaine spectral, les valeurs des composantes harmoniques contribuent à l'information quantitative (basses fréquences), tandis qu'en s'éloignant de l'origine, les données spectrales améliorent le pouvoir de résolution du système d'imagerie.

C'est pourquoi, si $O_{\theta}(\mathbf{x})$ est l'objet à reconstruire, en pratique nous ne pouvons pas, sans autre information *a priori*, espérer reconstruire autre chose que la version filtrée passe-bande.

$$O_{\theta}^B(\mathbf{x}) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_B \widehat{O}_{\theta}(\mathbf{K}) e^{i\mathbf{K}\cdot\mathbf{x}} d\mathbf{K}. \quad (54)$$

Cette remarque pratique importante étant faite, poursuivons l'analyse du problème inverse en considérant une version idéale du problème sur la base d'une largeur de bande infinie. Il nous faut alors réaliser l'inversion :

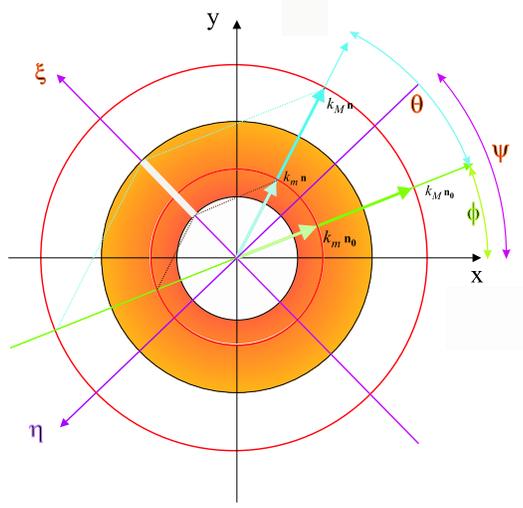


FIG. 8 – Couverture spectrale dans le cas de mesures faites en diffraction ($\theta < \pi/2$)

$$O_\theta(\mathbf{x}) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int \widehat{O}_\theta(\mathbf{K}) e^{i \mathbf{K} \cdot \mathbf{x}} d\mathbf{K}. \quad (55)$$

Afin de tirer parti des algorithmes extrêmement performants de transformation de Fourier rapide qui réduisent les besoins numériques (mémoires, puissance), nous réalisons l'inversion en utilisant le théorème *coupe-projection* fondé sur la transformée de Radon. Pour cela nous effectuons une rotation du système d'axes, et nous nous plaçons en coordonnées polaires (K, ψ) associées au système d'acquisition. L'intégrale de Fourier s'écrit :

$$O_\theta(\mathbf{x}) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_0^{2\pi} d\psi \int_0^\infty \mathcal{J} \widehat{O}_\theta(K, \psi) e^{i K \boldsymbol{\xi} \cdot \mathbf{x}} dK. \quad (56)$$

où $\mathcal{J} = 2k \sin(\frac{\theta}{2}) = |\mathbf{K}|$ est le jacobien de la transformation. Notons $\psi' = \psi - \pi$ et en remarquant que $\widehat{O}_\theta(K, \psi' - \pi) = \widehat{O}_\theta(-K, \psi)$, cette expression devient :

$$O_\theta(\mathbf{x}) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_0^\pi d\psi \int_0^\infty |K| \widehat{O}_\theta(K, \psi) e^{i K \boldsymbol{\xi} \cdot \mathbf{x}} dK. \quad (57)$$

soit encore,

$$O_\theta(\mathbf{x}) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_0^\pi d\psi \int_0^\infty |K| \widehat{O}_\theta(K, \psi) e^{i K (x \cos \psi + y \sin \psi)} dK. \quad (58)$$

Elle correspond à l'expression continue de l'algorithme classique de sommation des rétroprojections filtrées utilisé en tomographie X. Cet algorithme reconstruit l'objet par sommations angulaires

$$O_\theta(\mathbf{x}) = \frac{1}{2} \frac{1}{\pi} \int_0^\pi \Pi_{\theta, \psi}^F(\mathbf{x}) d\psi, \quad (59)$$

d'images $\Pi_{\theta, \psi}$ (indiquées par θ), construites par filtrage et "épandage" de la projection mesurée $P_{\theta, \psi}$ perpendiculairement à cette incidence ψ . En effet, l'opérande de la distribution de Dirac montre que tous les pixels \mathbf{x} situés sur la droite à la distance s de l'origine et perpendiculaire à $\boldsymbol{\xi}$ reçoivent la même valeur :

$$\Pi_{\theta, \psi}^F(\mathbf{x}) = \frac{1}{2\pi} \int_0^\infty \left(\int_0^\infty |K| \widehat{O}_\theta(K, \psi) e^{i K s} dK \right) \delta(s - \boldsymbol{\xi} \cdot \mathbf{x}) ds \quad (60)$$

$$\Pi_{\theta,\psi}(\mathbf{x}) = P_{\theta,\psi}^F(s = \boldsymbol{\xi} \cdot \mathbf{x}). \quad (61)$$

La projection filtrée,

$$P_{\theta,\psi}^F(s) = (P_{\theta,\psi} * F)(s), \quad (62)$$

peut être exprimée dans le domaine spectral par :

$$\widehat{P}_{\theta,\psi}^F(K) = \widehat{P}_{\theta,\psi}(K) \widehat{F}(K), \quad (63)$$

où

$$\widehat{F}(K) = |K|. \quad (64)$$

D'où la procédure générale de reconstruction de l'objet $\theta_\theta(\mathbf{x})$ pour un angle de diffraction θ fixé :

- mesure de la projection

$$\widehat{P}_{\theta,\psi}(K) = h(\mathbf{n}_0, \mathbf{n}, \omega) \quad (65)$$

- calcul de la projection filtrée

$$P_{\theta,\psi}^F(s) = TF^{-1}\left(|\mathbf{K}| \widehat{P}_{\theta,\psi}(\mathbf{K})\right). \quad (66)$$

- rétroprojection de la projection filtrée

$$\Pi_{\theta,\psi}(\mathbf{x}) = P_{\theta,\psi}^F(s = \boldsymbol{\xi} \cdot \mathbf{x}). \quad (67)$$

- sommation des rétroprojections

$$O_\theta(\mathbf{x}) = \frac{1}{2} \frac{1}{\pi} \int_0^\pi \Pi_{\theta,\psi}^F(\mathbf{x}) d\psi, \quad (68)$$

Analyse :

Remarque 1 : La théorie qui vient d'être décrite présente un caractère idéaliste puisqu'elle ne prend pas en compte les limitations fréquentielles introduites par les transducteurs et l'ensemble de la chaîne d'acquisition. C'est pourquoi il peut être utile d'effectuer un prétraitement du signal échantillonné dans le but d'atténuer l'effet de filtrage de la chaîne d'acquisition. C'est l'objet des procédures de déconvolution dont on introduira une version en ligne développée par G. Demoment. [61].

Remarque 2 : L'utilisation de cet algorithme génère des images relativement bruitées de l'objet composite $\theta_\theta(\mathbf{x})$ [63] en raison de la présence du bruit de mesure et de l'échantillonnage spatio-temporel (bruit de discrétisation). Il est possible d'augmenter le rapport signal à bruit soit en effectuant un filtrage des cercles des contributions [62] soit en effectuant une reconstruction tomographique redondante, c'est-à-dire en réalisant une intégration cohérente pour une incidence fixée, sur une certaine ouverture θ , qui permette néanmoins une reconstruction paramétrique (cartographie d'un paramètre physique) [63]. C'est l'objet du paragraphe suivant.

5.4 Tomographie à large ouverture

Nous calculons une valeur moyenne de l'objet reconstruit par intégration sur l'angle d'ouverture en réception,

$$\overline{O}_{[\theta-(\pi-\theta_a), \theta+(\pi-\theta_a)]}(\mathbf{x}) = \overline{O}_{\theta_a}(\mathbf{x}) = \frac{1}{2\pi - 2\theta_a} \int_{\theta-(\pi-\theta_a)}^{\theta+(\pi-\theta_a)} O_\theta(\mathbf{x}) d\theta, \quad (69)$$

où le tomogramme O_θ a été calculé au paragraphe précédent. Par exemple, après intégration, en considérant la formulation de Morse, nous obtenons :

$$\bar{O}_{\theta_a} = \frac{1}{2} \left\{ \nabla^2 \gamma_\rho - \left[\frac{\tan\left(\frac{\pi}{2} - \frac{\theta_a}{2}\right)}{\pi - \theta_a} \right] \nabla^2(\mu_\chi + \gamma_\rho) \right\} \quad (70)$$

soit,

$$\bar{O}_{\theta_a} = -\frac{\beta(\theta_a)}{4} \left[\nabla^2 \mu_\chi + \left(1 - \frac{2}{\beta}\right) \nabla^2 \gamma_\rho \right] \quad (71)$$

avec

$$\beta(\theta_a) = \frac{2 \tan\left(\frac{\pi}{2} - \frac{\theta_a}{2}\right)}{\pi - \theta_a} \geq 1. \quad (72)$$

Par ailleurs si l'on considère l'ouverture spécifique $\theta_a = \theta^*$ telle que $\beta(\theta^*) = 2$, ($\theta^* = 46,436^\circ$) alors l'objet composite se réduit à l'objet physique :

$$\bar{O}_{\theta^*}(\mathbf{x}) = -\frac{1}{2} \nabla^2 \mu_\chi(\mathbf{x}). \quad (73)$$

Nous disposons ainsi d'une méthode originale permettant la reconstruction de la carte de compressibilité. Celle-ci offre l'avantage d'accroître la qualité de la reconstruction de l'image en augmentant le rapport signal à bruit. Par exemple, si nous intégrons, par pas de 1° , les objets reconstruits en considérant les angles d'ouverture compris entre $[134^\circ, 226^\circ]$, c'est-à-dire pour des angles de diffraction en réflexion compris entre $[-46^\circ, 46^\circ]$, nous obtenons 93 images. En assimilant le bruit de discrétisation à un bruit blanc gaussien, l'intégration cohérente de ces images conduit à une augmentation du rapport signal à bruit d'environ 20 dB (cf. [63]).

Nous pouvons étendre ces calculs à chacun des modèles d'interaction donnés au paragraphe précédent et obtenons :

$$\boxed{\begin{aligned} \bar{O}_M &= \frac{1}{2} \left[\left(1 - \frac{\beta}{2}\right) \nabla^2 \gamma_\rho - \frac{\beta}{2} \nabla^2 \mu_\chi \right] \\ \bar{O}_C &= \frac{1}{2} [\nabla^2 \eta_\rho + \beta \nabla^2 \alpha] \\ \bar{O}_L &= \frac{1}{2} [\nabla^2 \xi + (\beta - 1) \nabla^2 \alpha] \end{aligned}} \quad (74)$$

Nota : Pour chacun des modèles, l'angle $\theta_a = 0$ (ce qui correspond à une ouverture de 2π) est proscrit car il correspond à une singularité de la fonction β .

Ceci se vérifie en considérant le petit angle $0 < \theta_a = \epsilon \ll 1$ pour lequel $\beta(\epsilon) = \frac{2 \tan\left(\frac{\pi}{2} - \frac{\epsilon}{2}\right)}{\pi - \epsilon} = \frac{1}{\pi \sin\left(\frac{\epsilon}{2}\right)}$.

Par ailleurs, $\gamma_\rho + \mu_\chi = \frac{c_0^2 - c^2}{c^2} = -2\alpha$, et nous vérifions que :

$$\bar{O}_M \sim \bar{O}_C \sim \bar{O}_L \sim \frac{1}{\pi \sin(\epsilon)} \nabla^2 \alpha. \quad (75)$$

- Lorsque $\theta_a = \frac{2\pi}{3}$, l'ouverture est de $\pm 60^\circ$ en réflexion, $\beta - 1 \simeq 0.1$ et $\bar{O}_L = \frac{1}{2} \nabla^2 \xi$ si l'on accepte 10% d'erreur en négligeant les contributions dues aux fluctuations de célérité (celles-ci sont supposées être du même ordre de grandeur que les contributions engendrées par les fluctuations d'impédance).
- Enfin, lorsque $\theta_a = \theta^* \sim \frac{\pi}{4}$, $\beta = 2$ et

$$\begin{aligned} \bar{O}_C &= \frac{1}{2} [\nabla^2 \eta_\rho + 2 \nabla^2 \alpha] \sim \frac{1}{2} \nabla^2 \left[\frac{\delta \rho}{\rho} + 2 \frac{\delta c}{c} \right] \sim \frac{1}{2} \nabla^2 \left[\frac{\delta(\rho c^2)}{\rho c^2} \right] \sim \frac{1}{2} \nabla^2 \mu_\chi \\ &\sim \frac{1}{2} \nabla^2 \left[\frac{\delta c}{c} + \frac{\delta(\rho c)}{\rho c} \right] \sim \frac{1}{2} [\nabla^2 \xi + \nabla^2 \alpha] = \bar{O}_L \end{aligned} \quad (76)$$

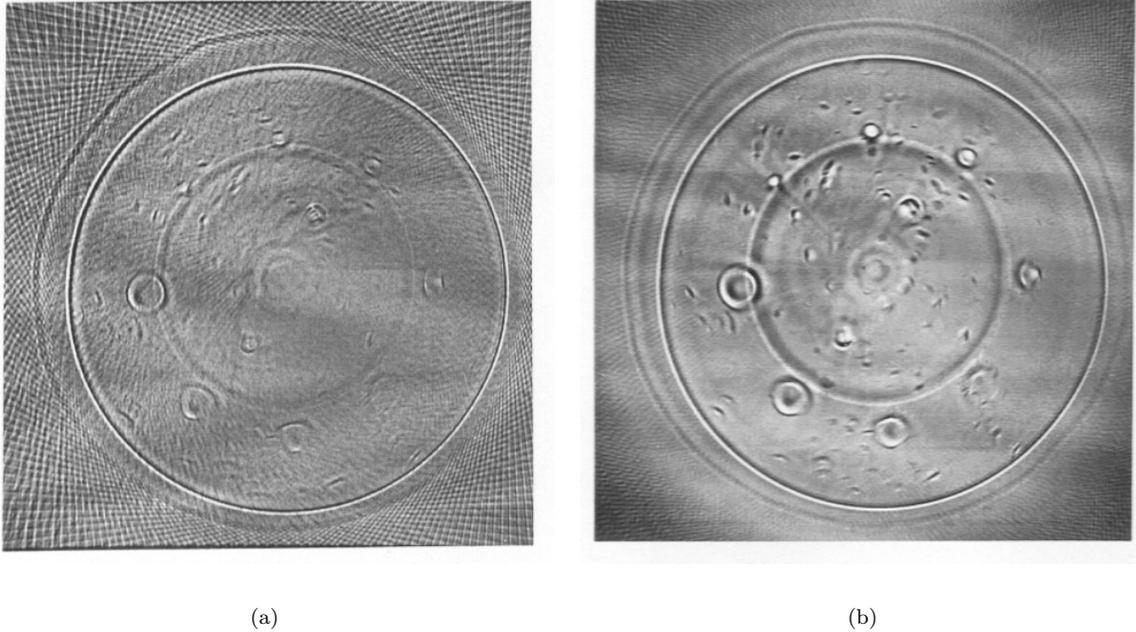


FIG. 9 – Tomographie en diffraction par ondes planes d’un fantôme d’agar [63] ; a) reconstruction en réflexion pure, b), ouverture en réflexion de $\pm 60^\circ$; le contraste est augmenté d’environ 20 dB.

En résumé, les différentes formulations conduisent à des objets cohérents qui, lorsqu’ils sont intégrés sur des ouvertures spécifiques, définissent des problèmes inverses à un seul paramètre. L’ensemble des données caractérisant le champ diffracté permet la restitution cartographique de cet unique paramètre. Ces résultats ont permis la réalisation de plusieurs tomographes expérimentaux (Greenleaf 1974-78 [79–81], Glover et Sharp 1977 [84, 116], Jellins (Octoson) [14, 15], Clément et al 1980 [86], Jossinet et al 1980-83 [87, 88], Kelly-Fry [89]) utilisant des transducteurs focalisés. Toutefois, nous observons que cette théorie n’est pas optimale si l’on considère les besoins en termes de résolution d’image et en besoins de traitement temps-réel de l’information.

En effet la formulation en ondes planes nécessite la réalisation de capteurs (mono-éléments) dont la taille est supérieure, si ce n’est à l’organe à imager (le sein) au moins à la taille de la région inspectée (Region of Interest ROI). Les contraintes technologiques ne permettent pas la réalisation de tels senseurs dotés d’une sensibilité suffisante. La solution pratique consiste à envisager un senseur multi-éléments dont les signaux élémentaires sont recalés temporellement sur la base de surfaces équiphasés planes : c’est le principe de la formation de voies électronique. Cette solution constitue néanmoins une perte d’information si l’on considère que des fronts d’ondes sphériques (par exemple produits par des transducteurs quasi-ponctuels) permettent de résoudre l’ambiguïté de localisation dans un plan (ou sur une droite) parallèle à la surface du capteur. Il est en effet avantageux pour le problème d’imagerie, en réalisant une triangulation sur des récepteurs ponctuels (à l’image de ce qui est pratiqué en GPS), de localiser le point diffuseur contribuant au champ diffracté. En assimilant ce point diffuseur à une source ponctuelle isotrope selon le principe d’Huygens-Fresnel, il est possible d’accroître la précision de localisation en exploitant la courbure du front d’onde réémis. Dans cette perspective, il est préférable de travailler en émission/réception avec des ondes sphériques (ou cylindriques en 2D) pour lever l’ambiguïté de positionnement transversal. Enfin, nous observons que ceci est cohérent avec le principe de fabrication des sondes échographiques multi-éléments dont le ”pitch” (la taille) est à moins de $\lambda/2$.

La réalisation électronique d’un faisceau focalisé (en réalité la formation de voie échographique s’effectue sur la base d’ondes cylindriques) nécessite une exploration itérative du plan à imager par déplacement du point de focalisation. L’utilisation d’une onde auscultatrice divergente illuminant tout l’objet réduit considérablement et le temps d’inspection et les besoins informatiques. Cette approche pourrait nécessiter une mesure très sensible des signaux acoustiques (besoin de convertisseurs Analogique/Numérique performants), toutefois, en multipliant les incidences par intégration spatiale de l’information, le principe

tomographique permet la restauration de grandeurs cohérentes, éventuellement masquées par les bruits d'environnement et de discrétisation.

Ainsi, les 2 hypothèses fondamentales de la tomographie par ondes planes (rappelées ci-dessous) doivent être reconsidérées :

Hypothèse 1 : *Le signal d'excitation est une onde plane.*

Hypothèse 2 : *La célérité dans le milieu de propagation est constante.*

Ces deux hypothèses sont en opposition avec les besoins d'une imagerie performante. Premièrement, les ondes sphériques (ou cylindriques) fournissent plus d'information sur le milieu que les ondes planes. Deuxièmement, puisque les ondes transmises et réfléchies ne sont pas planes mais sphériques (émetteurs ponctuels, travail en champ proche) et puisque la vitesse du son varie au sein des tissus, le front d'onde est nécessairement gauche.

Ainsi, l'hypothèse de décomposition en ondes planes est le plus souvent inadaptée aux besoins d'imagerie, c'est pourquoi nous reconsidérons l'analyse tomographique en envisageant des ondes sphériques d'auscultation et un rayonnement secondaire (diffraction) lui aussi sphérique, en résumé nous considérons des conditions de travail en champ proche.

5.5 Vers une tomographie de haute résolution par déconvolution du senseur

D'une manière très générale il est possible d'étendre la couverture spectrale nécessaire à la synthèse de Fourier en limitant l'incidence du filtrage passe-bande imposé par la chaîne d'acquisition. Nous introduisons dans un premier temps le cadre bayésien qui permet une formulation agréable de la solution aux problèmes inverses. Ce cadre a suscité l'intérêt des traiteurs de signaux dès le début des années 80. La déconvolution peut en effet être envisagée comme un problème inverse particulier. Ses difficultés sont liées à la résolution d'une équation intégrale (de Fredholm) de première espèce, contaminée par la présence d'un bruit de mesure. En raison du mauvais conditionnement, une méthode universelle de déconvolution s'avère irréalisable. Toutefois, en introduisant une quantité d'information *a priori* qui limite la classe des solutions possibles, on peut espérer atteindre la solution recherchée. Par ailleurs, en pratique, il faut assurer une certaine robustesse à la méthode d'inversion et, pour garantir la fidélité de l'information extraite, accepter un compromis entre résolution et fiabilité. J'ai utilisé essentiellement deux méthodes de déconvolution, la première, développée par l'équipe de Guy Demoment (LSS, Paris), met en œuvre un algorithme de déconvolution en ligne (ADELE), la seconde, élaborée par l'équipe de Gérard Salut (LAAS) reconstitue la densité de probabilité *a posteriori* des paramètres à l'aide de techniques particulières.

Développement numérique de l'algorithme de déconvolution en ligne ADELE

Nous supposons ici le problème traduit sous sa forme discrète, et résolvons toutes les difficultés relatives à l'échantillonnage. Dans ces conditions, la formulation du problème est :

$$\mathbf{y} = H\mathbf{x} + \mathbf{b} \quad (77)$$

\mathbf{y} est de dimension m et représente la mesure entachée d'une erreur de mesure \mathbf{b} de même dimension. \mathbf{x} , de dimension n , représente l'ensemble des paramètres recherchés. H de dimension (m, n) est la matrice qui traduit la relation théorique liant les données aux paramètres. Nos systèmes électromécaniques sont supposés être linéaires et invariants, c'est-à-dire que chaque ligne h_i de H est la copie décalée de la ligne précédente, elle correspond à la réponse impulsionnelle de la chaîne d'acquisition. Le problème peut être reformulé de la manière suivante :

$$\begin{cases} y_i &= \mathbf{h}_i \mathbf{x}_i + b_i, \quad \forall i = 1, 2, \dots, n \\ \mathbf{h}_{i+1} &= \mathbf{h}_i \mathbf{D} \end{cases} \quad (78)$$

où \mathbf{D} est la matrice de décalage

$$\mathbf{D} = \begin{matrix} 010..0 \\ \dots \\ 0.....0 \end{matrix} \quad (79)$$

Mise en œuvre récursive à l'aide d'un filtre de Kalman.

Afin de permettre un traitement en ligne des données qui minimise le coût de la récursion, un filtre de Kalman est appliqué sur l'état invariant statique auquel est associé un observateur mobile dans le temps ; il fournit un estimateur à variance minimale classique bien connu dans le domaine de l'estimation :

$$\left\{ \begin{array}{l} \mathbf{x}_{i+1} = \mathbf{x}_i = \mathbf{x} \\ y_i = \mathbf{h}_i \mathbf{x}_i + b_i, \quad \forall i = 1, 2, \dots, n \\ E\{\mathbf{x}_0\} = 0, \quad E\{\mathbf{b}\} = 0, \quad E\{\mathbf{x}_0, \mathbf{x}_0^t\} = P_0. \end{array} \right. \quad (80)$$

Ainsi, l'objet observé n'est pas naturellement ordonné avec un passé, un présent et un futur, mais l'évolution des données résulte principalement de l'observateur, c'est-à-dire du protocole d'acquisition qui est appliqué, et la dynamique induite apparaît dans l'équation de l'observation. Ceci traduit la réalité tomographique où l'objet et le système de mesure sont invariants (stationnaires), et où l'allure de la réponse enregistrée dépend de la séquence d'observation de l'organe (balayage). On considère alors que toutes les statistiques se retrouvent d'une séquence d'acquisition à l'autre.

Le filtre de Kalman utilisé pour calculer l'estimateur à variance minimale s'écrit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \hat{\mathbf{x}}_{i+1} = \hat{\mathbf{x}}_i + \mathbf{k}_i (r_i^e)^{-1} (\mathbf{y}_i - \mathbf{h}_i \mathbf{x}_i) \\ r_i^e = \mathbf{h}_i P_i \mathbf{h}_i + r_i^b \\ \mathbf{k}_i = P_i \mathbf{h}_i^t \\ P_{i+1} = P_i - \mathbf{k}_i (r_i^e)^{-1} \mathbf{k}_i^t. \end{array} \right. \quad (81)$$

Puisque l'observation est scalaire, il n'y a pas d'inversion de matrice. La mise à jour de la matrice P_i de covariance de l'erreur de prédiction $\mathbf{x}_i - \hat{\mathbf{x}}_i$ impose encore une puissance informatique importante. Il est possible de réduire la puissance exigée en minimisant les dimensions du vecteur d'état \mathbf{x} à la dimension de la réponse impulsionnelle discrète [Commenges 84]. Par ailleurs puisque le système est invariant dans le temps, un algorithme de type Chandrasekhar peut être utilisé (pas de dynamique d'état). En effet, dans ce dernier cas, il est préférable de s'intéresser aux incréments de P_i qui vont tendre vers zéro. Il restera à détecter l'indice du temps à partir duquel ces termes sont négligeables et à justifier ainsi l'emploi de méthodes sous-optimales utilisant le même filtre à chaque récursion. Les détails de cet algorithme sont disponibles en [54], [61].

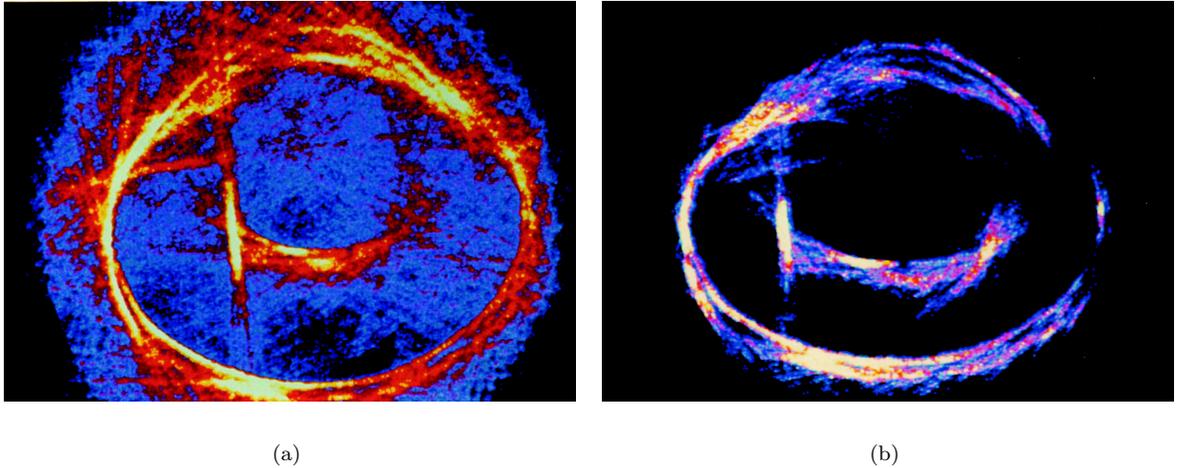


FIG. 10 – Tomographies en diffraction par ondes planes d'un œil de mouton excisé, a), algorithme standard, b) prétraitement en ligne des échogrammes par l'algorithme ADELE [61], [54].

Le filtrage particulière

Une autre approche pour la déconvolution en ligne consiste à considérer chaque séquence d'échos comme le résultat du filtrage du processus évolutif non-linéaire qu'est la suite d'hétérogénéités traversées par l'onde. Les séquences ne sont pas nécessairement corrélées entre elles, tant qu'une information *a priori* ne les réunit pas. L'intérêt de la présente approche est d'offrir un traitement *non-linéaire* du filtrage inverse. L'estimation non-linéaire **dynamique** consiste alors à évaluer le processus évolutif \mathbf{x} indirectement lié au processus d'observation \mathbf{y} . Le caractère optimal de l'estimateur $\hat{\mathbf{x}}_i$ dépend du critère à optimiser (nous conservons le critère du minimum de variance de l'erreur d'estimation). Nous supposons notre processus markovien et utilisons une procédure récursive développée par G. Salut (LAAS) [99] définissant à chaque instant l'estimateur non-linéaire optimal.

Considérons le processus stochastique markovien à valeur dans \mathbf{R}^n défini sur l'espace probabilisé (Ω, \mathcal{F}, P) par :

$$\begin{cases} x_t &= F_t(x_{t-1}, \pi_t) \\ x_0 &= \pi_0 \end{cases} \quad (\text{conditions initiales}) \quad (82)$$

où F_t est la fonction de transition (évolution) de $\mathbf{R}^n \times \mathbf{R}^m$ dans \mathbf{R}^n et π_t un bruit de dynamique de statistique connue à valeurs dans \mathbf{R}^m et dont les réalisations sont indépendantes. Le processus \mathbf{x} est observé à travers le processus \mathbf{y} de \mathbf{R}^p

$$y_t = H_t(x_t) + \nu_t \quad (83)$$

H_t est une fonction d'observation de $\mathbf{R}^n \times \mathbf{R}^p$ dans \mathbf{R}^p et ν_t est un bruit de mesure additif de statistique connue à valeurs dans \mathbf{R}^p et à réalisations temporelles indépendantes.

Le problème d'estimation au sens du minimum de variance consiste à déterminer la mesure de probabilité conditionnelle aux observations

$$\hat{x}_t = \int_{x_t} x_t f(x_t/\mathbf{y}_t) dx_t = \int_{x_t} x_t dP(x_t/\mathbf{y}_t) = \int_{x_t} x_t dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t), \quad (84)$$

la dernière égalité résulte du caractère markovien du processus \mathbf{x} .

La dynamique du filtrage impose de mettre en évidence les relations récursives permettant de calculer à chaque instant cette mesure de probabilité. Cette opération se décompose en deux étapes :

- Une étape prédictive fondée sur les équations de dynamique (Eq. 82) qui engendre *a priori* la mesure de probabilité à l'instant t , connaissant les $t - 1$ dernières observations (relation de Chapman-Kolmogorov)

$$dP(x_t/\mathbf{y}_{t-1}) = \int_{x_{t-1}} dP(x_t/x_{t-1}) dP(x_{t-1}/\mathbf{y}_{t-1}), \quad (85)$$

où $dP(x_t/x_{t-1})$ représente la probabilité de transition de l'état x_{t-1} à l'état x_t .

- Une étape corrective reposant sur la règle de Bayes :

$$dP(x_t/\mathbf{y}_t) = \frac{dP(y_t/x_t)}{dP(y_t/\mathbf{y}_{t-1})} dP(x_t/\mathbf{y}_{t-1}), \quad (86)$$

où $dP(y_t/\mathbf{y}_{t-1})$ ne joue en définitive que le rôle d'un terme de normalisation. Nous pouvons alors écrire $dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t)$ sous la forme récursive :

$$dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t) = \frac{\prod_{\tau=0}^t dP(y_\tau/x_\tau)}{\int_{x_{t-1}} \prod_{\tau=0}^t dP(y_\tau/x_\tau) \prod_{\tau=0}^t dP(x_\tau/x_{\tau-1})} \prod_{\tau=0}^t dP(x_\tau/x_{\tau-1}). \quad (87)$$

Par cette dernière relation, nous observons que le problème de filtrage de processus markoviens à temps discret repose sur la connaissance de deux mesures :

$$\begin{cases} dP(x_\tau/x_{\tau-1}) & \text{loi de transition} \\ dP(y_\tau/x_\tau) & \text{loi d'observation} \end{cases} \quad (88)$$

Les performances des méthodes de filtrage non-linéaire résultent de leur aptitude à appréhender le caractère essentiellement local de toute transition non-linéaire. Cela a généralement conduit à développer les approches de type Monte-Carlo : cette méthodologie globale de résolution de problèmes non linéaires affiche des performances en convergence limitées uniquement par le nombre de tirages réalisés (coût informatique). Gérard Salut a proposé durant les années 90-95 une approche particulière basée sur une adaptation dynamique astucieuse de la loi des grands nombres.

Loi des grands nombres

La loi des grands nombres peut être utilisée pour construire la mesure de probabilité $dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t)$. En effet, considérons une famille de N variables aléatoires $(x_t^i)_{1 \leq i \leq N}$ à valeurs dans \mathbf{R}^n distribuées selon la loi conditionnelle $dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t)$, la loi faible des grands nombres nous garantit la convergence (au sens faible) :

$$\int x_t \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \delta_{x_t^i}(dx_t) \longrightarrow \int x_t dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t). \quad (89)$$

Cette expression montre que l'on approche la mesure de probabilité conditionnelle par un peigne de Dirac équipondéré :

$$dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \delta_{x_t^i}(dx_t). \quad (90)$$

La mesure de probabilité $dP(x_t/\mathbf{y}_t)$ entrant en jeu dans le problème d'estimation est la marginale de $dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t)$; nous pouvons donc considérer la variable aléatoire x_t comme l'extrémité de la trajectoire \mathbf{x}_t , pour laquelle chaque probabilité de transition dépend de \mathbf{y}_t . En d'autres termes, les "dents" du peigne de Dirac évoluent suivant une loi fonction de \mathbf{y}_t . En pratique, pour calculer explicitement cette loi, il est préférable de se ramener à une loi de référence pour laquelle x est indépendant de y (tirages *a priori*). Le concept de dérivée de mesure est utilisé :

$$dP(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t) = Z(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t) dQ(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t). \quad (91)$$

Le terme $Z(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t)$ est la dérivée de Radon-Nykodim de la transformation, or la mesure conditionnelle s'écrit :

$$dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t) = \frac{dP(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t)}{dP(\mathbf{y}_t)}, \quad (92)$$

soit encore :

$$dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t) = \frac{Z(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t) dQ(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t)}{\int_{\mathbf{x}_t} Z(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t) dQ(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t)} = \bar{Z}(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t) dQ(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t), \quad (93)$$

avec

$$\bar{Z}(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t) = \frac{Z(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t)}{\int_{\mathbf{x}_t} Z(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t) dQ(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t)}. \quad (94)$$

A partir des relations (91) et (94), nous observons que :

$$\hat{x}_t = E(x_t/\mathbf{y}_t) = \frac{\int x_t Z(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t) dQ(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t)}{\int_{\mathbf{x}_t} Z(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t) dQ(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t)} = E_Q(x_t \bar{Z}(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t)/\mathbf{y}_t), \quad (95)$$

E_Q est l'espérance prise relativement à la nouvelle probabilité de référence Q .

Il est encore possible d'appliquer la loi des grands nombres à $dQ(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t)$. Pour cela, nous considérons une famille de N variables indépendantes $(x_t^i)_{1 \leq i \leq N}$ tirées conditionnellement à \mathbf{y}_t selon la loi $dQ(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t)$. On montre alors que :

$$\sum p_t^i x_t^i \rightarrow E(x_t/\mathbf{y}_t) \quad (96)$$

avec

$$p_t^i = \frac{Z(\mathbf{x}_t^i, \mathbf{y}_t)}{\sum_{j=1}^N Z(\mathbf{x}_t^j, \mathbf{y}_t)} = \frac{\bar{Z}(\mathbf{x}_t^i, \mathbf{y}_t)}{\sum_{j=1}^N \bar{Z}(\mathbf{x}_t^j, \mathbf{y}_t)} \quad (\text{Pondérations normalisées}) \quad (97)$$

L'estimée est donc la moyenne pondérée par les dérivées $Z(\mathbf{x}_t^i, \mathbf{y}_t)$ de Radon-Nykodime du changement de probabilité. La probabilité conditionnelle est décrite par un peigne de Dirac dont les dents sont proportionnelles à la vraisemblance de l'observation,

$$dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t) = \sum_{i=1}^N p_t^i \delta_{\mathbf{x}_t^i}(dx_t). \quad (98)$$

L'estimateur particulaire d'ordre N s'écrit :

$$\boxed{\hat{x}_t^N = \sum_{i=1}^N p_t^i x_t^i} \quad (99)$$

avec $\sum_{i=1}^N p_t^i = 1$.

Le changement de probabilité de référence présente encore l'intérêt de faire apparaître des relations de récurrence qui "pilotent" l'évolution des particules. Ainsi, par la loi de Bayes, la probabilité conditionnelle s'écrit :

$$dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t) = \frac{dP(\mathbf{y}_t/\mathbf{x}_t)}{dP(\mathbf{y}_t)} dP(\mathbf{x}_t) = \bar{Z}(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t) dQ(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t). \quad (100)$$

Soit, par identification :

$$\begin{cases} dQ(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t) &= dP(\mathbf{x}_t) &= dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{x}_{t-1}) dQ(\mathbf{x}_{t-1}/\mathbf{y}_{t-1}) \\ \bar{Z}(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t) &= \frac{dP(\mathbf{y}_t/\mathbf{x}_t)}{dP(\mathbf{y}_t)} &= \bar{Z}(\mathbf{x}_{t-1}, \mathbf{y}_{t-1}) \frac{dP(y_t/x_t)}{dP(y_t/\mathbf{y}_{t-1})} \end{cases} \quad (101)$$

La récursivité sur $\bar{Z}(\mathbf{x}_t, \mathbf{y}_t)$ et $dQ(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t)$ est manifeste : le passage de $dQ(\mathbf{x}_t/\mathbf{y}_t)$ à $dQ(\mathbf{x}_{t-1}/\mathbf{y}_{t-1})$ s'effectue par le biais de $dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{x}_{t-1})$ (loi de transition), et l'évolution de la dérivée de Radon grâce à $\frac{dP(y_t/x_t)}{dP(y_t/\mathbf{y}_{t-1})}$ (loi d'observation). Ainsi, par la loi des grands nombres en effectuant N réalisations $(\pi_y^i)_{1 \leq i \leq N}$ indépendantes selon la loi *a priori* de π_t , le peigne de Dirac (98) est construit récursivement à partir de la dynamique du système (82).

D'où la forme générale de l'algorithme particulaire :

- **Initialisation** : Initialisation des particules x_0^i , affectées des poids $1/N$, selon la loi *a priori* $dP(\pi_0)$.
- **Exploration** : Chaque particule subit le flot du système suivant la loi *a priori* $dP(\pi_t)$

$$x_t^i = F_t(x_{t-1}^i, \pi_t^i) \quad (102)$$

- **Pondération** : On construit de manière itérative le poids affecté à chaque particule :

$$\begin{aligned} \bar{Z}(\mathbf{x}_t^i, \mathbf{y}_t) &= \bar{Z}(\mathbf{x}_{t-1}^i, \mathbf{y}_{t-1}) \frac{dP(y_t/x_t^i)}{dP(y_t/\mathbf{y}_{t-1})} \\ p_t^i &= p_{t-1}^i \frac{dP(y_t/\mathbf{y}_{t-1})}{\sum_{j=1}^N p_{t-1}^j} \end{aligned} \quad (103)$$

- **Estimation** : Nous obtenons alors directement l'estimateur particulaire (99) :

$$\hat{x}_t^N = \sum_{i=1}^N p_t^i x_t^i \quad (104)$$

Pour un processus dynamique, l'itération à chaque instant t , se fait sur les trois dernières étapes.

Remarques 1. L'algorithme particulaire se décompose en deux parties : une évolution *a priori* reposant sur la loi $dP(\mathbf{x}_t/\mathbf{x}_{t-1})$, c'est-à-dire sur $dP(\pi_t)$, et une pondération fonction de la vraisemblance à l'observation.

Remarques 2. G. Salut & al. [99] présentent encore des variantes de l'algorithme qui prennent en considération d'une part la dégénérescence des particules en fonction de la durée de filtrage du système, un processus de redistribution de ces particules est introduit (naissance et mort des particules). D'autre part, dans le cas de processus à très forte variance (processus instables), ils proposent d'ajouter une procédure de stabilisation qui effectue un tirage conditionnel au n dernières observations lors de la phase d'exploration.

Avec G. Rigal (Ingénieur de Recherche, DIGILOG) j'ai travaillé à l'application de la technique de filtrage particulaire à la résolution du problème difficile de la déconvolution temporelle de trajets multiples en interception sonar [101]. Dans ce cas d'étude, outre la difficulté propre à tout problème de déconvolution, s'ajoute le fait que l'onde transmise est partiellement connue et que l'information disponible se limite au fait que la loi de modulation est linéaire (problème de déconvolution "myope"). La solution proposée est une approche mixte qui distingue le caractère non-linéaire de la réponse impulsionnelle du milieu marin, la chaîne d'acquisition étant, elle, linéaire. L'estimation conjointe des paramètres de l'onde émise et de la réponse impulsionnelle du milieu est réalisée par un réseau de N filtres de Kalman pondérés piloté par un estimateur non-linéaire de type particulaire. Cette alternative permet de réduire le coût algorithmique de l'estimateur non-linéaire optimal. L'emploi du filtre non-linéaire s'impose dès lors que l'on souhaite traiter de façon optimale les commutations de modèles correspondant à l'arrivée et à l'extinction des répliques.

Le modèle.

Le signal, $y(t)$, intercepté par le sonar est assimilé à la convolution de l'onde transmise $s(t)$ par la réponse impulsionnelle du milieu. $y(t)$ est échantillonné et entaché d'un bruit de mesure blanc, additif $\nu(t)$. L'onde transmise $s(t)$ d'amplitude constante ρ , de durée τ est modulée linéairement en fréquence :

$$\begin{cases} s(t) = \rho e^{j\varphi(t)} & \text{pour } t \leq \tau \\ s(t) = 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (105)$$

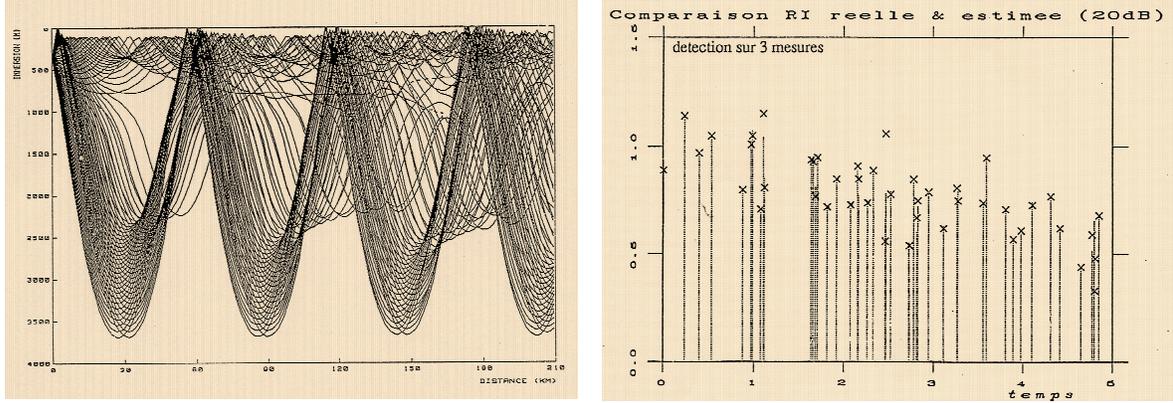
$$\varphi(t) = \left(\frac{1}{2} \alpha_0 t + \omega_0\right) t + \varphi_0 \quad (106)$$

où φ_0 représente la phase initiale, ω_0 et α_0 la pulsation et la pente de modulation de l'onde (paramètres à estimer). Nous avons supposé le milieu marin sollicité uniquement par cette seule source acoustique. Les N ondes interceptées sont des répliques atténuées (décroissance moyenne de -1 dB/s), retardées et déphasées (déphasage uniforme sur $[0, \pi]$) du signal émis, leur distribution d'amplitude est gaussienne de variance 3dB. Les N répliques du signal transmises et interceptées évoluent suivant un processus de Poisson,

$$y(t) = \Re \left[\sum_{i=1}^{N_t} \rho_i e^{j\varphi_i} s(t - \Delta t_i) \right] + \nu_t. \quad (107)$$

Résultats.

Les réponses impulsionnelles estimées sont comparées sur la figure ci-dessous. Pour chacun des trajets, l'erreur de l'estimation de l'amplitude est inférieure à 1% lorsque le rapport signal à bruit est de 20 dB. Les fausses alarmes sont éliminées lorsque le nombre d'échantillons utilisés pour valider la commutation est supérieur ou égal à 3 (à 15 dB, 4 mesures sont nécessaires). La précision sur l'instant d'arrivée est de l'ordre de $T/10$ lorsque la fréquence d'échantillonnage $1/T$ est égale à 10 fois la fréquence de l'onde porteuse.



(a)

(b)

FIG. 11 – Déconvolution myope non-linéaire de trajets multiples a) par filtrage particulaire ; estimation de la réponse impulsionnelle du milieu sous-marin [99], [101].

Le principe de l'hybridation optimale d'un estimateur linéaire (Kalman) et non-linéaire (particulaire) a été par la suite appliqué à d'autres problématiques telles que le recalage de plates-formes inertielles de sous-marins par GPS ou la poursuite radar de cibles non-coopératives fortement manoeuvrantes (JC Noyer 97 [100])... Ces études n'ont toutefois pas encore été appliquées au traitement des signaux tomographiques, par manque de disponibilité d'une part, et parce qu'une nécessité d'imagerie tomographique en champ proche se faisait plus pressante (études de faisabilité numérique et expérimentale du projet ANAIS).

6 Tomographie en champ proximal

Afin de répondre au besoin d'une imagerie performante et rapide, nous reformulons le problème direct en considérant une onde interrogatrice sphérique (cylindrique). Cette approche permettra une plus grande fidélité dans la description de l'interaction onde/matière et donc, *a priori*, une imagerie plus fidèle et plus contrastée.

6.1 Formulation acoustique en ondes sphériques

Reprenons l'équation d'onde caractérisant l'interaction onde/tissus mous en régime temporel.

$$\boxed{-\frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \nabla^2 p = \mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t).} \quad (108)$$

équation d'onde en régime temporel

où $\mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t)$ est l'une des trois sources secondaires (de Morse, Chernov ou Lefebvre). Cette équation, dans les conditions de Sommerfeld pour P_d , conduit à l'expression intégrale du champ diffracté. Nous considérons désormais que le champ transmis P_i est une onde **sphérique** de largeur de bande infinie, transmise au point \mathbf{e} et décrite à la position \mathbf{x} .

$$P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) = \delta\left(t - \frac{|\mathbf{x} - \mathbf{e}|}{c_0}\right) \frac{1}{4\pi|\mathbf{x} - \mathbf{e}|}. \quad (109)$$

Nous nous proposons dans ce paragraphe de calculer pour chacune des sources l'expression du champ diffracté suivant la démarche introduite au paragraphe (5.2). A cet effet, nous calculons les expressions différentielles du champ incident en définissant au préalable, comme dans le cas des ondes planes, l'opérateur de différenciation du champ sphérique, \mathbf{V}_e , qui apparaît au long des calculs :

$$\begin{aligned} \mathbf{V}_e(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= -\mathbf{n}_e \left(\frac{1}{|\mathbf{x} - \mathbf{e}|} \delta(t) + \frac{1}{c_0} \delta'(t) \right) \\ \nabla P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= -\mathbf{n}_e \left(\frac{1}{|\mathbf{x} - \mathbf{e}|} \delta(t) + \frac{1}{c_0} \delta'(t) \right) *_t P_i = \mathbf{V}_e *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) \\ \nabla^2 P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \left[\frac{1}{|\mathbf{x} - \mathbf{e}|^2} \delta(t) + \frac{1}{c_0 |\mathbf{x} - \mathbf{e}|} \delta'(t) + \frac{1}{c_0^2} \delta''(t) \right] *_t P_i = \mathbf{V}_e^{*2} *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) \end{aligned} \quad (110)$$

Ainsi dans un premier temps, nous observons qu'un opérateur de type gradient, appliqué au champ sphérique dans l'hypothèse de célérité constante du son, s'écrit aussi sous forme d'une **convolution** temporelle. Nous explicitons les expressions des sources en substituant l'expression du champ incident :

$$\begin{aligned} \mathcal{S}_M(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \left[\frac{\mu_X}{c_0^2} \delta''(t) + \nabla \gamma_\rho \cdot \mathbf{V}_e + \gamma_\rho \mathbf{V}_e^2 \right] *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) \\ \mathcal{S}_C(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= - \left[\frac{2\alpha}{c_0^2} \delta''(t) - \nabla \eta \mathbf{V}_e \right] *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) \\ \mathcal{S}_L(P)(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \left[-\frac{2\alpha}{c_0^2} \delta''(t) - [\nabla \alpha - \nabla \xi] \mathbf{V}_e \right] *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) \end{aligned} \quad (111)$$

En résumé, chacune des sources secondaires peut s'écrire selon la forme générale en espace-temps :

$$\begin{aligned}
\mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) *_t P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) \\
\mathbf{V}_e(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= -\mathbf{n}_e \left(\frac{1}{|\mathbf{x} - \mathbf{e}|} \delta(t) + \frac{1}{c_0} \delta'(t) \right) \\
\mathcal{S}_M^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \frac{\mu_\chi}{c_0^2} \delta''(t) + \nabla \gamma_\rho \cdot \mathbf{V}_e + \gamma_\rho \mathbf{V}_e^{*2} \\
\mathcal{S}_C^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= - \left[\frac{2\alpha}{c_0^2} \delta''(t) - \nabla \eta \mathbf{V}_e \right] \\
\mathcal{S}_L^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= - \frac{2\alpha}{c_0^2} \delta''(t) - [\nabla \alpha - \nabla \xi] \mathbf{V}_e.
\end{aligned} \tag{112}$$

Remarque 1 : L'analogie formelle avec les relations (39) montre que les sources conservent leurs structures spatiales. L'évolution temporelle de leur rayonnement s'obtient par convolution d'un opérateur différentiel avec le champ incident.

Remarque 2 : A partir des expressions ci-dessus, nous pouvons retrouver les termes sources obtenus dans le cas d'ondes planes harmoniques (le point source \mathbf{e} est alors rejeté à l'infini). Considérons, par exemple, l'expression de Morse :

$$\begin{aligned}
\mathcal{S}_M(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) &= \left[\frac{\mu_\chi}{c_0^2} \delta''(t) + \nabla \gamma_\rho \cdot \mathbf{V}_e + \gamma_\rho \mathbf{V}_e^2 \right] *_t e^{i(k\mathbf{n}_0 \mathbf{x} - \omega t)} \\
&= \left[\frac{\mu_\chi}{c_0^2} (-\omega^2) + \gamma_\rho \left(\frac{1}{\infty} - \frac{i\omega}{c_0 \infty} - \frac{\omega^2}{c_0^2} \right) - \mathbf{n}_0 \left(\frac{1}{\infty} - \frac{i\omega}{c_0} \right) \nabla \gamma_\rho \right] e^{i(k\mathbf{n}_0 \mathbf{x} - \omega t)} \\
&= (-k^2 \mu_\chi - k^2 \gamma_\rho + ik \mathbf{n}_0 \nabla \gamma_\rho) P_i(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t)
\end{aligned} \tag{113}$$

Soit ,

$$\mathcal{S}_M(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) = -k^2 \left[\mu_\chi(\mathbf{x}) + \gamma_\rho(\mathbf{x}) - i \frac{\mathbf{n}_0}{k} \nabla \gamma_\rho(\mathbf{x}) \right] e^{i k \mathbf{n}_0 \mathbf{x}}$$

qui correspond bien à l'expression 20b obtenue dans le cas d'ondes planes.

Remarque 3 : Le support temporel de $\mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t)$ est d'épaisseur nulle (dérivées de distributions de Dirac), il nous permet de calculer assez facilement le champ diffracté :

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t) = \int_{\mathbb{R}^4} G(\mathbf{r}, \mathbf{x}', t, t') \mathcal{S}(\mathbf{x}', \mathbf{e}, t') d\mathbf{x}' dt' \tag{114}$$

avec

$$G(\mathbf{r}, \mathbf{x}, t, t') = \frac{-1}{4\pi |\mathbf{x} - \mathbf{x}'|} \delta \left(t - t' - \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{x}'|}{c_0} \right), \tag{115}$$

et

$$\mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t') = \frac{\delta \left(t' - \frac{|\mathbf{x} - \mathbf{e}|}{c_0} \right)}{4\pi |\mathbf{x} - \mathbf{e}|} *_t \mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t'), \tag{116}$$

d'où

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t) = - \int_{\mathbb{R}^4} \frac{\delta \left(t - t' - \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{x}'|}{c_0} \right)}{16 \pi^2 |\mathbf{r} - \mathbf{x}'| |\mathbf{x} - \mathbf{e}|} \mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t' - \frac{|\mathbf{x} - \mathbf{e}|}{c_0}) d\mathbf{x} dt' \tag{117}$$

ce qui par changement de variable $\tau = t' - \frac{|\mathbf{x}' - \mathbf{e}|}{c_0}$ fait apparaître un produit de convolution en t :

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t) = - \int_{\mathbb{R}^3} \frac{\delta \left(t - \frac{|\mathbf{r} - \mathbf{x}|}{c_0} - \frac{|\mathbf{x} - \mathbf{e}|}{c_0} \right)}{16 \pi^2 |\mathbf{r} - \mathbf{x}| |\mathbf{x} - \mathbf{e}|} *_t \mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t) d\mathbf{x}. \tag{118}$$

Compte tenu de la constitution de \mathcal{S}^* (dérivées de Dirac), nous réécrivons cette dernière relation sous la forme plus explicite d'une projection. En effectuant la convolution ci-dessus, cette somme établit, à chaque instant t , le lieu des points d'intégration \mathbf{x} vérifiant : $c_0 t = |\mathbf{x} - \mathbf{r}| + |\mathbf{x} - \mathbf{e}|$ selon :

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t) = - \int_{\Sigma_t} \frac{\mathcal{S}^* \left(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t - \left(\frac{|\mathbf{r}-\mathbf{x}| + |\mathbf{x}-\mathbf{e}|}{c_0} \right) \right)}{16 \pi^2 |\mathbf{r} - \mathbf{x}| |\mathbf{x} - \mathbf{e}|} d\mathbf{x}, \quad (119)$$

où Σ_t est l'ellipse de foyers (\mathbf{e}, \mathbf{r}) d'équation $c_0 t = |\mathbf{x} - \mathbf{r}| + |\mathbf{x} - \mathbf{e}|$. $P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, t)$ est donc la **projection elliptique** sur Σ_t du terme source $\mathcal{S}^*(\mathbf{x}, t)$ spécifié par les fluctuations des paramètres acoustiques caractérisant les tissus mous. Nous notons encore que cette projection elliptique est pondérée par un terme prenant en compte la divergence spatiale des ondes sphériques incidentes et secondaires. Nous retrouvons une analogie formelle avec la relation (47) établissant le champ à partir de projections planes. Nous observons ainsi que la forme de l'onde auscultatrice modifie la nature de la projection *i.d.* le support de l'intégration.

Si, au lieu d'une excitation sphérique impulsionnelle, nous utilisons une excitation sphérique harmonique, alors le terme source s'écrit :

$$\mathcal{S}(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t') = \frac{e^{i(k|\mathbf{x}-\mathbf{e}|-\omega t')}}{4\pi|\mathbf{x}-\mathbf{e}|} *_{t'} \mathcal{S}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, t') = \frac{e^{i(k|\mathbf{x}-\mathbf{e}|-\omega t')}}{4\pi|\mathbf{x}-\mathbf{e}|} \widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) \quad (120)$$

$\widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega)$ est la transformée de Fourier temporelle de la source $\mathcal{S}^*(\mathbf{x}', \mathbf{e}, t')$. D'où l'expression du champ diffracté :

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, \omega, t) = -e^{-i\omega t} \int_{\mathbb{R}^3} \frac{e^{ik(|\mathbf{r}-\mathbf{x}|+|\mathbf{x}-\mathbf{e}|)}}{16 \pi^2 |\mathbf{r} - \mathbf{x}| |\mathbf{x} - \mathbf{e}|} \widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) d\mathbf{x}. \quad (121)$$

Nous donnons ci-dessous les expressions spatio-fréquentielles des termes sources pour les trois formulations envisagées :

$$\left\{ \begin{array}{l} \widehat{\mathcal{V}}_a(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) = \mathbf{n}_a \left[\frac{1}{|\mathbf{x} - \mathbf{a}|} - ik \right] \\ \widehat{\mathcal{S}}_M^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) = -k^2 \mu_\chi + \nabla \gamma_\rho \cdot \widehat{\mathcal{V}}_e + \gamma_\rho \widehat{\mathcal{V}}_e^2 \\ \widehat{\mathcal{S}}_C^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) = \left[k^2 2\alpha + \nabla \eta \widehat{\mathcal{V}}_e \right] \\ \widehat{\mathcal{S}}_L^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) = k^2 2\alpha - [\nabla \alpha - \nabla \xi] \widehat{\mathcal{V}}_e. \end{array} \right. \quad (122)$$

L'analogie avec les relations (52) est manifeste, seul le spectre de l'opérateur de dérivation est modifié. En résumé, en considérant une onde d'excitation sphérique harmonique de pulsation ω , nous mesurons un champ diffracté qui, en omettant la dépendance temporelle, s'écrit :

$$P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, \omega) = - \int_{\mathbb{R}^3} \frac{e^{ik(|\mathbf{r}-\mathbf{x}|+|\mathbf{x}-\mathbf{e}|)}}{16 \pi^2 |\mathbf{r} - \mathbf{x}| |\mathbf{x} - \mathbf{e}|} \widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) d\mathbf{x}. \quad (123)$$

Cette expression s'apparente à une transformée de Fourier (cf relation (53)) en ce sens que la décomposition de la fonction d'espace est réalisée sur une base de fonctions harmoniques. Celles-ci ont la particularité d'avoir pour support spatial un ellipsoïde de révolution indiqué par le temps t , pour foyers les positions de l'émetteur et du récepteur et dont la somme des distances respectives à un point x est égale à $c_0 t$. Si cette transformée est inversible, il sera possible de retrouver à partir des mesures du champ diffracté le terme source (fonction composite des paramètres acoustiques) à l'origine de ces mesures. En usant de

configurations spécifiques, à l'image de ce qui a été réalisé dans le cas d'inspection par ondes planes, nous pourrions même espérer procéder à une imagerie à un seul paramètre. Au paragraphe suivant nous introduisons cet outil mathématique qui, nous le verrons, permettra d'étendre au champ proche, les procédures de reconstruction tomographique.

6.2 Définition de la Transformée de Fourier Elliptique

Soient un domaine compact \mathcal{D} de \mathbb{R}^N $N = 2, 3$, support de l'organe à imager et la sphère d'acquisition \mathcal{S} (ou le cercle, dans le cas 2D) entourant le domaine compact \mathcal{D} . Le rayon de la sphère d'acquisition \mathcal{R} est tel que $\forall x \in \mathcal{D}, \|x\| < \mathcal{R}$. Un transducteur situé en \mathbf{e} , $\mathbf{e} \in \mathcal{S}$, émet une onde sphérique de pulsation ω . Le champ diffracté par le milieu est enregistré en \mathbf{r} , $\mathbf{r} \in \mathcal{S}$.

Nous notons $\mathbf{n}_{\phi, \theta}$ le vecteur unitaire porté par la médiatrice dans la direction d'incidence spécifiée par les angles (Fig. 12) :

$$\begin{aligned} \phi &= \pi + \frac{1}{2} (\text{angle}(\mathbf{e}) + \text{angle}(\mathbf{r})) && \text{l'angle d'incidence,} \\ \theta &= \frac{1}{2} |\text{angle}(\mathbf{e}) - \text{angle}(\mathbf{r})| && \text{l'angle de diffraction dans le plan } (\mathbf{e}, \mathbf{r}). \end{aligned}$$

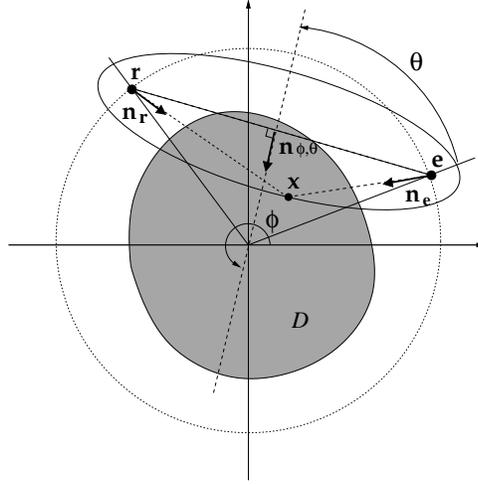


FIG. 12 – Géométrie d'acquisition en diffraction. En tomographie ultrasonore active, un transducteur \mathbf{e} (de taille inférieure à la demi-longueur d'onde) émet une onde sphérique qui est diffractée et enregistrée par un récepteur \mathbf{r} placé au voisinage immédiat sur la même surface sphérique entourant l'organe (*i.e.* le sein).

Nous définissons le vecteur d'onde elliptique $\mathbf{K} = k \mathbf{n}_{\phi, \theta}$ et introduisons le produit scalaire elliptique attaché à une configuration fixée (\mathbf{e}, \mathbf{r}) ou à la forme équivalente (ϕ, θ) :

$$\begin{aligned} \mathbf{K} \otimes \mathbf{x} &= k \mathbf{n}_{\phi, \theta} \otimes \mathbf{x} \\ &\triangleq -k (\|\mathbf{x} - \mathbf{e}_{\mathbf{K}}\| + \|\mathbf{x} - \mathbf{r}_{\mathbf{K}}\|). \end{aligned} \tag{124}$$

où $k = \omega/c_0$ est le nombre d'onde de l'onde auscultatrice de célérité c_0 dans le milieu hôte. Notons que le signe négatif du produit scalaire elliptique résulte du fait que les vecteurs $\mathbf{n}_{\phi, \theta}$ et \mathbf{x} ont des directions radiales opposées.

Soit $f(\mathbf{x})$ une fonction "bien tempérée" définie sur \mathcal{D} et nulle partout ailleurs. Nous définissons la **Transformée de Fourier Elliptique** $\mathcal{F}_{\mathcal{E}}$ par :

$$\mathcal{F}_{\mathcal{E}}(f(\mathbf{x})) = \tilde{f}(\mathbf{K}) = \int f(\mathbf{x}) \frac{e^{-i\mathbf{K} \otimes \mathbf{x}}}{[\mathbf{x}]_{\mathbf{K}}} d\mathbf{x}, \tag{125}$$

où la distance $[\mathbf{x}]_{\mathbf{K}}$ s'exprime par :

$$[\mathbf{x}]_{\mathbf{K}} = 16 \pi^2 \|\mathbf{x} - \mathbf{e}_{\mathbf{K}}\| \cdot \|\mathbf{x} - \mathbf{r}_{\mathbf{K}}\|. \tag{126}$$

Nous pouvons alors définir la **transformée de Fourier elliptique inverse** :

$$\mathcal{F}_{\mathcal{E}}^{-1} \left(\tilde{f}(\mathbf{K}) \right) = f(\mathbf{x}) = \frac{1}{(2\pi)^N} \int \tilde{f}(\mathbf{K}) [\mathbf{x}]_{\mathbf{K}} e^{i\mathbf{K} \otimes \mathbf{x}} d\mathbf{K}. \quad (127)$$

En effet,

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_{\mathcal{E}}^{-1} \left(\tilde{f}(\mathbf{K}) \right) &= \frac{1}{(2\pi)^N} \int \tilde{f}(\mathbf{K}) [\mathbf{x}]_{\mathbf{K}} e^{i\mathbf{K} \otimes \mathbf{x}} d\mathbf{K} \\ &= \frac{1}{(2\pi)^N} \int \int f(\mathbf{x}') \frac{e^{-i\mathbf{K} \otimes \mathbf{x}'}}{[\mathbf{x}']_{\mathbf{K}}} d\mathbf{x}' [\mathbf{x}]_{\mathbf{K}} e^{i\mathbf{K} \otimes \mathbf{x}} d\mathbf{K} \\ &= \int f(\mathbf{x}') \frac{1}{(2\pi)^N} \int \frac{[\mathbf{x}]_{\mathbf{K}}}{[\mathbf{x}']_{\mathbf{K}}} e^{i\mathbf{K} \otimes (\mathbf{x} \ominus \mathbf{x}')} d\mathbf{K} d\mathbf{x}' \end{aligned} \quad (128)$$

où nous avons noté $\mathbf{K} \otimes (\mathbf{x}' \ominus \mathbf{x}) = \mathbf{K} \otimes \mathbf{x}' - \mathbf{K} \otimes \mathbf{x}$, puisque le produit scalaire elliptique " \otimes " n'est pas distributif. La dernière intégrale est la distribution de Dirac :

$$\frac{1}{(2\pi)^N} \int \frac{[\mathbf{x}]_{\mathbf{K}}}{[\mathbf{x}']_{\mathbf{K}}} e^{i\mathbf{K} \otimes (\mathbf{x} \ominus \mathbf{x}')} d\mathbf{K} = \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}'). \quad (129)$$

Au sens des distributions, nous obtenons :

$$\mathcal{F}_{\mathcal{E}}^{-1} \left(\tilde{f}(\mathbf{K}) \right) = \int f(\mathbf{x}') \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}') d\mathbf{x}' = f(\mathbf{x}) \quad (130)$$

Ainsi, la transformée de Fourier Elliptique est une extension de la transformée de Fourier usuelle aux mesures en diffraction en champ proche. Elle réalise une projection de la fonction analysée sur une base de fonctions elliptiques harmoniques : $e^{i\mathbf{K} \otimes \mathbf{x}} = \text{constante}$.

En conséquence, l'opposé du champ diffracté est décrit par la relation :

$$-P_d(\mathbf{r}, \mathbf{e}, \omega) = \int_{\mathbb{R}^3} \frac{e^{ik(|\mathbf{r}-\mathbf{x}|+|\mathbf{x}-\mathbf{e}|)}}{16\pi^2 |\mathbf{r}-\mathbf{x}| |\mathbf{x}-\mathbf{e}|} \widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) d\mathbf{x} = \mathcal{F}_{\mathcal{E}} \left(\widehat{\mathcal{S}}^*(\mathbf{x}, \mathbf{e}, \omega) \right) = \widetilde{\mathcal{S}}(\mathbf{K}). \quad (131)$$

6.3 Le problème direct en champ proximal

Nous repartons du système (122) définissant les termes de sources secondaires en régime harmonique sphérique, la pulsation ω étant fixée, et lui appliquons la transformée de Fourier elliptique afin de construire le champ diffracté. En utilisant la règle de dérivation introduite en annexe A, nous obtenons pour chacune des formulations :

$$\begin{cases} \widehat{\mathcal{V}}(\mathbf{x}, \omega) &= \widehat{\mathcal{V}}_e(\mathbf{x}, \omega) + \widehat{\mathcal{V}}_r(\mathbf{x}, \omega) \\ \mathbf{K} &= k \mathbf{n}_{\phi, \theta} \\ -P_{dM}(\mathbf{K}) &= -k^2 \widetilde{\mu}_x(\mathbf{K}) + \left(\widetilde{\widehat{\mathcal{V}}}_r \cdot \widetilde{\widehat{\mathcal{V}}}_e \right) * \widetilde{\gamma}_\rho(\mathbf{K}) \\ -P_{dC}(\mathbf{K}) &= k^2 2\widetilde{\alpha}(\mathbf{K}) - \left(\widetilde{\widehat{\mathcal{V}}}_e \cdot \widetilde{\widehat{\mathcal{V}}} \right) * \widetilde{\eta}(\mathbf{K}) \\ -P_{dL}(\mathbf{K}) &= k^2 2\widetilde{\alpha}(\mathbf{K}) - \left(\widetilde{\widehat{\mathcal{V}}}_e \cdot \widetilde{\widehat{\mathcal{V}}} \right) * \left[\widetilde{\alpha} - \widetilde{\xi} \right](\mathbf{K}). \end{cases} \quad (132)$$

Cette fois, le champ diffracté résulte de la convolution dans le domaine spectral elliptique des spectres (elliptiques) des fonctions paramètres avec les indexes de directivité.

Remarque : Si les distances émetteur (respectivement récepteur) / pixel sont supérieures ou égales à

10 longueurs d'onde, nous pouvons écrire avec une bonne approximation $\mathbf{V}_e \cdot \mathbf{V} \sim -k^2(1 + \mathbf{n}_e \cdot \mathbf{n}_r)$. Nous définissons \mathbf{n}_e (respectivement \mathbf{n}_r) le vecteur unitaire porté par la droite émetteur (respectivement récepteur)-voxel : $\mathbf{n}_e = \nabla (|\mathbf{x} - \mathbf{e}|)$.

$$\begin{array}{l}
 \mathbf{K} = k \mathbf{n}_{\phi, \theta} \\
 P_{dM}(\mathbf{K}) = k^2 \left[\tilde{\mu}_\chi + (\widetilde{\mathbf{n}_e \cdot \mathbf{n}_r}) * \tilde{\gamma}_\rho \right] (\mathbf{K}) \\
 P_{dC}(\mathbf{K}) = -k^2 [2\tilde{\alpha} + \mathcal{F}_\mathcal{E}(1 + \mathbf{n}_e \cdot \mathbf{n}_r) * \tilde{\eta}] (\mathbf{K}) \\
 P_{dL}(\mathbf{K}) = -k^2 \left[\mathcal{F}_\mathcal{E}(1 - \mathbf{n}_e \cdot \mathbf{n}_r) * \tilde{\alpha} - \mathcal{F}_\mathcal{E}(1 + \mathbf{n}_e \cdot \mathbf{n}_r) * \tilde{\xi} \right] (\mathbf{K}).
 \end{array} \tag{133}$$

Nous retrouvons de manière explicite les deux directivités symétriques opposées des paramètres d'impédance et de célérité qui font l'attrait de la formulation de Lefebvre.

Alors, si :

- $\mathbf{n}_e \perp \mathbf{n}_r$, $P_d = -k^2 \tilde{\mu}_\chi$
 nous retrouvons le fait que le champ diffracté en champ proche n'est fonction que des fluctuations de compressibilités lorsque localement, la normale à la surface d'onde incidente est perpendiculaire à la direction de mesure.
- $\mathbf{n}_e = -\mathbf{n}_r$, $P_d = 2k^2 \tilde{\alpha}$
 en transmission, le champ diffracté est conditionné par les fluctuations quadratiques de célérité,
- $\mathbf{n}_e = \mathbf{n}_r$, $P_d = 2k^2 \tilde{\xi}$
 en réflexion, le champ diffracté est conditionné par les fluctuations d'impédance.

Ces résultats sont cohérents avec ceux donnés dans le cadre de l'analyse par ondes planes. Ils les étendent car ici l'analyse est faite sur la surface du "front d'onde" elliptique dont la courbure décrit plus fidèlement la réalité expérimentale des systèmes actifs utilisant des transducteurs quasi-punctuels.

6.4 Le problème inverse en champ proximal

En appliquant la transformée de Fourier elliptique inverse aux spectres elliptiques, nous sommes en mesure de reconstruire soit la cartographie d'impédance, soit la cartographie de célérité. Tout comme dans le cas de la tomographie en champ lointain, le rôle de la procédure d'acquisition est de couvrir les domaines spectraux elliptiques respectifs avec la plus grande densité de points possible, en réalisant à la fois un balayage spatial et un balayage fréquentiel (signaux impulsionnels). Cependant, comme nous l'avons vu, dans la pratique puisque les transducteurs sont à bande-passante finie, on ne peut espérer reconstruire qu'une version filtrée passe-bande (resp. passe-bas) de l'impédance (resp. de la célérité). De plus, plutôt que de mettre en oeuvre des transformées elliptiques multidimensionnelles coûteuses en temps de calcul, il est préférable d'utiliser une procédure de reconstruction de type "sommation des rétroprojections" qui exploite la transformée de Fourier classique, pour laquelle il existe tant de systèmes optimisés. Dans ce but, nous définissons une extension en champ proche de la transformée de Radon $\mathcal{R}_\mathcal{E}$. Nous limitons notre développement au cas bidimensionnel.

6.4.1 La transformée de Radon Elliptique et le théorème coupe-projection

Soit $f(\mathbf{x})$ une fonction objet définie sur le domaine compact \mathcal{D} de \mathbb{R}^2 . f représente soit les fluctuations quadratiques de célérité α , soit la variation logarithmique d'impédance ξ . Nous définissons la transformée

de Radon elliptique par :

$$\begin{aligned} [\mathcal{R}_\mathcal{E}(f)](s, \phi, \theta) &= \int f(\mathbf{y}) \frac{\delta(s - (\|\mathbf{y} - \mathbf{e}\| + \|\mathbf{r} - \mathbf{y}\|)}{[\mathbf{y}]_{\phi, \theta}} d\mathbf{y} \\ &= \int f(\mathbf{y}) d\sigma_{\phi, \theta}(\mathbf{y}), \end{aligned} \quad (134)$$

$d\sigma_{\phi, \theta}(\mathbf{y})$ est l'ellipse $s = \|\mathbf{y} - \mathbf{e}\| + \|\mathbf{r} - \mathbf{y}\|$ de foyers $(\mathbf{e}, \mathbf{r}) \in \mathcal{S}^2$. Il est clair que cette paramétrisation est surdéterminée, puisque la dimension du triplet (s, ϕ, θ) est $N + 1$, tandis que la fonction f ne dépend que de $N = 2$ variables seulement. Dans un premier temps, nous fixons donc l'angle de diffraction $\theta = \theta_0$ à une valeur constante. Si nous appliquons la transformée de Fourier standard F_ϕ à la relation précédente, nous obtenons :

$$\begin{aligned} (F_\phi [\mathcal{R}_\mathcal{E} f])(S, \phi, \theta_0) &= \int \int f(\mathbf{y}) \frac{\delta(s - \mathbf{n}_{\phi, \theta_0} \otimes \mathbf{y})}{[\mathbf{y}]_{\phi, \theta_0}} e^{-iSs} d\mathbf{y} ds \\ &= \int f(\mathbf{y}) \int \frac{\delta(s - \mathbf{n}_{\phi, \theta_0} \otimes \mathbf{y})}{[\mathbf{y}]_{\phi, \theta_0}} e^{-iS \mathbf{n}_{\phi, \theta_0} \otimes \mathbf{y}} ds d\mathbf{y}. \end{aligned} \quad (135)$$

Notons $S \mathbf{n}_{\phi, \theta_0} = \mathbf{S}_\phi$. Dans ce qui suit, il est entendu que l'angle de diffraction est constant $\theta = \theta_0$, aussi, délaissions nous ce paramètre dans les expressions :

$$(F_\phi [\mathcal{R}_\mathcal{E} f])(S, \phi) = \int f(\mathbf{y}) \frac{e^{-i\mathbf{S}_\phi \otimes \mathbf{y}}}{[\mathbf{y}]_\phi} d\mathbf{y} = \mathcal{F}_{\mathcal{E}|\phi}[f](S). \quad (136)$$

En conséquence, la transformée de Fourier standard appliquée à la transformée de Radon est une coupe du spectre elliptique de la fonction objet. Ce résultat peut être vu comme une extension en champ proche du théorème coupe-projection.

6.4.2 La procédure d'inversion

Nous sommes désormais en mesure d'inverser la transformée de Radon elliptique ; nous nous focalisons ici sur l'algorithme d'inversion ; considérant une fonction bidimensionnelle f , nous appliquons les transformées de Fourier elliptiques directe et inverse et obtenons :

$$\begin{aligned} f(\mathbf{x}) &= \frac{1}{(2\pi)^N} \int_{-\infty}^{\infty} \mathcal{F}_\mathcal{E}(f)(\mathbf{K}) e^{i\mathbf{K} \otimes \mathbf{x}} [\mathbf{x}]_{\mathbf{K}} d\mathbf{K} \\ &= \frac{1}{(2\pi)^N} \int_0^{2\pi} \int_0^{\infty} \mathcal{F}_\mathcal{E}(f)(S, \phi) e^{i\mathbf{S}_\phi \otimes \mathbf{x}} [\mathbf{x}]_{\mathbf{K}} S dS d\phi \\ &= \frac{1}{(2\pi)^N} \int_0^\pi \int_{-\infty}^{\infty} \mathcal{F}_{\mathcal{E}|\phi}(f)(S) |S| e^{i\mathbf{S}_\phi \otimes \mathbf{x}} [\mathbf{x}]_{\mathbf{K}} dS d\phi \\ &= \frac{1}{(2\pi)^N} \int_0^\pi \int_{-\infty}^{\infty} \tilde{P}_{f, \phi}(S) |S| e^{i\mathbf{S}_\phi \otimes \mathbf{x}} [\mathbf{x}]_\phi dS d\phi \end{aligned} \quad (137)$$

où $\tilde{P}_{f, \phi}(S)$ est la transformée elliptique de f sous l'incidence ϕ , il s'agit de la projection enregistrée. Le schéma d'inversion est le suivant :

$$f(\mathbf{x}) = \frac{1}{2} \times \frac{1}{\pi} \int_0^\pi \Pi_{f, \phi}(\mathbf{x}) d\phi, \quad (138)$$

est la somme des rétroprojections elliptiques $\Pi_{f, \phi}(\mathbf{x})$:

$$\begin{aligned} \Pi_{f, \phi}(\mathbf{x}) &= \frac{1}{2\pi} \int_0^\infty \tilde{P}_{f, \phi}(S, \phi) |S| e^{i\mathbf{S}_\phi \otimes \mathbf{x}} [\mathbf{x}]_\phi dS \\ &= \frac{[\mathbf{x}]_\phi}{2\pi} \int_0^\infty \tilde{P}_{f, \phi}(S, \phi) |S| e^{iSs} \delta(s - \mathbf{n}_\phi \otimes \mathbf{x}) dS \\ &= [\mathbf{x}]_\phi P_{f, \phi}^F(s = \mathbf{n}_\phi \otimes \mathbf{x}), \end{aligned} \quad (139)$$

des projections filtrées $P_{f,\phi}^F$:

$$\begin{aligned} P_{f,\phi}^F(s) &= \frac{1}{2\pi} \int_0^\infty \tilde{P}_{f,\phi}(S, \phi) |S| e^{iSs} dS \\ &= F_\phi^{-1} [|\mathbf{K}| \tilde{P}_{f,\phi}(|\mathbf{K}|)]. \end{aligned} \quad (140)$$

En définitive, dans son expression, cet algorithme d'inversion s'avère tout à fait analogue à l'algorithme classique de sommation des rétroprojections filtrées utilisé jusqu'à présent en tomographie numérique ; seule, la nature des projections diffère.

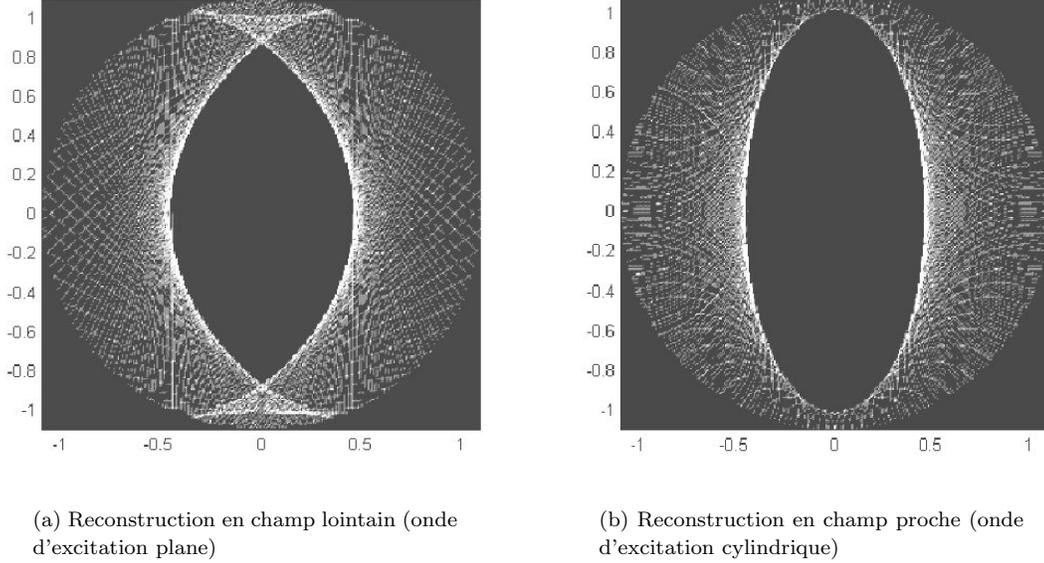


FIG. 13 – Tomographie qualitative de l'ellipse parfaitement réfléchissante (grand axe 1, petit axe 0.4), cercle d'acquisition 1.1, ouverture d'acquisition $\pm 45^\circ$.

6.5 Simulations numériques

Afin d'évaluer la procédure de reconstruction, nous considérons un fantôme (de tissus biologiques) numérique 2D académique dont la réponse acoustique est calculée par une méthode d'éléments finis (FEM). Cette méthode modélise la propagation des ondes acoustiques dans le domaine temporel et est basée sur la discrétisation d'une formulation mixte célérité-pression pour l'acoustique. La discrétisation en espace est effectuée à l'aide d'éléments finis mixtes [90] et pour la discrétisation en temps, on utilise un schéma de différences finies centré d'ordre 2 est utilisé. La technique des couches parfaitement absorbantes (Perfectly Matched Layer, PML) permet de se ramener à un domaine de calcul borné [91]. Cette approche présente l'avantage de n'émettre aucune hypothèse supplémentaire autre que celles de l'acoustique linéaire, elle reproduit automatiquement les phénomènes de diffraction multiple, de réfraction et de réflexion.

Le pas spatial de la grille de calcul équivaut à $1/30$ de la longueur d'onde. Une grille de 1000×1000 pixels ($\Delta x = 0.016$ mm, 1.6 cm \times 1.6 cm) est utilisée. L'antenne circulaire est composée de 360 transducteurs ponctuels répartis uniformément, de fréquence centrale 2.5 MHz ($\lambda = 0.6$ mm), elle a un rayon de $R = 7.36$ mm. Chaque élément actif émet une impulsion large-bande. Les graphes temporel et spectral de l'impulsion sont tracés en Fig. 14. Le fantôme cylindrique académique, immergé dans l'eau, modélise des trous uniformément répartis le long d'une spirale (Fig. 15). Les rayons des trous sont respectivement, $r_1 = r_{1'} = 1.32$ mm, $r_2 = r_{2'} = r_1/2 = 0.66$ mm, $r_3 = r_{3'} = r_1/4 = 0.33$ mm, $r_4 = r_{4'} = r_1/8 = 0.165$ mm. Pour chaque paire, les trous de même diamètre présentent alternativement une variation d'impédance et

une variation de célérité (Fig. 16). Les propriétés acoustiques du fantôme sont décrites en Table ??, elles présentent un écart type de 0,5% (milieux aléatoires).

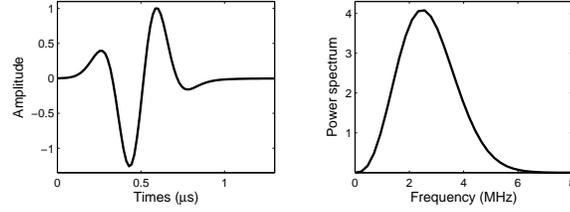


FIG. 14 – Formes incidentes temporelle et spectrale (2.5 MHz).

La Fig. 17 (a) décrit le tomogramme d’impédance reconstruit par la procédure de rétroprojection elliptique pour des données acquises en réflexion pure. On peut observer la qualité du contraste de l’image ainsi qu’un haut pouvoir de résolution : cette procédure de reconstruction nous permet de détecter des objets de l’ordre d’une demi-longueur d’onde (inclusion N°4), un objet de la taille de la longueur d’onde est résolu (inclusion N°3). La Fig. 18 illustre le tomogramme de l’objet reconstruit à partir de mesures en diffraction ($\theta = 40^\circ$). Comme l’anticipait l’analyse théorique, on ne peut reconstruire qu’un objet composite résultant de l’addition des contributions des deux paramètres (impédance et célérité), tous deux pondérés par leur fonction de directivité. La Fig. 17 (b) montre la distribution de célérité reconstruite avec des données en transmission. Le temps de vol (TOF) entre l’émetteur et le récepteur est estimé par la technique du premier passage par zéro. En comparaison de l’image d’impédance, le contraste et la résolution sont plus pauvres en raison du caractère filtré passe-bas des projections issues des mesures de temps de vol (intégration le long du trajet acoustique). En transmission, la procédure d’inversion rend possible la détection d’objets de l’ordre de la longueur d’onde, et la discrimination de défauts de taille équivalente à deux longueurs d’onde.

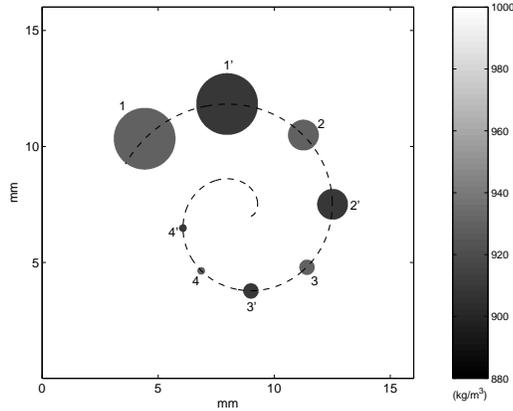
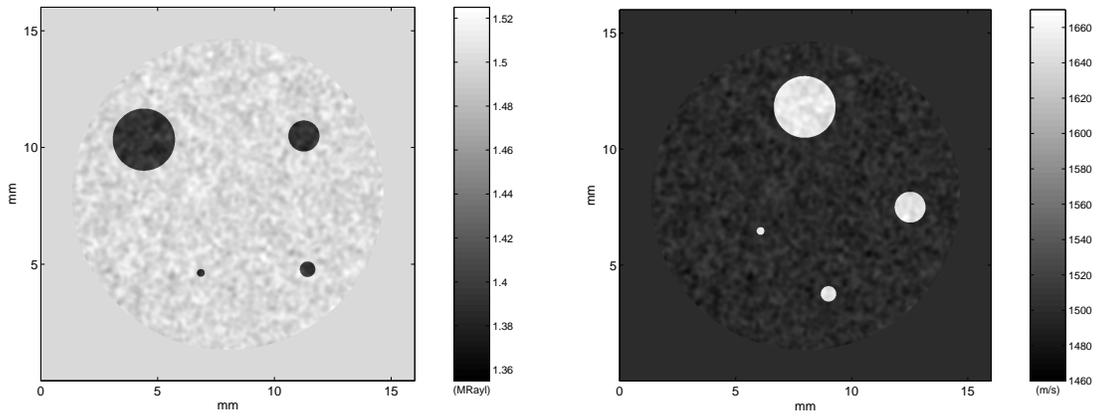


FIG. 15 – Carte de densité.

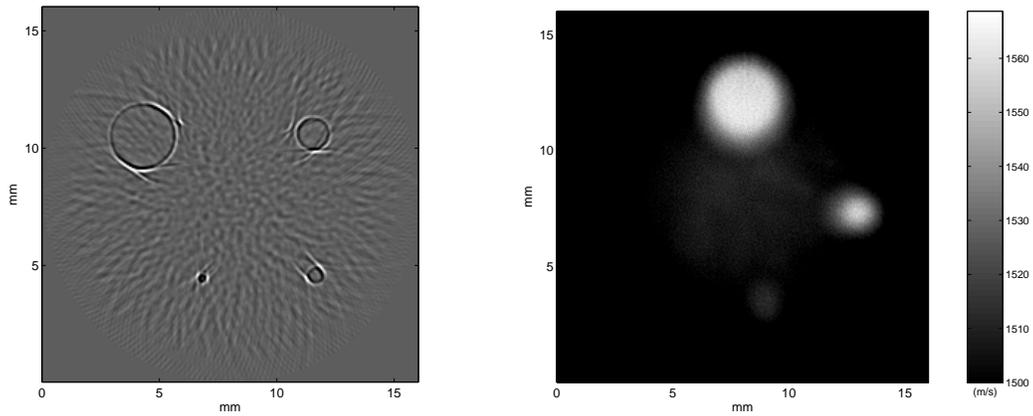
En conclusion, cette simulation numérique confirme, à partir de données acquises en champ proche, la possibilité d’une séparation des contributions des deux paramètres acoustiques. De plus, la connaissance des fonctions de directivité constitue une information *a priori* remarquable, qui pourrait être utilisée dans le cadre d’une séparation optimale de données redondantes en diffraction. Afin de nous rapprocher des conditions opératoires du radiologue et d’acquérir une connaissance mécanique des tissus biologiques observés par voie ultrasonore, nous construirons des modèles réalistes de sein, ils nous permettront d’effectuer une comparaison des méthodes échographique et tomographique.



(a) Carte d'impédance (matrice 1.5 MRayl, inclusions (trous) 1.395 MRayl)

(b) Carte de célérité (matrice 1500 m/s, inclusions (trous) 1650 m/s)

FIG. 16 – Le fantôme numérique de la Fig. 15 présente des supports de contraste distincts (localisation des trous) des paramètres d'impédance et de célérité. L'écart type est $\sigma = 0.5\%$.



(a) Reconstruction de l'impédance filtrée passe-bande (réflexion pure)

(b) Reconstruction de célérité (transmission pure).

FIG. 17 – Reconstructions d'impédance (a) et de célérité (b) du fantôme numérique de la Fig. 15. Les paramètres acoustiques sont séparés par le protocole d'acquisition : travail en transmission pure ou en réflexion pure.

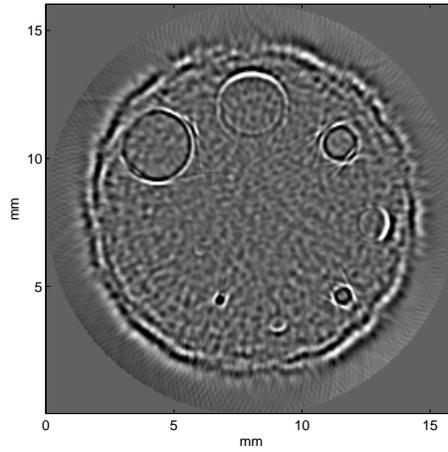


FIG. 18 – Objet composite reconstruit à partir de données acquises en diffraction ($\theta = 40^\circ$). Les contributions des paramètres acoustiques sont additionnées et se superposent (se mélangent) sur l’image.

7 Couplage des mesures en transmission et en réflexion

Nous avons observé au chapitre 5.1 que les couvertures spectrales respectives des mesures en réflexion (il s’agit plus précisément de mesures en diffraction dont l’angle de configuration émetteur/récepteur est inférieur à 90°) et des mesures en diffraction (angle de configuration $> 90^\circ$) sont distinctes ; éventuellement, ces couvertures se chevauchent en partie. En raison de la symétrie de révolution du protocole d’acquisition, elles sont toutes deux centrées sur l’origine spectrale. La première, en raison du caractère passe-bande des transducteurs (et de l’ensemble de la chaîne d’acquisition), synthétise une couronne ; la seconde est un disque. Cette complémentarité des supports invite à fusionner les deux natures d’information dans le but de former une image quantitative de haute résolution. Néanmoins, en raison même de leur nature distincte, la fusion des deux images n’est pas si évidente.

Il existe cependant une situation où l’association des 2 informations prend tout son sens car elle permet une correction mutuelle des estimations paramétriques respectives. Avec Robert Ferrière [68, 69], nous avons étayé cette idée dans le cadre de la tomographie de réflectivité, en corrigeant les distorsions géométriques induites par les fluctuations de célérité du milieu.

Nous avons ainsi montré que certaines précautions devaient être prises quant à l’approximation de Born qui stipule que non seulement l’amplitude des fonctions de contraste de l’objet (associées aux différents paramètres physiques) doit être faible, de l’ordre de quelques pourcent, mais aussi que la taille des défauts doit être de l’ordre de la longueur d’onde. En pratique sénologique, cette dernière hypothèse est rarement justifiée puisque la taille des lésions peut varier du demi-centimètre à quelques centimètres de diamètre. Ainsi, si l’on souhaite développer une imagerie quantitative, il est nécessaire de prendre quelques précautions quant au re-positionnement des diffuseurs à l’origine des apports énergétiques constituant le signal temporel acquis. En d’autres termes, il faut veiller à préserver la cohérence spatiale de chaque élément (volumique) lors de la re-allocation de l’énergie sur le plan image. Or, une cause majeure de la perte de cohérence résulte de l’hypothèse (utilisée notamment lors de la rétroprojection) d’une célérité du son constante dans tout le milieu investigué. Cette hypothèse doit être reconsidérée.

Dans ce but, il est nécessaire de procéder à une évaluation des décalages temporels induits par la traversée de larges hétérogénéités caractérisées par des vitesses du son éventuellement peu différentes de celle du milieu hôte de référence. L’absence de correction temporelle de la datation *a priori* des échos se traduit par des distorsions géométriques qui peuvent s’avérer pénalisantes pour l’analyse morphologique. De plus, l’incohérence spatio-temporelle des contributeurs d’énergie (les points diffuseurs) se traduit par une perte de contraste et de résolution de la procédure de reconstruction (par exemple la régularité des bords des lésions est une information séméiologique de première importance).

Repartant de l’équation d’onde (35) nous introduisons dans le terme source une composante de champ acoustique qui est un peu plus réaliste que le simple champ incident ; en effet, s’il est vrai que la composante d’amplitude est peu modifiée par la propagation (faible contraste des tissus mous), les altérations de la

composante de phase (i.e. l'allure du front d'onde) ne peuvent être négligées :

$$-\frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p(\mathbf{e}, \mathbf{x}, t)}{\partial t^2} + \nabla^2 p(\mathbf{e}, \mathbf{x}, t) = \mathcal{S}(\mathbf{e}, \mathbf{x}, t) = \mathcal{S}^* *_t P_{real}(\mathbf{e}, \mathbf{x}, t) \quad (141)$$

$$P_{real}(\mathbf{e}, \mathbf{x}', t) = \delta(t - T(\mathbf{x}')) \frac{1}{4\pi|\mathbf{x}' - \mathbf{e}|}. \quad (142)$$

où le temps de transit entre l'émetteur et le point \mathbf{x}' est :

$$T(\mathbf{x}') = \int_{(\mathbf{e}, \mathbf{x}')} \left(\frac{d|\mathbf{x}' - \mathbf{e}|}{c_0} \right) (1 - \nu(\mathbf{x}')) = T_0(\mathbf{x}') + \tau_e(\mathbf{x}'), \quad (143)$$

$\nu(\mathbf{x}') = \frac{c(\mathbf{x}') - c_0}{c_0}$ est la fonction de contraste de vitesse. Le terme correctif temporel est approché par la relation suivante dans l'hypothèse d'une propagation rectiligne :

$$\tau_e(\mathbf{x}') = \frac{1}{c_0} \int_{\mathbf{e}, \mathbf{x}'} \nu(\mathbf{x}) d\mathbf{x}. \quad (144)$$

Nous appliquons aussi cette base de correction sur le trajet \mathbf{x}' -récepteur. Le champ diffracté s'écrit (cf relation (119)) :

$$P_d(\mathbf{r}, t) = \int_{\Sigma_t} \frac{\mathcal{S}^* \left(\mathbf{x}, t + \tau_e + \tau_r - \left(\frac{|\mathbf{r} - \mathbf{x}'| + |\mathbf{x}' - \mathbf{e}|}{c_0} \right) \right)}{16 \pi^2 |\mathbf{r} - \mathbf{x}| |\mathbf{x} - \mathbf{e}|} d\mathbf{x}. \quad (145)$$

Il y a alors lieu de corriger la taille de l'ellipsoïde sur lequel est faite la rétroprojection elliptique avant de procéder à l'épandage et à la sommation des retroprojections filtrées.

Cette correction requiert au préalable une estimation de la cartographie de vitesse du son basée sur la mesure du temps de vol. Pour exploiter ces données nous avons mis au point une approche tomographique de type "layer-stripping" qui consiste à restituer le milieu, couche après couche, de l'extérieur vers l'intérieur. Le nombre de mailles sur chaque couche est fonction du nombre de transducteurs utilisés en réception pour chaque incidence.

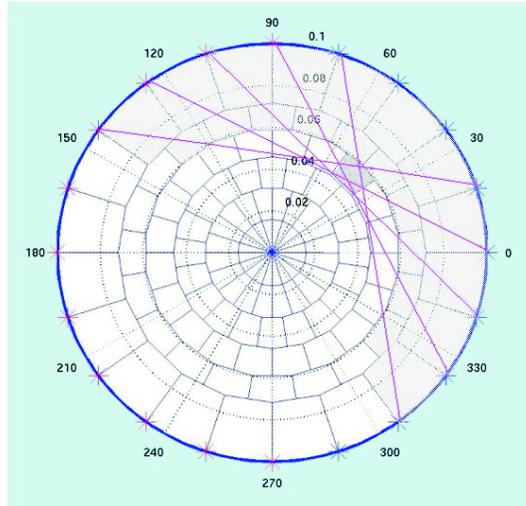


FIG. 19 – Principe de la tomographie de type "layer stripping"

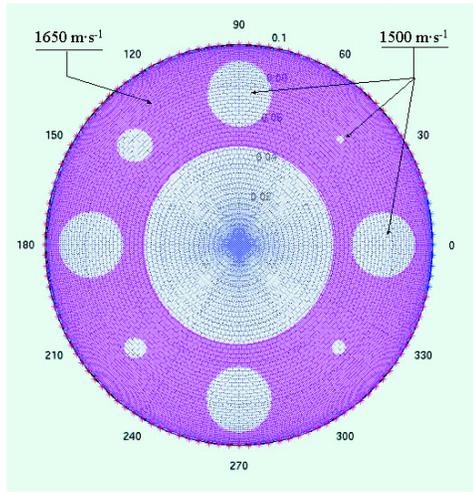


FIG. 20 – Objet fluide et son maillage "layer stripping"

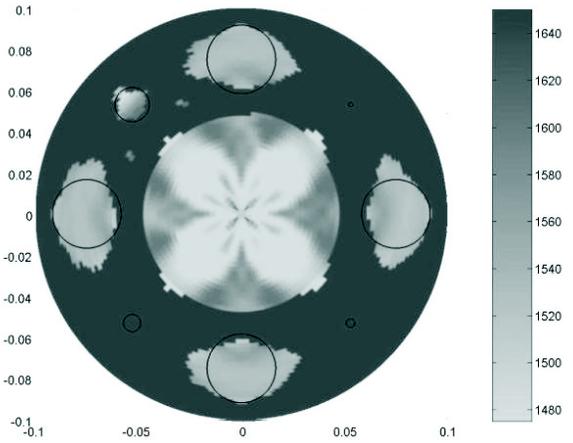


FIG. 21 – Tomographie de célérité par l'algorithme de type "layer stripping"

L'algorithme consiste à effectuer, pour chaque maille traversée par les rayons de propagation, une moyenne pondérée par la longueur du trajet dans la maille. Une fois la vitesse de la maille estimée, la vitesse intégrée sur les rayons au sein des couches les plus intérieures est corrigée. L'estimation est ainsi effectuée sur toutes les mailles de la couche courante, puis sur les couches plus profondes. Le détail de l'algorithme est donné en [68,69]

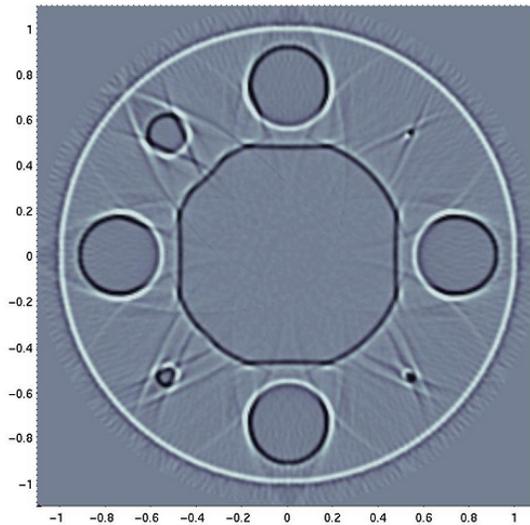


FIG. 22 – Reconstruction EBP

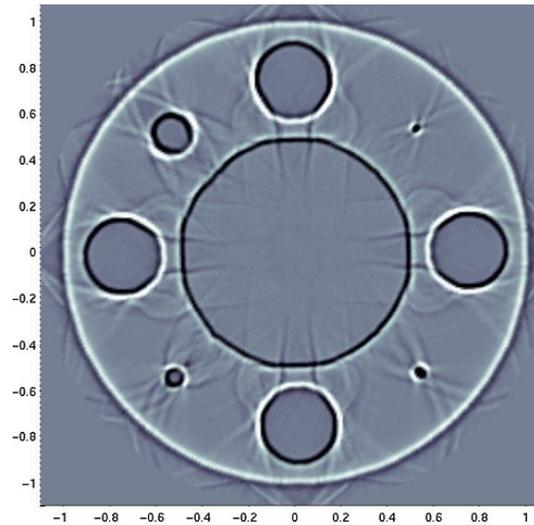


FIG. 23 – Reconstruction EBP modifiée

Les résultats obtenus en simulation numérique sont très encourageants. La réduction des distorsions géométriques est manifeste, en dépit des très faibles contrastes de vitesse. Il convient toutefois d'émettre une réserve spéciale : si en termes d'estimation et de résolution, l'algorithme dit de "layer-stripping" est plus performant que des procédures classiques (somme par "rétroprojections"), il s'avère aussi plus sensible au bruit de quantification (codage sur 8 à 10 bits). Dans ces conditions, il pourra être préférable de travailler avec des méthodes analytiques, telles par exemple celles qui opèrent par "rétroprojection conique", réputées pour leur robustesse.

8 Tomographie d'absorption : considération de la diffraction

Parmi les critères séméiologiques, l'atténuation de l'onde acoustique (exemple du cône d'ombre postérieur en échographie) est généralement un critère de mauvais pronostic. Aussi, la reconstruction de la cartographie d'absorption devait-elle faire partie de la panoplie d'informations disponibles pour une aide au diagnostic. Avec l'aide de 3 étudiants (L. Pruvost, projet de fin d'étude EGIM, M.C. Pautin, mastère recherche "Acoustique", E. Fransceschini, thèse) nous avons montré à quel point, même dans les tissus mous, les effets de la diffraction altèrent la mesure d'absorption en transmission.

Il est reconnu que la mesure de l'atténuation des tissus vivants est délicate car perturbée par de nombreux phénomènes qui interagissent tels que la bande passante des transducteurs, la divergence ou la focalisation des faisceaux etc... qui sont souvent des phénomènes systèmes dépendants. Ceux-ci, en général, peuvent être en bonne partie compensés en constituant une information *a priori* (caractérisant le système utilisé) judicieusement exploitée. Cependant un autre phénomène existe aussi, même dans le cas insoupçonné des tissus mous, qui correspond au processus de diffraction par les hétérogénéités et qui, par définition, est milieu-dépendant. Ce processus concourt à la dilution de l'énergie acoustique et de ce fait est perçu comme participant, en concurrence avec les processus dissipatifs (absorption) à l'atténuation de l'onde. En vérité, on observe que très souvent ce phénomène réduit l'atténuation. En pratique, la séparation des contributions respectives (dissipation et diffraction) est en pratique délicate et, généralement, les effets de diffraction sont négligés sous le prétexte raisonnable qu'il existe un faible contraste de vitesse (inférieur à 10%). Certaines équipes ont tenté très tôt de prendre en compte les effets de réfraction en utilisant des méthodes itératives de tracé de rayon. Cependant, celles-ci trouvent leurs limites lorsque la taille des hétérogénéités est de l'ordre de grandeur de la longueur d'onde. L'atténuation des milieux biologiques (supposés homogènes par morceaux) est caractérisée par un coefficient linéaire en fréquence de l'ordre de 0,5 à 1 dB.MHz⁻¹. cm⁻¹ et l'on montre [70] que le coefficient d'absorption intégré (la "projection") le long du trajet acoustique à la fréquence f de travail considérée est donné par :

$$A(f) = \int_{ray} \alpha_0(\mathbf{x}) ds = \frac{\ln |Y_\omega(f)| - \ln |Y_{mes}(f)| + \ln |H_{sc}(f)|}{f} = A_{std}(f) + D(f) \quad (146)$$

où $Y_\omega(f)$ est le spectre du signal mesuré dans l'eau, $Y_{mes}(f)$ le spectre du signal mesuré lorsque l'objet est présent, $H_{sc}(f)$ caractérise les effets spectraux de la diffraction qui surviennent au cours de la traversée eau-tissus-eau.

Ainsi, pour obtenir une estimée vraie de l'absorption, il nous faut évaluer la quantité : $D(f) = \frac{\ln |H_{sc}(f)|}{f}$.

Pour cela, nous simulons le champ diffracté par l'organe : dans une première phase, afin de produire une estimation approchée des effets de la diffraction, nous restituons la cartographie de célérité de l'objet (algorithme de layer-stripping ou par rétroprojection conique). Cette cartographie de célérité constitue notre *modèle numérique*, elle est associée, par défaut, à une distribution de densité constante de 1000 kg.m⁻³ (ceci en raison de l'inobservabilité, induite par la diffraction, des autres paramètres mécaniques), et à une distribution d'absorption nulle. La propagation acoustique à travers le modèle réaliste (phase zéro) à traiter, puis à travers le *modèle numérique* (phase 2), est simulée par un code numérique (technique d'éléments finis temporels, JP Groby et C. Tsogka) permettant la propagation au sein d'un fluide visqueux avec absorption linéaire en fréquence. Le *modèle numérique* permet la synthèse du champ diffracté épuré de tout effet dissipatif et constitue la référence "diffraction" (qui correspond au terme $Y_\omega(f).H_{sc}(f)$ de la relation (146)) qui sera ensuite exploitée par la technique classique du rapport spectral.

Simulation numérique : Le fantôme cylindrique est un objet fluide, immergé dans l'eau (densité 1000 kg/m³, célérité 1500 m/s), ayant les caractéristiques suivantes : densité 950 kg/m³, célérité 1470 m/s et absorption 6 Np/m/MHz. Le rayon de l'objet est de 12 mm et les diamètres des inclusions sont $d_0=8\lambda=3.6$ mm, $d_1=4\lambda=2.4$ mm et $d_2=2\lambda=1.2$ mm. Les inclusions ont les caractéristiques suivantes : densité 1040 kg/m³, célérité 1600 m/s et absorption 19 Np/m/MHz.

Les résultats de simulation montrent que, même dans le cas des tissus mous, les méthodes usuelles d'estimation de l'absorption s'avèrent très sensibles à tout phénomène d'interaction entre les différentes ondes engendrées par la propagation ultrasonore. Les effets interférentiels de la diffraction rendent inexploitable d'un point de vue quantitatif la reconstruction tomographique. Afin de prendre en compte ces

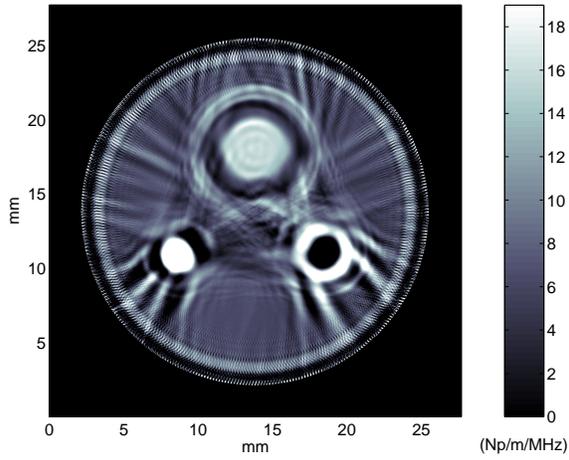


FIG. 24 – Reconstruction en utilisant la méthode du rapport spectral **sans correction** des effets de diffraction.

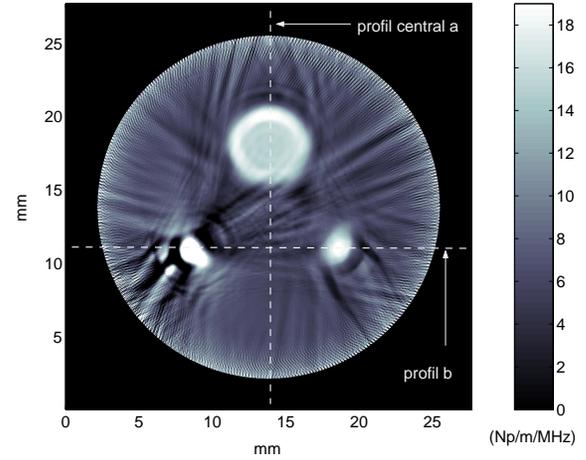
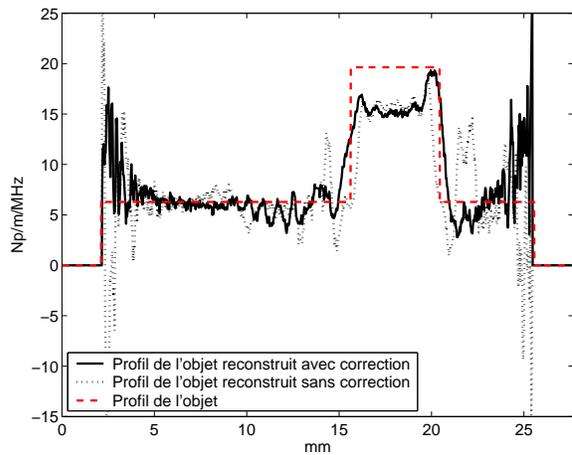
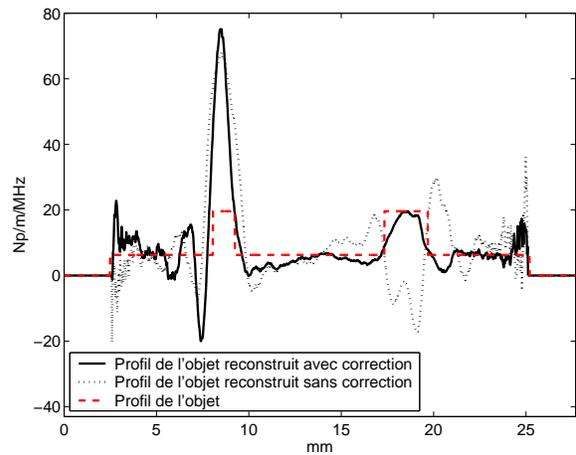


FIG. 25 – Reconstruction en utilisant la méthode du rapport spectral **avec correction** des effets de diffraction.



(a)



(b)

FIG. 26 – Comparaisons des profils de l'objet reconstruit sans (trait en pointillé) et avec (trait plein) correction des effets de diffraction [70], [71].

effets, les signaux de référence alimentant la procédure du rapport spectral sont calculés numériquement à partir d'une estimation de la carte de célérité (dépourvue de composante imaginaire liée à l'absorption) caractérisant l'objet analysé. Là encore les résultats obtenus sont très encourageants, une étude de sensibilité et de robustesse aux bruits doit être entreprise pour définir le périmètre de validité expérimentale et clinique.

9 Fantômes anatomiques de sein pour l'imagerie ultrasonore

9.1 Nécessité de la reconnaissance de l'écho-anatomie

Rappelons que le sein est un organe bien systématisé avec 15 ou 20 lobes centrés autour du mamelon suivant une distribution horaire. Chaque lobe contient un réseau de canaux galactophores et des lobules appelés structures épithéliales ou ductolobulaires. La figure 27 représente les "couches" de tissu successives constituant le sein sondées par les ultrasons. On distingue à partir du quadrant supérieur gauche et dans le sens anti-horaire, la peau, la graisse, la distribution radiaire des lobes et les structures ductolobulaires. La plupart des cancers du sein (85 %) [92] débutent dans le tissu épithélial et se développent en premier lieu dans les structures ductolobulaires [38] [37]. Par conséquent, l'observation de ces structures fournit des moyens directs pour quantifier les altérations causées par les pathologies mammaires dès qu'elles deviennent perceptibles.

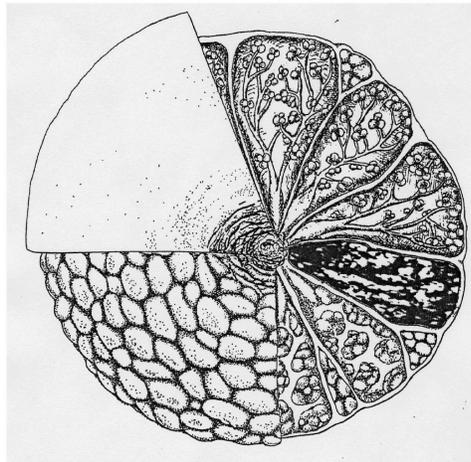


FIG. 27 – Distribution radiaire des structures ductolobulaires [38].

Ainsi, tout en étant très variable d'une patiente à l'autre, l'anatomie fournit non seulement un référentiel de positionnement, mais aussi une stratégie d'inspection de la glande mammaire : la pratique consiste à remonter le cours des canaux, du mamelon vers l'extrémité des lobes. De ce fait l'inspection est systématisée, adaptée au développement de la majorité des cancers, et la variance inter-opérateurs est réduite ; en négligeant les considérations anatomiques du sein, l'échographie conventionnelle introduit un manque de rigueur (hasard) dans l'inspection. De plus, la formation de voies est optimisée (exploitation de la redondance de l'information) pour un plan de coupe coplanaire à la sonde, elle est donc plus pertinente lorsque le galactophore est parallèle à la surface de la sonde.

En échographie conventionnelle, les pathologies sont seulement détectées lorsqu'elles induisent une anomalie avec un contraste et un volume suffisants, visibles quelle que soit l'orientation du balayage (lésions de taille 5 mm). L'absence de guidage anatomique est l'une des principales causes qui limitent l'échographie et la relèguent au rang de technique d'appoint.

La méthode d'examen basée sur l'analyse systématique de chaque lobe, *l'échographie ductale*, a été introduite en 1987 [37]. La sonde est déplacée à la surface du sein suivant un double mouvement rotatif périmamelonnaire, associé à un glissement longitudinal dans le grand axe du lobe afin d'être parallèle à la trajectoire du canal. La figure 28 montre une échographie ductale (à 9 MHz) et son interprétation. On distingue le lobe, les ligaments de Cooper, les fasciae (superficialis et pectoralis), la graisse et la paroi thoracique. A l'intérieur du lobe, l'échographiste identifie les canaux et les lobules quand ils sont visibles

et quantifie leurs altérations afin d'évoquer une pathologie mammaire.

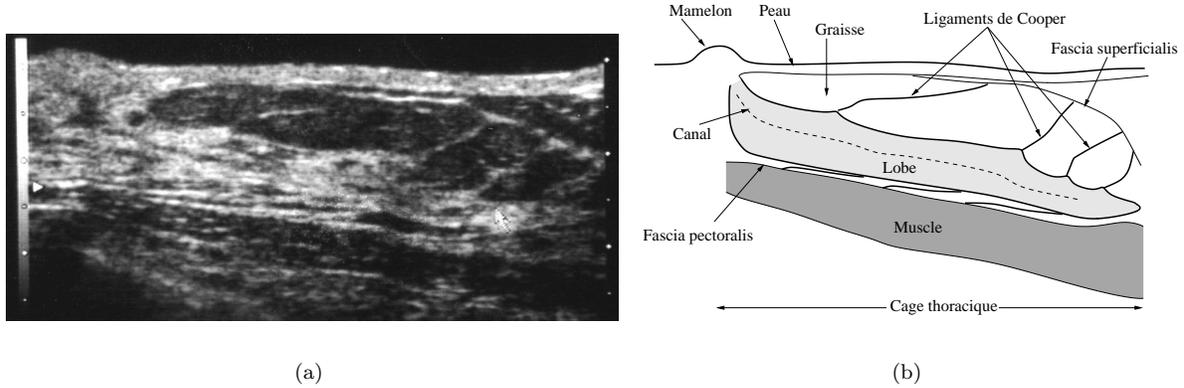


FIG. 28 – (a) Echographie Ductale (9MHz), aspect typique d'un lobe imagé du mamelon à la périphérie du sein. (b) Interprétation.

Nous développons des techniques de tomographie ultrasonore visant à réduire le caractère opérateur-dépendant de l'échographie et à permettre une visualisation intelligible de l'épithélium. Les méthodes tomographiques font l'objet d'un intérêt croissant [93]- [96]. Nous proposons de différencier les tissus du sein en utilisant non seulement ces paramètres acoustiques (la célérité, l'impédance et à terme l'atténuation) mais aussi l'identification de l'anatomie du sein (à l'instar de l'échographie ductale).

9.2 Motivations

Plusieurs groupes ont tenté de mieux comprendre les causes physiques de la distorsion du front d'onde ultrasonore, soit en réalisant des mesures directes sur le sein [104] [105], soit en proposant des modèles de tissus du sein. Des simulations de propagation ultrasonore ont été réalisées dans un simple modèle de sein bidimensionnel [106] afin d'étudier les limites de l'approximation de Born. Cependant, ce modèle demeure trop grossier. Une autre étude [107] simule la propagation des ultrasons dans la paroi abdominale en utilisant des coupes transversales anatomiques réalistes.

Le but de la présente étude est de développer des fantômes numériques anatomiques bidimensionnels de sein afin de tester les algorithmes de reconstruction et de générer des images ultrasonores. Le modèle de sein 2D que nous proposons ne prend pas en compte les effets de réfraction et de diffraction pouvant avoir lieu dans un sein réel 3D. Néanmoins, dans des situations pratiques courantes, à cause de limitations technologiques (acquisition des données, coût), les systèmes d'imagerie opérationnels sont des systèmes 2D. Des techniques de formation de voies sont employées afin de réduire les effets de diffraction 3D en considérant une tranche de 2 – 3 mm d'épaisseur constituant la région (le plan) d'intérêt. Par conséquent, nous supposons que les simulations 2D sont suffisantes pour reproduire la propagation des ondes 3D focalisées dans les tissus réels.

Nous simulons la propagation ultrasonore dans le modèle de sein 2D à l'aide d'un code de propagation acoustique. Le fantôme anatomique 2D est une coupe axiale de la structure ductolobulaire dans une situation saine et une situation pathologique. Les différents tissus sont modélisés par des milieux aléatoires présentant des fluctuations de célérité et d'impédance [108]- [111].

Le but est aussi de comparer, du point de vue qualitatif du praticien, l'échographie ductale (référence reconnue) avec l'approche tomographique à haut potentiel. Les systèmes actuels utilisant la tomographie de diffraction ultrasonore sont capables d'imager des coupes transversales du sein, du mamelon à la cage thoracique, et ensuite, par interpolation, de générer une vue 3D pour le sein entier. L'orientation de ces systèmes (perpendiculaire à la trajectoire des canaux) ne peut pas fournir une résolution et un contraste suffisants pour imager l'arborescence épithéliale. Une antenne semi-circulaire, qui permettrait d'imager des coupes sagittales de sein passant par le mamelon [Fig. 29], serait plus adaptée pour sonder l'arborescence épithéliale et révéler des lésions à un stade précoce.

Pour l'échographie ductale, nous simulons une barrette linéaire et pour la tomographie ductale, nous utilisons une antenne semi-circulaire. Les images obtenues sont qualitativement comparées sur leur base anatomique.

9.3 Modélisation de la propagation des ondes

Nous simulons la propagation des ondes ultrasonores à l'aide d'une méthode d'éléments finis présentée au paragraphe 6.5. Cette méthode numérique modélise le sein comme un fluide de célérité et d'impédance variables. Les résultats expérimentaux présentés en [112] [113] ont démontré que dans les tissus mous, l'absorption des ondes de cisaillement est beaucoup plus grande que l'absorption des ondes de compression. Nous pouvons donc adopter un modèle acoustique aux fréquences (2-10 MHz) utilisées en imagerie ultrasonore pour le diagnostic.

Afin de réduire les temps de calcul, le modèle proposé ne prend pas en compte l'atténuation. Nous considérons que l'absence d'atténuation n'affecte pas les résultats puisque en imagerie échographique et tomographique de réflectivité, pour compenser l'atténuation due à la profondeur, il est nécessaire d'amplifier les échos profonds (TGC).

9.4 Fantômes numériques pour l'imagerie anatomique

Les milieux biologiques ne sont pas des milieux homogènes. On suppose ici que les diffuseurs sont distribués aléatoirement. Dans la plupart des cas, une sphère, un cylindre ou une configuration géométrique simple sont utilisés pour simuler la forme des diffuseurs [108] [109] [111]. Ainsi, d'un point de vue statistique, des fonctions d'autocorrélation spatiales peuvent être utilisées pour décrire la taille, la forme, la distribution et les propriétés mécaniques du milieu. Afin de calculer la fonction d'autocorrélation, certains auteurs [109] [111] ont proposé de calculer le facteur de forme de l'intensité acoustique. Le facteur de forme est proportionnel à la transformée de Fourier de la fonction d'autocorrélation et décrit la dépendance fréquentielle des diffuseurs. Nous avons choisi dans cette étude d'utiliser un facteur de forme Gaussien f largement utilisé dans la littérature [108] [111] :

$$f(k) = e^{-\frac{a^2 k^2}{8}}, \quad a \in \mathbb{R}^*, \quad (147)$$

où k est le nombre d'onde et a la longueur de corrélation Gaussienne qui représente le diamètre moyen des hétérogénéités. Le facteur de forme Gaussien représente une distribution d'impédance continûment variable avec les tissus environnants. Un couple spécifique (longueur de corrélation, écart type) est donc attribué à chaque tissu : il permet de quantifier les distributions de célérité et d'impédance qui varient autour de leur valeur moyenne. La génération d'un milieu aléatoire est décrite par Klimes [110].

La figure 29 représente les cartes de célérité et d'impédance (utilisées pour les simulations numériques) pour une section sagittale de sein passant par le mamelon chez un sujet sain (lobe droit) et dans la situation pathologique d'une prolifération de cellules endothéliales (ectasie : lobe gauche). Les cartes [Fig. 29 et 30] représentent les éléments successifs du sein sondés par les ultrasons : la peau, la graisse, le lobe, le tissu conjonctif qui est le tissu de maintien du lobe et des structures intra-lobulaires [37]. A chaque pixel de la carte sont attribuées une valeur de célérité et une valeur d'impédance supposées être représentatives du type de tissu et basées sur des résultats provenant de différents travaux [114]- [118].

L'écart type et la longueur de corrélation pour chaque type de tissu sont choisis de façon à restituer (du point de vue d'un radiologue) une image échographique réaliste. Les longueurs de corrélation (et respectivement les écarts types) choisis pour les tissus conjonctifs (fasciae et ligaments de Cooper), la peau hyper échogénique et le lobe sont plus petites (les écarts types respectivement plus grands) que ceux choisis pour les muscles pectoraux. La longueur de corrélation de l'ectasie est égale à 30 μm , correspondant au diamètre moyen des diffuseurs d'un carcinome [111]. Afin d'obtenir le rendu échographique du tissu graisseux et considérant que la graisse est un milieu quasi-homogène contenant quelques diffuseurs, nous distribuons des diffuseurs selon une loi Bernouilli-Gaussienne. La distribution Bernouilli-Gaussienne est déduite d'une loi Gaussienne (un écart-type de 2% et une longueur de corrélation de 0.2 mm) écrêtée à 90% de l'écart type. Les valeurs des différents paramètres dans cette étude sont données au tableau ??.

Le code d'éléments finis (paragraphe 6.5) a été utilisé pour simuler la propagation des ondes cylindriques (simulations 2D) dans le fantôme. Le pas spatial de la grille de simulation est égal à un trentième

de la longueur d'onde. Chaque simulation a été réalisée à l'IDRIS (Institut du Développement et des Ressources en Informatique Scientifique) utilisant un Compaq Linux Cluster incorporant 24 processeurs Alpha EV68 cadencés à 836 MHz.

9.4.1 Fantôme numérique de sein pour la tomographie

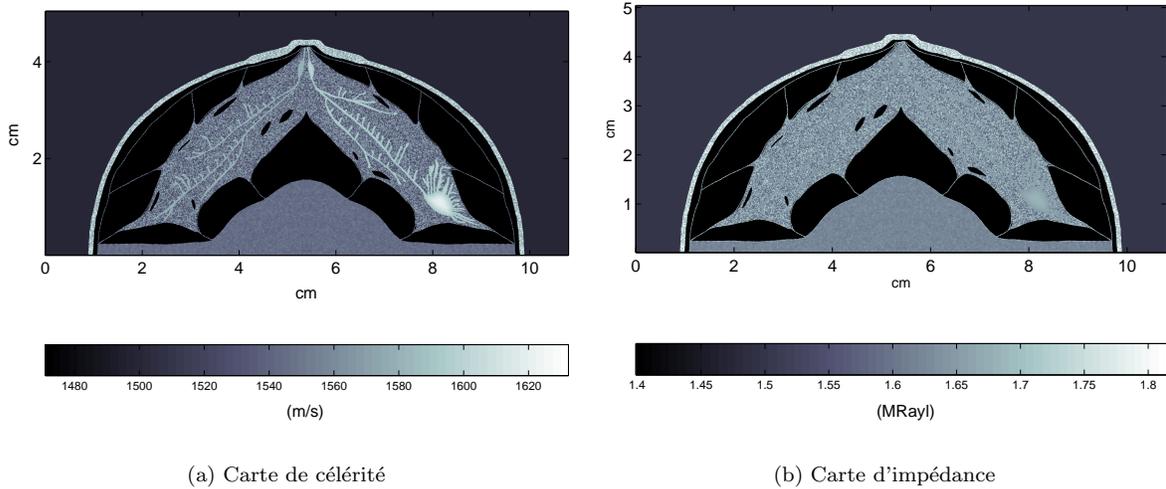


FIG. 29 – Fantôme numérique de sein pour la tomographie. La patiente est allongée sur le ventre sur un lit d'examen, son sein est immergé dans un bain d'eau.

Durant un examen tomographique, la patiente est allongée sur le ventre sur un lit d'examen, son sein est immergé dans un bain d'eau avec une antenne semi-circulaire autour de celui-ci. Pour le code d'éléments finis, une grille de simulation de 2400×1200 pixels ($\Delta x = 0.045$ mm, 10.8 cm \times 5.4 cm) est utilisée [Fig. 29]. Des impulsions courtes sont émises à partir des transducteurs faisant face au quadrant reconstruit tous les 0.25° . Le temps total de calcul de la simulation de la propagation des ondes et de leur mesure est de l'ordre de 720 heures (360 tirs \times 2 heures). En pratique ceci correspond au temps de "prise de vue" d'une coupe qui, pour une électronique dédiée, est de l'ordre de la seconde. On peut raisonnablement envisager une durée de reconstruction, fonction de la résolution de l'image, comprise entre 1 mn (256×512 pixels) et 20 mn (1024×2048 pixels).

9.4.2 Fantôme numérique de sein pour l'échographie

Durant un examen clinique, la patiente est allongée sur le dos et son sein est aplati. Une poche d'eau est placée sur le transducteur et par conséquent, la peau est quasiment parallèle à la sonde. Pour le code d'éléments finis, une grille de simulation de 4000×2500 pixels ($\Delta x = 0.01$ mm, 4 cm \times 2.5 cm) est utilisée. Les signaux sont enregistrés par 256 récepteurs simulant une barrette linéaire placée à 0.9 cm de la surface de la peau. Le temps de calcul pour la simulation totale est de l'ordre de 2800 heures (256 tirs \times 11 heures). En pratique, grâce aux dispositifs de formation de voies électronique, le temps d'acquisition d'une coupe est d'environ $1/20$ de seconde.

La figure 30 représente les cartes de célérité et d'impédance pour une situation pathologique (ectasie).

9.5 Reconstructions échographique et tomographique

L'objectif est de comparer la qualité des images échographiques et tomographiques. Afin de démontrer l'intérêt d'une méthode de reconstruction tomographique comparée à la technique d'échographie, nous avons volontairement choisi d'opérer à une fréquence quatre fois plus basse en tomographie qu'en échographie. Ces fréquences sont souhaitables en tomographie pour une approche duale en réflexion et en transmission.

Pour l'échographie, nous modélisons une barrette linéaire multi-éléments de fréquence centrale 4 MHz comportant 256 éléments piézoélectriques. On peut noter ici que l'échographie ductale opère à des

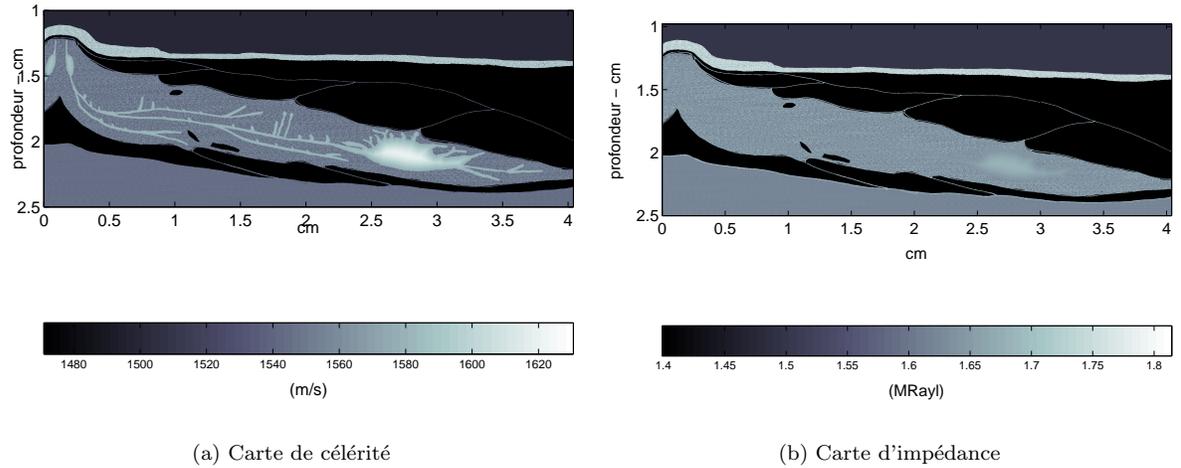


FIG. 30 – Fantôme numérique de sein pour l'échographie. La patiente est allongée sur le dos et son sein est aplati.

fréquences plus élevées (de 7 à 13 MHz). L'utilisation de fréquences plus basses (4 MHz) dans notre simulation est liée à la contrainte d'un temps de calcul acceptable [paragraphe 9.4.2]. Les éléments piézoélectriques sont simulés par des sources ponctuelles (qui jouent à la fois le rôle d'émetteur et récepteur), espacées régulièrement tous les $\frac{\lambda_0}{3}$.

Chaque groupe actif (ouverture) est composé de 32 éléments actifs. La focalisation à l'émission et à la réception est réalisée via formation de voies. Le balayage linéaire est constitué de 224 lignes de tir contenant chacune six points focaux situés à 1.1 cm, 1.35 cm, 1.6 cm, 1.85 cm, 2.1 cm et 2.35 cm, offrant une dynamique de 1 cm à 2.45 cm. L'image échographique reconstruite [Fig. 31] est générée en supposant que la propagation est rectiligne et que la célérité moyenne des tissus est de 1540 m/s (afin de déterminer l'intensité de l'écho à partir du temps de vol).

Pour la **tomographie**, on a recours à une antenne semi-circulaire de rayon 5 cm composée de transducteurs (points sources) de fréquence centrale 1 MHz. Pour chaque tir, le champ de pression diffracté est mesuré avec une ouverture de 20° centré sur l'émetteur, avec un pas de 0.25° . La forme d'onde $f(t)$ est donnée figure 14. L'image tomographique [Fig. 32] est reconstruite en utilisant l'algorithme de rétroprojection elliptique.

L'image d'échographie ductale (*ED*) simulée [Fig. 31] doit être comparée au fantôme de la figure 30. On peut observer que les principaux tissus (lobe, ligaments, graisse et zone rétro-aréolaire) sont correctement imagés. L'image ED révèle quelques limites échographiques classiques. La zone rétro-aréolaire, zone stratégique sensible au cancer, présente des artéfacts (des échos parasites). Les bords de la lésion, de première importance d'un point de vue séméiologique, sont mal imagés quand ils sont parallèles à l'axe de la sonde. De plus, la texture des tissus est spatialement filtrée passe-bas (la fonction d'étalement d'un point - en anglais Point Spread Function PSF- d'un échographe est dépendante de la fréquence et non isotrope).

A l'opposé, l'image tomographique ductale (*TD*) [Fig. 32] révèle un speckle isotrope différent. Ces différentes distributions du speckle limitent la résolution latérale des images ED en comparaison des images TD. On peut apprécier qualitativement la présence des inclusions de graisse (non détectées par l'échographie) et la qualité du rendu de la zone rétro-aréolaire. Les bords de la lésion sont bien délimités alors que la fréquence centrale des signaux tomographiques est quatre fois inférieure. Dans les deux cas, les canaux ne sont pas visibles, car le contraste d'impédance est faible.

9.6 Les limites du fantôme numérique anatomique 2D

Comme toute simulation de propagation dans les tissus biologiques [106] [107], les simplifications des structures réelles des tissus limitent la validité des simulations de propagation dans les fantômes

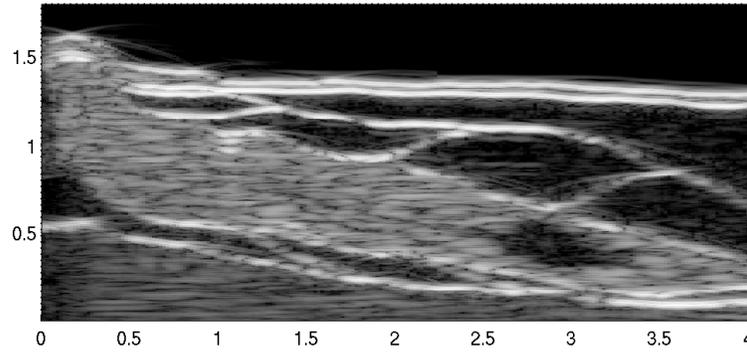


FIG. 31 – Reconstruction échographique (4 MHz), balayage linéaire.

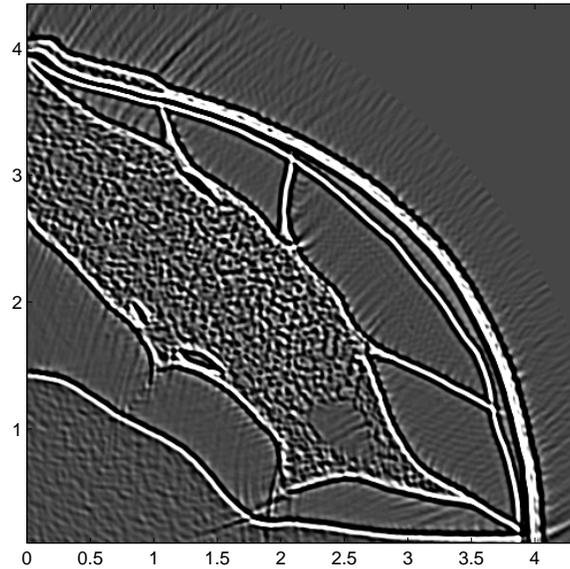


FIG. 32 – Reconstruction tomographique (1 MHz).

anatomiques de sein 2D présentées ici.

Premièrement, bien qu'une attention particulière ait été donnée aux valeurs de célérité et d'impédance afin qu'elles soient représentatives des tissus, le modèle est limité par l'incapacité à modéliser les détails microscopiques d'un milieu biologique. Aucune information histologique ni aucune information mécanique n'a été utilisée, excepté pour l'infiltration ductale dont la longueur de corrélation est égale à la taille des diamètres moyens des diffuseurs de $30 \mu\text{m}$ (le diamètre moyen des diffuseurs pour les carcinomes étudiés en [111]). Par conséquent, une analyse de l'image tomographique obtenue, visant à la caractérisation de la microstructure des tissus, n'aurait aucun sens. De même, le speckle résultant du milieu aléatoire des tissus simulés peut être différent du speckle qui proviendrait des diffuseurs réels. Dû au manque d'information sur la microstructure des tissus biologiques, nous sommes dans l'incapacité de mesurer qualitativement la qualité d'un système ultrasonore du point de vue de l'utilisateur final (anatomo-pathologistes, sénologues). Ceci souligne la nécessité d'une recherche associant les domaines histologique et acoustique.

Une seconde limite de notre modèle de tissus est l'absence d'absorption. Pour un sujet sain, l'atténuation étant égalisée par TGC, l'absence du phénomène d'atténuation se justifie. Pour les cas pathologiques où l'évaluation de la malignité d'une lésion est de première importance, le phénomène d'atténuation ne peut être négligé et le modèle numérique que nous proposons n'est pas adapté. Néanmoins, lorsque les effets de diffraction contribuent principalement à l'atténuation (par exemple dans le cas d'une lésion spéculaire), l'absence d'absorption ne devrait pas avoir d'impact sur les résultats. Des études seraient nécessaires pour

confirmer cette hypothèse.

9.7 Conclusion

En imagerie quantitative (paramétrique) aussi bien qu'en caractérisation tissulaire, l'utilisation pratique des ultrasons requiert de prendre en considération la véritable nature de l'onde transmise. En effet, aux distances de propagation généralement employées, le front d'onde réel de l'onde issue d'un élément actif d'une sonde présente une forme qui est essentiellement sphérique, et une décomposition en onde plane est inadaptée.

Le calcul du champ diffracté par un objet biologique (défini en terme de densité et de célérité) révèle des projections ellipsoïdales tridimensionnelles (dépendantes du temps) sur des ellipsoïdes croissants dont les foyers sont localisés sur l'émetteur et sur le récepteur. L'amplitude de ces projections est conditionnée par les fluctuations d'impédance et de célérité. Ce constat a motivé le développement d'outils mathématiques permettant une décomposition en harmoniques ellipsoïdaux du champ diffracté, à l'image de ce qui est effectué implicitement par la transformée de Fourier standard ; la décomposition en ondes planes. Nous avons défini un produit scalaire et une paire de transformées de Fourier elliptiques qui nous ont permis de modéliser le spectre du champ diffracté comme une fonction de transfert elliptique. Celle-ci dépend des deux spectres elliptiques que sont l'impédance et la vitesse du son et qui présentent chacun des diagrammes de directivité locale opposés ; l'impédance prédomine en réflexion, la célérité conditionne les mesures en transmission. Ce constat offre la possibilité de reconstruire, selon le protocole d'acquisition, soit la cartographie d'impédance, soit la cartographie de célérité. Chacun de ces paramètres peut alors être estimé en utilisant une transformée de Fourier elliptique 2D inverse. Cependant, il est préférable d'exploiter la transformée de Fourier Rapide 1D, par le biais de la transformée de Radon inverse qui est introduite dans cette note.

Des simulations numériques reproduisant la propagation d'ondes ultrasonores dans un fantôme académique (ayant des supports de contraste distincts en impédance et en célérité) ont validé l'approche globale de reconstruction. Cette nouvelle théorie de la diffraction en champ proche pourrait avoir un fort potentiel d'applications, non seulement en imagerie ultrasonore, mais aussi, plus généralement en théorie des ondes.

Nous avons ensuite présenté un modèle acoustique numérique 2D de sein. Les principaux avantages de ce fantôme sont sa prise en compte de détails sub-millimétriques ainsi que les caractéristiques ultrasonores (amplitudes, textures) des différents types de tissus constituant le sein (lobe, tissus conjonctifs, graisse, muscle) en terme de cartes de célérité et d'impédance. Cependant, des modélisations précises nécessiteraient des simulations tridimensionnelles prenant en compte l'absorption et une description microscopique des tissus.

10 Conclusion

Le taux de survie à 20 ans des patientes atteintes de tumeurs infracentimétriques sans atteinte ganglionnaire est supérieure à 90%. Ce constat laisse présager favorablement l'avenir d'une détection précoce du cancer du sein et déjà, les progrès en imagerie médicale -notamment ultrasonore- rendent possible l'analyse de tumeurs millimétriques. Il se heurte toutefois à une autre réalité plus brutale qui nous révèle les limites de nos connaissances et de nos possibilités d'action actuelles : en France, 65% des biopsies pratiquées confirment - par bonheur - un diagnostic de bénignité et soulignent la spécificité insuffisante de la "chaîne de dépistage". En France encore - par malheur - chaque année, 10 000 femmes meurent du cancer du sein.

Le potentiel diagnostique du couple conventionnel Mammographie-Ultrasonographie, n'est cependant pas totalement exprimé (ceci est vrai également pour l'IRM et la TEP) et des développements sont proposés conjointement : l'une et l'autre des ces modalités sont numérisées, l'une et l'autre multiplient le nombre d'incidences afin de réduire les bruits d'environnement et de "speckle" (tomosynthèse X, imagerie ultrasonore "compound"), l'une et l'autre peuvent utiliser des agents de contraste, elles s'efforcent de proposer une aide au diagnostic automatisée (C.A.D. Computer Aided Diagnosis), et chacune trouve ses limites là où la seconde trouve sa justification (densité mammaire ++ échographie, microcalcifications ++ mammographie). Cependant, toutes deux sont peu performantes lorsqu'il s'agit de surveiller les femmes à haut risque qui représentent 5 à 10% de l'ensemble des femmes atteintes. L'IRM, par contre, excelle dans ce domaine avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 97%. Pour ces femmes, le risque individuel peut dépasser 80% à 80 ans. Ces patientes sont identifiées par leur histoire familiale qui évoque de l'existence d'une prédisposition héréditaire. Des analyses moléculaires (génétiques) objectivent ou non la présence d'une mutation délétère.

Un cancer est par définition une maladie génétique résultant de la présence de gènes oncogènes (HER 2/neu), de la déficience de gènes anti-oncogènes (BRCA1, BRCA2) ou de l'apoptose. Tout débute au niveau du noyau cellulaire, puis se traduit par des réactions nucléaires (pléomorphisme), cellulaires (surexpression de récepteurs membranaires, CD 105) et tissulaires (stroma, angiogénèse, inflammation).

Il nous faut donc développer des systèmes d'imagerie capables de traduire ce qui se produit aux niveaux nucléaire et cellulaire pour le rapporter à une échelle macroscopique. Ce concept a été très vite associé aux modalités telles que l'IRM et la TEP, mais reste absent des pratiques mammographiques et ultrasonores.

L'avènement des agents de contraste ultrasonore et les développements rapides de ces dix dernières années permettent d'unifier les solutions diagnostiques et thérapeutiques.

Mon travail de recherche a contribué au développement de la tomographie ultrasonore en champ proche appliquée à l'imagerie du sein. La direction suivie est l'extension de l'échographie radiaire à la tomographie ductale. Dans ce but, j'ai élargi le concept de l'analyse spectrale par ondes planes à l'analyse spectrale par ondes elliptiques pour laquelle les fonctions de base de décomposition sont des ondes harmoniques à supports ellipsoïdaux. Ces fonctions de base sont caractéristiques des senseurs bistatiques ponctuels, i.e. les doublets élémentaires utilisés de manière intensive par la tomographie en diffraction. Afin de bénéficier d'algorithmes performants à base de Transformée de Fourier Rapide (TFR ou FFT en anglais), une adaptation de la transformée de Radon est proposée. Elle offre une solution du problème inverse en champ proche.

Grâce à l'utilisation de protocoles d'acquisition (balayages) spécifiques, la formalisation du problème direct (synthèse du champ diffracté) permet de séparer les paramètres physiques caractérisant les tissus : l'impédance, la vitesse du son, la compressibilité. Toutefois, la nature "passe-bande" de la chaîne de mesure ne permet pas la restitution pleine et entière de l'impédance à partir de mesures en réflexion pure, mais se rapproche plutôt de la notion de réflectivité : nous reconstruisons le laplacien de la distribution d'impédance.

Des procédures de déconvolution sont proposées afin d'étendre la couverture spectrale à la fois vers les basses fréquences (qui donnent accès au quantitatif) et vers les hautes fréquences (imagerie de haute résolution).

Par ailleurs, j'ai contribué au perfectionnement de ces procédures d'inversion afin d'introduire :
- une redondance d'information (acquisition de données en diffraction sur une large ouverture) permettant

d'accroître le rapport signal à bruit de 10 à 20 dB,

- une correction des distorsions géométriques résultant de l'hypothèse de célérité constante (*i.e.* hypothèse de faible hétérogénéité des tissus mous) attachée à l'approximation de Born,
- une correction des effets de la diffraction en tomographie d'absorption qui, de manière inattendue, sont relativement importants même dans le cas des tissus mous.

Des simulations numériques ont permis de valider les approches proposées dans un contexte idéalisé (simulations 2D, absence de bruit d'environnement et de discrétisation). Ont été développés, notamment, des fantômes de seins en situations saine et en situation pathologique ; les reconstructions tomographiques et échographiques ont été comparées.

Un prototype expérimental de mammographe à ultrasons est aujourd'hui en phase d'intégration ; ce projet ANAÏS (*ANAtomical and Interventional Imaging System*) a une double vocation diagnostique et thérapeutique.

Dans sa fonction **diagnostique**, le mammographe ANAÏS délivrera une image tridimensionnelle du sein (localisation volumique 3D + paramètres physiques 1 ou 2D). Il permettra d'une part le rendu anatomique de la glande mammaire et l'inspection minutieuse de zones sensibles (crêtes de Duret, ductules) en réduisant au minimum la dépendance intra et inter-opérateurs. D'autre part, de par ses performances en résolution (1/2 mm), ce scanner assurera des probabilités élevées de détection des lésions au stade infra-clinique (lésions millimétriques) assurant le recouvrement de la maladie dans 90 % des cas. Cet appareillage sera évalué sur deux sites scientifiques (CNRS-Laboratoire de Mécanique et d'Acoustique de Marseille, Laboratoire d'Anatomie, Faculté de Médecine, La Timone, Marseille) et sur deux sites hospitaliers (Institut Paoli-Calmettes, CHU La Timone). Il permettra, à terme, de concevoir, intégrer et évaluer des techniques innovantes au plan diagnostique telles que, par exemple, la tomographie harmonique et la tomographie d'élasticité.

Dans le cadre du programme CERIMED (Centre Européen de Recherche en Imagerie MEDicale) initié par Mrs P. Lecoq et O. Mundler, nous envisageons une imagerie multimodale fusionnant en un même appareil, un tomographe PEM (Positons Emission Mammograph) et le tomographe à ultrasons. La fusion des informations permettra d'effectuer une imagerie métabolique (ciblage), morphologique et anatomique. Le projet consiste à finaliser travaux entrepris il y a 2 ans par la collaboration internationale CRYSTAL CLEAR à l'origine de la construction de deux prototypes ; l'un au centre TEP de Coimbra au Portugal, l'autre au Centre Hospitalier Universitaire de Gand en Belgique. Un nouveau prototype Clear PEM Sonic développé sous la responsabilité du CERN de Genève, devrait être installé dans le service central de médecine nucléaire de l'hôpital de la Timone à Marseille. L'utilisation de la nouvelle technologie ClearPEM en imagerie isotopique permet la détection de lésions millimétriques, et devrait être d'un grand intérêt pour le diagnostic précoce. Une seconde application est l'évaluation rapide de la réponse et de l'efficacité de la chimiothérapie chez des patientes recevant une thérapie néo-adjuvante pour le cancer du sein.

La thérapie de nombreuses maladies -cardiovasculaires ou génétiques, cancers- peut être optimisée en effectuant un dépôt local de drogue au sein des cellules altérées. Nous envisageons l'utilisation d'agents de contraste pour une délivrance intracellulaire de drogues, protéines ou gènes. La problématique à moyen terme est celle du ciblage des cellules altérées (par ligands d'attachement fixés en paroi), elle nécessite la caractérisation ultrasonore des microbulles fixées (imagerie paramétrique) dans leur environnement endothélial, et un modèle de délivrance locale de drogues par éclatement des bulles. La caractérisation ultrasonore par voie externe - macro-échelle - requiert une modélisation fine du comportement dynamique acoustique d'une bulle encapsulée - échelle cellulaire -, premièrement, dans un fluide visqueux homogène au repos, mécaniquement équivalent au sang, deuxièmement, d'une population de bulles dans ce même fluide, et enfin d'une population de bulles partiellement liées à des cellules endothéliales dans un contexte hémodynamique réaliste.

La modélisation de ce contexte réaliste ne peut s'obtenir sans la compréhension et l'identification des paramètres capables de contrôler l'arrêt d'une cellule ou d'une particule dans une région définie de la microcirculation. Ces dernières années ont vu naître la possibilité d'identifier un très grand nombre de molécules d'adhésion présentes à la surface des cellules et des tissus, il est ainsi apparu raisonnable de penser que l'attachement d'une cellule à une surface est déterminé par la combinaison des interactions adhésives mises en jeu. En collaboration avec le laboratoire "Adhésion et Inflammation" de P. Bongrand (UMR INSERM 600/UMR CNRS 6212), nous souhaitons :

- 1 - améliorer la compréhension des paramètres déterminants de l'attachement d'une cellule à une surface,

2 - appliquer les résultats des études fondamentales au modèle de l'attachement de microbulles au niveau de la microcirculation.

Le comportement de ces microbulles est schématiquement décrit selon trois niveaux de puissance acoustique quantifiés par l'Index Mécanique (IM). A basse puissance ($IM < 0.6$), le diamètre des microbulles varie de façon synchrone à l'onde acoustique, sans perte de forme. A puissance intermédiaire ($0.6 < IM < 1.1$), la variation du diamètre des microbulles augmente et devient asynchrone à l'onde excitatrice ; ce phénomène non linéaire génère des composantes harmoniques permettant une imagerie dite "d'harmonique ou d'inversion de phase". A très forte puissance ($IM > 1.1$), la destruction des microbulles entraîne la production d'un signal large-bande très intense. C'est pourquoi, des procédures de tomographie harmonique [97], [98] seront introduites, elles permettront de mesurer la densité de bulles libres (sensibilité), en adhérence (spécificité) ou qui ont éclaté (délivrance).

Des mesures montrent que les fréquences de résonance sont déplacées positivement lorsque la coque est "rigidifiée" par l'amarrage d'un ou plusieurs points d'ancrage (ligands). On constate aussi que ce décalage fréquentiel dépend de la rigidité du substrat (plaque de verre, membrane cellulaire), d'où la nécessité d'introduire un niveau de modélisation numérique suffisamment fin et réaliste définissant des critères de différenciation pertinents et efficaces.

Nos orientations de recherches futures qui débutent avec la thèse de M.C. Pauzin, ont pour objectif :

- la modélisation du comportement dynamique acoustique des bulles encapsulées,
- la modélisation du comportement dynamique de cellules vivantes adhérentes,
- l'étude du comportement du système [bulle/cellule - bulle/bulle],
- la validation expérimentale,
- l'identification d'un couple ligand/récepteur spécifique pour la détection et le suivi du cancer du sein.

Afin de décrire la dynamique du cytosquelette de cellules adhérentes, nous entreprenons une collaboration avec le Laboratoire d'Aérodynamique et de Biomécanique du Mouvement (LABM, CNRS - UMSR 2164). Ce laboratoire, en la personne de S. Wendling, utilise un modèle de milieu divisé exploitant le principe de tenségrité : la structure cytosquelettique s'organise suivant des lignes de forces de compression équilibrées par des forces de tension qui apparaissent ou disparaissent localement lors de la déformation de la cellule. La mécanique des milieux divisés repose sur la description du contact matériel entre les corps qui constituent l'échantillon. Dans ce modèle, le cytosquelette est considéré comme un milieu divisé composé d'une collection de nœuds internes entourant un corps rigide représentant le noyau, et de nœuds à la frontière de la cellule. Ces nœuds interagissent entre eux par des forces de compression et de tension résultant de deux types de lois d'interactions. Une loi dite "élastique" permet de caractériser un réseau de forces à distance en analogie avec les réseaux de fibres de tension et de filaments intermédiaires dans la région périnucléaire. Une loi dite "de contact cohésif" permet, entre des nœuds proches, de caractériser les réseaux diffus de compression et de tension en analogie respectivement avec les réseaux de filaments d'actine et de microtubules du cytosquelette. Il est alors possible d'étudier la réponse mécanique de la cellule soumise à des contraintes extérieures. La possibilité d'introduire un module acoustique est étudiée par D. Mazzoni.

En conclusion, l'étendue du problème que nous étudions depuis une quinzaine d'années est grande. Les mots propagation, mécanique, non-linéaire, cellule, cancer, génétique évoquent à eux seuls des sommes de connaissances acquises par de véritables experts. Mon souhait est de rassembler quelques éléments scientifiques décisifs en modélisation numérique visco-élastique, en imagerie et en ciblage cellulaire contribuant à la validation d'une démarche à fort potentiel, tout spécialement dans la réduction de la mortalité due aux cancers et aux maladies génétiques.

A Transformée de Fourier elliptique : règle de dérivation

Soit à calculer, dans la direction $\mathbf{n}_{e_{\mathbf{K}}}$, la valeur de la transformée de Fourier du gradient projeté, $\mathbf{n}_{e_{\mathbf{K}}} \cdot \nabla g(\mathbf{x})$, d'une fonction paramètre g définie sur un support compact \mathcal{D} . Ce calcul est effectué à la position arbitraire $\mathbf{K} = k \mathbf{n}_{\phi, \theta = \theta_0}$ du domaine spectral elliptique :

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_{\mathcal{E}}(\mathbf{n}_{e_{\mathbf{K}}} \cdot \nabla g)(\mathbf{K}) &= \int \nabla g(\mathbf{x}) \mathbf{n}_{e_{\mathbf{K}}}(\mathbf{x}) \frac{e^{-i\mathbf{K} \otimes \mathbf{x}}}{[\mathbf{x}]_{\mathbf{K}}} d\mathbf{x} \\ &= \int \nabla \left(\frac{1}{(2\pi)^N} \int \tilde{g}(\Gamma) [\mathbf{x}]_{\Gamma} e^{i\Gamma \otimes \mathbf{x}} d\Gamma \right) \mathbf{n}_{e_{\mathbf{K}}}(\mathbf{x}) \frac{e^{-i\mathbf{K} \otimes \mathbf{x}}}{[\mathbf{x}]_{\mathbf{K}}} d\mathbf{x} \\ &= \int \frac{1}{(2\pi)^N} \left(\int \mathcal{K}_{\Gamma}(\mathbf{x}) \tilde{g}(\Gamma) \frac{[\mathbf{x}]_{\Gamma}}{[\mathbf{x}]_{\mathbf{K}}} e^{-i(\mathbf{K}-\Gamma) \otimes \mathbf{x}} d\Gamma \right) d\mathbf{x} \end{aligned} \quad (148)$$

où, pour une onde auscultatrice de vecteur d'onde \mathbf{K} :

$$\mathcal{K}_{\Gamma}(\mathbf{x}) = \left[\mathbf{n}_{e_{\Gamma}} \left(\frac{1}{\|\mathbf{x} - \mathbf{e}_{\Gamma}\|} - ik \right) + \mathbf{n}_{r_{\Gamma}} \left(\frac{1}{\|\mathbf{x} - \mathbf{r}_{\Gamma}\|} - ik \right) \right] \cdot \mathbf{n}_{e_{\mathbf{K}}} \quad (149)$$

Alors l'Eq.148 s'écrit :

$$\begin{aligned} &\mathcal{F}_{\mathcal{E}}(\mathbf{n}_{e_{\mathbf{K}}} \cdot \nabla g(\mathbf{x})) \\ &= \int \tilde{g}(\Gamma) \int \tilde{\mathcal{K}}_{\Gamma}(\mathbf{Z}) \frac{1}{(2\pi)^{2N}} \int \frac{[\mathbf{x}]_{\Gamma} [\mathbf{x}]_{\mathbf{Z}}}{[\mathbf{x}]_{\mathbf{K}}} e^{-i(\mathbf{K} \ominus \Gamma \ominus \mathbf{Z}) \otimes \mathbf{x}} d\mathbf{x} d\mathbf{Z} d\Gamma \\ &= \int \tilde{g}(\Gamma) \int \tilde{\mathcal{K}}_{\Gamma}(\mathbf{Z}) \delta(\mathbf{K} - \Gamma - \mathbf{Z}) d\mathbf{Z} d\Gamma \\ &= \int \tilde{g}(\Gamma) \tilde{\mathcal{K}}_{\Gamma}(\mathbf{K} - \Gamma) d\Gamma. \end{aligned} \quad (150)$$

Nous nous limitons aux distances minimales de travail telles que $\mathcal{K}_{\Gamma}(\mathbf{x}) \simeq \mathcal{K}_{\mathbf{K}}(\mathbf{x})$, c'est-à-dire en pratique telles que l'angle $(\widehat{\mathbf{K}}, \Gamma) < 1^\circ$.

Par exemple pour des distances sonde-objet de l'ordre du centimètre et aux fréquences échographiques usuelles, les termes $\frac{1}{\|\mathbf{x} - \mathbf{e}_{\Gamma}\|}$ et $\frac{1}{\|\mathbf{x} - \mathbf{r}_{\Gamma}\|}$ sont négligeables devant k , aussi

$$\mathcal{K}_{\Gamma}(\mathbf{x}) \simeq -ik [\mathbf{n}_{e_{\Gamma}}(\mathbf{x}) + \mathbf{n}_{r_{\Gamma}}(\mathbf{x})] \cdot \mathbf{n}_{e_{\mathbf{K}}}(\mathbf{x}). \quad (151)$$

Ainsi, sauf aux voisinages immédiats des transducteurs, $\mathcal{K}_{\Gamma}(\mathbf{x})$ est à variations très lentes suivant \mathbf{x} , l'étendue spectrale $\tilde{\mathcal{K}}_{\Gamma}(\mathbf{K})$ est de l'ordre de $c/2R$. Elle est environ 300 fois plus faible que la fréquence centrale de l'ondelette transmise. En conséquence, l'angle $(\widehat{\mathbf{K}}, \Gamma) < 1^\circ$, et nous obtenons

$$\mathcal{K}_{\Gamma}(\mathbf{x}) \simeq \mathcal{K}_{\mathbf{K}}(\mathbf{x}) = -ik [1 + \mathbf{n}_{e_{\mathbf{K}}}(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{n}_{r_{\mathbf{K}}}(\mathbf{x})]. \quad (152)$$

En notant "⊗" la convolution (spectrale) elliptique définie par :

$$\tilde{g} \otimes \tilde{\mathcal{K}}_{\mathbf{K}}(\mathbf{K}) = \int \tilde{g}(\Gamma) \tilde{\mathcal{K}}_{\mathbf{K}}(\mathbf{K} - \Gamma) d\Gamma. \quad (153)$$

Nous en déduisons la règle de dérivation :

$$\mathcal{F}_{\mathcal{E}}(\mathbf{n}_{e_{\mathbf{K}}} \cdot \nabla g)(\mathbf{K}) \simeq \tilde{g} \otimes \tilde{\mathcal{K}}_{\mathbf{K}}(\mathbf{K}). \quad (154)$$

Ce résultat étend la règle de dérivation classique élaborée sur la base d'une décomposition en ondes planes (par transformation de Fourier). En effet, dans ce dernier cas, l'intégrale intérieure se résumerait à la distribution $-i2 \mathbf{n}_\infty \cdot \mathbf{K} \delta(\mathbf{K} - \mathbf{\Gamma})$ et conduirait au résultat $\mathcal{F}_\mathcal{E}(\mathbf{n}_\infty \cdot \nabla g)(\mathbf{K}) \simeq 2 F(\mathbf{n}_\infty \cdot \nabla g)(\mathbf{K}) = -i2 \mathbf{n}_\infty \cdot \mathbf{K} F(g)(\mathbf{K})$, la source(/récepteur) \mathbf{e} est alors placée à l'infini. Le facteur 2 résulte du fait que l'onde parcourt un aller-retour entre la source et l'objet. En ce qui concerne la transformée de Fourier elliptique, le "vecteur de dérivation" $\mathcal{K}(\mathbf{x}) = \frac{\mathbf{n}_e}{\|\mathbf{x} - \mathbf{e}\|} + \frac{\mathbf{n}_r}{\|\mathbf{x} - \mathbf{r}\|} - ik(\mathbf{n}_e + \mathbf{n}_r)$ prend en compte la courbure du front d'onde elliptique.

- Par ailleurs, si l'on travaille en
- réflexion, $\mathbf{n}_{e\mathbf{K}} = \mathbf{n}_{r\mathbf{K}}$, $\tilde{\mathcal{K}}_{\mathbf{K}} = -2ik \delta(\mathbf{K})$,
 - transmission $\mathbf{n}_{e\mathbf{K}} = -\mathbf{n}_{r\mathbf{K}}$, $\tilde{\mathcal{K}}_{\mathbf{K}} = 0$.

B Le problème sénologique

B.1 Fréquence et risque des seins denses

B.1.1 Définitions

L'image mammographique est basée sur l'absorption différentielle des rayons X par les divers constituants du sein : le tissu graisseux est radio-transparent (plus noir sur le cliché), les composantes radio-opaques sont formées des tissus conjonctifs et glandulaires et des microcalcifications. La densité mammaire est liée à la proportion d'éléments radio-opaques ; un sein est dense lorsqu'il apparaît "blanc" sur un cliché du fait d'une composante graisseuse relativement peu importante. Il est à noter que cette définition sous-entend une exposition nominale du film et une puissance adaptée du négatoscope. Le but essentiel de la mammographie est la recherche de cancers de petite taille. Ils se traduisent par une opacité à contours flous ou épineux (spiculés), par des microcalcifications, par une désorganisation de l'architecture normale du sein, par des plages plus denses que sur l'autre sein. La plupart des cancers du sein présentent une densité supérieure ou égale à celle des tissus fibroglandulaires ; aussi un cancer sera-t-il plus facilement détecté dans un tissu graisseux que dans les seins denses. Plusieurs classifications ont été proposées pour apprécier la densité mammaire ; la plus ancienne, (Wolfe 1976, [137]), mêle des critères d'évaluation qualitatifs et quantitatifs. Elle comporte quatre groupes :

- N1 : seins essentiellement graisseux ;
- P1 : seins à forte composante graisseuse dont les travées "galactophoriques" denses occupent moins de 25% de la surface du sein ;
- P2 : seins à forte composante fibroglandulaire (les éléments opaques occupent plus de 25% de la surface du sein) ;
- DY : seins très denses dits "dysplasiques".

La classification la plus récente est celle de l'American College of Radiology (ACR) [121] rapportée dans le BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System). Elle comporte elle aussi quatre types :

- Type 1 : le sein est presque entièrement graisseux (les éléments opaques <25 % de la glande) ;
- Type 2 : Il y a des opacités fibroglandulaires éparses (de 25% à 50% de la glande) ;
- Type 3 : Le tissu mammaire est dense et hétérogène ce qui peut rendre difficile la détection de petites masses (de 51% à 75% de la glande) ;
- Type 4 : Le tissu mammaire est très dense. Ce qui diminue la sensibilité de la mammographie (>75% de la glande).

En France, cette classification a été établie sous la responsabilité de la Société Française de Radiologie (SFR), elle est actuellement recommandée, notamment dans le cadre des campagnes de dépistage du cancer du sein. Au texte original a été ajoutée la notion d'**homo/hétéro-généité**.

L'évaluation de la densité mammaire est subjective et présente des variabilités inter et intra-opérateurs comprises entre 0,52 et 0,94 suivant l'expérience des observateurs [122], [133]. L'évaluation quantitative assistée par ordinateur (planimétrie, segmentation numérique) à partir de films numérisés permet d'améliorer la reproductibilité avec des agréments rapportés de 0,7 à 0,94 [127]. En ce sens, le développement de la mammographie numérique devrait rationaliser l'évaluation quantitative de la densité mammaire avec une bonne reproductibilité inter-observateurs. Les autres techniques d'imagerie (ultrasons et IRM) [127] sont aussi utilisées pour apprécier la densité, mais il ne s'agit pas encore d'utilisations en routine.

Fréquence : Une étude multi-centrique récente [124] portant sur 460 000 mammographies réalisées sur des femmes âgées de 40 à 89 ans montre que la fréquence des seins de type 1 est de 9% , celle de type 2 est de 47%, de type 3 de 36% et de type 4 de 8%. Toutefois, la fréquence des seins denses peut varier en fonction de plusieurs paramètres : l'âge, le poids, la parité, le statut hormonal et les traitements hormonaux substitutifs.

Age et densité : Les femmes jeunes ont généralement des seins plus denses que les femmes âgées, mais sans limite d'âge ni inflexion brutale. Cette variation est due à la modification physiologique du sein au cours de la vie ; le tissu fibroglandulaire devenant proportionnellement moins important que le tissu graisseux (on parle d' *involution* du sein). Dans l'étude [132], le taux de seins denses (type 3 et 4) passe

de 56% pour les femmes âgées de 40-49 ans à 37% pour les femmes âgées de 50-59 ans et à 27% pour les 60-69 ans. La campagne de dépistage des Bouches du Rhône [131] révèle une quantité de seins denses dans 20% des cas à 50 ans, dans 14% après 50 ans et dans 9% des cas à 65 ans. Ainsi la ménopause entraîne une diminution significative de la densité au profit de seins clairs. D'autres études ont montré que 10 à 30% des femmes âgées pouvaient conserver des seins très denses [122] ; en vérité, il existe une grande disparité dans chaque groupe d'âge.

Densité mammaire et cycle menstruel : Pour des raisons physiologiques, la densité mammaire peut augmenter durant la seconde moitié du cycle. Cette variation est cependant peu importante ; par exemple, pour des femmes âgées de 40 à 49 ans, la proportion de seins très denses passe de 23 à 28% lors de la seconde partie du cycle [136].

Densité mammaire et traitements hormonaux substitutifs : Le traitement hormonal substitutif (THS) peut être responsable d'une augmentation de la densité mammaire alors que celle-ci a tendance à diminuer avec l'âge et l'apparition de la ménopause. Plusieurs études confirment cette augmentation de densité retrouvée chez 8 à 27 % des femmes. Toutefois, une étude récente [126] rapporte que la prise d'un THS maintient la densité mammaire, retardant ainsi leur évolution adipeuse physiologique, mais que seule une minorité de cas (moins de 25%) présente un changement de densité ; celui-ci reste très dépendant du produit utilisé et du schéma thérapeutique. Par exemple, les associations estroprogestatives sont plus souvent responsables d'une majoration de la densité que les estrogènes seuls. Dans certains cas (asymétrie de densité), il peut être profitable d'arrêter le THS 30 jours avant le contrôle mammographique.

Densité mammaire et poids/parité : Des études [123, 125, 130] ont montré qu'il existe une corrélation inversement proportionnelle entre la densité mammaire et le poids d'une part et la parité d'autre part.

B.1.2 Densité mammaire et risque de cancer du sein

Une forte densité mammaire constitutionnelle est un facteur de risque indépendant du cancer du sein qui semble important à prendre en compte. Globalement chez les femmes aux seins denses, ce risque est deux à six fois plus élevé ; il est comparable à celui induit par les hyperplasies épithéliales atypiques. En utilisant la classification BI-RADS de l'ACR, Lam [129] montre que le risque relatif (RR) est de **2,3** pour le type 3 et de **4** pour le type 4 comparativement au type 1. Les données de la campagne des Bouches du Rhône [131] montrent que le taux de cancers passant de 0,4% pour les seins graisseux à 1,1% dans les seins denses. Cette différence est accentuée chez les femmes âgées de 65 à 69 ans avec un taux passant de 0,5% à 1,6%. Néanmoins, ce risque paraît modéré par rapport aux risques génétiques, aux antécédents personnels de mastopathies et de cancer. A ce jour, la relation entre densité élevée et cancer du sein n'est pas connue.

B.1.3 Densité mammaire et dépistage : le couple Echo/Mammo-graphie

La forte densité du sein, qu'elle soit constitutionnelle ou acquise, par exemple par une surcharge hydrique, a un impact sur l'efficacité de la mammographie en termes de sensibilité et de spécificité (difficulté d'interprétation). Si la détection des microcalcifications n'est pas trop altérée, certaines masses ou distorsion architecturales peuvent en revanche être difficilement perçues en raison d'un faible contraste avec le tissu environnant. Un examen clinique, une lecture en miroir des clichés, une comparaison avec les examens antérieurs facilitent l'analyse et l'interprétation. Les études de Carney [124] et Kolb [128] montrent que la sensibilité de la mammographie diminue progressivement passant respectivement de 90% pour les seins de type 1, à 82,5% pour le type 2, 67 % pour le type 3 et 55% pour le type 4 ; le corrolaire en est une augmentation du nombre de cancers d'intervalle qui passe de 0,04% à 0,28%, soit un facteur multiplicatif égal à **6**, [131]. Ce risque accru de cancers d'intervalle résulte d'une part d'une difficulté de détection et d'autre part du lien qui existe entre l'abondance du tissu conjonctif et l'"agressivité" tumorale de ces cancers. La baisse de sensibilité peut être en partie compensée par l'utilisation de la mammographie **numérique** qui donnerait de meilleures performances pour les seins de type 3 et 4. Une autre déficience de la mammographie est la baisse de spécificité constatée qui passe de 97% pour le type 1, à 91% et 90% pour les types 3 et 4. Plusieurs études confirment l'augmentation du nombre de faux positifs (1,8% à

3,9% facteur 2, [131]), du taux de rappel (2 à 5 %, [131]) ainsi que du nombre d'examens complémentaires.

La densité mammaire n'a aucune incidence sur la sensibilité de l'**échographie**, la tendance est même inversée avec une augmentation de la détection qui passe de 66% pour les seins de type 2 à 76% pour les seins de type 4 [128]. A l'opposé de la mammographie, la détection des lésions millimétriques s'en trouve facilitée. Ainsi, l'échographie couplée à la mammographie améliore la sensibilité globale du dépistage qui passe de 55% à 88% pour les seins de types 3 et 4. Il faut noter toutefois que cette augmentation de sensibilité s'accompagne d'une diminution de la spécificité avec un taux de faux positifs supplémentaire de 2,4% et un nombre de biopsies inutiles accru (3,6%). L'utilisation de l'échographie dans le cadre de campagnes de dépistage risque donc d'augmenter le taux de rappels actuellement préconisé à moins de 7%. Cette majoration du taux de rappel peut rester limitée si l'on restreint la pratique systématique des échographies aux seins denses de type 3 et 4. De plus, pour ces types de seins, l'échographie permet de réduire le nombre de cancers d'intervalle.

B.1.4 Densité mammaire et IRM

L'IRM a une très grande sensibilité dans le diagnostic des cancers du sein, notamment pour les cancers invasifs où elle est la modalité la plus sensible. Elle culmine à plus de 90%. Rappelons que la sensibilité est seulement de 70 à 80 % en mammographie. Pour les **indications validées**, sa valeur prédictive négative est haute : une IRM qui ne révèle aucune anomalie garantit à 98 % qu'il n'y a pas de processus cancéreux. En revanche, dans le **contexte général**, sa spécificité est moyenne avec des chiffres variant entre 40% et 80% : certaines lésions bénignes comme un fibroadénome peuvent avoir une signature identique à celle d'une tumeur et de plus, certains types de tumeurs (cancers *in situ*, cancers lobulaires) peuvent être ignorés par l'IRM. C'est donc un examen qui comporte des faux positifs et des faux négatifs, il est souvent nécessaire d'effectuer une analyse histologique par biopsie.

Principe : L'IRM mammaire permet une étude simultanée des deux seins, elle utilise une injection de produit de contraste - le gadolinium - qui se retrouve en forte concentration dans les néovaisseaux tumoraux. Rappelons que, pour assurer sa croissance, la tumeur déclenche généralement une prolifération vasculaire périphérique (angiogénèse), de ce fait, elle accumule momentanément le produit de contraste. Sa présence et celle de l'œdème qui y est associé sont ainsi révélées. La discrimination lésions bénigne/maligne se fonde à la fois sur la distribution du produit de contraste (morphologie) et sur la dynamique du contraste consécutive à l'injection (débit sanguin, shunt). L'IRM peut détecter des tumeurs de 1 mm de diamètre (uniquement pour les indications *validées*) et l'examen est généralement bien toléré (allergies rares au gadolinium) en raison de l'absence de compression du sein.

Il existe cependant des prises de contraste physiologiques liées au cycle menstruel ; la fenêtre optimale se situe entre le 7^{ème} et 10^{ème} jour du cycle. Un arrêt de toute substitution hormonale (THS) durant une période de 8 semaines est également prescrit . On peut encore observer des prises de contraste non pathologiques après chirurgie et radiothérapie ; un laps de temps de 6 mois après le traitement est souhaité.

Indications : La place de l'IRM mammaire dans la détection des cancers n'est pas encore bien déterminée ; c'est un examen coûteux (facteur 20 environ) par rapport à une mammographie et une échographie et sa disponibilité est variable suivant les régions. Cumulé à une spécificité très moyenne, ceci ne permet pas son utilisation comme outil de dépistage systématique. Les indications **validées** de l'IRM sont :

- le diagnostic de récidives locales (excellentes sensibilité et spécificité) après traitement conservateur (traitement radiochirurgical ou radiothérapie seule),
- le suivi d'une tumeur sous chimiothérapie ou hormonothérapie pour évaluer la régression tumorale,
- la surveillance des seins porteurs de prothèses en silicone (diagnostic des ruptures sous-capsulaires souvent occultes en mammographie),
- la détection d'un cancer du sein chez des femmes présentant des adénopathies axillaires métastatiques avec bilan d'imagerie normal (détection de cancer dans environ 50% des cas)
- le dépistage chez les femmes à très haut risque de cancer du sein (femme porteuse d'un gène BRCA1 ou BRCA2 (BR pour Breast et CA pour Cancer) cf paragraphe suivant), pour cette population, l'IRM est à ce jour l'unique modalité pertinente.

Parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein, l'IRM modifie la prise en charge thérapeutique initialement prévue en détectant des lésions malignes sur-numéraires dans 8 à 20 % des cas : mastectomies au lieu d'un traitement conservateur [134] du côté atteint et mise en évidence de 3 à 5 % de lésions contralatérales méconnues. Elle est significativement plus performante que la mammographie en cas de densité mammaire élevée BIRAD 3-4 ainsi que dans le bilan d'extension des carcinomes lobulaires infiltrants (modification de la prise en charge dans environ 50% des cas [134])

Enfin, il faut noter que pour les femmes à risques (risques héréditaires ou femmes porteuses de mutations génétiques) la sensibilité de l'IRM est d'environ 80 % (33,5% en mammographie). Une étude multicentrique hollandaise [29] portant sur 1909 patientes à risque dont 358 avec mutations prouvées a montré que la moitié des cancers détectés ne l'étaient que par IRM (cancers invisibles à la mammographie et à l'examen clinique) avec une spécificité de 90% (contre 95% pour la mammographie). L'IRM s'avère significativement plus performante que la mammographie ($p > 0.05$), la différence de performance étant particulièrement marquée pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ($p = 0,004$). Une étude très récente de Kuhl [28] sur une population de 529 femmes à haut risque (risque absolu cumulé supérieur à 20%) avec un rythme de dépistage à six mois pour l'examen clinique et l'échographie et annuel pour l'IRM et la mammographie, 43 cancers ont été diagnostiqués, la sensibilité de la mammographie était de 32,6%, celle de l'échographie de 39,5% et celle de l'IRM de 90,7% (la différence est significative), les spécificités de 96%, 90,5% et 97,2% respectivement. L'imagerie a généré 8,5% de faux positifs en mammographie, 25% en échographie et 7,4% en IRM. En conclusion, l'IRM a aujourd'hui toute sa place pour le suivi des femmes à haut risque.

L'IRM des seins peut aussi trouver sa place dans la planification thérapeutique (mastectomie versus tumorectomie) puisque cette technique permet de déterminer le nombre de foyers tumoraux et leurs tailles. Elle peut également avoir sa place en post-opératoire lorsqu'il existe des résidus tumoraux sur les bords d'excision d'une lésion. Certains utilisent également l'IRM des seins comme outil décisionnel lors de discordances mammo/échographie - clinique ou de lésions indéterminées multiples.

B.1.5 Biopsie

L'identification formelle du caractère cancéreux d'une lésion n'est posée qu'après l'analyse des tissus prélevés dans le sein. Ce prélèvement est le premier geste interventionniste proposé aux femmes. Son agressivité est parfois difficilement acceptée par les patientes. Il faut distinguer la biopsie à l'aiguille fine de 11 à 14 Gauge (0,2 mm) ou "microbiopsie" de la "macrobiopsie" (0,2 à 2 mm, 9 G) réalisée lors d'une mini-intervention chirurgicale et appelée "biopsie-exérèse". Les deux premières sont soit échoguidées soit pratiquées sous stéréotaxie (technique qui permet de repérer le sein dans l'espace à partir de deux incidences mammographiques) pour que l'aiguille atteigne effectivement la zone suspecte. Ce geste n'est cependant pas anodin, car il provoque obligatoirement un hématome dû à la mort de globules rouges et de plaquettes qui répandent alors des facteurs de croissance. Ceux-ci favorisent le développement des cellules malignes des tissus voisins (en France, les résultats de 65 % des biopsies mammaires sont bénins). A la microbiopsie, on peut préférer la biopsie-exérèse chirurgicale qui nécessite une anesthésie. On peut encore attendre le moment de l'opération chirurgicale proprement dite (c'est la biopsie ex-temporaneé), le prélèvement de tissus est analysé immédiatement et décidera de la suite opératoire à donner. Un bilan d'extension est également pratiqué, il comporte une échographie hépatique, une scintigraphie des os, une radio des poumons, et des analyses de sang dans lequel on recherche la trace éventuelle d'un marqueur.

B.1.6 Classification des cancers

L'ensemble de ces investigations fournit des indications sur la gravité de l'atteinte et détermine la conduite thérapeutique. Il existe différentes formes de cancers du sein, caractérisées par leur localisation, leur taille, l'envahissement des tissus voisins, leur agressivité (vitesse de développement) et leur sensibilité plus ou moins grande aux hormones. On appelle "intra-canales" les cancers se développant dans les canaux galactophores du sein (ils représentent 85 % des cas) et "lobulaires" (environ 3 à 4 % des cas) les cancers situés dans les lobules mammaires. Les cancers "in-situ" restent localisés, à l'inverse, les cancers dits "infiltrants" ou "invasifs" ont tendance à déborder leur lieu d'origine (canal ou lobule). La majorité des cancers infiltrants est d'origine canalaire. Ils peuvent s'étendre à la paroi thoracique sous-jacente, se traduire par un œdème du sein avec plaie, présenter un caractère inflammatoire douloureux. La classification internationale des cancers du sein, TNM, tient compte de trois caractéristiques de la tumeur : T

pour sa taille évaluée de 0 (*in-situ*) à 5 ; N pour node (ganglion en anglais) classé de 0 à 3 selon l'atteinte ganglionnaire ; M pour métastases. On recherche en laboratoire la sensibilité des cellules cancéreuses aux hormones, ces résultats sont essentiels pour évaluer le bénéfice d'un traitement hormonal. D'autres éléments : nombre de cellules en division dans le tissu cancéreux, différenciation des cellules et anomalies de leur noyau, donneront une idée de l'agressivité de la tumeur et de sa propension à métastaser. Cet ensemble (dit "grading de Scarff-Bloom et Richardson") permet de classer les tumeurs de grade I à grade III, indépendamment de leur taille.

Les paragraphes qui suivent présentent succinctement les principales maladies bénignes et cancéreuses du sein.

B.2 Pathologies bénignes du sein

La notion de "*Cancer du sein*" fait référence à tout un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme de "*cancer du sein*" ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressives, du sein tandis que le terme de "*tumeur du sein*" désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes.

Les termes "carcinome" ou "épithélioma" sont parfois utilisés comme synonymes de cancer. "Carcinome" est un terme spécifique de morphologie microscopique (histologique) qui désigne les plus fréquents parmi les cancers du sein d'origine épithéliale c'est-à-dire dérivant des unités sécrétoires (lobules) ou des canaux lactifères (2). Le cancer du sein est une prolifération maligne des cellules épithéliales au niveau canalaire ou lobulaire (Figure 2-1). Le cancer du sein humain est une maladie clonale : une seule cellule transformée - le résultat final d'une série de mutations somatiques, acquises ou germinales (héritées) - peut exprimer le plein potentiel malin. Ainsi, le cancer du sein peut exister pendant une longue période comme maladie localisée non invasive (*in situ*) ou bien invasive mais non métastatique ou invasive et métastatique. Les deux chapitres suivants synthétisent principalement les écrits de Brémond A. [138], de Travade A. et Isnard A. [139] de Puddu M. et Tafforeau J. [7], de nombreuses références sont données à titre indicatif.

Les cancers du sein et du côlon sont à l'origine du développement de l'oncogénétique ; le dépistage du cancer du sein a été le premier à bénéficier d'importants essais randomisés. Les progrès en oncologie médicale, avec l'essor de l'hormonothérapie et l'apparition de drogues plus spécifiques, ont permis d'augmenter le nombre de patientes guéries et d'inclure la participation de ces patientes aux décisions thérapeutiques.

Les tumeurs bénignes du sein se développent au détriment des structures épithéliales (canaux et lobules), conjonctives (tissu fibreux et adipeux) et parfois des deux. La généralisation du dépistage, que ce soit le dépistage individuel ou le dépistage de masse organisé, révèle la présence de nombreuses lésions ou tumeurs bénignes.

B.2.1 Maladie fibrokystique

La "maladie fibrokystique" (MFK) regroupe de nombreuses atteintes pathologiques non cancéreuses et non inflammatoires qui atteignent aussi bien l'épithélium du galactophore que le tissu conjonctif environnant. De nombreux synonymes sont utilisés : maladie fibrokystique, maladie de Reclus, mastose fibreuse ou fibrokystique, dystrophie mammaire. L'ACR a adopté en 1985 le terme de "modifications fibrokystiques" considérant qu'il s'agit non pas d'une maladie mais d'une hyperactivité physiologique. Toutefois, les lésions d'hyperplasies épithéliales sont mises à part en raison du risque accru de cancer du sein.

La MFK est une lésion bénigne très fréquente résultant de l'association éventuelle de cinq processus histologiques dont deux au moins sont requis pour pouvoir poser le diagnostic :

- *Fibrose* : Il s'agit de la lésion la plus fréquente qui correspond à des phénomènes de vieillissement. Cette fibrose atteint à des degrés divers le tissu conjonctif intralobulaire et le tissu conjonctif extralobulaire.

- Le tissu adipeux est remplacé par du tissu fibreux non inflammatoire à disposition périlobulaire.
- Le tissu palléal, est remplacé en partie ou en totalité par des fibres de collagène.

Ceci a deux conséquences ; soit une atrophie et une disparition des canaux et des lobules, soit une striction

des canaux galactophores qui entraîne la formation de kystes.

- *Kystes* : La seconde lésion, par ordre d'importance, est représentée par les kystes qui peuvent être soit volumineux (macrokystes > à 3 mm) et accessibles à l'examen clinique, ou plus fréquemment, infra-cliniques, découverts lors d'un examen anatomopathologique et sans signification pathologique. Le kyste est la conséquence d'une double anomalie de sécrétion et de réabsorption au niveau d'un canal entraînant une rétention de liquide sécrété par les cellules en amont d'un obstacle. Il prend naissance dans l'unité terminale ducto-lobulaire et correspond à la dilatation des canalicules. La paroi du kyste correspond donc à la paroi du canal galactophore dont l'épithélium peut être normal, atrophique ou plus rarement hyperplasique. Il peut y avoir un papillome ou un cancer intrakystique. Le mode de formation des kystes explique la multiplicité des images liquidiennes obtenues avec les progrès de l'échographie.

- *Métaplasie apocrine ou idrosadénoïde* : Cette métaplasie correspond à la transformation de l'épithélium mammaire normal en épithélium de type sudoripare. Il s'agit d'une lésion fréquemment rencontrée qui ne paraît pas constituer un facteur de risque de dégénérescence cancéreuse.

- *Adénose* : L'adénose est l'augmentation du nombre et de la taille des lobules avec prolifération de leurs constituants (cellules épithéliales, cellules myoépithéliales, tissu conjonctif palléal). Cette adénose peut être simple ou évoluer vers l'adénose sclérosante. L'adénose sclérosante est marquée par l'importance de la fibrose interstitielle désorganisant les lobules. Une forme particulière de cette lésion est représentée par le centre prolifératif d'Aschoff (ou cicatrice radiaire), lésion d'aspect étoilé. Elle n'a pas toujours de traduction clinique et peut être interprétée à tort comme un cancer lorsque son image radiographique est stellaire. Le diagnostic histologique est aussi difficile (confusion avec un carcinome infiltrant). L'examen au faible grossissement est important pour apprécier les caractères essentiels de la bénignité que sont la conservation de l'architecture lobulaire d'ensemble et la persistance des deux contingents épithélial et myoépithélial.

- *Hyperplasie épithéliale* : L'hyperplasie épithéliale consiste en une augmentation du nombre de cellules tapissant la membrane basale. Le nombre de couches de cellules doit être au minimum de quatre pour parler d'hyperplasie épithéliale. Il en existe de deux types selon leur nature histologique : l'hyperplasie épithéliale de type canalaire et l'hyperplasie épithéliale de type lobulaire. Lorsque l'hyperplasie reste simple et régulière, elle entre dans le cadre de la dystrophie banale qui ne constitue pas un facteur de risque de cancer du sein. L'hyperplasie épithéliale de type **canalaire** siège dans les canaux galactophores de petit calibre où elle réalise des modifications architecturales diverses. Cette hyperplasie peut être "simple" lorsque la lumière des galactophores est peu distendue. Elle est dite "floride" lorsque les canaux ont une lumière dilatée, voire kystique, encombrée d'une prolifération tumorale faite de cellules polymorphes, sans modification nucléoplasmiques. Elle est dite "atypique" lorsqu'il existe des plages de cellules monomorphes, avec modification du rapport nucléocytoplasmique. L'hyperplasie épithéliale de type **lobulaire** se situe dans les canaux intralobulaires dont la lumière est distendue, elle peut être simple ou atypique.

B.2.2 Fibroadénome.

Le fibroadénome (FA) est la tumeur bénigne la plus fréquente. C'est une tumeur solide qui atteint la femme jeune 15-35 ans, elle est découverte le plus souvent avant 30 ans. Elle correspond à une prolifération circonscrite d'origine termino-lobulaire à double composante épithéliale glandulaire (adéno) et conjonctive (fibrome). Il s'agit d'un nodule bien limité (2 à 3 cm en moyenne), régulier et mobile, de consistance ferme et de volume variable (quelques millimètres à plusieurs centimètres). Le FA se calcifie en vieillissant, pouvant devenir dur.

Diagnostic paraclinique. L'image mammographique typique est celle d'une opacité arrondie ou ovalaire, à contours nets, parfois bosselés et de densité homogène. A la différence des formations kystiques qui sont compressibles et gardent le même aspect sur le cliché de face et de profil, la forme d'un fibroadénome varie entre deux incidences. Au bout d'un certain temps d'évolution, on peut voir apparaître des calcifications caractéristiques, certains d'entre eux en revanche, régressent spontanément.

En échographie, il s'agit d'une structure tissulaire ronde ou ovale à contours nets (pseudo-capsule fine et échogène). Le FA apparaît sous la forme d'une image solide, hypoéchogène, contenant de fins échos homogènes. Sa situation est souvent superficielle, sa forme ellipsoïdale (à grand axe parallèle à la peau) ou faiblement lobulée aux bords antérieurs et postérieurs bien définis. La ponction cytologique (aiguille 14 G) est souvent indiquée afin d'affirmer à la fois le caractère tissulaire solide et le caractère bénin de la tumeur. La réalisation d'une microbiopsie au mammothome (aiguille 11 G) peut-être proposée en cas de lésion de petite taille (moins de 1 cm), sous échographie ou sous stéréotaxie, pour assurer l'exérèse complète et procéder à l'analyse histologique du FA.

Conduite thérapeutique : L'abstention thérapeutique est généralement adoptée si la certitude de la bénignité de la tumeur est confirmée par l'examen clinique, échographique et parfois mammographique. Un traitement chirurgical est proposé si une incertitude persiste, si le FA est de grande taille (> à 3 cm), si sa croissance est rapide, ou si la patiente souhaite un traitement chirurgical (FA gênant ou douloureux, patiente anxieuse, etc). Il n'y a généralement pas de récurrence après exérèse chirurgicale. Le risque de dégénérescence ultérieure ou l'association à un cancer est rare (0,1% des fibroadénomes).

B.2.3 Tumeurs phyllodes.

Les tumeurs phyllodes représentent 0,3 à 4% des tumeurs du sein chez la femme. Il s'agit le plus souvent de masses bénignes molles, bosselées ou polylobées, mobiles. Elles refoulent les tissus avoisinants et sont parfois à l'origine d'anomalies inquiétantes de la peau quand elles sont de grande taille. Il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire, mais les ganglions peuvent augmenter de taille dans 20% des cas à cause de l'inflammation. Les 3/4 des cas surviennent entre 40 et 50 ans. Ces tumeurs sont exceptionnelles chez la jeune fille avant 20 ans contrairement au fibroadénome, lésion strictement bénigne appartenant à la même famille des tumeurs fibro-épithéliales. On peut rapprocher des fibroadénomes, les tumeurs phyllodes dont les critères cliniques, radiologiques et ultrasonores sont très peu différents, le diagnostic n'étant qu'histologique : elles s'en distinguent cependant par l'hypercellularité du stroma, qui leur donne classiquement à la coupe une structure en feuille à l'origine de leur nom. Comme le FA, la tumeur phyllode est constituée d'une double prolifération épithéliale et conjonctive, toutefois cette prolifération est à forte dominance conjonctive. Elles sont classées de I à IV, le stade I correspondant à une lésion bénigne et le stade IV à un sarcome phyllode. Les phyllodes bénignes comportent un risque de récurrence locale, les sarcomes celui de la dissémination métastatique de type sarcomateuse, c'est-à-dire par voie hématogène : poumons, os, plèvre et parties molles.

Traitement : Les tumeurs phyllodes de grade I ou II sont traitées par exérèse complète avec recommandation d'une collerette de tissus sains de 10 mm, le taux de récurrence étant inversement proportionnel à la taille de la marge de sécurité. Pour les récurrences éventuelles, sont discutées une exérèse simple ou une mastectomie. Pour les tumeurs de grade III, le traitement de référence reste la mastectomie simple sans curage axillaire. Un traitement conservateur est à discuter au cas par cas pour des tumeurs de petite taille avec nécessité d'exérèse large. Une radiothérapie ou une chimiothérapie peuvent être proposées dans certains cas de tumeurs volumineuses en fonction des marges d'exérèse possibles après mastectomie.

B.2.4 Adénomes purs

A l'inverse des précédentes, cette lésion est presque exclusivement à prolifération épithéliale : il s'agit des adénomes tubuleux ou adénomes lactants (chez la femme jeune avant 40 ans enceinte ou allaitante). Le diagnostic est fait durant l'intervention car ces adénomes n'ont pas de caractéristiques spécifiques les distinguant d'un FA commun. Ils ne présentent pas de risque de dégénérescence cancéreuse.

B.2.5 Lipome

Le lipome est une prolifération bénigne, assez rare, du tissu conjonctif graisseux ; cette prolifération est entourée d'une capsule qui la sépare des tissus adipeux ou fibreux normaux, elle est molle et mobile. A la mammographie, il s'agit d'une image claire ovale, ne se différenciant pas toujours des composants adipeux de la glande normale. Cette lésion ne présente aucun risque particulier et, en l'absence de toute

déformation esthétique, ne nécessite aucun traitement.

L'âge typique d'apparition d'un lipome se situe aux alentours de 45 ans.

B.2.6 Papillome

Le papillome intracanalair est une tumeur bénigne développée à partir du canal galactophore et qui croît à la lumière du canal à la manière d'un bourgeon ou d'une végétation. La tumeur est soit unique et souvent rétromamelonnaire (papillome solitaire) soit multiple et périphérique au niveau des lobules. Le papillome solitaire apparaît généralement après 50 ans alors que les papillomes multiples périphériques apparaissent plus tôt (40 ans). Ces derniers sont reconnus par certains auteurs comme un facteur de risque de cancer du sein.

Le signe d'appel est le plus souvent un écoulement unipore récidiviste ; l'exérèse chirurgicale permet le diagnostic entre le caractère bénin (assise myoépithéliale nette) ou malin.

B.2.7 Calcifications

Les calcifications sont composées d'un dépôt de sels de calcium (phosphate ou oxalate de calcium). Elles peuvent apparaître en cas de modification des sécrétions inter-cellulaires avec une concentration plus élevée en sels calciques qui précipitent, par exemple, dans la lumière d'un canal ou d'un kyste. Un autre mécanisme de genèse des calcifications est fondé sur la mort cellulaire à la suite, par exemple, d'une hyperplasie (prolifération cellulaire non cancéreuse). La cellule voit augmenter sa teneur en calcium qui est fixé au niveau des mitochondries et de la membrane cellulaire. Celle-ci émet des "vésicules" chargées de calcium qui contribuent à la formation des microcalcifications (au sens histologique, c'est-à-dire non visibles sur les mammographies). Il s'ensuit souvent la mort cellulaire et les débris de cellules amassés, chargés de sels calciques, constituent certaines calcifications irrégulières visibles à la mammographie. Ces microcalcifications sont significatives d'une mort cellulaire induite (lésions bénignes ou malignes).

La taille, le nombre, la forme et la distribution des calcifications sont très variables ; d'où de multiples aspects radiologiques. Par exemple, on parle de macrocalcifications quand elles mesurent 1mm ou plus, et de microcalcifications quand elles mesurent entre 0,1 et 1 mm. Les constatations radiologiques ne permettent pas d'établir avec certitude la nature maligne ou bénigne des lésions tissulaires associées aux calcifications ; on peut toutefois distinguer 3 catégories (2 BI-RADS) :

1. Formes de bénignité assurée : calcifications rondes, punctiformes, annulaires, multiples, ou en cupules correspondant le plus souvent à des kystes, microkystes, adéno-fibromes, etc.
2. Formes de bénignité réservée : calcifications fines, très étendues, poussiéreuses correspondant souvent à des phénomènes hyperplasiques, à des modifications microscopiques fibrokystiques ou parfois à un carcinome canalaire *in situ* de bas grade.
3. Formes suspectes de malignité : groupes de microcalcifications, formes plus irrégulières, grossières, branchées, souvent significatives d'un carcinome canalaire *in situ* de grade intermédiaire ou élevé.

B.3 Les cancers du sein

B.3.1 Cancers *in situ*

On reconnaît deux formes de cancer *in situ* : le **carcinome canalaire *in situ*** (CCIS) et le **carcinome lobulaire *in situ*** (CLIS) actuellement dénommé néoplasie lobulaire *in situ* (NLIS). Le CCIS est le plus fréquent parmi les formes de carcinomes non infiltrants ; il représente 34% des cancers asymptomatiques et 17% des cancers détectés à la mammographie [148]. Il s'agit d'une lésion précancéreuse dont les cellules néoplasiques restent confinées à l'intérieur du galactophore. Le CCIS se distingue du carcinome infiltrant par l'absence d'effraction de la membrane basale sur laquelle il repose et qui le sépare du tissu conjonctif et des vaisseaux lymphatiques et sanguins. Il n'y a donc pas d'envahissement du tissu conjonctif et l'on parle de lésion *précancéreuse*. Cependant un cancer *in situ* présente un risque élevé de devenir infiltrant ; ses cellules risquent à tout moment de rompre et de traverser la membrane basale. Toutefois, il n'évolue pas toujours vers une forme infiltrante et parfois stagne ou éventuellement régresse. Plusieurs études ont déterminé le risque d'évolution d'un CCIS vers un cancer invasif en l'absence de traitement [148] : environ un tiers des femmes ont développé un cancer du sein invasif dans le même sein durant un suivi de 10-18 ans. Plusieurs classifications histologiques du CCIS existent et sont basées sur le grade nucléaire,

la présence de nécrose et la polarisation cellulaire. La plus couramment utilisée est celle décrite par Van Nuys [149] selon laquelle 3 catégories sont définies :

1. Bas grade nucléaire (Grade I) : Cellules à noyaux monotones réguliers ou légèrement pléomorphes sans nécrose.
2. Grade nucléaire intermédiaire (Grade II) : Cellules à noyaux monotones réguliers ou légèrement pléomorphes avec nécrose, en général non étendue.
3. Haut grade nucléaire (Grade III) : Cellules à noyaux irréguliers, pléomorphes avec ou sans nécrose cellulaire.

Les lésions constituées de cellules de grade nucléaire élevé sont plus agressives.

Il n'y a pas actuellement de vrai consensus entre les anatomopathologistes pour différencier une hyperplasie atypique et un CCIS de bas grade. Certains auteurs estiment qu'une lésion inférieure à 2-3 mm devrait être considérée comme une hyperplasie atypique [148].

La fréquence du CCIS augmente depuis le dépistage radiologique systématique ; il peut être révélé par une masse palpable, un écoulement, une maladie de Paget mamelonnaire ou par une lésion radiologique infraclinique, le plus souvent un foyer de microcalcifications mais aussi une rupture architecturale. On distingue les formes de type comédocarcinome avec nécrose qui évoluent toujours vers l'invasion et les formes non comédo (papillaire ou cribriforme) qui sont de meilleur pronostic. Le risque est de ne pas détecter d'éventuelles micro-invasions. La mastectomie assure une guérison dans 100% des cas. Pour éviter une mutilation, des essais de traitement conservateur avec radiothérapie sont organisés. Il n'y a en effet dans les formes non associées à un cancer invasif, aucun risque d'envahissement ganglionnaire ou de dissémination métastatique.

La néoplasie lobulaire *in situ* (NLIS ou CLIS) est beaucoup moins fréquente que le CCIS ; elle représente 0,5% des cancers asymptomatiques et 1% des cancers détectés à la mammographie. Cette lésion est souvent une découverte microscopique fortuite dans un fragment de tissu mammaire réséqué pour une autre raison. Le CLIS évolue souvent vers une forme invasive ; pour 20 à 30% des cas, il donnera lieu, dans les vingt années qui suivent, à une tumeur invasive dans l'un ou l'autre sein [148]. Le traitement s'adapte à chaque cas, abstention thérapeutique et surveillance stricte ou mastectomie prophylactique bilatérale (sous-cutanée avec prothèse) dans les cas très spéciaux de diffusion, de difficulté de surveillance séniologique et d'antécédents familiaux chargés.

B.4 Les cancers invasifs

Avec 43 000 nouveaux cas estimés en France (dont 10 000 environ en meurent), le cancer du sein est le plus fréquent de tous les cancers et le premier cancer chez la femme ; incidence de 70 nouveaux cas par an parmi 100 000 femmes .

B.4.1 Les mécanismes de la cancérogénèse

Les mécanismes de la cancérogénèse se décrivent habituellement en deux phases :

- **initiation**, ou ensemble des mécanismes qui aboutissent à la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse ;
- **promotion**, regroupant les mécanismes qui permettent le développement des cellules cancéreuses.

Il s'agit toujours d'anomalies génétiques mais deux cas se présentent :

- Il existe une mutation sur un gène de prédisposition. Les cellules mammaires présentent déjà une anomalie. Il suffit alors qu'une autre mutation ou une délétion surviennent sur l'autre allèle pour que le cancer apparaisse (la fréquence des mutations est estimée à une mutation par 10^6 mitoses et par gène). Ceci explique la survenue plus précoce et le risque cumulé au cours de la vie très élevé (70% environ).
- Les deux gènes hérités des parents sont normaux. Il faut alors deux altérations successives pour que le cancer apparaisse. Le cancer survient plus tardivement et le risque est moins important : le risque cumulé au cours de la vie est de 7 à 8%.

Les principaux facteurs d'initiation sont les radiations iatrogènes (examens médicaux) ou la radioactivité naturelle. D'autres carcinogènes restent incertains (pesticides, oestrogènes endogènes, etc.). Les facteurs

de promotion influencent la vitesse de développement des clones cellulaires mutés ; s'ils sont très nombreux, ils augmentent relativement peu le risque de cancer.

L'identification des facteurs de risque est d'un intérêt majeur pour :

- comprendre les variations observées entre les pays,
- identifier des sous-groupes de femmes qui mériteraient une surveillance plus précise ou qui pourraient bénéficier de mesures préventives,
- expliquer l'augmentation régulière de l'incidence, aucune étude n'ayant permis pour l'heure de trouver une explication cohérente. Les facteurs de risques courants sont bien connus mais n'ont pas tous la même valeur. Les plus importants sont les antécédents personnels de cancer du premier sein ou d'hyperplasie épithéliale atypique et les antécédents familiaux. Les autres ont une importance moindre.

B.4.2 Les facteurs de risque

- *Risque familial* : On sait depuis longtemps que le risque est augmenté (risque relatif variable entre 1.5 et 3.6) lorsque la mère ou la sœur est atteinte. Il est encore plus important lorsque plusieurs parentes sont touchées et ce d'autant plus qu'elles sont jeunes et que le degré de parenté est proche (premier degré, mère-sœur-fille, deuxième degré grand-mère - tante maternelle). Le risque décroît avec l'âge de la parente au moment du diagnostic. Ainsi, un antécédent familial chez une patiente de plus de 60 ans au moment du diagnostic ne serait plus un facteur de risque. Le risque est accru de façon drastique dans le cas de cancer bilatéral. On distingue le risque familial non héréditaire des cancers du sein dits **familiaux**.

- *Facteurs génétiques* : Les cancers familiaux représentent 5 à 10% des cancers du sein et des travaux récents en biologie moléculaire du génome humain ont permis de découvrir des gènes de prédisposition (transmission autosomique dominante, pénétrance variable). Selon les populations, une personne sur 100 à 2500 serait porteuse d'un gène muté la prédisposant au cancer du sein, avec une probabilité de transmission de 50 % à chaque enfant. Deux gènes sont le plus souvent impliqués : BRCA1 situé sur le chromosome 17 [142] et BRCA2 sur le chromosome 13 [143]. Un troisième gène BRCA3 est sur le point d'être identifié. Ces gènes BRCA interviennent dans certains mécanismes de réparation de l'ADN. Ils agissent comme des gènes suppresseurs de tumeur. L'un des deux allèles est inactivé au niveau constitutionnel et l'autre allèles au niveau de la cellule, avec comme conséquence, une perte totale de la fonction du gène conduisant à la transformation maligne.

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont de grande taille avec plus de mille mutations germinales décrites actuellement. Homme et femme peuvent hériter d'un gène BRCA muté. Le risque ultérieur de cancer est cependant très différent : majeur chez la femme et globalement peu augmenté chez l'homme [141, 144]. Chez la femme de 30 ans reconnue porteuse d'une mutation, le risque de développer un cancer du sein (dénommé *pénétrance*) est estimé à 80% avant 80 ans pour BRCA1 et BRCA2 contre 8% environ pour la population générale. Avant 50 ans ce risque serait moindre pour BRCA2, autour de 30%, contre près de 50% pour BRCA1 (contre un risque général inférieur à 2%). Le risque de cancer du sein contralatéral est également majoré à près de 60% avant 70 ans.

Le risque de développer un cancer de l'ovaire (de type épithélial) avant 70 ans est plus élevé pour BRCA1 que pour BRCA2 : respectivement de 40 à 60 % contre 10 à 30 % (1% en population générale).

Compte tenu de ces très hauts risques, il s'avère nécessaire de proposer à ces personnes une prise en charge spécifique fondée sur une approche pluridisciplinaire (impact psychologique, chirurgie prophylactique bilatérale...) et sur les tests génétiques. Les analyses moléculaires sont réalisées à partir d'une prise de sang par l'étude de l'ADN génomique lymphocytaire. Son but est de caractériser la mutation germinale responsable de l'agrégation familiale des cancers, chaque famille ayant en quelque sorte sa mutation "privée". Pour des raisons d'organisation, les prélèvements sont traités par série. Le délai d'obtention des résultats est de l'ordre de plusieurs mois. Si une mutation délétère a été mise en évidence, on dispose alors d'un test biologique facile à mettre en oeuvre chez les autres membres de la famille, puisqu'il suffit de rechercher cette altération spécifique (ordre de quelques semaines). En l'absence de mutation spécifique, les membres de la famille se verront attribué le risque tumoral de la population générale.

Chez les femmes asymptomatiques porteuses d'une mutation BRCA, la mise en place d'une surveillance précoce clinique dès 20 ans, (2 à 3 fois par an) et mammographique (dès 30 ans, annuelle, avec 2 incidences par sein) est recommandée. L'efficacité du dépistage par imagerie devrait bénéficier de protocoles fondés sur l'IRM [150].

Parmi les facteurs de risques non génétiques du cancer du sein nous pouvons citer :

- **l'obésité des femmes ménopausées**, ce qui pourrait s'expliquer en partie par la conversion accrue de l' androstenedione en estrone dans le tissu adipeux. Chez l'homme, l'obésité est un des facteurs prédominants de cancer du sein [138]. Les graisses animales ont tendance à augmenter le risque, à l'inverse les graisses d'origine végétale (huile d'olive) le diminueraient.
- **L'alcool** : le risque de cancer est corrélé avec la quantité d'alcool consommée. Le risque augmente de 1,09 par 10 g d'alcool par jour. Au delà de 60 g par jour, le risque n'augmente plus.
- **Café** : Aucune relation n'a été mise en évidence.
- **Parité** : La grossesse augmente le risque de cancer du sein dans les dix ans qui la suivent. Ce risque assez élevé (2 à 3) décroît avec le délai. Au contraire, le risque de cancer survenant après la ménopause est réduit par le nombre de grossesses menées à terme. A. Travade et al [139], rapportent qu'une ou plusieurs IVG avant la première grossesse menée à terme entraîne une augmentation du risque.
- **estrogènes endogènes** : la revue générale de Thomas et al. qui a porté sur 29 études révèle une augmentation de 15 % du taux des estrogènes chez des patientes ménopausées atteintes de cancer comparées à des femmes prises comme témoins [151].
- **contraception orale** : On note une augmentation du risque pour une prise avant l'âge de 20 ans (RR= 1,22). Ces cancers surviennent dans les cinq ans en moyenne. Malgré une incidence très faible à cet âge, la précocité de survenue du cancer indique un effet promoteur.
- **irradiations ionisantes** : les seules études bien documentées qui existent sont celles qui surveillent les femmes ayant survécu à l'explosion d'Hiroshima et de Nagasaki, et les femmes qui ont eu de nombreuses radiographies pulmonaires pour tuberculose : le risque est augmenté en particulier lorsque l'irradiation a eu lieu autour de la puberté. Par ailleurs, des études sont réalisées sur le risque d'irradiations délivrées par les mammographies répétées : les appareils actuels délivrent des doses suffisamment faibles pour que le risque dû à une mammographie de dépistage soit considéré comme négligeable devant le bénéfice apporté par la découverte d'un cancer du sein révélé à un stade précoce. Le risque dû aux irradiations est évalué à 1,2 décès par an, par rad et par million de femmes ([138] p. 40), il passe de 10 cancers / million de femmes examinées (1 seul cliché) de 50 à 69 ans à 150 par million avec deux clichés à partir de quarante ans avec comme point de départ une mammographie à 35 ans. Cette évaluation est faite avec une dose de 0,12 rad pour deux vues par sein. La relation entre dose et risque est linéaire. Aussi, sous réserve d'un bon contrôle de qualité et d'une bonne évaluation du dépistage, les bénéfices "dépassent" les inconvénients. Nous pouvons souligner que la dose radiographique a été réduite d'un facteur 20 sur les 40 dernières années
- **Facteurs environnementaux** : L'importance des facteurs environnementaux est suggérée par l'étude des populations migrantes. Les taux les plus élevés pour le cancer du sein sont observés aux Etats-Unis, le Japon présentant le taux le plus bas. Or, on assiste, chez les japonaises qui émigrent aux USA, à une augmentation des taux d'incidence qui atteignent, au bout de deux générations, les taux des femmes américaines.

B.5 Les cancers mammaires infiltrants

La classification des carcinomes mammaires selon l'OMS est la suivante :

- Carcinome non infiltrant ou *in situ*
 - carcinome intracanaux (canaux = ductal = galactophore)
 - carcinome lobulaire *in situ*
- Carcinome infiltrant ou invasif
 - carcinome canaux infiltrant
 - carcinome lobulaire infiltrant
 - carcinome mucineux (colloïde)
 - carcinome médullaire
 - carcinome tubuleux
 - carcinome papillaire

- **Formes canalaire communes.** Elles représentent plus de 80% des cancers du sein, toutes les représentations cliniques, mammographiques ou échographiques peuvent se rencontrer.

- **Carcinome lobulaire infiltrant.** Il représente moins de 10 % des cancers du sein mais il présente un mode évolutif et un pronostic particulier. Sur le plan mammographique, tous les aspects peuvent être rencontrés, et il est responsable d'un grand nombre de faux positifs (absence de traduction radiologique).

- **Carcinomes médullaire à stroma lymphoïde ;** On différencie les formes typiques, qui seraient de meilleur pronostic et les formes histologiquement atypiques. Il représente environ 3% des cancers du sein, sa particularité est de pouvoir donner des opacités arrondies et des images échographiques pseudo-bénignes. Il convient de rechercher une irrégularité des contours.

- **Carcinomes colloïdes ou mucineux.** Il est rare (2% des cas), et est défini comme un carcinome contenant de "larges quantités de mucus épithélial extracellulaire suffisantes pour être macroscopiquement visibles et microscopiquement reconnaissable autour et à l'intérieur des cellules tumorales". Sa traduction est souvent pseudo-bénigne avec opacité nodulaire et échographie pseudo-kystique. La ponction cytologique redresse le diagnostic.

- **Carcinome tubuleux.** 2% des cancers du sein, il aurait un meilleur pronostic et serait souvent associé à la lésion de type cicatrice radiaire.

- **Carcinome papillaire.** Ces cancers sont rares, se développant à l'intérieur d'un canal et peuvent donc être révélés soit par un écoulement anormal, soit par végétation intrakystique (moins de 1% des cancers)

- **De nombreuses autres formes** existent mais n'ont aucune spécificité radiologique et le diagnostic est histologique. De plus, plusieurs sous-types peuvent être associés, les cancers du sein ayant la particularité d'être très hétérogènes. Ils sont fréquemment multifocaux (plusieurs foyers dans le même lobe) ou multicentriques (plusieurs foyers dans le même sein).

B.6 Thérapies.

En fonction de ces données diagnostiques l'équipe médicale décide de la conduite à adopter. L'ancienne stratégie combinait chirurgie et rayons, la stratégie actuelle s'est grandement affinée. La chirurgie conservatrice du sein ou *tumorectomie* consiste à enlever juste la tumeur. Elle doit être réservée à des tumeurs petites, bien individualisées, très localisées et éloignées du mamelon. Le moindre doute fait pencher vers la mastectomie (ablation totale du sein). La tumorectomie est généralement suivie de séances de rayons pour réduire un risque résiduel. L'ablation ganglionnaire (ou curage ganglionnaire) est devenue moins systématique car elle occasionne des écoulements de liquide lymphatique durant une à trois semaines et provoque à long terme un œdème du bras. Ce phénomène est accentué par la radiothérapie des ganglions. Au curage ganglionnaire systématique on préfère une biopsie des ganglions dits *sentinelles* avant de procéder plus largement.

La chimiothérapie consiste à utiliser des produits extrêmement toxiques contre les cellules en division. Une cinquantaine de médicaments sont actuellement disponibles. Leurs effets secondaires, douloureux et violents, ont été tempérés par la mise au point de divers produits : antinauséux, facteurs de croissance pour restaurer la formule sanguine. On utilise aussi la chimiothérapie en première intention (dite *néo-adjuvante*) pour diminuer éventuellement la taille des lésions à opérer. Certains voient dans cette chirurgie néo-adjuvante un autre intérêt : celui de s'attaquer d'emblée aux métastases. La taille de la tumeur, en effet, n'a qu'une importance relative car, quel que soit le moment où elle est détectée, elle a déjà plusieurs années d'évolution silencieuse et certaines cellules cancéreuses peuvent avoir déjà migré et métastasé. Le traitement des micrométastases indécélables est une priorité. Des chimiothérapies intensives très lourdes sont parfois proposées, avec autogreffe de moelle. Cela consiste à prélever des cellules de la moelle osseuse circulant dans le sang pour les multiplier en culture. Après la chimiothérapie, elles sont réintroduites par voie intraveineuse pour accélérer la réapparition des globules sanguins. L'hormonothérapie est un autre moyen de combattre les tumeurs hormono-dépendantes. Plusieurs approches sont possibles :

- l'utilisation d'anti-œstrogènes, comme le Tamoxifène, et d'inhibiteurs de la formation d'œstrogènes ;
- l'utilisation d'antiprogéstérone ;

- l'utilisation de produits qui s'opposent à l'action des hormones hypophysaires ; ils réalisent une véritable castration chimique.

- Autres moyens de supprimer l'apport d'œstrogènes : l'ovariectomie bilatérale (ablation des ovaires) réalisée par chirurgie ou radiothérapie. De nouveaux traitements sont à l'essai. Ils concernent les thérapies géniques, l'immunothérapie et les moyens utilisés par les tumeurs pour se développer.

Traitement. L'objectif du traitement curatif est de guérir la patiente ; toutefois, quand cette guérison est impossible, on évoque l'action d'un traitement palliatif. La distinction entre les deux est parfois indéfinie : un traitement curatif a plus ou moins de chances d'apporter la guérison, ou d'entraîner des complications éventuellement fatales. Inversement un traitement palliatif, incapable de guérir, peut assurer une rémission prolongée de bonne qualité, compatible avec une vie (presque) normale. Pour le traitement des cancers, on distingue les traitements spécifiques, anticancéreux, dirigés contre la tumeur et les cellules néoplasiques, des traitements non spécifiques des complications du cancer ou du traitement spécifique.

Les traitements spécifiques se regroupent en quatre classes :

- La chirurgie et la radiothérapie ont une action locale et guérissent la plupart des cancers localisés.
- La chimiothérapie, l'hormonothérapie ont une action générale et s'adressent aux cancers généralisés (métastases).

Ces traitements anticancéreux doivent souvent être combinés, en associations thérapeutiques, pour renforcer leur efficacité ou réduire leur toxicité. Pour le traitement local d'une tumeur, par exemple, on combine chirurgie et radiothérapie ; pour une tumeur disséminée, un traitement local et une chimiothérapie.

Ces traitements peuvent être appliqués ponctuellement, comme dans le cas d'une intervention chirurgicale, ou sur quelques semaines pour une radiothérapie. Ils peuvent s'étendre sur plusieurs mois, être dispensés en cycles brefs, répétés toutes les trois ou quatre semaines pour une chimiothérapie ou de façon continue pour une hormonothérapie.

Une thérapie **adjuvante** désigne tout traitement complémentaire à un traitement principal. Elle a traditionnellement été utilisée dans un contexte postopératoire ; elle est aujourd'hui prescrite aux femmes à risque majoré ou présentant un mauvais pronostic. Quand ce traitement complémentaire est appliqué en première ligne (préopératoire), on parle de traitement **néo-adjuvant**. Le traitement néo-adjuvant permet l'évaluation de la sensibilité *in vivo* d'une tumeur à différents régimes chimio-thérapeutiques, à la régression tumorale et a conduit à une augmentation de la chirurgie conservatrice (+ 15 à 30 % en dix ans).

B.6.1 Chirurgie

La chirurgie est le traitement décisif du cancer du sein, mais elle tend de nos jours à être plus **conservatrice**. Actuellement, les techniques chirurgicales de conservation du sein sont utilisées en combinaison avec un traitement adjuvant (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) selon un protocole adapté à l'âge de la patiente, la taille et le stade histologique de la tumeur.

Pour les cancers du sein de stade histologique I et II, la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie est généralement recommandée. Cette tendance est soutenue par les progrès dans le domaine de l'imagerie mammaire (particulièrement les images de résonance magnétique (IRM) [146]), par l'utilisation croissante de la macrobiopsie et par l'apparition de la biopsie du ganglion sentinelle comme alternative à la dissection axillaire conventionnelle. Le recours plus constant à la chirurgie conservatrice est une motivation supplémentaire pour les femmes (surtout les plus jeunes) en faveur de la détection précoce.

La chirurgie mammaire conservatrice trouve aussi son application dans le traitement des cancers *in situ* pour lesquels la mastectomie est considérée par de nombreux médecins comme un sur-traitement ; toutefois la controverse demeure [156].

Une autre forme de chirurgie mammaire conservatrice est la biopsie du ganglion sentinelle comme alternative à la dissection axillaire d'un cancer non-métastatique [155]. Elle permet d'éviter l'ablation inutile de tous les ganglions axillaires et les risques de douleur, de troubles de la sensibilité et de gonflement du bras opéré.

Ainsi, la **mastectomie**, qui a représenté pendant près d'un siècle l'intervention de référence avec des conséquences non négligeables au plan psychologique, voit de nos jours ses indications de plus en plus

limitées. Elle est généralement réalisée dans le cadre de traitements prophylactiques des femmes à risque majoré et chez les femmes jeunes (< 35-40 ans) notamment en cas de cancer infiltrant. En effet, la majorité des données de la littérature relatives au traitement loco-régional évoquent une nette augmentation du risque de rechute après chirurgie conservatrice (tumorectomie et radiothérapie) pour les femmes de moins de 35 ans [154].

La mastectomie est encore indiquée en présence de facteurs qui augmentent le risque de récurrence locale tels que les calcifications malignes disséminées visibles à la mammographie, la plurifocalité ou l'incapacité d'obtenir des marges de tissu sain.

Pour les femmes chargées d'antécédents familiaux, la mastectomie prophylactique réduit de manière significative l'incidence du cancer de sein [157].

B.6.2 Radiothérapie

Après la chirurgie, la **radiothérapie** est le traitement le plus répandu. La radiothérapie *externe* est pratiquée couramment ; un appareil émet à travers la peau des rayonnements qui pénètrent dans le volume tumoral à irradier. La radiothérapie se distingue de la **curiethérapie** pour laquelle les sources radioactives sont au contact même du lit de la tumeur. Les rayonnements sont soit constitués de flux de particules matérielles chargées (électrons, protons) ou neutres (neutrons), soit d'ondes immatérielles (photons). Les cellules cancéreuses sont souvent plus sensibles que les cellules saines aux radiations ionisantes et se réparent moins bien. Ceci constitue le principe de base de la radiothérapie.

Les deux techniques nécessitent des mesures préalables et des simulations prédictives concernant le champ d'irradiation afin de préserver au maximum les tissus sains avoisinants. La plupart des irradiations sont fractionnées en séances courtes quotidiennes sur plusieurs semaines pour permettre aux tissus normaux de se réparer entre deux séances, ce qu'ils font mieux que les tissus cancéreux. La radiothérapie est le plus souvent administrée en postopératoire, en cas de traitement conservateur, elle est obligatoire.

Carcinome *in situ*. En ce qui concerne le carcinome *in situ*, l'association d'une radiothérapie à une excision chirurgicale mammaire conservatrice réduit le nombre de récurrences locales. L'adjonction du Tamoxifène (voir plus loin) à ce protocole ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire. Cependant, l'association d'une radiothérapie à une excision chirurgicale mammaire conservatrice n'apporte rien de plus en terme de survie : il n'y a aucune différence quant à la survie des femmes traitées ainsi et celles qui sont traitées uniquement par excision chirurgicale.

Cancers infiltrants. Des études randomisées ont confirmé une réduction statistiquement significative du taux de récurrences locales après chirurgie conservatrice et radiothérapie postopératoire. Le bénéfice de la radiothérapie postopératoire serait plus grand pour les tumeurs de petite taille, plus particulièrement en l'absence d'envahissement ganglionnaire [152]. Pour les cancers infiltrants, plusieurs études randomisées ont mis en évidence un bénéfice significatif de la radiothérapie postopératoire [158].

Toxicité. Les principaux effets secondaires à long terme de la radiothérapie sont les suivants :

- Cancer controlatéral
- Deuxième cancer (autre que le sein)
- Maladies cardio-vasculaires
- Pneumonie
- Lymphoedème

Les données concernant la toxicité à long terme liée à la radiothérapie doivent être interprétées avec certaines réserves : la qualité de la "radiothérapie moderne" est bien supérieure à celle des traitements plus anciens qui employaient des photons de cobalt, sans aucune dosimétrie, à doses élevées, sur de grands volumes et avec peu de fractionnement. Ces aspects peuvent expliquer la toxicité cardiaque soulignée par certaines études. Les taux de mortalité ont été réduits considérablement avec l'amélioration des techniques de radiothérapie. Deux études danoises récentes [159, 160], affichent des taux de mortalité par maladie cardiovasculaire identiques (moins de 1%) pour les femmes traitées et non par radiothérapie locale.

Le risque de développer un cancer du sein controlatéral est aussi considéré maintenant comme presque inexistant dans la plupart des études. Le risque de développer un cancer œsophagien secondaire ou un cancer du poumon est également très bas.

B.6.3 Les traitements systémiques

Les traitements systémiques sont les suivants : la chimiothérapie, l'hormonothérapie (pour des cancers porteurs de récepteurs aux œstrogènes), le Trastuzumab (anticorps dirigés contre les récepteurs des facteurs de croissance tumorale) et les bisphosphonates (lors de métastase osseuse).

Un traitement systémique est aujourd'hui proposé à la majorité des femmes atteintes d'un cancer du sein afin de répondre aux besoins suivants : combattre les symptômes, prévenir les rechutes, améliorer la survie et accroître la qualité de vie.

Le traitement systémique, tout comme la radiothérapie, peut être administré dans un contexte néo-adjuvant ou adjuvant. Ce choix est fonction de l'âge, du risque de rechute ou de progression de la maladie, des caractéristiques histologiques et cliniques de la tumeur, de la présence de récepteurs hormonaux et de récepteurs à l'herceptine (HER-2), de l'expression génétique de la tumeur (sensibilité ou résistance à certains anti-tumoraux), de l'évaluation du risque d'effets secondaires et de l'avis de la patiente.

B.6.4 Hormonothérapie

De grands progrès ont été réalisés en hormonothérapie au cours des vingt dernières années ; ils sont liés à la découverte du mécanisme d'action des hormones et à la production d'hormones et anti-hormones de synthèse.

Les hormones contrôlent la fonction et le développement des organes 'cibles', caractérisés par la présence de récepteurs hormonaux cellulaires spécifiques de ces hormones. Ces récepteurs hormonaux sont des molécules protéiques qui permettent à la cellule de détecter la présence d'hormones amenées à leur contact par la circulation sanguine ou produites dans leur environnement. Un récepteur "reconnait" une seule molécule informative et chaque information ne peut être recueillie que par le récepteur spécifique correspondant. Les cellules cibles sont pourvues d'une quantité limitée de récepteurs pour une hormone donnée (de l'ordre de quelques dizaines de milliers) ce qui limite l'amplitude de l'effet physiologique. Par des techniques biochimiques, il est possible de mesurer avec précision la quantité de récepteurs spécifiques à une hormone donnée contenue dans un tissu et de distinguer de ce fait, les tumeurs qui peuvent être sensibles à un traitement hormonal. En pratique thérapeutique, les récepteurs sont utilisés comme cible de molécules hormonales afin de contrôler la prolifération tumorale : c'est le principe de l'hormonothérapie.

Les tumeurs conservent à des degrés divers leur sensibilité aux hormones, celle-ci se mesure par la densité de récepteurs. Le cancer du sein est probablement la tumeur dont l'évolution est la plus influencée par les hormones, en particulier par les œstrogènes. Parmi les œstrogènes, le stéroïde œstradiol est celui qui a une importance dominante dans le développement et la croissance de la plupart des carcinomes du sein et est une cible pour la thérapie hormonale. Les œstrogènes passent à travers la membrane cellulaire par diffusion libre et se fixent presque exclusivement sous forme d'œstradiol sur les ER dans le noyau des cellules sensibles. Deux espèces de récepteurs (ER) coexistent au sein des cellules : les ER α et les ER β , toutefois le rôle des ER β n'est pas clairement défini, et ce qui suit s'applique aux ER α .

Les tumeurs positives (ER+) ou hormonodépendantes contiennent des récepteurs hormonaux à l'inverse des tumeurs négatives (ER-). Les tumeurs ER+ sont présentes dans 75-80% de carcinomes du sein ; cette proportion augmente avec l'âge. Les tumeurs ER+ forment la cible de l'hormonothérapie qui procède soit par blocage des effets stimulateurs des œstrogènes (prolifération des cellules tumorales), soit par retrait (déprivation) des œstrogènes en supprimant leur production.

Plusieurs stratégies sont élaborées qui correspondent aux différentes étapes biologiques de l'action des hormones

1. **Suppression des organes endocrines** qui produisent des œstrogènes. L'ovariectomie supprime la source majeure d'œstrogènes avant la ménopause. Mais les surrénales (glandes situées au-dessus des reins) continuent à en produire en quantités non négligeables et cela aussi pendant la ménopause. La surrénalectomie bilatérale n'est plus pratiquée aujourd'hui.

2. **Suppression des hormones hypophysaires** : Ces hormones contrôlent l'activité des ovaires (gonadotrophines, FSH et LH) et des corticosurrénales via des androgènes ACTH. L'ablation chirurgicale ou l'inactivation de l'hypophyse par irradiation ne sont plus utilisées. Des moyens médicaux permettent d'obtenir des blocages sélectifs des ces hormones. Pour le blocage des gonadotrophines, certains dérivés des androgènes ont été utilisés. On dispose actuellement d'une forme synthétique de l'hormone qui règle la production des gonadotrophines dans les conditions physiologiques. Son administration inhibe la produc-

tion des gonadotrophines et provoque un effet équivalent à l'ablation des ovaires (goserelin et leuprorelin). Des dérivés de synthèse de la famille de la cortisone freinent la production de l'ACTH et inhibent par ce mécanisme la production des hormones corticosurréaliennes.

3. **Blocage de la synthèse** : Les hormones surréaliennes et ovariennes sont synthétisées à partir du cholestérol par toute une chaîne de réactions enzymatiques. L'administration de substances qui bloquent spécifiquement certaines de ces réactions intermédiaires empêche complètement la production des hormones stéroïdes pendant toute la durée du traitement (voir inhibiteur de l'aromatase).

4. **Opposition** : Certaines hormones peuvent s'opposer aux effets d'autres hormones, chacune exprimant cependant son activité par l'intermédiaire de ses propres récepteurs. Par exemple les androgènes et les progestatifs s'opposent par différents mécanismes à l'activité des œstrogènes. Inversement les œstrogènes s'opposent à l'activité des androgènes.

5. **Antihormones** : Les antihormones empêchent l'action de l'hormone en se substituant à elle au niveau du complexe hormone-récepteur dans la cellule cible. Leur utilisation thérapeutique constitue un progrès important en matière d'efficacité et de tolérance pour les malades. C'est ce qui explique que l'utilisation des antihormones a supplanté les traitements hormonaux traditionnels. L'efficacité réelle du traitement dépend de plusieurs facteurs : si l'antihormone a une affinité plus faible que l'hormone pour le récepteur, elle sera peu efficace ; les antihormones peuvent également induire des effets hormonaux partiels. La suppression des œstrogènes est obtenue différemment chez les femmes préménopausées et celles postménopausées. L'ovaire représente la source majeure d'œstrogènes avant la ménopause et elle représente donc la cible principale pour la suppression des œstrogènes alors qu'en postménopause ce sont surtout les surrénales qui sont ciblées.

Les principales antihormones et les inhibiteurs de l'aromatase sont les suivants :

- Modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogène (Tamoxifène, Toremifène et le Raloxifène)
- Inhibiteurs de l'aromatase
- Combinaisons.

B.6.5 Les modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogène (SERMs)

L'hormonothérapie moderne se base sur l'utilisation de certaines substances appelées **modulateurs sélectifs des récepteur d'œstrogène** (les MSRO, encore appelés SERMs dans la littérature anglo-saxonne). Ils ont été développés dans le but de trouver la molécule idéale qui conserverait les propriétés agonistes des œstrogènes sur l'os et le système cardiovasculaire, tout en exerçant un effet antagoniste au niveau du sein. Les SERMs sont des molécules capables de se lier aux ER et d'induire spécifiquement au niveau des tissus cibles des effets de type œstrogénique (agoniste) ou du type antioestrogénique (antagoniste). Par exemple, leurs propriétés œstrogéniques peuvent aider à prévenir la perte de densité osseuse chez les femmes postménopausées et peuvent améliorer la fertilité chez les femmes préménopausées. Leur activité anti-œstrogène peut aider à réduire le risque de cancer du sein en bloquant les effets des œstrogènes dans les tissus mammaires. Les deux composés les plus connus sont le Tamoxifène et le Raloxifène.

• **Le Tamoxifène.** Largement utilisé, le Tamoxifène est prescrit depuis plus de trente ans avec succès comme hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein. Le Tamoxifène est une molécule de synthèse de faible poids moléculaire, son action est calquée sur celle des œstrogènes et il s'agit plus précisément d'un anti-œstrogène non stéroïdien. Il freine les effets des œstrogènes sur les cellules cancéreuses et ralentit ou arrête la croissance de la tumeur. Suivant le tissu cible, il rend le récepteur inefficace (antagoniste) ou développe un effet qui ressemble, sans lui être tout à fait identique, à celui d'un œstrogène dont l'activité serait extrêmement faible (agoniste). Il se comporte comme un anti-œstrogène vis-à-vis de la prolifération des cellules épithéliales (habituellement stimulée par les œstrogènes) et empêche donc l'accroissement de la tumeur. Au contraire, dans les autres tissus cibles (endomètre, os, etc.) il agit comme œstrogène. Le Tamoxifène permet de réduire de moitié environ la survenue de nouveaux cancers mammaires (158). Parmi les traitements hormonaux disponibles pour le cancer du sein depuis les dernières décennies, il est le plus efficace (à la fois chez les femmes pré- et postménopausées) et celui dont l'administration, même prolongée pendant des années, entraîne le moins de désagréments pour la qualité de vie. Il est employé comme néo-adjuvant ou adjuvant pour les cancers du sein à un stade précoce. En tant que thérapie adjuvante, le Tamoxifène empêche la récurrence du cancer original (récurrence locale ou métastase à

distance) et également le développement de nouveaux cancers au niveau contralatéral. La plupart de ses effets généraux sont plus favorables que ne le seraient ceux d'un antiœstrogène parfait. Les femmes qui prennent le Tamoxifène profitent en outre d'autres effets bénéfiques (typiques des traitements hormonaux de substitution) comme le maintien d'un effet œstrogénique au niveau de la muqueuse vaginale, une concentration de cholestérol plus faible dans le sang (il réduit en effet la synthèse du cholestérol au niveau du foie) ou encore une diminution de la perte osseuse. Tous ces effets s'observent surtout chez les femmes préménopausées. Toutefois, l'action agoniste du Tamoxifène ne constitue pas toujours un avantage. Le Tamoxifène se comporte en effet aussi comme agoniste au niveau de l'endomètre, avec comme conséquence une augmentation du risque du cancer de l'endomètre (des cancers de l'endomètre ont été observés après des traitements prolongés chez des patientes atteintes de cancer du sein). Une étude publiée en 2001 [161] a montré que chez les femmes de plus de 50 ans traitées depuis 10 ans par le Tamoxifène à titre adjuvant pour un cancer du sein, le risque de cancer de l'endomètre s'accroît de 80 cas par an sur 10.000 patientes. Ces observations incitent à une certaine prudence et, comme c'est le cas pour tous les traitements hormonaux, son administration doit tenir compte du statut hormonal du sujet et des effets potentiels bénéfiques et néfastes sur l'ensemble de l'organisme. L'étude National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project a conclu à une durée idéale de 3 à 5 ans de traitement. Au-delà, les autres risques augmentent sans bénéfice au niveau du sein [163].

La recherche a mis tout en œuvre afin de développer de nouvelles molécules plus performantes et avec le moins possible d'effets secondaires, notamment pour surmonter le problème de l'agonisme du Tamoxifène (endomètre). Plusieurs nouvelles substances ont été assez décevantes et aucune n'a montré une activité supérieure au Tamoxifène ou une action significative chez les patientes résistantes au Tamoxifène. Il faut noter que pour les femmes résistantes au Tamoxifène, le Fulvestrant, anti-œstrogène stéroïdien pur, s'est révélé extrêmement efficace. Le Tamoxifène continue d'être étudié pour la prévention du cancer de sein ainsi que pour d'autres types de cancer. Il est à noter que le Tamoxifène est également employé pour le traitement du cancer du sein chez l'homme. A présent, le Tamoxifène est prescrit pour la prévention de rechutes de cancer du sein chez les femmes ménopausées ; cependant il perd son efficacité après 5 ans, probablement à cause d'une résistance développée par la tumeur. Ces femmes peuvent réduire leur risque de récurrence en suivant un autre traitement (Létrozole).

- **Le Raloxifène.** Plus récent que le Tamoxifène, le Raloxifène est utilisé actuellement pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose. Il fait aussi partie du groupe des SERMs ; il s'agit d'un anti-œstrogène non stéroïdien. Comme le Tamoxifène, il possède des effets de type œstrogénique et anti-œstrogène avec le grand avantage d'être neutre vis-à-vis de l'utérus. Le Raloxifène aurait des effets œstrogéniques sur l'os, le métabolisme lipidique, la coagulation, mais reste sans effet œstrogénique sur le sein et le tissu endométrial. La molécule se fixe sur les récepteurs à œstrogène et bloque les effets des œstrogènes au niveau du sein et de l'endomètre ; il active par contre les récepteurs qui ont un effet bénéfique sur l'os. Ces caractéristiques se traduisent par une activité favorable sur l'os et le système cardiovasculaire (effets de type œstrogénique) avec une diminution du risque de cancer du sein et de l'endomètre (anti-œstrogène).

On a observé une réduction de 4 à 10% du LDL cholestérol et de 3 à 6% du cholestérol total sans modification du HDL et des Triglycérides.

En conclusion, le Raloxifène reste surtout un traitement contre l'ostéoporose en postménopause, mais ses effets protecteurs vis-à-vis du sein demeurent d'intérêt dans le domaine de la prévention du cancer du sein.

B.6.6 Les inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase fournissent des approches originales dans le traitement hormonal du cancer de sein. Ces composés constituent un réel défi pour le Tamoxifène qui est le "gold standard" du traitement des femmes postménopausées ER+ (ce qui représente la majorité des patientes avec un cancer du sein). Les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération, développés au début des années 90, incluent des inhibiteurs non stéroïdiens ; l'Anastrozole (Arimidex) et le Létrozole (Femara), et des agents stéroïdiens ; l'Exemestane (Aromasin). Contrairement aux générations précédentes, leur spécificité semble être presque complète aux doses cliniques, avec peu ou pas d'effet sur les niveaux de base du cortisol ou de l'aldostérone. Ces composés se sont révélés supérieurs au Tamoxifène et constituent le traitement de

premier choix pour les femmes postménopausées atteintes d'un cancer du sein infiltrant [164]. Leur efficacité résulte du fait que, contrairement au Tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase ne présentent pas d'effet agoniste associé à leur activité anti-œstrogène. Cependant, les données sur la toxicité à long terme de ces composés (effet sur la densité minérale osseuse, sur les lipides sanguins, sur les fonctions cognitives) sont encore insuffisantes pour tirer des conclusions définitives sur la balance risque/avantage. En ce qui concerne leur mécanisme d'action, les inhibiteurs de l'aromatase font baisser les concentrations plasmatiques d'œstrogènes par inactivation de l'aromatase, enzyme responsable de la synthèse des œstrogènes à partir d'androgènes. Plus précisément, la glande surrénale produit des androgènes à partir du cholestérol ; ceux-ci sont ensuite métabolisés par les enzymes aromatase en œstrogènes : la testostérone est convertie en œstradiol et l'androstenedione en estrone. La figure 33 présente les mécanismes d'action respectifs des inhibiteurs de l'aromatase et du Tamoxifène.

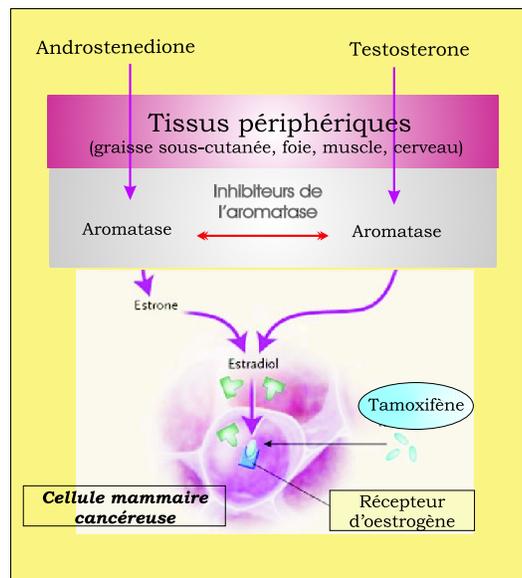


FIG. 33 – Mécanismes d'action des inhibiteurs de l'aromatase et du Tamoxifène (164)

Chez les femmes préménopausées, la source la plus riche d'aromatase se trouve au niveau des follicules ovariens qui sont à leur tour contrôlés par les gonadotrophines. Chez les femmes postménopausées, les ovaires sont exempts d'aromatase, mais des niveaux résiduels d'œstrogènes, beaucoup plus bas que chez les femmes jeunes, persistent en raison de la présence de l'aromatase dans les tissus périphériques, en particulier au niveau de la graisse sous-cutanée, des cellules sous-cutanées au niveau du sein et dans les glandes surrénales. L'administration des inhibiteurs de l'aromatase est contre-indiquée chez les femmes préménopausées ayant une fonctionnalité ovarienne normale. Cette administration est également contre-indiquée chez les femmes présentant des ER-. Les inhibiteurs d'aromatase sont utilisés dans le traitement de cancers du sein métastasés et ER+ chez les femmes ménopausées.

B.6.7 Chimiothérapie

La chimiothérapie anti-cancéreuse est un traitement à base de produits toxiques pour les cellules cancéreuses (cytotoxiques). Elle s'est surtout développée dans les dernières décennies, grâce à la découverte de nouveaux composés antimétabolites qui bloquent la division de la cellule (mitose) et entraînent la mort cellulaire.

La cinquantaine de produits disponibles est classée en plusieurs groupes :

- les *antimétabolites* sont des produits voisins des métabolites naturels ; ils prennent leur place et leur interdisent d'agir normalement, ce qui entrave le fonctionnement cellulaire.
- les *alkylants* agissent surtout sur l'ADN, un peu comme les rayonnements ionisants, et provoquent des lésions qui empêchent sa duplication.

- les *intercalants* sont pour la plupart des antibiotiques qui s'insèrent entre les bases azotées des deux chaînes d'ADN et bloquent leur activité normale.
- les *antimitotiques* inhibent le bon déroulement d'une division cellulaire (mitose).

Parmi toutes les modalités de traitements systémiques disponibles pour traiter le cancer du sein à un stade précoce, la chimiothérapie a la moins bonne réputation en termes d'effets secondaires. En effet, ces médicaments agissent sur les cellules cancéreuses, ce qui est souhaité, mais aussi sur les cellules normales, ce qui explique leur toxicité. Leur index thérapeutique, c'est-à-dire l'écart entre leur action efficace et leur action toxique n'est pas très important et il est par conséquent difficile de les utiliser à des doses très efficaces sans entraîner une toxicité excessive. Pour augmenter cet index on utilise des associations qui concentrent sur la tumeur l'efficacité de plusieurs médicaments en dispersant leur toxicité sur divers organes.

Les administrations sont répétées par cycles séparés par un intervalle de trois ou quatre semaines pendant lesquelles les cellules normales se réparent, en principe plus vite et mieux que les cellules cancéreuses. La place de la chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein dépend du type de tumeur et de son stade. Elle vient après le traitement local par chirurgie en présence d'indicateurs de mauvais pronostic (métastase) : on parle alors de chimiothérapie adjuvante. Elle peut également être administrée en même temps que le traitement loco-régional par radiothérapie (chimiothérapie concomitante), principalement à titre de radio-sensibilisant.

Elle peut être appliquée dans un contexte néo-adjuvant, quand la généralisation est certaine et la chimiosensibilité suffisante, avant le traitement local qui sera plus facile ou plus efficace sur une tumeur préalablement réduite. Les classes les plus actives des agents cytotoxiques disponibles pour le traitement des cancers du sein sont les anthracyclines, les taxanes et le CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluoracil). Une décennie d'études cliniques randomisées a établi la supériorité des anthracyclines et taxanes au CMF, et leur utilisation en clinique est en augmentation malgré le fait qu'il s'agit de composés plus toxiques que le CMF. En outre le traitement à base d'anthracyclines et taxanes est plus court que celui à base de CMF ce qui encourage les cliniciens à les employer. En association avec la thérapie hormonale, la chimiothérapie est considérée comme une option thérapeutique appropriée pour les patientes atteintes de tumeurs hormonodépendantes. Chez les patientes avec une tumeur ER+, les thérapies chimiohormonales à base de Tamoxifène et anthracyclines se sont avérées être un meilleur régime thérapeutique en terme de survie sans récurrence que celui basé sur la seule hormonothérapie.

- **Trastuzumab.** Le Trastuzumab (Herceptine) est efficace car il accroît la survie des patientes à la fois ER positives et négatives atteintes d'un cancer du sein en phase métastatique.

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal (traitement immunologique) ciblé vers les cellules cancéreuses exprimant la protéine HER-2 : seules les tumeurs HER+ répondent à l'Herceptine. Ces tumeurs représentent environ 25% à 30% des cancers du sein. Ces cancers ont tendance à se développer plus rapidement et ont une probabilité de récurrence plus élevée que les HER négatifs.

- **La signature génétique.** La variabilité génétique des tumeurs constitue l'un des principaux obstacles à l'efficacité des traitements du cancer du sein. Le profil génétique caractérise à la fois le comportement des tumeurs (propension aux métastases à distance) et leur réponse aux traitements spécifiques (chimiothérapie).

L'étude de la corrélation entre l'expression génétique et le comportement tumoral a pour but d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs. L'identification du profil génétique est réalisée grâce à la technologie ADN "microarray" (microdamier) qui permet d'étudier les 30 à 40 000 gènes du génome humain sur la base de leur expression et de prédire des propriétés spécifiques. Les informations déduites du profil génétique à partir d'échantillons chirurgicaux de cancers du sein ont permis de faire des prévisions concernant la survie sans récurrence et la survie globale.

Une nouvelle puce, le "Breast Cancer Profile Chip" (BCPC), est en phase de validation et est disponible depuis la fin 2004 pour les laboratoires de pathologie. Le BCPC repose sur la technologie microarray et analyse les caractéristiques moléculaires individuelles de chaque tumeur.

Conclusion Le traitement systémique adjuvant du cancer du sein à un stade précoce est en évolution : la tendance est d'abandonner les traitements non spécifiques et non-sélectifs au profit de traitements sur mesure, adaptés aux caractéristiques des patientes et des tumeurs. Par sa capacité à identifier les attributs

spécifiques, la signature génétique contribuera au développement de ces traitements individualisés. Cet outil pronostique nécessite cependant encore une validation clinique à grande échelle avant d'envisager son utilisation courante.

Références

- [1] T.A. KROUSKOP, T.M. WHEELER, F. KALLEL, B. GARRA, T. HALL, *Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression*, *Ultrason. Imaging* **20** : 260-274, 1999
- [2] K.T. DUSSIK, *On the possibility of using ultrasound waves as a diagnostic aid*. *Neurol. Psychiat.* 174 :153-168, 1942.
- [3] K.T. DUSSIK, F. DUSSIK, and L. WYT, *Auf dem Wege Zur Hyperphonographie des Gehirnes*. *Wien. Med. Wochenschr.* 97 : 425-429, 1947
- [4] L. LESKELL, *Echoencephalography : detection of intracranial complications following head injury*. *Acta Chir Scand*, 110 : 301-305, 1956
- [5] S. SATOMURA, *Study of the flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics* *J. Acoust. Soc. Jpn* 15 : 151-158 (in Japanese), 1959
- [6] S. SATOMURA and Z. KANEKO *Ultrasonic blood rheograph*. *Proc. 3rd Int. Conf. on Medical Electronics*, 254-258, 1960
- [7] M.PUDDU, J. TAFFOREAU, *Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans*, Institut Scientifique de Santé Publique, Bruxelles, Mars 2005
- [8] G.D. LUDWIG, F.W. STRUTHERS, *Considerations underlying the use of ultrasound to detect gallstones and foreign bodies in tissue*. *Project MN 004-001 Naval Med Res Inst*, 4 : 1. 1949
- [9] D.H. HOWRY, W.R. BLISS, *Ultrasonic visualisation on soft tissue structures of the body*. *J Lab Clin Med*, 40 : 579-592, 1952.
- [10] J.J. WILD, J.M. REID, *Further pilot echographic studies on the histologic structure of tumors of the living intact human breast* in *Am. J. Pathol.* 28 : 839-861, 1952.
- [11] D.H. HOWRY, D.A. SCOTT, et W.R. BLISS, *The ultrasonic visualization of carcinoma of the breast and other soft tissue structures* in *Cancer* 7 : 354-358, 1954
- [12] R. LEBORGNE, *Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography*. *AJR* 65 : 1-11, 1951.
- [13] K. A. GRIFFITHS, *An historical look at ultrasound as an Australian innovation*, *ASUM Ultrasound Bulletin* 2004 August 7(3) : 22-26
- [14] J. JELLINS, G. KOSSOF, T.S. REEVE, *Ultrasonic gray scale visualization of breast disease*, *Ultrasound Med.Biol*, 1 : 393-404, 1975
- [15] J. JELLINS, T.S. REEVE, J. CROLL, G. KOSSOF, *Results of breast echography examination in Sydney*, Australia, 1972-1979, *Semin Ultrasound* ; 3 : 58-62, 1982
- [16] D.M. HANSEL, J.C. COOK, C.A. PARSON, *The accuracy of mammography alone, and in combination with clinical examination cytology in the detection of breast cancer*, *Clinical Radiology*, 39 : 150-153, 1988
- [17] C. de MAULMONT, P. CHEREL and al., *Quarante ans de progrès en imagerie mammaire*, *Pathol. Biol* 48 : 801-811, 2000
- [18] G.R. MAC SWAIN, J.F. VALICENTI, P. O'BRIEN, *Cytologic evaluation of breast cysts*, *Gynecol Obstet*, 146 : 921-930, 1978
- [19] L. TABAR, Z. PENTTEK, P.B. DEAN, *The diagnostic and therapeutic value of breast cyst puncture and pneumocystography*, *Radiology* , 141 : 659-663, 1981
- [20] B. SERADOUR, S. WAIT, J. JACQUEMIER, M DUBUC, *Dual reading in a non specialized breast screening programme*, *The Breast*, 5 : 398-403, 1996
- [21] H. TRISTAN, J. BOKOBSA, *Dépistage du cancer du sein. Données actualisées et commentées*, *J. le Sein* 8 : 154-166, 1998
- [22] S.W. FLETCHER, J.G. ELMORE, *Clinical practice : mammography screening for breast cancer*. *N. Engl. J. Med*, 348 : 1672-1680, 2003

- [23] R.A. SMITH, S.W. DUFFY, R. GABE, L. TABAR, A.M. YEN, T.H. CHEN, *The randomised trials of breast cancer screening : what have we learned ?* Radiol Clin N Am, 42 : 793-806, 2004
- [24] J.W. LEUNG, *Screening mammography reduces morbidity of breast cancer treatment*, AJR, 184 : 1508-1517, 2005
- [25] O. GREENSTEIN, *MR imaging of the breast*, Radiol Clin North Am, 38(4) : 899-913, 2000
- [26] C.K. KUHL, S. SCHMUTZLER, C.C. LEUTNER et al., *Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of breast cancer susceptibility gene : preliminary results*, Radiology ; 215 : 267-279, 2000
- [27] C.K. KUHL, S. SCHRADING, C.C. LEUTNER et al., *Surveillance of high risk women with proven or suspected familial (hereditary) breast cancer : first mid-term result of a multi-modality clinical screening (abstract)* Proc Am. Soc. Cli. Oncol 2003 ; 22 :362a, 2003
- [28] C.K. KUHL, S. SCHRADING, C.C. LEUTNER et al., *Surveillance of "high risk" Mammography, breast ultrasound and magnetic resonance imaging for surveillance of women at a high familial risk for breast cancer*, J. Clin Oncol, 23 : 8469-8476, 2005
- [29] M. KRIEGE, C.T. BREKELMANS et al., *Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition* N. Eng J Med, 351(5) : 427-437, 2004
- [30] P.B. GORDON, S.L. GOLDENBERG, *Malignant breast masses detected only by ultrasound. A prospective review*, Cancer, 76 : 626-630, 1995
- [31] S.S. KAPLAN, *Clinical utility of bilateral whole breast US in the evaluation of women with dense breast tissue*, Radiology, 221 : 641-650, 2001
- [32] P. CRYSTAL, S.D. STRANO, S. SHCHARYNSKII, *Using sonography to screen women with mammography dense breasts*, AJR, 181 : 177-182, 2003
- [33] W.A. BERG, L. GUTIERREZ, M.S. MESSAIVER, W.B. CARTER, et al., *Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer*, Radiology, 233 : 830-849, 2004
- [34] I. LECONTE, *Quelle est la place de l'échographie dans le dépistage du cancer du sein*, Imagerie de la femme, 16 : 95-100, Masson, 2006
- [35] A.M. BOSCH, A.G. KESSELS, G.L. BEETS, K.L. VRANKEN et al., *Interexamination variation of the whole breast ultrasound*, Br J Radiol, 76 : 328-331, 2003
- [36] M. TEBOUL, M. HALLIWELL, *Atlas of ultrasound and ductal echography of the breast*, Blackwell Science, Oxford, UK, 1995
- [37] M. TEBOUL, *Practical ductal echography, guide to intelligent and intelligible ultrasonic imaging of the breast*, editorial Medgen, 15-98, 2004
- [38] D. AMY, *Critères échographiques de bénignité, dans Echographie mammaire, de l'image à la thérapeutique*, Collection d'imagerie radiologique, Edition Masson, 23-31, 1998
- [39] A.J. DEVANEY, *Generalized projection slice theorem for fan beam diffraction tomography*, Ultrasonic Imaging 7 : 264-275, 1988.
- [40] T.J. CAVICCHI and W.D. O'BRIEN, *Numerical study of higher-order diffraction tomography via the sinc basis moment method*, Ultrason. Imaging 11 : 42-74, 1989.
- [41] P. GAN, R. LUDWIG and P.L. LEVIN, *Nonlinear diffractive inverse scattering for multiple scattering in inhomogeneous acoustic background media*, J. Acoust. Soc. Am. 97 : 764-776, 1995.
- [42] T.D. MAST, A.I. NACHMAN and R.C. WAAG, *Focusing and imaging using eigenfunctions of the scattering operator*, J. Acoust. Soc. Am. 102 : 715-725, 1997.
- [43] M.P. ANDRE, H.S. JARREE, G.P. OTTO, P.J. MARTIN and J.P. JONES, *Reduction of phase aberration in a diffraction tomography system for breast imaging*, Acoustical Imaging 22 : 151-157, 1996.
- [44] S. POURJAVID and O. TRETIAK, *Ultrasound imaging through time-domain diffraction tomography*, IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr. 38 : 74-85, 1991.
- [45] C.Q. LAN and W. XIONG, *An iterative method of ultrasonic reflection mode tomography*, IEEE Trans. Med. Imag. 13 : 419-425, 1994.

- [46] T.D. MAST, *Wideband quantitative ultrasonic imaging by time-domain diffraction tomography*, J. Acoust. Soc. Am. 106(6) : 3061-3071, 1999.
- [47] M.H. XU and L.H. WANG, *Time-domain reconstruction for thermoacoustic tomography in a spherical geometry*, IEEE Trans. Med. Imag. 21 : 814-822, 2002.
- [48] M.H. XU, Y. XU and L.H. WANG, *Time-domain reconstruction and numerical simulations for thermoacoustic tomography in various geometries*, IEEE Med. Imag. 50 : 1086-1099, 2003.
- [49] G. AMBARTSOUMIAN and P. KUCHMENT, *On the injectivity of the circular Radon transform*, Inverse Problems 21 : 473-485, 2005.
- [50] J.F. GREENLEAF, S.A. JOHNSON, W.F. WAMOYA and F.A. DUCK *Algebraic reconstruction of spatial distributions of acoustics velocities in tissue from their time-of-flight profiles*, in Acoust. Holography, Plenum, New York, 71-90, 1975.
- [51] A.J. DEVANEY, *Variable density acoustics tomography*, J. Acoust. Soc. Am. 78 : 120-130, 1985.
- [52] J.P. JONES, *Impediography, a new technique for diagnostic medicine*, Ultrasound in Medicine 1 D.N. White, Ed. New York :Plenum, 489-497, 1975
- [53] S.J. LEEMAN, *Impediography equation*, Acoust. Imaging A.F. Metherel, Ed. Plenum, 8 : 517-525, 1980
- [54] G. DEMOMENT, R. REYNAUD, A. HERMENT, *Range resolution improvement by a fast deconvolution method*, Ultrasonic Imaging, 4 : 435-451, 1984
- [55] J.-P. LEFEBVRE, *La tomographie d'impédance acoustique*, Traitement du Signal, 2(2) : 103-110, 1985
- [56] J.-P. LEFEBVRE, *A linearised inverse problem : Acoustic impedance tomography in biological media*, in *Electromagnetic and acoustic scattering : detection and inverse problem*, Bourelly C and al. ed. : 287-301. World Scientific, 1988
- [57] J.-P. LEFEBVRE, P. LASAYGUES, S. MENSAH, *Domaine biomédical*, dans *Matériaux et acoustique*, Ed. Hermès, ouvrage à paraître, 2006
- [58] S.J. NORTON, *Reconstruction of a two-dimensional reflecting medium over a circular domain : exact solution*, J. Acoust. Soc. Am. 67 : 1266-1273, 1980.
- [59] S.J. NORTON and M. LINZER, *Ultrasonic reflectivity imaging in three dimensions : exact inverse scattering solutions for plane, cylindrical and circular apertures*, IEEE Trans. Biomed. Eng. 28 : 202-220, 1980.
- [60] S.J. NORTON, *Generation of separate density and compressibility images in tissue*, Ultrason. Imaging 5 : 240-252, 1983.
- [61] S. MENSAH, *Tomographie ultrasonore en réflexion, Application à l'imagerie médicale*, Thèse, Marseille UII mars 1990
- [62] S. MENSAH, J.-P. LEFEBVRE, *Ultrasonic Reflection Tomography, Specific Problems and Adapted Solutions - Mathematical Methods in Medical Imaging*, SPIE, Vol. 2299, 264-265, San Diego 94
- [63] S. MENSAH, J.-P. LEFEBVRE, *Enhanced Compressibility Tomography*, IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr., vol 44(6) : 1245-1252, 1997
- [64] S. MENSAH, R. FERRIERE, *Near-field diffraction tomography*, Ultrasonic Imaging, vol. 24 : 135-146, 2002
- [65] S. MENSAH, R. FERRIERE, *Diffraction tomography : a geometrical distortion free procedure*, Ultrasonics, vol. 42 : 677-682, 2004
- [66] S. MENSAH, E. FRANCESCHINI, J.-P. LEFEBVRE, *Mammographie ultrasonore en champ proche, Traitement de Signal* numéro spécial Cancérologie, à paraître.
- [67] S. MENSAH, E. FRANCESCHINI, *Near-field impedance tomography*, soumis à J. Acoust. Soc. Amer.
- [68] R. FERRIERE, S. MENSAH J.P. LEFEBVRE, *Weakly Inhomogeneous Media Tomography*, Ultrasonic Imaging, 25 : 122-133, 2003
- [69] R. FERRIERE, *Propagation d'onde et imagerie ultrasonore quantitative*, thèse de doctorat de l'Université Aix Marseille II, 2003
- [70] E. FRANCESCHINI, M.C. PAUZIN, S. MENSAH, J.P. GROBY, *Soft tissue absorption tomography with correction for scattering aberrations*, Ultrasonic Imaging, 27 : 221-236, 2005

- [71] E. FRANCESCHINI, S. MENSAH, D. AMY, J.P. LEFEBVRE, *A 2D anatomic breast ductal computer phantom for ultrasonic imaging*, IEEE Trans. on Ultras., Ferro., Freq. Contr., 53, 7 : 1281-1288, 2006
- [72] E. FRANCESCHINI, S. MENSAH, L. LE MARREC, P. LASAYGUES, *An optimization method for quantitative impedance tomography*, soumis à IEEE Trans. on Ultras., Ferro., Freq. Contr. special issue on High Resolution Ultrasonic Imaging in Industrial, Material and Biomaterial Applications, 2006
- [73] P.M. MORSE and U.K. INGARD, *Theoretical Acoustics*, New York, McGraw-Hill, 407-413, 1968
- [74] L. A. CHERNOV, *Wave propagation in Random Media*, Dover Publications Inc., New York, 1967
- [75] B. ROBERTS and A. KAK, *Reflection mode diffraction tomography*, Ultras. Imaging, 7 :300-320, 1985
- [76] S.A. JOHNSON, F. STENGER, C. WILCOX, J. BALL, *Wave equation and inverse solution for soft tissue*, Acoust. Imaging 11 :409-424, Plenum Press, New York, 1982
- [77] R. K. MUELLER, M. KAVEH, R. D. IVERSON, *A new approach to acoustic tomography diffraction techniques*, in Proc. of the 8th International Symposium Acoustical Imaging, 8 : 615-628, 1978
- [78] M. SLANEY, A. C. KAK, L.E. LARSEN, *Limitations of imaging with first-order diffraction tomography*, IEEE Trans. Microwave Theory and Techniques, MTT-32, 8 : 860-874, 1984
- [79] J. F. GREENLEAF, S. A. JOHNSON, S. L. LEE, G. T. HERMAN, E. H. WOOD, *Algebraic reconstruction of spatial distributions of acoustic absorption within tissue from their two-dimensional acoustic projections*, in Proc. of the 5th International Symposium Acoustical Holography, 5 : 591-603, 1974
- [80] J. F. GREENLEAF, S. K. KENUE, B. RAJAGOPALAN, R. C. BAHN, S. A. JOHNSON, *Breast imaging by ultrasonic computer-assisted tomography*, in Proc. of the 8th International Symposium Acoustical Imaging, 8 : 599-614, 1978
- [81] J. F. GREENLEAF, R. C. BAHN, *Clinical imaging with transmissive ultrasonic computerized tomography*, IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BME-28, 2 : 177-185, 1981
- [82] J.F. GREENLEAF, J.J. GISVOLD, R.C. BAHN, *A clinical prototype ultrasonic computerized tomography scanner*, in Proc. of the 12th International Symposium Acoustical Imaging, 12 : 579-587, 1982
- [83] J.F. GREENLEAF, A. CHU, *Multifrequency diffraction tomography*, in Proc. of the 13th International Symposium Acoustical Imaging, 13 : 43-56, 1983
- [84] G.H. GLOVER, J.C. SHARP, *Reconstruction of ultrasound propagation speed distributions in soft tissue : time-of-flight tomography*, IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics, vol. SU-24, 4 : 229-234, 1977.
- [85] G.H. GLOVER, *Characterization of in vivo breast tissue by ultrasound time of flight computed tomography*, Ultrasonic tissue characterization II, M. Linzer, ed., National Bureau of Standards Spec. Pub. 525 : 221-225, 1979
- [86] M. CLEMENT, P. ALAIS, J.C. ROUCAYROL, J. PERRIN, *Computerized ultrasonic tomography by electronic scanning and steering of a ring array*, in Proc. of the 10th International Symposium Acoustical Imaging, 10 : 397-413, 1980
- [87] J. JOSSINET, J.Y. CHAPELON, M. PERDRIX, M. SCHMITT, C. FOURCADE, *Réalisation d'un système de tomographie ultrasonore pour la sénologie*, Journée d'Information en Génie Biologie et Médical, Lyon, 24 sept. 1980
- [88] J. JOSSINET, J. Y. CHAPELON, M. SCHMITT, *La tomovélocimétrie des cancers du sein*, Le journal français d'Echographie, 1(4), 1983
- [89] P. DEMPSEY, *The history of breast ultrasound*, J. Ultrasound Med, 23 : 887-894, 2004
- [90] E. BECACHE, P. JOLY and C. TSOGKA, *An analysis of new mixed finite elements for the approximation of wave propagation problems*, SIAM J. Numer. Anal. 37(4) : 1053-1084, 2000.
- [91] F. COLLINO and C. TSOGKA, *Application of the pml absorbing layer model to the linear elastodynamic problem in a nisotropic heteregeous media*, Geogysics 66, 294-305, 2001
- [92] H. TULINIUS, O. BJARNASON and H. SIGVALDESON, *Tumours in Iceland. 10. Malignant tumours of the female breast : a histological classification, laterality, survival and epidemiological considerations*, Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand., 96-229, 1988.

- [93] M.P. ANDRE, H.S. JANEY, P.J. MARTIN, G.P. OTTO, B.A. SPIVEY and D.A. PALMER, *High-speed data acquisition in a diffraction tomography system employing large-scale toroidal arrays*, International Journal of Imaging Systems and Technology, 8 : 137-147, 1997
- [94] R. STOTZKA, J. WURFEL and T. MULLER, *Medical imaging by ultrasound computer tomography*, in Proc SPIE's International Symposium Medical Imaging, 110-119, 2002
- [95] M. ASHFAQ and H. ERMERT, *Ultrasound spiral computed tomography for differential diagnosis of breast using conventional ultrasound system*, in Proc. of the 27th International Symposium Acoustical Imaging 27 : 627-633, 2004
- [96] J.W. WISKIN, D.T. BORUP, S.A. JOHNSON, M.J. BERGGREN and T. ABBOTT, *Full wave non-linear inverse scattering : high resolution quantitative breast tissue tomography*, in Proc. of the 28th International Symposium Acoustical Imaging 28, 2005, to be published.
- [97] D. KOURTICHE, A. CHITNALAH, M. NADI *Exploitation du second harmonique en imagerie par tomographie ultrasonore* Instrumentation, Interdisciplinarité et Innovation, Editions Hermès 1999 : 103-110 Paris ISBN 2-86601-730-7, 1999
- [98] D. KOURTICHE, L. AIT ALI, A. CHITNALAH, M. NADI, *Utilisation des harmoniques en tomographie ultrasonore par diffraction*, Acta Acustica, 87 : 170-175, 2001
- [99] P. Del MORAL, J.C. NOYER, G. RIGAL, G. SALUT, *Résolution particulière en traitement non linéaire du signal, application RADAR/SONAR*, Traitement du signal, 12(4) : 287-301, 1995
- [100] J.C. NOYER, G. SALUT, *Filtrage particulière du signal RADAR brut sur cible ponctuelle*, Traitement du Signal, 14(1) : 43-61, 1997
- [101] G. RIGAL, S. MENSAH, *Résolution non linéaire du problème de séparation de trajets multiples en interception sonar*, 15e Colloque du GRETSI : 1173-1176, 1995
- [102] J. KIM, S.B. PARK and S.A. JOHNSON, *Tomographic imaging of ultrasonic reflectivity with correction for acoustic speed variations*, Ultrason. Imaging 6 : 304-312, 1984
- [103] T. MULLER, T. DECK, L. MING, R. STOTZKA and D. HOPFEL, *Ultrasound-computer tomography : image reconstruction using local absorption and sound speed profiles*, presented at the 7th conference of the European Society for Engineering and Medicine, 2003.
- [104] P.D. FREIBURGER, D.C. SULLIVAN, B.H. LEBLANC, S.W. SMITH and G.E. TTRAHEY, *Two dimensional ultrasonic beam in the breast : in vivo measurements and effects*, Ultrason. Imaging 14 : 276-299, 1992
- [105] L.M. HINKELMAN, D.-L. LIU, R.C. WAAG, Q.ZHU and B.D. STEINBERG, *Measurement and correction of ultrasonic pulse distortion produced by the human breast*, J. Acoust. Soc. Am. 97(3) : 1958-1969, 1995
- [106] C.W. MANRY, Jr. and S.L. BROSCHEAT, *FDTD simulations for ultrasound propagation in a 2-D breast model*, Ultrason. Imaging 18 : 25-34, 1996
- [107] T.D. MAST, L.M. HINKELMAN, M.J. ORR, V.W. SPARROW and R.C. WAAG, *Simulation of ultrasonic pulse propagation through the abdominal wall*, J. Acoust. Soc. Am. 102(2) : 1177-1190, 1997.
- [108] F.L. LIZZI, M. OSTROMOGILSKY, E.J. FELEPPA, M.C. RORKE and M.M. YAREMKO, *Relationship of ultrasonic spectral parameters to features of tissue microstructure*, IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr. UFFC-34(3) : 319-329, 1987
- [109] M.F. INSANA, R.F. WAGNER, D.G. BROWN and T.J. HALL, *Describing small-scale structure in random media using pulse-echo ultrasound*, J. Acoust. Soc. Am. 87(1) : 179-192, 1990
- [110] L. KLIMES, *Correlation functions of random media*, Pure and Applied Geophysics, 159 : 1811-1831, 2002
- [111] M.L. OELZE, W.O. O'BRIEN, *Differentiation and characterization of rat mammary fibroadenomas and 4T1 mouse carcinomas using quantitative ultrasound imaging*, IEEE Trans. medical imaging, vol. 23(6) : 764-771, 2004.
- [112] L.A. FRIZZELL and E.L. CARSTENSEN, *Shear properties of mammalian tissues at low megahertz frequencies*, J. Acoust. Soc. Am. 60(6) : 1409-1411, 1976
- [113] E.L. MADSEN and H.J. SATHOFF, *Ultrasonic shear wave properties of soft tissues and tissuelike materials*, J. Acoust. Soc. Am. 74(5) : 1346-1355, 1983

- [114] G. KOSSOFF, E.K. FRY and J. JELLINS, *Average velocity of ultrasound in the human female breast*, J. Acoust. Soc. Am. 53(6) : 1730-1736, 1973
- [115] S.A. GOSS, R.L. JOHNSTON and F. DUNN, *Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues*, J. Acoust. Soc. Am. 64(2) : 423-457, 1978
- [116] G.H. GLOVER, *Characterization of in vivo breast tissue by ultrasound time of flight computed tomography*, Ultrasonic tissue characterization II, M. Linzer, ed., National Bureau of Standards Spec. Pub. 525 : 221-225, 1979
- [117] F.S. FOSTER, M. STRBAN and G. AUSTIN, *The ultrasound microscope : initial studies of breast tissue*, Ultrason. Imaging 6 : 243-261, 1984
- [118] H.Q. WOODARD and D.R. WHITE, *The composition of body tissues*, The British Journal of Radiology, 59 : 1209-1219, 1986.
- [119] S.J. NORTON and M. LINZER, *Ultrasonic reflectivity tomography : reconstruction with circular transducer arrays*, Ultrason. Imaging 1 : 154-184, 1979.
- [120] F. ANDERSON and F. MORGAN, *Active imaging analysis via ellipsoidal projections*, in Proc. of the 21th International Symposium of Acoustical Imaging 21, 1995.
- [121] American College of Radiology (ACR) BI-RADS - Mammography, 4th Edition. In ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast imaging atlas, Reston, VA, ACR 2003
- [122] G. BOUTET, M. BOISSERIE-LACROIX, H. TRILLAUD, *Thérapeutique hormonale de la ménopause : impact sur la densité mammographique*, J. Radiol, 85 :1673-1686, 2004
- [123] N.F. BOYD et al., *Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk : results from the Canadian National Breast screening study*. J. Nat. Cancer. Br J. Cancer, 78 :1233-1238, 1998
- [124] P.A. CARNEY et al., *Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of the screening mammography*, Ann Intern Med, 138 : 168-175, 2003
- [125] A.Y. EL BASTAWISSI, E. WHITE, M.T. MANDELSON, *Reproductive and hormonal factors associated with mammographic breast density by age (US)* Cancer causes Control 11 :955-963, 2000
- [126] V. FEILLEL, A. LESUR, M.A. MOURET-REYNIER et al, *Les modifications du sein sous traitement hormonal substitutif, un facteur de risque de cancer du sein ?* dans Lesur, Kessler Verhaeghe, J.L. Sein, Hormones et anti-hormones, 26è Journée de la société française de Sénologie et de pathologie mammaire, Nancy, novembre 2004 DATeBe SAS, 159-167, 2004
- [127] J.A. HARVEY, V.E. BOVBJERG, *Quantitative assessment of mammographic breast density : relationship with breast cancer risk*, Radiology, 230 :29-41, 2004
- [128] T.M. KOLB, J. LICHY, JH. NEWHOUSE, *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation factors that influence them : an analysis of 27 825 patient evaluations*, Radiology, 225 :165-175, 2002
- [129] P.B. LAM, P.M. VACEK, B.M. GELLER, H.B. MUSS, *The association of increased weight, body mass index, and tissue density with the risk of breast carcinoma in Vermont*, Cancer, 89 :369-375, 2000
- [130] A.F. SAFTLAS et al., *Mammographic densities and risk of breast cancer*, Cancer 67 : 2833-2838, 1991
- [131] B. SERADOUR, *Impact de la densité mammaire sur le dépistage*, dans Lesur, Kessler Verhaeghe, J.L. Sein, Hormones et anti-hormones 26è journée de la société française de sénologie et de pathologie mammaire, Nancy, novembre 2004, DATeBe SAS, 159-167, 2004
- [132] P.C. STOMPER, D.J. D'SOUZA, et al., *Analysis of parenchyma density on mammograms in 1 353 women 25-79 years old*, AJR 167 : 1261-1265, 1996
- [133] A. TARDIVON, C. EL KHOURY et al., *Les seins denses : les pièges radiologiques*, dans Lesur, Kessler Verhaeghe, J.L. Sein, Hormones et anti-hormones 26è journée de la société française de Sénologie et de pathologie mammaire, Nancy, novembre 2004 DATeBe SAS, 159-167, 2004
- [134] A. Tardivon et le groupe des femmes à risque, *Nouveauté sur la prise en charge du risque héréditaire de cancer du sein en termes de prévention et de dépistage*, SOFMIS 2006, Innovations technologiques et bonnes pratiques en sénologie, 198-205, 2006

- [135] P. TAUREL, *IRM et seins denses*, SOFMIS 2006, Innovations technologiques et bonnes pratiques en sénologie, 116-122, 2006
- [136] E. WHITE, P. VELENTGAS et al., *Variation in mammographic breast density by time in menstrual cycle among women aged 40-49 years*. J.Natl Cancer Inst. 90 : 906-910, 1998
- [137] J.N. WOLFE, *Breast patterns as an index of risk of developing breast cancer*, AJR 126 : 1130-1139
- [138] A. BREMOND, *Maladies du sein*, ED. Masson, Pratiques en gynécologie-obstétrique, Paris 2004
- [139] A. TRAVADE, A. ISNARD, H. GIMBERGUES, *Pathologie mammaire*, ED. Masson, Formation Imagerie médicale, Paris 2000
- [140] E. CLAUS, N. RISH, W. THOMPSON, N. RISH, *The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer*, Cancer, 77 : 2318-2324, 1996
- [141] D. FORD, D.F. EASTON et al., *Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families*, Am J Hum Genet, 62 : 676-689 1998
- [142] Y. MIKI, J. SWENSEN et al., *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1*, Science 266 :66 1994
- [143] R. WOOSTER, G. BIGNELL et al., *Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2*, Nature, 378 :789, 1995
- [144] *The Breast Cancer Linkage Consortium, Cancer risk in BRCA2 mutation carriers*, J. Natl Cancer Inst. 91 : 1310-1916, 1999
- [145] O. GREENSTEIN, *MR imaging of the breast*, Radiol. Clin North Ame, 38(4) : 899-913, 2000
- [146] E.A. MORRIS, *Review of breast MRI : indications and limitations*. Semin Roentgenol; 36(3) : 226-237, 2001
- [147] E.A. MORRIS, *Breast cancer imaging with MRI*, Radiol. Clin North Ame, 40(3) : 443-466, 2002
- [148] D.L. PAGE, C.M. STEEL, J.M DIXON, *ABC of breast diseases. Carcinoma in situ and patients at high risk of breast cancer*. BMJ 310(6971) : 39-42, 1995
- [149] *Ductal carcinoma in situ of the breast*, 2nd edition, ED Lippincott Williams and Wilkins, 2002
- [150] E. WARNER, D.B. PLEWES et al., *Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography and clinical breast examination*, JAMA 292(11) : 1368-1370, 2004
- [151] H.V. THOMAS, G.K REEVES, et al., *Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer : a quantitative review*, Cancer causes Control, 8 : 922-930, 1997
- [152] M. TUBIANA, S. KOSCIELNY ; *The rationale for early diagnosis of cancer-the example of breast cancer*. Acta Oncol 38(3) : 295-303, 1999 ;
- [153] H.J. BLOOM, W.W. Richardson, E.J. HARRIES. *Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy*. Br Med J ; 5299 : 213-221, 1962
- [154] S.H. KIM, A. SIMKOVITCH-HEERDT, K.N. TRAN, B. MACLEAN et al., *Women 35 years of age or younger have higher locoregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy*. J Am Coll Surg, 187(1) : 1-8, 1998
- [155] H.S. CODY, *Clinical aspects of sentinel node biopsy*. Breast Cancer Res ; 3(2) : 104-108, 2001
- [156] H.S. CODY, *Changing concepts in breast cancer surgery*. Eur J Cancer, 2(3) : 30-31, 2004
- [157] L.C HARTMAN, D.J. SCHAID, J.E. WOODS et al., *Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer*. N Engl J Med, 340(2) : 77-84, 1999
- [158] J. KURTZ. *The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer*. Eur J Cancer, 38(15) : 1961-1974, 2002
- [159] M. OVERGAARD, P.S. HANSEN, J. OVERGAARD, et al., *Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial*. N Engl J Med, 337(14) : 949-955, 1997
- [160] M. OVERGAARD, M.B. JENSEN, J. OVERGAARD, et al., *Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen : Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial*. Lancet 353(9165) : 1641-1648, 1999

- [161] C.L. SHAPIRO, A. RECHT, *Side effects of adjuvant treatment of breast cancer*. N Engl J Med, 344(26) : 1997-2008, 2001
- [162] B. FISHER, J. DIGNAM, J. BRYANT, *Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer : updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 93(9) : 684-690, 2001
- [163] B. FISHER, C. REDMONT et al., *Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen : results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16*. J Clin Oncol, 8(6) : 1005-1018, 1990
- [164] I.E. SMITH, M. DOWSETT, *Aromatase inhibitors in breast cancer*. N. Engl Med, 348(24) : 2431-2442, 2003

C Publications

1. S. Mensah, J.-P. Lefebvre, *Enhanced Compressibility Tomography*,
IEEE Trans. Ultrason. Ferroelec. Freq. Contr., 44(6) : 1245-1252, 1997
2. S. Mensah, R. Ferrière, *Near-field diffraction tomography*,
Ultrasonic Imaging, 24 : 135-146, 2002
3. R. Ferrière, S. Mensah, J.-P. Lefebvre, *Weakly Inhomogeneous Media Tomography*,
Ultrasonic Imaging, 25 : 122-133, 2003
4. S. Mensah, R. Ferrière, *Diffraction tomography : a geometrical distortion free procedure*,
Ultrasonics, 42 : 677-682, 2004
5. E. Franceschini, M.C. Pautin, S. Mensah, J.P. Groby, *Soft tissue absorption tomography
with correction for scattering aberrations*,
Ultrasonic Imaging, 27 : 221-236, 2005
6. E. Franceschini, S. Mensah, D. Amy, J.-P. Lefebvre, *A 2D anatomic breast ductal computer
phantom for ultrasonic imaging*,
IEEE Trans. on Ultras., Ferro., Freq. Contr., 53, 7 : 1281-1288, 2006
7. S. Mensah, E. Franceschini, J.-P. Lefebvre, *Mammographie ultrasonore en champ proche*,
Revue du traitement du Signal numéro spécial Cancérologie, à paraître.