



HAL
open science

Elastographie impulsionnelle quantitative : caractérisation des propriétés viscoélastiques des tissus et application à la mesure de contact.

Cécile Bastard Bastard

► **To cite this version:**

Cécile Bastard Bastard. Elastographie impulsionnelle quantitative : caractérisation des propriétés viscoélastiques des tissus et application à la mesure de contact.. Ingénierie biomédicale. Université François Rabelais de Tours, 2009. Français. NNT : . tel-01143927

HAL Id: tel-01143927

<https://theses.hal.science/tel-01143927>

Submitted on 20 Apr 2015

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.



UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS DE TOURS



École Doctorale Santé, Sciences et Technologies

ÉQUIPE de RECHERCHE :

Unité Mixte de Recherche

Inserm U930 - CNRS ERL3106 - Université François Rabelais de Tours

« **Imagerie et Cerveau** »

THÈSE présentée par :

Cécile Morgane BASTARD

soutenue le : 18 Décembre 2009

pour obtenir le grade de : Docteur de l'Université François Rabelais

Discipline / Spécialité : Sciences de la Vie et de la Santé / Acoustique

**Elastographie impulsionnelle quantitative :
caractérisation des propriétés viscoélastiques des tissus et
application à la mesure de contact**

THÈSE DIRIGÉE PAR :

REMENIERAS Jean-Pierre

Ingénieur de Recherche, Docteur, Université de Tours

RAPPORTEURS :

BASSET Olivier

Professeur, Université de Lyon

BOU MATAR-LACAZE Olivier

Professeur, Ecole Centrale de Lille

JURY :

BASSET Olivier

Professeur, Université de Lyon

BEAUGRAND Michel

Professeur, Hôpital Jean Verdier, CHU de Seine-Saint-Denis

BOU MATAR-LACAZE Olivier

Professeur, Ecole Centrale de Lille

LAUGIER Pascal

Directeur de recherche, CNRS, Paris

MIETTE Véronique

Directrice recherche adjointe, Docteur, Echosens, Paris

REMENIERAS Jean-Pierre

Ingénieur de recherche, Docteur, Université de Tours

SANDRIN Laurent

Directeur R&D, Docteur, Echosens, Paris - Encadrant

CONFIDENTIEL



UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS DE TOURS



École Doctorale Santé, Sciences et Technologies

ÉQUIPE de RECHERCHE :

Unité Mixte de Recherche

Inserm U930 - CNRS ERL3106 - Université François Rabelais de Tours

« **Imagerie et Cerveau** »

THÈSE présentée par :

Cécile Morgane BASTARD

soutenue le : 18 Décembre 2009

pour obtenir le grade de : Docteur de l'Université François Rabelais

Discipline / Spécialité : Sciences de la Vie et de la Santé / Acoustique

**Elastographie impulsionnelle quantitative :
caractérisation des propriétés viscoélastiques des tissus et
application à la mesure de contact**

THÈSE DIRIGÉE PAR :

REMENIERAS Jean-Pierre

Ingénieur de Recherche, Docteur, Université de Tours

RAPPORTEURS :

BASSET Olivier

Professeur, Université de Lyon

BOU MATAR-LACAZE Olivier

Professeur, Ecole Centrale de Lille

JURY :

BASSET Olivier

Professeur, Université de Lyon

BEAUGRAND Michel

Professeur, Hôpital Jean Verdier, CHU de Seine-Saint-Denis

BOU MATAR-LACAZE Olivier

Professeur, Ecole Centrale de Lille

LAUGIER Pascal

Directeur de recherche, CNRS, Paris

MIETTE Véronique

Directrice recherche adjointe, Docteur, Echosens, Paris

REMENIERAS Jean-Pierre

Ingénieur de recherche, Docteur, Université de Tours

SANDRIN Laurent

Directeur R&D, Docteur, Echosens, Paris - Encadrant

CONFIDENTIEL

Remerciements

A Echosens,

Un grand merci à Laurent qui m'a permis de réaliser mon stage de fin d'étude à Echosens puis de poursuivre en thèse. Merci à lui d'avoir été un encadrant dynamique et attentif malgré ses multiples obligations. Je souhaite également remercier Véronique pour sa disponibilité durant ces trois années.

Merci aux ex-doctorants d'Echosens avec qui j'ai partagé des soirées et des week-ends de travail studieux! Un merci particulier à Matteo pour le travail réalisé en binôme sur le dernier chapitre de ce manuscrit.

Pour la bonne humeur qui a régné dans le bureau, je tiens à remercier Magali et Yassine. Merci aussi à Stéphane pour ses divers petits bricolages et pour la parfaite organisation des câbles sous mon bureau! Bon courage pour la suite de la thèse!

Je n'oublie pas non plus les électroniciens et développeurs sans qui je n'aurais pas eu les platines pour réaliser mes expériences. Merci donc à Sylvain, Eric et Sébastien.

Enfin, je tiens à remercier Jean-Yves et Ludovic, les « MacGyver » d'Echosens, qui ont même réussi à mettre la multivoie en boîte!

Au laboratoire,

Mes premiers remerciements vont à Jean-Pierre qui m'a initiée aux subtilités de la propagation d'ondes, et qui a su me laisser beaucoup de liberté et d'autonomie tout au long de ma thèse.

J'ai finalement passé relativement peu de temps à Tours mais j'y ai toujours été très bien accueillie. Merci donc à toute l'équipe, particulièrement aux membres de « l'Unité Barbue de Recherche » qui m'ont gentiment fait une place dans leur bureau même si, à l'évidence, je ne satisfaisais pas tous les critères... Merci aussi à l'ensemble du club tricot (et chocolat)!

Et ailleurs...

Merci à Michèle Chabert et Athina Kalopissis du Centre de Recherche des Cordeliers et à Hélène Gilgenkrantz de l'Institut Cochin pour leur participation.

Enfin, je souhaite remercier Olivier Bou Matar-Lacaze et Olivier Basset d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse ainsi que Michel Beaugrand et Pascal Laugier pour leur participation au jury.

Résumé

L'élastographie impulsionnelle est une technique de caractérisation tissulaire permettant de mesurer *in vivo* les propriétés viscoélastiques des tissus vivants en étudiant la propagation d'ondes de cisaillement. Cette technique est aujourd'hui un outil diagnostique couramment utilisé en hépatologie. Cependant, l'élastographie impulsionnelle pourrait encore bénéficier de développements technologiques et algorithmiques importants permettant d'étendre son usage à d'autres applications cliniques.

Au cours de cette thèse, un outil numérique permettant de simuler la propagation des ondes de cisaillement dans des tissus mous viscoélastiques a été développé. Ses résultats ont été validés par comparaison avec ceux fournis par un modèle analytique et confrontés à des données expérimentales. Dans un deuxième temps cet outil de simulation a été utilisé pour tester différentes stratégies permettant de mesurer l'élasticité de milieux hétérogènes. L'étude de la viscosité de cisaillement, une propriété mécanique encore peu mesurée par élastographie, est également abordée. Des algorithmes dédiés à la mesure *in vivo* de ce paramètre sont ainsi présentés et appliqués au foie. Enfin, un nouveau système de micro-élastographie permettant de mesurer les paramètres viscoélastiques de petits organes ou de tissus situés au contact de la sonde a été proposé. Ce système de micro-élastographie de contact a été appliqué avec succès pour mesurer *in vivo* l'élasticité du foie sur deux modèles murins : un modèle d'amyloïdose et un modèle de fibrose expérimentale.

Mots clés : Elastographie impulsionnelle quantitative, micro-élastographie, ultrasons, caractérisation tissulaire, élasticité, viscosité, simulation, méthode pseudospectrale, onde de cisaillement, foie, souris, mesure de contact, fibrose, amyloïdose.

Abstract

Transient elastography (TE) is a tissue characterization technique used to measure non-invasively the viscoelastic properties of human tissues. TE uses ultrasound to follow the propagation of a low frequency shear wave generated in a tissue by an external vibrator. In hepatology, this new technique is now a common diagnostic tool to assess liver fibrosis. However, TE could still benefit from technological and algorithmic improvements to extend its use to other clinical applications.

In this thesis, a numerical tool to simulate shear wave propagation in viscoelastic soft tissues was developed. Its results were validated by comparison with those provided by an analytical model and compared to experimental data. This tool was then used to test several inverse methods to compute the shear modulus and the shear viscosity of a medium from the displacements measured using ultrasound. These techniques were applied *in vivo* to measure the viscoelastic properties of liver. Finally, a novel micro-elastography device dedicated to the measurement of the elasticity of small organs or tissues was introduced and tested to quantify the elasticity of the liver in two murine models *in vivo* : a model of amyloidosis and a model of experimental fibrosis.

Keywords : Transient elastography, micro-elastography, ultrasound, tissue characterization, elasticity, viscosity, simulation, pseudospectral method, shear wave, liver, mice, fibrosis, amyloidosis.

Table des matières

Introduction	1
1 L'élastographie : une nouvelle technique de caractérisation tissulaire	7
1.1 Introduction	9
1.2 Principes physiques de l'élastographie	9
1.3 État de l'art en élastographie	12
1.3.1 Recherche académique	12
1.3.2 Applications industrielles	19
1.3.3 L'élastographie aujourd'hui dans la pratique clinique	22
1.4 Quelles perspectives pour l'élastographie?	24
2 Simulation de la propagation d'ondes de cisaillement dans des milieux viscoélastiques par méthode pseudospectrale	31
2.1 Introduction	33
2.2 Modèle complet	34
2.2.1 Conditions d'axisymétrie	34
2.2.2 Modèle numérique	35
2.2.3 Comparaison avec un modèle analytique	37
2.2.4 Application aux milieux hétérogènes	39
2.3 Cas des tissus mous	39
2.3.1 Séparation des sources	39
2.3.2 Equation d'ondes	42
2.3.3 Terme de couplage	42
2.3.4 Validation théorique	43
2.3.5 Tissus hétérogènes	44
2.4 Comparaison avec des données expérimentales	46
2.4.1 Dispositif expérimental	46
2.4.2 Déplacements expérimentaux	46
2.5 Discussion et conclusion	47
2.5.1 Discussion	47

TABLE DES MATIÈRES

2.5.2	Conclusion	48
3	Étude des propriétés élastiques des tissus hétérogènes par élastographie impulsionnelle : application au foie	53
3.1	Introduction	55
3.1.1	L'élastographie impulsionnelle paramétrique	55
3.1.2	Objectif	57
3.2	Méthodes	58
3.2.1	Les stratégies d'estimation de l'élasticité en élastographie	58
3.2.2	Application à l'élastographie impulsionnelle 1D : étude sur données simulées	59
3.2.3	Estimation de l'hétérogénéité	66
3.3	Inversion locale directe 1-D : Étude expérimentale	66
3.3.1	Dispositif expérimental	66
3.3.2	Etude sur fantôme	68
3.3.3	Tests sur le foie <i>in vivo</i>	69
3.4	Inversion locale directe 3-D : Étude expérimentale	73
3.4.1	Dispositif expérimental	73
3.4.2	Résultats	75
3.5	Conclusion	76
4	Mesure de la viscosité de cisaillement par élastographie impulsionnelle	81
4.1	Notions générales sur la viscosité	83
4.1.1	La viscosité des tissus mous	83
4.1.2	Modèles rhéologiques	84
4.1.3	Module de cisaillement complexe	88
4.1.4	Choix d'un modèle rhéologique	88
4.1.5	La viscosité : un paramètre clinique pertinent ?	89
4.2	Mesure de la viscosité du foie : état de l'art	90
4.2.1	Mesure par élastographie par résonance magnétique	90
4.2.2	Mesure par élastographie ultrasonore	91
4.2.3	Quelle place pour une mesure de viscosité par élastographie impulsionnelle ?	92
4.3	Deux méthodes de mesure de la viscosité de cisaillement par élastographie impulsionnelle	92
4.3.1	Approximation d'onde plane	92
4.3.2	Mesure de la dispersion fréquentielle de la vitesse de phase	94
4.3.3	Mesure de la viscosité de cisaillement par la méthode du centroïde	96
4.4	Tests <i>in vivo</i>	101

TABLE DES MATIÈRES

4.5	Discussion et conclusion	104
4.5.1	Performances des deux méthodes	104
4.5.2	Comparaison avec l'état de l'art	105
4.5.3	Conclusion	105
5	Micro-élastographie impulsionnelle	109
5.1	Introduction	111
5.1.1	Limites de l'élastographie impulsionnelle	111
5.1.2	Mesure d'élasticité de contact : état de l'art	111
5.2	De l'élastographie à la micro-élastographie	112
5.2.1	Optimisation de la génération de l'onde de cisaillement	112
5.2.2	Optimisation de la fréquence ultrasonore	114
5.2.3	Dispositif électronique et logiciel	116
5.2.4	Validation sur fantômes	116
5.3	Mesure <i>in vivo</i> de l'élasticité du foie de souris par micro-élastographie impulsionnelle	116
5.3.1	Introduction	117
5.3.2	Matériel et méthodes	118
5.3.3	Résultats	121
5.3.4	Discussion	127
5.4	Applications potentielles de la micro-élastographie impulsionnelle	128
5.4.1	Mesure de l'élasticité de la prostate	128
5.4.2	Mesures externes de contact	130
5.5	Conclusion	131
	Conclusion	137
	Annexes	139
	A Implémentation numérique du code de propagation d'ondes	141
	B Lien entre les modules de stockage et de perte et les paramètres visco-élastiques fournis par différents modèles rhéologiques	147
	C Expression de la vitesse de phase et de l'atténuation en fonction des modules d'élasticité dynamique	151
	D Systèmes et logiciel	153
	Bibliographie générale	159

TABLE DES MATIÈRES

Liste des communications

169

Liste des tableaux

2.1	Liste des symboles	34
3.1	Score Metavir.	71
4.1	Mesures de viscosité de cisaillement dans le foie.	90
5.1	Fréquence de cisaillement F_s nécessaire pour mesurer sans biais le module d'Young E d'un milieu caractérisé par une vitesse de cisaillement v_s	114
5.2	Comparaison des modules d'Young mesurés dans deux fantômes par élastographie impulsienne (Fibroscan [®]) à 50 Hz et micro-élastographie impulsienne à 300 Hz.	116
5.3	Modifications du foie en fonction du stade d'amyloïdose	119
5.4	Caractéristiques des animaux contrôles et résultats des mesures	122
5.5	Caractéristiques des animaux du modèle d'amyloïdose et résultats des mesures	124
5.6	Caractéristiques des animaux utilisés lors de l'étude sur la fibrose expérimentale et résultats des mesures	125
D.1	Caractéristiques des systèmes ultrasonores Echosens en terme de nombre de voies, de bande passante (BP), de fréquence d'échantillonnage (Fe) et de vitesse de transmission des données.	154

LISTE DES TABLEAUX

Table des figures

1.1	Plage de variation des modules de compression et de cisaillement dans les tissus biologiques	10
1.2	Principe de l'élastographie statique	12
1.3	Image de prostate par sonoélastographie	13
1.4	Elastographie du foie par résonance magnétique	14
1.5	Vibroacoustographie dans des artères iliaques humaines excisées	16
1.6	Imagerie B-mode et ARFI du foie et du rein d'un patient sain	16
1.7	Supersonic shear imaging dans le foie d'un volontaire sain	17
1.8	Aorte abdominale de lapin imagée par IVUS	18
1.9	Elastographie du myocarde	18
1.10	Fibroscan [®] (Echosens)	20
1.11	Outils d'élastographie proposés par Siemens	21
1.12	Elastographie Shearwave TM	21
1.13	Coupe histologique d'un foie normal	22
1.14	Module d'Young mesuré avec le Fibroscan [®] pour chaque stade de fibrose sur 183 patients	23
2.1	Repère axisymétrique	35
2.2	Directivité angulaire des termes de cisaillement, compression et couplage . .	37
2.3	Déplacement suivant l'axe z dans un milieu purement élastique	38
2.4	Déplacement suivant l'axe z dans un milieu viscoélastique	39
2.5	Système de coordonnées cylindriques utilisé pour résoudre l'équation de Poisson	40
2.6	Force de cisaillement dans un milieu homogène	41
2.7	Composante de cisaillement du déplacement dans un milieu homogène purement élastique	43
2.8	Composante de cisaillement du déplacement dans un milieu homogène viscoélastique	44
2.9	Composante du déplacement dans un milieu hétérogène contenant une inclusion dure	45

TABLE DES FIGURES

2.10	Composante du déplacement dans un milieu hétérogène contenant une inclusion molle	45
2.11	Comparaison entre les déplacements expérimentaux et les déplacements simulés	46
2.12	comparaison entre les déplacements simulés dans trois milieux	48
3.1	Elastographie impulsionnelle en transmission et en réflexion	55
3.2	Images des taux de déformation mesurées avec le Fibroscan [®]	56
3.3	Cirrhose micronodulaire et macronodulaire	57
3.4	Reconstruction de la vitesse par la méthode des temps de vol	60
3.5	Calcul du Laplacien en x et y à partir des déplacements mesurés sur sept axes	62
3.6	Inversion directe 1D et 3D dans le cas homogène	63
3.7	Propagation d'une onde de cisaillement dans un milieu contenant trois inclusions sphériques	63
3.8	Inversion directe 1D et 3D dans le cas hétérogène	64
3.9	Influence du bruit sur les inversions directes 1D et 3D	65
3.10	Indice d'hétérogénéité pour différents milieux simulés	67
3.11	Schéma d'un fantôme d'élasticité (CIRS Inc., USA)	68
3.12	Cartographie d'élasticité d'un fantôme hétérogène obtenue avec l'algorithme des temps de vol	69
3.13	Cartographie d'élasticité d'un fantôme hétérogène obtenue par inversion directe	70
3.14	Complémentarité entre la valeur d'élasticité et l'indice d'hétérogénéité . . .	70
3.15	Mesure de l'élasticité du foie avec le Fibroscan [®]	71
3.16	Calcul de l'indice d'hétérogénéité dans le foie de 6 volontaires sains.	72
3.17	Boxplots représentant E et IH en fonction du stade de fibrose	73
3.18	Boxplots IH en fonction du stade de fibrose et de l'étiologie	74
3.19	Champ acoustique du transducteur multi-éléments	74
3.20	Transducteur multiéléments dédié à l'inversion 3D	75
3.21	Comparaison des reconstructions 1D et 3D dans un fantôme hétérogène . .	76
4.1	Expérience de relaxation	83
4.2	Courbe de relaxation de contraintes mesurée dans des agrégats de tissus embryonnaires hépatiques	84
4.3	Ressort représentant un élément élastique	85
4.4	Amortisseur représentant un élément visqueux	85
4.5	Modèle de Maxwell	85
4.6	Modèle de Voigt	86
4.7	Modèle de Zener	86
4.8	Fonctions de fluage des modèles de Maxwell, Voigt et Zener	87

TABLE DES FIGURES

4.9	Fonctions de relaxation des modèles de Maxwell, Voigt et Zener	87
4.10	Modèle de Maxwell généralisé	88
4.11	Elimination de la composante de champ proche par segmentation	93
4.12	Comparaison de la phase avant et après segmentation	94
4.13	Zone d'intérêt d'un élastogramme avant et après segmentation	95
4.14	Estimation de la vitesse de phase par régression linéaire	95
4.15	Estimation de la viscosité par une méthode d'ajustement non linéaire	96
4.16	Reconstruction de la viscosité de cisaillement par un algorithme de dispersion fréquentielle	97
4.17	Densité spectrale d'énergie pour un élastogramme simulé	98
4.18	Centroïde du signal en fonction de la profondeur	99
4.19	Viscosité de cisaillement reconstruite grâce à l'algorithme du centroïde en fonction de la vitesse de cisaillement injectée dans la simulation	101
4.20	Propagation d'une onde de cisaillement dans deux milieux d'élasticités différentes et de viscosité égale à 3 Pa.s	102
4.21	Mesure <i>in vivo</i> de la viscosité de cisaillement du foie en étudiant la dispersion fréquentielle de la vitesse de phase	102
4.22	Viscosité de cisaillement calculée <i>in vivo</i> par la méthode du centroïde	103
4.23	Boxplots représentant E et η en fonction du stade de stéatose	104
5.1	Influence des effets de diffraction sur la vitesse de cisaillement estimée par des techniques de temps de vol	112
5.2	Influence du diamètre du piston sur le délai d'arrivée de l'onde de cisaillement	113
5.3	Caractéristiques acoustiques des transducteurs utilisés en micro-élastographie	115
5.4	Transducteur ultrasonore de fréquence centrale 10 MHz utilisé en micro-élastographie.	115
5.5	Foies de souris atteintes d'amyloïdose	118
5.6	Anatomie du foie de la souris	120
5.7	Points de mesure sur le foie de souris	120
5.8	Configuration d'une mesure d'élastographie	121
5.9	Coupes histologiques du foie de souris atteintes d'amyloïdose	123
5.10	Elasticité du foie en fonction du stade d'amyloïdose chez la souris	125
5.11	Coupes histologiques des foies des neuf souris utilisées lors de l'étude sur la fibrose expérimentale	126
5.12	Elasticité du foie en fonction de la fibrose chez la souris	126
5.13	Mesure de l'élasticité d'une pièce de prostate	129
5.14	Elastogrammes obtenus <i>in vitro</i> sur un spécimen de prostatectomie présentant un nodule cancéreux	129
5.15	Dispositif de micro-élastographie de contact	130

TABLE DES FIGURES

5.16 Elastogrammes obtenus en utilisant un dispositif vibratoire de type mini haut-parleur	131
D.1 Chronogramme d'un séquenceur ultrasonore	155
D.2 Représentation schématique de l'architecture du logiciel de recherche	157

Introduction

L'élastographie est une technique de caractérisation tissulaire qui permet de mesurer *in vivo* les propriétés viscoélastiques des milieux biologiques. Cette technique regroupe en réalité des procédés très variés ayant pour point commun de permettre de différencier les tissus en fonction de leur élasticité. Les propriétés viscoélastiques des tissus vivants sont en effet connues pour être en relation avec un état pathologique. Ainsi, une tumeur est généralement plus dure que les structures saines environnantes. Dans la pratique clinique, la palpation, qui est une appréciation qualitative de la dureté des organes c'est-à-dire de leur élasticité, est couramment utilisée afin de détecter des masses suspectes. Le but des techniques d'élastographie est de fournir un outil permettant d'évaluer de manière quantitative et non-invasive l'élasticité des tissus.

Dans le domaine de la recherche, les premiers développements en élastographie ont eu lieu à partir des années 80. Certains groupes, comme celui de Jonathan Ophir aux Etats-Unis, se sont concentrés sur l'élastographie statique, qui repose sur la mesure des déformations engendrées dans les tissus par une compression quasi-statique. Les travaux menés en élastographie dynamique consistent quant à eux à générer, de manière transitoire ou continue, une onde de cisaillement dans les tissus et à suivre sa propagation par ultrasons ou grâce à l'imagerie par résonance magnétique. Les principaux groupes de recherche travaillant en élastographie dynamique au cours des années 1990 et 2000, ont été l'équipe de l'Ecole Supérieure de Physique Chimie Industrielle de Paris, l'équipe de Kathryn Nightingale à l'université de Duke en Caroline du Nord, et la Mayo Clinic.

Les travaux menés dans ce domaine ont abouti en 2003 à la mise sur le marché par la société française Echosens, du premier dispositif reposant sur l'élastographie impulsionnelle quantitative. Entre 2004 et aujourd'hui, les grands groupes de l'imagerie médicale comme Hitachi, Siemens, Toshiba ou plus récemment General Electric, ont implémenté sur leurs échographes des modules mettant en oeuvre des procédés d'élastographie statique. Cette technique, qui a cependant l'inconvénient d'être uniquement qualitative, apparaît aujourd'hui comme un module standard sur la plupart des échographes. En 2008, la société française Supersonic Imagine, et le groupe Siemens ont mis en vente les premiers échographes permettant d'obtenir des cartographies quantitatives de l'élasticité des tissus. L'élastographie est aujourd'hui un outil validé dans le domaine de l'hépatologie pour la quantification de la fibrose hépatique. De nombreux protocoles cliniques sont actuellement en cours afin de démontrer l'efficacité de la technologie pour le dépistage des cancers du sein.

Ce travail de thèse a été réalisé en collaboration avec la société Echosens (Paris, France) fondée en 2001 et qui commercialise depuis 2003 le Fibroscan[®], dédié à la quantification de la fibrose hépatique. Ce dispositif, basé sur l'élastographie impulsionnelle, fournit une valeur moyenne du module d'Young des tissus biologiques en faisant l'hypothèse que ceux-ci sont purement élastiques. Il a été cliniquement validé dans le cas des maladies chroniques du foie (hépatites B et C). Ce dispositif ne prend en compte ni l'hétérogénéité des tissus, ni leurs propriétés visqueuses.

Dans ce contexte, ce travail de thèse avait deux objectifs :

1. Proposer des méthodes permettant d'étudier les propriétés élastiques des tissus hétérogènes par élastographie impulsionnelle ainsi que leur viscoélasticité.
2. Etendre le champ d'application de l'élastographie impulsionnelle pour permettre la mesure de structures de taille réduite situées au contact de la sonde.

Ce manuscrit est organisé suivant cinq chapitres :

Le premier chapitre de ce mémoire présente un état de l'art en matière d'élastographie. Le but de cette partie est d'introduire les principes physiques de l'élastographie, depuis les méthodes statiques développées dans les années 1980, jusqu'à l'élastographie dynamique mise au point dans les années 1990 et 2000. La première partie de cet état de l'art est consacrée à la recherche académique ; la seconde partie donne un aperçu des dispositifs médicaux actuellement commercialisés qui proposent une implémentation de l'élastographie. L'introduction de l'élastographie dans la pratique clinique et ses perspectives de développement sont également abordées.

Le deuxième chapitre est consacré au développement d'un outil numérique permettant de simuler la propagation des ondes élastiques dans des tissus mous viscoélastiques et hétérogènes. Dans un premier temps, un modèle complet, simulant à la fois la propagation des ondes de compression et de cisaillement est présenté et validé par comparaison avec un modèle analytique. Dans un deuxième temps, une méthode permettant de séparer les contributions de compression et de cisaillement, est proposée. Les résultats de ce modèle, qui permet de simuler la propagation des ondes de cisaillement indépendamment de celle des ondes de compression, sont comparés à des résultats expérimentaux obtenus par élastographie impulsionnelle.

Au cours du troisième chapitre, cet outil de simulation est utilisé afin de tester différentes stratégies permettant de mesurer l'élasticité de milieux hétérogènes. Les techniques d'inversion directe unidimensionnelle et tridimensionnelle sont notamment abordées. Un algorithme basé sur l'inversion directe unidimensionnelle et permettant de quantifier l'hétérogénéité d'un milieu en terme d'élasticité est proposé et appliqué à des données acquises *in vitro* et sur le foie *in vivo*. Enfin, un nouveau dispositif dédié à l'inversion directe tridimensionnelle est présenté.

Le quatrième chapitre est consacré à l'étude de la viscosité de cisaillement, une propriété mécanique des tissus encore inexploitée pour le diagnostic médical. Après quelques rappels concernant les notions générales sur la viscosité de cisaillement et les modèles rhéo-

INTRODUCTION

logiques, un état de l'art concernant la mesure de la viscosité du foie par élastographie est présenté. Deux méthodes destinées à la mesure de la viscosité de cisaillement par élastographie impulsionnelle sont alors proposées puis testées sur des milieux simulés et sur le foie *in vivo*.

Enfin, dans le dernier chapitre, un système original de micro-élastographie permettant de mesurer les paramètres viscoélastiques de petits organes ou de tissus situés au contact de la sonde a été proposé. Ce système de micro-élastographie de contact a été appliqué avec succès pour mesurer *in vivo* l'élasticité du foie sur deux modèles murins : un modèle d'amyloïdose et un modèle de fibrose expérimentale.

Chapitre 1

Chapitre 1

L'élastographie : une nouvelle technique de caractérisation tissulaire

L'élastographie est une technique de caractérisation tissulaire dont les premiers développements remontent à une vingtaine d'années. Durant la dernière décennie, l'élastographie a connu une évolution très rapide qui a permis, entre 2003 et aujourd'hui, l'introduction sur le marché de plusieurs dispositifs industriels implémentant cette technologie. Ces dispositifs s'adressent au domaine clinique notamment en hépatologie et en oncologie. Le terme d'élastographie désigne en fait un ensemble de techniques destinées à mesurer les propriétés viscoélastiques des tissus biologiques et mettant en oeuvre différentes technologies telles que les ultrasons ou l'imagerie par résonance magnétique. Le but de ce chapitre est de présenter un état de l'art en élastographie et de donner un aperçu de son utilisation actuelle dans la pratique clinique.

Sommaire du chapitre

1.1	Introduction	9
1.2	Principes physiques de l'élastographie	9
1.3	État de l'art en élastographie	12
1.3.1	Recherche académique	12
1.3.1.1	Elastographie statique	12
1.3.1.2	Elastographie dynamique	13
1.3.2	Applications industrielles	19
1.3.3	L'élastographie aujourd'hui dans la pratique clinique	22
1.3.3.1	En hépatologie	22
1.3.3.2	En oncologie	23
1.3.3.3	En échocardiographie	24
1.4	Quelles perspectives pour l'élastographie ?	24

1.1 Introduction

Les outils diagnostiques d'imagerie couramment utilisés aujourd'hui exploitent de nombreuses propriétés physiques des tissus afin d'en fournir une cartographie. Ainsi, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'imagerie par rayons X, et l'échographie renseignent respectivement sur la concentration des atomes d'hydrogène dans les tissus, l'absorption moyenne des rayons X et le module de compression des tissus. En médecine nucléaire, les techniques de Positron Emission Tomography (PET) et Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) informent sur les distributions spatiales et temporelles d'agents pharmaceutiques ciblés dans l'organisme. Ces outils d'imagerie fournissent donc des paramètres variés qui sont liés à la structure des tissus, à leur composition chimique ou à leur fonction (métabolisme, physiologie) mais qui diffèrent d'une simple description anatomique. L'interprétation des images médicales nécessite de comprendre de quelle manière les différentes propriétés du tissu imagé sont liées à sa structure, à sa composition, à sa fonction et finalement à son état pathologique.

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs groupes de recherche ont travaillé à la mise au point de nouvelles méthodes visant à la caractérisation *in vivo* des propriétés viscoélastiques des tissus. Ces différents travaux ont abouti à des procédés variés regroupés au sein d'une nouvelle technique de caractérisation tissulaire, *i.e.* l'élastographie. Les différentes techniques d'élastographie ont pour point commun de permettre la différenciation des tissus en fonction d'un paramètre assez immédiat à appréhender, leur élasticité c'est à dire leur dureté. En médecine, l'élasticité est un paramètre depuis longtemps connu pour être lié à l'état pathologique des tissus. La palpation, qui est une appréciation qualitative de la dureté des tissus est couramment utilisée, par exemple pour caractériser des nodules ou évaluer l'état d'un organe (foie, rate, etc.). Le but des techniques d'élastographie est de fournir un outil permettant d'évaluer quantitativement et de manière non-invasive, l'élasticité des tissus ou bien de fournir une cartographie des tissus basée sur leurs propriétés élastiques.

1.2 Principes physiques de l'élastographie

Plusieurs grandeurs physiques sont utilisées pour décrire le comportement mécanique d'un tissu, notamment le couple module d'Young / coefficient de Poisson (E , ν) et les coefficients de Lamé (λ , μ).

Les relations entre les deux couples (E , ν) et (λ , μ) sont données par les expressions :

$$\left\{ \begin{array}{l} E = \mu \frac{3\lambda + 2\mu}{\lambda + \mu} \\ \nu = \frac{\lambda}{2(\lambda + \mu)} \end{array} \right. \quad \text{et} \quad \left\{ \begin{array}{l} \lambda = E \frac{\nu}{(1 + \nu)(1 - 2\nu)} \\ \mu = \frac{E}{2(1 + \nu)} \end{array} \right. \quad (1.1)$$

L'élasticité d'un tissu est généralement décrite soit grâce au module de cisaillement μ , soit grâce au module d'Young E , tous deux exprimés en Pascals. D'un point de vue physique, le module de cisaillement μ permet de caractériser la déformation d'un milieu soumis à une contrainte de cisaillement.

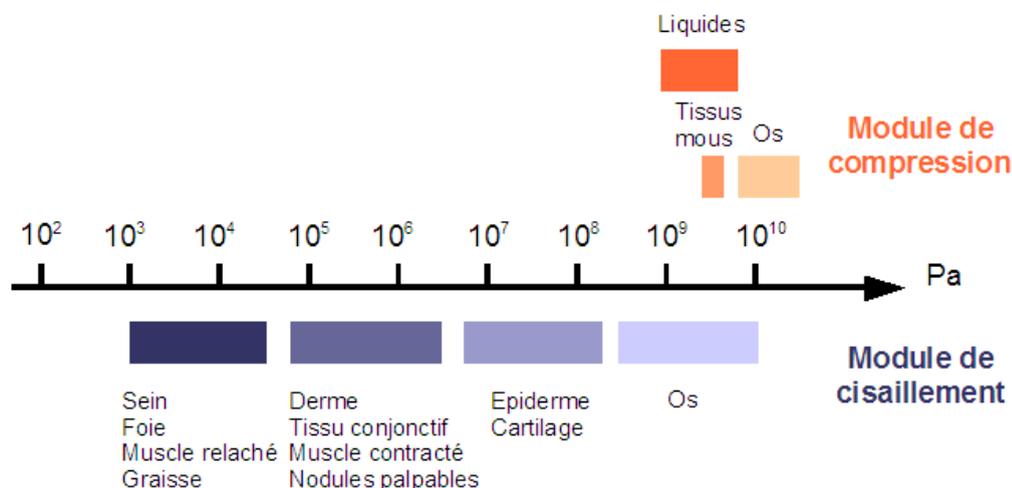


Figure 1.1 – Plage de variation des modules de compression et de cisaillement de différents tissus biologiques (Echelle logarithmique). Source : Sarvazyan *et al.*^[1].

Les tissus biologiques étant des milieux quasi incompressibles ($\nu \approx 0.5$), d'après les équations (1.1), les modules d'Young et de cisaillement sont finalement reliés par l'expression

$$E \approx 3\mu. \quad (1.2)$$

Le module d'Young relie quant à lui les contraintes σ appliquées à un milieu aux déformations ϵ engendrées dans le milieu selon la loi de Hooke :

$$\sigma = E\epsilon \quad (1.3)$$

La figure 1.1 représente l'étendue des variations des modules de compression et de cisaillement de différents tissus biologiques en échelle logarithmique. La variation du module de cisaillement au sein des tissus biologiques s'étend sur plusieurs ordres de grandeur ce qui en fait une propriété intéressante pour différencier les tissus entre eux. En comparaison, l'échelle de variation du module de compression, pourtant estimé au moyen de l'échographie, est beaucoup plus faible.

Plusieurs approches sont possibles pour déterminer le module d'Young d'un milieu. De manière générale, les techniques d'élastographie sont divisées en deux catégories : l'élastographie statique et l'élastographie dynamique. En élastographie statique, on mesure la déformation des tissus suite à l'application d'une contrainte quasi-statique à leur surface. La loi de Hooke (Eq. 1.3) permet alors de calculer le module d'Young à condition de connaître la contrainte appliquée, ce qui peut s'avérer difficile expérimentalement. L'élastographie dynamique repose sur l'étude des déformations engendrées dans les tissus par la propagation d'ondes de cisaillement générées soit grâce à un vibreur externe, soit par force de radiation ultrasonore, soit par les mouvements naturels des organes.

Que ce soit en élastographie statique ou dynamique, les procédés utilisés pour mesurer les

déformations des tissus sont variés. Il peut s'agir par exemple de techniques ultrasonores, d'imagerie par résonance magnétique ou encore de tomographie optique.

Les stratégies employées pour calculer le module d'Young des tissus en élastographie dynamique sont diverses et adaptées au procédé d'acquisition des données relatives aux déformations des tissus. De manière générale, la propagation d'une onde élastique dans un solide linéaire, purement élastique et isotrope est gouvernée par l'équation de Navier :

$$\rho \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} = \vec{\nabla} \cdot \bar{\bar{T}} + \vec{f}, \quad (1.4)$$

où ρ , \vec{v} , $\bar{\bar{T}}$, et \vec{f} sont respectivement la densité, la vitesse particulière, le tenseur des contraintes et la force appliquée au milieu.

Globalement, il y a deux types de solutions à l'équation (1.4) :

- Les solutions irrotationnelles (de rotationnel nul) décrivant des ondes qui se propagent en modifiant localement le volume du milieu. Ce sont les ondes de compression.
- Les solutions solénoïdales (de divergence nulle) décrivant la propagation d'ondes qui déforment le milieu sans en changer le volume. Ce sont les ondes de cisaillement.

Dans les milieux mous, la vitesse des ondes de compression est de l'ordre de 1500 m/s et celle des ondes de cisaillement est généralement comprise entre 1 m/s et 10 m/s. Les ondes ultrasonores sont des ondes de compression.

Dans l'équation (1.4), dont la résolution sera détaillée au chapitre 2, le tenseur des contraintes $\bar{\bar{T}}$ peut être exprimé en fonction du module de cisaillement μ .

La détermination du module de cisaillement d'un milieu en élastographie dynamique peut donc se faire par inversion directe de l'équation (1.4). Cette stratégie est souvent appliquée en élastographie par résonance magnétique mais elle est peu adaptée à l'élastographie ultrasonore. Cette méthode nécessite en effet l'usage de dérivées secondes dont l'emploi est particulièrement délicat en cas de faibles rapports signal sur bruit comme on peut le rencontrer en échographie.

Les techniques de temps de vol sont plus couramment employées en élastographie ultrasonore. Elles consistent à mesurer la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement V_s qui est liée au module de cisaillement par la relation

$$V_s = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}. \quad (1.5)$$

1.3 État de l'art en élastographie

1.3.1 Recherche académique

1.3.1.1 Elastographie statique

L'élastographie statique a été développée par Ophir *et al.*^[2] depuis 1991. Elle repose sur la comparaison de plusieurs images échographiques acquises avant et après l'application d'une contrainte quasi-statique sur les tissus (Fig. 1.2). Le déplacement est alors calculé grâce à des techniques d'intercorrélation entre les lignes RF acquises. Le champ de déformations est obtenu par dérivation de ce champ de déplacement axial par rapport à la profondeur et est représenté sur une image en niveaux de gris appelée élastogramme. Les déformations générées par l'application d'une contrainte quasi-statique sont plus faibles dans les milieux durs que dans les milieux mous. Le module d'Young est calculé en le supposant inversement proportionnel à la déformation conformément à la loi de Hooke (Eq. 1.3). En raison de la difficulté à déterminer les contraintes appliquées sur les tissus, l'élastographie statique ne permet généralement pas de calculer le module d'Young mais demeure qualitative. Grâce à cette technique, il est possible d'imager des contrastes d'élasticité des tissus. L'élastographie statique est donc plus adaptée à la détection de nodules, dans le sein par exemple, qu'à la caractérisation de tissus dont l'élasticité est relativement homogène, tels que le foie. Dans un article de revue paru en 2004, Konofagou^[3] récapitule les principales applications de l'élastographie statique et cite notamment la détection de tumeurs prostatiques ou le suivi de lésions engendrées par l'utilisation d'ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU). Des expériences ont aussi été menées en élastographie statique sur la peau (Mofid *et al.*^[4]) en vue de possibles applications dans les domaines de la dermatologie et de la cosmétologie.

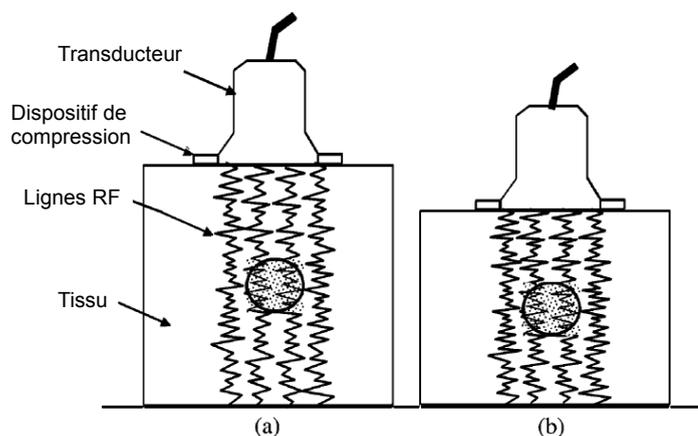


Figure 1.2 – En élastographie statique, les signaux RF acquis avant (a) et après (b) l'application d'une compression uniforme, sont comparés. Les échos sont moins déformés dans les tissus durs (lésion circulaire représentée sur le schéma) que dans les tissus mous. Source : Konofagou^[3].

1.3.1.2 Elastographie dynamique

En élastographie dynamique, les déplacements sont engendrés dans les tissus par la propagation d'ondes élastiques. Ces ondes basse fréquence peuvent être générées par l'intermédiaire d'un vibreur externe, ou encore en utilisant la force de pression de radiation ultrasonore. Enfin, en élastographie organique, ce sont les vibrations générées par le mouvement naturel des organes qui sont à l'origine des déplacements mesurés.

Elastographie par vibrations externes

En 1987, les travaux simultanés de Krouskop *et al.*^[5] et Lerner *et al.*^[6] ont mené à la mise au point de la sonoélastographie dont le principe est de mesurer, grâce à l'échographie Doppler, les déplacements induits dans des tissus mous par des vibreurs externes. Depuis, la technique a évolué avec l'utilisation des « crawling waves » obtenues par interférence d'ondes de cisaillement de fréquences très proches (allant de 50 Hz à 400 Hz). Cette méthode est quantitative et permet de calculer la vitesse des ondes de cisaillement dans le milieu. Grâce à la sonoélastographie, Hoyt *et al.*^[7] ont par exemple pu détecter des carcinomes sur des prostatas excisés (Fig. 1.3).

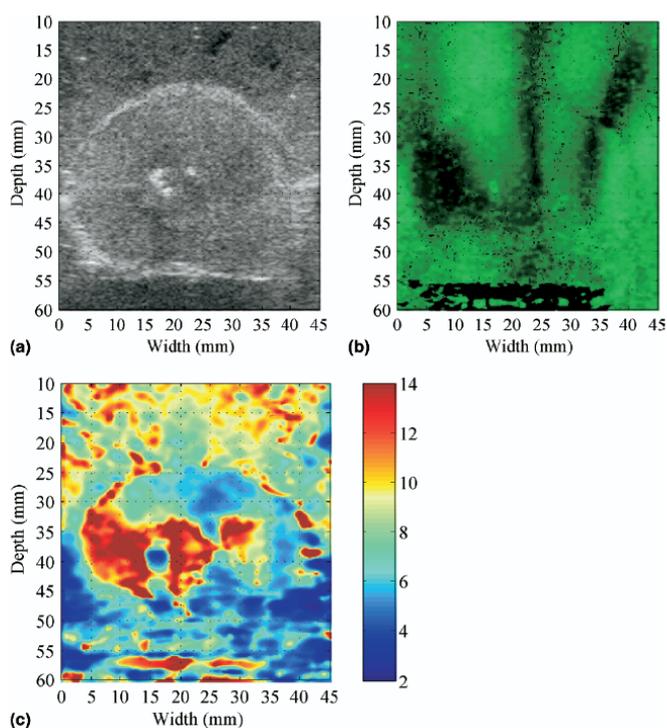


Figure 1.3 – Sonoélastographie dans une prostate *ex vitro*. (a) Image B-mode. (b) Sonoélastogramme obtenu par interférence de deux ondes de cisaillement de fréquences 240 Hz et 240.15 Hz. (c) Image des vitesses de cisaillement. La lésion dure apparaissant dans (c) a été confirmée à l'histologie. Source : Hoyt *et al.*^[7].

Les techniques évoquées précédemment utilisaient toutes les ultrasons comme outil de mesure des déplacements induits dans les tissus. En élastographie par résonance ma-

1.3. État de l'art en élastographie

gnétique (ERM), les ondes de cisaillement sont générées par un vibreur externe mais les déplacements du milieu étudié sont mesurés par imagerie par résonance magnétique grâce à des séquences de gradient appropriées. Cette technique a été développée à la Mayo Clinic (Muthupillai *et al.*^[8]) ; elle a été utilisée pour étudier les propriétés mécaniques du cerveau, des muscles (Bensamoun *et al.*^[9]) ou encore du foie (Talwalkar *et al.*^[10]) (Fig. 1.4). L'élastographie par résonance magnétique est une technique quantitative qui permet d'obtenir des cartographies très étendues du module de cisaillement des tissus. Ces cartographies peuvent être calculées à partir d'un champ de déplacement tridimensionnel, ce qui représente un avantage par rapport aux techniques ultrasonores. Dans ce cas aucune hypothèse concernant le champ de déplacement de l'onde n'est en effet nécessaire. Cependant la durée d'une acquisition volumique est relativement importante.

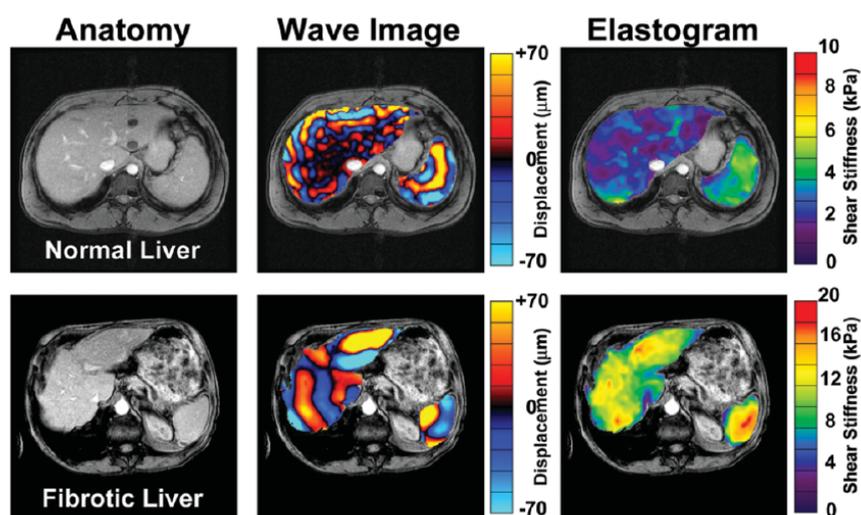


Figure 1.4 – Élastographie par résonance magnétique dans un foie sain et dans un foie cirrhotique. La longueur d'onde des ondes de cisaillement est nettement plus grande dans le foie cirrhotique que dans le foie sain. Les élastogrammes montrent que le module de cisaillement est plus élevé dans le foie malade. Source : Talwalkar *et al.*^[10].

Les techniques de sonoélastographie et d'élastographie par résonance magnétique reposent toutes deux sur la génération d'ondes élastiques en régime continu. Un inconvénient de ce type d'approches vient du fait qu'elles engendrent à la fois des ondes de compression et des ondes de cisaillement qui interfèrent entre elles. De plus, elles sont particulièrement sensibles aux conditions aux limites. Ceci impose donc l'utilisation de traitements adaptés, tels que l'application de l'opérateur rotationnel (Sinkus *et al.*^[11]), pour séparer les contributions de compression et de cisaillement.

Pour pallier ce problème, Catheline *et al.*^[12] ont introduit la technique de l'élastographie impulsionnelle^[13] qui consiste à générer une impulsion transitoire (*i.e.* une période de sinus apodisé) à l'aide d'un piston placé au contact du milieu à mesurer. En raison de la grande différence entre les vitesses des ondes de compression et de cisaillement, cette technique permet d'éviter les interférences entre les deux ondes. Les travaux de Sandrin *et al.*^[14] ont contribué à l'amélioration des travaux de Catheline *et al.*^[12] en couplant le dispositif vibratoire avec le dispositif d'émission/réception ultrasonore, ce qui a permis

l'application de la technique *in vivo*. En élastographie impulsionnelle, la vitesse de l'onde de cisaillement puis le module d'Young sont calculés à partir des images des déformations grâce à des techniques de temps de vol. Dans son implémentation 1D, l'élastographie impulsionnelle est une technique paramétrique qui fournit une valeur moyenne du module d'Young sur une région d'intérêt. Plusieurs applications ont été proposées, notamment en hépatologie (Sandrin *et al.*^[15]) pour quantifier la fibrose hépatique. Une implémentation bidimensionnelle de la technique permettant d'obtenir une cartographie de l'élasticité des tissus a également été mise au point par Sandrin *et al.*^[16] et testée pour la détection des tumeurs du sein *in vivo* (Bercoff *et al.*^[17]).

Elastographie par force de radiation ultrasonore

En vibroacoustographie, technique développée à la Mayo Clinic par Fatemi et Greenleaf^[18,19], une force de radiation oscillatoire est générée par l'interaction de deux faisceaux ultrasonores de fréquences légèrement différentes. Les particules ainsi mises en vibration génèrent un champ acoustique enregistré par un hydrophone. En faisant varier la fréquence de l'excitation et en effectuant un balayage spatial, il est possible d'obtenir un spectrogramme de la zone d'intérêt. Cette technique ne permet pas de calculer le module d'Young mais l'amplitude et la phase des vibrations enregistrées sont liées aux propriétés mécaniques des tissus explorés (Fig. 1.5). Pislaru *et al.*^[20] ont appliqué cette méthode *in vivo* pour visualiser des calcifications dans des artères de porc et Mitri *et al.*^[21] ont utilisé la vibroacoustographie pour imager *in vitro* des prostatites traitées par cryothérapie. Sous l'appellation d'Harmonic Motion Imaging, Konofagou et Hynynen^[22] ont récemment proposé une variante de la vibroacoustographie dans laquelle le champ acoustique généré par la force de radiation oscillatoire n'est plus mesuré avec un hydrophone mais avec une sonde ultrasonore distincte.

En 1998, Sarvazyan *et al.*^[1] ont proposé une nouvelle technique, appelée Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI), permettant de caractériser les propriétés mécaniques des tissus par l'utilisation d'ondes de cisaillement générées par force de radiation ultrasonore. Depuis, plusieurs groupes travaillent dans le domaine de l'élastographie par force de radiation, notamment l'équipe de Kathryn Nightingale et Gregg Trahey à l'université de Duke et l'équipe de Mathias Fink à l'université de Paris VII.

L'imagerie par ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), mise au point par Nightingale *et al.*^[23] permet de générer une force de radiation ultrasonore localisée dans les tissus en utilisant un échographe conventionnel. Une même barrette ultrasonore est utilisée pour générer la force de radiation et pour acquérir les signaux RF permettant de calculer les déplacements des tissus. A partir de l'image des déplacements, un algorithme de type temps de vol (Lateral Time to Peak algorithm^[24]) permet de calculer le module de cisaillement des tissus. De nombreuses études de faisabilité ont montré l'intérêt potentiel de l'ARFI pour des applications cliniques. L'imagerie par ARFI a par exemple été appliquée *in vivo* au biceps, à la thyroïde, au sein (Nightingale *et al.*^[25]), à l'abdomen (Palmeri *et al.*^[24], Fahey *et al.*^[26]). La figure 1.6 montre une image ARFI de l'abdomen permettant de distinguer le foie du rein en fonction de l'amplitude des déplacements mesurés. Fahey *et al.*^[27] ont montré qu'il était possible d'utiliser l'ARFI pour le monitoring de l'ablation par radiofréquence du myocarde et Trahey *et al.*^[28] ont appliqué la technique à l'étude des propriétés mécaniques des artères.

1.3. État de l'art en élastographie

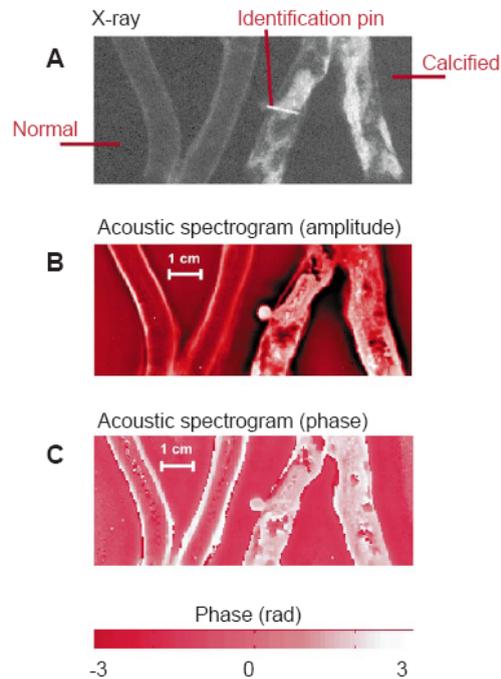


Figure 1.5 – Vibroacoustographie dans des artères iliaques humaines excisées. (a) Imagerie par rayons X. (b) Amplitude du spectrogramme. (c) Phase du spectrogramme. Les calcifications sont visibles dans les images de phase et d'amplitude. Source : Fatemi et Greenleaf^[18].

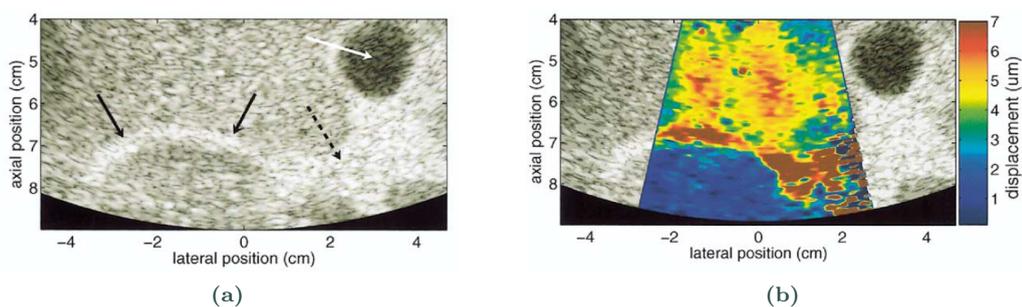


Figure 1.6 – Imagerie B-mode (a) et ARFI (b) du foie et du rein d'un patient sain. Dans (a), les flèches noires continues, la flèche noire en pointillés et la flèche blanche pointent respectivement sur l'interface foie/rein, une zone grasseuse et la vessie. Le rein étant plus dur que le foie, les déplacements sont plus grands dans le foie ($5 \mu m$) que dans le rein ($1 \mu m$). Source : Fahey *et al.*^[26].

La technique du Supersonic Shear Imaging (SSI) a été mise au point par Bercoff *et al.*^[29] à l'École Supérieure de Physique Chimie Industrielle de Paris. En SSI, le faisceau ultrasonore qui génère la force de radiation est successivement focalisé à plusieurs profondeurs le long de l'axe ultrasonore afin de créer une source de cisaillement mobile. Cette source de cisaillement se déplace à une vitesse supérieure à celle des ondes de cisaillement

dans le milieu, d'où la dénomination de régime supersonique. Contrairement à l'ARFI, le mode SSI permet de générer des ondes de cisaillement se propageant dans le milieu sur plusieurs longueurs d'onde. En effet, les ondes de cisaillement ainsi obtenues forment un cône assez étendu et sont plus intenses que celles générées par ARFI (Fig. 1.7). Les déplacements du milieu traversé par l'onde de cisaillement sont calculés grâce à des techniques d'intercorrélation et la vitesse de l'onde de cisaillement est obtenue par des méthodes de temps de vol, ce qui permet de calculer le module de cisaillement du milieu.

L'imagerie par SSI a récemment été appliquée dans le domaine de la sénologie (Tanter *et al.*^[30]); des études préliminaires ont également été réalisées dans le domaine de l'hépatologie (Muller *et al.*^[31]).

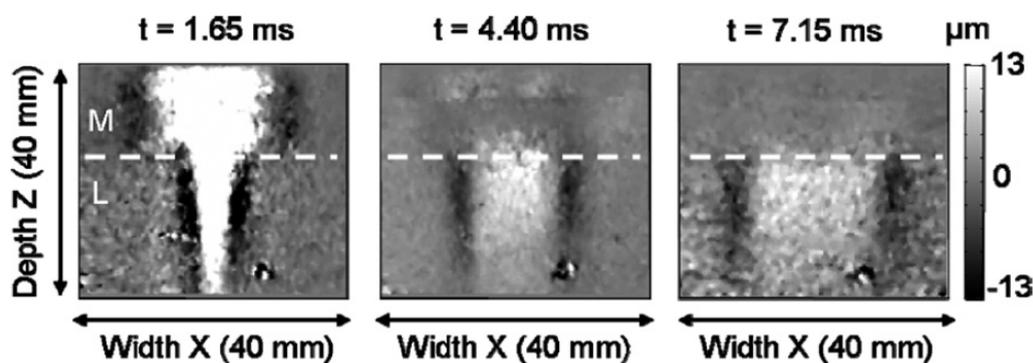


Figure 1.7 – Ondes de cisaillement générées par SSI et se propageant dans le foie d'un volontaire sain pour différents pas de temps. L'onde est plus rapide dans la région intercostale (M) que dans le foie (L). Source : Muller *et al.*^[31].

Elastographie organique

En élastographie organique, les mouvements naturels du corps tels que le battement cardiaque ou la pulsation artérielle sont utilisés afin d'étudier les déformations des tissus, liées à leurs propriétés mécaniques. Les techniques d'élastographie organique sont implémentables sur des échographes commerciaux conventionnels. Les déformations des tissus sont calculées grâce à des techniques d'intercorrélation appliquées sur les signaux ultrasonores et superposées en échelle de couleur aux images d'échographie en B-mode. La technique ne fournit pas de cartographie quantitative de l'élasticité des tissus. On distingue deux sujets principaux de recherche en élastographie organique : L'élastographie intravasculaire et les applications en échocardiographie.

L'échographie intravasculaire (IVUS pour Intravascular Ultrasound Sonography) est un outil efficace pour étudier la morphologie des plaques d'athérome dans les artères. Cependant, l'IVUS ne permet pas la distinction entre les différents types de plaques (lipidique, fibro-lipidique, calcifiée). L'élastographie par IVUS a été introduite dans l'idée de fournir un complément à l'IVUS en informant notamment sur les propriétés mécaniques des plaques d'athérome et des parois artérielles (de Korte *et al.*^[32]). Les travaux de Céspedes *et al.*^[33] et de Korte *et al.*^[34] montrent la faisabilité de la technique sur fantômes et sur des spécimens excisés. Maurice *et al.*^[35] ont appliqué l'élastographie par IVUS *in vivo* sur

1.3. État de l'art en élastographie

un modèle animal d'athérosclérose aortique et sur l'artère coronaire humaine. La figure 1.8 montre la coupe histologique, l'image B-mode et l'image des déformations d'une aorte de lapin. Un thrombus attaché à la paroi, invisible sur l'image B-mode, apparaît clairement sur l'image des déformations.

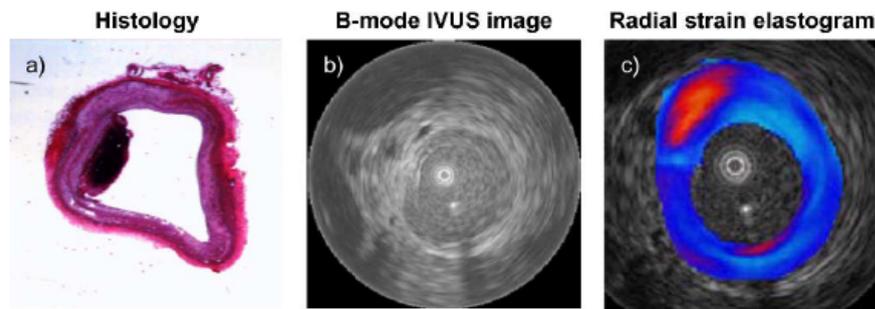


Figure 1.8 – (a) Coupe histologique d'une aorte abdominale de lapin colorée par hématoxyline-éosine. (b) Image B-mode obtenue par IVUS. (c) Image des taux de déformation superposée à l'image B-mode. Source : Maurice *et al.*^[35].

Les premiers développements dans le domaine de l'élastographie du myocarde ont été réalisés par Konofagou *et al.*^[36] en 2002 dans le but d'étudier les pathologies de la fonction myocardique. Luo *et al.*^[37] ont montré la faisabilité *in vivo* de la technique pour la détection d'infarctus sur un modèle murin (Fig. 1.9). Auparavant, quelques techniques visant à évaluer les déformations ou les taux de déformation du tissu cardiaque avaient été proposées (Urheim *et al.*^[38], Kowalski *et al.*^[39]). Ces méthodes se basaient sur des techniques de Doppler ou de speckle tracking (mise en correspondance de deux blocs d'images successives).

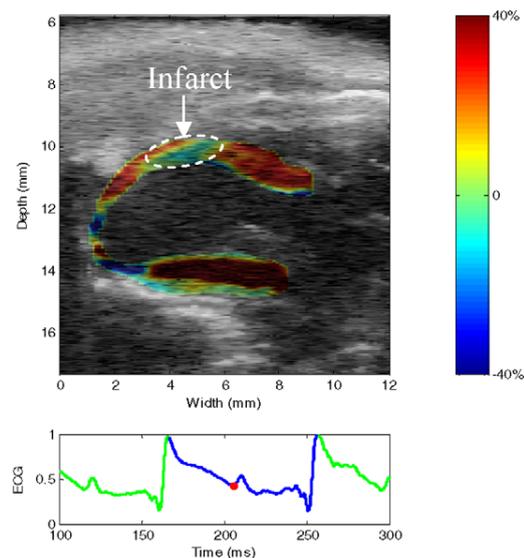


Figure 1.9 – Image des taux de déformation acquise en fin de systole et mettant en évidence un infarctus du myocarde chez une souris. Source : Luo *et al.*^[37].

Elastographie par cohérence optique

Inspiré par les travaux accomplis en élastographie ultrasonore statique, Schmitt^[40] a proposé en 1998 de mesurer les déplacements avant et après compression des tissus grâce à la technique de tomographie par cohérence optique. Liang *et al.*^[41] ont quant à eux proposé une méthode dynamique d'élastographie par cohérence optique. L'élastographie par cohérence optique permet d'obtenir une résolution supérieure à celle des autres techniques. En revanche, les zones mesurables sont très superficielles (< 2 mm) ce qui restreint son champ d'action à la dermatologie, à l'étude de tissus *ex vivo*, ou à des applications intravasculaires (van Soest *et al.*^[42]).

1.3.2 Applications industrielles

Parmi les différentes applications d'élastographie présentées dans la section précédente, seules quelques unes sont réellement applicables *in vivo*, en pratique clinique. Beaucoup souffrent encore d'inconvénients liés au dispositif de génération des ondes de cisaillement, et à la compatibilité ou non de la technologie proposée avec les dispositifs conventionnels d'imagerie médicale. Plusieurs sociétés commercialisent cependant une implémentation de la technologie. Les grands groupes du secteur de l'imagerie médicale ne proposent pas de nouveaux appareils dédiés à l'élastographie mais plutôt l'ajout de modules d'élastographie sur leurs échographes haut de gamme.

Echosens

En 2003, Echosens a introduit sur le marché le premier appareil basé sur la technique d'élastographie : le Fibroscan[®] (Fig. 1.10). Ce dispositif dédié à la mesure de l'élasticité du foie repose sur la technique d'élastographie impulsionnelle paramétrique^[14]. Il fournit une valeur moyenne du module d'Young du foie dans une région d'intérêt comprise entre 25 mm et 65 mm sous la surface de la peau. Son efficacité diagnostique a été démontrée dans le cas des maladies chroniques du foie telles que l'hépatite C virale^[15]. La technique est commercialisée sous l'appellation de Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTETM).

Hitachi

Depuis 2004, Hitachi commercialise des échographes équipés d'un module d'élastographie statique, Hitachi Real-time Tissue Elastography (HI-RTE). La technologie HI RTE permet d'obtenir une cartographie de l'élasticité d'un milieu sur une échelle de couleurs allant du bleu (dur) au rouge (mou). Cette technique est en fait qualitative. Les principaux domaines d'application de la technologie sont la sénologie, l'urologie, la détection de nodules thyroïdiens, les applications endoscopiques et l'étude des ganglions lymphatiques.

Siemens

Sur ses derniers échographes ACUSON S2000, Siemens fournit aussi des outils dédiés à l'élastographie : Tout d'abord un module d'élastographie statique, Siemens eSie Touch Elasticity (Fig. 1.11c), qui comme le fait l'appareil Hitachi, fournit une cartographie couleur qualitative des taux de déformation des tissus. Depuis 2008, Siemens équipe aussi ses échographes d'une implémentation de la technique de l'ARFI^[25] au travers des modules



Figure 1.10 – Fibroscan® (Echosens).

Virtual Touch Imaging and Quantification (Fig. 1.11a, 1.11b). Cette dernière technique est quantitative et fournit la vitesse de cisaillement des tissus dans une zone d'intérêt sélectionnée.

Siemens propose également de nouveaux outils pour l'évaluation des propriétés mécaniques du myocarde avec le module syngo® Velocity Vector Imaging (VVI) qui permet de calculer les taux de déformation du muscle cardiaque.

Supersonic Imagine

En 2008, la société Supersonic Imagine a mis sur le marché un échographe dédié au sein et capable de fournir des cartographies de l'élasticité des tissus (Fig. 1.12). La technologie proposée est une implémentation de la technique dite du Supersonic Shear Imaging^[29].

Toshiba

Comme Hitachi, Toshiba propose une implémentation de la technique de Real-Time Static Elastography sous l'appellation d'ElastoQ. Cette technique est présentée par Toshiba comme étant quantitative mais permet seulement d'imager les contrastes d'élasticité entre différents tissus.

Ultrasonix

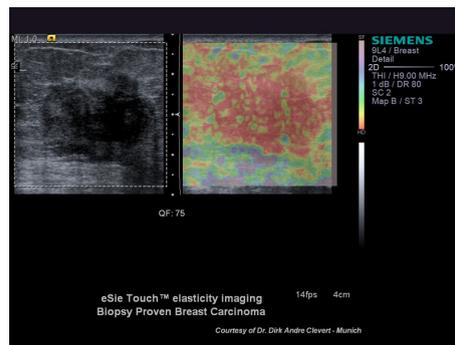
La société Ultrasonix est spécialisée dans la conception de systèmes échographiques ouverts, principalement destinés à des fins de recherche. L'élastographie statique est implémentée sur les échographes de la série SonixTOUCH Breast.

VisualSonics

VisualSonics commercialise des échographes haute fréquence conçus pour le petit animal.



(a) Imagerie B-mode (gauche) et élastogramme (droite) montrant la présence d'une lésion plus dure. (b) Mesure de la vitesse de cisailment dans une lésion hyperechogène du foie.



(c) Imagerie du sein par le procédé eSie Touch.

Figure 1.11 – Outils d'élastographie proposés par Siemens. Source : <http://www.medical.siemens.com>.

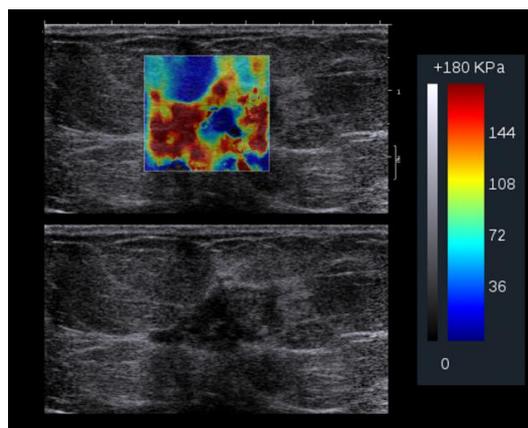


Figure 1.12 – Image d'un carcinome canalaire du sein par élastographie ShearwaveTM. Source : <http://www.supersonicimagine.fr>.

Les derniers échographes de la gamme Vevo fournissent un module dédié à la quantification de la déformation du myocarde (VevoStrainTM).

1.3.3 L'élastographie aujourd'hui dans la pratique clinique

Depuis 2003, année de l'introduction sur le marché du premier dispositif médical basé sur l'élastographie, cette technique a su trouver sa place dans la pratique clinique parmi les nombreux outils diagnostiques existants. D'abord introduite dans le domaine de l'hépatologie, elle est aujourd'hui appliquée dans d'autres spécialités dont l'oncologie. Certains industriels comme Siemens présentent l'élastographie comme l'avancée la plus significative dans le domaine des ultrasons depuis l'avènement du Doppler.

1.3.3.1 En hépatologie

L'hépatologie est la première spécialité à avoir bénéficié d'outils diagnostiques reposant sur la technique de l'élastographie impulsionnelle, ceci grâce à la commercialisation du Fibroscan[®] fin 2003.

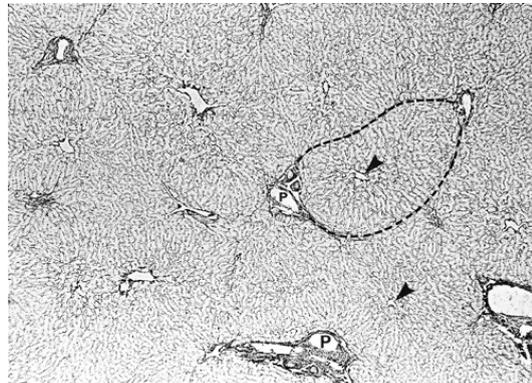


Figure 1.13 – Coupe histologique d'un foie normal mettant en évidence les veines centrales (flèches) et les espaces portes (P). Un lobule hépatique est représenté. (Coloration du réseau, grossissement original x 370). Source : <http://gastroresource.com/>.

Un foie sain est un organe relativement mou dont le module d'Young se situe généralement aux alentours de 3 kPa. Cependant, l'inflammation des tissus hépatiques provoque la production anormale de tissu conjonctif et le dépôt, l'encapsulation et le remplacement de tissus sains par des bandes de collagène. La fibrose se développe plus particulièrement autour des espaces portes ou dans les zones centrolobulaires (voir Fig.1.13). Lorsque la fibrose progresse, des ponts se forment entre la zone centrolobulaire et les espaces portes adjacents ou entre plusieurs régions centrolobulaires ce qui aboutit à une rigidification globale de la structure du foie et donc à une augmentation de son module de cisaillement. L'aggravation de la fibrose peut aboutir au développement d'une cirrhose.

Parmi les nombreuses causes qui entraînent une inflammation des tissus hépatiques, on compte les maladies virales (hépatites B et C), les toxines chimiques, et les maladies héréditaires et auto-immunes. Dans la pratique clinique, l'évaluation du degré de fibrose est un paramètre important qui a une valeur pronostique et peut orienter la décision thérapeutique. Jusqu'à présent, la ponction biopsie hépatique (PBH) est considérée comme le gold standard pour l'évaluation de la fibrose hépatique. Or, cet examen est invasif, douloureux et parfois morbide et par conséquent mal accepté par le patient. Il existe donc un réel

besoin de moyens non-invasifs dédiés à la quantification de la fibrose hépatique.

L'utilisation de l'élastographie impulsionnelle dans la prise en charge des maladies du foie a fait l'objet de très nombreuses publications (Del Poggio et Colombo^[43], Carstensen *et al.*^[44]). Son rôle a ainsi été étudié dans le cadre de l'hépatite C chronique (Ziol *et al.*^[45], Castéra *et al.*^[46], Castéra^[47]), des maladies biliaires (Corpechot *et al.*^[48]) ou encore lors des cas de coinfection VHC/VIH (Lédinghen *et al.*^[49]). La figure 1.14 représente un diagramme en boîte à moustaches du module d'Young mesuré par élastographie impulsionnelle en fonction du stade de fibrose et montre que la technique est particulièrement efficace pour détecter le stade 4 *i.e.* la cirrhose. En France, la Haute Autorité de Santé recommande depuis 2007 l'usage du Fibroscan dans le bilan initial d'une hépatite C chronique et depuis 2009 l'élastographie impulsionnelle est aussi proposée en première intention pour évaluer la cirrhose en cas de co-infection VIH/VHC.

L'élastographie statique a elle aussi été utilisée en hépatologie notamment pour le diagnostic des tumeurs du foie (Kato *et al.*^[50])

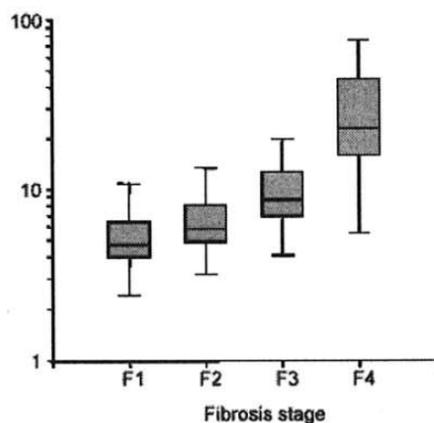


Figure 1.14 – Boîtes à moustaches représentant le module d'Young (en kPa) mesuré avec le Fibroscan® pour chaque stade de fibrose sur 183 patients (Echelle verticale logarithmique). Les extrémités supérieure et inférieure d'un rectangle représentent respectivement le premier et le troisième quartile. La ligne dans le rectangle représente la médiane. Les barres d'erreurs montrent les valeurs minimum et maximum mesurées. Source : Castéra *et al.*^[46].

Des études ont également été réalisées sur le foie en élastographie par résonance magnétique (Rouviere *et al.*^[51], Talwalkar *et al.*^[10], Huwart *et al.*^[52], Asbach *et al.*^[53]) mais l'absence à l'heure actuelle de dispositif commercial proposant une implémentation de la MRE a limité son utilisation.

1.3.3.2 En oncologie

De manière plus générale, l'élastographie commence à être introduite dans le domaine de l'oncologie, notamment pour le diagnostic du cancer du sein (Athanasίου *et al.*^[54]). Les premières études dans ce domaine ont été menées en élastographie statique (Zhu *et al.*^[55]) et ont montré que l'élastographie représentait un outil complémentaire utile pour faire la distinction entre les lésions malignes et bénignes du sein. L'élastographie statique souffre cependant de quelques inconvénients dont l'opérateur-dépendance, la nécessité d'appliquer

1.4. Quelles perspectives pour l'élastographie ?

une compression sur l'organe mesuré et l'absence de mesure quantitative. Pour ces raisons, l'élastographie dynamique a été introduite à son tour dans ce domaine. Les études de faisabilité sont assez prometteuses (Tanter *et al.*^[30]) et des études cliniques plus approfondies sont en cours.

En urologie, l'élastographie statique commence également à être utilisée pour détecter les cancers de la prostate. Cette application reste encore assez peu répandue mais quelques études réalisées au moyen du module HI-RTE montrent que l'élastographie statique associée à l'imagerie B-mode accroît significativement la détection du cancer de la prostate (Tsutsumi *et al.*^[56], Pallwein *et al.*^[57]). Les techniques quantitatives d'élastographie dynamique n'ont pas encore été appliquées *in vivo* dans ce domaine mais sont à l'étude dans les laboratoires.

1.3.3.3 En échocardiographie

L'implémentation des outils d'élastographie cardiaque sur les échographes commerciaux a également favorisé l'introduction dans la pratique clinique de techniques telles que l'imagerie des taux de déformations du myocarde. Dans un article de revue, Nesbitt et Mankad^[58] soulignent l'importance croissante de ces nouveaux outils proposés en échocardiographie.

1.4 Quelles perspectives pour l'élastographie ?

Au cours des dix dernières années, les nombreuses avancées réalisées dans le domaine de l'élastographie ont permis l'introduction de la technique sur le marché. L'élastographie est aujourd'hui considérée comme un outil diagnostique à part entière dans le domaine de l'hépatologie et émerge dans le domaine de l'oncologie.

Avec la multiplication des implémentations proposées, le problème de la concurrence entre les différentes techniques apparaît. Ainsi, les techniques d'élastographie statique d'abord introduites dans le domaine de l'oncologie, se trouvent en concurrence directe avec les techniques d'élastographie quantitative (ARFI et SSI) proposées par Siemens et SuperSonic Imagine. Siemens, qui propose à la fois des modules d'élastographie qualitative et quantitative présente les deux technologies comme étant complémentaires l'une de l'autre. Ainsi, l'élastographie statique, qui nécessite l'application d'une légère pression sur les tissus, serait adaptée aux organes superficiels alors que l'élastographie quantitative du type ARFI serait mieux adaptée à l'exploration d'organes profonds. Jusqu'à présent seules les techniques ultrasonores ont été mises sur le marché. L'arrivée prochaine de l'ERM ne représente pas nécessairement une concurrence nouvelle mais peut-être l'introduction d'un outil complémentaire.

L'émergence de plusieurs techniques d'élastographie quantitative soulève un autre point, celui de la cohérence des résultats entre les différentes méthodes de mesure. Quasiment aucune étude n'a jusqu'à présent été publiée sur ce sujet pourtant très important pour assurer une bonne visibilité de la technique auprès des médecins. En effet, deux techniques différentes utilisées sur un même organe devraient fournir une même valeur pour le module de cisaillement. Ce point est particulièrement délicat notamment en raison de la fréquence

à laquelle sont sollicités les tissus mesurés. En élastographie impulsionnelle paramétrique et en ERM, la fréquence des ondes de cisaillement est généralement inférieure à 100 Hz alors qu'en élastographie par SSI, ces fréquences peuvent être supérieures à 200 Hz. La viscoélasticité des tissus biologiques et la dispersion fréquentielle qu'elle entraîne serait donc un paramètre à prendre en compte.

Parmi toutes les techniques évoquées dans la section 1.3.1, toutes n'ont pas encore été transférées sur le marché. Si les domaines de l'hépatologie et de la sénologie sont les premiers à avoir bénéficié des avancées dans le domaine de l'élastographie, nombreuses sont les spécialités qui pourraient profiter de cette technologie. Un des premiers points à développer concerne les applications endoscopiques. Les techniques qualitatives d'élastographie statique ont déjà été appliquées dans ce secteur mais l'obtention par voie endoscopique de données quantitatives concernant l'élasticité d'organes tels que le pancréas, l'intestin et même le foie constituerait une avancée importante. De même, l'élastographie des muscles squelettiques fait l'objet de nombreuses recherches (Gennisson *et al.*^[59], Nordez *et al.*^[60], Hoyt *et al.*^[61], Bensamoun *et al.*^[9], Bensamoun *et al.*^[62]) que ce soit en ERM, ou en élastographie ultrasonore mais demande encore à être développée et validée cliniquement. Enfin, la miniaturisation des techniques d'élastographie et le développement de techniques de micro-élastographie permettant d'explorer très localement les propriétés des tissus, et ce sur de faibles profondeurs, constitue une piste de développement très importante pour l'élastographie. Ces développements pourraient profiter des avancées permanentes dans le domaine de l'échographie haute-fréquence et pourraient permettre la quantification des propriétés élastiques d'organes tels que les yeux ou la peau avec une excellente résolution.

Références

- [1] A. P. SARVAZYAN, O. V. RUDENKO, S. D. SWANSON, J. B. FOWLKES et S. Y. EMELIANOV : Shear wave elasticity imaging : a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med. Biol.*, 24(9):1419–1435, 1998.
- [2] J. OPHIR, I. CESPEDES, H. PONNEKANTI, Y. YAZDI et X. LI : Elastography : A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*, 13(2):111–134, 1991.
- [3] E. E. KONOFAGOU : Quo vadis elasticity imaging? *Ultrasonics*, 42(1-9):331–336, 2004.
- [4] Y. MOFID, F. OSSANT, C. IMBERDIS, G. JOSSE et F. PATAT : In-vivo imaging of skin under stress : potential of high-frequency (20 mhz) static 2-D elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 53(5):925–935, 2006.
- [5] T. A. KROUSKOP, D. R. DOUGHERTY et F. S. VINSON : A pulsed doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J. Rehabil. Res. Dev.*, 24(2):1–8, 1987.
- [6] R.M. LERNER, K.J. PARKER, J. HOLEN, R. GRAMIAK et R.C. WAAG : Sono-elasticity : Medical elasticity images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated targets. *Acoust. Imaging*, 16:317–327, 1987.
- [7] K. HOYT, K. J. PARKER et D. J. RUBENS : Real-time shear velocity imaging using sonoelastographic techniques. *Ultrasound Med. Biol.*, 33(7):1086–1097, 2007.
- [8] R. MUTHUPILLAI, D. J. LOMAS, P. J. ROSSMAN, J. F. GREENLEAF, A. MANDUCA et R. L. EHMAN : Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*, 269(5232):1854–1857, 1995.

Références

- [9] S. F. BENSAMOUN, S. I. RINGLEB, Q. CHEN, R. L. EHMAN, K-N AN et M. BRENNAN : Thigh muscle stiffness assessed with magnetic resonance elastography in hyperthyroid patients before and after medical treatment. *J. Magn. Reson. Imaging*, 26(3):708–713, 2007.
- [10] J. A. TALWALKAR, M. YIN, J. L. FIDLER, S. O. SANDERSON, P. S. KAMATH et R. L. EHMAN : Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis : Emerging clinical applications. *Hepatology*, 47(1):332–342, 2008.
- [11] R. SINKUS, M. TANTER, T. XYDEAS, S. CATHELINE, J. BERCOFF et M. FINK : Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by mr elastography. *Magn. Reson. Imaging*, 23(2):159–165, 2005.
- [12] S. CATHELINE, F. WU et M. FINK : A solution to diffraction biases in sonoelasticity : The acoustic impulse technique. *J. Acoust. Soc. Am.*, 105(5):2941–2950, 1999.
- [13] S. CATHELINE, J. L. THOMAS, F. WU et M. A. FINK : Diffraction field of a low frequency vibrator in soft tissues using transient elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 46(4):1013–1019, 1999.
- [14] L. SANDRIN, M. TANTER, J. L. GENNISSON, S. CATHELINE et M. FINK : Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 49(4):436–446, 2002.
- [15] L. SANDRIN, B. FOURQUET, J. M. HASQUENOPH, S. YON, C. FOURNIER, F. MAL, C. CHRISTIDIS, M. ZIOL, B. POULET et F. KAZEMI : Transient elastography : a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(12):1705–1713, 2003.
- [16] L. SANDRIN, M. TANTER, S. CATHELINE et M. FINK : Shear modulus imaging with 2-D transient elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 49(4):426–435, 2002.
- [17] J. BERCOFF, S. CHAFFAI, M. TANTER, L. SANDRIN, S. CATHELINE, M. FINK, J. L. GENNISSON et M. MEUNIER : In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(10):1387–1396, 2003.
- [18] M. FATEMI et J. F. GREENLEAF : Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography. *Science*, 280(5360):82–85, 1998.
- [19] M. FATEMI et J. F. GREENLEAF : Vibro-acoustography : An imaging modality based on ultrasound-stimulated acoustic emission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96(12):6603–6608, 1999.
- [20] C. PISLARU, B. KANTOR, R. R. KINNICK, J. L. ANDERSON, M-C AUBRY, M. W. URBAN, M. FATEMI et J. F. GREENLEAF : In vivo vibroacoustography of large peripheral arteries. *Invest. Radiol.*, 43(4):243–252, 2008.
- [21] F. G. MITRI, B. J. DAVIS, A. ALIZAD, J. F. GREENLEAF, T. M. WILSON, L. A. MYNDERSE et M. FATEMI : Prostate cryotherapy monitoring using vibroacoustography : Preliminary results of an *Ex Vivo* study and technical feasibility. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 55(11):2584–2592, 2008.
- [22] E. KONOFAGOU et K. HYNYNEN : Harmonic motion imaging : a new technique for the estimation of mechanical properties in tissues. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(5, Supplement 1):S59–S59, 2003.
- [23] K. R. NIGHTINGALE, M. L. PALMERI, R. W. NIGHTINGALE et G. E. TRAHEY : On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J. Acoust. Soc. Am.*, 110(1):625–634, 2001.
- [24] M. L. PALMERI, M. H. WANG, J. J. DAHL, K. D. FRINKLEY et K. R. NIGHTINGALE : Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(4):546–558, 2008.
- [25] K. NIGHTINGALE, M. S. SOO, R. NIGHTINGALE et G. TRAHEY : Acoustic radiation force impulse imaging : in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med. Biol.*, 28(2):227–235, 2002.
- [26] B. J. FAHEY, K. R. NIGHTINGALE, R. C. NELSON, M. L. PALMERI et G. E. TRAHEY : Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen : demonstration of feasibility and utility. *Ultrasound Med. Biol.*, 31(9):1185–1198, 2005.
- [27] B. J. FAHEY, K. R. NIGHTINGALE, S. A. MCALEAVEY, M. L. PALMERI, P. D. WOLF et G. E. TRAHEY : Acoustic radiation force impulse imaging of myocardial radiofrequency ablation : initial in vivo results. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 52(4):631–641, 2005. 0885-3010.

- [28] G. E. TRAHEY, M. L. PALMERI, R. C. BENTLEY et K. R. NIGHTINGALE : Acoustic radiation force impulse imaging of the mechanical properties of arteries : In vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med. Biol.*, 30(9):1163–1171, 2004.
- [29] J. BERCOFF, M. TANTER et M. FINK : Supersonic shear imaging : a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 51(4):396–409, 2004.
- [30] M. TANTER, J. BERCOFF, A. ATHANASIOU, T. DEFFIEUX, J-L GENNISSON, G. MONTALDO, M. MULLER, A. TARDIVON et M. FINK : Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity : Initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(9):1373–1386, 2008.
- [31] M. MULLER, J-L GENNISSON, T. DEFFIEUX, M. TANTER et M. FINK : Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging : Preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med. Biol.*, 35(2):219–229, 2009.
- [32] C. L. de KORTE, E. I. CÉSPEDES, A. F. W. van der STEEN et C. T. LANCÉE : Intravascular elasticity imaging using ultrasound : Feasibility studies in phantoms. *Ultrasound Med. Biol.*, 23(5):735–746, 1997.
- [33] E. I. CÉSPEDES, C. L. de KORTE et A. F. W. van der STEEN : Intraluminal ultrasonic palpation : assessment of local and cross-sectional tissue stiffness. *Ultrasound Med. Biol.*, 26(3):385–396, 2000.
- [34] C. L. de KORTE, H. A. WOUTMAN, An. F. W. van der STEEN, G. PASTERKAMP et E. I. CÉSPEDES : Vascular tissue characterisation with IVUS elastography. *Ultrasonics*, 38(1-8):387–390, 2000.
- [35] R. L. MAURICE, J. FROMAGEAU, M. H. CARDINAL, M. DOYLEY, E. de MUINCK, J. ROBB et G. CLOUTIER : Characterization of atherosclerotic plaques and mural thrombi with intravascular ultrasound elastography : A potential method evaluated in an aortic rabbit model and a human coronary artery. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 12(3):290–298, 2008.
- [36] E. E. KONOFAGOU, J. D'HOOGHE et J. OPHIR : Myocardial elastography—a feasibility study in vivo. *Ultrasound Med. Biol.*, 28(4):475–482, 2002.
- [37] J. LUO, K. FUJIKURA, S. HOMMA et E. E. KONOFAGOU : Myocardial elastography at both high temporal and spatial resolution for the detection of infarcts. *Ultrasound Med. Biol.*, 33(8):1206–1223, 2007.
- [38] S. URHEIM, T. EDVARSEN, H. TORP, B. ANGELSEN et O. A. SMISETH : Myocardial strain by doppler echocardiography : Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*, 102(10):1158–1164, 2000.
- [39] M. KOWALSKI, T. KUKULSKI, F. JAMAL, J. D'HOOGHE, F. WEIDEMANN, F. RADEMAKERS, B. BIJNENS, L. HATLE et G. R. SUTHERLAND : Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? a study in healthy subjects. *Ultrasound Med. Biol.*, 27(8):1087–1097, 2001.
- [40] J. SCHMITT : OCT elastography : imaging microscopic deformation and strain of tissue. *Opt. Express*, 3(6):199–211, 1998.
- [41] X. LIANG, A. L. OLDENBURG, V. CRECEA, E. J. CHANEY et S. A. BOPPART : Optical micro-scale mapping of dynamic biomechanical tissue properties. *Opt. Express*, 16(15):11052–11065, 2008.
- [42] G. van SOEST, F. MASTIK, N. de JONG et A. F. W. van der STEEN : Robust intravascular optical coherence elastography by line correlations. *Phys. Med. Biol.*, 52(9):2445–2458, 2007.
- [43] P. DEL POGGIO et S. COLOMBO : Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? *World J. Gastroenterol.*, 15(12):1409–1414, 2009.
- [44] E.L. CARSTENSEN, K. J. PARKER et R. M. LERNER : Elastography in the management of liver disease. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(10):1535–1546, 2008.
- [45] M. ZIOL, A. HANDRA-LUCA, A. KETTANEH, C. CHRISTIDIS, F. MAL, F. KAZEMI, V. de LÉDINGHEN, P. MARCELLIN, D. DHUMEAUX, J-C TRINCHET et M. BEAUGRAND : Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 41(1):48–54, 2005.

Références

- [46] L. CASTÉRA, J. VERGNIOL, J. FOUCHER, B. LE BAIL, E. CHANTELOUP, M. HAASER, M. DARRIET, P. COUZIGOU et V. de LÉDINGHEN : Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128(2):343–350, 2005.
- [47] L. CASTÉRA : Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J. Viral Hepat.*, 16(5):300–314, 2009.
- [48] C. CORPECHOT, A. EL NAGGAR, A. POUJOL-ROBERT, M. ZIOL, D. WENDUM, O. CHAZOUILÈRES, V. de LÉDINGHEN, D. DHUMEAUX, P. MARCELLIN, M. BEAUGRAND et R. POUPON : Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*, 43(5):1118–1124, 2006.
- [49] V. de LÉDINGHEN, P. BARREIRO, J. FOUCHER, P. LABARGA, L. CASTÉRA, M. E. VISPO, P. H. BERNARD, L. MARTIN-CARBONERO, D. NEAU, P. GARCÍA-GASCÓ, W. MERROUCHE et V. SORIANO : Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J. Viral Hepat.*, 15(6):427–433, 2008.
- [50] K. KATO, H. SUGIMOTO, N. KANAZUMI, S. NOMOTO, S. TAKEDA et A. NAKAO : Intra-operative application of real-time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours. *Liver Int.*, 28(9):1264–1271, 2008.
- [51] O. ROUVIERE, M. YIN, M. A. DRESNER, P. J. ROSSMAN, L. J. BURGART, J. L. FIDLER et R. L. EHMAN : MR elastography of the liver : Preliminary results. *Radiology*, 240(2):440–448, 2006.
- [52] L. HUWART, C. SEMPOUX, N. SALAMEH, J. JAMART, L. ANNET, R. SINKUS, F. PEETERS, L. C. ter BEEK, Y. HORSMANS et B. E. VAN BEERS : Liver fibrosis : Noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase to-platelet ratio index. *Radiology*, 245(2):458–466, 2007.
- [53] P. ASBACH, D. KLATT, U. HAMHABER, J. BRAUN, R. SOMASUNDARAM, B. HAMM et I. SACK : Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography. *Magn. Reson. Med.*, 60(2):373–379, 2008.
- [54] A. ATHANASIOU, A. TARDIVON, L. OLLIVIER, F. THIBAUT, C. EL KHOURY et S. NEUENSCHWANDER : How to optimize breast ultrasound. *Eur. J. Radiol.*, 69(1):6–13, 2009.
- [55] Q-L ZHU, Y-X JIANG, J-B LIU, H. LIU, Q. SUN, Q. DAI et X. CHEN : Real-time ultrasound elastography : Its potential role in assessment of breast lesions. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(8):1232–1238, 2008.
- [56] M. TSUTSUMI, T. MIYAGAWA, T. MATSUMURA, N. KAWAZOE, S. ISHIKAWA, T. SHIMOKAMA, T. SHIINA, N. MIYANAGA et H. AKAZA : The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer : clinicopathological analysis. *International Journal of Clinical Oncology*, 12(4):250–255, 2007.
- [57] L. PALLWEIN, F. AIGNER, R. FASCHINGBAUER, E. PALLWEIN, G. PINGGERA, G. BARTSCH, G. SCHAEFER, P. STRUVE et F. FRAUSCHER : Prostate cancer diagnosis : value of real-time elastography. *Abdominal Imaging*, 33(6):729–735, 2008.
- [58] G. C. NESBITT et S. MANKAD : Strain and strain rate imaging in cardiomyopathy. *Echocardiography*, 26(3):337–344, 2009.
- [59] J-L GENNISSON, C. CORNU, S. CATHELIN, M. FINK et P. PORTERO : Human muscle hardness assessment during incremental isometric contraction using transient elastography. *J. Biomech.*, 38(7):1543–1550, 2005.
- [60] A. NORDEZ, A. GUÉVEL, P. CASARI, S. CATHELIN et C. CORNU : Assessment of muscle hardness changes induced by a submaximal fatiguing isometric contraction. *J. Electromyogr. Kinesiol.*, 19(3):484–491, 2009.
- [61] K. HOYT, T. KNEEZEL, B. CASTANEDA et K. J. PARKER : Quantitative sonoelastography for the in vivo assessment of skeletal muscle viscoelasticity. *Phys. Med. Biol.*, 53(15):4063–4080, 2008.
- [62] S. F. BENSAMOUN, K. J. GLASER, S. I. RINGLEB, Q. CHEN, R. L. EHMAN et K-N AN : Rapid magnetic resonance elastography of muscle using one-dimensional projection. *J. Magn. Reson. Imaging*, 27(5):1083–1088, 2008.

Chapitre 2

Chapitre 2

Simulation de la propagation d'ondes de cisaillement dans des milieux viscoélastiques par méthode pseudospectrale

Le développement des techniques d'élastographie nécessite l'emploi de modèles efficaces afin de simuler la propagation des ondes de cisaillement dans des milieux mous tels que les tissus humains. Ces modèles sont importants pour améliorer la compréhension des phénomènes observés et pour tester les algorithmes d'inversion utilisés pour reconstruire les propriétés viscoélastiques des tissus hétérogènes à partir des déplacements mesurés. Ce chapitre présente un modèle numérique, basé sur une méthode pseudospectrale, développé pour simuler la propagation des ondes de cisaillement et de compression dans un milieu viscoélastique hétérogène axisymétrique. Ce modèle a été adapté à l'étude des tissus mous où le rapport entre la vitesse des ondes de compression et de cisaillement est de l'ordre de 1000 et validé dans le cas de tissus homogènes par comparaison avec un modèle analytique basé sur les fonctions de Green élastodynamiques. Des déplacements mesurés expérimentalement par élastographie impulsionnelle sont présentés et comparés à ceux obtenus par simulation.

Communications associées

- C. Bastard, J-P. Remeniéras, L. Sandrin, Simulation of shear waves propagation in heterogeneous media using a pseudo-spectral time domain method. *Sixth International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity*, Santa Fe, New Mexico, USA, 2007.
- C. Bastard, J-P. Remeniéras, S. Callé, L. Sandrin. Simulation of shear wave propagation in a soft medium using a pseudospectral time domain method. *J. Acoust. Soc. Am.*, 126(4):2108-2116, 2009.

Sommaire du chapitre

2.1	Introduction	33
2.2	Modèle complet	34
2.2.1	Conditions d'axisymétrie	34
2.2.2	Modèle numérique	35
2.2.3	Comparaison avec un modèle analytique	37
2.2.4	Application aux milieux hétérogènes	39
2.3	Cas des tissus mous	39
2.3.1	Séparation des sources	39
2.3.2	Equation d'ondes	42
2.3.3	Terme de couplage	42
2.3.4	Validation théorique	43
2.3.5	Tissus hétérogènes	44
2.4	Comparaison avec des données expérimentales	46
2.4.1	Dispositif expérimental	46
2.4.2	Déplacements expérimentaux	46
2.5	Discussion et conclusion	47
2.5.1	Discussion	47
2.5.1.1	Condition de source	47
2.5.1.2	Influence de la viscosité	47
2.5.1.3	Hétérogénéités	48
2.5.2	Conclusion	48

2.1 Introduction

Les développements actuels en élastographie concernent tout particulièrement la caractérisation des propriétés viscoélastiques des tissus hétérogènes. En effet, de nombreuses pathologies, telles que les cancers, sont caractérisées par la présence de structures hétérogènes (nodules, tumeurs) dont il a été montré que l'élasticité diffère de celle des tissus sains environnants. Par le passé, plusieurs modèles de propagation d'ondes élastiques, basés sur des méthodes analytiques, ont été appliqués à l'étude des milieux homogènes (Sandrin *et al.*^[1], Bercoff *et al.*^[2]). Cependant, ces méthodes analytiques ne sont pas adaptées à la simulation de la propagation d'ondes élastiques dans des milieux hétérogènes, tels qu'un certain nombre de tissus vivants.

Par ailleurs, l'émergence de plusieurs techniques d'élastographie quantitative (Elastographie impulsionnelle, ARFI, SSI, MRE), basées sur des modalités différentes, impose la vigilance quant à la cohérence des résultats fournis par ces différents dispositifs. Les paramètres viscoélastiques des tissus, mesurés par diverses techniques d'élastographie, devraient être en accord indépendamment des méthodes de traitement du signal ou des algorithmes de reconstruction utilisés. Il y a donc un intérêt considérable à pouvoir modéliser la propagation des ondes de cisaillement dans les tissus humains afin de pouvoir valider les algorithmes de reconstruction et s'assurer que les traitements appliqués aux données n'apportent pas de biais sur la valeur mesurée.

Dans les tissus mous, deux ondes élastiques (une onde de compression et une onde de cisaillement) sont observées, leurs vitesses étant respectivement de l'ordre de 1500 m/s et de 1.5 m/s. Plusieurs techniques, dont la modélisation par éléments finis et la modélisation par différences finies (Finite Difference Time Domain, FDTD) ont été étudiées lors de précédentes études pour simuler la propagation des ondes de cisaillement. Palmeri *et al.*^[3] ont par exemple utilisé un modèle par éléments finis pour étudier les déplacements générés par une force de radiation acoustique. Cependant, ces méthodes s'avèrent coûteuses en temps de calcul car elles nécessitent un maillage assez fin du milieu.

Le but du travail rapporté dans ce chapitre était donc de développer un outil numérique approprié à la modélisation des déplacements générés dans les tissus par un vibreur externe. La géométrie de la source et le profil temporel de l'excitation utilisée ont été pris en compte et une méthode pseudo-spectrale (Pseudospectral Time Domain, PSTD) a été adoptée pour résoudre l'équation de propagation d'ondes. La méthode PSTD choisie pour réaliser cette simulation a l'avantage de ne nécessiter que deux noeuds par longueur d'onde (Liu^[4]) contre au moins une dizaine pour les méthodes par différences finies du second ordre. Les méthodes PSTD ont d'abord été introduites par Kreiss et Olinger^[5] et utilisées dans le domaine de l'électromagnétisme en alternative aux méthodes FDTD. Leur principe est de projeter les équations de propagation d'onde dans le domaine de Fourier afin de calculer les dérivées spatiales de manière analytique. La FFT (Fast Fourier Transform) et l'IFFT (Inverse Fast Fourier Transform) sont utilisées pour passer du domaine spatial au domaine spectral. Comme pour les méthodes par éléments finis et différences finies, l'incrément temporel du modèle PSTD est lié à la vitesse de l'onde la plus rapide.

Plusieurs méthodes PSTD ont été développées en vue de simuler la propagation des ondes élastiques dans un milieu hétérogène et ont été principalement appliquées aux ondes ultrasonores (Bou Matar *et al.*^[6], Filoux *et al.*^[7]). Au sein du laboratoire d'ultrasons de l'université de Tours (UMRS Inserm U930, CNRS ERL3106, Université de Tours), Callé *et al.*^[8] ont implémenté ce type d'approche pour étudier les déplacements créés par force de radiation ultrasonore. L'implémentation proposée était cependant limitée au cas bidimensionnel et ne permettait pas une validation par comparaison avec des données tridimensionnelles.

Dans ce chapitre, nous présentons également une technique permettant de séparer les contributions de compression et de cisaillement de la source. Ainsi, la propagation de l'onde de cisaillement peut être simulée indépendamment de celle de l'onde de compression, ce qui simplifie l'équation d'onde et permet d'étudier les déplacements dus au cisaillement sans prendre en compte les effets

2.2. Modèle complet

de la compression. De plus, la séparation des sources de compression et de cisaillement permet de réduire le temps de calcul lié à la très grande disparité entre les vitesses des ondes de compression et de cisaillement.

La première partie de ce chapitre présente une comparaison entre les résultats fournis par un modèle numérique complet et un modèle analytique dans le cas d'une source ponctuelle. La deuxième partie traite du cas des tissus mous et introduit une technique permettant de séparer les composantes de compression et de cisaillement de la source. Enfin, dans la dernière partie, des résultats expérimentaux sont comparés avec les déplacements simulés.

Table 2.1 – Liste des symboles

λ	Premier coefficient de Lamé
μ	Module de cisaillement
η_s	Viscosité de cisaillement
η_v	Viscosité volumique
η_p	Deuxième coefficient de viscosité, $\eta_p = \eta_v - \frac{2}{3}\eta_s$
c_s	Célérité de l'onde de cisaillement, $c_s = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}}$
c_p	Célérité de l'onde de compression, $c_p = \sqrt{\frac{\lambda+2\mu}{\rho}}$
ρ	Masse volumique
\vec{u}	Vecteur déplacement
\vec{v}	Vecteur vitesse
$\bar{\bar{T}}$	Tenseur des contraintes
$\bar{\bar{\tau}}$	Tenseur des contraintes visqueuses
$\bar{\bar{\epsilon}}$	Tenseur des déformations
$\bar{\bar{1}}$	Tenseur identité
ϕ_f	Potentiel de force de Helmholtz
$\vec{\psi}_f$	Vecteur potentiel de force de Helmholtz
ϕ_u	Potentiel de déplacement de Helmholtz
$\vec{\psi}_u$	Vecteur potentiel de déplacement de Helmholtz
$\bar{\bar{S}}'$	Tenseur des taux de déformation
$\vec{\nabla}$	Opérateur Nabla
tr	Trace

2.2 Modèle complet

2.2.1 Conditions d'axisymétrie

Le code développé est basé sur l'hypothèse d'axisymétrie : on suppose que le milieu étudié est symétrique de révolution autour de l'axe z et que la condition de source et les conditions aux limites sont aussi de révolution autour de cet axe. Le choix de l'axisymétrie permet donc de simuler la propagation des ondes dans un milieu tridimensionnel même si le code associé est à proprement parler un code bidimensionnel et de conserver un temps de calcul acceptable.

En raison de l'axisymétrie du milieu, toutes les équations sont écrites dans un repère cylindrique (e_r, e_θ, e_z) présentant une symétrie axiale autour de e_z .

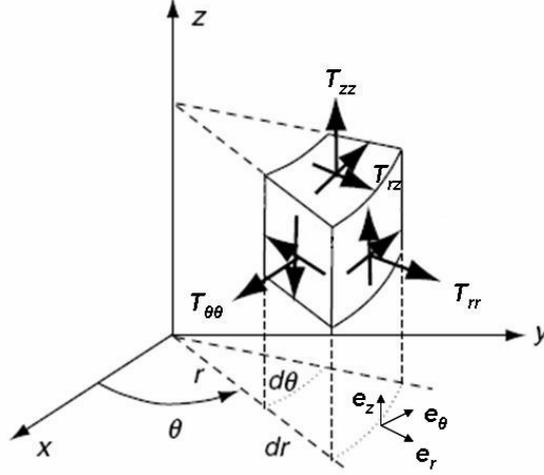


Figure 2.1 – Repère axisymétrique

L'axisymétrie impose les conditions suivantes pour les contraintes :

$$\left. \begin{aligned} T_{rr}(r) &= T_{rr}(-r) \\ T_{zz}(r) &= T_{zz}(-r) \\ T_{\theta\theta}(r) &= T_{\theta\theta}(-r) \\ T_{rz}(r) &= -T_{rz}(-r) \end{aligned} \right\} \text{ donc } T_{rz}(0) = 0 \quad (2.1)$$

De même pour les vitesses :

$$\left. \begin{aligned} V_z(r) &= V_z(-r) \\ V_r(r) &= -V_r(-r) \end{aligned} \right\} \text{ donc } V_r(0) = 0 \quad (2.2)$$

De plus,

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \theta} &= 0 \\ V_\theta &= 0 \\ T_{\theta z} &= 0 \end{aligned} \right. \quad (2.3)$$

2.2.2 Modèle numérique

La propagation des ondes élastiques dans un milieu viscoélastique, linéaire et isotrope est décrite par l'équation suivante :

$$\rho \frac{\partial \vec{v}}{\partial t} = \vec{\nabla} \cdot (\bar{\bar{T}} + \bar{\bar{\tau}}) + \vec{f}, \quad (2.4)$$

ρ , \vec{v} , $\bar{\bar{T}}$, $\bar{\bar{\tau}}$ et \vec{f} sont respectivement la masse volumique, la vitesse, le tenseur des contraintes, le tenseur des contraintes visqueuses et la force appliquée au milieu.

2.2. Modèle complet

Le modèle a été considéré axisymétrique et toutes les dérivées en fonction de θ sont alors nulles. Les contraintes sont obtenues à partir des déformations en utilisant la loi de Hooke,

$$\bar{\bar{T}} = \lambda tr(\bar{\bar{\epsilon}})\bar{\bar{1}} + 2\mu\bar{\bar{\epsilon}} \quad (2.5)$$

où tr désigne la trace et $\bar{\bar{1}}$ le tenseur identité.

Le tenseur des déformations $\bar{\bar{\epsilon}} = \frac{1}{2}(\vec{\nabla}\vec{u} + (\vec{\nabla}\vec{u})^T)$ est exprimé en coordonnées cylindriques comme

$$\bar{\bar{\epsilon}} = \begin{pmatrix} \frac{\partial u_r}{\partial r} & 0 & \frac{1}{2}(\frac{\partial u_r}{\partial z} + \frac{\partial u_z}{\partial r}) \\ 0 & \frac{u_r}{r} & 0 \\ \frac{1}{2}(\frac{\partial u_r}{\partial z} + \frac{\partial u_z}{\partial r}) & 0 & \frac{\partial u_z}{\partial z} \end{pmatrix}. \quad (2.6)$$

En combinant les équations (2.5) et (2.6) et en prenant la dérivée temporelle, on obtient

$$\begin{cases} \frac{\partial T_{rr}}{\partial t} = (\lambda + 2\mu)\frac{\partial v_r}{\partial r} + \lambda(\frac{v_r}{r} + \frac{\partial v_z}{\partial z}) \\ \frac{\partial T_{zz}}{\partial t} = (\lambda + 2\mu)\frac{\partial v_z}{\partial z} + \lambda(\frac{v_r}{r} + \frac{\partial v_r}{\partial r}) \\ \frac{\partial T_{\theta\theta}}{\partial t} = (\lambda + 2\mu)\frac{v_r}{r} + \lambda(\frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{\partial v_z}{\partial z}) \\ \frac{\partial T_{rz}}{\partial t} = \mu(\frac{\partial v_r}{\partial z} + \frac{\partial v_z}{\partial r}) \end{cases}. \quad (2.7)$$

La prise en compte de la viscosité requiert le choix d'un modèle rhéologique approprié. Comme lors d'études précédentes (Bercoff *et al.*^[2], Chen *et al.*^[9]), nous avons choisi d'utiliser le modèle de Voigt. Le tenseur des contraintes visqueuses s'exprime alors comme :

$$\bar{\bar{\tau}} = \eta_p tr(\bar{\bar{S}}')\bar{\bar{1}} + 2\eta_s\bar{\bar{S}}', \quad (2.8)$$

où η_p , η_s , $\bar{\bar{1}}$ et $\bar{\bar{S}}'$ sont respectivement le deuxième coefficient de viscosité, la viscosité de cisaillement, le tenseur identité et le tenseur des taux de déformation.

Le deuxième coefficient de viscosité a été calculé à partir de la viscosité de cisaillement η_s et de la viscosité volumique η_v en utilisant la relation :

$$\eta_p = \eta_v - \frac{2}{3}\eta_s. \quad (2.9)$$

En exprimant $\bar{\bar{S}}' = \frac{1}{2}(\vec{\nabla}\vec{v} + (\vec{\nabla}\vec{v})^T)$ en coordonnées cylindriques dans l'équation (2.8), on obtient

$$\begin{cases} \tau_{rr} = (\eta_p + 2\eta_s)\frac{\partial v_r}{\partial r} + \eta_p(\frac{v_r}{r} + \frac{\partial v_z}{\partial z}) \\ \tau_{zz} = (\eta_p + 2\eta_s)\frac{\partial v_z}{\partial z} + \eta_p(\frac{v_r}{r} + \frac{\partial v_r}{\partial r}) \\ \tau_{\theta\theta} = (\eta_p + 2\eta_s)\frac{v_r}{r} + \eta_p(\frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{\partial v_z}{\partial z}) \\ \tau_{rz} = \eta_s(\frac{\partial v_r}{\partial z} + \frac{\partial v_z}{\partial r}) \end{cases}. \quad (2.10)$$

En prenant en compte les conditions d'axisymétrie, la divergence du tenseur $\bar{\bar{M}} = \bar{\bar{T}} + \bar{\bar{\tau}}$ dans le référentiel (e_r, e_θ, e_z) s'écrit

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{M} = \begin{pmatrix} \frac{\partial M_{rr}}{\partial r} + \frac{1}{r}(M_{rr} - M_{\theta\theta}) + \frac{\partial M_{rz}}{\partial z} \\ 0 \\ \frac{\partial M_{rz}}{\partial r} + \frac{1}{r}M_{rz} + \frac{\partial M_{zz}}{\partial z} \end{pmatrix}. \quad (2.11)$$

Le système à résoudre pour calculer la vitesse est donc

$$\begin{cases} \frac{\partial v_r}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rr}}{\partial r} + \frac{\partial M_{rz}}{\partial z} + \frac{M_{rr} - M_{\theta\theta}}{r} \right) + \frac{f_r}{\rho}, \\ \frac{\partial v_z}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rz}}{\partial r} + \frac{\partial M_{zz}}{\partial z} + \frac{M_{rz}}{r} \right) + \frac{f_z}{\rho} \end{cases}, \quad (2.12)$$

où $\vec{f} = f_r \vec{e}_r + f_z \vec{e}_z$.

L'implémentation numérique du modèle est basée sur la discrétisation des équations (2.7), (2.10) et (2.12). Les dérivées spatiales ont été calculées dans le domaine de Fourier. Des couches absorbantes (Perfectly Matched Layers, PML) (Berenger^[10]) ont été utilisées pour éviter les réflexions sur les bords de la grille numérique ainsi que les effets de repliement dus à l'usage des FFT. L'évolution temporelle du modèle a été calculée en utilisant une méthode d'Adams-Bashforth d'ordre 4 (Ghrist *et al.*^[11]). L'implémentation du code de propagation et l'introduction des PML sont détaillées plus précisément dans l'annexe A.

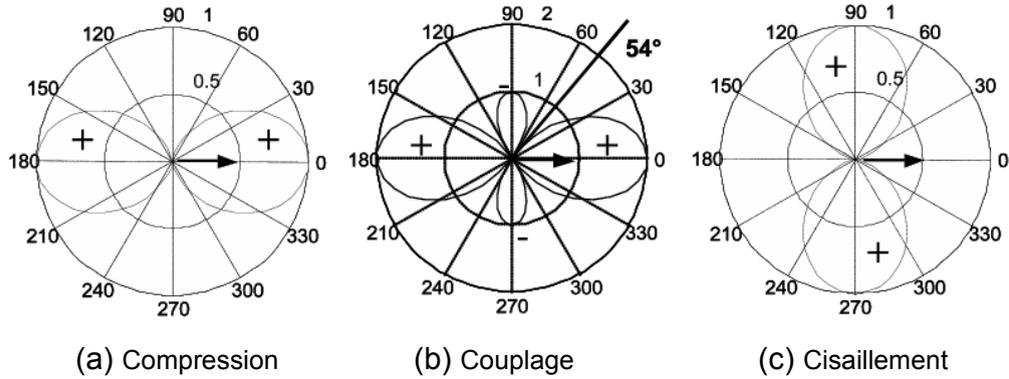


Figure 2.2 – Directivité angulaire de la composante suivant z des déplacements pour une source ponctuelle appliquée dans la direction \vec{e}_z ($\varphi = 0^\circ$) dans le plan $\theta = 0^\circ$ en fonction de z et r.

2.2.3 Comparaison avec un modèle analytique

Afin de valider le modèle numérique proposé, ses résultats ont été comparés avec les déplacements obtenus grâce à un modèle analytique basé sur les fonctions de Green élastodynamiques dont l'expression a été donnée par Aki et Richards^[12] et qui ont été utilisées par Sandrin *et al.*^[1] et Callé *et al.*^[13]. Bercoff *et al.*^[2] ont quant à eux adapté l'expression de ces fonctions au cas viscoélastique.

Dans ce modèle analytique, les déplacements d'un milieu infini, homogène et isotrope sont divisés en trois termes : un terme de compression, un terme de cisaillement et un terme de couplage.

Le terme de couplage, étudié en détails par Sandrin *et al.*^[1], contient à la fois des composantes de cisaillement et de compression. Cependant, alors que les termes de compression et de cisaillement s'atténuent de manière classique en r^{-1} , le comportement du terme de couplage est plus complexe.

2.2. Modèle complet

Son atténuation est effectivement en r^{-1} en zone de champ très proche où $r < \frac{3}{4}\lambda_s$ mais il s'atténue en r^{-2} pour $r > \frac{3}{4}\lambda_s$ où λ_s est la longueur d'onde de cisaillement. Comme r^{-1} est dominant par rapport à r^{-2} quand $r \rightarrow \infty$, les termes de compression et de cisaillement sont appelés termes de champ lointain. Comme r^{-2} est prépondérant par rapport à r^{-1} quand $r \rightarrow 0$, le terme de couplage est appelé terme de champ proche.

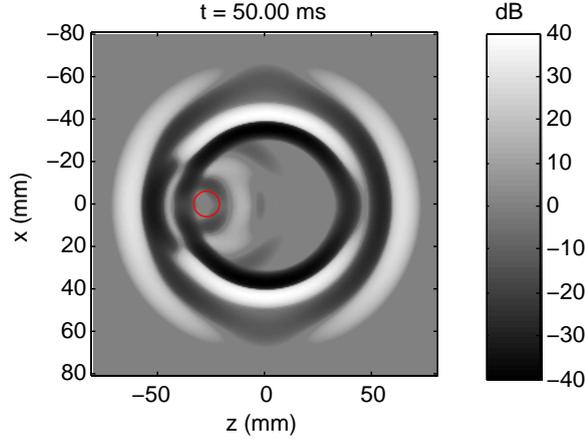


Figure 2.3 – Composante du déplacement suivant l'axe z , calculée à l'instant $t = 50$ ms dans un milieu purement élastique ($c_s = 1$ m/s et $c_p = 1.5$ m/s) contenant une inclusion dure ($c_s = 1.41$ m/s) représentée par un disque rouge. La source est une force appliquée en $O(0,0)$ dans la direction z .

Le champ de radiation de la composante suivant z de ces trois termes pour une force appliquée dans la direction \vec{e}_z est représenté sur la figure 2.2. La directivité du terme de compression est fonction de $\cos^2\theta$, comme montré sur la figure 2.2a, alors que celle du terme de cisaillement est fonction de $\sin^2\theta$ (Fig.2.2c). L'amplitude du terme de couplage est fonction de $(3\cos^2\theta - 1)$ et s'annule pour $\theta = 54^\circ$ (Fig.2.2b). La figure 2.3¹ est la simulation de la réponse d'un milieu à une source de force ponctuelle située en $O(0,0)$ appliquée dans la direction \vec{e}_z . La force appliquée consiste en une période de sinus apodisé de fréquence centrale égale à 50 Hz. Cette figure montre la propagation des ondes de compression et de cisaillement dans un milieu hétérogène élastique. Afin d'observer à la fois les ondes de compression et de cisaillement, leurs célérités ont été choisies très proches l'une de l'autre ($c_s = 1$ m/s et $c_p = 1.5$ m/s), ce qui n'est pas réaliste pour les milieux biologiques. Comme attendu, l'amplitude de l'onde de cisaillement est maximale dans la direction perpendiculaire à celle de l'excitation et l'amplitude de l'onde de compression est la plus élevée dans la direction de l'excitation.

La figure 2.4a représente l'amplitude des déplacements en fonction de la profondeur sur l'axe z à l'instant $t = 40$ ms. Dans ce cas le milieu est homogène viscoélastique ($\eta_s = 0.5$ Pa.s et $\eta_p = 0.0$ Pa.s). L'excitation est la même que celle utilisée dans la figure 2.3. Les résultats des simulations analytique et numérique sont en très bon accord. A l'instant $t = 40$ ms, les deux ondes se superposent. L'onde la plus rapide, c'est à dire l'onde de compression, est clairement apparente à la profondeur $z = \pm 60$ mm. La deuxième onde est due au terme de champ proche. En effet, comme la source est ponctuelle le déplacement dû au cisaillement est nul sur l'axe z . L'amplitude du déplacement en fonction du temps au point A ($r = 0$ mm, $z = 40$ mm) et les déplacements

1. Les déplacements s'atténuent fortement avec la profondeur. Afin de faciliter la visualisation, un affichage en logarithme signé a été utilisé dans ce chapitre. Pour une matrice A , l'affichage de A entre $[-Amp, Amp]$ dB est obtenu en utilisant la formule $A_{dB} = \text{sign}(A) \cdot [Amp + 20 \cdot \log(\max(\text{abs}(A), 10^{-\frac{Amp}{20}}))]$

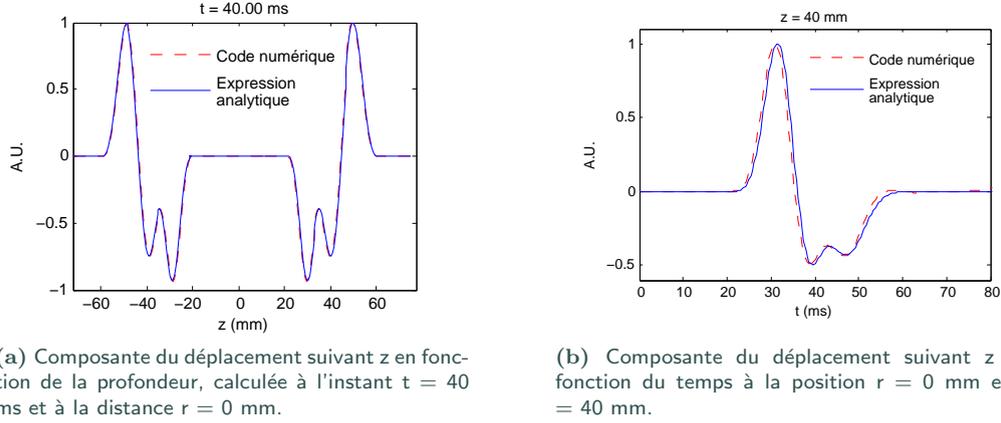


Figure 2.4 – Composante suivant z du déplacement dans un milieu viscoélastique homogène de caractéristiques $c_s = 1$ m/s, $c_p = 1.5$ m/s, $\eta_s = 0.5$ Pa.s et $\eta_p = 0$ Pa.s. La source ponctuelle de force était située en $O(0,0)$ et elle consistait en une période de sinus apodisé de fréquence centrale égale à 50 Hz.

analytiques sont superposés sur la figure 2.4b, montrant à la fois le terme de champ proche et le terme de compression.

Sur la figure 2.4, les déplacements ont été normalisés par rapport à leur maximum spatio-temporel.

2.2.4 Application aux milieux hétérogènes

Le milieu représenté sur la figure 2.3 est hétérogène et contient une inclusion sphérique (représentée par le cercle rouge) centrée à la profondeur $z = -30$ mm. Le module de cisailment est plus élevé dans cette inclusion que dans le reste du milieu ($c_s = 1$ m/s dans le milieu et $c_s = 1.41$ m/s dans l'inclusion). La propagation de l'onde de compression n'a pas été perturbée par l'inclusion car il n'y a pas de changement de célérité de compression alors que l'onde de cisailment est accélérée dans l'inclusion et réfléchi sur ses bords.

2.3 Cas des tissus mous

2.3.1 Séparation des sources

Dans la section précédente, un modèle permettant de simuler à la fois la propagation des ondes de compression et de cisailment a été décrit. Dans cette section, nous présentons une méthode utilisée pour séparer les sources de cisailment et de compression. Comme l'incrément temporel utilisé lors des simulations est lié à la vitesse de l'onde la plus rapide, c'est à dire l'onde de compression, la séparation des sources permet d'augmenter l'incrément temporel et donc de diminuer le temps de calcul nécessaire à la simulation de la propagation des ondes de cisailment. La méthode utilisée pour réaliser cette séparation a été introduite par Aki et Richards^[12]. Elle consiste à exprimer les déplacements du milieu et les forces exercées sur le milieu à l'aide des potentiels de Helmholtz :

$$\vec{f} = \vec{\nabla}\phi_f + \vec{\nabla} \times \vec{\psi}_f \quad \vec{u} = \vec{\nabla}\phi_u + \vec{\nabla} \times \vec{\psi}_u \quad (2.13)$$

où ϕ_f et $\vec{\psi}_f$ sont les potentiels de Helmholtz concernant la force, et ϕ_u et $\vec{\psi}_u$ les potentiels de

2.3. Cas des tissus mous

Helmoltz de déplacement.

Les déplacements sont divisés en deux termes, $\vec{u}_c = \vec{\nabla}\phi_u$ qui est irrotationnel ($\vec{\nabla} \times \vec{u}_c = \vec{0}$) et lié à l'onde de compression, et $\vec{u}_s = \vec{\nabla} \times \vec{\psi}_u$ qui est solénoïdal ($\vec{\nabla} \cdot \vec{u}_s = 0$) et relié à l'onde de cisaillement.

La source est également séparée en une source de compression ($\vec{f}_c = \vec{\nabla}\phi_f$) et une source de cisaillement ($\vec{f}_s = \vec{\nabla} \times \vec{\psi}_f$).

L'équation de Navier est alors réécrite comme suit :

$$\rho \frac{\partial^2(\vec{u}_c + \vec{u}_s)}{\partial t^2} = (\bar{\lambda} + 2\bar{\mu})\vec{\nabla}\vec{\nabla} \cdot (\vec{u}_c) - \bar{\mu}\vec{\nabla} \times \vec{\nabla} \times \vec{u}_s + \vec{f}_c + \vec{f}_s. \quad (2.14)$$

En découplant l'équation précédente, on obtient le système :

$$\begin{cases} \rho \frac{\partial^2 \vec{u}_c}{\partial t^2} = (\bar{\lambda} + 2\bar{\mu})\vec{\nabla}(\vec{\nabla} \cdot \vec{u}_c) + \vec{f}_c \\ \rho \frac{\partial^2 \vec{u}_s}{\partial t^2} = -\bar{\mu}\vec{\nabla} \times \vec{\nabla} \times \vec{u}_s + \vec{f}_s. \end{cases} \quad (2.15)$$

où $\bar{\lambda} = \lambda + \eta_p \frac{\partial}{\partial t}$ et $\bar{\mu} = \mu + \eta_s \frac{\partial}{\partial t}$.

Il est intéressant de noter que, en raison des propriétés irrotationnelles de \vec{u}_c et des propriétés solénoïdales de \vec{u}_s , les deux équations du système précédent correspondent à :

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \vec{u}_i}{\partial t^2} &= v_i^2 \Delta \vec{u}_i + \vec{f}_i / \rho \quad \text{avec } i = c, s, \\ v_s^2 &= \frac{\bar{\mu}}{\rho} \quad \text{et} \quad v_p^2 = \frac{\bar{\lambda} + 2\bar{\mu}}{\rho}. \end{aligned} \quad (2.16)$$

Cette équation décrit la propagation d'une onde à la vitesse v_i en réponse à une force \vec{f}_i . La différence entre la propagation d'une onde de compression et celle d'une onde de cisaillement est donc liée à la vitesse de l'onde mais principalement à la distribution spatiale de la source de force \vec{f}_i .

Pour une source donnée, il est alors nécessaire de déterminer quelle partie engendre du cisaillement et quelle partie est à l'origine de la compression. Pour cela, les parties solénoïdale et irrotationnelle de la source sont calculées.

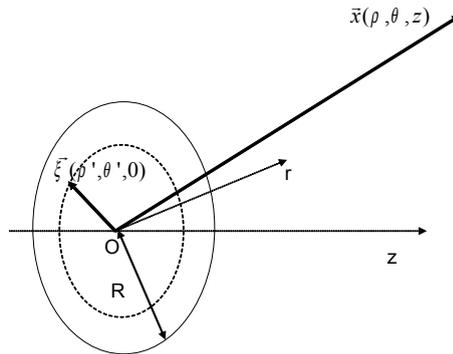


Figure 2.5 – Système de coordonnées cylindriques utilisé pour résoudre l'équation de Poisson. Les sources sont situées en $\vec{\xi}$ et les points d'observation sont situés en \vec{x} .

Si \vec{W} est tel que $\phi_f = \vec{\nabla} \cdot \vec{W}$ et $\vec{\psi}_f = -\vec{\nabla} \times \vec{W}$, alors en utilisant (2.13), \vec{W} est solution de l'équation de Poisson :

$$\vec{\nabla}^2 \vec{W} = \vec{f}. \quad (2.17)$$

Pour une force centrée à l'origine et donnée par $\vec{f}(\vec{x}, t) = F_0(t)\delta(\vec{x})\vec{e}_z$, la solution générale de l'équation est :

$$\vec{W}(\vec{x}, t) = -\frac{1}{4\pi} \iiint_V \frac{\vec{f}(\vec{\xi}, t) dV(\xi)}{|\vec{x} - \vec{\xi}|}. \quad (2.18)$$

Dans le cas d'une source ponctuelle, l'équation (2.18) devient :

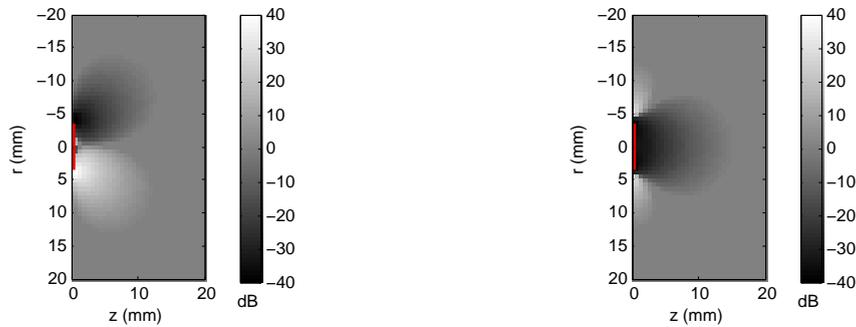
$$\vec{W}(\vec{x}, t) = -\frac{F_0(t)}{4\pi |\vec{x} - \vec{\xi}|} \vec{e}_z \quad (2.19)$$

et dans le cas d'une source circulaire (Fig. 2.5), la solution de l'équation (2.17) est :

$$\vec{W}(\vec{x}, t) = -\frac{1}{4\pi} \int_0^{2\pi} \int_0^R \frac{\vec{f}(\vec{\xi}, t) \rho' d\rho' d\theta'}{\sqrt{\rho'^2 + \rho^2 - 2\rho\rho' \cos(\theta - \theta')} + z^2}. \quad (2.20)$$

\vec{f}_s s'exprime en fonction de \vec{W} tel que $\vec{f}_s = -\vec{\nabla} \times (\vec{\nabla} \times \vec{W})$ et seule la composante suivant z de \vec{W} est non nulle. Alors, en coordonnées cylindriques, et en prenant en compte l'axisymétrie,

$$\vec{f}_s = \begin{cases} -\frac{\partial^2 W_z}{\partial r \partial z} \\ 0 \\ \frac{1}{r} \left(\frac{\partial W_z}{\partial r} + r \frac{\partial^2 W_z}{\partial r^2} \right) \end{cases}. \quad (2.21)$$



(a) Composante suivant r de la force $F_s(r,z)$.

(b) Composante suivant z de la force $F_s(r,z)$.

Figure 2.6 – Force de cisaillement dans un milieu homogène. La source est un piston de 9 mm de diamètre représenté par la ligne rouge.

Les figures 2.6a et 2.6b représentent respectivement les composantes suivant r et suivant z de la force de cisaillement pour une source de 9 mm de diamètre. L'onde de cisaillement est générée sur les bords de la source représentée par la ligne rouge.

2.3.2 Equation d'ondes

Dans un milieu viscoélastique isotrope,

$$\rho \frac{\partial^2 \vec{u}_s}{\partial t^2} = -\bar{\mu} \vec{\nabla} \times \vec{\nabla} \times \vec{u}_s + \vec{f}_s \quad (2.22)$$

avec $\bar{\mu} = \mu + \eta_s \left(\frac{\partial}{\partial t} \right)$ où μ et η_s sont respectivement le module de cisaillement et la viscosité de cisaillement.

Si T_{rz}^s et τ_{rz}^s sont définis comme :

$$\begin{aligned} \frac{\partial T_{rz}^s}{\partial t} &= \mu \left(\frac{\partial v_z^s}{\partial r} - \frac{\partial v_r^s}{\partial z} \right) \\ \text{et} \quad \tau_{rz}^s &= \eta_s \left(\frac{\partial v_z^s}{\partial r} - \frac{\partial v_r^s}{\partial z} \right) \end{aligned} \quad (2.23)$$

en coordonnées cylindriques et en prenant en compte l'axisymétrie,

$$-\bar{\mu} \vec{\nabla} \times (\vec{\nabla} \times \vec{u}_s) = \begin{cases} -\frac{\partial(T_{rz}^s + \tau_{rz}^s)}{\partial z} \\ 0 \\ \frac{(T_{rz}^s + \tau_{rz}^s)}{r} + \frac{\partial(T_{rz}^s + \tau_{rz}^s)}{\partial r} \end{cases} . \quad (2.24)$$

Le système à résoudre devient donc :

$$\begin{cases} \frac{\partial v_r^s}{\partial t} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial(T_{rz}^s + \tau_{rz}^s)}{\partial z} - \frac{1}{\rho} \frac{\partial^2 W_z}{\partial r \partial z} \\ \frac{\partial v_z^s}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{(T_{rz}^s + \tau_{rz}^s)}{r} + \frac{\partial(T_{rz}^s + \tau_{rz}^s)}{\partial r} \right) \\ \quad + \frac{1}{\rho} \left(\frac{1}{r} \frac{\partial W_z}{\partial r} + \frac{\partial^2 W_z}{\partial r^2} \right) \\ \frac{\partial T_{rz}^s}{\partial t} = \mu \left(\frac{\partial v_z^s}{\partial r} - \frac{\partial v_r^s}{\partial z} \right) \\ \tau_{rz}^s = \eta_s \left(\frac{\partial v_z^s}{\partial r} - \frac{\partial v_r^s}{\partial z} \right) \end{cases} . \quad (2.25)$$

La même méthode peut être appliquée à l'onde de compression.

2.3.3 Terme de couplage

Il est important de comprendre ce que devient le terme de couplage lorsque les contributions de compression et de cisaillement sont séparées. Le terme de couplage ne doit pas être confondu avec un terme d'interférence entre le cisaillement et la compression, il est en fait composé d'une partie irrotationnelle et d'une partie solénoïdale. Nous avons dit précédemment que le déplacement pouvait s'exprimer sous la forme $\vec{u} = \vec{\nabla} \phi_u + \vec{\nabla} \times \vec{\psi}_u$.

Pour calculer ce déplacement, Aki et Richards^[12] ont calculé que :

$$\begin{aligned} \vec{\nabla} \Phi_u = & -\frac{1}{4\pi\rho} \frac{3\gamma_i \gamma_j - \delta_{ij}}{r^3} \int_0^{\frac{|r|}{c_p}} \tau F_0(t - \tau) d\tau \\ & + \frac{1}{4\pi\rho c_p^2} \frac{\gamma_i \gamma_j}{|r|} F_0\left(t - \frac{|r|}{c_p}\right) \end{aligned} \quad (2.26)$$

et

$$\vec{\nabla} \times \vec{\Psi}_u = \frac{1}{4\pi\rho} \frac{3\gamma_i\gamma_j - \delta_{ij}}{r^3} \int_0^{\frac{|r|}{c_s}} \tau F_0(t - \tau) d\tau - \frac{1}{4\pi\rho c_s^2} \frac{\gamma_i\gamma_j - \delta_{ij}}{|r|} F_0\left(t - \frac{|r|}{c_s}\right) \quad (2.27)$$

où $i, j = x, y, z$, $\gamma_i = \frac{\partial r}{\partial i}$ est le cosinus directeur et $F_0(t)$ est la force appliquée dans la direction z .

Afin d'introduire le terme de couplage, les deux termes intégraux des équations (2.26) et (2.27) ont été combinés. La séparation des sources en contribution de compression et de cisaillement ne supprime donc pas le terme de champ proche. Seule l'une des deux intégrales est préservée, soit la partie irrotationnelle, soit la partie solénoïdale.

Dans les milieux mous la célérité de l'onde de compression est un millier de fois plus élevée que celle de l'onde de cisaillement, ce qui conduit à $|r|/c_p \rightarrow 0$. Dans ce cas, la partie irrotationnelle du terme de couplage est nulle. En raison de la vitesse de l'onde de compression, la partie du déplacement due à cette onde peut être ignorée. La propagation d'une onde élastique dans un milieu mou est alors entièrement décrite par l'équation (2.27).

Cependant, on peut remarquer que le terme de couplage donne naissance à un déplacement à partir de l'instant $t = 0$ s bien que l'onde de cisaillement n'ait pas encore traversé le milieu, ce qui peut apparaître physiquement surprenant. La présence de ces déplacements avant l'arrivée de l'onde de cisaillement est clairement apparente sur la figure 2.7. Leur directivité est en accord avec le diagramme de rayonnement donné par les fonctions de Green (Fig. 2.2b). Ce déplacement initial est dû au fait que le milieu a déjà été perturbé par le passage de l'onde de compression.

2.3.4 Validation théorique

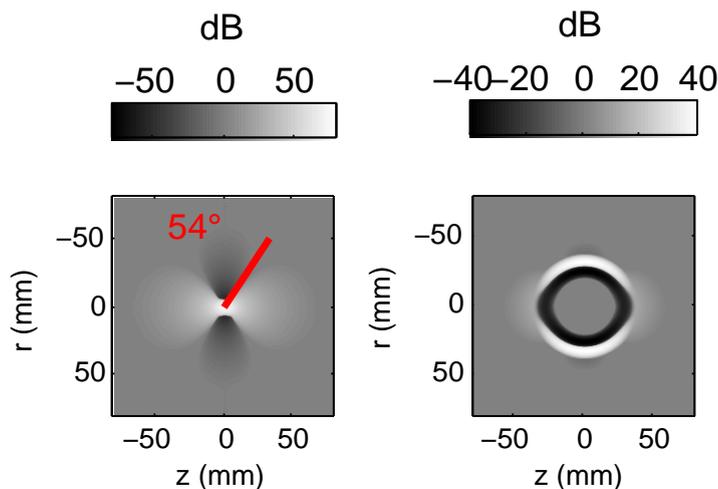
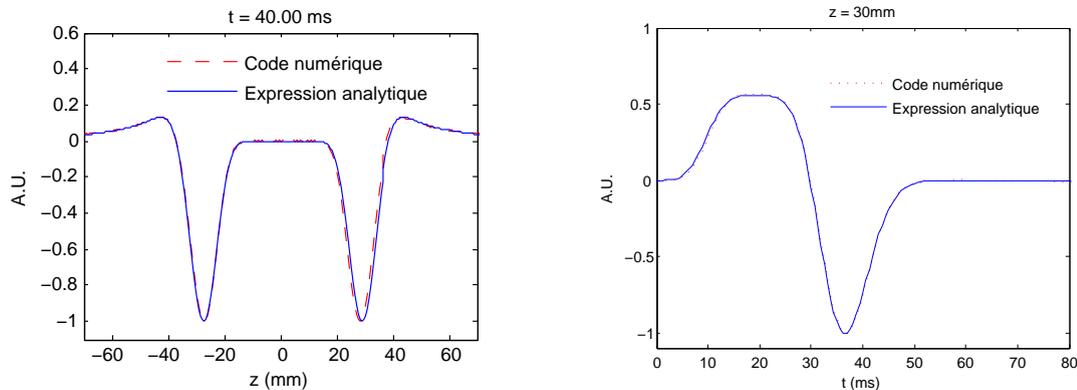


Figure 2.7 – Composante suivant z du déplacement calculé au temps $t = 10$ ms (a) et $t = 40$ ms (b) dans un milieu purement élastique homogène avec $c_s = 1$ m/s. La source est une force appliquée en $O(0,0)$ dans la direction z .

La figure 2.7 représente la propagation d'une onde de cisaillement dans un milieu homogène où une force sinusoïdale de fréquence 50 Hz est appliquée par une source ponctuelle le long de la

2.3. Cas des tissus mous

direction z à la position $r = 0 \text{ mm}$. Les caractéristiques du milieu sont $c_s = 1 \text{ m/s}$, $\eta_s = 0.5 \text{ Pa.s}$ et $\eta_p = 0 \text{ Pa.s}$. La dépendance en $(3\cos^2\theta - 1)$ est clairement visible à l'instant $t = 10 \text{ ms}$ quand le terme de champ proche est prédominant et la dépendance en $\sin^2\theta$ est apparente à l'instant $t = 40 \text{ ms}$ quand l'onde de cisaillement se propage.



(a) Composante suivant z du déplacement lié au cisaillement en fonction de la profondeur. Le calcul est effectué à l'instant $t = 40 \text{ ms}$, pour $r = 0 \text{ mm}$.

(b) Composante suivant z du déplacement lié au cisaillement en fonction du temps pour $r = 0 \text{ mm}$ et $z = 30 \text{ mm}$.

Figure 2.8 – Composante suivant z du déplacement lié au cisaillement dans un milieu visco-élastique homogène ($c_s = 1 \text{ m/s}$, $\eta_s = 0.5 \text{ Pa.s}$ et $\eta_p = 0 \text{ Pa.s}$). La source de cisaillement est ponctuelle et est située en $O(0,0)$. Cette force est un sinus de fréquence centrale 50 Hz ; elle est appliquée dans la direction z .

La comparaison entre les déplacements calculés à l'aide des codes analytique et numérique est montrée sur la figure 2.8. La figure 2.8a montre les déplacements en fonction de la profondeur sur l'axe $r = 0 \text{ mm}$ à l'instant $t = 40 \text{ ms}$ et est superposée avec une bonne précision avec l'expression analytique. Sur la figure 2.8b, l'amplitude des déplacements à la position ($r = 0 \text{ mm}$, $z = 30 \text{ mm}$) est tracée en fonction du temps et est comparée avec le résultat analytique. Dans cette figure, la présence du plateau est caractéristique du terme de couplage. Ce déplacement peut être interprété comme une perturbation du milieu due au passage de l'onde de compression qui ne le laisse pas retourner dans son état originel. C'est seulement après le passage de l'onde de cisaillement que le milieu retrouve sa position initiale.

2.3.5 Tissus hétérogènes

Les figures 2.9 et 2.10 représentent la propagation d'une onde de cisaillement dans un milieu hétérogène contenant une inclusion sphérique indiquée par le cercle rouge. Dans la figure 2.9, la célérité de l'onde de cisaillement est plus élevée dans l'inclusion ($c_s = 3 \text{ m/s}$) que dans le milieu alentour ($c_s = 1 \text{ m/s}$). Dans la figure 2.10, la célérité de l'onde de cisaillement vaut 0.5 m/s dans l'inclusion contre 1 m/s dans le reste du milieu. Dans le premier cas, on peut observer que l'amplitude de l'onde de cisaillement décroît dans l'inclusion; dans le second cas, on voit que l'onde ralentit dans l'inclusion et qu'elle rebondit sur les bords de la sphère.

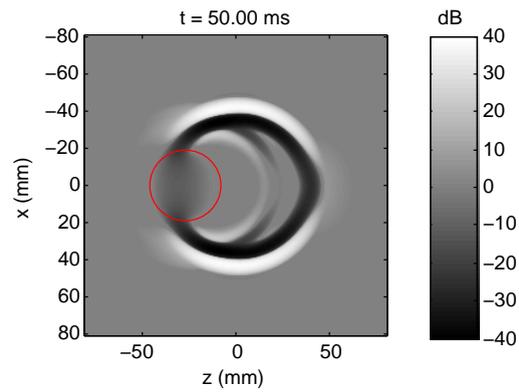


Figure 2.9 – Composante suivant z du déplacement calculé à l'instant $t = 50$ ms dans un milieu purement élastique ($c_s = 1$ m/s) contenant une inclusion dure ($c_s = 3$ m/s) représentée par le cercle rouge. La force est centrée en $O(0,0)$ et est appliquée dans la direction z

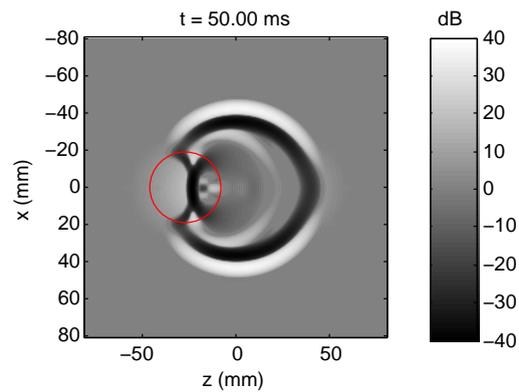


Figure 2.10 – Composante suivant z du déplacement calculé à l'instant $t = 50$ ms dans un milieu purement élastique ($c_s = 1$ m/s) contenant une inclusion molle ($c_s = 0.5$ m/s) représentée par le cercle rouge. La force est centrée en $O(0,0)$ et est appliquée dans la direction z

2.4 Comparaison avec des données expérimentales

2.4.1 Dispositif expérimental

Les mesures ont été réalisées sur des fantômes d'élasticité composés d'un mélange de copolymère (Styrène-Ethylène/Butylène-Styrène, SEBS) et d'huile minérale. Une poudre de silice de calibre allant de 35 à 70 μm a été utilisée pour jouer le rôle de diffuseurs acoustiques (Oudry *et al.*^[14]). Mesuré avec le Fibroscan[®]^[15], le module d'Young de ce fantôme valait 4.8 kPa.

Le dispositif électronique était composé d'une sonde contenant un vibreur basse-fréquence, d'un transducteur ultrasonore de fréquence centrale égale à 3.5 MHz, d'un système ultrasonore dédié et d'une unité de contrôle. La fréquence d'échantillonnage du système était de 50 MHz avec une résolution de 14 bits (Sandrin *et al.*^[16]).

Ici, nous avons utilisé l'élastographie impulsionnelle en mode transmission. Dans cette configuration, le transducteur ultrasonore et le piston sont placés en vis à vis de chaque côté du milieu à mesurer. Le piston est utilisé pour générer une vibration transitoire à une fréquence de 50 Hz avec une amplitude de 2 mm pic à pic et le transducteur ultrasonore est utilisé en mode émission/réception. Les lignes RF sont acquises avec une cadence de 6000 Hz. Les déplacements de l'axe du vibreur en fonction du temps sont connus car le système est asservi.

2.4.2 Déplacements expérimentaux

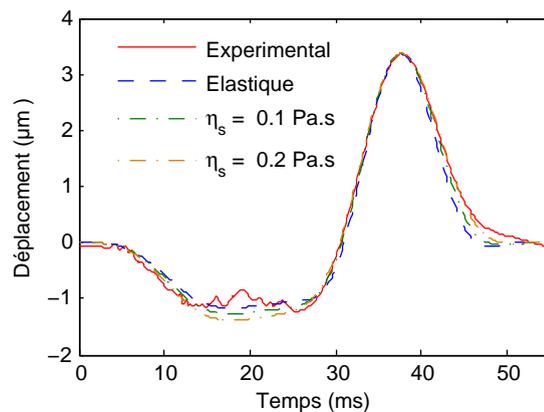


Figure 2.11 – Comparaison entre les déplacements mesurés à une profondeur de 26 mm dans un fantôme SEBS et le résultat des simulations pour une excitation transitoire de fréquence centrale 50 Hz. Les simulations ont été effectuées dans le cas d'un milieu purement élastique, dans le cas d'un milieu de viscosité de cisaillement $\eta_s = 0.1 \text{ Pa.s}$ et dans un milieu de viscosité de cisaillement $\eta_s = 0.2 \text{ Pa.s}$.

Les déplacements induits dans le milieu sont calculés à partir des données RF en utilisant une méthode d'autocorrélation. Avec une excitation transitoire de 2 mm d'amplitude pic à pic, le déplacement maximum mesuré dans le fantôme est de l'ordre de 30 μm à 35 μm . Des paramètres tels que la célérité de cisaillement du milieu, le profil temporel de l'excitation (en terme de force) et le diamètre du piston ont été utilisés en entrée du code PSTD pour simuler la propagation de l'onde de cisaillement dans le fantôme SEBS.

La figure 2.11 représente les déplacements mesurés dans un fantôme SEBS à une profondeur de 26 mm en fonction du temps. Leur amplitude maximale était de 3.7 μm . Comme prédit par la simulation, un plateau négatif correspondant au terme de champ proche et un front positif correspondant à l'onde de cisaillement sont visibles. La polarité est différente de celle des simulations précédentes

car lors des essais expérimentaux, la phase de l'excitation temporelle $f(t)$ était inversée. Cependant, on observe quelques différences entre les courbes expérimentales et simulées qui seront expliquées par la suite.

2.5 Discussion et conclusion

2.5.1 Discussion

Le but de cette étude était de proposer un modèle numérique adapté à la simulation de la propagation des ondes de cisaillement dans un milieu viscoélastique hétérogène axisymétrique. Deux modèles (un modèle complet et un modèle prenant en compte le cisaillement uniquement) ont été présentés et ont montré un bon accord avec les résultats fournis par les modèles analytiques dans le cas homogène.

Un tel modèle numérique s'avère être un outil très utile pour mieux comprendre les déplacements induits par un vibreur externe en élastographie impulsionnelle. L'importance de la condition de source, le rôle de la viscosité et l'influence des hétérogénéités ont été étudiés.

2.5.1.1 Condition de source

La séparation de la source en deux parties, *i.e.* irrotationnelle et solénoïdale, est essentielle pour une bonne modélisation de la propagation de l'onde de cisaillement et est très utile pour étudier les déplacements mesurés en élastographie impulsionnelle. La figure 2.7a montre que le milieu est mis en mouvement avant l'arrivée de l'onde de cisaillement, et que la directivité de cette onde de cisaillement est en accord avec celle prédite par le modèle analytique.

En élastographie impulsionnelle, les déplacements sont mesurés sur l'axe du vibreur, ce qui ne constitue pas la zone dans laquelle les déplacements sont maximums, comme le montre le diagramme de directivité de la figure 2.2c. En fait la directivité de l'onde de cisaillement est plutôt transverse par rapport à l'axe de la source. Dans le cas d'une source ponctuelle parfaite, aucun déplacement de cisaillement ne serait mesurable sur l'axe de la source. C'est pour cette raison que l'amplitude du déplacement est d'une dizaine de micromètres alors que l'amplitude de la vibration vaut quelques millimètres. Par exemple, sur la figure 2.7, l'amplitude maximale sur l'axe z est 1.3 fois plus grande que celle mesurable sur l'axe r dans le cas (a) ($t = 10$ ms), quand seul le terme de champ proche est apparent. Une fois que l'onde de cisaillement se propage, situation (b) ($t = 40$ ms), l'amplitude maximale est 3.3 fois plus grande sur l'axe r que sur l'axe z .

2.5.1.2 Influence de la viscosité

Le modèle développé rend également possible l'étude des effets de la viscosité sur la propagation du front d'onde. Dans la figure 2.11, plusieurs courbes représentant les déplacements en fonction du temps sont présentées. La première de ces courbes est calculée dans le cas d'un milieu purement élastique, la seconde est obtenue avec une viscosité de 0.1 Pa.s et la troisième avec une viscosité de cisaillement de 0.2 Pa.s.

La période de l'onde de cisaillement semble plus grande dans le cas expérimental que dans le cas d'un milieu purement élastique. Cela montre que la viscosité agit comme un filtre passe-bas sur les déplacements, ce qui entraîne un élargissement des fronts d'onde. Dans le cas de la simulation viscoélastique, la correspondance entre les courbes expérimentale et simulée est meilleure avec $\eta_s = 0.2$ Pa.s.

2.5.1.3 Hétérogénéités

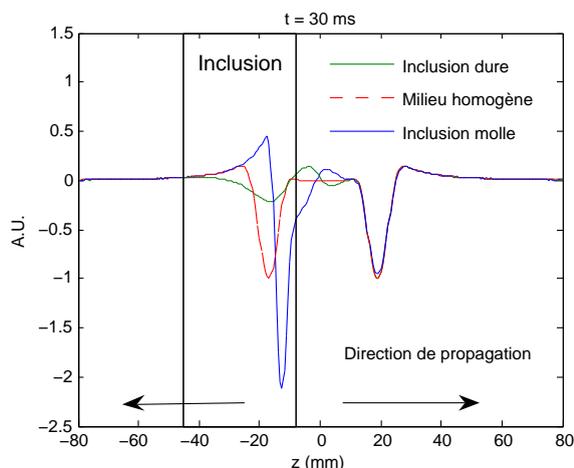


Figure 2.12 – Comparaison entre les déplacements simulés dans trois milieux : un milieu contenant une inclusion dure ($c_s = 3 \text{ m/s}$), un milieu contenant une inclusion molle ($c_s = 0.5 \text{ m/s}$) et un milieu homogène ($c_s = 1 \text{ m/s}$). Les bords de l'inclusion sphérique sont indiqués par les lignes noires en pointillés. La source est un sinus apodisé à 50 Hz appliqué en $O(0,0)$ dans la direction z

La figure 2.12 montre les amplitudes des déplacements induits par une source ponctuelle en fonction de la profondeur dans trois situations : d'abord un milieu homogène avec une célérité de cisaillement de 1 m/s, ensuite pour le même milieu contenant une inclusion dure (3 m/s) et enfin pour un milieu contenant une inclusion molle (0.5 m/s) située au même emplacement que l'inclusion dure. Comme prévu, l'amplitude du déplacement dans le milieu mou est supérieure à celle observée dans les milieux dur et homogène (elle est inversement proportionnelle à la célérité de l'onde de cisaillement). Le changement de longueur d'onde est visible lorsque les ondes de cisaillement traversent l'inclusion. La longueur d'onde augmente dans l'inclusion dure et diminue dans l'inclusion molle.

On note aussi le changement de signe de l'onde de cisaillement réfléchi à l'interface (autour de $z = 0 \text{ mm}$ pour $t = 30 \text{ ms}$) lorsque l'inclusion est plus ou moins rigide que le milieu environnant.

2.5.2 Conclusion

Un modèle axisymétrique a été développé pour simuler la propagation des ondes de compression et de cisaillement dans un milieu viscoélastique et validé par comparaison avec un modèle analytique basé sur les fonctions de Green élastodynamiques. Deux simulations indépendantes ont été réalisées pour les ondes de compression et de cisaillement. Afin de réaliser cette séparation, la source de force est divisée en une partie solénoïdale donnant naissance à l'onde de cisaillement et une partie irrotationnelle qui engendre l'onde de compression. Ce modèle a été utilisé pour modéliser la propagation d'ondes élastiques dans des tissus mous hétérogènes. Le rôle de la viscosité et des hétérogénéités sur l'amplitude de l'onde de cisaillement a été étudié. L'influence de la condition de source sur les déplacements mesurés en élastographie impulsionnelle a également été examinée. La comparaison entre les déplacements mesurés expérimentalement et les déplacements théoriques montre un très bon accord. Les déplacements mesurés en élastographie impulsionnelle avant le passage de l'onde de cisaillement ont été mis en valeur et expliqués par la répartition des forces dans le milieu.

Les améliorations du modèle proposé consistent à le généraliser au cas tridimensionnel afin de prendre en compte des géométries non axisymétriques pour la source de contrainte, et à y intégrer d'autres modèles viscoélastiques. Ceci est facilement réalisable avec ce type de code numérique car les relations tenseur des contraintes / déformations et tenseur des contraintes visqueuses / déformations sont traitées séparément. Ce type de simulation peut être utilisé en élastographie impulsionnelle afin de tester les algorithmes permettant de reconstruire la viscosité et l'élasticité des milieux.

Références

- [1] L. SANDRIN, D. CASSEREAU et M. FINK : The role of the coupling term in transient elastography. *J. Acoust. Soc. Am.*, 115(1):73–83, 2004.
- [2] J. BERCOFF, M. TANTER, M. MULLER et M. FINK : The role of viscosity in the impulse diffraction field of elastic waves induced by the acoustic radiation force. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 51(11):1523–1536, 2004.
- [3] M. L. PALMERI, A. C. SHARMA, R. R. BOUCHARD, R. W. NIGHTINGALE et K. R. NIGHTINGALE : A finite-element method model of soft tissue response to impulsive acoustic radiation force. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 52(10):1699–1712, 2005.
- [4] Q. H. LIU : The PSTD algorithm : A time-domain method requiring only two cells per wavelength. *Microw. Opt. Technol. Lett.*, 15(3):158–165, 1997.
- [5] H.-O. KREISS et J. OLIGER : Comparison of accurate methods for the integration of hyperbolic equations. *Tellus*, 24:199–215, 1972.
- [6] O. BOU MATAR, V. PREOBRAZHENSKY et P. PERNOD : Two-dimensional axisymmetric numerical simulation of supercritical phase conjugation of ultrasound in active solid media. *J. Acoust. Soc. Am.*, 118(5):2880–2890, 2005.
- [7] E. FILOUX, S. CALLÉ, D. CERTON, M. LETHIECQ et F. LEVASSORT : Modeling of piezoelectric transducers with combined pseudospectral and finite-difference methods. *J. Acoust. Soc. Am.*, 123(6):4165–4173, 2008.
- [8] S. CALLÉ, J. P. REMENIÉRAS, M. ELKATEB HACHEMI et F. PATAT : A new numerical approach to simulate shear waves generated by a localized radiation force in heterogeneous media. *In Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, pages 1676–1679, Vancouver, Canada, 2006.
- [9] S. CHEN, M. FATEMI et J. F. GREENLEAF : Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion. *J. Acoust. Soc. Am.*, 115(6):2781–2785, 2004.
- [10] J. P. BERENGER : Three-dimensional perfectly matched layer for the absorption of electromagnetic waves. *J. Comput. Phys.*, 127(2):363–379, 1996.
- [11] M. GHRIST, B. FORNBERG et T. A. DRISCOLL : Staggered time integrators for wave equations. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 38(3):718–741, 2000.
- [12] K. AKI et P. G. RICHARDS : Quantitative seismology 2nd edition. *University Science Books*, 2002.
- [13] S. CALLÉ, J. P. REMENIÉRAS, O. BOU MATAR, M. ELKATEB et F. PATAT : Temporal analysis of tissue displacement induced by a transient ultrasound radiation force. *J. Acoust. Soc. Am.*, 118(5):2829–2840, 2005.
- [14] J. OUDRY, C. BASTARD, V. MIETTE, R. WILLINGER et L. SANDRIN : Copolymer-in-oil phantom materials for elastography. *Ultrasound Med. Biol.*, 35(7):1185–1197, 2009.
- [15] L. SANDRIN, B. FOURQUET, J. M. HASQUENOPH, S. YON, C. FOURNIER, F. MAL, C. CHRISTIDIS, M. ZIOL, B. POULET et F. KAZEMI : Transient elastography : a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(12):1705–1713, 2003.
- [16] L. SANDRIN, M. TANTER, J. L. GENNISSON, S. CATHELINE et M. FINK : Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 49(4):436–446, 2002.

Chapitre 3

Chapitre 3

Étude des propriétés élastiques des tissus hétérogènes par élastographie impulsionnelle : application au foie

L'élastographie impulsionnelle paramétrique permet de mesurer le module d'Young moyen d'un milieu sous l'hypothèse que celui-ci est homogène. Cette technique a été appliquée avec succès pour quantifier la fibrose hépatique chez des patients atteints de maladies chroniques du foie (hépatites B et C). Cependant, de nombreuses pathologies provoquent une désorganisation des tissus atteints, qui se manifeste par la présence de structures hétérogènes du point de vue de leurs propriétés viscoélastiques. Le but de ce chapitre est d'étudier le potentiel de l'élastographie impulsionnelle pour caractériser des tissus hétérogènes tels que le foie en présence de fibrose hétérogène ou de tumeurs. La vitesse des ondes de cisaillement dans les tissus peut être calculée par inversion de l'équation d'onde en prenant en compte les composantes 1D, 2D ou 3D des dérivées spatiales des déplacements. Deux approches sont étudiées. Tout d'abord, une inversion locale 1D est réalisée sur des données acquises avec un système monovoie comme le Fibroscan[®]. Dans un deuxième temps, une inversion locale 3D est appliquée sur des données acquises grâce à une matrice multi-éléments pilotée par un dispositif électronique multivoies. Les différents algorithmes utilisés sont d'abord validés grâce à des simulations et à des tests sur fantôme avant d'être appliqués sur des données acquises sur le foie *in vivo*.

Communications associées

- C. Bastard, J. Oudry, Y. Mofid, L. Sandrin, Transient elastography in heterogeneous tissues. *Acoustics'08 - Acoustical Society of America - European Acoustics Association - Société Française d'Acoustique*, Paris, France, 2008.
- C. Bastard, Y. Mofid, J. Oudry, J-P. Remeniéras, V. Miette, L. Sandrin, Assessment of the elastic properties of heterogeneous tissues using transient elastography: Application to the liver. *In Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, pages 317-320, Beijing, China, 2008.
- Y. Mofid, C. Bastard, J. Oudry, V. Miette, L. Sandrin, 1D local inversion for transient elastography of in-vivo human liver. *Seventh International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity*, Lake Travis, Austin, Texas, USA, 2008.

Sommaire du chapitre

3.1	Introduction	55
3.1.1	L'élastographie impulsionnelle paramétrique	55
3.1.2	Objectif	57
3.2	Méthodes	58
3.2.1	Les stratégies d'estimation de l'élasticité en élastographie	58
3.2.2	Application à l'élastographie impulsionnelle 1D : étude sur données simulées	59
3.2.2.1	Technique des temps de vol	60
3.2.2.2	Inversion locale directe 1D et 3D	61
3.2.3	Estimation de l'hétérogénéité	66
3.3	Inversion locale directe 1-D : Étude expérimentale	66
3.3.1	Dispositif expérimental	66
3.3.2	Etude sur fantôme	68
3.3.3	Tests sur le foie <i>in vivo</i>	69
3.3.3.1	Procédure d'examen	69
3.3.3.2	Patients sains	71
3.3.3.3	Population malade	71
3.4	Inversion locale directe 3-D : Étude expérimentale	73
3.4.1	Dispositif expérimental	73
3.4.2	Résultats	75
3.5	Conclusion	76

3.1 Introduction

L'élastographie est une technique de caractérisation tissulaire qui englobe un large panel de dispositifs utilisés pour mesurer les propriétés viscoélastiques des tissus. Ce chapitre est plus particulièrement consacré à l'élastographie impulsionnelle paramétrique et aux améliorations qu'il est possible de lui apporter en vue de l'adapter à la mesure des propriétés élastiques des tissus hétérogènes.

3.1.1 L'élastographie impulsionnelle paramétrique

L'élastographie impulsionnelle a été introduite par Stefan Catheline lors de sa thèse au Laboratoire Ondes et Acoustique à Paris sous la direction de Mathias Fink^[1] puis développée à partir de 1998 par Laurent Sandrin lors de sa thèse dans ce même laboratoire^[2]. Le principe de l'élastographie impulsionnelle est de mesurer l'élasticité des tissus en les sollicitant non plus de manière monochromatique mais de manière impulsionnelle et de suivre les déplacements de l'onde de cisaillement ainsi engendrée grâce à des ultrasons.

Le premier montage développé par Stefan Catheline était constitué d'un transducteur ultrasonore T1 utilisé en émission/réception et d'un piston, placés en vis à vis (Fig.3.1a). Les ondes mécaniques produites par le piston se propagent dans le milieu placé entre le piston et le transducteur sous la forme d'une onde de cisaillement lente (de 1 m/s à 10 m/s) et d'une onde de compression rapide (1500 m/s). Les déplacements induits dans le milieu sont suivis à l'aide d'ondes ultrasonores. En effet, le mouvement des tissus modifie les signaux ultrasonores rétrodiffusés. Les déplacements sont alors mesurés grâce à une technique d'intercorrélation avec une précision de l'ordre de 1 μm . La vitesse de propagation de l'onde ainsi que son atténuation peuvent être estimées par analyse des déplacements et le choix d'un modèle rhéologique approprié permet de remonter aux propriétés viscoélastiques du milieu.

L'inconvénient de ce précédent montage est qu'il impose d'avoir accès à deux faces du milieu étudié ce qui le rend inadapté à une utilisation *in vivo*. Lors de sa thèse, Laurent Sandrin a donc mis au point un système sur lequel le transducteur servant à l'émission et à la réception des signaux ultrasonores T2 est monté sur l'axe du piston (Fig. 3.1b).

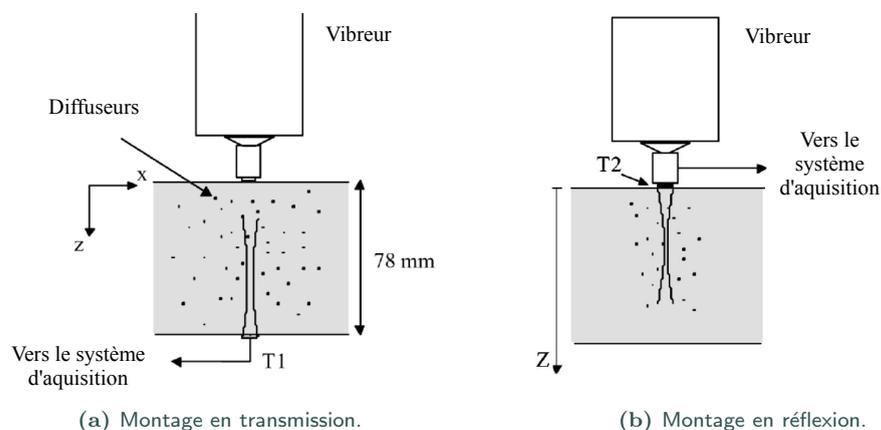


Figure 3.1 – Les deux configurations utilisées en élastographie impulsionnelle. Source : Sandrin *et al.*^[2].

Dans cette configuration, le transducteur ultrasonore utilisé pour l'émission et la réception des ultrasons est également utilisé comme vibreur pour générer l'onde basse fréquence dont la pro-

3.1. Introduction

pagation est suivie.

Les techniques mises en oeuvre pour calculer le déplacement du gel sont similaires à celles utilisées en mode par transmission. Cependant, comme le transducteur vibre, sa position n'est plus fixe et le déplacement mesuré est en fait un déplacement relatif :

$$d(z, t) = \delta(z, t) - D(t)$$

où $d(z, t)$, $\delta(z, t)$ et $D(t)$ représentent respectivement le déplacement relatif mesuré, le déplacement absolu du milieu dû à la propagation de l'onde élastique et le déplacement absolu du transducteur, et où z et t sont la profondeur sur l'axe du transducteur et le temps. Pour compenser ce mouvement relatif du transducteur par rapport au milieu étudié, plusieurs méthodes peuvent être utilisées :

- S'il y a une interface fixe, son déplacement relatif est égal à l'opposé du déplacement absolu du transducteur.
- On peut aussi considérer que l'atténuation de l'onde élastique est suffisamment importante pour que le déplacement soit négligeable à une certaine profondeur. On suppose alors l'existence d'un écho profond fixe.
- Le problème peut également être approché du point de vue des déformations c'est-à-dire en dérivant les déplacements par rapport à la profondeur, ce qui élimine $D(t)$. Cette technique est la plus efficace.

En pratique, la vitesse particulière est mesurée par intercorrélation entre lignes radiofréquences successives. Cette vitesse est ensuite dérivée par rapport à la profondeur pour fournir une image des taux de déformations à partir de laquelle la vitesse de cisaillement puis le module d'Young sont calculés par des techniques de temps de vol.

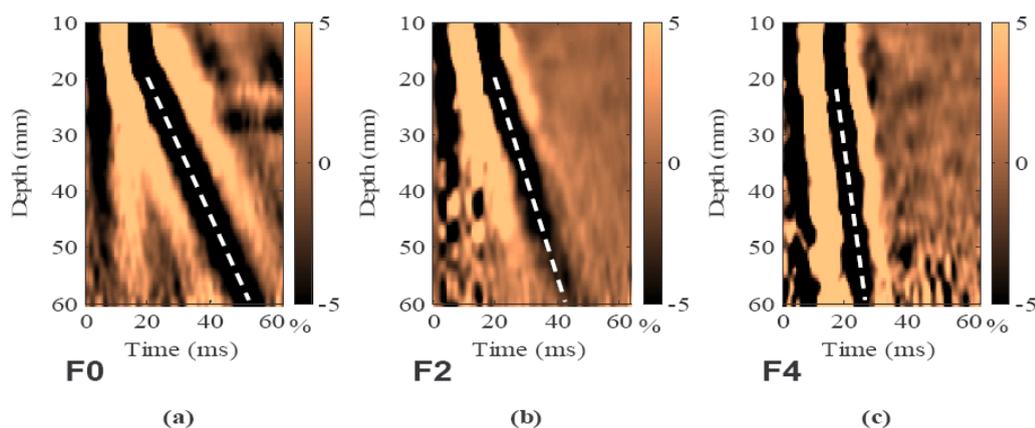


Figure 3.2 – Images des taux de déformation mesurées avec le Fibroscan[®] dans des foies présentant des stades de fibrose F0 (a), F2 (b) et F4 (c). La pente de la ligne blanche représente la vitesse de l'onde de cisaillement qui augmente en fonction du stade de fibrose. Source : Sandrin *et al.* [3].

Le Fibroscan[®] développé par la société Echosens fonctionne sur ce principe d'élastographie impulsionnelle par réflexion. Ce dispositif, dédié à la quantification de la fibrose hépatique, fournit une valeur moyenne du module d'Young dans une région d'intérêt comprise entre 25 mm et 65 mm sous la peau. Le dispositif est non-invasif, automatique et fournit un résultat en quelques

minutes. Ses principaux avantages sont sa facilité d'utilisation, sa bonne reproductibilité et une très bonne acceptation de la part des patients. L'intérêt clinique de la mesure de l'élasticité du foie a été largement validé chez les patients adultes atteints de maladies chroniques telles que l'hépatite C^[3] (Fig. 3.2). Cependant, les résultats fournis par le Fibroscan[®] doivent être interprétés avec beaucoup de précaution dans le cas de patients présentant une fibrose hétérogène ou des tumeurs hépatiques.

3.1.2 Objectif

En élastographie impulsionnelle paramétrique, une information concernant l'hétérogénéité des tissus pourrait constituer un paramètre très pertinent pour aider le médecin à interpréter les valeurs d'élasticité mesurées. La quantification du degré d'hétérogénéité d'un tissu pourrait ainsi renseigner sur la possible présence de lésions tumorales mais aussi sur l'étiologie dans le cas des maladies chroniques.

La cirrhose du foie est par exemple une pathologie caractérisée par la présence de fibrose mutilante et de nodules de régénération entourés de tissu fibreux. Selon la taille de ces nodules, la cirrhose est qualifiée de cirrhose micronodulaire (taille inférieure à 3 mm de diamètre), macronodulaire (taille allant de 3 mm à 5 cm de diamètre) ou bien mixte (Fig. 3.3). Ces différents aspects macroscopiques sont souvent associés à une étiologie. Ainsi, la cirrhose alcoolique est généralement micronodulaire, alors que les cirrhoses macronodulaires sont le plus souvent consécutives à une infection virale, en particulier l'hépatite B. Dans le cas de cirrhose macronodulaire, ou mixte, il est probable que le foie ne soit plus homogène du point de vue de l'élasticité. L'élasticité du foie peut apparaître globalement plus faible si de gros nodules de régénération se trouvent sur l'axe de la mesure. Ainsi, pour certaines pathologies, la détermination de l'élasticité en fonction de la profondeur pourrait être préférable à la détermination de l'élasticité moyenne.

La résolution offerte par les techniques d'élastographie permet difficilement de détecter des objets dont la taille est inférieure à 2 mm (selon le filtrage utilisé) et ne peut donc suffire pour détecter la présence de ponts de fibrose (quelques dizaines de micromètres) entre deux lobules. En revanche, l'élastographie pourrait permettre de distinguer une zone micronodulaire d'une zone macronodulaire.

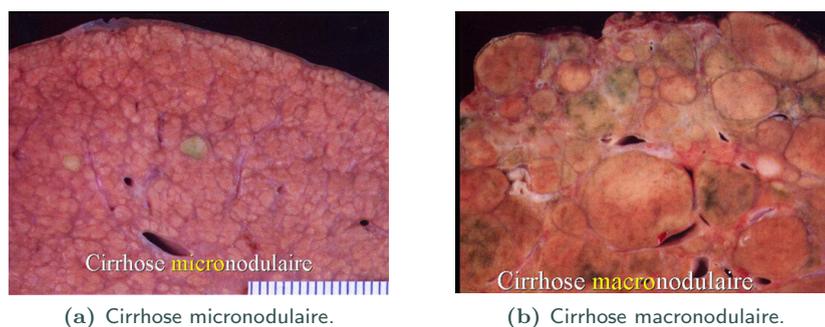


Figure 3.3 – Une cirrhose micronodulaire est caractérisée par la présence de multiples petits nodules (< 3 mm). En cas de cirrhose macronodulaire, les nodules sont plus gros (de 3 mm à 5 cm) et de taille variable. Source : <http://www.fmed.ulaval.ca/med-18654/prive/Cours11.htm>.

Plusieurs techniques d'élastographie se sont intéressées à la caractérisation de l'hétérogénéité des tissus, souvent en fournissant des cartes d'élasticité. L'élastographie statique temps réel, aujourd'hui commercialisée sur les échographes commerciaux par exemple Siemens et Hitachi, semble prometteuse (Zhu *et al.*^[4]). Des études ont en effet montré que l'élastographie pouvait fournir des

3.2. Méthodes

informations complémentaires par rapport à l'imagerie B-mode.

Cependant, le fait que ces techniques soient quantitatives et fortement opérateur-dépendantes constitue une limite à leur utilisation. L'élastographie par résonance magnétique (ERM) permet également d'obtenir des cartographies de l'élasticité des tissus et donc des informations sur leur degré d'hétérogénéité (Talwalkar *et al.* [5]). Cependant, les durées d'acquisition sont élevées, et la technique souffre d'un manque de portabilité et d'un coût important. Les techniques d'élastographie dynamiques telles que l'ARFI ou le SSI proposent quant à elles une imagerie quantitative des propriétés viscoélastiques des tissus. L'interprétation des données n'est cependant pas simple et nécessite une bonne formation de l'opérateur.

Le but de cette étude est de montrer que l'élastographie impulsionnelle peut fournir des informations complémentaires pertinentes concernant l'hétérogénéité des tissus. Un algorithme permettant de calculer l'élasticité en fonction de la profondeur est développé et validé grâce à des simulations et à des tests sur fantômes. Ces nouveaux algorithmes d'élastographie 1D sont aussi appliqués au cas de patients souffrant de maladies chroniques du foie.

Dans un deuxième temps, un prototype permettant de calculer l'élasticité en fonction de la profondeur à partir de données volumiques est présenté.

3.2 Méthodes

On distingue trois étapes successives en élastographie dynamique : tout d'abord, la génération des ondes de cisaillement, ensuite la mesure des déplacements dus à la propagation de l'onde de cisaillement et enfin le calcul de la vitesse de l'onde de cisaillement à partir des déplacements mesurés.

Le chapitre 1 a montré qu'il existe de nombreuses techniques pour générer les ondes de cisaillement et des procédés divers pour mesurer les déplacements (ultrasons, imagerie par résonance magnétique). De même, les stratégies employées pour reconstruire la vitesse de cisaillement sont multiples. Elles permettent soit d'estimer une vitesse de cisaillement moyenne, comme dans le cas du Fibroscan[®], soit de la calculer localement. Dans cette partie, quelques unes des techniques utilisées en élastographie dynamique vont être détaillées. Une méthode permettant de reconstruire la vitesse de cisaillement en élastographie impulsionnelle 1D sera également proposée.

3.2.1 Les stratégies d'estimation de l'élasticité en élastographie

Deux grandes catégories de méthodes permettent de calculer la vitesse de cisaillement d'un milieu : les techniques basées sur l'inversion de l'équation de propagation et celles basées sur le calcul des temps de vol.

Inversion locale directe

Les techniques d'inversion directe sont basées sur la résolution de l'équation de propagation :

$$\rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = (\lambda + 2\mu) \vec{\nabla}(\vec{\nabla} \cdot \vec{u}) - \mu \vec{\nabla} \times \vec{\nabla} \times \vec{u}, \quad (3.1)$$

où λ et μ sont les coefficients de Lamé, ρ est la masse volumique, \vec{u} est le déplacement. Le terme de force qui était présent dans l'équation (2.14) n'apparaît plus car on se place après la fin de l'excitation, lorsque la force est nulle.

L'équation (3.1) peut être simplifiée sachant que la partie du déplacement liée au cisaillement est solénoïdale ($\vec{\nabla} \cdot \vec{u}_s = 0$) et devient :

$$\rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} = \mu \Delta \vec{u}, \quad (3.2)$$

Cette approche a été appliquée avec succès en élastographie par résonance magnétique (Oliphant *et al.*^[6], Manduca *et al.*^[7]) et en élastographie ultrasonore (Bercoff *et al.*^[8]). Cependant, la résolution rigoureuse de l'équation 3.2 nécessite la connaissance des composantes des déplacements dans les trois directions de l'espace et en trois dimensions. L'ERM permet effectivement l'acquisition de données tridimensionnelles mais ce n'est pas le cas en élastographie ultrasonore (Bercoff *et al.*^[8]) où les dérivées en élévation du déplacement sont négligées. De plus, cette technique est particulièrement sensible au bruit puisqu'elle implique le calcul des dérivées secondes (spatiales et temporelles) des déplacements. Le bruit résultant de l'intercorrélation utilisée pour le calcul des déplacements en élastographie ultrasonore peut donc avoir une influence non négligeable sur le calcul des dérivées. Bien souvent, les données doivent être filtrées et lissées avant tout traitement (Nightingale *et al.*^[9]).

Cette méthode présente cependant un avantage conséquent : celui de ne pas nécessiter d'*a priori* sur le champ de propagation de l'onde de cisaillement. La diffraction de la source est naturellement prise en compte par le calcul du Laplacien 3D.

Temps de vol

En alternative à ces techniques d'inversion directe, des méthodes basées sur le calcul du temps de vol de l'onde de cisaillement ont été développées. Ces méthodes de temps de vol consistent à suivre la position de l'onde de cisaillement au cours du temps. Les vitesses de cisaillement sont alors estimées à partir des couples temps/position. L'algorithme utilisé par le Fibroscan[®] repose sur le principe du temps de vol puisqu'il consiste à calculer la pente moyenne de l'onde de cisaillement (Sandrin *et al.*^[3]). Les temps de vol sont souvent estimés par intercorrélation des déplacements entre deux profondeurs données $u(z, t)$ et $u(z + dz, t)$, l'intervalle dz définissant la résolution de l'image (Muller *et al.*^[10]). Certaines approches plus sophistiquées (McLaughlin et Renzi^[11], McLaughlin et Renzi^[12]) calculent les temps d'arrivée de l'onde de cisaillement par profondeur et les utilisent pour résoudre une équation eikonale. Dans ce cas, le but est de s'affranchir des problèmes liés à la présence de bruit dans les données en évitant de calculer une dérivée des temps d'arrivée par rapport à la profondeur et en évitant d'avoir à estimer l'inverse des temps d'arrivée. Les temps de calcul associés à cette technique sont cependant plus longs.

Palmeri *et al.*^[13] ont également implémenté une technique de temps de vol adaptée au mode d'élastographie par ARFI. Cette technique consiste à calculer le temps mis pour atteindre un déplacement maximal dans la direction de propagation de l'onde de cisaillement.

3.2.2 Application à l'élastographie impulsionnelle 1D : étude sur données simulées

Dans cette partie, certaines des techniques de reconstruction décrites dans le paragraphe précédent ont été adaptées et appliquées à l'élastographie impulsionnelle (Transient Elastography, TE) décrite en introduction de ce chapitre. Une des difficultés de la reconstruction de la vitesse de cisaillement en TE provient de la condition de source. Le champ de déplacement engendré par un piston rend en effet nécessaire de prendre en compte les effets de diffraction de la source ou bien de se placer dans une zone dans laquelle ces effets deviennent négligeables.

Le code numérique pseudo-spectral présenté au chapitre 2 est utilisé pour simuler les déplacements générés par un piston de 9 mm de diamètre vibrant à une fréquence de 50 Hz. Différents milieux (homogène purement élastique, homogène viscoélastique et hétérogène) sont utilisés pour valider les algorithmes de reconstruction de la vitesse de cisaillement.

3.2.2.1 Technique des temps de vol

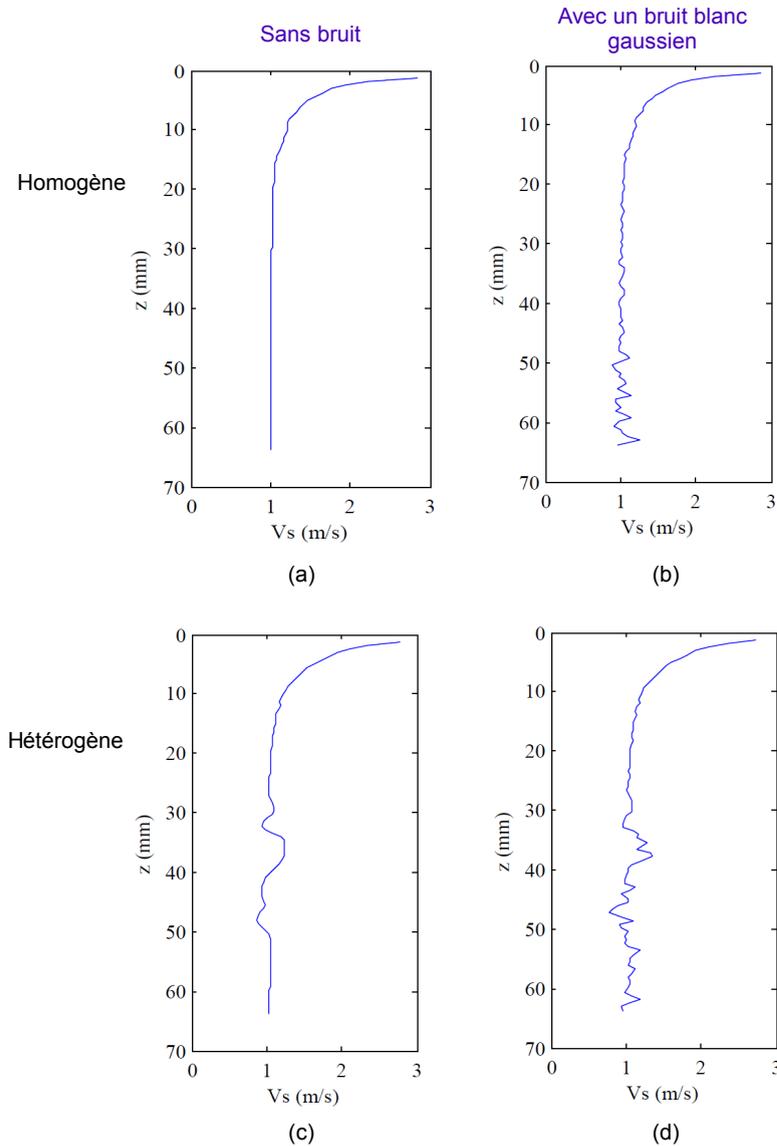


Figure 3.4 – Reconstruction de la vitesse par la méthode des temps de vol dans le cas d'un milieu homogène dont la vitesse de cisaillement est 1 m/s [(a) et (b)] et dans le cas d'un milieu hétérogène contenant une inclusion de 15 mm de diamètre, centrée à 40 mm de profondeur, où la vitesse de cisaillement vaut 2 m/s contre 1 m/s dans le reste du milieu [(c) et (d)]. Dans (b) et (d), un bruit blanc gaussien a été ajouté aux déplacements avec un SNR de 40 dB.

Dans un premier temps, on a cherché à retrouver la vitesse de cisaillement injectée dans les simulations en utilisant une technique de temps de vol. En pratique, on a calculé l'intercorrélation entre $U(z, t)$ et $U(z + \Delta z, t)$, les déplacements à deux profondeurs séparées d'une distance Δz , ici égale à 1.25 mm. A chaque profondeur, le maximum de la fonction d'intercorrélation a été calculé et on a utilisé une interpolation parabolique pour déterminer plus précisément le décalage temporel Δt entre les deux signaux $U(z, t)$ et $U(z + \Delta z, t)$. La vitesse de cisaillement est alors localement

égale à

$$\frac{\Delta z}{\Delta t}.$$

La figure 3.4 représente les vitesses reconstruites grâce à cet algorithme dans un milieu homogène (figures 3.4a et 3.4b) et dans un milieu hétérogène contenant une inclusion sphérique dure où $V_s = 2m/s$ de 15 mm de diamètre et centrée à $z = 40$ mm (figures 3.4c et 3.4d). Un bruit blanc gaussien (SNR = 40 dB) a été rajouté aux déplacements afin d'étudier l'influence du bruit sur la vitesse reconstruite (figures 3.4b et 3.4d).

La vitesse reconstruite est surestimée sur les 15 premiers millimètres. En effet, pour une source de type piston, la phase n'est pas linéaire en fonction de la profondeur en raison des effets de diffraction. L'algorithme des temps de vol permet de détecter la présence de l'inclusion mais la vitesse reconstruite n'est pas exacte. Cette technique de reconstruction reste robuste pour un SNR de 40 dB mais au deçà, en raison de l'atténuation du signal, l'intercorrélacion ne fonctionne plus aux profondeurs élevées.

3.2.2.2 Inversion locale directe 1D et 3D

Principe

Sachant que $\mu = \rho V_s^2$, l'estimation de la vitesse de cisaillement peut être réalisée par inversion directe de l'équation d'onde 3.2 :

$$v_s = \sqrt{\frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2}}. \quad (3.3)$$

Dans les milieux mous, $\lambda \gg \mu$ et le module d'Young est calculé en fonction de la profondeur grâce à la relation $E(z) = 3\rho V_s^2$.

La première des deux méthodes étudiées est une inversion directe locale unidimensionnelle. Dans ce cas, le module d'Young est calculé en fonction de la profondeur en faisant l'hypothèse suivante :

$$\Delta \vec{u}_z \approx \frac{\partial^2 \vec{u}_z}{\partial z^2}. \quad (3.4)$$

Dans ce cas, la diffraction n'est pas prise en compte, les dérivées par rapport au temps et par rapport à la profondeur sont proportionnelles. La diffraction s'exprime au travers des dérivées par rapport à x et y . Lorsque l'on s'éloigne de la source, on peut négliger ces dérivées par rapport à celle en z et se placer en approximation d'ondes planes. Cette méthode est applicable dans le cas du Fibroscan® où les données sont acquises suivant un axe unique.

La deuxième méthode étudiée est l'inversion directe locale tridimensionnelle, où l'expression complète du Laplacien est prise en compte :

$$\Delta \vec{u}_z = \frac{\partial^2 \vec{u}_z}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \vec{u}_z}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \vec{u}_z}{\partial z^2}. \quad (3.5)$$

Dans ce dernier cas, le calcul du terme $\frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial y^2}$ nécessite la connaissance du champ de déplacement sur un plan perpendiculaire à l'axe de propagation z , donc en fait l'obtention d'un champ de déplacement en 3D. Ici, un capteur dédié à l'inversion 3D a été mis au point. Il s'agit d'un transducteur composé de dix-neuf éléments hexagonaux qui, en regroupant ces éléments par

3.2. Méthodes

groupe de sept, permet d'obtenir sept faisceaux ultrasonores sur lesquels pourront être évalués les déplacements. Ce capteur sera présenté plus en détails à la fin de ce chapitre.

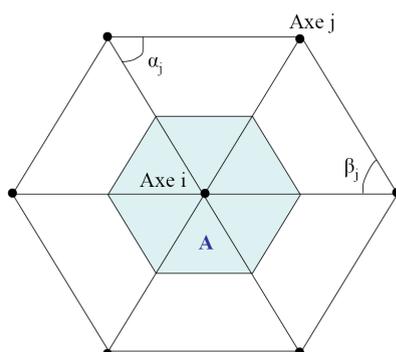


Figure 3.5 – Calcul du Laplacien en x et y à partir des déplacements mesurés sur sept axes.

Le laplacien en x et y est calculé à partir de l'expression (Debunne^[14])

$$\frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial y^2} = \frac{1}{2A} \sum_{\text{voisins } j} (\cot \alpha_j + \cot \beta_j) (\vec{u}^j - \vec{u}^i), \quad (3.6)$$

où $\alpha = \beta = \pi/3$ pour un hexagone et A est l'aire totale de la région de Voronoï associée à l'axe i (Fig. 3.5).

L'originalité de la reconstruction d'élasticité présentée ici est donc le fait d'inverser non pas une équation unidimensionnelle ou bidimensionnelle, mais l'équation complète. La distance entre les sept axes sur lesquels est calculé le Laplacien n'est pas choisie au hasard. Pour obtenir un bon échantillonnage spatial, il faut avoir au moins huit points d'échantillonnage pour une longueur d'onde. Avec une vitesse de 1 m/s et coup de fréquence 50 Hz, la longueur d'onde est de 2 cm ce qui correspond à une distance de 2.5 mm. En pratique, le transducteur conçu par Echosens a une distance inter-axiale de 2 mm.

Simulations

Cas d'un milieu homogène purement élastique

Sur la figure 3.6a, les algorithmes de reconstruction ont été testés dans le cas d'un milieu homogène dont la vitesse de cisaillement vaut 1 m/s. Dans le cas 1D, on remarque sur les dix premiers millimètres une surestimation de la vitesse reconstruite. Ce phénomène s'explique par la non prise en compte des effets de diffraction et est corrigé par l'utilisation de l'algorithme 3D.

Cas d'un milieu homogène viscoélastique

La figure 3.6b représente les résultats de la reconstruction dans le cas d'un milieu viscoélastique de caractéristiques $V_s = 1$ m/s et $\eta_s = 1.5$ Pa.s. L'algorithme utilisé ne prend pas en compte les effets de la viscosité. On a en effet fait l'hypothèse que le module de cisaillement $\mu = \rho V_s^2$ alors qu'il faudrait s'intéresser au module de cisaillement complexe $\bar{\mu}$, qui s'exprime $\bar{\mu} = \mu + \eta_s \frac{\partial}{\partial t}$ pour un solide de Voigt. Cependant, l'estimation de la vitesse de cisaillement reste efficace.

Cas d'un milieu hétérogène

La figure 3.7 représente la propagation d'une onde de cisaillement dans un milieu contenant trois

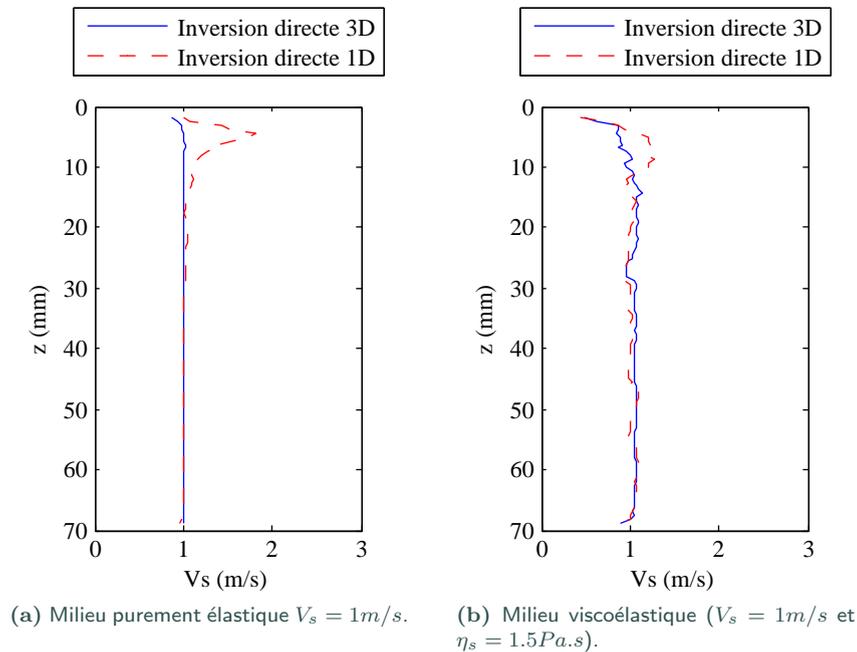


Figure 3.6 – Cas des milieux homogènes : comparaison entre les vitesses de cisaillement calculées en utilisant les algorithmes d’inversion directe 1D et 3D sur des déplacements simulés grâce à un code numérique pseudospectral.

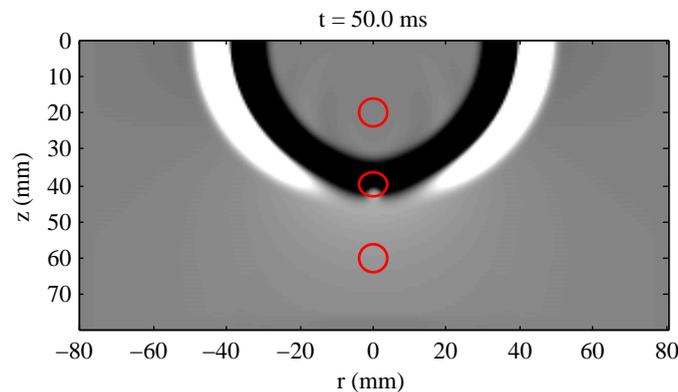
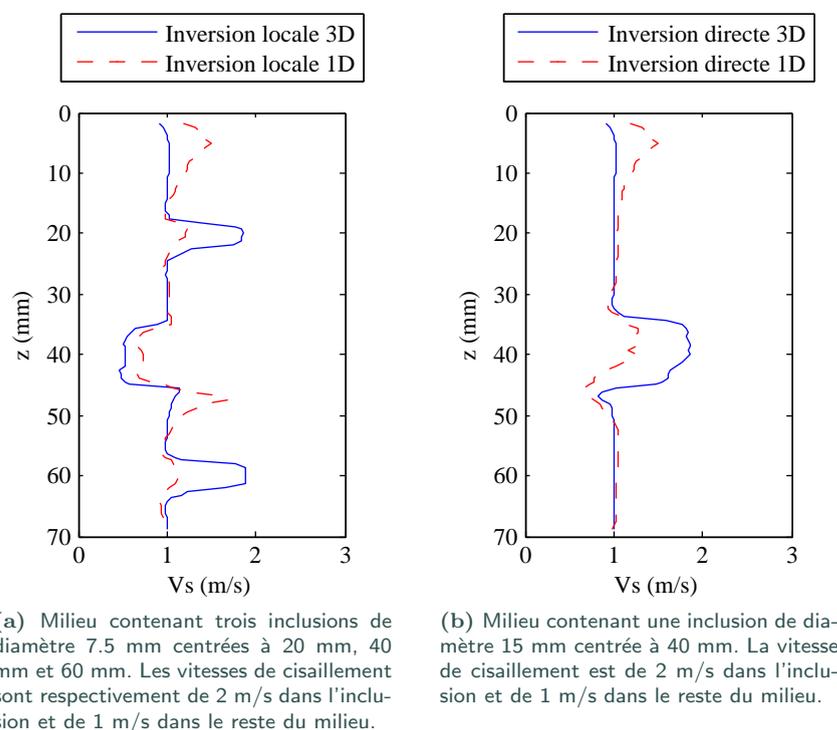


Figure 3.7 – Propagation d’une onde de cisaillement dans un milieu contenant trois inclusions sphériques.

inclusions sphériques délimitées par les cercles rouges. La vitesse de l’onde de cisaillement est de 1 m/s dans la partie homogène du milieu. Cette vitesse vaut respectivement 2 m/s, 0.5 m/s et 2 m/s dans les première, deuxième et troisième inclusions.

La comparaison entre les vitesses de cisaillement en fonction de la profondeur calculées grâce aux algorithmes d’inversion locale 1D et 3D est représentée sur la figure 3.8a. Bien que l’inversion locale 1D permette de montrer que le milieu est hétérogène, cet algorithme ne permet pas de reconstruire précisément la vitesse de l’onde de cisaillement dans les inclusions. En revanche, la vitesse de



(a) Milieu contenant trois inclusions de diamètre 7.5 mm centrées à 20 mm, 40 mm et 60 mm. Les vitesses de cisaillement sont respectivement de 2 m/s dans l'inclusion et de 1 m/s dans le reste du milieu.

(b) Milieu contenant une inclusion de diamètre 15 mm centrée à 40 mm. La vitesse de cisaillement est de 2 m/s dans l'inclusion et de 1 m/s dans le reste du milieu.

Figure 3.8 – Cas des milieux hétérogènes : comparaison entre les vitesses de cisaillement calculées en utilisant les algorithmes d'inversion directe 1D et 3D sur des déplacements simulés grâce à un code numérique pseudospectral.

Le cisaillement est correctement estimé en utilisant l'algorithme 3D. De plus la surestimation de la vitesse visible sur les quinze premiers millimètres dans le cas de l'inversion 1D est corrigée par l'emploi de l'algorithme 3D. Cette surestimation est en fait due aux effets de diffraction.

Sur la figure 3.8b, les algorithmes de reconstruction ont été testés sur un milieu de vitesse de cisaillement égale à 1 m/s contenant une inclusion sphérique dure, de 15 mm de diamètre, centrée à 40 mm de profondeur. La reconstruction 3D permet de reconstruire la vitesse injectée dans la simulation avec une précision de 5 % et de corriger la surestimation liée aux effets de diffraction dans la zone proche de la source.

Robustesse au bruit

Afin de tester la robustesse des algorithmes, un bruit blanc gaussien a été ajouté aux déplacements simulés. Le rapport signal sur bruit (SNR) a été choisi égal à 20 dB. Un filtre passe-pas adaptatif de type Wiener a été appliqué aux vitesses tissulaires avant le calcul des déformations. Les vitesses reconstruites dans le cas homogène ($V_s = 1$ m/s) et dans le cas de l'inclusion de 15 mm de diamètre ($V_s = 2$ m/s) sont représentées sur les figures 3.9a et 3.9c. Dans le cas homogène, la vitesse médiane mesurée est de 0.91 m/s avec l'algorithme 1D et de 0.79 m/s dans le cas tridimensionnel. Avec un SNR de 20 dB, aucun des deux algorithmes ne permet la mise en évidence de l'inclusion dans le cas de la figure 3.9c.

En revanche, en augmentant le rapport signal sur bruit à 40 dB (figures 3.9b et 3.9d), les vitesses reconstruites se rapprochent de la valeur injectée dans la simulation (1.00 m/s dans le cas 1D et 0.97 m/s dans le cas 3D) pour un milieu homogène. Dans le cas hétérogène, la présence de

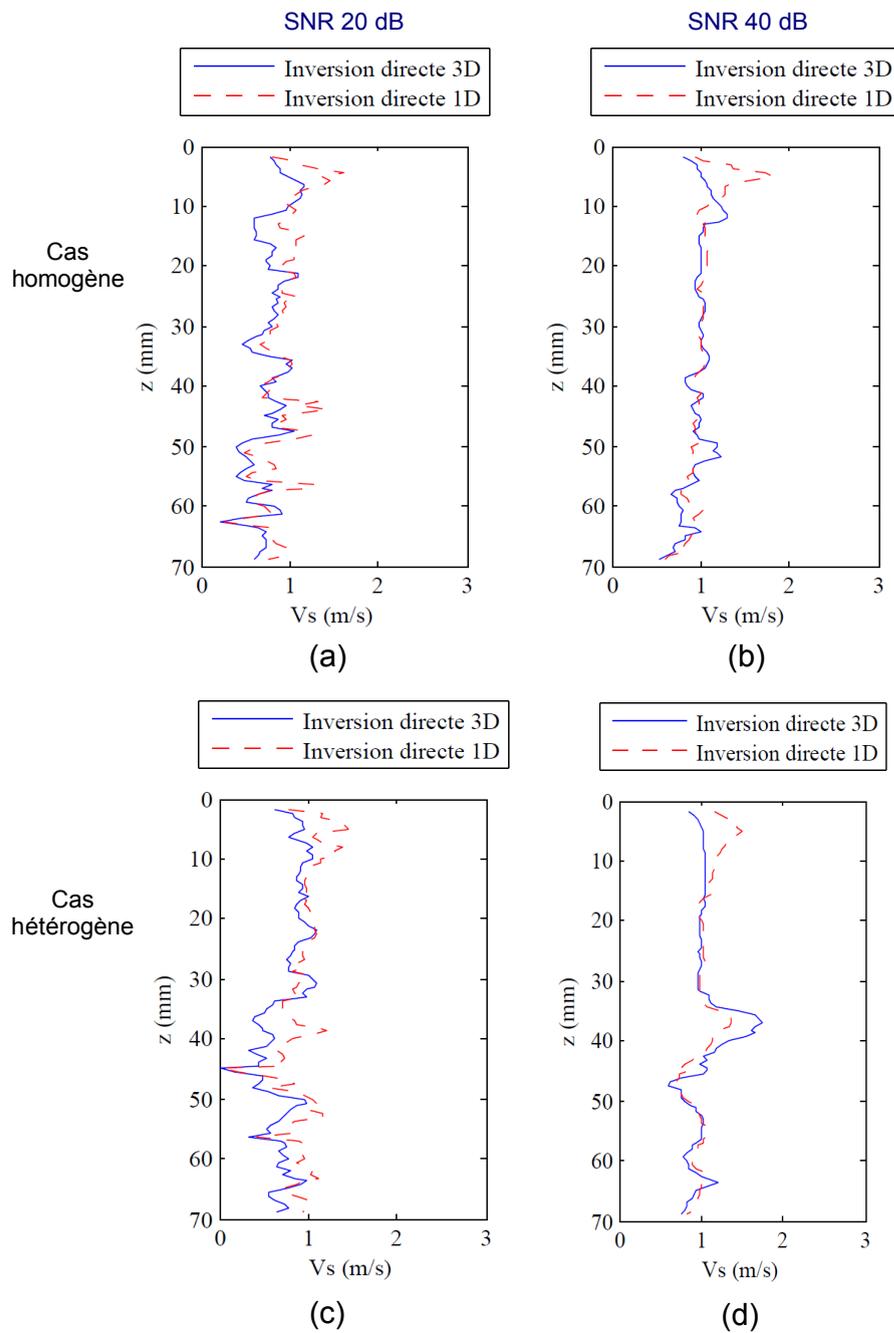


Figure 3.9 – Comparaison entre les vitesses de cisaillement calculées en utilisant les algorithmes d'inversion directe 1D et 3D sur des déplacements simulés grâce au code pseudospectral. Les milieux (a) et (b) sont homogènes ($V_s = 1$ m/s). Les milieux (c) et (d) contiennent une inclusion de 15 mm de diamètre centrée à 40 mm. La vitesse de cisaillement est de 2 m/s dans l'inclusion et de 1 m/s dans le reste du milieu. Un bruit blanc gaussien a été ajouté aux déplacements simulés. Le SNR vaut 20 dB en (a) et (c) ; il vaut 40 dB en (b) et (d)

3.3. Inversion locale directe 1-D : Étude expérimentale

l'inclusion est à nouveau détectée même si la valeur reconstruite n'est pas exacte en fin d'inclusion. Dans les deux cas, la surestimation initiale due aux effets de diffraction est corrigée par la prise en compte des composantes tridimensionnelles du déplacement.

Les deux algorithmes, 1D et 3D, semblent donc particulièrement sensibles au bruit, ce qui peut compliquer leur application à des données acquises *in vitro* ou *in vivo*.

3.2.3 Estimation de l'hétérogénéité

Contrairement à la majorité des techniques d'élastographie, l'élastographie paramétrique n'a pas pour but de produire une cartographie de l'élasticité des tissus, mais une mesure globale concernant leur élasticité. La partie précédente a permis de montrer que pour espérer fournir des informations exactes concernant l'élasticité des tissus en utilisant le dispositif d'élastographie impulsionnelle, il était nécessaire de reconstruire l'élasticité à partir de données tridimensionnelles.

Un des principaux inconvénients de la reconstruction à partir de données unidimensionnelles est la surestimation due aux effets de diffraction de la source. Cependant, en s'éloignant suffisamment de la source (à partir de 25 mm), il est possible de s'affranchir de ce problème. Le fait de traiter uniquement les données acquises à plus de 25 mm ne représente pas un inconvénient pour l'application de la technique à la mesure des propriétés viscoélastiques du foie *in vivo*. Chez un patient adulte de corpulence moyenne, la distance entre la peau et la capsule du foie est en effet généralement de l'ordre de 20 mm. Une fois les effets de diffraction éliminés, il devient possible d'étudier les variations de l'élasticité reconstruite par inversion 1D en fonction de la profondeur pour quantifier l'hétérogénéité d'un milieu. En effet, même si l'inversion 1D ne permet pas de retrouver l'élasticité exacte des inclusions, elle permet de les localiser.

Pour quantifier l'hétérogénéité, nous utiliserons un indice d'hétérogénéité (IH) tel que :

$$IH = \sum_{z=1}^N \frac{abs[E(z) - mediane(E)]}{N} \quad (3.7)$$

Cet indice quantifie la dispersion de l'élasticité (calculée en fonction de la profondeur) par rapport à la valeur médiane.

La figure 3.10 indique la valeur de l'indice d'hétérogénéité IH, calculée sur l'axe $r = 0$ mm, pour des milieux plus ou moins hétérogènes. Dans les quatre cas présentés sur cette figure, la valeur médiane de l'élasticité est la même (3.0 kPa) mais l'indice d'hétérogénéité augmente avec la dimension et le nombre des inclusions. Cet indice constitue donc un critère simple (il s'agit d'un score et pas d'une image à interpréter) qui fournit une information complémentaire à celle donnée par la médiane de l'élasticité.

3.3 Inversion locale directe 1-D : Étude expérimentale

3.3.1 Dispositif expérimental

Les données sont acquises en utilisant un Fibroscan[®] (Echosens, Paris, France) composé d'une sonde contenant un dispositif vibratoire basse-fréquence, d'un transducteur ultrasonore opérant à 3.5 MHz, d'un système électronique dédié et d'une unité de contrôle. La fréquence d'échantillonnage des signaux est de 50 MHz et la précision de 14-bits. Le transducteur ultrasonore est utilisé à la fois comme émetteur et récepteur. Le vibreur basse fréquence est utilisé pour générer une onde de cisaillement à une fréquence de 50 Hz. Les lignes radiofréquences sont acquises à une cadence de 6000 Hz.

Afin de construire des cartographies d'élasticité, la sonde a été translatée grâce à un dispositif de balayage mécanique.

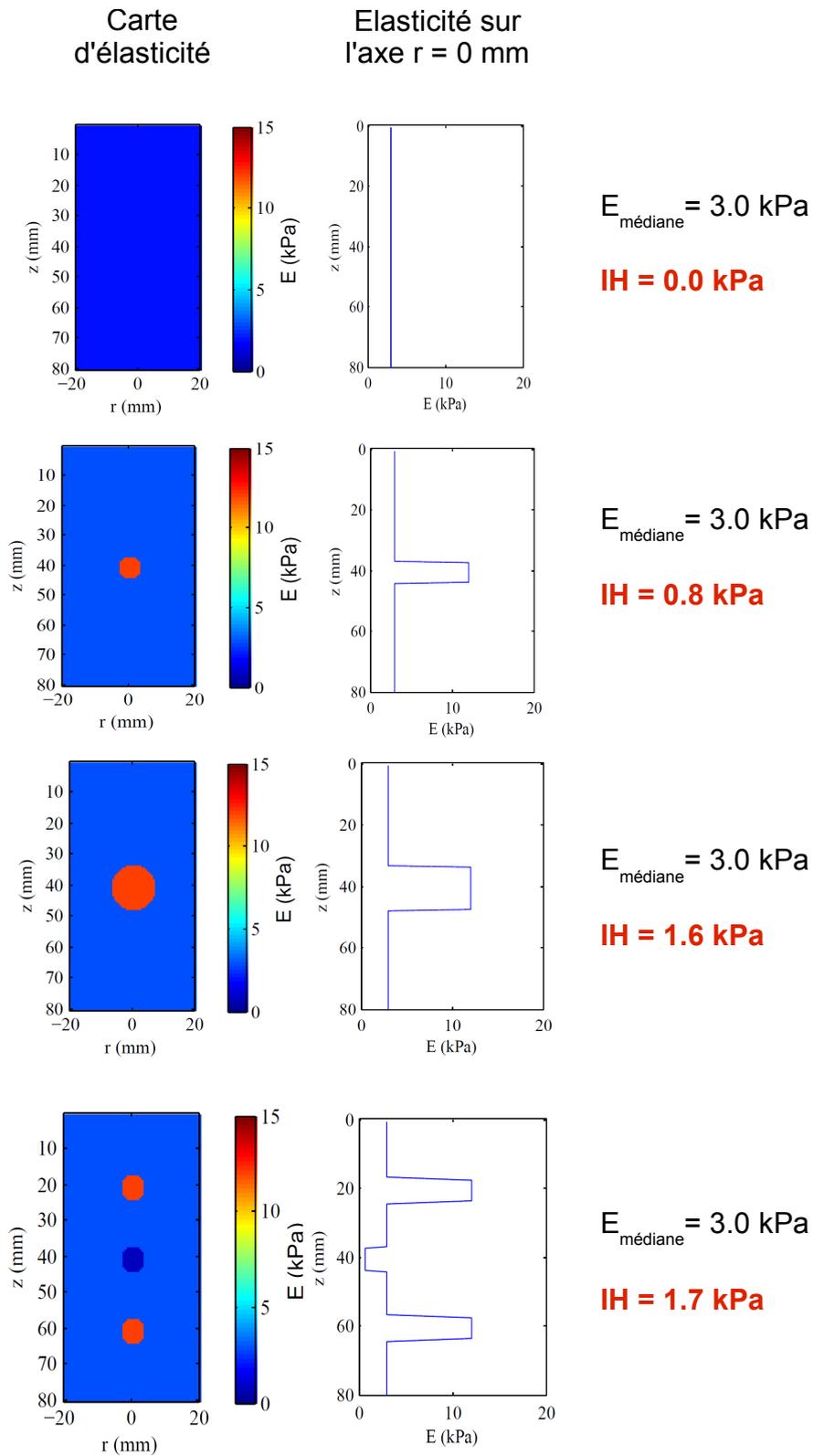


Figure 3.10 – Indice d'hétérogénéité pour différents milieux simulés.

3.3.2 Etude sur fantôme

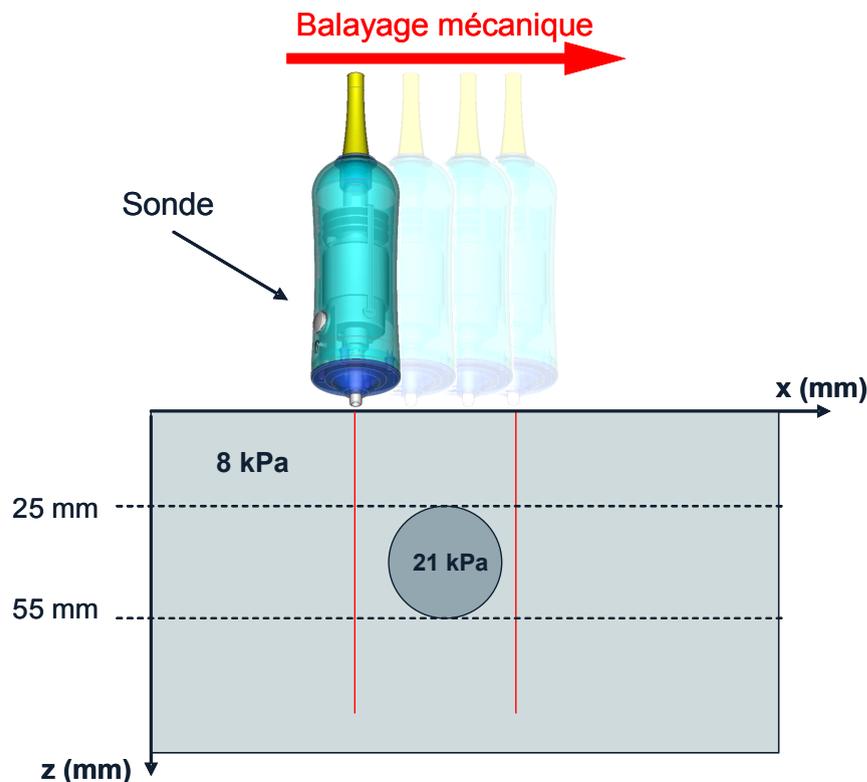


Figure 3.11 – Schéma d'un fantôme d'élasticité (CIRS Inc., USA). La sonde comprenant le dispositif électrodynamique et le transducteur ultrasonore est tradatée afin d'obtenir une cartographie de l'élasticité du fantôme.

La validation des algorithmes est réalisée grâce à des tests sur un fantôme hétérogène (CIRS Inc., USA). Ce fantôme contient une inclusion sphérique de 30 mm de diamètre, centrée à une profondeur de 40 mm (Fig. 3.11). Selon les données du fabricant, le module d'Young vaut 21 kPa dans l'inclusion et 8 kPa dans le reste du milieu. Des repères visuels permettent de localiser la position de l'inclusion dans le fantôme.

La sonde balaye une distance de 45 mm autour de l'inclusion.

Temps de vol Tout d'abord les algorithmes de temps de vol ont été appliqués aux données. Le choix du paramètre d'intercorrélation dz fixe la résolution de l'image. Cependant, plus dz est faible, plus le bruit lié au calcul d'intercorrélation sera élevé. Le choix de la distance d'intercorrélation relève donc d'un compromis entre résolution et niveau de bruit. La figure 3.12 illustre ce phénomène. On peut remarquer que, dans l'inclusion, l'estimation de l'élasticité est supérieure à la valeur fournie par le fabricant.

Inversion directe Le même jeu de données a été traité avec un algorithme d'inversion 1D. Le résultat est présenté sur la figure 3.13. La présence d'une inclusion plus dure est clairement visible sur l'image. Sa position et sa taille sont en accord avec les informations du fabricant. Cependant, l'élasticité calculée dans l'inclusion n'est pas homogène et est globalement sous-estimée par rapport à la valeur attendue. Cette constatation n'est pas surprenante au vu des résultats des simulations.

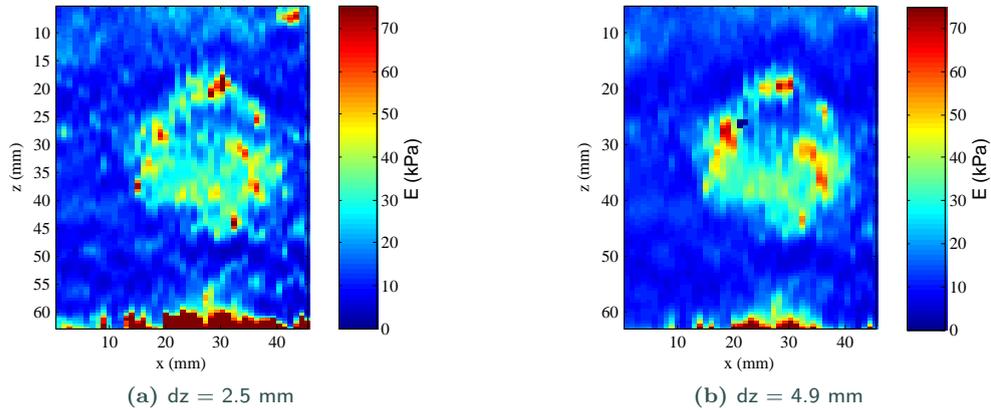


Figure 3.12 – Cartographie d'élasticité d'un fantôme hétérogène obtenue avec l'algorithme des temps de vol. L'algorithme est appliqué en prenant deux valeurs pour le paramètre dz : $dz = 2.5$ mm (a) et $dz = 4.9$ mm (b).

L'inversion directe 1D permet de localiser les inclusions mais ne permet pas d'estimer précisément leur élasticité.

La figure 3.13 met également en évidence les effets de diffraction : ils entraînent une surestimation de l'élasticité mesurée sur les 15 premiers millimètres.

Dans le but de quantifier l'hétérogénéité du fantôme mesuré, nous avons calculé l'indice d'hétérogénéité IH pour chacune des positions prises par la sonde le long de l'axe x . Le résultat est présenté sur la figure 3.13. L'indice d'hétérogénéité est nettement plus élevé lorsque la sonde est positionnée au dessus de l'inclusion que lorsqu'elle est placée sur la partie homogène du fantôme.

Afin de se rendre compte de l'utilité d'une indication concernant l'hétérogénéité du milieu, considérons les élastogrammes de la figure 3.14. Les valeurs d'élasticité indiquées au dessus de ces élastogrammes sont des mesures globales entre 15 et 55 mm obtenues grâce à l'algorithme du Fibroscan[®]. L'élastogramme de la figure 3.14a a été obtenu en plaçant la sonde au dessus d'une zone homogène ($x = 5$ mm) ; celui de la figure 3.14b en plaçant la sonde au dessus de l'inclusion ($x = 25$ mm). Dans le premier cas, l'élasticité vaut 6.7 kPa et l'indice d'hétérogénéité 0.6 kPa. La valeur mesurée dans le second cas est plus grande (9.3 kPa) et l'indice d'hétérogénéité élevé (2.4 kPa) suggère que cette mesure n'est pas représentative de l'ensemble du milieu.

Pourtant, le changement de pente de l'onde de cisaillement, dû à la traversée de l'inclusion, est très difficilement discernable sur le premier élastogramme et la mesure globale d'élasticité peut paraître acceptable. L'indice d'hétérogénéité fournit donc une indication quant à la manière d'interpréter l'élasticité mesurée.

3.3.3 Tests sur le foie *in vivo*

3.3.3.1 Procédure d'examen

Lors d'un examen Fibroscan[®], le patient est allongé sur le dos, le bras droit derrière la tête. Les mesures sont alors effectuées sur le lobe gauche du foie, en position intercostale, la sonde étant maintenue perpendiculaire à la surface de la peau (Fig. 3.15). La zone de mesure est située entre 25 mm et 65 mm sous la surface de la peau. La pression appliquée par l'opérateur est contrôlée ;

3.3. Inversion locale directe 1-D : Étude expérimentale

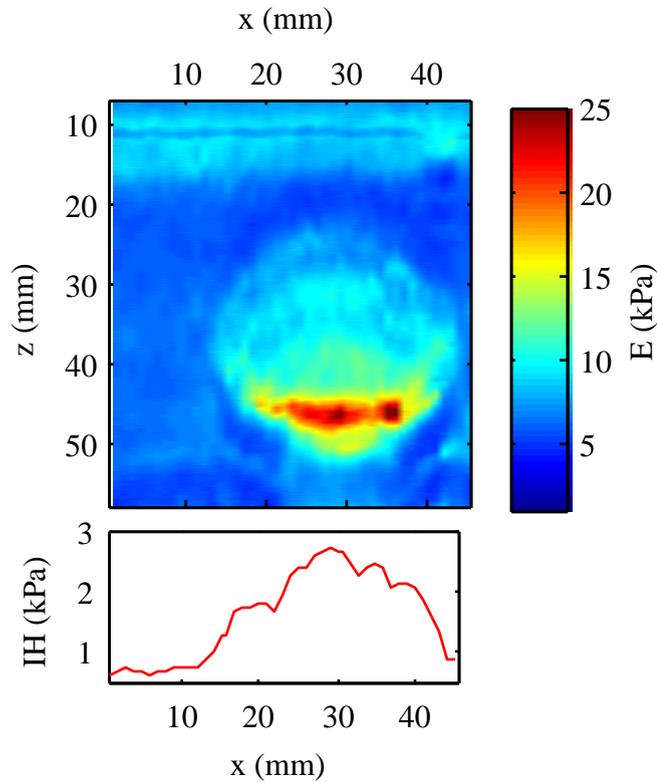


Figure 3.13 – Cartographie d'élasticité d'un fantôme hétérogène obtenue par inversion directe. L'indice d'hétérogénéité est calculé pour chaque position de la sonde le long de l'axe x .

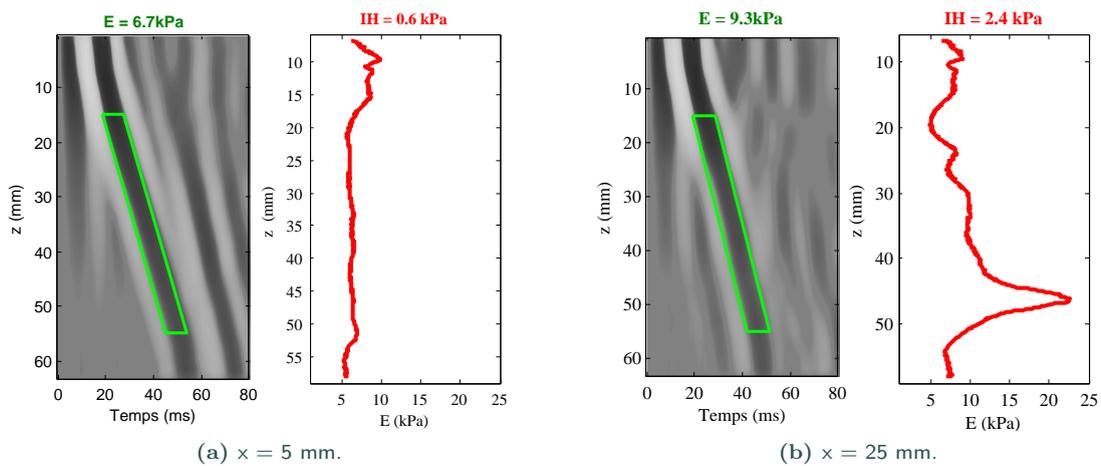


Figure 3.14 – Complémentarité entre la valeur d'élasticité et l'indice d'hétérogénéité.

l'examen est possible lorsque celle-ci est comprise entre 4 N et 8 N. Au moment de l'examen, les données acquises sont traitées avec l'algorithme dédié du Fibroskan[®]. Au moins 10 mesures valides sont acquises sur chaque patient. L'algorithme d'inversion 1D est alors appliqué pour calculer la



Figure 3.15 – Mesure de l'élasticité du foie avec le Fibroscan®.

valeur de l'élasticité en fonction de la profondeur. Cette élasticité est moyennée sur l'ensemble des dix acquisitions et l'indice d'hétérogénéité est calculé.

3.3.3.2 Patients sains

Les expériences ont été menées sur 6 volontaires sains. Pour chacun de ces six patients, une courbe représentant l'élasticité en fonction de la profondeur est représentée sur la figure 3.16. Dans chaque cas, 10 mesures ont été réalisées et la médiane a été conservée. L'indice d'hétérogénéité est en moyenne de 1.2 ± 0.3 kPa.

3.3.3.3 Population malade

Dans un deuxième temps, les données acquises sur 47 patients atteints de l'hépatite B et sur 46 patients atteints de l'hépatite C ont été traitées avec l'algorithme d'inversion directe 1D afin de calculer l'indice d'hétérogénéité.

En complément de l'examen d'élastométrie, chaque patient a également subi une ponction biopsie hépatique (PBH). Les échantillons issus de la PBH ont été analysés grâce au score Metavir : l'activité (A) caractérise l'inflammation et la nécrose du foie ; la fibrose (F) caractérise les lésions fibreuses existantes. Les différents stades du score Metavir sont donnés dans le tableau 3.1.

Table 3.1 – Score Metavir.

Activité (grade)		Fibrose (stade)	
A0	Sans activité	F0	Sans fibrose
A1	Activité minimale	F1	Fibrose portale sans septa
A2	Activité modérée	F2	Fibrose portale et quelques septa
A3	Activité sévère	F3	Fibrose septale sans cirrhose
		F4	Cirrhose

3.3. Inversion locale directe 1-D : Étude expérimentale

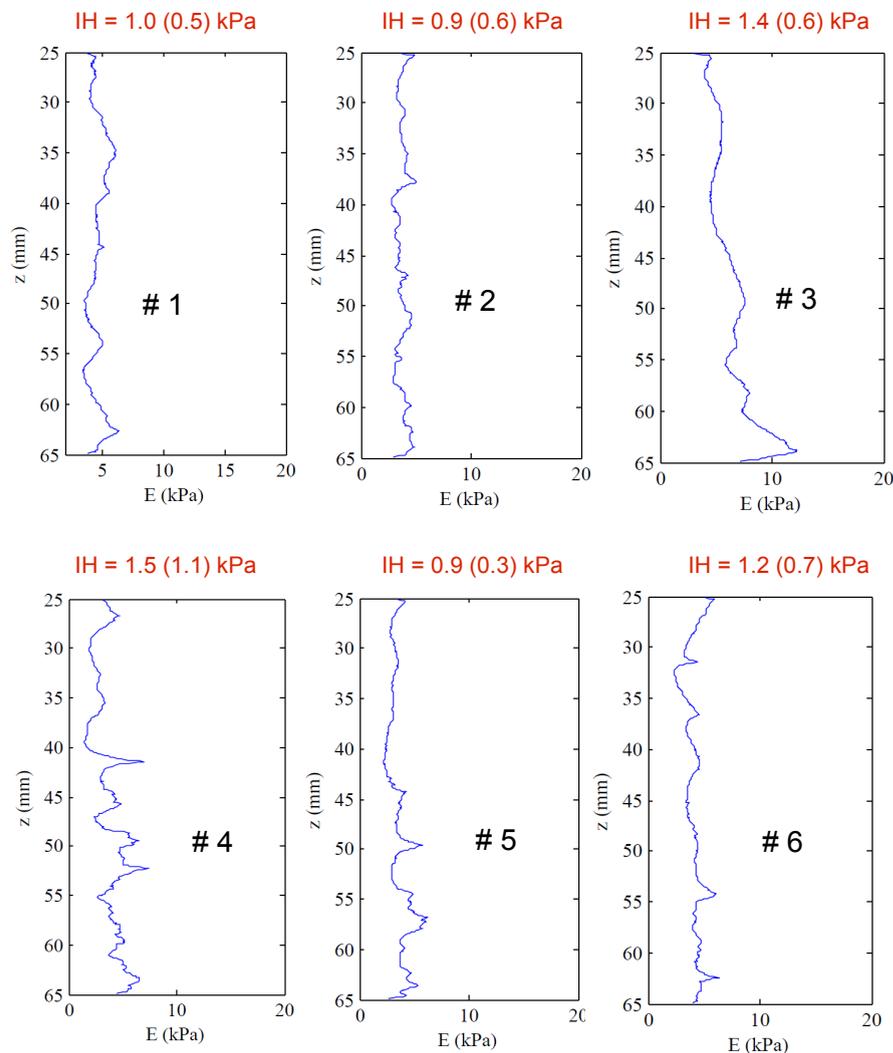


Figure 3.16 – Calcul de l'indice d'hétérogénéité [médiante (IQR)] dans le foie de 6 volontaires sains.

Dans le cas de l'hépatite B, la répartition des stades de fibrose dans la cohorte de patients était la suivante : 10 F0, 10 F1, 8 F2, 9 F3 et 10 F4. Dans le cas de l'hépatite C, 8 patients F0, 9 F1, 9 F2, 9 F3 et 11 F4 ont été inclus dans l'étude. La figure 3.17 représente sous forme de boxplots l'élasticité, mesurée par le Fibroscan[®], et l'indice d'hétérogénéité en fonction du stade de fibrose. Que ce soit dans le cas de l'hépatite B ou de l'hépatite C, l'indice d'hétérogénéité des patients F4 est significativement supérieur à celui des patients F0, F1 et F2 (test de Kruskal-Wallis, p-value < 0.01). La médiane de IH est plus élevée pour le stade F3 que pour les stades F0, F1 et F2 mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

La valeur de l'indice d'hétérogénéité est fortement corrélée avec la valeur d'élasticité (coefficient de Spearman = 0.83, p-value < 0.01). La figure 3.18 représente la comparaison entre l'indice d'hétérogénéité mesuré dans le cas des hépatites B et C pour les stades F0-F1-F2 (regroupés), le stade F3 et le stade F4. Au sein de chacun des stades, la différence entre hépatites B et C n'est pas significative. Il est cependant remarquable que la dispersion des mesures est plus importante dans le cas de l'hépatite B que dans le cas de l'hépatite C, en particulier pour le stade F4. Cette

forte dispersion pourrait être liée au fait que, dans le cas de l'hépatite B, la cirrhose peut être macronodulaire, micronodulaire ou bien mixte. Ces hypothèses restent bien sûr à valider à l'aide d'une base de données fournissant plus de détails sur la nature de la cirrhose.

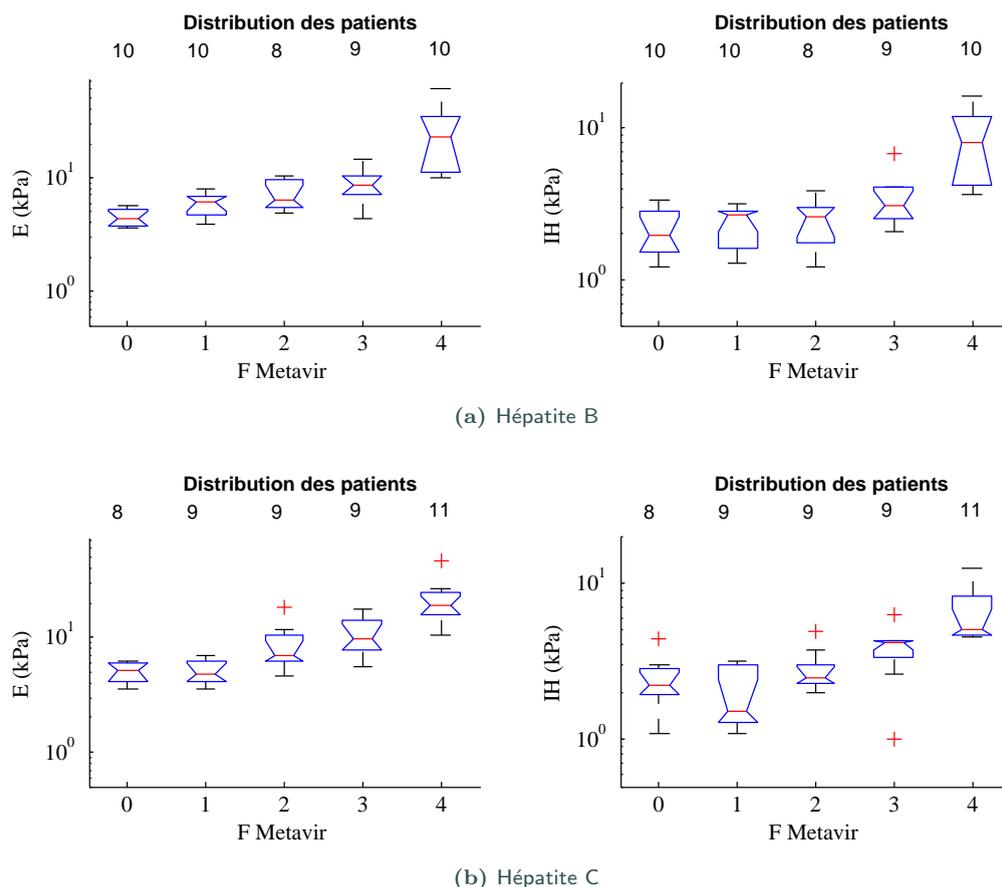


Figure 3.17 – Boxplots représentant l'élasticité mesurée par le Fibroscan[®] et l'indice d'hétérogénéité (en échelle logarithmique) en fonction du stade de fibrose pour des patients atteints d'hépatite B (a) et C (b). Les extrémités supérieure et inférieure d'un rectangle représentent respectivement le premier et le troisième quartile. La ligne dans le rectangle représente la médiane. Les barres d'erreurs montrent les valeurs minimum et maximum mesurées. Les croix indiquent les mesures aberrantes.

3.4 Inversion locale directe 3-D : Étude expérimentale

Dans cette partie, les algorithmes présentés concernant l'inversion directe 3D ont été appliqués *in vitro* et leurs performances ont été comparées à celles de l'inversion directe 1D.

3.4.1 Dispositif expérimental

Reconstruire la vitesse de cisaillement sur un axe par inversion directe 3D impose de connaître les déplacements sur tout un volume autour de cet axe. Une nouvelle sonde a donc été conçue à cet effet. Elle est composée de 19 éléments hexagonaux fonctionnant à une fréquence centrale de 3

3.4. Inversion locale directe 3-D : Étude expérimentale

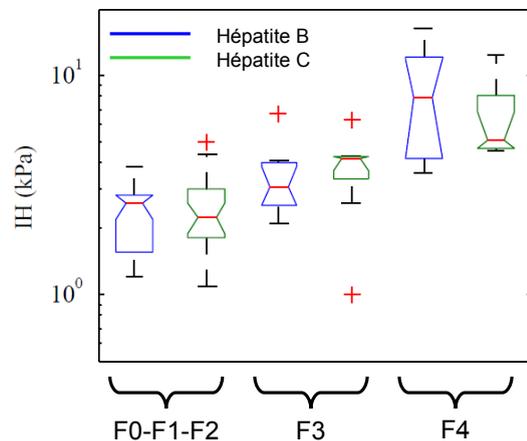
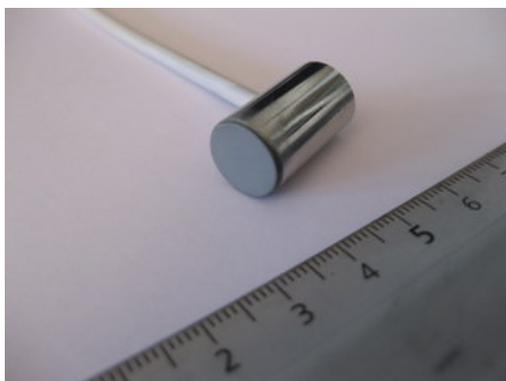
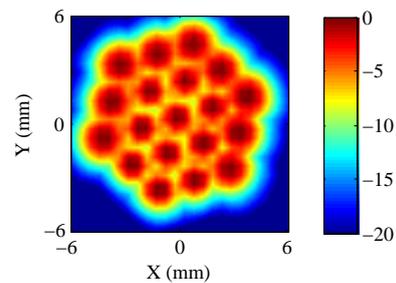


Figure 3.18 – Boxplots représentant l'indice d'hétérogénéité (en échelle logarithmique) en fonction du stade de fibrose pour des patients atteints d'hépatite B (en bleu) et C (en vert). Les extrémités supérieure et inférieure d'un rectangle représentent respectivement le premier et le troisième quartile. La ligne dans le rectangle représente la médiane. Les barres d'erreurs montrent les valeurs minimum et maximum mesurées. Les croix indiquent les mesures aberrantes.

MHz (Fig. 3.20a). La hauteur de chaque élément est de 2 mm et le diamètre total du transducteur est de 12 mm. La figure 3.19a représente le champ acoustique de ce transducteur en décibels à une distance de 35 mm.



(a) Transducteur multi-éléments.



(b) Champ acoustique à 35 mm du transducteur multi-éléments. L'échelle est en dB.

Figure 3.19

Ces 19 éléments sont assemblés par groupes de sept pour former sept axes acoustiques (Fig.3.20b). Les signaux RF sont donc acquis sur les 19 éléments puis sont sommés par groupes de sept après la réception. Les déplacements sont alors calculés sur sept axes : l'axe central et six axes adjacents. En appliquant la méthode exposée dans la partie simulations, il est donc possible d'obtenir une estimation des composantes suivant x et y de l'opérateur Laplacien.

Cette nouvelle sonde est pilotée grâce à un système ultrasonore multivoies conçu par la société Echosens. Ce système comporte 24 voies indépendantes et est entièrement programmable. Chaque voie dispose d'une mémoire de 128 Mo pour le stockage des lignes RF. Il y a possibilité de program-

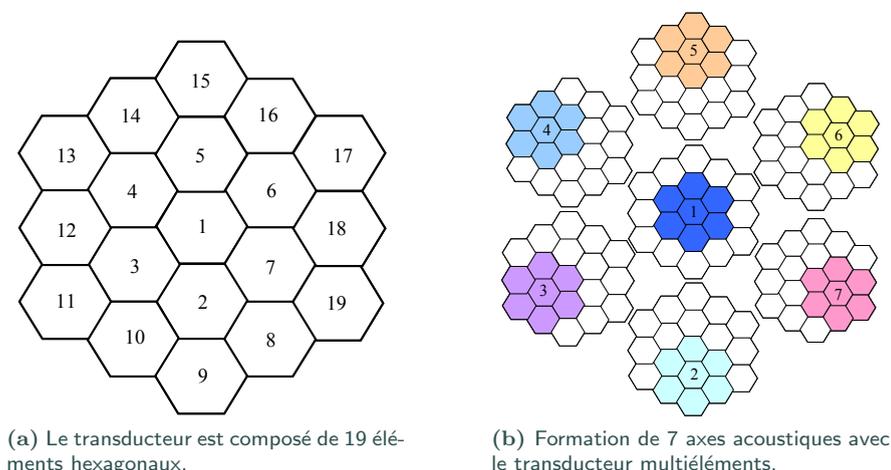


Figure 3.20 – Transducteur multiéléments dédié à l'inversion 3D.

mer les émissions selon des lois arbitraires sur des amplitudes pouvant aller jusqu'à 80 Vpp. Les TGC sont individuellement paramétrables sur chacune des voies. A la réception, les signaux sont échantillonnés à une cadence de 50 MHz avec une précision de 14 bits. Le système ultrasonore est connecté à un PC à partir duquel sont paramétrées les séquences ultrasonores via une connexion IEEE1394. Les données RF sont rapatriées vers le PC à une vitesse pouvant aller jusqu'à 11 Mo par seconde. Ce système permet d'acquérir 100 μ s de signal sur chaque voie à une cadence allant jusqu'à 6000 Hz.

Au cours de cette thèse, un logiciel permettant de piloter et programmer les différents systèmes ultrasonores utilisés à Echosens a été développé. Pour une manipulation, ce logiciel fait appel à deux bibliothèques dynamiques (dll). La première gère l'interface avec le système US (définition des séquences, émission des US et réception des signaux RF) et le système permettant d'asservir la vibration basse fréquence. La seconde est une dll de calcul permettant d'une part de traiter les signaux RF pour calculer les taux de déformation et d'autre part d'analyser les images de déformation pour estimer l'élasticité du milieu étudié. La mise au point et le test de ces dll a donc constitué une première partie du travail.

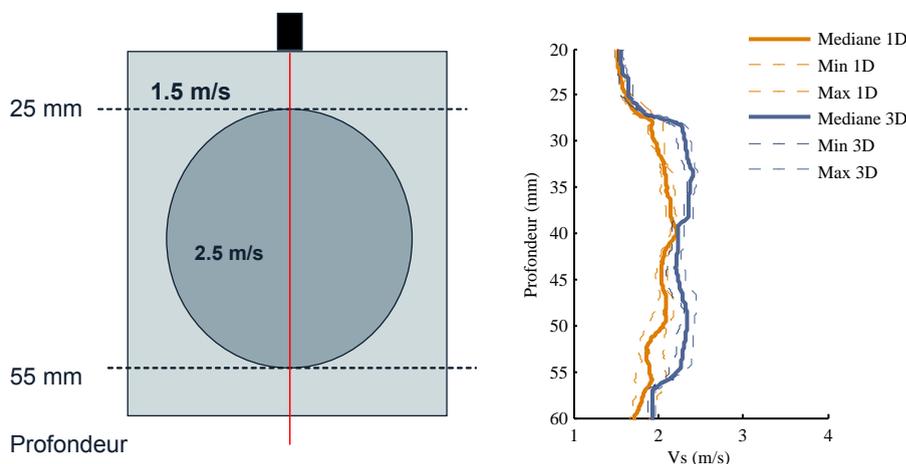
L'annexe D décrit plus précisément le système et le logiciel utilisés.

3.4.2 Résultats

Une série de 10 mesures est réalisée sur un fantôme commercial d'élasticité (CIRS Inc., USA) contenant une inclusion sphérique de 30 mm centrée à une profondeur de 40 mm (Fig. 3.21b). La vitesse des ondes de cisaillement est de 1.6 m/s dans la partie homogène du fantôme contre 2.5 m/s dans l'inclusion.

La figure 3.21b montre les courbes représentant la vitesse de cisaillement en fonction de la profondeur calculée avec les deux algorithmes (E1D et E3D). L'algorithme unidimensionnel permet de détecter la présence de l'inclusion mais ne permet pas de retrouver la vitesse de 2.5 m/s indiquée par le fabricant. La reconstruction tridimensionnelle est plus efficace et permet de se rapprocher de la valeur recherchée : au sein de l'inclusion, l'amélioration est en moyenne de 10 % par rapport à l'algorithme unidimensionnel.

3.5. Conclusion



(a) Fantôme hétérogène (CIRS Inc, USA). Selon les informations du fabricant, la vitesse des ondes de cisaillement est de 1.6 m/s dans la partie homogène du fantôme et de 2.5 m/s dans l'inclusion.

(b) Vitesse de cisaillement calculée dans un fantôme hétérogène grâce aux algorithmes 1D et 3D.

Figure 3.21 – Comparaison des reconstructions 1D et 3D dans un fantôme hétérogène.

3.5 Conclusion

Dans cette partie, deux méthodes permettant de calculer la vitesse des ondes de cisaillement en fonction de la profondeur ont été étudiées et testées sur des fantômes et *in vivo*. Un index d'hétérogénéité a été calculé à partir de l'estimation 1D de la vitesse en fonction de la profondeur. Utilisé en conjonction avec la valeur d'élasticité, ce paramètre pourrait être cliniquement pertinent. La fibrose apparaissant dans le cas des hépatites alcooliques est par exemple connue pour être relativement homogène. En revanche, les hépatites B virales engendrent généralement une fibrose hétérogène. De plus, l'évaluation d'un indice d'hétérogénéité utilisé en conjonction avec l'élasticité moyenne déjà mesurée en élastographie impulsionnelle pourrait permettre d'améliorer la distinction entre les stades de fibrose notamment là où la seule valeur d'élasticité n'est pas assez performante. Des études plus approfondies sont nécessaires pour évaluer l'influence de l'étiologie sur l'hétérogénéité d'un milieu.

Afin de s'intéresser à d'autres problèmes tels que la détection de tumeurs, une nouvelle approche, basée sur l'inversion tridimensionnelle de l'équation d'onde a été introduite. La prise en compte des composantes tridimensionnelles du déplacement est en effet nécessaire afin de corriger les effets de diffraction apparaissant à proximité du vibreur, et les effets de distorsion du front d'onde dus à la présence d'inclusions. A cet effet, une nouvelle sonde multiéléments a été conçue et les premiers tests sur fantôme ont été effectués.

Références

- [1] S. CATHELIN, F. WU et M. FINK : A solution to diffraction biases in sonoelasticity : The acoustic impulse technique. *J. Acoust. Soc. Am.*, 105(5):2941–2950, 1999.
- [2] L. SANDRIN, M. TANTER, J. L. GENNISSON, S. CATHELIN et M. FINK : Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 49(4):436–446, 2002.
- [3] L. SANDRIN, B. FOURQUET, J. M. HASQUENOPH, S. YON, C. FOURNIER, F. MAL, C. CHRISTIDIS,

Chapitre 3. Étude des propriétés élastiques des tissus hétérogènes par élastographie impulsionnelle : application au foie

- M. ZIOL, B. POULET et F. KAZEMI : Transient elastography : a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(12):1705–1713, 2003.
- [4] Q-L ZHU, Y-X JIANG, J-B LIU, H. LIU, Q. SUN, Q. DAI et X. CHEN : Real-time ultrasound elastography : Its potential role in assessment of breast lesions. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(8):1232–1238, 2008.
- [5] J. A. TALWALKAR, M. YIN, J. L. FIDLER, S. O. SANDERSON, P. S. KAMATH et R. L. EHMAN : Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis : Emerging clinical applications. *Hepatology*, 47(1):332–342, 2008.
- [6] T.E. OLIPHANT, A. MANDUCA, R. L. EHMAN et J. F. GREENLEAF : Complex-valued stiffness reconstruction for magnetic resonance elastography by algebraic inversion of the differential equation. *Magn. Reson. Med.*, 45(2):299–310, 2001.
- [7] A. MANDUCA, T. E. OLIPHANT, M. A. DRESNER, J. L. MAHOWALD, S. A. KRUSE, E. AMROMIN, J. P. FELMLEE, J. F. GREENLEAF et R. L. EHMAN : Magnetic resonance elastography : Non-invasive mapping of tissue elasticity. *Med. Image Anal.*, 5(4):237–254, 2001.
- [8] J. BERCOFF, M. TANTER et M. FINK : Supersonic shear imaging : a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 51(4):396–409, 2004.
- [9] K. NIGHTINGALE, S. MCALEAVEY et G. TRAHEY : Shear-wave generation using acoustic radiation force : in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(12):1715–1723, 2003.
- [10] M. MULLER, J-L GENNISSON, T. DEFFIEUX, M. TANTER et M. FINK : Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging : Preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med. Biol.*, 35(2):219–229, 2009.
- [11] J. MCLAUGHLIN et D. RENZI : Shear wave speed recovery in transient elastography and supersonic imaging using propagating fronts. *Inverse Probl.*, 22(2):681–706, 2006. 0266-5611.
- [12] J. MCLAUGHLIN et D. RENZI : Using level set based inversion of arrival times to recover shear wave speed in transient elastography and supersonic imaging. *Inverse Probl.*, 22(2):707–725, 2006.
- [13] M. L. PALMERI, M. H. WANG, J. J. DAHL, K. D. FRINKLEY et K. R. NIGHTINGALE : Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(4):546–558, 2008.
- [14] G. DEBUNNE : *Animation multirésolution d’objets déformables en temps-réel - Application à la simulation chirurgicale*. Thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Grenoble, 2000.

Chapitre 4

Chapitre 4

Mesure de la viscosité de cisaillement par élastographie impulsionnelle

Dans le chapitre précédent, nous avons fait l'hypothèse que les milieux étudiés étaient purement élastiques. Dans le cas des tissus biologiques, cette hypothèse n'est en fait généralement pas vérifiée et la viscosité est un paramètre important à prendre en compte.

Dans ce chapitre, nous proposons plusieurs méthodes de mesure de la viscosité de cisaillement en élastographie impulsionnelle. Leurs performances sont étudiées sur des milieux simulés et testées sur des données acquises dans le foie *in vivo*.

Communications associées

- C. Bastard, J-P. Remeniéras, L. Sandrin, Shear viscosity measurement using vibration-controlled transient elastography. *In Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, Roma, Italy, 2009.

Sommaire du chapitre

4.1	Notions générales sur la viscosité	83
4.1.1	La viscosité des tissus mous	83
4.1.2	Modèles rhéologiques	84
4.1.3	Module de cisaillement complexe	88
4.1.4	Choix d'un modèle rhéologique	88
4.1.5	La viscosité : un paramètre clinique pertinent ?	89
4.2	Mesure de la viscosité du foie : état de l'art	90
4.2.1	Mesure par élastographie par résonance magnétique	90
4.2.2	Mesure par élastographie ultrasonore	91
4.2.3	Quelle place pour une mesure de viscosité par élastographie impulsionnelle ?	92
4.3	Deux méthodes de mesure de la viscosité de cisaillement par élastographie impulsionnelle	92
4.3.1	Approximation d'onde plane	92
4.3.2	Mesure de la dispersion fréquentielle de la vitesse de phase	94
4.3.2.1	Principe	94
4.3.2.2	Validation sur données simulées	96
4.3.3	Mesure de la viscosité de cisaillement par la méthode du centroïde	96
4.3.3.1	Présentation du problème	96
4.3.3.2	Méthode	97
4.3.3.3	Test sur données simulées	100
4.4	Tests <i>in vivo</i>	101
4.5	Discussion et conclusion	104
4.5.1	Performances des deux méthodes	104
4.5.2	Comparaison avec l'état de l'art	105
4.5.3	Conclusion	105

4.1 Notions générales sur la viscosité

4.1.1 La viscosité des tissus mous

La notion de viscosité est communément utilisée pour décrire le comportement des fluides et plus précisément leur résistance à l'écoulement. Cette notion est moins intuitive lorsqu'il s'agit de l'appliquer à un solide, même mou. Jusqu'à présent, nous avons en effet décrit des solides purement élastiques dont la déformation en réponse à une sollicitation mécanique est supposée réversible et instantanée. En réalité, la plupart des milieux mous, dont les tissus biologiques, ne répondent pas instantanément à l'application d'une contrainte ou d'une déformation ; leur réponse est progressive et dépend de constantes de temps caractéristiques. Cette dépendance temporelle est liée au fait que toute déformation d'un corps à vitesse finie s'accompagne de dissipations d'énergie, qui sont en fait une manifestation de sa viscosité.

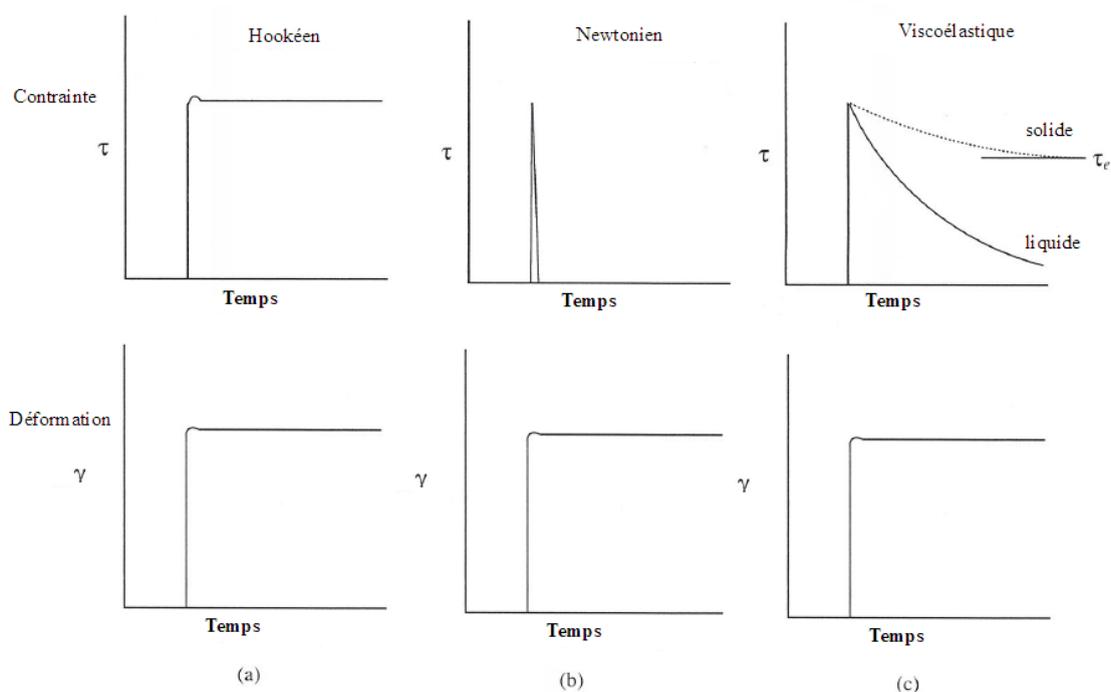


Figure 4.1 – Expérience de relaxation : évolution temporelle de la contrainte dans des milieux soumis à un échelon de déformation. Dans un solide hookéen (purement élastique), la contrainte est proportionnelle à la déformation (a). Dans un fluide visqueux newtonien (b), la contrainte diminue dès que la déformation est constante. Dans un liquide viscoélastique, lorsque la déformation est constante, la contrainte diminue exponentiellement jusqu'à s'annuler alors que dans un solide viscoélastique la contrainte diminue et tend asymptotiquement vers une position d'équilibre τ_e . Source : Macosko^[1].

La figure 4.1 décrit une expérience de relaxation de contraintes et permet d'illustrer les différences entre un solide hookéen (purement élastique), un fluide newtonien (purement visqueux) et des milieux viscoélastiques. Lorsqu'un échelon de déformation est appliqué à un milieu purement élastique, l'évolution temporelle des contraintes est proportionnelle à celle des déformations selon la loi de Hooke (Fig. 4.1b) ; il n'y a pas de relaxation. Dans le cas d'un milieu purement visqueux (fluide newtonien), la contrainte disparaît dès que les déformations sont constantes (Fig. 4.1c). Enfin, dans un milieu viscoélastique, les contraintes décroissent exponentiellement, jusqu'à disparaître

4.1. Notions générales sur la viscosité

dans le cas d'un fluide viscoélastique et jusqu'à atteindre une valeur d'équilibre dans le cas d'un solide viscoélastique (Fig. 4.1d). Les expériences de fluage consistant à appliquer une contrainte constante à un échantillon et à suivre l'évolution temporelle des déformations, permettent également de mettre en évidence les propriétés viscoélastiques des matériaux.

L'étude des propriétés viscoélastiques des tissus permet donc de caractériser la dépendance temporelle de leur réponse à des sollicitations en terme de contrainte ou de déformation.

Dans son ouvrage consacré à l'étude des propriétés mécaniques des tissus biologiques, Fung^[2] propose une revue de quelques expériences prouvant le caractère viscoélastique des tissus biologiques. Il y décrit notamment des phénomènes de relaxation ou encore d'hystérésis dans la réponse contrainte/déformation d'échantillons biologiques. Le foie n'échappe pas à la règle et plusieurs études se sont attachées à mettre en évidence ses propriétés viscoélastiques à l'aide de dispositifs variés, mais souvent invasifs ou adaptés uniquement à l'étude de petits échantillons. Les tissus peuvent notamment être sollicités en compression (Forgacs *et al.*^[3], Kiss *et al.*^[4]), en torsion (Valtorta et Mazza^[5]) ou grâce à un dispositif d'aspiration (Mazza *et al.*^[6]). La figure 4.2 représente la courbe de relaxation mesurée par Forgacs *et al.*^[3] dans des tissus embryonnaires de foie et met en évidence leur caractère viscoélastique.

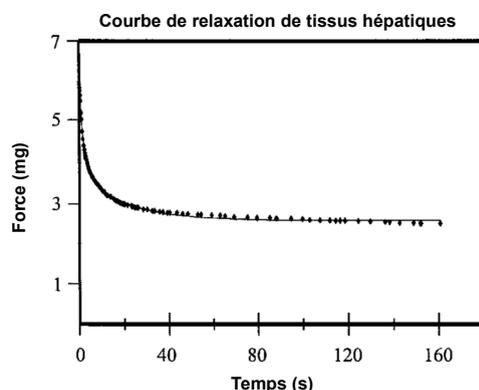


Figure 4.2 – Courbe de relaxation de contraintes mesurée dans des agrégats de tissus embryonnaires hépatiques. Source : Forgacs *et al.*^[3]

4.1.2 Modèles rhéologiques

Le comportement des milieux viscoélastiques peut être décrit mathématiquement à l'aide de modèles rhéologiques. Deux éléments de base permettent de construire les différents modèles rhéologiques : un élément élastique et un élément visqueux.

- Les éléments élastiques obéissent à la loi de Hooke qui permet de relier les contraintes σ aux déformations ϵ grâce au module d'élasticité E .

$$\sigma = E\epsilon$$

Ces éléments sont modélisés par un ressort de raideur E (Fig. 4.3).

- Les éléments visqueux obéissent à la loi de Newton qui permet de relier les contraintes σ à la dérivée temporelle des déformations ϵ par la viscosité η .

$$\sigma = \eta \frac{d\epsilon}{dt}$$

Ces éléments sont modélisés par un amortisseur de viscosité η (Fig. 4.4).



Figure 4.3 – Ressort représentant un élément élastique.

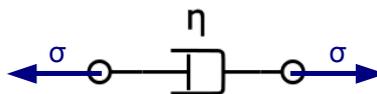


Figure 4.4 – Amortisseur représentant un élément visqueux.

En assemblant ces éléments élastiques et visqueux en parallèle ou en série, on peut construire plusieurs modèles rhéologiques dont on présentera ici les principaux.

Le modèle de Maxwell

Le modèle de Maxwell est constitué d'un amortisseur et d'un ressort montés en série (Fig. 4.5). Son équation constitutive est la suivante :

$$\frac{d\epsilon(t)}{dt} = \frac{\sigma}{\eta} + \frac{1}{\mu} \frac{d\sigma(t)}{dt}$$

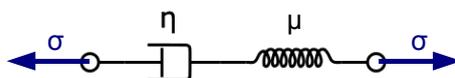


Figure 4.5 – Modèle de Maxwell.

Les fonctions de fluage $c(t)$ et de relaxation $k(t)$ de ce modèle sont représentées respectivement sur les figures 4.8a et 4.9a et leurs expressions sont

$$c(t) = \left(\frac{1}{\mu} + \frac{1}{\eta}t\right)\sigma_0\mathbf{1}(t) \quad \text{et} \quad k(t) = (\mu e^{-\frac{\mu}{\eta}t})\epsilon_0\mathbf{1}(t),$$

où $\mathbf{1}(t)$, σ_0 et ϵ_0 représentent respectivement un échelon unité, l'amplitude initiale de la contrainte appliquée et l'amplitude initiale de la déformation appliquée.

L'application d'un échelon unitaire de force sur un solide de Maxwell entraîne une déformation immédiate, due au ressort, suivie d'une déformation linéaire par rapport au temps, due à l'amortisseur. En raison de cette linéarité, ce modèle est peu adapté pour décrire les propriétés de fluage d'un milieu. En effet, lorsque l'application de la force est interrompue à un instant t_1 , la déformation liée au ressort disparaît mais celle liée à l'amortisseur est irréversible et vaut $\frac{\sigma_0}{\eta}t_1$.

Lors d'un essai de relaxation, l'application d'une déformation constante sur un solide de Maxwell est suivie d'une décroissance exponentielle des contraintes.

Le modèle de Voigt

Le modèle de Voigt est composé d'un amortisseur et d'un ressort montés en parallèle (Fig. 4.6). Son équation constitutive est :

$$\sigma(t) = \mu\epsilon(t) + \eta \frac{d\epsilon(t)}{dt}$$

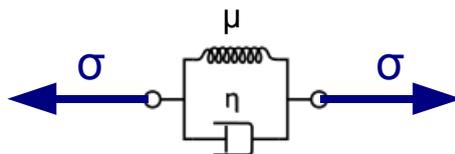


Figure 4.6 – Modèle de Voigt.

Les fonctions de fluage $c(t)$ et de relaxation $k(t)$ du modèle de Voigt sont représentées sur les figures 4.8b et 4.9b. Leurs expressions sont :

$$c(t) = \frac{1}{\mu}(1 - e^{-\frac{\mu}{\eta}t})\sigma_0\mathbf{1}(t) \quad \text{et} \quad k(t) = (\eta\delta(t) + \mu)\epsilon_0\mathbf{1}(t).$$

Lors d'un essai de fluage sur un solide de Voigt, la déformation ne suit pas instantanément l'application de la contrainte en raison de la présence de l'amortisseur. Au bout d'une durée infinie, cette déformation tend vers la valeur $\frac{\sigma_0}{\mu}$, qui correspond à celle qui serait atteinte dans un milieu purement élastique. De même, si la contrainte disparaît à un instant t_1 , la déformation décroît suivant la loi $\epsilon(t) = \epsilon(t_1)e^{-\frac{\mu}{\eta}(t-t_1)}$ jusqu'à s'annuler complètement au bout d'une durée infinie. Le modèle de Voigt est donc relativement efficace pour décrire le comportement de fluage des milieux ; il est cependant mal adapté à la description des propriétés de relaxation (en raison de la réponse en contrainte de l'amortisseur à un échelon de déformation).

Le modèle de Zener

Le modèle de Zener (ou SLS pour Standard Linear Solid) correspond à un modèle de Maxwell auquel un ressort a été rajouté en parallèle (Fig. 4.7). Son équation constitutive est donnée par l'expression :

$$\frac{d\epsilon(t)}{dt} = \frac{1}{\mu_1 + \mu_2} \frac{\mu_2}{\eta} \left(\frac{\eta}{\mu_2} \frac{d\sigma(t)}{dt} + \sigma - \mu_1\epsilon(t) \right)$$

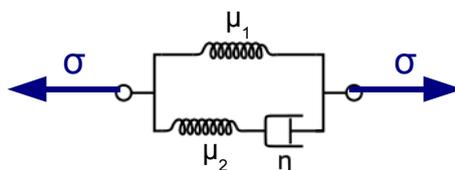


Figure 4.7 – Modèle de Zener.

Ses fonctions de fluage et de relaxation sont représentées sur les figures 4.8c et 4.9c. Leurs expressions sont :

$$c(t) = \frac{1}{\mu_1} \left(1 - \left(1 - \frac{\tau_\epsilon}{\tau_\sigma} \right) e^{-\frac{t}{\tau_\sigma}} \right) \sigma_0 \mathbf{1}(t) \quad \text{et} \quad k(t) = \mu_1 \left(1 - \left(1 - \frac{\tau_\sigma}{\tau_\epsilon} \right) e^{-\frac{t}{\tau_\epsilon}} \right) \epsilon_0 \mathbf{1}(t).$$

où

$$\tau_\epsilon = \frac{\eta}{\mu_2} \quad \text{et} \quad \tau_\sigma = \frac{\eta}{\mu_1} \left(1 + \frac{\mu_1}{\mu_2}\right).$$

Le modèle de Zener permet de décrire à la fois les propriétés de fluage et de relaxation des solides. La présence du ressort permet d'obtenir une déformation instantanée lors de l'application d'une contrainte et une décroissance progressive de celle-ci à l'arrêt de la contrainte grâce à l'amortisseur.

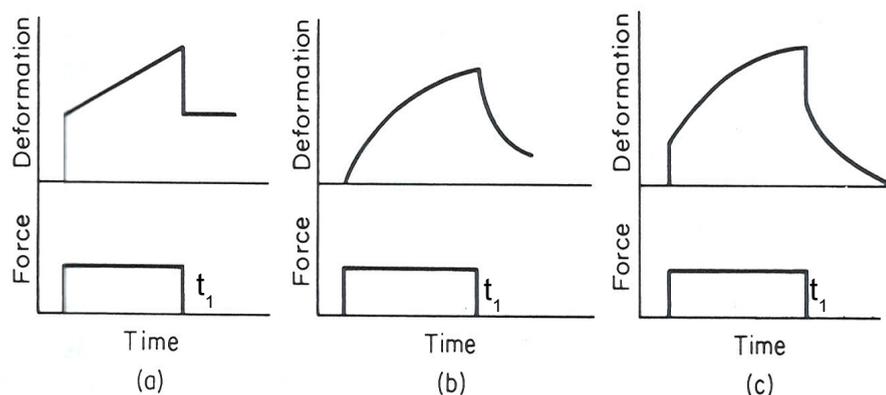


Figure 4.8 – Fonctions de fluage des modèles de Maxwell (a), Voigt (b) et Zener (c). Source : Fung^[2].

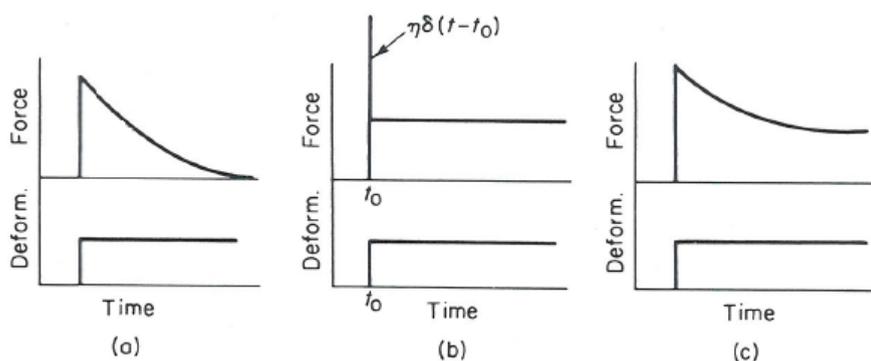


Figure 4.9 – Fonctions de relaxation des modèles de Maxwell (a), Voigt (b) et Zener (c). Source : Fung^[2].

Le modèle de Maxwell généralisé

Les modèles généralisés permettent de décrire le comportement des solides viscoélastiques sur une gamme de fréquence plus large. Ainsi le modèle de Maxwell généralisé met en parallèle un ressort avec plusieurs modèles de Maxwell (leur nombre varie selon la gamme de fréquences étudiées), faisant ainsi apparaître plusieurs constantes de temps (Fig. 4.10).

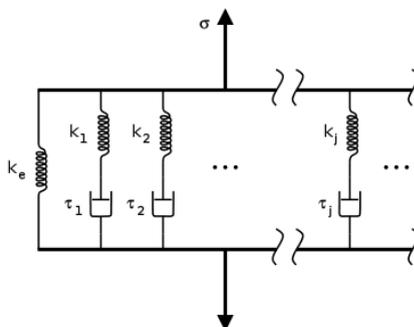


Figure 4.10 – Modèle de Maxwell généralisé.

4.1.3 Module de cisaillement complexe

Au lieu de décrire les propriétés viscoélastiques d'un milieu à l'aide d'un modèle rhéologique, on peut choisir d'étudier son module de cisaillement complexe G^* . Celui-ci est calculé par résolution de l'équation de propagation des ondes de cisaillement, qui s'écrit dans le domaine fréquentiel :

$$\rho\omega^2\vec{u}(\omega) + G^*(\omega)\Delta\vec{u}(\omega) = 0 \quad (4.1)$$

Ce module relie également la déformation ϵ causée par un effort de cisaillement σ à la valeur de cet effort :

$$\sigma(\omega) = G^*(\omega)\epsilon(\omega) \quad (4.2)$$

La décomposition du module de cisaillement complexe s'écrit $G^* = G' + jG''$ où G' est le module de stockage et G'' est le module de perte.

Les techniques d'analyse mécanique dynamique (DMA) permettent de mesurer les modules de stockage et de perte sur de petits échantillons. L'élastographie par résonance magnétique (ERM) permet également de mesurer les parties réelle et imaginaire du module de cisaillement. Ces modules dépendent de la fréquence à laquelle est réalisée la mesure.

La viscosité de cisaillement dynamique est définie comme : $\eta' = G''/\omega$. C'est généralement ce coefficient qui est fourni par les techniques d'ERM.

Les modules de cisaillement et de perte peuvent être exprimés en fonction des paramètres viscoélastiques μ , μ_1 , μ_2 ou encore η utilisés par les différents modèles rhéologiques (cf. Annexe B). Il est intéressant de noter que la viscosité de cisaillement dynamique correspond à la viscosité fournie par le modèle de Voigt.

4.1.4 Choix d'un modèle rhéologique

La détermination d'un modèle rhéologique permettant de décrire le comportement des tissus mous et notamment du foie ne fait pas l'objet de cette thèse. L'étude des lois de comportement des tissus est en effet un domaine complexe et pourrait faire l'objet d'une thèse à part entière. De plus, la plupart des dispositifs permettant de déterminer les lois de comportement des tissus fonctionnent sur de petits échantillons et ne permettent donc pas d'étudier le milieu *in vivo*. Or, la dégradation des tissus, les conditions de bord, la pression sanguine sont des paramètres qui jouent un rôle très important au niveau des propriétés viscoélastiques des tissus. De plus, il n'est pas non plus certain qu'un organe sain et un organe malade obéissent aux mêmes lois de comportement. Nous choisirons donc un modèle rhéologique parmi ceux présentés précédemment et quand nous

parlerons de viscosité, nous parlerons de viscosité « selon un modèle ». Cette approche paramétrique permet d’approcher une réalité physique du milieu étudié.

Dans la littérature, les deux principaux modèles utilisés pour mesurer la viscosité de cisaillement grâce à des techniques d’élastographie sont ceux de Voigt et de Zener. Le modèle de Voigt a ainsi été utilisé par Chen *et al.*^[7,8] pour l’étude des propriétés viscoélastiques du foie de porc. Dans une étude portant sur 88 patients atteints de maladies du foie, Huwart *et al.*^[9] ont aussi choisi d’appliquer le modèle de Voigt. Enfin, Catheline *et al.*^[10] ont comparé les performances des modèles de Voigt et de Maxwell pour décrire le comportement du muscle *in vitro* et ont conclu à la meilleure efficacité du modèle de Voigt.

Le modèle de Zener a été appliqué au foie par Klatt *et al.*^[11] et Asbach *et al.*^[12]; Zhang *et al.*^[13] ont quant à eux choisi d’utiliser un modèle un peu plus complexe, un modèle de Kelvin-Voigt à dérivée fractionnaire. Dans ce dernier cas, la contrainte est proportionnelle non plus à une dérivée simple des déformations mais à une dérivée fractionnaire de celle-ci.

Bien que les techniques d’élastographie permettant de mesurer la viscosité de cisaillement soient encore au stade de la recherche et restreintes à des applications de laboratoire (aucun appareil n’est commercialisé à l’heure actuelle), des dispositifs permettant la mesure de la viscosité ou d’un paramètre lié à la viscosité vont certainement être commercialisés dans les années à venir. Pour que ce paramètre de viscosité soit adopté par les utilisateurs (les médecins) comme l’est maintenant le paramètre d’élasticité, il sera donc important de pouvoir comparer les résultats fournis par différentes techniques. Les modèles rhéologiques à plus de deux paramètres présentent l’inconvénient d’être plus difficiles à interpréter et fournissent des résultats qui ne sont pas immédiatement comparables avec ceux déjà fournis par les appareils actuels d’élastographie. Le modèle de Zener donne ainsi deux modules d’élasticité au lieu d’un seul.

Dans ce manuscrit, le modèle rhéologique choisi est donc un modèle simple, le modèle de Voigt. L’intérêt d’une telle démarche est qu’elle permet la comparaison des résultats avec ceux déjà publiés en utilisant des techniques différentes et qu’elle ne va pas à l’encontre des scores d’élasticité déjà choisis et adoptés par les médecins. De plus, s’il décrit mal le comportement en relaxation des milieux, le modèle de Voigt est assez efficace pour décrire leur comportement en fluage. Or, en élastographie impulsionnelle, c’est plutôt un comportement en fluage qui est observé : une contrainte transitoire est appliquée et le retour à l’équilibre du milieu est étudié.

4.1.5 La viscosité : un paramètre clinique pertinent ?

Nous avons vu dans le chapitre 1 que le module d’élasticité est un paramètre devenu important pour décrire l’état pathologique des tissus et qu’il est désormais utilisé couramment en pratique clinique. Or, l’hypothèse selon laquelle les tissus biologiques peuvent être modélisés par un solide purement élastique est réductrice. Nous venons de voir que la viscosité devait elle aussi être prise en compte. Viscosité et élasticité sont en effet les deux faces d’une même pièce. Ces deux grandeurs macroscopiques traduisent des propriétés liées à la microstructure des tissus. On peut donc penser qu’une pathologie qui affecte la microstructure d’un tissu (dépôt de collagène dans le foie dans le cas de la fibrose ou dépôt de graisse dans le cas de la stéatose) engendre des modifications non seulement du module de cisaillement du tissu mais aussi du module de viscosité. Selon les pathologies, un de ces deux paramètres pourrait être soumis à de plus fortes variations que l’autre. On peut aussi penser que le développement de la pathologie entraîne une modification conjointe de ces deux paramètres et que la combinaison de mesures d’élasticité et de viscosité peut avoir une performance diagnostique meilleure que la seule mesure d’élasticité.

Peu d’études concernant les performances diagnostiques de la viscosité de cisaillement ont été publiées à ce jour. Dans le cadre d’un protocole incluant 88 patients, Huwart *et al.*^[9] ont mesuré

4.2. Mesure de la viscosité du foie : état de l’art

les modules d’élasticité et de viscosité du foie *in vivo* par élastographie par résonance magnétique. Les aires sous les courbes ROC ont été calculées pour chacun de ces paramètres, montrant une meilleure performance du module d’élasticité pour quantifier la fibrose. Dans une autre étude menée sur 15 rats, Salameh *et al.*^[14] ont également mesuré par MRE les modules d’élasticité et de cisaillement dans le foie. Les résultats de cette étude montrent que la viscosité est mieux corrélée que l’élasticité avec le score de fibrose. La recherche concernant la mesure *in vivo* de la viscosité de cisaillement et ses applications cliniques demeure donc un domaine très ouvert.

4.2 Mesure de la viscosité du foie : état de l’art

L’étude des propriétés viscoélastiques du foie a d’abord été réalisée *in vitro* sur des échantillons de foie animal ou humain. Plus récemment, le développement des techniques d’élastographie a permis de mesurer *in vivo* et de manière non-invasive les modules d’élasticité des tissus. La mesure de viscosité de cisaillement a été explorée en élastographie par résonance magnétique mais peu de résultats sont à ce jour publiés concernant l’élastographie ultrasonore.

Table 4.1 – Mesures de viscosité de cisaillement dans le foie.

	Technique	Modèle rhéologique	Origine du foie	Viscosité (Pa.s)
Chen <i>et al.</i> ^[7,8]	SDUV	Voigt	Porc (<i>in vivo</i>)	1.96 ± 0.34
Deffieux ^[15]	Shear Wave Spectroscopy	Voigt	Humain (<i>in vivo</i>)	1.58
Asbach <i>et al.</i> ^[12]	MRE multi-fréquentielle	Zener	Foie humain normal Foie humain fibrosé	7.3 ± 2.3 14.4 ± 6.6
Klatt <i>et al.</i> ^[11]	MRE multi-fréquentielle	Zener	Humain (<i>in vivo</i>)	5.5 ± 1.6
Huwart <i>et al.</i> ^[9]	MRE (65 Hz)	Voigt	Foie humain normal Foie humain fibrosé	$\approx 1 - 2$ ≈ 5
Salameh <i>et al.</i> ^[14]	MRE (200 Hz)	Voigt	Foie de rat normal Foie de rat fibrosé	0.51 ± 0.04 0.69 ± 0.12
Herzka <i>et al.</i> ^[16]	MRE (60 Hz)	aucun	Humain (<i>in vivo</i>)	≈ 1.6

4.2.1 Mesure par élastographie par résonance magnétique

Plusieurs équipes ont appliqué l’élastographie par résonance magnétique à l’étude de la visco-élasticité des tissus biologiques *in vivo*.

L'équipe de l'hôpital de la Charité à Berlin a proposé l'utilisation d'une technique d'élastographie par résonance magnétique multifréquentielle à 1.5 Tesla afin de mesurer les propriétés viscoélastiques des milieux mous. Leur système consiste à exciter les tissus à plusieurs fréquences (25 Hz, 37.5 Hz, 50 Hz et 62.5 Hz) puis à calculer la dispersion fréquentielle de la vitesse de l'onde et de son atténuation. Un modèle de Zener à trois paramètres est alors ajusté sur les courbes de dispersion, ce qui permet de déterminer deux modules d'élasticité μ_1 et μ_2 et un module de viscosité η . En appliquant cette technique au foie de 16 patients (8 patients sains et 8 patients au foie fibrosé), Asbach *et al.*^[12] ont mesuré un module de viscosité η de 7.3 ± 2.3 Pa.s chez les volontaires sains et de 14.4 ± 6.6 Pa.s dans les foies fibrosés. Klatt *et al.*^[11] ont mesuré le module de viscosité du foie de 5 volontaires sains et ont trouvé une valeur moyenne de 5.5 ± 1.6 Pa.s.

A l'université catholique de Louvain, Huwart *et al.*^[9] ont également travaillé sur la mesure de viscosité par MRE. Lors de ce protocole l'excitation basse fréquence était fixée à 65 Hz. Le module de cisaillement et la viscosité de cisaillement ont été calculés par inversion de l'équation d'onde et application d'un modèle de Voigt. Les résultats obtenus sur 88 patients donnent une viscosité de cisaillement comprise entre 1 et 2 Pa.s chez les patients sains et environ égale à 5 Pa.s chez les patients malades. Au sein de la même équipe, Salameh *et al.*^[14] ont mené des expériences sur des rats et ont obtenu une viscosité de cisaillement η égale 0.51 ± 0.37 Pa.s dans le foie de rats sains contre 0.69 ± 0.12 Pa.s dans des rats atteints de fibrose expérimentale.

Enfin, Herzka *et al.*^[16] ont travaillé en collaboration avec la société Philips sur la MRE à 3 Tesla appliquée au foie. La viscosité moyenne mesurée sur 10 sujets sains se situait autour de 1.6 Pa.s.

4.2.2 Mesure par élastographie ultrasonore

En élastographie ultrasonore, les travaux concernant la mesure de la viscosité de cisaillement sont beaucoup moins nombreux et les études publiées concernent des cohortes peu nombreuses de patients.

En élastographie impulsionnelle 1D, Catheline *et al.*^[10] ont mesuré la viscosité de cisaillement dans un muscle de boeuf *ex vitro*. Le montage utilisé était composé d'une plaque mise en vibration à des fréquences comprises entre 50 Hz et 500 Hz afin de générer des ondes planes. Les auteurs ont mesuré la dispersion de l'atténuation et de la vitesse de phase en fonction de la fréquence et ont appliqué un modèle de Voigt pour calculer les paramètres viscoélastiques. Les valeurs mesurées étaient de 3.3 Pa.s perpendiculairement aux fibres et 15 Pa.s parallèlement aux fibres.

C'est l'équipe de James Greenleaf, à la Mayo Clinic, qui a proposé avec le travail de Chen *et al.*^[7, 8] une des premières techniques de mesure de la viscosité de cisaillement du foie par élastographie ultrasonore. Leur technique est baptisée SDUV pour Shearwave Dispersion Ultrasound Vibrometry. Elle consiste à appliquer, à l'aide d'une barrette ultrasonore, une force de radiation harmonique et à suivre la propagation de l'onde de cisaillement générée en focalisant successivement le faisceau ultrasonore à deux endroits séparés d'une distance connue. La courbe de dispersion de la vitesse de cisaillement en fonction de la fréquence est alors tracée et en utilisant un modèle de Voigt, la viscosité de cisaillement est calculée. Des expériences menées dans du foie de porc *in vivo* ont fourni une valeur moyenne de 1.96 ± 0.34 Pa.s pour la viscosité de cisaillement.

En collaboration avec la société Supersonic Imagine, Muller *et al.*^[17] et Deffieux *et al.*^[18] ont appliqué la méthode proposée par l'équipe de la Mayo Clinic à des données acquises grâce à la technique de SSI. Les données recueillies sur 15 patients sains ont permis de calculer dans le foie une viscosité de cisaillement moyenne de 1.5 Pa.s^[15].

L'ensemble des résultats fournis dans la littérature et présentés dans cette section sont récapitulés dans le tableau 4.1.

4.2.3 Quelle place pour une mesure de viscosité par élastographie impulsionnelle ?

Les dispositifs permettant de mesurer *in vivo* la viscosité de cisaillement des tissus sont encore peu nombreux. C'est dans le domaine de l'élastographie par résonance magnétique que la majorité des résultats ont été publiés. Dans le domaine des ultrasons, deux équipes ont jusqu'à présent publié des résultats préliminaires à ce sujet.

En élastographie impulsionnelle, plusieurs pistes sont envisageables pour mesurer la viscosité de cisaillement. La première de ces pistes est l'étude de la dispersion fréquentielle des ondes de cisaillement. En effet, bien que centrée autour de 50 Hz, l'excitation utilisée en élastographie impulsionnelle est large bande. Cette caractéristique permet donc d'étudier la dispersion fréquentielle des vitesses de phase et de l'atténuation.

Un des avantages de la techniques d'élastographie impulsionnelle est de pouvoir contrôler très facilement la fréquence de l'excitation. On peut par conséquent imaginer exciter successivement le milieu étudié à plusieurs fréquences afin de pouvoir étudier le phénomène de dispersion sur de larges gammes fréquentielles. Une dernière caractéristique à exploiter, toujours liée au phénomène de dispersion, consiste à étudier le décalage vers les basses fréquences de l'onde de cisaillement en fonction de la profondeur. Ce décalage fréquentiel est visible sur les élastogrammes et semble caractéristique des milieux visqueux.

4.3 Deux méthodes de mesure de la viscosité de cisaillement par élastographie impulsionnelle

Dans cette partie, nous présenterons en détail deux méthodes permettant de mesurer la viscosité de cisaillement en élastographie impulsionnelle. La première de ces méthodes consiste à étudier la dispersion de la vitesse de phase ; la seconde est basée sur l'étude de la variation du contenu fréquentiel de l'onde de cisaillement en fonction de la profondeur.

4.3.1 Approximation d'onde plane

La propagation d'une onde plane le long d'un axe z est décrite par l'équation :

$$u = u_0 e^{j\omega t} e^{-j(\frac{\omega}{v_\phi(\omega)} - j\alpha(\omega))z}, \quad (4.3)$$

où $v_\phi(\omega)$ est la vitesse de phase de l'onde de cisaillement à la pulsation ω et $\alpha(\omega)$ est l'atténuation de cette même onde. Dans le cas d'une onde plane, l'atténuation $\alpha(\omega)$ est due uniquement aux effets de la viscosité.

La résolution de l'équation de propagation des ondes de cisaillement dans le cas des ondes planes permet d'exprimer la vitesse de phase et l'atténuation en fonction des paramètres viscoélastiques du modèle rhéologique utilisé (μ , η , etc.). Les calculs sont détaillés dans l'annexe C.

Dans le cas d'un solide de Voigt, la vitesse de phase et l'atténuation sont données par les relations :

$$\begin{cases} v_\phi(\omega) = \sqrt{\frac{2(\mu^2 + \omega^2\eta^2)}{\rho(\mu + \sqrt{\mu^2 + \omega^2\eta^2})}}, \\ \alpha(\omega) = \sqrt{\frac{\rho\omega^2(\sqrt{\mu^2 + \omega^2\eta^2} - \mu)}{2(\mu^2 + \omega^2\eta^2)}} \end{cases} \quad (4.4)$$

où μ , η et ρ sont respectivement le module de cisaillement, la viscosité de cisaillement et la masse volumique.

Afin de pouvoir utiliser ces expressions, il faut se placer en approximation d'onde plane. Or, les fronts d'ondes générés en élastographie impulsionnelle ne sont pas plans. Dans le cas du Fibroscan[®], la source de cisaillement utilisée est en effet un piston de 9 mm de diamètre dont les effets de diffraction ne sont pas négligeables. Ce sont d'ailleurs ces effets de diffraction qui permettent de mesurer une composante longitudinale du déplacement sur l'axe de la vibration.

Afin de se ramener rigoureusement au cas de l'onde plane, il faudrait donc corriger les effets de la diffraction géométrique. Pour cela, il est possible d'utiliser des outils de simulation tels que les fonctions de Green ou la méthode numérique présentée au chapitre 2. Les déplacements simulés permettraient alors de compenser les effets de la diffraction dans les déplacements mesurés expérimentalement. Cette solution est cependant peu adaptée à une application *in vivo* car elle nécessite de connaître parfaitement la contrainte exercée et la célérité de l'onde de cisaillement dans le milieu mesuré.

Une deuxième solution est de considérer que les effets de diffraction deviennent négligeables à partir d'une certaine distance de la source.

En élastographie impulsionnelle, Sandrin *et al.*^[19] ont montré que dans le cas d'une source ponctuelle et pour une distance supérieure à $3/4$ de la longueur d'onde de cisaillement, la phase des déplacements pouvait être approximée par $\frac{\omega x}{V_s} - \frac{\pi}{2}$. De plus, la présence du terme de champ proche entraîne des oscillations lors du calcul de la phase. A ces effets de diffraction liés à la présence d'un terme de couplage, s'ajoutent également des effets de diffraction liés à la géométrie de la source.

Afin de supprimer les oscillations dues au terme de champ proche, les élastogrammes peuvent être segmentés (Fig. 4.11). Quelques simulations réalisées à l'aide d'une simulation par fonctions de Green (Bercoff *et al.*^[20]) permettent de montrer que, après segmentation de l'élastogramme, pour une source de 9 mm de diamètre, la phase peut être considérée comme linéaire à partir de 25 mm (Fig. 4.12).

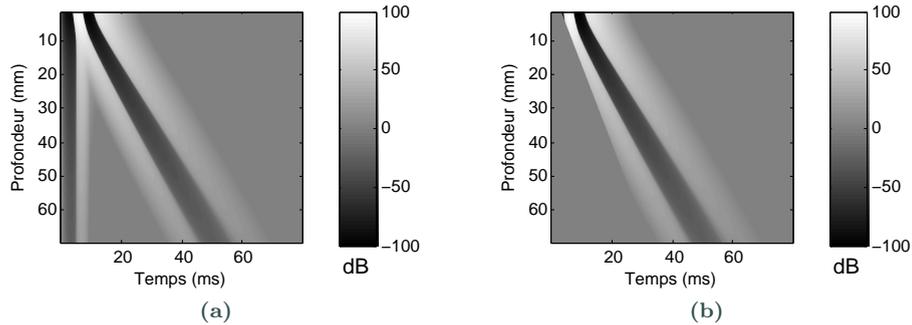


Figure 4.11 – Elastogramme avant segmentation (a) et après segmentation (b).

4.3. Deux méthodes de mesure de la viscosité de cisaillement par élastographie impulsionnelle

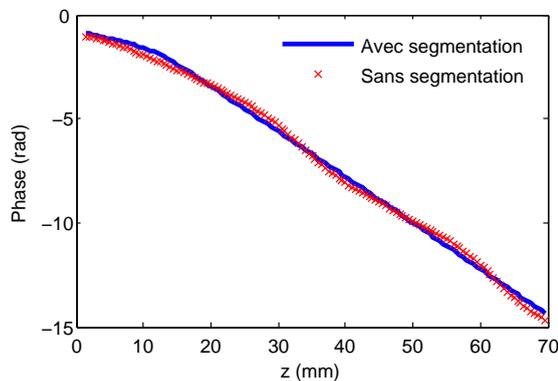


Figure 4.12 – Phase calculée à 50 Hz dans un milieu viscoélastique ($c_s = 1.5$ m/s et $\eta_s = 1.5$ Pa.s) sans et avec segmentation de l'élastogramme pour un piston de 9 mm de diamètre. La segmentation permet de supprimer les oscillations dues au terme de champ proche. Avec segmentation, la phase décroît linéairement à partir de 25 mm.

4.3.2 Mesure de la dispersion fréquentielle de la vitesse de phase

La première des méthodes proposées consiste à exploiter le contenu fréquentiel large bande des ondes de cisaillement générées par l'utilisation d'une vibration transitoire en élastographie impulsionnelle. L'algorithme actuellement implémenté sur le Fibroscan[®] repose sur la mesure de la vitesse de groupe de l'onde de cisaillement c'est à dire la vitesse de propagation de l'énergie de l'onde. Nous proposons ici de mesurer la vitesse de phase de l'onde de cisaillement et d'étudier sa dispersion fréquentielle.

4.3.2.1 Principe

Les algorithmes décrits dans cette partie sont appliqués à des élastogrammes (images des vitesses de déformation) acquis grâce au dispositif décrit dans l'introduction du chapitre 3. De manière générale, l'estimation d'une vitesse de phase est plus difficile que celle d'une vitesse de groupe. En effet, l'énergie globale du signal est répartie entre chacune de ses composantes fréquentielles. Si l'on considère un élastogramme, le rapport signal sur bruit est généralement trop faible pour pouvoir estimer une vitesse de phase de manière robuste, tout particulièrement dans le cas des fréquences élevées qui sont rapidement atténuées avec la profondeur. Pour augmenter le rapport signal sur bruit et pallier ce problème, les analyses fréquentielles ont donc été réalisées non pas sur un élastogramme mais sur une moyenne de 10 élastogrammes.

L'algorithme appliqué à cette moyenne d'élastogrammes afin de calculer la vitesse de cisaillement comporte plusieurs étapes :

1. choix de la zone d'intérêt,
2. segmentation de l'élastogramme,
3. estimation de la vitesse de phase en fonction de la fréquence,
4. détermination de la viscosité de cisaillement par une méthode d'ajustement non linéaire.

Ces différentes étapes sont maintenant détaillées et illustrées à partir d'un élastogramme calculé par simulation analytique.

Choix de la zone d'intérêt

La zone d'intérêt a été fixée entre 30 mm et 50 mm. Ce choix permet de se placer dans une zone

dans laquelle la vitesse de phase est linéaire. De plus, le milieu étudié a été supposé homogène sur une distance de 20 mm.

Segmentation de l'élastogramme

Sur la figure 4.13a représentant l'élastogramme sur la zone d'intérêt sélectionnée, on remarque la présence de deux ondes. La première onde, qui semble se propager à une vitesse infinie, est en fait due uniquement aux contributions de couplage en champ proche. La deuxième onde est l'onde de cisaillement. Afin d'étudier le phénomène de dispersion, il convient de segmenter l'élastogramme pour conserver uniquement l'onde de cisaillement. Cette segmentation est réalisée de manière automatique.

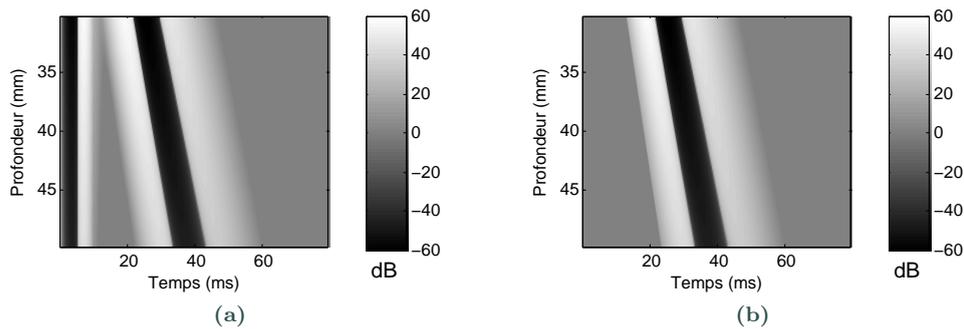


Figure 4.13 – Zone d'intérêt d'un élastogramme avant segmentation (a) et après segmentation (b).

Estimation de la vitesse de phase

Une transformée de Fourier temporelle est alors appliquée sur l'élastogramme segmenté. La vitesse de phase est calculée à partir de la phase par régression linéaire en fonction de la profondeur : $v_\phi = \omega(\Delta\phi/\Delta z)^{-1}$ (Fig. 4.14).

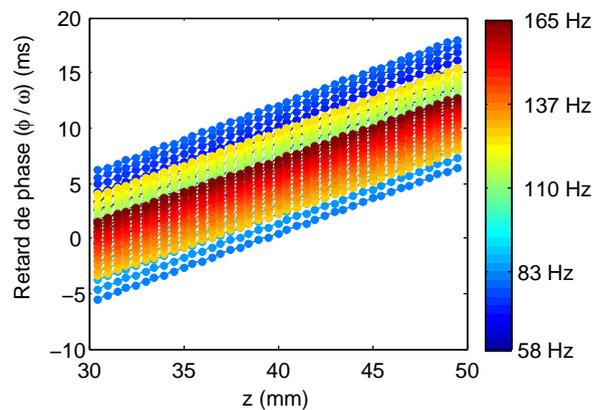


Figure 4.14 – Estimation de la vitesse de phase par régression linéaire. Pour chaque fréquence, le retard de phase exprimé en fonction de la profondeur, est ajusté par une droite. La vitesse de phase v_ϕ est donnée par l'inverse de la pente de cette droite.

4.3. Deux méthodes de mesure de la viscosité de cisaillement par élastographie impulsienne

Détermination de la vitesse de cisaillement par une méthode d'ajustement non linéaire

Afin de calculer la viscosité de cisaillement, une méthode d'ajustement non linéaire (Curve Fitting Toolbox, Matlab, The MathWorks, Natick, MA, USA) est appliquée aux données (Fig. 4.15).

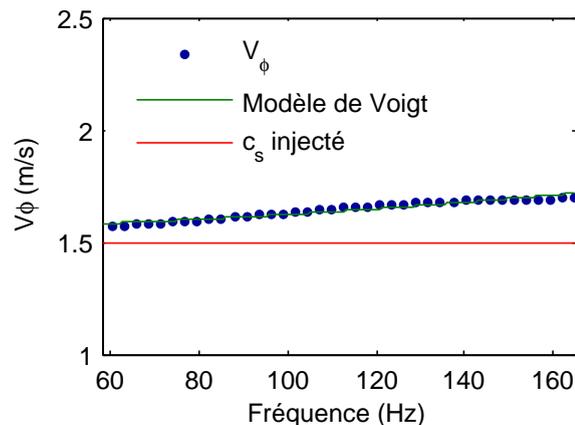


Figure 4.15 – La viscosité est estimée par une méthode d'ajustement non linéaire. Dans ce cas, la viscosité estimée est de 1.3 Pa.s. Les paramètres utilisés pour la simulation étaient $\eta_s = 1.5$ Pa.s et $c_s = 1.5$ Pa.s.

4.3.2.2 Validation sur données simulées

Afin de valider la méthode, plusieurs milieux de célérités de cisaillement c_s et viscosités η_s différentes ont été simulés grâce à une méthode analytique. Les algorithmes décrits précédemment ont été appliqués sur ces élastogrammes simulés. La fréquence de l'excitation injectée dans les simulations a été choisie égale à 100 Hz pour $c_s < 3.5$ ms et à 200 Hz pour $c_s \geq 3.5$. Dans les cas ($c_s = 3.5$ m/s, $\eta_s = 0.5$ Pa.s) et ($c_s = 4.5$ m/s, $\eta_s = 0.5$ Pa.s), cette fréquence a même été augmentée jusqu'à 400 Hz. En effet, lorsque les effets visqueux sont très inférieurs aux effets élastiques, il est nécessaire de solliciter les milieux à une fréquence très élevée pour mettre en évidence les effets de la viscosité. Ici, il n'a pas été nécessaire de compenser les effets de la diffraction géométrique car dans la zone d'intérêt choisie, la vitesse de phase est linéaire en fonction de la profondeur. Les résultats sont représentés sur la figure 4.16.

4.3.3 Mesure de la viscosité de cisaillement par la méthode du centroïde

4.3.3.1 Présentation du problème

Dans un milieu viscoélastique, on observe que le spectre de l'onde de cisaillement se décale vers les basses fréquences quand la profondeur augmente. Le but de cette partie est de mettre au point une stratégie de mesure de la viscosité de cisaillement en exploitant la variation du contenu fréquentiel de l'onde en fonction de la profondeur.

L'algorithme du centroïde décrit par Fink et Cardoso^[21] a été utilisé pour estimer l'atténuation des ondes ultrasonores. Il consiste à diviser le signal RF rétrodiffusé en plusieurs fenêtres temporelles et à calculer le centroïde du spectre du signal sur chaque fenêtre. Comme les hautes fréquences sont plus atténuées que les basses fréquences, le phénomène d'atténuation entraîne une décroissance du centroïde en fonction de la profondeur. En calculant la décroissance du centroïde, il est

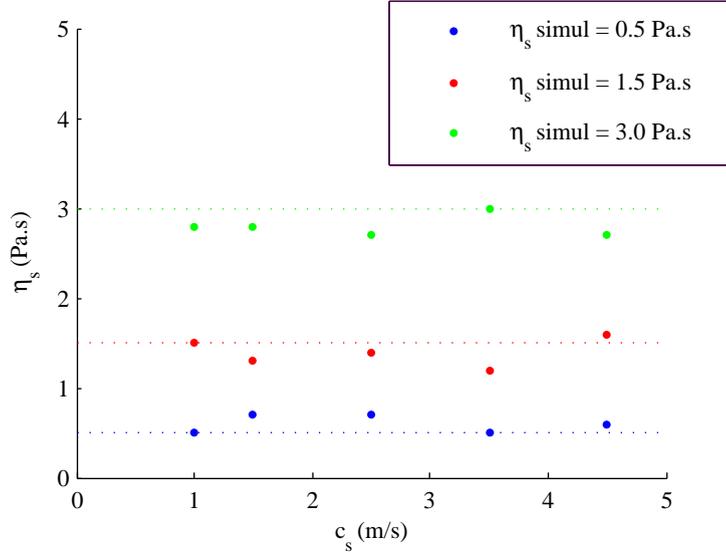


Figure 4.16 – Viscosité de cisaillement reconstruite grâce à l’algorithme de dispersion fréquentielle en fonction de la vitesse de cisaillement injectée dans la simulation. Trois valeurs de viscosité de cisaillement ont été utilisées dans les simulations : 0.5 Pa.s (en bleu), 1.5 Pa.s (en rouge) et 3.0 Pa.s (en vert).

donc possible d’estimer le coefficient d’atténuation, en supposant qu’il varie linéairement avec la fréquence. Cette méthode a notamment été appliquée par Baldeweck *et al.*^[22] et Guittet *et al.*^[23] pour estimer l’atténuation des ultrasons dans des milieux tels que la peau.

Dans cette section, cette technique du centroïde est adaptée au domaine de l’élastographie pour déterminer la viscosité de cisaillement.

4.3.3.2 Méthode

Dans la littérature, l’algorithme du centroïde a été appliqué à des milieux dans lesquels on pouvait considérer que l’atténuation varie linéairement avec la fréquence. Ce n’est pas le cas pour l’atténuation des ondes de cisaillement dans les tissus biologiques. La première étape de l’algorithme que nous proposons consiste donc à donner une expression simplifiée de l’atténuation des ondes de cisaillement en fonction de la fréquence. La deuxième étape repose sur le calcul de la densité spectrale du signal à chaque profondeur, qui permet de calculer l’évolution du centroïde du signal en fonction de la profondeur. Enfin, la viscosité de cisaillement est estimée à partir du calcul de la dérivée du centroïde par rapport à la profondeur.

Expression de l’atténuation en fonction de la fréquence

Comme précédemment, les tissus et les milieux étudiés sont modélisés à l’aide d’un modèle de Voigt. Dans ce cas l’atténuation de l’onde de cisaillement en fonction de la profondeur s’écrit

$$\alpha(\omega) = \sqrt{\frac{\rho\omega^2(\sqrt{\mu^2 + \omega^2\eta^2} - \mu)}{2(\mu^2 + \omega^2\eta^2)}}. \quad (4.5)$$

Cette expression étant trop complexe pour permettre l’application de l’algorithme du centroïde,

4.3. Deux méthodes de mesure de la viscosité de cisaillement par élastographie impulsienne

il est nécessaire de la simplifier. Dans un premier temps, nous supposons donc que les effets visqueux sont très inférieurs aux effets élastiques, c'est-à-dire que $\omega^2\eta^2 \ll \mu^2$. Dans ce cas, sachant que $\mu = \rho c_s^2$, l'équation (4.5) devient

$$\alpha(f) = \frac{2\pi^2\eta f^2}{\rho c_s^3} = \frac{2\pi^2\eta\sqrt{\rho}f^2}{\mu^{\frac{3}{2}}}. \quad (4.6)$$

On pose ensuite β tel que $\alpha(f) = \beta f^2$. Alors,

$$\beta = \frac{2\pi^2\eta}{\rho c_s^2} \quad (4.7)$$

et

$$\eta = \frac{\beta c_s^3 \rho}{2\pi^2}. \quad (4.8)$$

Calcul de la densité spectrale d'énergie

La seconde étape consiste maintenant à calculer la densité spectrale d'énergie du signal pour chaque profondeur. A une profondeur z donnée, le déplacement peut s'écrire $u(z, t) = a(z, t)e^{-\alpha z}$, où $a(z, t)$ représente le déplacement qui existerait dans un milieu purement élastique et α l'atténuation due aux pertes visqueuses.

Le calcul de la densité spectrale d'énergie s'effectue après segmentation de l'élastogramme. En effet, la composante de diffraction en champ proche donne naissance à des composantes fréquentielles non affectées par le phénomène de dispersion comme on peut l'observer sur la figure 4.13a.

Pour chaque profondeur de l'élastogramme segmenté, on calcule la densité spectrale d'énergie $S(z, f)$ qui s'écrit

$$S(z, f) = |A(z, f)e^{-\alpha z}|^2, \quad (4.9)$$

où $A(z, f)$ est la transformée de Fourier temporelle de $a(z, t)$.

Cette densité spectrale est représentée sur la figure 4.17 où le décalage du spectre vers les basses fréquences en fonction de la profondeur est clairement visible.

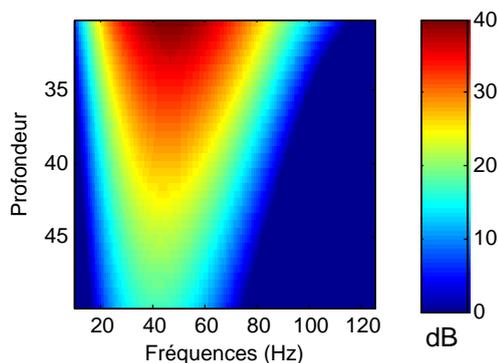


Figure 4.17 – Densité spectrale d'énergie de l'élastogramme pour un milieu de caractéristiques $v_s = 1.5$ m/s et $\eta_s = 1.5$ Pa.s.

Le moment spectral d'ordre n est défini par :

$$m_n(z) = \int f^n S(z, f) df = \int f^n |A(z, f)|^2 e^{-2\alpha z} df \quad (4.10)$$

Il s'agit alors de calculer la dérivée du moment spectral en fonction de la profondeur et de l'exprimer en fonction du coefficient β défini par l'équation (4.7).

$$\begin{aligned} \frac{dm_n(z)}{dz} &= \int f^n \left[\frac{d|A(z, f)|^2}{dz} e^{-2\alpha z} - 2\alpha |A(z, f)|^2 e^{-2\alpha z} \right] df \\ &= \int f^n \frac{d|A(z, f)|^2}{dz} e^{-2\alpha z} df - 2 \int \alpha f^n |A(z, f)|^2 e^{-2\alpha z} df \end{aligned}$$

Comme $\alpha = \beta f^2$, alors :

$$\begin{aligned} \frac{dm_n(z)}{dz} &= \int f^n \frac{d|A(z, f)|^2}{dz} e^{-2\beta f^2 z} df - 2\beta \int f^{n+2} |A(z, f)|^2 e^{-2\beta f^2 z} df \\ &= -2\beta m_{n+2}(z) + \int f^n \frac{d|A(z, f)|^2}{dz} e^{-2\beta f^2 z} df \end{aligned}$$

On suppose que $\frac{d|A(z, f)|^2}{dz} = 0$, c'est à dire que les effets de diffraction géométrique liés à la source ont été corrigés, alors :

$$\frac{dm_n(z)}{dz} = -2\beta m_{n+2}(z) \quad (4.11)$$

Calcul de la dérivée du centroïde

Le centroïde spectral d'un signal est une moyenne des fréquences contenues dans le signal, pondérée par les amplitudes des composantes fréquentielles correspondantes. Le centroïde spectral est en fait le centre de gravité du signal sur la fenêtre considérée. Il peut s'écrire en fonction des moments spectraux à l'aide de l'expression :

$$\hat{f}(z) = \frac{m_1(z)}{m_0(z)} \quad (4.12)$$

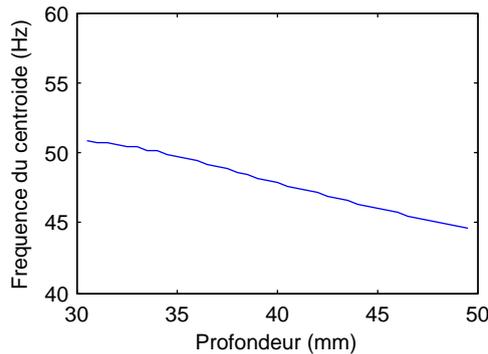


Figure 4.18 – Centroïde du signal en fonction de la profondeur. Les paramètres de la simulation sont $v_s = 1.5$ m/s et $\eta_s = 1.5$ Pa.s.

4.3. Deux méthodes de mesure de la viscosité de cisaillement par élastographie impulsionnelle

La figure 4.18 représente par exemple l'évolution du centroïde en fonction de la profondeur dans un milieu de caractéristiques $v_s = 1.5$ m/s et $\eta_s = 1.5$ Pa.s. On peut alors calculer la dérivée du centroïde en fonction de la profondeur et l'exprimer en fonction du coefficient d'atténuation β . Cette dérivée est en effet dépendante de l'atténuation puisqu'elle permet de caractériser le décalage vers les basses fréquences du signal, dû aux effets visqueux, lorsque la profondeur augmente. Elle se calcule de la manière suivante :

$$\begin{aligned} \frac{d\hat{f}(z)}{dz} &= \frac{\frac{dm_1(z)}{dz}m_0(z) - \frac{dm_0(z)}{dz}m_1(z)}{m_0(z)^2} \\ &= \frac{-2\beta m_3(z)m_0(z) + 2\beta m_2(z)m_1(z)}{m_0(z)^2} \end{aligned}$$

ce qui donne :

$$\frac{d\hat{f}(z)}{dz} = 2\beta \left[\frac{m_1(z)m_2(z)}{m_0(z)^2} - \frac{m_3(z)}{m_0(z)} \right]. \quad (4.13)$$

Afin de simplifier l'écriture, on introduit un coefficient $M(z)$ tel que :

$$M(z) = \frac{m_1(z)m_2(z)}{m_0(z)^2} - \frac{m_3(z)}{m_0(z)}. \quad (4.14)$$

Finalement, la dérivée du centroïde peut s'écrire en fonction du coefficient d'atténuation grâce à l'expression :

$$\frac{d\hat{f}(z)}{dz} = 2\beta M(z). \quad (4.15)$$

Calcul de la viscosité de cisaillement

En utilisant l'équation (4.8), la viscosité de cisaillement peut alors s'exprimer comme :

$$\eta_s = \frac{1}{4\pi^2} \frac{c_s^3 \rho}{M(z)} \frac{d\hat{f}(z)}{dz} \quad (4.16)$$

Il est important de noter que cette équation permet de déterminer la vitesse de cisaillement sous deux hypothèses : les effets visqueux sont très inférieurs aux effets élastiques et les effets de diffraction ont été corrigés. De plus, la vitesse de cisaillement c_s du milieu doit avoir été déterminée au préalable.

4.3.3.3 Test sur données simulées

Afin de valider l'algorithme, il a été appliqué à des élastogrammes obtenus par simulation analytique. Afin d'étudier l'effet de la compensation des effets de diffraction, les résultats des reconstructions avec et sans compensation ont été comparés et sont représentés sur la figure 4.19. Ces résultats montrent que la compensation des effets de diffraction permet d'obtenir une estimation de la valeur de viscosité plus proche de celle injectée dans la simulation. Cependant, même en compensant les effets de la diffraction, la méthode ne parvient pas à reconstruire les valeurs de viscosité dans le cas de viscosités élevées associées à des célérités de cisaillement relativement faibles (par exemple $c_s = 1$ m/s et $\eta_s = 3$ Pa.s ou $c_s = 1.5$ m/s et $\eta_s = 3$ Pa.s). Les valeurs reconstruites sont alors sous-estimées.

Cette mauvaise estimation de la viscosité s'explique certainement par le fait que les effets visqueux

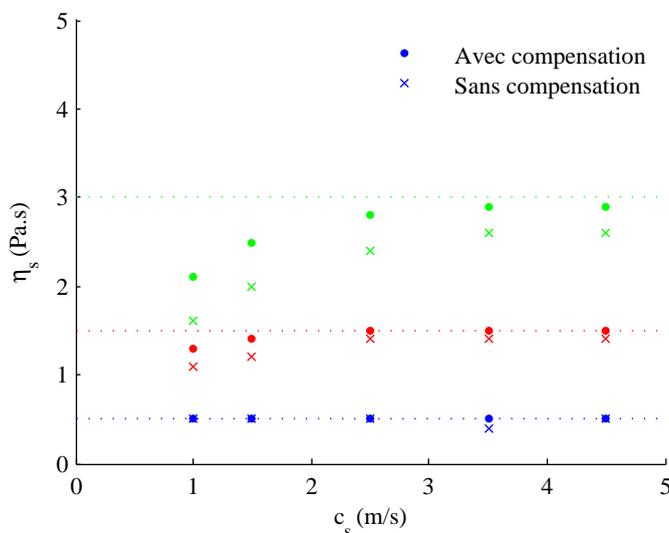


Figure 4.19 – Viscosité de cisaillement reconstruite grâce à l’algorithme du centroïde en fonction de la vitesse de cisaillement injectée dans la simulation. Trois valeurs de viscosité de cisaillement ont été utilisées dans les simulations : 0.5 Pa.s (en bleu), 1.5 Pa.s (en rouge) et 3.0 Pa.s (en vert). Les calculs ont été effectués en compensant les effets de diffraction (points) et sans les compenser (croix).

ne sont plus négligeables par rapport aux effets élastiques. Les reconstructions effectuées ont été réalisées pour une fréquence de 100 Hz. Ce choix permet de faciliter la segmentation des élastogrammes, mais dans la zone d’intérêt, la fréquence centrale du spectre est en fait très inférieure à celle de l’excitation. Les milieux dans lesquels les effets de la viscosité sont prédominants agissent en effet comme des filtres passe-bas et ne propagent pas les composantes fréquentielles élevées du signal. La figure 4.20 montre la propagation d’une onde de cisaillement dans deux milieux simulés de viscosité égale à 3.0 Pa.s et dont les célérités de cisaillement sont respectivement de 1.0 m/s et 3.5 m/s. Ces deux milieux ont été excités à une fréquence de 100 Hz. La fréquence centrale de l’onde de cisaillement est clairement plus élevée dans le milieu dur, où les effets élastiques sont prédominants à la fréquence utilisée, (Fig. 4.20b) que dans le milieu mou (Fig. 4.20a).

4.4 Tests *in vivo*

Mesures sur volontaires sains

Les deux algorithmes présentés ont été appliqués sur des données acquises sur 6 volontaires sains lors d’un examen Fibroscan[®] classique (excitation 50 Hz). La figure 4.21a représente un élastogramme acquis *in vivo* sur un volontaire sain. L’élargissement en fonction de la profondeur de la dernière bande blanche de l’onde de cisaillement est caractéristique des milieux visqueux. Le retard de phase de l’onde de cisaillement en fonction de la profondeur a été représenté sur la figure 4.21b. La région d’intérêt a été fixée entre 30 mm et 50 mm. Dans cette zone, le retard de phase est linéaire. A chaque fréquence, la vitesse de phase est estimée par régression linéaire. La figure 4.21 représente les vitesses de phase en fonction de la fréquence. Une viscosité de cisaillement de 1.5 Pa.s (Intervalle de confiance à 95 % entre 1.4 et 1.6 Pa.s) est estimée grâce à une méthode d’ajustement non-linéaire.

4.4. Tests *in vivo*

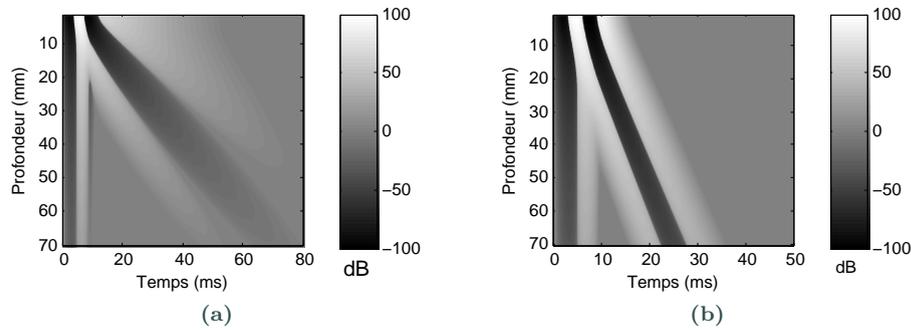
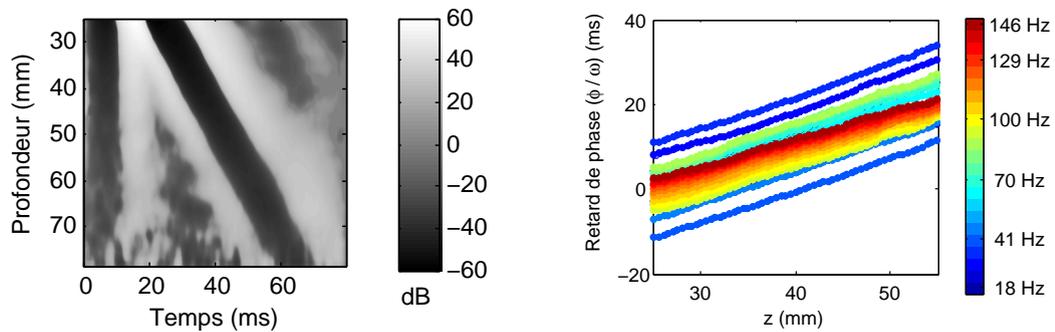
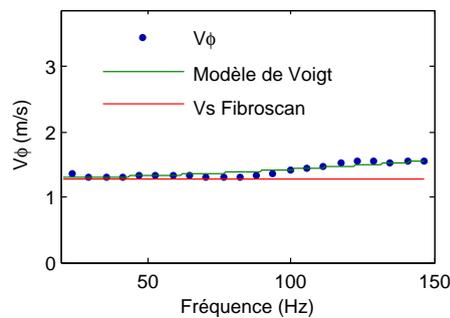


Figure 4.20 – Propagation d’une onde de cisaillement dans deux milieux de viscosité égale à 3 Pa.s. Le milieu (a) est mou ($c_s = 1$ m/s), le milieu (b) est plus dur ($c_s = 3.5$ m/s). Le coup basse fréquence est donné à une fréquence de 100 Hz dans les deux cas. La fréquence centrale de l’onde de cisaillement est plus élevée dans le milieu dur (b) où les effets élastiques sont prédominants, que dans le milieu mou (a), où les effets visqueux ne sont plus négligeables.



(a) Elastogramme acquis *in vivo* avec le Fibroscan® en utilisant une vibration de fréquence 50 Hz.

(b) A chaque fréquence, la vitesse de phase est estimée par régression linéaire sur le retard de phase (ϕ/ω).



(c) La viscosité de cisaillement est estimée par une méthode d’ajustement non linéaire. Ici $\eta_s = 1.5$ Pa.s.

Figure 4.21 – Mesure *in vivo* de la viscosité de cisaillement du foie en étudiant la dispersion fréquentielle de la vitesse de phase.

La figure 4.22 représente la densité spectrale d’énergie calculée sur un élastogramme acquis dans le foie *in vivo*. Le décalage vers les basses fréquences en fonction de la profondeur, qui est

caractéristique des milieux visqueux, est clairement visible.

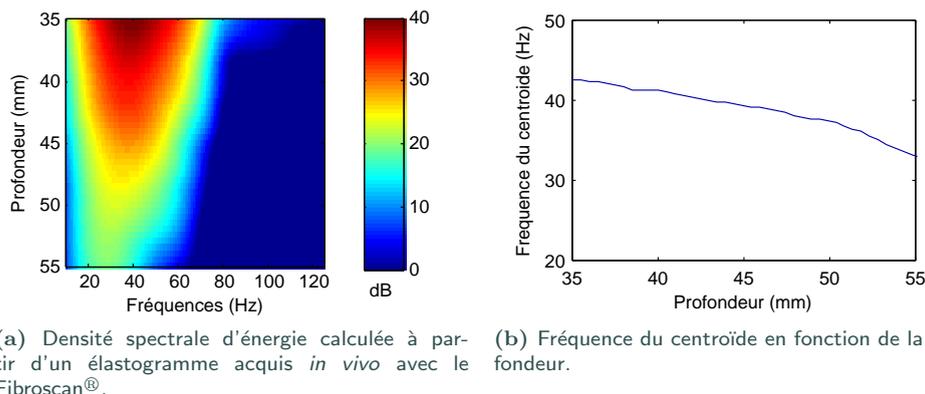


Figure 4.22 – Viscosité de cisaillement calculée dans le foie *in vivo* par la méthode du centroïde. La valeur mesurée ici est égale à 1.5 Pa.s.

Pour ce groupe de 6 volontaires sains, l’algorithme du centroïde donne une moyenne de 1.8 ± 1.0 Pa.s et l’algorithme de dispersion fréquentielle une moyenne de 1.9 ± 0.7 Pa.s.

Mesures sur des patients atteints de stéatose

La stéatose est une maladie hépatique au cours de laquelle des graisses s’accumulent dans les hépatocytes. Cette maladie est parfois associée à une hépatite ou une cirrhose. Le gold standard pour évaluer la stéatose est la ponction biopsie hépatique. Il existe 5 stades de stéatose selon le pourcentage d’hépatocytes atteints :

- S0 : < 5 %
- S1 : Entre 5 et 10 %
- S2 : Entre 11 et 33 %
- S3 : Entre 34 et 66 %
- S4 : > 66 %

Des essais préliminaires ont été réalisés sur des données acquises sur 17 patients atteints d’hépatite C et présentant de la stéatose. Seul l’algorithme du centroïde, plus robuste, a été utilisé car il ne nécessite pas impérativement de moyenniser les données issues de plusieurs acquisitions. Au moins 5 mesures valides de viscosité de cisaillement ont été réalisées sur chaque patient et la médiane des valeurs enregistrées a été conservée. Les résultats sont présentés sous forme de boxplots sur la figure 4.23. L’élasticité mesurée avec le Fibroscan[®] a également été représentée.

La viscosité de cisaillement est globalement plus élevée chez les patients S3-S4 (Valeur médiane : 3.7 Pa.s) que chez les patients S0 (1.7 Pa.s) et S1-S2 (1.7 Pa.s). Cependant, étant donné le faible nombre de sujets étudiés, il n’est pas encore possible de déterminer s’il existe réellement une relation entre la viscosité de cisaillement et le degré de stéatose. On peut également remarquer sur la figure 4.23 que l’élasticité est elle-aussi globalement plus élevée chez les patients S3-S4 que chez les patients S0 et S1-S2. Ce résultat peut s’expliquer par l’étiologie. La majorité des patients S3-S4 étaient également atteints de l’hépatite C et leur foie était donc fibrosé, ce qui explique une augmentation de l’élasticité mesurée.

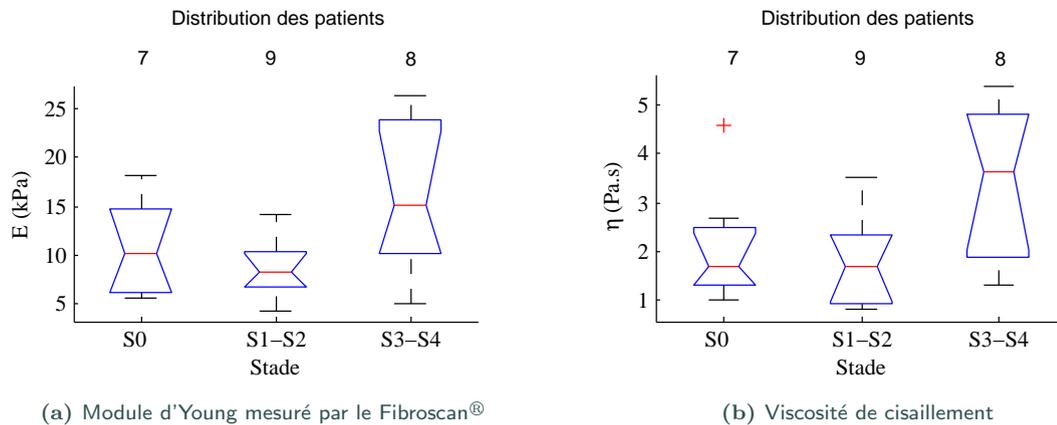


Figure 4.23 – Boxplots représentant l'élasticité E mesurée par le Fibroscan® et la viscosité de cisaillement η en fonction du stade de stéatose. Les extrémités supérieure et inférieure d'un rectangle représentent respectivement le premier et le troisième quartile. La ligne dans le rectangle représente la médiane. Les barres d'erreurs montrent les valeurs minimum et maximum mesurées. Les croix indiquent les mesures aberrantes.

4.5 Discussion et conclusion

4.5.1 Performances des deux méthodes

Deux méthodes permettant de mesurer la viscosité de cisaillement des tissus mous ont été présentées, validées sur des données simulées et testées *in vivo*.

Les résultats obtenus sur les simulations montrent que la première méthode, qui consiste à étudier la dispersion fréquentielle de la vitesse de phase, permet d'estimer la viscosité de cisaillement d'un milieu à condition de se placer dans une gamme fréquentielle appropriée. Dans le cas d'élasticités élevées et de faibles viscosités, il est par exemple nécessaire de travailler à des fréquences élevées pour mettre en évidence les effets visqueux.

Les simulations montrent que la méthode du centroïde est efficace pour estimer la viscosité de cisaillement à condition que les effets visqueux soient négligeables par rapport aux effets élastiques. Cette méthode serait donc plus adaptée pour l'étude des propriétés viscoélastiques de milieux relativement durs comme par exemple la prostate. Cependant, étant données les gammes de célérité et de viscosité de cisaillement rapportées pour les foies sains ($c_s \approx 1.5$ m/s et $\eta_s \approx 1.5$ Pa.s), le biais des mesures réalisées sur volontaires sains devrait être relativement faible ($< 10\%$ cf. Fig. 4.19).

Il est possible que les résultats des tests effectués lors de l'étude sur la stéatose aient été biaisés par ce phénomène. Cependant, les degrés élevés de stéatose étaient associés à une fibrose importante et donc à une élasticité élevée, ce qui est plutôt favorable pour l'application de l'algorithme.

Dans le cas de l'algorithme du centroïde, le travail effectué sur les simulations a montré que la compensation des effets de diffraction permettait de déterminer la viscosité de cisaillement avec plus d'exactitude, en particulier dans le cas où les effets visqueux sont très importants. Lors des expériences réalisées *in vivo*, la diffraction n'a cependant pas été compensée. En effet, cette correction impose de connaître avec précision la contrainte appliquée sur les tissus. Or, le dispositif utilisé lors des expériences permet de connaître la position du piston, mais pas la contrainte réelle appliquée sur le milieu. De plus, lors d'un usage *in vivo*, la surface active de la source de vibration est supérieure à celle du piston en raison de la présence de la peau (effet de coque).

4.5.2 Comparaison avec l'état de l'art

Les valeurs de viscosité mesurées sur les volontaires sains (aux alentours de 1.5 Pa.s) sont très proches de celles rapportées dans la littérature. Elles sont tout à fait comparables avec celles mesurées par Huwart *et al.*^[9] et Herzka *et al.*^[16] en MRE et par Deffieux^[15] en élastographie ultrasonore. Ces valeurs mesurées dans des foies humains sont également assez proches de celles mesurées chez le porc par Chen *et al.*^[8] mais semblent supérieures à celles observées chez le rat (Salameh *et al.*^[14]). Les auteurs précédemment cités ont tous modélisé la loi de comportement du foie par un modèle de Voigt. La comparaison des résultats obtenus avec ceux de Klatt *et al.*^[11] et Asbach *et al.*^[12] est plus difficile en raison de l'utilisation d'un modèle de Zener.

4.5.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exploré plusieurs pistes permettant de mesurer la viscosité de cisaillement par élastographie impulsionnelle et nous les avons testées *in vivo*. Le choix d'un modèle rhéologique pour la modélisation du comportement mécanique des tissus est un préalable nécessaire à la mesure de viscosité. Nous avons vu que le modèle de Voigt est un modèle simple, mais qui semble approprié pour décrire le comportement des tissus sollicités par un piston. De plus, ce modèle fait intervenir uniquement deux paramètres (module de cisaillement et viscosité de cisaillement) et est donc particulièrement facile à interpréter, ce qui représente un avantage pour une utilisation en tant qu'outil diagnostique. De plus, il permet une comparaison directe avec le module de perte mesuré en MRE.

La première des méthodes explorées repose sur l'étude de la dispersion fréquentielle de la vitesse de phase. La seconde, plus originale, étudie l'évolution du centroïde en fonction de la profondeur. La première méthode semble moins robuste que la seconde et nécessite de travailler sur la moyenne de plusieurs élastogrammes. La seconde n'est pas valide lorsque les effets visqueux sont prédominants. Ces deux approches ont été testées avec succès sur le foie *in vivo*.

Dans le cadre de ce manuscrit, nous avons travaillé sur des données acquises à une fréquence de 50 Hz. Il pourrait être intéressant de comparer ces résultats à ceux obtenus en travaillant à des fréquences plus élevées. On peut également imaginer de travailler sur la forme de l'excitation basse fréquence et de l'optimiser afin de faciliter les traitements (segmentations, etc.) nécessaires à la détermination de la viscosité. Des travaux sont actuellement en cours sur ces sujets.

De plus pour étudier précisément les biais liés à l'utilisation des algorithmes dans leurs cas limites, il serait nécessaire d'effectuer une étude sur des fantômes tissulaires dont la viscosité est calibrée.

Références

- [1] Ch. W. MACOSKO : *Rheology : Principles, Measurements, and Applications*. Wiley, 1994.
- [2] Y. C. FUNG : *Biomechanics : Mechanical Properties of Living Tissues*. Springer, 1993.
- [3] G. FORGACS, R. A. FOTY, Y. SHAFRIR et M. S. STEINBERG : Viscoelastic properties of living embryonic tissues : a quantitative study. *Biophysical Journal*, 74(5):2227–2234, 1998.
- [4] M. Z. KISS, T. VARGHESE et T. J. HALL : Viscoelastic characterization of in vitro canine tissue. *Phys. Med. Biol.*, 49(18):4207–4218, 2004.
- [5] D. VALTORTA et E. MAZZA : Measurement of rheological properties of soft biological tissue with a novel torsional resonator device. *Rheologica Acta*, 45(5):677–692, 2006.
- [6] E. MAZZA, A. NAVA, D. HAHNLOSER, W. JOCHUM et M. BAJKA : The mechanical response of human liver and its relation to histology : An in vivo study. *Med. Image Anal.*, 11(6):663–672, 2007.

- [7] S. CHEN, M. FATEMI et J. F. GREENLEAF : Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion. *J. Acoust. Soc. Am.*, 115(6):2781–2785, 2004.
- [8] S. CHEN, M. W. URBAN, C. PISLARU, R. KINNICK, Y. ZHENG, A. YAO et J. F. GREENLEAF : Shearwave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV) for measuring tissue elasticity and viscosity. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 56(1):55–62, 2009.
- [9] L. HUWART, C. SEMPOUX, N. SALAMEH, J. JAMART, L. ANNET, R. SINKUS, F. PEETERS, L. C. ter BEEK, Y. HORSMANS et B. E. VAN BEERS : Liver fibrosis : Noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase to-platelet ratio index. *Radiology*, 245(2):458–466, 2007.
- [10] S. CATHELIN, J. L. GENNISSON, G. DELON, M. FINK, R. SINKUS, S. ABOUELKARAM et J. CULIOLI : Measurement of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography : An inverse problem approach. *J. Acoust. Soc. Am.*, 116(6):3734–3741, 2004.
- [11] D. KLATT, U. HAMHABER, P. ASBACH, J. BRAUN et I. SACK : Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency mr elastography : a study of brain and liver viscoelasticity. *Phys. Med. Biol.*, 52(24):7281–7294, 2007.
- [12] P. ASBACH, D. KLATT, U. HAMHABER, J. BRAUN, R. SOMASUNDARAM, B. HAMM et I. SACK : Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography. *Magn. Reson. Med.*, 60(2):373–379, 2008.
- [13] M. ZHANG, B. CASTANEDA, Z. WU, P. NIGWEKAR, J. V. JOSEPH, D. J. RUBENS et K. J. PARKER : Congruence of imaging estimators and mechanical measurements of viscoelastic properties of soft tissues. *Ultrasound Med. Biol.*, 33(10):1617–1631, 2007.
- [14] N. SALAMEH, F. PEETERS, R. SINKUS, J. ABARCA-QUINONES, L. ANNET, L. C. ter BEEK, I. LECLERCQ et B. E. VAN BEERS : Hepatic viscoelastic parameters measured with mr elastography : Correlations with quantitative analysis of liver fibrosis in the rat. *J. Magn. Reson. Imaging*, 26(4):956–962, 2007.
- [15] T. DEFFIEUX : *Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo*. Thèse de doctorat, Université Paris 7, 2008.
- [16] D. A. HERZKA, M. S. KOTYS, R. SINKUS, R. I. PETTIGREW et A. M. GHARIB : Magnetic resonance elastography in the liver at 3 tesla using a second harmonic approach. *Magn. Reson. Med.*, 62(2):284–291, 2009.
- [17] M. MULLER, J-L GENNISSON, T. DEFFIEUX, M. TANTER et M. FINK : Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging : Preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med. Biol.*, 35(2):219–229, 2009.
- [18] T. DEFFIEUX, G. MONTALDO, M. TANTER et M. FINK : Shear wave spectroscopy for *in vivo* quantification of human soft tissues visco-elasticity. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 28(3):313–322, 2009.
- [19] L. SANDRIN, D. CASSEREAU et M. FINK : The role of the coupling term in transient elastography. *J. Acoust. Soc. Am.*, 115(1):73–83, 2004.
- [20] J. BERCOFF, M. TANTER, M. MULLER et M. FINK : The role of viscosity in the impulse diffraction field of elastic waves induced by the acoustic radiation force. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 51(11):1523–1536, 2004.
- [21] M. A. FINK et J. F. CARDOSO : Diffraction effects in pulse-echo measurement. *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, 31(4):313–329, 1984.
- [22] T. BALDEWECK, P. LAUGIER, A. HERMENT et G. BERGER : Application of autoregressive spectral analysis for ultrasound attenuation estimation : interest in highly attenuating medium. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 42(1):99–110, 1995.
- [23] C. GUITTET, F. OSSANT, J-P. REMENIERAS, L. POURCELOT et M. BERSON : High-frequency estimation of the ultrasonic attenuation coefficient slope obtained in human skin : simulation and in vivo results. *Ultrasound Med. Biol.*, 25(3):421–429, 1999.

Chapitre 5

Chapitre 5

Micro-élastographie impulsionnelle

Dans sa configuration actuelle, la technique d'élastographie impulsionnelle est adaptée à la mesure des propriétés viscoélastiques d'organes profonds tels que le foie. Afin de cibler de nouvelles applications comme la mesure d'organes superficiels, le domaine per-opératoire ou encore l'expérimentation animale, des modifications importantes de la technique sont nécessaires. Dans ce chapitre, nous introduisons la technique de micro-élastographie impulsionnelle dédiée à la mesure locale des propriétés viscoélastiques des tissus situés au contact de la sonde.

Communications associées

- C. Bastard, M. Bosisio, M. Yorgov, H. Gilgenkrantz, L. Sandrin, *In vivo* assessment of fibrosis in murine liver using transient microelastography: A feasibility study. *In Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, Roma, Italy, 2009.
- C. Bastard, M. R. Bosisio, M. Chabert, A. D. Kalopissis, M. Mahrouf-Yorgov, H. Gilgenkrantz, et al., Transient micro-elastography: A novel non-invasive approach to measure liver stiffness in mice. *World J. Gastroenterol.*, 17(8): p. 968-975, 2011.
- Brevet WO/2010/063951, L. Sandrin, M. Bosisio, and C. Bastard, Elastography device and method. International Application No. PCT/FR2009/052373, 2010.

Sommaire du chapitre

5.1	Introduction	111
5.1.1	Limites de l'élastographie impulsionnelle	111
5.1.2	Mesure d'élasticité de contact : état de l'art	111
5.2	De l'élastographie à la micro-élastographie	112
5.2.1	Optimisation de la génération de l'onde de cisaillement	112
5.2.1.1	Diffraction géométrique de la source	112
5.2.1.2	Effets de couplage en champ proche	113
5.2.2	Optimisation de la fréquence ultrasonore	114
5.2.3	Dispositif électronique et logiciel	116
5.2.4	Validation sur fantômes	116
5.3	Mesure <i>in vivo</i> de l'élasticité du foie de souris par micro-élastographie impulsionnelle	116
5.3.1	Introduction	117
5.3.2	Matériel et méthodes	118
5.3.2.1	Modèles animaux	118
5.3.2.2	Evaluation de l'amyloïdose	119
5.3.2.3	Analyses histologiques	119
5.3.2.4	Configuration utilisée pour la mesure de l'élasticité du foie par micro-élastographie impulsionnelle	120
5.3.2.5	Analyse statistique	121
5.3.3	Résultats	121
5.3.3.1	Animaux contrôles et reproductibilité	121
5.3.3.2	Modèle d'amyloïdose	122
5.3.3.3	Modèle de fibrose expérimentale	125
5.3.4	Discussion	127
5.4	Applications potentielles de la micro-élastographie impulsionnelle	128
5.4.1	Mesure de l'élasticité de la prostate	128
5.4.1.1	Intérêt de la mesure de l'élasticité de la prostate	128
5.4.1.2	Tests de faisabilité	128
5.4.2	Mesures externes de contact	130
5.5	Conclusion	131

5.1 Introduction

5.1.1 Limites de l'élastographie impulsionnelle

L'élastographie impulsionnelle, telle qu'implémentée dans le Fibroscan[®], est uniquement adaptée à la mesure d'organes profonds : chez les adultes, la mesure est réalisée à une distance d'au moins 25 mm de la source de cisaillement. Cette profondeur minimale de mesure est tout à fait adaptée à une application au foie puisque la distance entre la peau (et donc la sonde) et la capsule hépatique est comprise entre 10 mm et 25 mm chez un patient ne présentant pas de surcharge pondérale. Le Fibroscan[®] permet également d'obtenir des mesures entre 15 mm et 40 mm de la source grâce à une sonde adaptée aux applications pédiatriques.

L'obtention d'une mesure d'élasticité à une distance plus proche de la source est limitée par plusieurs paramètres dont le diamètre du piston utilisé pour générer l'onde de cisaillement et la fréquence centrale de cette excitation basse fréquence. L'influence de ces deux paramètres sera étudiée plus en détails dans la deuxième section de ce chapitre.

La seconde limitation de l'implémentation actuelle de l'élastographie impulsionnelle est liée à l'encombrement du dispositif : le diamètre du transducteur utilisé est compris entre 6 mm et 9 mm. Le système n'est donc pas adapté à un usage mini-invasif ou à la mesure d'organes de petites dimensions.

Les autres techniques d'élastographie ultrasonore quantitative telles que l'ARFI (Acoustic radiation Force Impulse) ou le SSI (Supersonic Shear Imaging) sont elles aussi limitées concernant la mesure d'élasticité au contact de la sonde ultrasonore. En effet, ces techniques utilisent un faisceau ultrasonore focalisé pour mettre les tissus en mouvement et la focalisation à proximité de la barrette nécessite des fréquences ultrasonores élevées et des dispositifs électroniques haute fréquence assez coûteux.

Dans ce chapitre, on propose donc une nouvelle technique d'élastographie impulsionnelle adaptée aux mesures de contact sur de faibles profondeurs. Cette technique de micro-élastographie de contact pourrait être un outil intéressant pour étudier l'élasticité de structures ou d'organes superficiels (peau, graisse, applications per-opératoires), pour des applications endoscopiques ou pour des mesures sur le petit animal.

5.1.2 Mesure d'élasticité de contact : état de l'art

Les principales spécialités sur lesquelles se concentrent les recherches dans le domaine de la mesure de contact de l'élasticité sont la dermatologie et l'ophtalmologie.

En dermatologie, plusieurs études ont été menées en élastographie statique (Mofid *et al.*^[1]) mais sans pouvoir fournir de résultats quantitatifs. Quelques tests ont également été menés en élastographie impulsionnelle (Gennisson *et al.*^[2]) mais les dispositifs utilisés n'étaient pas adaptés aux profondeurs mesurées en terme de taille de la source de vibration et de fréquence d'excitation.

Deux études récentes concernant les techniques de SSI et d'ARFI présentent des évolutions permettant d'obtenir des mesures d'élasticité dans des régions assez proches de la sonde échographique. Tanter *et al.*^[3] proposent ainsi d'utiliser l'élastographie par SSI pour mesurer l'élasticité de la cornée. Pour cela, les auteurs ont utilisé une barrette linéaire à 15 MHz dont les dimensions approximatives étaient de 15 mm par 30 mm (pour une surface active de 12 mm par 24 mm). Le faisceau ultrasonore utilisé pour générer les ondes de cisaillement était focalisé entre 6 mm et 12 mm. Ce dispositif a permis d'obtenir des résultats intéressants sur la cornée. Cependant, il semble encore trop encombrant pour des applications mini-invasives ou sur le petit animal. De plus, la zone de focalisation n'est pas adaptée à l'exploration de petits organes situés au contact de la sonde.

Wang *et al.*^[4] ont quant à eux utilisé la technique de l'ARFI pour mesurer l'élasticité du foie de rats. Cependant, là aussi, la zone de focalisation restait relativement profonde (25 mm) ce qui est rédhibitoire pour l'utilisation de la technique sur de plus petits animaux comme les souris.

5.2 De l'élastographie à la micro-élastographie

L'adaptation de la technique de l'élastographie impulsionnelle à la mesure locale des propriétés viscoélastiques de tissus mous situés au contact du transducteur ultrasonore a nécessité de nombreuses évolutions aussi bien au niveau du design de la sonde que des paramètres physiques utilisés lors des manipulations.

5.2.1 Optimisation de la génération de l'onde de cisaillement

En élastographie impulsionnelle, plusieurs paramètres limitent la zone d'intérêt dans laquelle il est possible d'obtenir une mesure non-biaisée de l'élasticité. Parmi ces paramètres, on compte le diamètre du piston et la fréquence centrale de l'excitation basse fréquence utilisée pour mettre les tissus en mouvement.

5.2.1.1 Diffraction géométrique de la source

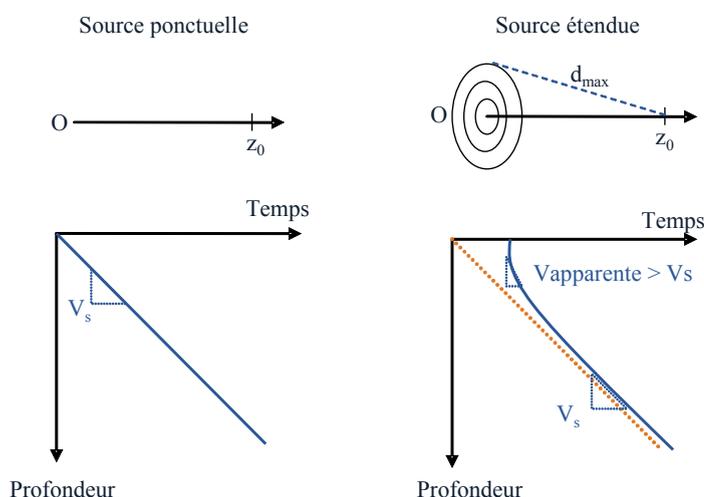


Figure 5.1 – Influence des effets de diffraction sur la vitesse de cisaillement estimée par des techniques de temps de vol.

Le phénomène de diffraction apparaît lorsqu'une onde élastique interagit avec des objets de taille non négligeable par rapport à sa longueur d'onde. La source de cisaillement génère elle-même des effets de diffraction géométrique qui sont directement liés au diamètre du piston utilisé.

En raison des effets de diffraction, la vitesse de phase mesurée par des techniques de temps de vol est surestimée par rapport à la vitesse réelle de l'onde dans le milieu. En effet, dans le cas d'une source ponctuelle, l'arrivée de l'onde au point de profondeur $z = z_0$ a lieu à l'instant $t = z_0/V_s$, où V_s est la vitesse de l'onde de cisaillement. En revanche, pour une source étendue, des contributions provenant des différentes zones de la source arrivent à la profondeur z_0 à des instants différents (Fig.5.1). La première arrive à l'instant $t = z_0/V_s$ et la dernière à $t = d_{max}/V_s$. Le temps moyen d'arrivée est donc supérieur à z_0/V_s et la vitesse apparente de l'onde est supérieure à la vitesse de l'onde de cisaillement.

Afin d'éviter de surestimer la vitesse mesurée, il est donc nécessaire de réduire le diamètre du piston utilisé pour générer l'onde de cisaillement. La figure 5.2 représente le retard de phase de l'onde de cisaillement, calculé à 500 Hz par transformée de Fourier, pour différents diamètres

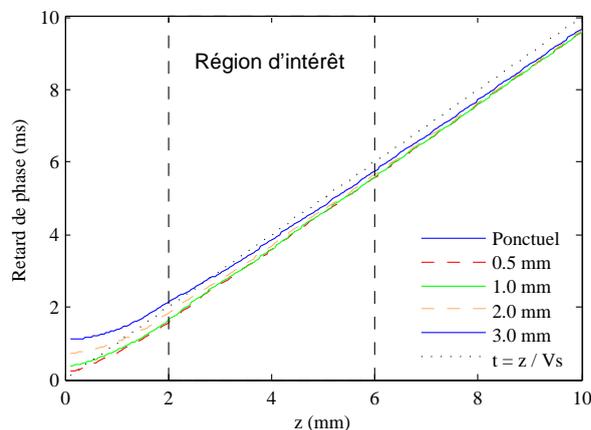


Figure 5.2 – Influence du diamètre du piston sur le retard de phase de l’onde de cisaillement à une fréquence de 500 Hz pour $v_s = 1$ m/s.

de piston (0.5 mm, 1.0 mm, 2.0 mm et 3.0 mm). Il est clairement visible que plus le diamètre du piston est petit, plus le retard de phase rejoint rapidement l’asymptote. Afin de quantifier la surestimation due aux effets de diffraction géométrique, la vitesse de cisaillement est calculée par régression linéaire entre 2 mm et 6 mm pour les différents pistons, avec une fréquence de cisaillement de 500 Hz et une vitesse de cisaillement de 1 m/s. La surestimation est respectivement de 0.9 %, 1.9 %, 4.8 % et 8.9 % pour des diamètres de 0.5 mm, 1.0 mm, 2.0 mm et 3.0 mm

Pour réaliser une mesure de l’élasticité correcte à partir d’une distance de 2 mm de la source, le choix d’un piston de 2.0 mm de diamètre semble être un bon compromis. Une surestimation de 4.9 % sur la vitesse de cisaillement représente en effet seulement 0.3 kPa sur 3.0 kPa en terme de module d’Young et reste très inférieure aux variations liées à la mesure *in vivo* (≈ 20 %).

5.2.1.2 Effets de couplage en champ proche

L’origine physique du terme de couplage est assez difficile à expliquer physiquement. Nous avons vu précédemment que dans les milieux mous comme les tissus biologiques, les ondes de compression et de cisaillement étaient séparées temporellement en raison d’un facteur 1000 entre leurs vitesses respectives. On peut cependant imaginer que le milieu est perturbé par le passage de l’onde de compression et que le terme de couplage traduit la « remise en ordre » de ce milieu avant le passage de l’onde de cisaillement. En effet, lors de sa propagation, l’onde de compression laisse sur son parcours des sources de cisaillement secondaires attribuées à une réaction du milieu incompressible qui s’oppose à la déformation imposée par l’onde de compression en engendrant du cisaillement. Les propriétés du terme de couplage ont été étudiées par Sandrin *et al.*^[5]. Dans le cas d’une source ponctuelle, il a été montré qu’en champ très proche, le terme de couplage se déplace à une vitesse de $\frac{3}{2}v_s$ et qu’en champ lointain il se déplace à la vitesse de l’onde de cisaillement v_s . Spatialement, le champ très proche s’étend entre les distances $z = 0$ et $z = \frac{3}{4} \frac{v_s}{f_s}$, où f_s est la fréquence de l’onde de cisaillement.

Afin de mesurer de manière directe la vitesse de l’onde de cisaillement, sans surestimation, il est donc nécessaire de choisir une fréquence de cisaillement adaptée à la distance minimale à laquelle on souhaite réaliser la mesure. Les propriétés intrinsèques du milieu (son élasticité) ont également une influence sur la zone de champ proche : à une fréquence donnée, plus un milieu est dur, plus la zone de champ proche est étendue.

En micro-élastographie impulsionnelle, on souhaite réaliser des mesures à une distance très proche de la source, ce qui impose des fréquences de cisaillement élevées. Le tableau 5.1 récapitule par

5.2. De l'élastographie à la micro-élastographie

exemple les fréquences de cisaillement nécessaires pour mesurer l'élasticité d'un milieu sans biais dû au phénomène de couplage à une distance de 2 mm de la source.

Table 5.1 – Fréquence de cisaillement F_s nécessaire pour mesurer sans biais le module d'Young E d'un milieu caractérisé par une vitesse de cisaillement v_s .

v_s (m/s)	E (kPa)	F_s (Hz)
1.0	3.0	375
2.0	12.0	750
3.0	27.0	1125
4.0	48.0	1500
5.0	75.0	1875

Les systèmes vibratoires utilisés lors de ce travail de thèse ne permettent pas d'obtenir des fréquences de vibration aussi élevées, même pour de faibles amplitudes (de l'ordre de 0.2 mm pic à pic contre 2 mm pic à pic pour le Fibroscan®). Les fréquences utilisées sont donc comprises entre 300 Hz et 400 Hz. Des développements sont en cours concernant un système vibratoire miniaturisé permettant d'atteindre des fréquences allant jusqu'à 1000 Hz.

L'emploi de fréquences de l'ordre de 300 Hz à 400 Hz pour mesurer l'élasticité de milieux durs à proximité de la source de vibration peut entraîner de fortes surestimations. Afin de les quantifier, la propagation d'ondes de cisaillement dans des milieux dont le module d'Young varie entre 3 kPa et 75 kPa a été simulée par une méthode analytique et l'algorithme de mesure a été appliqué sur les élastogrammes obtenus. A 300 Hz, la surestimation est de 7 % sur le module d'Young d'un milieu d'élasticité égale à 3.0 kPa, de 9 % pour un milieu dont le module d'Young vaut 12 kPa et atteint 98 % dans le cas d'un milieu dont le module d'Young est 75 kPa.

5.2.2 Optimisation de la fréquence ultrasonore

Pour réaliser des mesures à de faibles profondeurs (< 10 mm), il a également été nécessaire d'augmenter la fréquence centrale du transducteur. La figure 5.3 représente le champ acoustique, les contours à -6dB, -12 dB et -18 dB, et l'amplitude du champ sur l'axe acoustique pour deux transducteurs. Ces champs acoustiques ont été simulés grâce à un code analytique développé en langage C et utilisable via le logiciel Matlab et en prenant une atténuation de 0.5 dB/cm/MHz. Le premier des deux transducteurs a une fréquence centrale 10 MHz et un diamètre actif de 2 mm. Le second transducteur a une fréquence centrale 12 MHz et un diamètre actif de 1.27 mm.

Les résultats de ces simulations (Fig. 5.3) montrent que ces capteurs permettent d'obtenir une profondeur et une longueur de tâche focale favorables à une mesure dans une zone comprise entre 2 mm et 10 mm. Grâce à la position de sa tâche focale, le deuxième capteur est particulièrement adapté à une mesure entre 2 mm et 6 mm.

La réalisation de ces transducteurs ultrasonores a été confiée à la société Imasonic. Le diamètre externe de ces capteurs de fréquence centrale 10 MHz et 12 MHz est respectivement de 2.8 mm et de 2.0 mm. Ces dimensions réduites (Fig.5.4) permettent de limiter les effets de diffraction géométrique et la surestimation de l'élasticité mesurée.

L'augmentation de la fréquence ultrasonore permet également d'augmenter la résolution avec laquelle sont mesurés les déplacements dans les tissus. Une fréquence de 10 MHz correspond à une longueur d'onde de 0.15 mm dans les tissus biologiques. Les algorithmes utilisés pour calculer les déplacements des tissus traitent généralement des fenêtres de signal de taille égale à 8 longueurs d'onde soit 1.2 mm.

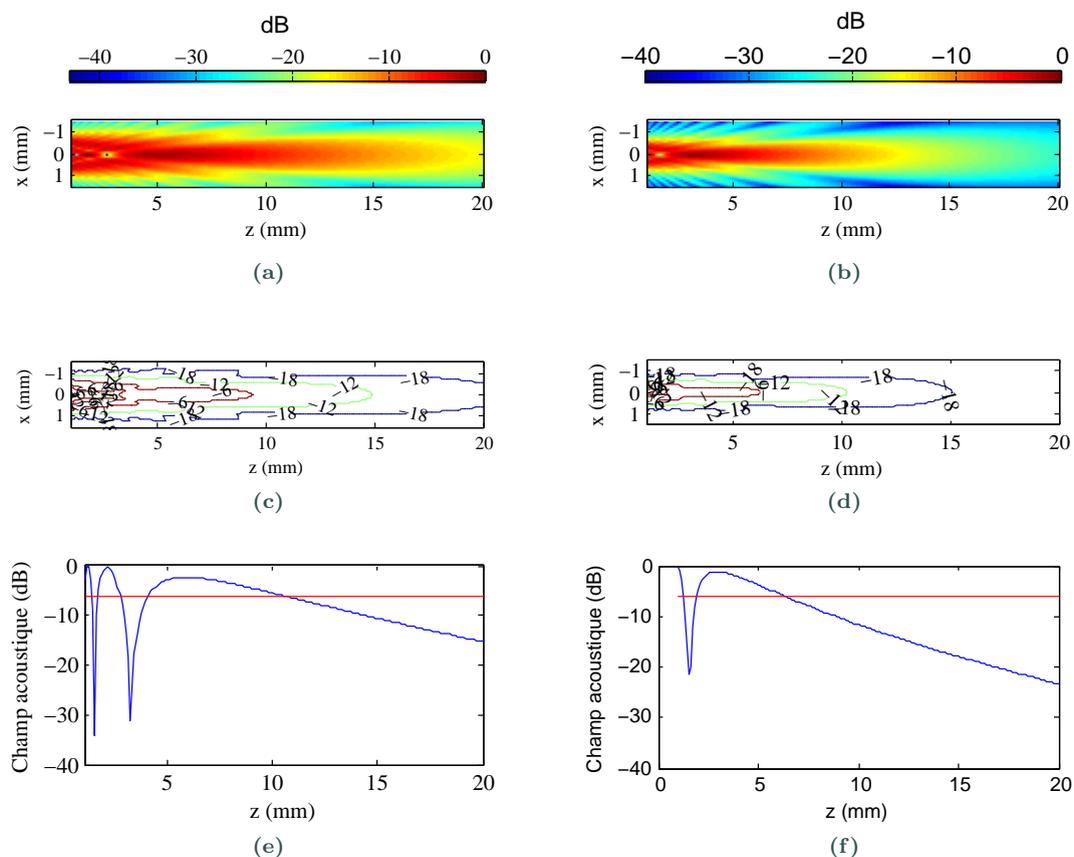


Figure 5.3 – Simulation du champ acoustique (a,b), des contours d'intensité à -6 dB, -12 dB et -18 dB (c,d) et de l'amplitude sur l'axe (d,e) pour deux transducteurs de micro-élastographie. Le premier transducteur (a,c,e) a un diamètre actif de 2.0 mm et une fréquence centrale 10 MHz. Le second transducteur (b,d,e) a un diamètre actif de 1.27 mm et une fréquence centrale 12 MHz. Une atténuation de 0.5 dB/cm/MHz a été utilisée lors des simulations.

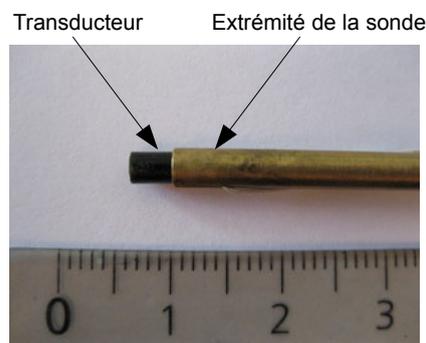


Figure 5.4 – Transducteur ultrasonore de fréquence centrale 10 MHz utilisé en micro-élastographie.

5.3. Mesure *in vivo* de l'élasticité du foie de souris par micro-élastographie impulsionnelle

5.2.3 Dispositif électronique et logiciel

Le système ultrasonore utilisé en micro-élastographie impulsionnelle a été conçu et développé par la société Echosens. Ce système est entièrement programmable au niveau des émissions ultrasonores et des lois de TGC. Après une phase de préamplification, le signal d'émission est envoyé à un générateur bipolaire à FET qui permet d'atteindre une tension de l'ordre de 200 V pic à pic. A la réception, les signaux sont échantillonnés à une fréquence de 200 MHz avec une précision de 12 bits. Ces signaux RF sont rapatriés vers un PC via une connexion IEEE1394 à une vitesse pouvant aller jusqu'à 21 Mo par seconde. Le dispositif a été décrit plus en détails par Bosisio *et al.*^[6].

L'utilisation de ce système en mode élastographie a nécessité un important travail d'interfaçage logiciel et l'écriture de plusieurs bibliothèques dynamiques permettant d'une part de piloter la partie ultrasonore (Paramétrage du séquenceur) et de fournir les fonctions de base nécessaires à une expérience d'élastographie. De plus, les modules de traitement du signal utilisés pour le calcul des élastogrammes et l'estimation de l'élasticité ont également été adaptés.

Le système électronique gérant le système vibratoire et l'asservissement n'a en revanche pas fait l'objet de modifications.

Le dispositif électronique est détaillé plus précisément dans l'annexe D.

5.2.4 Validation sur fantômes

Afin de valider la technique de micro-élastographie, des tests ont été effectués sur des fantômes d'élasticité composés d'un mélange de copolymère (styrène-éthylène / butylène-styrène, SEBS) et d'huile (Oudry *et al.*^[7]). Une poudre de silice (35-70 μm) a été utilisée comme diffuseur acoustique. L'élasticité des fantômes fabriqués dépend du pourcentage de copolymère utilisé lors de leur fabrication. Le premier fantôme (Fant. 1) contenait 4% de SEBS et le second (Fant. 2) en contenait 6 %.

Une série de 10 mesures ont été réalisées sur chacun de ces fantômes à l'aide du dispositif de micro-élastographie puis à l'aide du Fibrosan[®]. L'élasticité a été calculée dans une région d'intérêt située entre 2 mm et 6 mm en micro-élastographie et dans une zone comprise entre 25 mm et 65 mm dans le cas du Fibrosan[®]. Pour chaque série de mesures, la médiane a été conservée et l'écart interquartile a été calculé. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.2.

Table 5.2 – Comparaison des modules d'Young mesurés dans deux fantômes par élastographie impulsionnelle (Fibrosan[®]) à 50 Hz et micro-élastographie impulsionnelle à 300 Hz.

Fantôme	E (IQR) en kPa	
	Fibrosan [®]	Micro-élastographie
Fant.1	8.2 (0.0)	9.9 (0.3)
Fant.2	16.5 (0.0)	22.3 (1.1)

La légère surestimation observée en micro-élastographie peut être attribuée à la fois aux effets de diffraction géométrique et aux effets de couplage.

5.3 Mesure *in vivo* de l'élasticité du foie de souris par micro-élastographie impulsionnelle

Les travaux présentés dans cette partie ont débuté au cours de la thèse de Matteo Bosisio^[8] réalisée au sein du Laboratoire d'Imagerie Paramétrique (CNRS UMR7623 / Université de Paris VI) en collaboration avec la société Echosens.

Le modèle murin de fibrose expérimentale a été fourni par Hélène Gilgenkrantz de l'Institut Cochin (UMRS Inserm U567 / CNRS UMR8104 / Université de Paris V). Le modèle d'amyloïdose systémique a été fourni par Michèle Chabert et Athina Kalopissis du Centre de Recherche des Cordeliers (UMRS 872).

5.3.1 Introduction

Pour de nombreuses maladies du foie telles que l'hépatite virale, les maladies alcooliques du foie, les cirrhoses biliaires primitives, l'élasticité du foie mesurée par élastographie impulsionnelle (Fibroscan[®]), est fortement corrélée avec le degré de fibrose^[9,10,11,12,13,14,15]. Cependant, l'évaluation de la fibrose hépatique par élastographie impulsionnelle connaît quelques limites. Certaines pathologies entraînent en effet une augmentation de l'élasticité du foie sans rapport avec le degré de fibrose, cette augmentation pouvant même suggérer l'existence d'une cirrhose. C'est le cas des hépatites virales aiguës, de la congestion hépatique (Millonig *et al.*^[16]) et de la cholestase (Millonig *et al.*^[17]).

La plupart des études visant à comprendre la physiopathologie des maladies hépatiques et à mettre au point des stratégies thérapeutiques adaptées à ces pathologies, se déroulent sur des modèles animaux de maladies humaines. En expérimentation animale, la souris, de mieux en mieux connue du point de vue génétique, constitue l'un des meilleurs modèles pour l'étude des maladies humaines (Rosenthal et Brown^[18]) et le test de produits pharmaceutiques. Les modèles murins ont notamment été utilisés lors d'études sur les médicaments antifibrosants (Wasmuth *et al.*^[19]). Afin de pouvoir évaluer la progression ou la régression de la fibrose chez un même animal en fonction des traitements, il serait donc très intéressant de pouvoir mesurer l'élasticité du foie des rongeurs. Cela permettrait également de mettre en évidence les différents phénomènes qui influent sur l'élasticité du foie. En effet, à l'heure actuelle, l'absence de dispositifs non invasifs permettant d'évaluer *in vivo* l'évolution des pathologies hépatiques rend nécessaire l'utilisation de larges cohortes d'animaux et le recours massif à l'euthanasie lors des études longitudinales.

L'élastographie impulsionnelle a été utilisée en expérimentation animale mais uniquement sur de gros animaux tel que le cochon Landrace allemand (Millonig *et al.*^[17], Millonig *et al.*^[16]). En effet, la configuration actuelle du Fibroscan[®] ne permet pas son application aux petits animaux de laboratoire.

Plusieurs études ont montré la faisabilité de la mesure d'élasticité par élastographie chez le petit animal. En utilisant l'élastographie par résonance magnétique (ERM), Yin *et al.*^[20] ont effectué des mesures sur un modèle murin de fibrose. Cependant la technique utilisée était invasive car elle nécessitait l'insertion d'une aiguille dans le foie de la souris afin de transmettre l'onde basse fréquence. Salameh *et al.*^[21] ont également utilisé l'ERM sur des souris. L'inconvénient de ces techniques d'ERM demeure cependant leur coût élevé. L'élastographie ultrasonore a aussi été appliquée au petit animal *in vitro* (Bilgen *et al.*^[22]) ou *in vivo* (Kim *et al.*^[23]) mais il s'agissait d'élastographie statique et donc non quantitative et par conséquent inadaptée pour des études longitudinales. Les travaux évoqués ci-dessus ne sont en majorité pas présentés comme des études de faisabilité réalisées en vue de la commercialisation d'un système dédié au petit animal mais plutôt comme des études de faisabilité en vue de l'application de la technologie à l'humain (exception faite de l'étude de Bilgen *et al.*^[22]).

Dans cette section, le dispositif de micro-élastographie impulsionnelle décrit en début de chapitre est utilisé pour mesurer l'élasticité du foie des petits animaux. Le système est validé sur deux modèles murins caractérisés par une augmentation de l'élasticité du foie : un modèle d'amyloïdose systémique et un modèle de fibrose expérimentale induite par des injections de tétrachlorure de carbone (CCl₄).

5.3.2 Matériel et méthodes

5.3.2.1 Modèles animaux

Animaux contrôles

7 souris contrôles ont été incluses dans cette étude : 3 femelles de fond génétique CD1 et 4 mâles de type C57BL/6. Ces sept animaux étaient âgés de 4 mois.

Modèle d'amyloïdose

L'apolipoprotéine A-II fait partie des lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoprotein, HDL) qui interviennent dans le transport du cholestérol vers le foie où il sera éliminé. Certaines mutations dans le codon-stop de l'apolipoprotéine A-II provoquent une amyloïdose systémique chez les humains (Benson *et al.*^[24]).

On désigne sous le nom d'amyloïdose systémique un ensemble de maladies caractérisées par le dépôt de protéines normales ou mutées sous forme de fibrilles de diamètre généralement compris entre 75 et 100 Å et de longueur indéterminée. Ces fibrilles de protéines sont généralement organisées sous forme de feuilletts β plissés. On distingue plusieurs types d'amyloïdose selon le type de protéines dont sont constitués les fibrilles d'amyloïde. La distinction est également faite entre les amyloïdoses localisées et les amyloïdoses systémiques. Dans le cas de l'amyloïdose systémique, la protéine à l'origine des dépôts d'amyloïde est synthétisée par plusieurs organes (moelle osseuse, muqueuses intestinales, ganglions) et est transportée par voie sanguine vers d'autres organes dans lesquels les dépôts d'amyloïde se forment. Dans le cas de l'amyloïdose localisée, les protéines sont synthétisées au sein même de l'organe dans lequel elles se déposent.

Lors de ce protocole, trois lignées de souris transgéniques (souches Y, K et F) présentant une mutation du codon-stop de l'apolipoprotéine A-II humaine (hapoA-II) ont été utilisées. Ces trois lignées expriment respectivement un niveau faible, modéré et élevé de hapoA-II mutée. Elles ont été générées au Centre de Recherche des Cordeliers (UMRS 872, Paris, France) (Chabert *et al.*^[25], Chabert *et al.*^[26], Benson *et al.*^[27]). 27 souris transgéniques (9 Y, 8 K, 10 F) âgées de 4 à 12 mois ont été incluses dans l'étude.

Au niveau du foie, le dépôt des fibrilles d'amyloïdose autour des vaisseaux entraîne une hépatomégalie et une augmentation de la rigidité des tissus (Fig. 5.5). Une augmentation de l'élasticité du foie en relation avec la présence d'amyloïdose systémique a récemment été montrée chez l'homme (Lanzi *et al.*^[28]).

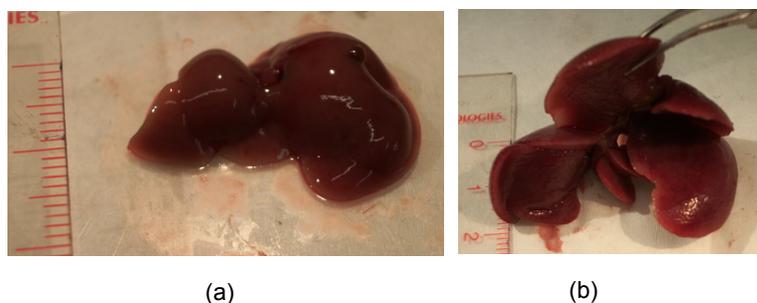


Figure 5.5 – Foie d'une souris contrôlée (a) et d'une souris atteinte d'amyloïdose à un stade avancé (b). L'hépatomégalie et l'augmentation de la rigidité associées à l'amyloïdose sont nettement visibles sur la figure (b).

Modèle de fibrose expérimentale

Le modèle conventionnel de fibrose expérimentale a été généré par des injections de tétrachlorure

de carbone CCl_4 (5 mL/kg) dilué dans de l'huile minérale (ratio 1 :10). Neuf souris femelles de même fond génétique CD1 ont été divisées en trois groupes. Le premier était un groupe contrôle constitué de souris non-injectées (n = 3, âge : entre 4 et 6 mois). Le deuxième groupe a reçu durant 7 semaines des injections bihebdomadaires d'huile uniquement (n = 3, âge : 16 mois). Le dernier groupe a reçu, pendant 7 semaines également, des injections bihebdomadaires de CCl_4 dilué dans de la paraffine (n = 3, âge : entre 4 et 6 mois).

Anesthésie

Durant la mesure d'élasticité du foie, les souris sont anesthésiées par injection intrapéritonéale d'Avertine (Solution-mère : 1 g de 2, 2, 2, tribromoethanol dilué dans 1 mL d'alcool ter-nyl. Solution-fille à 2%) dans le cas du modèle d'amyloïdose et avec de l'isofluorane (0.75-1%) pour le modèle de fibrose expérimentale.

5.3.2.2 Evaluation de l'amyloïdose

Afin de quantifier l'amyloïdose, quatre stades allant de 0 à 4 ont été définis en fonction de la taille du foie, de sa rigidité et de la modification des lobes (Tab.5.3). Cet examen anatomopathologique a été réalisé par Michèle Chabert au Centre de Recherche des Cordeliers.

Table 5.3 – Modifications du foie en fonction du stade d'amyloïdose

Stade	Etat du foie
0	Normal
1	Un peu plus gros et/ou un peu plus dur
2	(Très) gros et (très) dur (\pm zones blanches)
3	Très gros et dur et lobe (inférieur) droit transformé (\pm zones blanches)
4	Très gros et dur et lobe (inférieur) droit transformé et énorme (\pm zones blanches)

5.3.2.3 Analyses histologiques

Modèle d'amyloïdose

Les animaux ont été perfusés en intracardiaque avec une solution tampon phosphate à 0.1 M puis avec une solution de paraformaldéhyde (PFA) à 4 %. Les foies ont alors été prélevés, coupés et fixés par immersion dans une solution de PFA à 4 % puis dans une solution de sucrose. Ils ont ensuite été placés dans du TissueTek (OCT compound 4583), congelés dans du nitrogène liquide et conservés à - 80° jusqu'aux analyses. Ces tissus ont subi deux types d'analyses. Tout d'abord, des coupes de foie de 20 μm d'épaisseur ont été teintées au rouge Congo pour lequel les dépôts d'amyloïdose ont une affinité tinctoriale. De plus, grâce à leur structure en feuillet β , les fibrilles d'amyloïdose ont des propriétés de biréfringence qui permettent de les identifier sur des coupes histologiques éclairées en lumière polarisée. Des sections de 5 μm d'épaisseur ont également été découpées pour permettre des analyses d'immunohistochimie. Pour cela, on utilise un antigène spécifique de l'hapoA-II ainsi qu'un antigène secondaire (CY2) ayant des propriétés de fluorescence verte. Ces coupes ont été examinées en microscopie confocale (Zeiss LSM-710).

Modèle de fibrose

Pour permettre des analyses histologiques, les foies de souris ont été prélevés après la mesure d'élastographie et fixés dans une solution de formaline à 4%. Afin d'évaluer l'étendue de la fibrose, des sections de foie implanté dans de la paraffine et faisant 5 μm d'épaisseur, ont été teintées avec

5.3. Mesure *in vivo* de l'élasticité du foie de souris par micro-élastographie impulsienne

de l'hématoxyline et de l'éosine ou bien avec du rouge picosirius selon la méthode décrite par Mitchell *et al.* [29]. Afin d'effectuer les analyses morphométriques, 15 images par animal, provenant d'au moins deux sites anatomiques différents, ont été prises avec un grandissement x100. Les zones teintes ont été quantifiées à l'aide du logiciel Image J 1.37v (National Institutes of Health, Bethesda, MD).

5.3.2.4 Configuration utilisée pour la mesure de l'élasticité du foie par micro-élastographie impulsienne

Anatomie du foie chez la souris

Le foie de la souris est composé de quatre lobes : le lobe droit, le lobe médian, le lobe latéral gauche et le lobe caudé (Fig. 5.6). La dissection montre que seul le lobe médian est accessible par voie sous-costale. Le reste du foie est en effet protégé par la cage thoracique (Fig.5.7). Chez la souris, il est impossible de mesurer l'élasticité du foie par voie intercostale en raison de la faible distance séparant les côtes (≈ 1 mm).

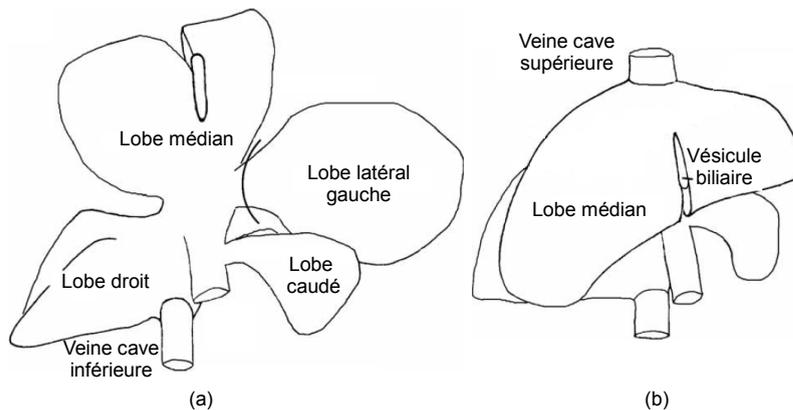


Figure 5.6 – Le foie de la souris est composé de quatre lobes : le lobe droit, le lobe médian, le lobe latéral gauche et le lobe caudé. Source : Mitchell et Willenbring [30]

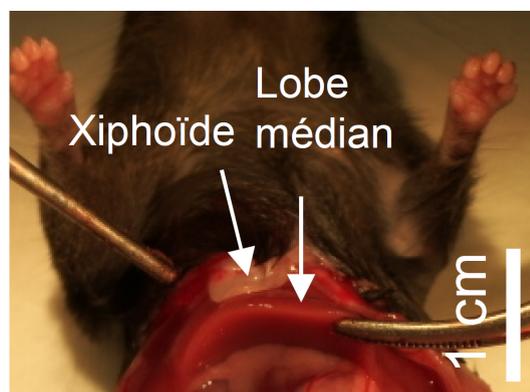


Figure 5.7 – La dissection montre que le lobe médian est bien le plus accessible lors d'une mesure d'élasticité du foie par élastographie impulsienne.

Configuration de la mesure

Durant une mesure d'élastographie, la souris est anesthésiée et placée en position spinale. La meilleure fenêtre de mesure est située sous le niveau de l'os xiphoïde, dans le lobe médian du foie (Fig.5.8). Pour obtenir une valeur d'élasticité, au moins 10 mesures valides sont réalisées et la médiane est conservée. En règle générale, la durée d'un examen n'excède pas 5 minutes. Il peut cependant se révéler plus long si une bonne fenêtre acoustique est difficile à trouver, par exemple sur des animaux de très petite taille ou dont le foie est particulièrement déformé. Les mesures d'élasticité sont réalisées dans une zone d'intérêt située entre 2 mm et 5 ou 6 mm sous la surface de la peau, selon la taille de l'animal.

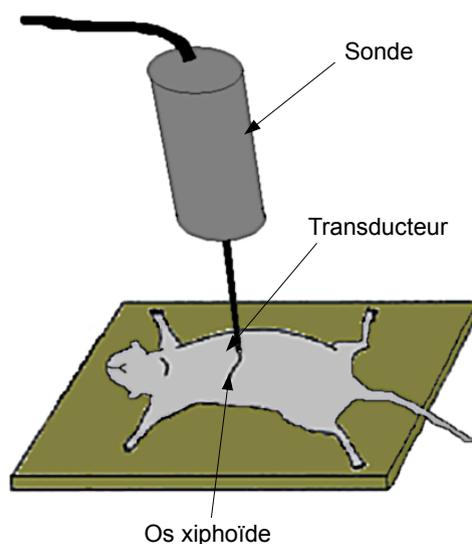


Figure 5.8 – Lors d'une mesure d'élastographie, la souris est anesthésiée et placée en position spinale. Le transducteur, situé à l'extrémité de la sonde, est positionné au contact de la peau au-dessous de l'os xiphoïde.

5.3.2.5 Analyse statistique

La relation entre l'élasticité du foie et l'histologie est évaluée en calculant les p-values associées au coefficient de Spearman et en utilisant le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis. Les corrélations associées à des p-values inférieures à 0.05 sont considérées significatives. Des boxplots ont également été utilisés pour étudier la distribution des valeurs d'élasticité mesurées, en fonction du stade d'amyloïdose. L'accord intra-opérateur est évalué par le calcul d'un coefficient de corrélation intraclasse (ICC).

L'ensemble des analyses statistiques sont réalisées en utilisant le logiciel Matlab (The Math-Works, Natick, MA, USA).

5.3.3 Résultats

5.3.3.1 Animaux contrôles et reproductibilité

Afin d'évaluer la reproductibilité intra-opérateur, deux séries consécutives comportant au moins 10 mesures valides ont été réalisées sur 19 animaux (7 souris contrôles et 12 animaux présentant

5.3. Mesure *in vivo* de l'élasticité du foie de souris par micro-élastographie impulsionnelle

divers stades d'amyloïdose). Le coefficient de corrélation intraclasse calculé à partir de ces 12 animaux valait 98%. Sur les souris contrôles ($n = 7$), l'élasticité moyenne du foie était égale à 4.4 ± 1.3 kPa et le taux de succès moyen était de 88 % (Tab.5.4). On peut noter que les valeurs d'élasticité mesurées chez les souris contrôles sont particulièrement proches de celles mesurées chez les humains sains.

Table 5.4 – Caractéristiques des animaux contrôles et résultats des mesures

Souris	Souche	Sexe	Age (mois)	Elasticité du foie (kPa)	Taux de réussite (%)
Ctl 1	C57BL/6	M	4.0	4.7	75
Ctl 2	C57BL/6	M	4.0	4.0	100
Ctl 3	C57BL/6	M	4.0	4.7	67
Ctl 4	C57BL/6	M	4.0	6.8	86
Ctl 5	CD1	F	4.0	5.0	100
Ctl 6	CD1	F	4.0	3.3	92
Ctl 7	CD1	F	4.0	2.6	94

5.3.3.2 Modèle d'amyloïdose

Les résultats d'histologie sont présentés sur la figure 5.9. La coloration rouge sur l'image (a) est caractéristique des fibrilles d'amyloïdose. L'éclairage de cette même coupe en lumière polarisée [image (b)] permet de mettre en évidence ces dépôts encore plus nettement. Les images (c) à (f) de la figure 5.9 sont des résultats d'immunohistochimie qui montrent en fluorescence verte les zones où les protéines d'hapoA-II se sont déposées. Chez les souris contrôle [image (c)], l'hapoA-II n'est pas présent. Sur l'image (d), issue d'une souris de souche K âgée de 2 mois, quelques dépôts sont visibles autour des vaisseaux. Sur les images (e) et (f) provenant respectivement d'une souris de souche K âgée de 6 mois et d'une souris de souche F âgée de 8 mois, la quantité des dépôts est beaucoup plus importante. La structure du foie est même profondément modifiée par la présence de ces dépôts : les hépatocytes, clairement visibles sur l'image (c), sont difficiles à distinguer sur les images (e) et (f) et leur agencement est déterminé par l'organisation des dépôts d'amyloïdose.

Jusqu'à aujourd'hui, l'évaluation de la progression de l'amyloïdose chez les animaux apoA-II reste très difficile. La palpation permet de détecter la maladie à partir d'un stade 2 ou supérieur mais il est impossible de faire la distinction entre les stades 0 et 1. L'ensemble des résultats concernant ce modèle sont présentés dans le tableau 5.5. La figure 5.10 est un diagramme de type boxplot représentant la distribution des valeurs d'élasticité du foie en fonction du stade d'amyloïdose. La corrélation entre l'élasticité du foie et le stade évalué par examen anatomo-pathologique est significative (coefficient de Spearman = 0.93, p-value $\ll 0.01$). La figure 5.10 montre que les valeurs d'élasticité permettent de distinguer les différents stades d'amyloïdose. La discrimination entre les stades 0 et 1 (p-value $\ll 0.01$) est particulièrement intéressante. Les souris de stades 3 et 4 présentent des valeurs d'élasticité très élevées et très proches de 170 kPa qui est le seuil maximal fixé par l'algorithme.

L'analyse des résultats montre également une forte corrélation entre les valeurs d'élasticité et le rapport poids du foie/poids des animaux (coefficient de Spearman = 0.80, p-value $\ll 0.01$). Ce rapport augmente lorsque la maladie évolue en raison du dépôt progressif des fibrilles d'amyloïde dans le foie. Enfin, les résultats montrent que la concentration plasmatique de hapoA-II mutant explique partiellement les valeurs d'élasticité (coefficient de Spearman = 0.62, p-value $\ll 0.01$).

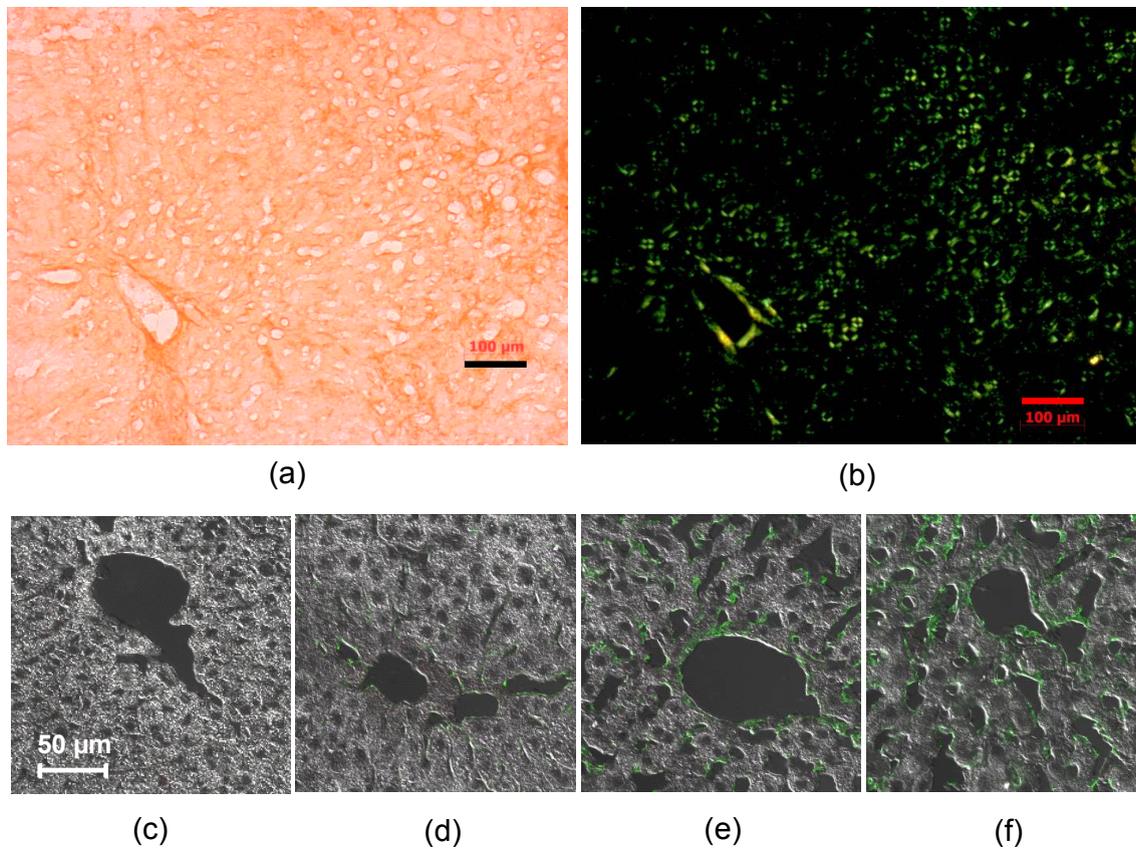


Figure 5.9 – (a) Coupe de foie, issue d'une souris de souche K, teinte au rouge Congo. (b) Même coupe qu'en (a) éclairée en lumière polarisée et mettant en évidence la biréfringence verte caractéristique des fibrilles d'amyloïdose teintes en rouge Congo. (c), (d), (e) et (f) : immunolocalisation de l'hapoA-II mutant grâce à un antigène anti-hapoA-II et en utilisant le CY2 comme antigène secondaire permettant d'observer une fluorescence verte. (c) Souris contrôle (8 mois). (d) Souris de souche K (2 mois). (e) Souris de souche K (6 mois). (f) Souris de souche F (8 mois).

La micro-élastographie impulsionnelle permet donc d'évaluer de manière non-invasive la progression de l'amyloïdose systémique chez la souris.

5.3. Mesure *in vivo* de l'élasticité du foie de souris par micro-élastographie impulsionnelle

Table 5.5 – Caractéristiques des animaux du modèle d'amyloïdose et résultats des mesures

Souris	Souche	Sexe	Age (mois)	Poids de la souris (g)	Poids du foie (g)	Rapport poids du foie/poids animal (%)	hapoA-II (g/L)	Stade d'amyloïdose	Elasticité du foie (kPa)	Taux de réussite (%)
1	Y	F	4.0	24.5	1.3	5.1	0.19	0	3.9	90
2	Y	M	4.5	23.5	nd	nd	nd	0	9.3	83
3	Y	F	4.5	23.5	nd	nd	nd	0	5.9	100
4	Y	F	7.0	27.5	1.2	4.4	0.22	0	4.1	100
5	Y	F	8.0	27.0	1.2	4.5	0.22	0	4.1	100
6	Y	F	8.0	23.0	1.1	4.6	nd	0	4.7	86
7	Y	F	9.5	29.5	nd	nd	nd	1	12.6	100
8	Y	M	10.0	37.5	2.0	5.2	0.23	0	3.9	100
9	Y	F	12.0	24.5	nd	nd	nd	0	11.2	92
10	K	M	4.0	27.5	nd	nd	0.15	1	23.7	100
11	K	M	5.5	38.5	6.2	16.0	0.55	4	124.0	74
12	K	M	5.5	37.5	5.2	13.8	0.57	2	124.0	57
13	K	F	7.0	39.0	6.2	15.8	0.54	4	168.8	100
14	K	F	8.0	31.5	7.2	22.8	0.80	3	168.8	82
15	K	F	8.0	37.5	6.8	18.2	0.44	3	168.8	100
16	K	F	9.0	33.5	4.1	12.1	0.42	2	94.9	100
17	K	F	9.0	27.5	1.4	5.0	0.28	0	4.4	96
18	F	M	4.0	27.5	2.1	7.6	0.66	1	50.2	100
19	F	M	4.0	22.0	nd	nd	0.76	1	73.0	100
20	F	M	4.0	23.0	nd	nd	0.44	1	13.5	92
21	F	F	4.5	29.5	3.8	12.9	nd	2	124.0	95
22	F	M	5.0	24.0	nd	nd	0.35	2	155.5	100
23	F	F	5.5	26.5	4.3	16.3	0.58	3	168.8	95
24	F	M	7.0	34.0	5.3	15.7	0.53	3	168.8	69
25	F	M	7.0	29.5	4.4	14.9	0.59	3	168.8	100
26	F	M	7.0	31.0	4.3	13.7	0.64	3	124	89
27	F	M	7.0	27.5	3.0	10.8	0.59	3	168.8	100

nd : non déterminé.

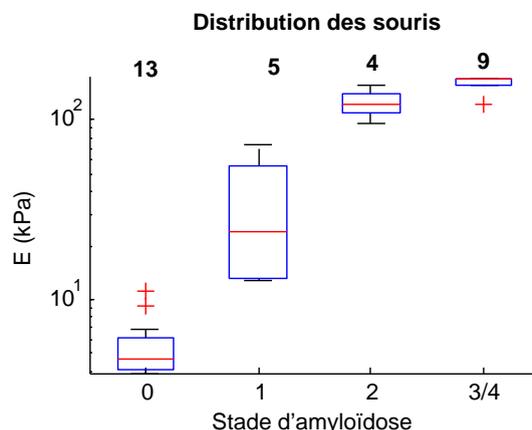


Figure 5.10 – Diagramme en boxplot représentant la distribution des valeurs d'élasticité mesurées dans le foie de souris atteintes d'amyloïdose en fonction du stade de la maladie. Les extrémités supérieure et inférieure d'un rectangle représentent respectivement le premier et le troisième quartile. La ligne dans le rectangle représente la médiane. Les barres d'erreurs montrent les valeurs minimum et maximum mesurées.

5.3.3.3 Modèle de fibrose expérimentale

Table 5.6 – Caractéristiques des animaux utilisés lors de l'étude sur la fibrose expérimentale et résultats des mesures

Souris	Type	Age (mois)	Elasticité du foie (kPa)	Taux de réussite (%)	Rouge picrosirius(%)
1	Contrôle	4.0	5.0	100	< 0.30
2	Contrôle	4.0	3.3	92	0.05
3	Contrôle	4.0	2.6	94	0.10
4	Huile	16.0	5.3	100	0.42
5	Huile	16.0	9.3	84	0.72
6	Huile	16.0	5.8	91	0.32
7	CCl ₄	6.0	18.8	100	1.84
8	CCl ₄	6.0	21.6	100	2.36
9	CCl ₄	6.0	14.2	100	2.38

Afin de valider la technique de micro-élastographie sur un modèle d'élasticité du foie présentant des valeurs d'élasticité inférieures à celles mesurées sur le modèle d'amyloïdose, un modèle classique de fibrose induite par injections de CCl₄ a été utilisé.

Les analyses histologiques ont montré que seul le foie des animaux traités par des injections de CCl₄ présentaient des traces de fibrose cicatricielle, formant des ponts entre les vaisseaux, avec une inflammation très faible (Fig.5.11).

La figure 5.12 montre que la micro-élastographie impulsionnelle permet très clairement de faire la distinction entre les trois groupes d'animaux. Les valeurs d'élasticité sont significativement plus

5.3. Mesure *in vivo* de l'élasticité du foie de souris par micro-élastographie impulsienne

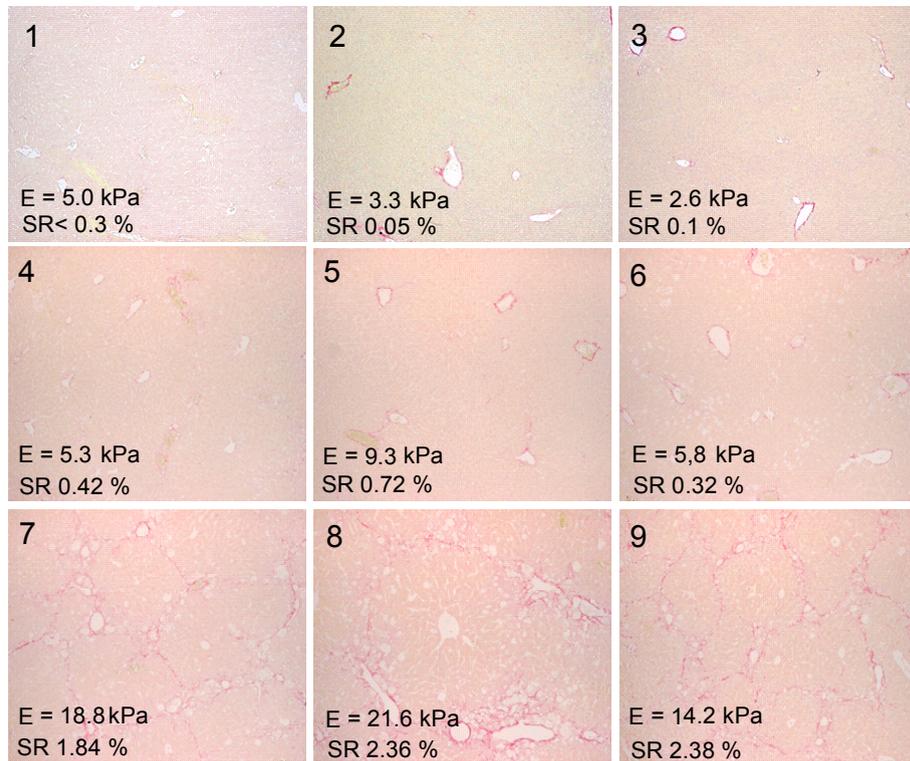


Figure 5.11 – Coupes histologiques des foies des neuf souris utilisées lors de l'étude sur la fibrose expérimentale. Les échantillons sont colorés avec du rouge picrosirius ce qui permet d'évaluer l'étendue de la fibrose.

élevées dans le cas des animaux traités par injections de CCl_4 ($E = 18.2 \pm 3.7$ kPa) que dans le cas des animaux injectés avec de l'huile ($E = 6.8 \pm 2.2$ kPa) ou des animaux contrôles ($E = 3.6 \pm 1.2$ kPa).

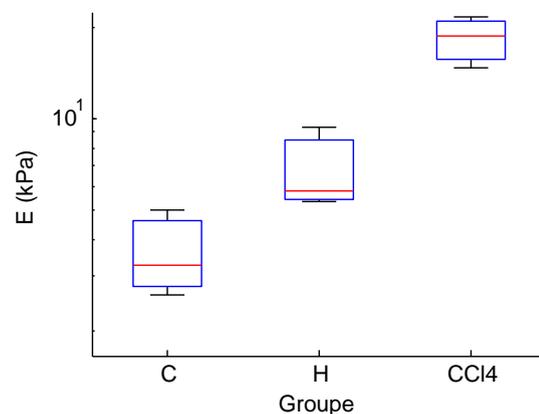


Figure 5.12 – Les extrémités supérieure et inférieure d'un rectangle représentent respectivement le premier et le troisième quartile. La ligne dans le rectangle représente la médiane. Les barres d'erreurs montrent les valeurs minimum et maximum mesurées.

5.3.4 Discussion

Dans cette section, un nouveau système de micro-élastographie impulsionnelle destiné à la mesure de l'élasticité du foie de souris *in vivo* a été décrit. Sa reproductibilité a été démontrée sur un groupe de souris normales et transgéniques des deux genres et provenant de fonds génétiques différents. Dans ce groupe, les valeurs d'élasticité variaient entre 2.6 kPa et 155.5 kPa.

Il est particulièrement intéressant de noter que les valeurs d'élasticité obtenues pour les souris contrôles (4.4 ± 1.3 kPa) sont très proches de celles rapportées dans la littérature pour des rongeurs, et tout à fait comparables à celles mesurées sur des humains sains. En élastographie par résonance magnétique (MRE), Yin *et al.*^[20] ont mesuré une élasticité de 4.1 ± 0.6 kPa sur des souris wild-type. Cependant, l'expérience proposée était invasive puisqu'elle nécessitait l'insertion d'une aiguille dans le foie de la souris afin de transmettre une vibration à une fréquence de 120 Hz. Salameh *et al.*^[21] ont également mesuré des élasticités du même ordre de grandeur (5.3 ± 1.1 kPa) pour des rats normaux en utilisant la MRE avec une excitation de fréquence 200 Hz.

La technique a ensuite été validée avec succès sur deux modèles murins présentant une augmentation de l'élasticité du foie : un modèle d'amyloïdose systémique et un modèle de fibrose expérimentale induite par injections de CCl_4 . L'étude concernant l'amyloïdose systémique montre que la micro-élastographie impulsionnelle permet de faire la distinction entre les différents stades d'amyloïdose et particulièrement entre les stades 0 et 1 où la palpation manuelle ne permet pas de faire la différence. Une corrélation significative entre le rapport poids du foie/poids de l'animal a également été démontrée.

L'étude menée sur le modèle de fibrose expérimentale montre le potentiel de la micro-élastographie impulsionnelle pour la détection de la fibrose chez les souris. Les valeurs d'élasticité mesurées étaient significativement plus élevées chez les animaux présentant de la fibrose confirmée par l'histologie. Ces valeurs ne sont pas très éloignées des valeurs les plus basses relevées sur des patients humains cirrhotiques. Les valeurs d'élasticité plus élevées observées chez les souris injectées avec de l'huile de paraffine par rapport à celles observées sur les souris-contrôles pourraient être expliquées par la différence d'âge entre les deux groupes (4 mois pour le groupe contrôle et 16 mois pour le groupe injecté à l'huile). Cependant, une étude de Sirli *et al.*^[31] a récemment montré que l'âge n'a pas d'influence sur l'élasticité du foie chez les humains. Une deuxième hypothèse permet d'expliquer ces valeurs plus élevées : les observations histologiques suggèrent que les injections chroniques d'huile induisent un épaississement de la capsule de Glisson (membrane entourant le foie). En modifiant les conditions de pression sur la bordure du foie, cet épaississement de la capsule de Glisson pourrait être à l'origine d'une augmentation de l'élasticité mesurée.

Ce nouveau dispositif fournit plusieurs avantages : a) les mesures sont non-invasives, b) elles sont rapides et reproductibles, c) le coût est inférieur à celui de la MRE.

La mesure d'élasticité du foie par micro-élastographie impulsionnelle ouvre de nouvelles perspectives pour étudier les pathologies du foie sur des modèles de petit animal. Cette technique pourrait s'avérer être un outil puissant pour analyser les mécanismes de progression ou de régression de la fibrose dans des souris transgéniques lors d'études longitudinales en évitant des euthanasies massives. Cela aiderait à mieux comprendre quels sont les déterminants de l'élasticité du foie et l'influence possible de facteurs récemment mis en évidence chez l'homme tels que la pression des veines hépatiques (Millonig *et al.*^[16]) ou la cholestase extrahépatique (Millonig *et al.*^[17]). De plus cet outil permettrait d'examiner plus précisément quel est le rôle de l'inflammation (Arena *et al.*^[32], Sagir *et al.*^[33]) et plus généralement de mieux comprendre le paramètre d'élasticité dans la physiopathologie des maladies hépatiques. Enfin, la micro-élastographie pourrait permettre d'évaluer l'efficacité de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le traitement de la fibrose hépatique.

5.4 Applications potentielles de la micro-élastographie impulsionnelle

La section précédente a montré que la micro-élastographie est un outil efficace pour mesurer l'élasticité du foie de souris et a surtout prouvé la faisabilité de la technique de micro-élastographie *in vivo*. Dans la suite de ce chapitre, nous avons testé la technique sur d'autres organes ou en utilisant des configurations un peu différentes.

5.4.1 Mesure de l'élasticité de la prostate

5.4.1.1 Intérêt de la mesure de l'élasticité de la prostate

Le cancer de la prostate est le plus courant des cancers chez l'homme et son incidence est en constante augmentation, peut-être en raison d'un meilleur dépistage. Aux Etats-Unis, le nombre de nouveaux cas en 2006 a par exemple été estimé à 230 000 et 30 500 décès ont été attribués au cancer de la prostate cette même année. Par ailleurs, 70% des hommes de plus de 65 ans sont atteints de ce cancer (Pallwein *et al.*^[34]).

A l'heure actuelle, les deux principaux moyens de dépistage du cancer de la prostate sont le dosage du taux de PSA¹ et le toucher rectal. Cependant ces deux techniques sont peu sensibles et peu spécifiques. Il y aurait donc un réel besoin pour un outil de dépistage simple du cancer de la prostate qui permettrait de différencier les formes potentiellement évolutives et dangereuses des formes bénignes qui touchent probablement la majorité des hommes en fin de vie. En général, le diagnostic du cancer de la prostate est confirmé par l'analyse d'échantillons de prostate obtenus par biopsie échoguidée.

L'induration de la prostate est un des principaux indicateurs de la présence d'un cancer. Ce durcissement de la glande peut se manifester sous forme nodulaire, ou bien peut concerner un lobe entier. L'élastographie pourrait donc être un outil intéressant pour caractériser la dureté de la prostate. Quelques études ont déjà été menées dans ce domaine en élastographie statique (Pallwein *et al.*^[35]) et ont montré que l'élastographie pourrait être un moyen efficace pour guider la biopsie. Par ailleurs, les groupes des universités de Duke (Zhai *et al.*^[36]) et de Rochester (Zhang *et al.*^[37]) ont respectivement proposé l'élastographie par ARFI et la sonoélastographie pour obtenir des cartographies de l'élasticité de la prostate. Jusqu'à présent, ces deux groupes ont seulement effectué des tests *in vitro*.

La micro-élastographie de contact fournit une valeur d'élasticité moyenne sur une zone située au contact de la sonde et en raison du faible encombrement du dispositif (diamètre de l'extrémité de la sonde ≤ 3 mm), la technique est tout à fait adaptée à une mesure par voie transrectale. L'idée serait donc de fournir une alternative quantitative au toucher rectal pour dépister le cancer de la prostate.

5.4.1.2 Tests de faisabilité

Les études déjà publiées concernant l'élasticité de la prostate montrent que cet organe est relativement dur mais les résultats sont très différents suivant la technique utilisée. Par sonoélastographie, Zhang *et al.*^[37] mesurent ainsi à 150 Hz un module d'Young de 40.4 ± 15.7 kPa pour des tissus cancéreux et 15.9 ± 5.9 kPa pour des tissus sains mais précisent que d'autres techniques de tests mécaniques (tests en compression) fournissent des valeurs aux alentours de 50 à 75 kPa pour des tissus sains et des valeurs supérieures à 100 kPa pour des tissus cancéreux.

Avec une fréquence de 300 Hz, la technique de micro-élastographie ne permet pas de mesurer de

1. PSA : antigène spécifique de la prostate dont une concentration sanguine élevée peut être signe d'un cancer de la prostate ou d'une hypertrophie bénigne de la prostate.

telles élasticités au contact de la sonde sans surestimation. Le but des tests de faisabilité présentés ici n'est donc pas de mesurer précisément l'élasticité de la prostate mais 1) de voir s'il est possible d'obtenir une mesure d'élasticité, même biaisée, en utilisant le dispositif de micro-élastographie de contact, 2) de déterminer si des différences d'élasticité sont détectables suivant la zone mesurée (saine ou cancéreuse).



Figure 5.13 – Mesure de l'élasticité d'une pièce de prostate.

Les tests ont été effectués à l'institut mutualiste Montsouris sur des prostates humaines immédiatement après l'opération (Fig. 5.13). Durant ces essais, nous avons utilisé un transducteur Imasonic de diamètre externe valant 3 mm et de fréquence centrale égale à 10 MHz. L'excitation basse fréquence consistait en une période de sinus apodisé de fréquence 300 Hz et d'amplitude égale à 0.5 mm pic à pic.

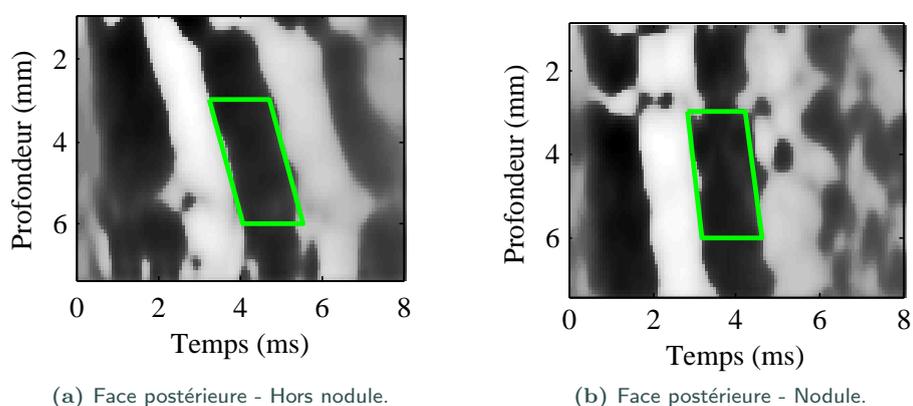


Figure 5.14 – Elastogrammes obtenus *in vitro* sur un spécimen de prostate présentant un nodule cancéreux. Le module d'Young moyen mesuré hors du nodule est de 37 kPa contre 75 kPa dans le nodule.

La figure 5.14 représente les élastogrammes sur une prostate présentant un nodule cancéreux

5.4. Applications potentielles de la micro-élastographie impulsionnelle

après prostatectomie. Une vingtaine de mesures ont été effectuées sur le nodule et sur une zone saine sur une profondeur comprise entre 2 mm et 6 mm. L'élasticité mesurée dans le nodule (75 kPa) est environ deux fois plus élevée que celle mesurée dans la zone saine (37 kPa). Des tests réalisés ont également été réalisés sur trois autres spécimens. Dans tous les cas l'obtention d'élastogrammes et la mesure de l'élasticité ont été possibles.

Ces premiers tests sont donc encourageants quant à la possibilité de mesurer l'élasticité de la prostate par micro-élastographie. Les valeurs mesurées sont supérieures à celles rapportées dans la littérature, certainement car la mesure est réalisée en zone de champ très proche. Un dispositif vibratoire permettant d'atteindre des fréquences plus élevées est actuellement en cours de développement. Son utilisation devrait permettre de supprimer cette surestimation.

5.4.2 Mesures externes de contact

Lors des applications de micro-élastographie présentées jusqu'à présent, le transducteur avait été miniaturisé en comparaison avec un système d'élastographie classique mais la taille du moteur à l'origine de la vibration restait inchangée. Le moteur était en fait déporté par rapport au piston et la vibration basse fréquence était transmise le long d'une tige rigide.

Il pourrait également être judicieux de miniaturiser l'ensemble du système vibratoire pour disposer d'un dispositif de micro-élastographie compact, qui permettrait de placer l'ensemble de la sonde sur le milieu à mesurer. A cet effet, nous avons testé des systèmes de mini hauts-parleurs (micro voice-coil) afin d'engendrer l'onde de cisaillement (Fig. 5.15).

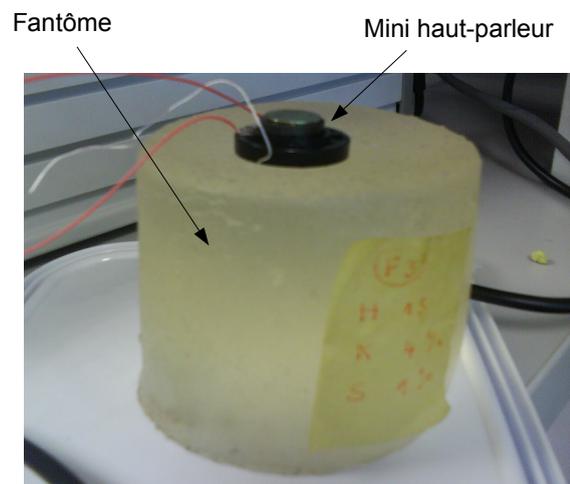


Figure 5.15 – Dispositif de micro-élastographie de contact : le transducteur ultrasonore est fixé sur la membrane d'un mini haut parleur.

Quelques tests préliminaires ont été effectués sur des fantômes et *in vivo* pour mesurer l'élasticité de la couche adipeuse abdominale. Dans ces deux cas, des mesures ont été possibles. La figure 5.16 représente deux élastogrammes l'un obtenu sur un fantôme en SEBS, l'autre *in vivo* sur la masse adipeuse. Sur le fantôme, la valeur mesurée est en bon accord avec celle obtenue avec le Fibroscan®.

La miniaturisation du système vibratoire semble être une piste intéressante à développer pour

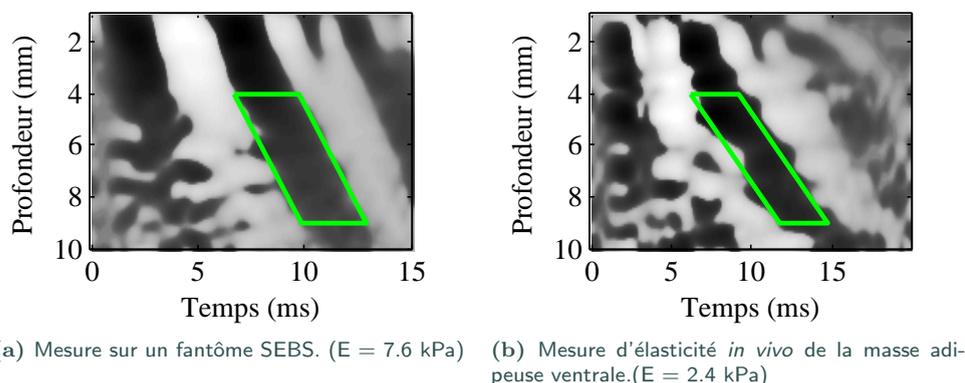


Figure 5.16 – Elastogrammes obtenus en utilisant un dispositif vibratoire de type mini haut-parleur.

la mesure de contact de l'élasticité d'organes externes. Les solutions de mini-hauts parleurs représentent de plus une alternative peu coûteuse au système vibratoire classique.

5.5 Conclusion

Dans cette partie, nous avons présenté un dispositif original de micro-élastographie impulsionnelle permettant de réaliser des mesures d'élasticité au contact de la sonde. Pour cela, les dimensions du transducteur ultrasonore ont été diminuées et sa fréquence centrale augmentée. Le fréquence de la vibration transitoire a elle aussi été augmentée afin de diminuer dans la mesure du possible les surestimations dans la mesure d'élasticité.

Ce dispositif a été utilisé dans un premier temps pour mesurer avec succès l'élasticité du foie de souris dans deux modèles : un modèle de fibrose expérimentale et un modèle d'amyloïdose systémique. La technique s'est avérée efficace pour détecter la présence de fibrose dans le foie des animaux atteints et a également permis de faire la distinction entre des animaux sains et des souris atteintes d'amyloïdose à un stade précoce. Des tests de faisabilité ont été menés pour mesurer l'élasticité de la prostate et en vue d'obtenir des mesures de contact avec un dispositif vibratoire miniaturisé. Les résultats obtenus sur la prostate et sur les souris très atteintes sont certainement surestimés car les mesures ont été effectuées à des fréquences trop basses et donc dans la zone de champ proche. Des développements sont actuellement en cours concernant des systèmes vibratoires plus rapides et miniaturisés qui permettraient de mesurer des élasticités non biaisées sur des milieux durs telles que la prostate. L'existence de ce biais pour les stades élevés du modèle murin d'amyloïdose ne remet pas en cause les conclusions de l'étude. En effet, le principal intérêt de la technique est la possibilité de détecter la maladie à un stade très précoce et non pas de faire la distinction entre les stades élevés.

Références

- [1] Y. MOFID, F. OSSANT, C. IMBERDIS, G. JOSSE et F. PATAT : In-vivo imaging of skin under stress : potential of high-frequency (20 mhz) static 2-D elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 53(5):925–935, 2006.
- [2] J. L. GENNISSON, T. BALDEWECK, M. TANTER, S. CATHELIN, M. FINK, L. SANDRIN, C. CORNILLON

- et B. QUERLEUX : Assessment of elastic parameters of human skin using dynamic elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 51(8):980–989, 2004.
- [3] M. TANTER, D. TOUBOUL, J.-L. GENNISSON, J BERCOFF et M FINK : High resolution quantitative imaging of cornea elasticity using supersonic shear imaging. *IEEE Trans Med Imaging.*, Accepted for future publication, 2009.
- [4] M. H. WANG, M. L. PALMERI, C. D. GUY, L. YANG, L. W. HEDLUND, A. M. DIEHL et K. R. NIGHTINGALE : In vivo quantification of liver stiffness in a rat model of hepatic fibrosis with acoustic radiation force. *Ultrasound Med. Biol.*, 35(10):1709–1721, 2009.
- [5] L. SANDRIN, D. CASSEREAU et M. FINK : The role of the coupling term in transient elastography. *J. Acoust. Soc. Am.*, 115(1):73–83, 2004.
- [6] M. BOSISIO, J. M. HASQUENOPH, L. SANDRIN, P. LAUGIER, S. BRIDAL et S. YON : Real-time chirp-coded imaging with a programmable ultrasound biomicroscope. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Accepted for future publication, 2009.
- [7] J. OUDRY, C. BASTARD, V. MIETTE, R. WILLINGER et L. SANDRIN : Copolymer-in-oil phantom materials for elastography. *Ultrasound Med. Biol.*, 35(7):1185–1197, 2009.
- [8] M. BOSISIO : *Imagerie multi-modale haute fréquence de la souris*. Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, 2008.
- [9] A. ERHARDT, J. LORKE, C. VOGT, C. POREMBA, R. WILLERS, A. SAGIR et D. HAUSSINGER : Transient elastography for diagnosing liver cirrhosis. *Dtsch Med. Wochenschr.*, 131(49):2765–9, 2006.
- [10] L. CASTÉRA, J. VERGNIOL, J. FOUCHER, B. LE BAIL, E. CHANTELOUP, M. HAASER, M. DARRIET, P. COUZIGOU et V. de LÉDINGHEN : Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128(2):343–350, 2005.
- [11] N. GANNE-CARRIE, M. ZIOL, V. de LEDINGHEN, C. DOUVIN, P. MARCELLIN, L. CASTERA, D. DHUMEAUX, J. C. TRINCHET et M. BEAUGRAND : Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*, 44(6):1511–7, 2006.
- [12] M. FRIEDRICH-RUST, M. F. ONG, S. MARTENS, C. SARRAZIN, J. BOJUNGA, S. ZEUZEM et E. HERRMANN : Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis : a meta-analysis. *Gastroenterology*, 134(4):960–74, 2008.
- [13] C. CORPECHOT, A. EL NAGGAR, A. POUJOL-ROBERT, M. ZIOL, D. WENDUM, O. CHAZOULLÈRES, V. de LÉDINGHEN, D. DHUMEAUX, P. MARCELLIN, M. BEAUGRAND et R. POUPON : Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*, 43(5):1118–1124, 2006.
- [14] E. NGUYEN-KHAC, D. CHATELAIN, B. TRAMIER, C. DECROMBECQUE, B. ROBERT, J. P. JOLY, M. BREVET, P. GRIGNON, S. LION, L. E. Page L et J. L. DUPAS : Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan : prospective comparison with 7 non-invasive laboratory tests. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008.
- [15] P. NAHON, A. KETTANEH, I. TENGHER-BARNA, M. ZIOL, V. de LEDINGHEN, C. DOUVIN, P. MARCELLIN, N. GANNE-CARRIE, J. C. TRINCHET et M. BEAUGRAND : Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J. Hepatol.*, 49(6):1062–8, 2008.
- [16] G. MILLONIG, S. FRIEDRICH, S. ADOLF, H. FONOUNI, M. GOLRIZ, A. MEHRABI, G. PÖSCHL, P. STIEFEL, M.W. BÜCHLER, H.K. SEITZ et S. MUELLER : Liver stiffness (fibroscan®) is directly influenced by central venous pressure (accepted for publication). *J. Hepatol.*, 2009.
- [17] G. MILLONIG, F. M. REIMANN, S. FRIEDRICH, H. FONOUNI, A. MEHRABI, M. W. BUCHLER, H. K. SEITZ et S. MUELLER : Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (fibroscan) irrespective of fibrosis. *Hepatology*, 48(5):1718–23, 2008.
- [18] N. ROSENTHAL et S. BROWN : The mouse ascending : perspectives for human-disease models. *Nat. Cell. Biol.*, 9(9):993–999, 2007.

- [19] H. E. WASMUTH, F. LAMMERT, M. M. ZALDIVAR, R. WEISKIRCHEN, C. HELLERBRAND, D. SCHOLTEN, M-L. BERRES, H. ZIMMERMANN, K. L. STREETZ, F. TACKE, S. HILLEBRANDT, P. SCHMITZ, H. KEPPELER, T. BERG, E. DAHL, N. GASSLER, S. L. FRIEDMAN et C. TRAUTWEIN : Antifibrotic effects of cxcl9 and its receptor cxcr3 in livers of mice and humans. *Gastroenterology*, 137(1):309–319.e3, 2009.
- [20] M. YIN, J WOOLLARD, X WANG, V. E. TORRES, P. C. HARRIS, C. J. WARD, K. J. GLASER, A. MANDUCA et R. L. EHMAN : Quantitative assessment of hepatic fibrosis in an animal model with magnetic resonance elastography. *Magn. Reson. Med.*, 58(2):346–353, 2007.
- [21] N. SALAMEH, F. PEETERS, R. SINKUS, J. ABARCA-QUINONES, L. ANNET, L. C. ter BEEK, I. LECLERCQ et B. E. VAN BEERS : Hepatic viscoelastic parameters measured with mr elastography : Correlations with quantitative analysis of liver fibrosis in the rat. *J. Magn. Reson. Imaging*, 26(4):956–962, 2007.
- [22] M. BILGEN, S. SRINIVASAN, L. B. LACHMAN et J. OPHIR : Elastography imaging of small animal oncology models : a feasibility study. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(9):1291–1296, 2003.
- [23] K. KIM, L. A. JOHNSON, C. JIA, J. C. JOYCE, S. RANGWALLA, P. D. R. HIGGINS et J. M. RUBIN : Noninvasive ultrasound elasticity imaging (uei) of crohn’s disease : Animal model. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(6):902–912, 2008.
- [24] M. D. BENSON, J. J. LIEPNIKS, M. YAZAKI, T. YAMASHITA, K. HAMIDI ASL, B. GUENTHER et B. KLUVE-BECKERMAN : A new human hereditary amyloidosis : The result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein aii gene. *Genomics*, 72(3):272–277, 2001.
- [25] M. CHABERT, X. ROUSSET, M. LACASA, D. PASTIER, J. CHAMBAZ, F. CHÂTELET et A. KALOPISSIS : A new mouse model of kidney insufficiency as a tool to study in vivo hdl catabolism. In *European Lipoprotein Club*, Tutzing, Germany, 2007.
- [26] M. CHABERT, X. ROUSSET, M. LACASA, F. CHÂTELET et A. KALOPISSIS : Onset and progression of dyslipidemia in transgenic mice with kidney insufficiency. In *European Lipoprotein Club*, Tutzing, Germany, 2009.
- [27] M. D. BENSON, A. D. KALOPISSIS, J.J. LIEPNIKS et B. KLUVE-BECKERMAN : A transgenic mouse model of human systemic amyloidosis. In *International Symposium on Amyloidosis*, London, 2008.
- [28] A. LANZI, A. GIANSTEFANI, M. G. MIRARCHI, P. PINI, F. CONTI et L. BOLONDI : Liver al amyloidosis as a possible cause of high liver stiffness values. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, Publish Ahead of Print, 2009.
- [29] C. MITCHELL, D. COUTON, J-P COUTY, M. ANSON, A-M CRAIN, V. BIZET, L. RENIA, S. POL, V. MALLET et H. GILGENKRANTZ : Dual role of ccr2 in the constitution and the resolution of liver fibrosis in mice. *Am J Pathol*, 174(5):1766–1775, 2009.
- [30] C. MITCHELL et H. WILLENBRING : A reproducible and well-tolerated method for 2/3 partial hepatectomy in mice. *Nat. Protocols*, 3(7):1167–1170, 2008.
- [31] R. SIRLI, I. SPOREA, A. TUDORA, A. DELEANU et A. POPESCU : Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology : Does age change the liver stiffness? *J Gastrointestin Liver Dis*, 18(1):57–60, 2009.
- [32] U. ARENA, F. VIZZUTTI, G. CORTI, S. AMBU, C. STASI, S. BRESCI, S. MOSCARELLA, V. BODDI, A. PETRARCA, G. LAFFI, F. MARRA et M. PINZANI : Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*, 47(2):380–4, 2008.
- [33] A. SAGIR, A. ERHARDT, M. SCHMITT et D. HAUSSINGER : Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology*, 47(2):592–5, 2008.
- [34] L. PALLWEIN, M. MITTERBERGER, A. PELZER, G. BARTSCH, H. STRASSER, G. PINGGERA, F. AIGNER, J. GRADL, D. zur NEDDEN et F. FRAUSCHER : Ultrasound of prostate cancer : recent advances. *Eur. Radiol.*, 18(4):707–715, 2008.
- [35] L. PALLWEIN, F. AIGNER, R. FASCHINGBAUER, E. PALLWEIN, G. PINGGERA, G. BARTSCH, G. SCHAEFER, P. STRUVE et F. FRAUSCHER : Prostate cancer diagnosis : value of real-time elastography. *Abdominal Imaging*, 33(6):729–735, 2008.
- [36] L. ZHAI, J. MADDEN, V. MOURAVIEV, T. POLASCIC et K. NIGHTINGALE : Visualizing the anatomic structures of human prostates using acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging. In *Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, pages 432–435, New-York, 2007.

Références

- [37] M. ZHANG, B. CASTANEDA, Z. WU, P. NIGWEKAR, J. V. JOSEPH, D. J. RUBENS et K. J. PARKER :
Congruence of imaging estimators and mechanical measurements of viscoelastic properties of soft
tissues. *Ultrasound Med. Biol.*, 33(10):1617–1631, 2007.

Conclusion

Les travaux réalisés au cours de cette thèse se sont orientés autour de deux axes :

1. la mesure par élastographie impulsionnelle de nouveaux paramètres tels que l'hétérogénéité des tissus et la viscosité de cisaillement,
2. le développement d'un nouveau dispositif dédié à la micro-élastographie.

La réalisation de ces objectifs a nécessité la mise en oeuvre de nombreux développements au niveau de l'instrumentation (systèmes ultrasonores et vibratoires, logiciels), des algorithmes dédiés à la mesure des nouveaux paramètres, et des modèles de simulation permettant de les valider. L'ensemble de ces développements a permis d'expérimenter *in vivo* les algorithmes et les dispositifs mis au point, sur l'homme et sur des modèles animaux.

Un outil numérique permettant de simuler la propagation d'ondes de cisaillement dans un milieu viscoélastique a été développé et validé par comparaison avec un modèle analytique basé sur les fonctions de Green élastodynamiques. Les déplacements simulés grâce à cet outil sont en très bon accord avec ceux mesurés expérimentalement. Ce modèle permet d'étudier le rôle de la viscosité et des hétérogénéités sur l'onde de cisaillement. Le modèle proposé est axisymétrique mais il pourrait être généralisé au cas tridimensionnel afin de prendre en compte des géométries différentes pour la source de contrainte. Seul le modèle de Voigt a pour l'instant été intégré dans le code de simulation ; l'implémentation de modèles viscoélastiques supplémentaires est cependant facilement réalisable avec ce type de code numérique. Cet outil de simulation est très utile en élastographie impulsionnelle afin de tester les algorithmes permettant de reconstruire la viscosité et l'élasticité des milieux.

Le dispositif actuel d'élastographie impulsionnelle paramétrique fournit simplement une mesure moyenne de l'élasticité sur la zone mesurée. Afin de prendre en compte l'hétérogénéité des tissus biologiques, des algorithmes d'inversion permettant de déterminer l'élasticité des milieux en fonction de la profondeur ont été mis au point. Ces algorithmes ont été validés grâce à l'outil de simulation précédemment présenté. Des tests sur fantômes ont montré qu'ils sont capables de localiser des hétérogénéités. Cependant, les résultats montrent également que dans le cas de milieux hétérogènes, la mesure de l'ensemble des composantes du champ de déplacement est nécessaire au calcul exact de l'élasticité. Par ailleurs, un indice permettant d'évaluer l'hétérogénéité des tissus a été proposé et appliqué au foie humain *in vivo*. Les résultats suggèrent une augmentation de cet indice chez les patients atteints d'hépatites B et C et ayant un stade de fibrose élevé. Des études plus approfondies sont nécessaires pour évaluer l'influence de l'étiologie sur l'hétérogénéité d'un milieu.

De nouvelles méthodes permettant de mesurer la viscosité de cisaillement par élastographie impulsionnelle ont été proposées. Deux approches ont été étudiées : tout d'abord une technique basée sur la dispersion fréquentielle de la vitesse de phase de l'onde de cisaillement et ensuite une

méthode reposant sur le calcul du centroïde de l'onde en fonction de la profondeur. Les simulations ont montré que la première méthode était plus efficace que la seconde dans le cas où les effets visqueux ne sont pas négligeables devant les effets élastiques. Cependant, elle semble aussi moins robuste. Ces deux techniques ont été appliquées sur des données acquises dans le foie *in vivo* et ont fourni des résultats en bon accord avec les valeurs rapportées dans la littérature. Lors de cette étude, il nous a semblé approprié d'utiliser un modèle rhéologique simple, le modèle de Voigt, afin de décrire le comportement des tissus. Ce modèle, qui dépend uniquement de deux paramètres (module de cisaillement et viscosité de cisaillement), est particulièrement facile à interpréter, ce qui représente un avantage pour une utilisation en tant qu'outil diagnostique.

Enfin, un dispositif original de micro-élastographie impulsionnelle a été proposé. Ce nouveau système permet de s'affranchir des limites de l'appareil existant concernant les dimensions et la profondeur des structures à mesurer. L'augmentation de la fréquence d'excitation et la diminution du diamètre du piston utilisé ont permis de mesurer les propriétés viscoélastiques de tissus situés à moins d'un centimètre de la sonde. Ce système a été validé avec succès sur deux modèles murins présentant une augmentation de l'élasticité du foie. Un tel dispositif ouvre de nouvelles perspectives pour l'élastographie impulsionnelle et devrait permettre d'explorer de nouvelles applications cliniques. En raison du système vibratoire utilisé, qui ne permet pas de travailler à des fréquences supérieures à 400 Hz, le dispositif actuel reste inadapté pour mesurer l'élasticité de milieux très durs. Des développements sont actuellement en cours concernant des systèmes vibratoires plus rapides et miniaturisés qui permettraient de dépasser cette limitation.

Annexes

Annexe A

Implémentation numérique du code de propagation d'ondes

Cette annexe a pour but de décrire le principe du code de propagation des ondes élastiques et notamment l'implémentation des PMLs (Perfectly Matched Layers). Pour cela, on se place dans le cas où la modélisation est complète, c'est à dire dans le cas où la propagation des ondes de compression et de cisaillement est modélisée. La méthode d'implémentation est similaire lorsque les sources ont été séparées.

Principes des méthodes pseudo-spectrales

Le calcul d'une dérivée spatiale se fait en trois étapes : On calcule d'abord la transformée de Fourier de la fonction à dériver, on multiplie ensuite cette transformée de Fourier par l'opérateur de propagation et on calcule la transformée de Fourier inverse de l'ensemble.

$$\frac{\partial F(z)}{\partial z} = FFT^{-1}[jk_z FFT(F(z))]$$

L'opérateur de propagation k_z est défini de la manière suivante :

$$k_z = \frac{2\pi}{N_z \Delta z} \left[-\frac{N_z}{2} \dots -1 \right] \left[0 \dots \frac{N_z}{2} -1 \right]$$

où N_z est le nombre de points de la grille suivant e_z et Δz est l'incrément spatial suivant e_z .

Discrétisation temporelle

L'évolution temporelle du modèle est calculée grâce à une méthode d'Adams-Bashforth d'ordre 4. Les coefficients utilisés sont donnés par Ghrist *et al.*^[1]. Pour une fonction $y(t)$ telle que $dy/dt = f(t)$ et un incrément temporel Δt cette méthode permet de calculer :

$$y(t + \Delta t) = y(t) + \frac{\Delta t}{24} \left(26f\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) - 5f\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + 4f\left(t - \frac{3\Delta t}{2}\right) - f\left(t + \frac{5\Delta t}{2}\right) \right)$$

On remarque que l'on utilise des grilles temporelles décalées d'un demi-pas. Les vitesses et les contraintes ne sont pas calculées au même instant. Ce décalage temporel permet d'augmenter la précision pour un même pas temporel.

Pour assurer la stabilité du modèle, la condition de Courant, Friedrichs et Lewy (dite condition CFL) doit être respectée. Dans le cas où l'onde la plus rapide se propage à la vitesse v_{max} , elle s'exprime de la façon suivante :

$$\Delta t \leq \frac{1}{v_{max} \sqrt{\frac{1}{\Delta r^2} + \frac{1}{\Delta z^2}}}$$

Introduction de conditions de bord absorbantes

L'utilisation de la transformée de Fourier dans le calcul des dérivées entraîne l'apparition d'effets de bouclage. Une onde arrivant au bord de la grille réapparaît ainsi sur la bordure opposée. Pour éviter ces effets de périodicité, des couches absorbantes ont été implémentées sur les bords de la grille de calcul. Ces couches absorbantes sont adaptées en impédance afin d'éviter les rebonds sur les bordures. Ces couches absorbantes parfaitement adaptées ou PML (Perfectly Matched Layers) ont été introduites par Berenger en 1994^[2] pour la propagation d'ondes électromagnétiques. Dans le domaine des ondes acoustiques, Yuan *et al.*^[3] ont montré qu'une couche absorbante de huit points suffisait à atténuer une onde de 80 dB.

Pour illustrer la méthode d'introduction des PMLs, nous reprenons les équations (2.12), (2.7) et (2.10). En prenant $f_r = 0$ dans (2.12) et en séparant les dérivées par rapport à r et à z , on obtient :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial V_{rr}}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rr}}{\partial r} \right) \\ \frac{\partial V_{rz}}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rz}}{\partial z} \right) \\ \frac{\partial V_{r\theta}}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{M_{rr} - M_{\theta\theta}}{r} \right) \\ \frac{\partial V_{zz}}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{zz}}{\partial z} \right) + \frac{f_z}{\rho} \\ \frac{\partial V_{zr}}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rz}}{\partial r} \right) \\ \frac{\partial V_{z\theta}}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{M_{rz}}{r} \right) \end{array} \right. \quad (\text{A.1})$$

On fait alors passer ce système dans le domaine de Fourier :

$$\left\{ \begin{array}{l} -j\omega V_{rr} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rr}}{\partial r} \right) \\ -j\omega V_{rz} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rz}}{\partial z} \right) \\ -j\omega V_{r\theta} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{M_{rr} - M_{\theta\theta}}{r} \right) \\ -j\omega V_{zz} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{zz}}{\partial z} \right) + \frac{f_z}{\rho} \\ -j\omega V_{zr} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rz}}{\partial r} \right) \\ -j\omega V_{z\theta} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{M_{rz}}{r} \right) \end{array} \right. \quad (\text{A.2})$$

On procède alors à un étirement de coordonnées :

$$z \rightarrow \tilde{z} = \int_0^z s_z(z') dz' \quad \text{et} \quad r \rightarrow \tilde{r} = \int_0^r s_r(r') dr' \quad (\text{A.3})$$

On a alors :

$$\frac{\partial}{\partial z} = \frac{1}{s_z} \frac{\partial}{\partial \tilde{z}} \quad \text{et} \quad \frac{\partial}{\partial r} = \frac{1}{s_r} \frac{\partial}{\partial \tilde{r}} \quad (\text{A.4})$$

De plus, on pose $S(z)$ tel que $\frac{\partial S_z}{\partial t} = -F_z$.

En procédant au changement de variable, le système devient alors :

$$\left\{ \begin{array}{l} -j\omega V_{rr} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rr}}{\partial r} \right) - \omega_r(r) V_{rr} \\ -j\omega V_{rz} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rz}}{\partial z} \right) - \omega_z(z) V_{rz} \\ -j\omega V_{r\theta} = \frac{1}{r} \left(\frac{1}{\rho} (M_{rr} - M_{\theta\theta}) - V_{r\theta} \int_0^r \omega_r(r') dr' \right) \\ -j\omega V_{zz} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{zz}}{\partial z} \right) + \frac{f_z}{\rho} - \omega_z(z) V_{zz} - \frac{\omega_z}{\rho} S_z \\ -j\omega V_{zr} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rz}}{\partial r} \right) - \omega_r(r) V_{zr} \\ -j\omega V_{z\theta} = \frac{1}{r} \left(\frac{1}{\rho} M_{rz} - V_{z\theta} \int_0^r \omega_r(r') dr' \right) \end{array} \right. \quad (\text{A.5})$$

Par transformée de Fourier inverse, on obtient :

$$\boxed{\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial V_{rr}}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rr}}{\partial r} \right) - \omega_r(r) V_{rr} \\ \frac{\partial V_{rz}}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rz}}{\partial z} \right) - \omega_z(z) V_{rz} \\ \frac{\partial V_{r\theta}}{\partial t} = \frac{1}{r} \left(\frac{1}{\rho} \left(\frac{M_{rr} - M_{\theta\theta}}{r} \right) - V_{r\theta} \int_0^r \omega_r(r') dr' \right) \\ \frac{\partial V_{zz}}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{zz}}{\partial z} \right) + \frac{f_z}{\rho} - \omega_z(z) V_{zz} - \frac{\omega_z}{\rho} S_z \\ \frac{\partial V_{zr}}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{\partial M_{rz}}{\partial r} \right) - \omega_r(r) V_{zr} \\ \frac{\partial V_{z\theta}}{\partial t} = \frac{1}{r} \left(\frac{1}{\rho} \frac{M_{rz}}{r} - V_{z\theta} \int_0^r \omega_r(r') dr' \right) \end{array} \right.} \quad (\text{A.6})$$

Pour le système (2.7), la même procédure permet d'obtenir :

$$\left\{ \begin{array}{l}
 -j\omega T_{rrr} = (\lambda + 2\mu) \frac{\partial v_r}{\partial r} \\
 -j\omega T_{rrz} = \lambda \frac{\partial v_z}{\partial z} \\
 -j\omega T_{rr\theta} = \lambda \frac{v_r}{r} \\
 -j\omega T_{zzr} = \lambda \frac{\partial v_r}{\partial r} \\
 -j\omega T_{zzz} = (\lambda + 2\mu) \frac{\partial v_z}{\partial z} \\
 -j\omega T_{zz\theta} = \lambda \frac{v_r}{r} \\
 -j\omega T_{\theta\theta r} = \lambda \frac{\partial v_r}{\partial r} \\
 -j\omega T_{\theta\theta z} = \lambda \frac{\partial v_z}{\partial z} \\
 -j\omega T_{\theta\theta\theta} = (\lambda + 2\mu) \frac{v_r}{r} \\
 -j\omega T_{rzz} = \mu \frac{\partial v_z}{\partial r} \\
 -j\omega T_{rzz} = \mu \frac{\partial v_r}{\partial z}
 \end{array} \right. \quad (\text{A.7})$$

Après étirement de coordonnées et changement de variable, le système devient :

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{\partial T_{rrr}}{\partial t} = (\lambda + 2\mu) \frac{\partial v_r}{\partial r} - \omega_r(r) T_{rrr} \\
 \frac{\partial T_{rrz}}{\partial t} = \lambda \frac{\partial v_z}{\partial z} - \omega_z(z) T_{rrz} \\
 \frac{\partial T_{rr\theta}}{\partial t} = \frac{1}{r} (\lambda V_r - T_{rr\theta} \int_0^r \omega_r(r') dr') \\
 \frac{\partial T_{zzr}}{\partial t} = \lambda \frac{\partial v_r}{\partial r} - \omega_r(r) T_{zzr} \\
 \frac{\partial T_{zzz}}{\partial t} = (\lambda + 2\mu) \frac{\partial v_z}{\partial z} - \omega_z(z) T_{zzz} \\
 \frac{\partial T_{zz\theta}}{\partial t} = \frac{1}{r} (\lambda V_r - T_{zz\theta} \int_0^r \omega_r(r') dr') \\
 \frac{\partial T_{\theta\theta r}}{\partial t} = \lambda \frac{\partial v_r}{\partial r} - \omega_r(r) T_{\theta\theta r} \\
 \frac{\partial T_{\theta\theta z}}{\partial t} = \lambda \frac{\partial v_z}{\partial z} - \omega_z(z) T_{\theta\theta z} \\
 \frac{\partial T_{\theta\theta\theta}}{\partial t} = \frac{1}{r} ((\lambda + 2\mu) V_r - T_{\theta\theta\theta} \int_0^r \omega_r(r') dr') \\
 \frac{\partial T_{rzz}}{\partial t} = \mu \frac{\partial v_z}{\partial r} - \omega_r(r) T_{rzz} \\
 \frac{\partial T_{rzz}}{\partial t} = \mu \frac{\partial v_r}{\partial z} - \omega_z(z) T_{rzz}
 \end{array} \right. \quad (\text{A.8})$$

Enfin, l'introduction des PML dans le système d'équations (2.10) décrivant le tenseur des contraintes visqueuses donne le système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{\partial \tau_{rrr}}{\partial t} = (\eta_p + 2\eta_s) \frac{\partial v_r}{\partial r} - \omega_r(r) \tau_{rrr} \\
 \frac{\partial \tau_{rrz}}{\partial t} = \eta_p \frac{\partial v_z}{\partial z} - \omega_z(z) \tau_{rrz} \\
 \frac{\partial \tau_{rr\theta}}{\partial t} = \frac{1}{r} (\eta_p V_r - \tau_{rr\theta} \int_0^r \omega_r(r') dr') \\
 \frac{\partial \tau_{zzr}}{\partial t} = \eta_p \frac{\partial v_r}{\partial r} - \omega_r(r) \tau_{zzr} \\
 \frac{\partial \tau_{zzz}}{\partial t} = (\eta_p + 2\eta_s) \frac{\partial v_z}{\partial z} - \omega_z(z) \tau_{zzz} \\
 \frac{\partial \tau_{zz\theta}}{\partial t} = \frac{1}{r} (\lambda V_r - \tau_{zz\theta} \int_0^r \omega_r(r') dr') \\
 \frac{\partial \tau_{\theta\theta r}}{\partial t} = \eta_p \frac{\partial v_r}{\partial r} - \omega_r(r) \tau_{\theta\theta r} \\
 \frac{\partial \tau_{\theta\theta z}}{\partial t} = \eta_p \frac{\partial v_z}{\partial z} - \omega_z(z) \tau_{\theta\theta z} \\
 \frac{\partial \tau_{\theta\theta\theta}}{\partial t} = \frac{1}{r} ((\eta_p + 2\eta_s) V_r - \tau_{\theta\theta\theta} \int_0^r \omega_r(r') dr') \\
 \frac{\partial \tau_{rzz}}{\partial t} = \eta_s \frac{\partial v_z}{\partial r} - \omega_r(r) \tau_{rzz} \\
 \frac{\partial \tau_{rzz}}{\partial t} = \eta_s \frac{\partial v_r}{\partial z} - \omega_z(z) \tau_{rzz}
 \end{array} \right. \quad (\text{A.9})$$

Le code numérique de propagation d'ondes a été implémenté en langage C sous forme de librairie dynamique (dll mex) utilisable avec le logiciel Matlab (The Mathworks, Natick, MA, USA).

Références

- [1] M. GHRIST, B. FORNBERG et T. A. DRISCOLL : Staggered time integrators for wave equations. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 38(3):718–741, 2000.
- [2] J. P. BERENGER : Three-dimensional perfectly matched layer for the absorption of electromagnetic waves. *J. Comput. Phys.*, 127(2):363–379, 1996.
- [3] X. YUAN, D. BORUP, J. WISKIN, M. BERGGREN et S. A. JOHNSON : Simulation of acoustic wave propagation in dispersive media with relaxation losses by using ftdtd method with pml absorbing boundary condition. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 46(1):14–23, 1999.

Annexe B

Lien entre les modules de stockage et de perte et les paramètres viscoélastiques fournis par différents modèles rhéologiques

La décomposition du module de cisaillement complexe s'écrit :

$$G^* = G' + jG'' \quad (\text{B.1})$$

où G' le module de stockage et G'' est le module de perte.

Comme ce module relie également les contraintes de cisaillement σ aux déformations de cisaillement ϵ selon la relation

$$\sigma(\omega) = G^*(\omega)\epsilon(\omega), \quad (\text{B.2})$$

les modules de stockage et de perte peuvent être exprimés en fonctions des paramètres viscoélastiques par identification avec l'équation constitutive.

Modèle de Maxwell

Le modèle de Maxwell est constitué d'un amortisseur et d'un ressort montés en série. Son équation constitutive en fonction d'un module de cisaillement μ et d'un module de viscosité η , s'écrit comme :

$$\frac{d\epsilon(t)}{dt} = \frac{\sigma}{\eta} + \frac{1}{\mu} \frac{d\sigma(t)}{dt} \quad (\text{B.3})$$

Dans le domaine fréquentiel, cette équation devient :

$$j\omega\epsilon(\omega) = \sigma(\omega) \left[\frac{\mu + j\omega\eta}{\eta\mu} \right] \quad (\text{B.4})$$

où ω est la pulsation et $j^2 = -1$.

Elle peut se réécrire comme :

$$\sigma(\omega) = \frac{\mu\eta^2\omega^2 + j\omega\eta\mu^2}{\mu^2 + \omega^2\eta^2} \quad (\text{B.5})$$

Par identification avec l'équation (B.1), on obtient donc :

$$\boxed{\begin{aligned} G' &= \frac{\mu\eta^2\omega^2}{\mu^2 + \omega^2\eta^2} \\ G'' &= \frac{\mu^2\eta\omega}{\mu^2 + \omega^2\eta^2} \end{aligned}} \quad (\text{B.6})$$

Modèle de Voigt

Son équation constitutive s'écrit :

$$\sigma(t) = \mu\epsilon(t) + \eta \frac{d\epsilon(t)}{dt} \quad (\text{B.7})$$

Par passage dans le domaine fréquentiel, on obtient :

$$\sigma(\omega) = \mu\epsilon(\omega) + j\eta\omega\epsilon(\omega) \quad (\text{B.8})$$

L'identification avec l'équation (B.1) est alors immédiate et donne :

$$\boxed{\begin{aligned} G' &= \mu \\ G'' &= \eta\omega \end{aligned}} \quad (\text{B.9})$$

Selon le modèle de Voigt, le module de stockage est donc indépendant de la fréquence et le module de perte augmente linéairement avec la fréquence. Quand $\omega \rightarrow \infty$, on a donc $G'' \rightarrow \infty$, ce qui constitue évidemment une limite de ce modèle aux hautes fréquences.

Modèle de Zener

L'équation constitutive du modèle de Zener s'écrit en fonction de deux paramètres élastiques μ_1 et μ_2 et d'un paramètre visqueux η :

$$\frac{d\epsilon(t)}{dt} = \frac{1}{\mu_1 + \mu_2} \frac{\mu_2}{\eta} \left(\frac{\eta}{\mu_2} \frac{d\sigma(t)}{dt} + \sigma - \mu_1\epsilon(t) \right) \quad (\text{B.10})$$

Dans le domaine de Fourier, on obtient :

$$j\omega\epsilon(\omega) = \frac{1}{\mu_1 + \mu_2} \frac{\mu_2}{\eta} \left[\frac{\eta}{\mu_2} j\omega\sigma(\omega) + \sigma(\omega) - \mu_1\epsilon(\omega) \right] \quad (\text{B.11})$$

soit, après quelques étapes de calcul,

$$\sigma(\omega) = \frac{1}{\mu_2 + \omega^2\eta^2} \left\{ \mu_1\mu_2^2 + \omega^2\eta^2(\mu_1 + \mu_2) + j[\omega\mu_2\eta(\mu_1 + \mu_2) - \omega\mu_1\mu_2\eta] \right\} \epsilon(\omega) \quad (\text{B.12})$$

Annexe B. Lien entre les modules de stockage et de perte et les paramètres viscoélastiques fournis par différents modèles rhéologiques

Finalement, par identification,

$$\begin{aligned} G' &= \frac{\mu_1 \mu_2^2 + \omega^2 \eta^2 (\mu_1 + \mu_2)}{\mu_2^2 + \omega^2 \eta^2} \\ G'' &= \frac{\omega \mu_2^2 \eta}{\mu_2^2 + \omega^2 \eta^2} \end{aligned} \tag{B.13}$$

Annexe B. Lien entre les modules de stockage et de perte et les paramètres viscoélastiques fournis par différents modèles rhéologiques

Annexe C

Expression de la vitesse de phase et de l'atténuation en fonction des modules d'élasticité dynamique

Dans le domaine fréquentiel, l'équation de propagation des ondes de cisaillement s'écrit :

$$\rho\omega^2\vec{u}(\omega) + G^*(\omega)\Delta\vec{u}(\omega) = 0 \quad (\text{C.1})$$

où $G^* = G' + jG''$ est le module de cisailment complexe qui s'exprime en fonction du module de stockage G' et du module de perte G'' .

L'équation (C.1) permet d'exprimer G^* en fonction des solutions de l'équation de propagation :

$$G^* = -\frac{\rho\omega^2\vec{u}(\omega)}{\Delta\vec{u}(\omega)}. \quad (\text{C.2})$$

Considérons une onde plane sinusoïdale, se propageant suivant la direction z , solution de l'équation (C.1). Son expression est donnée par :

$$u = u_0 e^{j\omega t} e^{-j\left(\frac{\omega}{v_\phi} - j\alpha\right)z} \quad (\text{C.3})$$

avec v_ϕ la vitesse de phase à la pulsation ω et α le coefficient d'atténuation de l'onde.

Le vecteur d'onde complexe $k^* = k' + jk''$ est défini tel que :

$$\begin{cases} k' = \frac{\omega}{v_\phi} \\ k'' = -\alpha \end{cases} \quad (\text{C.4})$$

Alors, l'équation (C.2) peut s'écrire :

$$G^* = \frac{\rho\omega^2}{k^{*2}}. \quad (\text{C.5})$$

En développant l'équation précédente, on obtient le système :

$$\begin{cases} k'^2 - k''^2 = \frac{\rho\omega^2 G'}{G'^2 + G''^2} \\ 2k'k'' = -\frac{\rho\omega^2 G''}{G'^2 + G''^2} \end{cases} \quad (\text{C.6})$$

En posant $A = \frac{\rho\omega^2}{G'^2 + G''^2}$, le système devient :

$$\begin{cases} k'^2 - k''^2 = AG' \\ 2k'k'' = -AG'' \end{cases} \quad (\text{C.7})$$

$$\begin{cases} k' = -\frac{AG''}{2k''} \\ 4k''^4 + 4AG'k''^2 - A^2G''^2 = 0 \end{cases} \quad (\text{C.8})$$

En posant, $X = k''^2$, la seconde équation du système devient :

$$4X^2 + 4AG'X - A^2G''^2 = 0. \quad (\text{C.9})$$

Les solutions de cette équation sont :

$$\begin{cases} X = \frac{-AG' - A\sqrt{G'^2 + G''^2}}{2} \\ \text{et } X = \frac{-AG' + A\sqrt{G'^2 + G''^2}}{2} \end{cases} \quad (\text{C.10})$$

Comme $G'' = 0$ impose $k'' = 0$ (Absence d'atténuation dans un milieu purement élastique), on a finalement :

$$k''^2 = \frac{-AG' + A\sqrt{G'^2 + G''^2}}{2} \quad (\text{C.11})$$

Comme $k'' < 0$, le système d'équation devient :

$$\begin{cases} k'' = -\sqrt{\frac{-AG' + A\sqrt{G'^2 + G''^2}}{2}} \\ k' = -\frac{AG''}{2k''} \end{cases} \quad (\text{C.12})$$

En remplaçant A par sa valeur,

$$\begin{cases} k' = \omega\sqrt{\frac{\rho}{2}\frac{1}{G'^2 + G''^2}(\sqrt{G'^2 + G''^2} + G')} \\ k'' = -\omega\sqrt{\frac{\rho}{2}\frac{1}{G'^2 + G''^2}(\sqrt{G'^2 + G''^2} - G')} \end{cases} \quad (\text{C.13})$$

Finalement,

$$\boxed{\begin{aligned} v_\phi = \frac{\omega}{k'} &= \sqrt{\frac{2}{\rho}\frac{G'^2 + G''^2}{\sqrt{G'^2 + G''^2} + G'}} \\ \alpha = -k'' &= \omega\sqrt{\frac{\rho}{2}\frac{1}{G'^2 + G''^2}(\sqrt{G'^2 + G''^2} - G')} \end{aligned}} \quad (\text{C.14})$$

Annexe D

Systemes et logiciel

Systemes ultrasonores

Au cours de cette thèse, quatre systèmes ultrasonores (US), développés par la société Echosens, ont été utilisés : deux systèmes monovoie (Platine V1 et Platine V2), un système monovoie haute-fréquence (Platine HF) et un système multivoies (Platine MV). Ces systèmes sont des échographes ouverts entièrement programmables au niveau des lois d'émission ultrasonore, de la définition des séquences et des acquisitions et de la TGC. Sur l'ensemble des systèmes, les émissions ultrasonores sont arbitrairement programmées et envoyées à un convertisseur numérique/analogique (CNA) 12 bits.

Les systèmes V1 et V2 ont une bande passante en émission/réception allant jusqu'à 20 MHz et échantillonnent les signaux à une fréquence de 50 MHz avec une dynamique de 14 bits. Ils permettent de fournir des tensions d'émission allant jusqu'à 66 V pic à pic. Le système HF a une bande passante pouvant aller jusqu'à 80 MHz. Les émissions ultrasonores sont transmises à un générateur à FET bipolaire qui permet d'obtenir des tensions allant jusqu'à 200 V pic à pic. En réception, les signaux ultrasonores sont échantillonnés à une fréquence de 200 MHz via un convertisseur analogique/numérique (CAN) 12 bits. Le système 24 voies offre également la possibilité de programmer des émissions arbitraires jusqu'à 80 V pic à pic. Sa bande passante en émission/réception est comprise entre 0.5 et 15 MHz. Cette platine dispose de 128 Mo de mémoire par voie pour stocker les données ultrasonores.

Ces systèmes sont connectés à une unité de contrôle via une connexion IEEE1394. Dans le cas des platines V1 et MV, la vitesse théorique de rapatriement des données est de 200 Mbits/s (norme IEEE1394a) soit environ 11 Mo/s de données utiles. Cette vitesse de rapatriement s'élève à 400 Mbits/s (norme IEEE1394b) soit environ 21 Mo/s de données utiles dans le cas des platines V2 et HF. Avec une platine V2, il faut environ 2 s pour transmettre les données correspondant à une acquisition effectuée entre 20 mm et 80 mm pendant 80 ms avec une cadence de 6000 Hz.

Les principales caractéristiques de ces différents systèmes ultrasonores sont récapitulées dans le tableau D.1.

Table D.1 – Caractéristiques des systèmes ultrasonores Echosens en terme de nombre de voies, de bande passante (BP), de fréquence d'échantillonnage (Fe) et de vitesse de transmission des données.

	Nombre de voies	BP (MHz)	Fe (MHz)	Vitesse de transmission théorique (Mbits/s)
Platine V1	1	0.5 - 20	50	200
Platine V2	1	0.5 - 20	50	400
Platine HF	1	0.5 - 80	200	400
Platine MV	24	0.5 - 15	50	200

Développement logiciel

Afin de piloter ces différents systèmes ultrasonores, un logiciel a été développé en collaboration avec le département recherche d'Echosens. Cette interface homme-machine (IHM) est beaucoup plus souple que le logiciel utilisé sur les appareils commercialisés. Il fournit une même interface pour piloter l'ensemble des systèmes et permet de configurer en temps réel de très nombreux paramètres lors d'une expérience (profondeurs, fréquences etc.). La mise au point de ce logiciel et de son architecture et l'interfaçage des systèmes ultrasonores développés par Echosens ont fait partie de ces travaux de thèse. Ce logiciel a par exemple été utilisé lors des tests sur site présentés dans le chapitre 5. Ce code a été écrit en langage C++.

Pour réaliser une expérience, le logiciel fait appel à deux bibliothèques dynamiques (dll) choisies par l'utilisateur. La première gère principalement l'interface avec le système US, le système vibratoire et la sonde. La seconde est une dll de calcul permettant de traiter les signaux RF pour calculer les taux de déformation et d'analyser les images de déformation pour mesurer l'élasticité du milieu étudié.

Chaque dll correspond à une classe en programmation orientée objet : une classe `Calcul` et une classe `Manipulation`. En vue de réaliser une expérience spécifique, chaque utilisateur est libre de réaliser ses propres classes, à condition bien-sûr de respecter leurs interfaces (Noms des fonctions, arguments d'entrée et de sortie). Des bibliothèques dédiées à l'acquisition et au traitement des données issues du système multivoies ou encore au système de micro-élastographie ont par exemple été développées au cours de la thèse. La classe `Manipulation` décrit des objets d'assez haut niveau et peut être comprise et utilisée sans posséder de notions précises sur le fonctionnement du système piloté. Cette classe fait cependant appel à plusieurs autres classes dont certaines permettent d'instancier des objets décrivant assez précisément les systèmes. Ces différentes classes gèrent :

- les paramètres de l'examen (classe `Examen`),
- le système ultrasonore (classe `Système US`),
- le système vibratoire (classe `Système vibratoire`),
- la sonde (classe `Sonde`).

Classe `Examen` Un objet de type `Examen` est composé d'attributs décrivant l'ensemble des paramètres d'une expérience et des méthodes permettant d'y accéder : profondeurs minimale et maximale d'acquisition et de mesure, durée d'une acquisition, description de l'émission ultrasonore (fréquence, forme), description de l'émission basse-fréquence (fréquence, forme), etc.

Classe `Système US` Un objet de type `Système US` contient un ensemble de méthodes permettant de gérer les paramètres du séquenceur ultrasonore.

Une séquence ultrasonore est définie par 5 paramètres :

- Le retard à l'émission (`TxWait`) est le délai entre le début de la séquence ultrasonore et le début du signal de synchronisation d'émission (`SyncEm`).
- La durée de l'émission (`TxLen`) est la durée du signal de synchronisation `SyncEm`. La durée proprement dite du signal d'émission doit impérativement être inférieure à la durée `TxLen`.
- Le retard à la réception (`RxWait`) est le délai entre le début de la séquence ultrasonore et le début de la fenêtre de synchronisation de réception (`SyncRx`). Ce retard est calculé en fonction de la profondeur minimale d'acquisition z_{min} et de la vitesse des ultrasons v_{us} : $RxWait = 2z_{min}/v_{us} + TxWait$.
- La longueur de réception (`RxLen`) est la durée de la fenêtre de synchronisation de réception (`SyncRx`). $RxLen = 2(z_{max} - z_{min})/v_{us}$ où z_{max} est la profondeur maximale d'acquisition.
- La longueur de la séquence (`SeqLen`) est l'inverse de la cadence d'une acquisition (pulse repetition frequency, `prf`) : $prf = 1/SeqLen$. La durée `SeqLen` est forcément supérieure à la durée `RxWait + RxLen`.

De plus, il est nécessaire de préciser quel signal d'émission est utilisé lors d'une séquence. Une méthode de la classe `Système US` permet de programmer plusieurs formes d'émission dans la mémoire des platines.

Les paramètres permettant de décrire une séquence ultrasonore sont représentés sur la figure D.1.

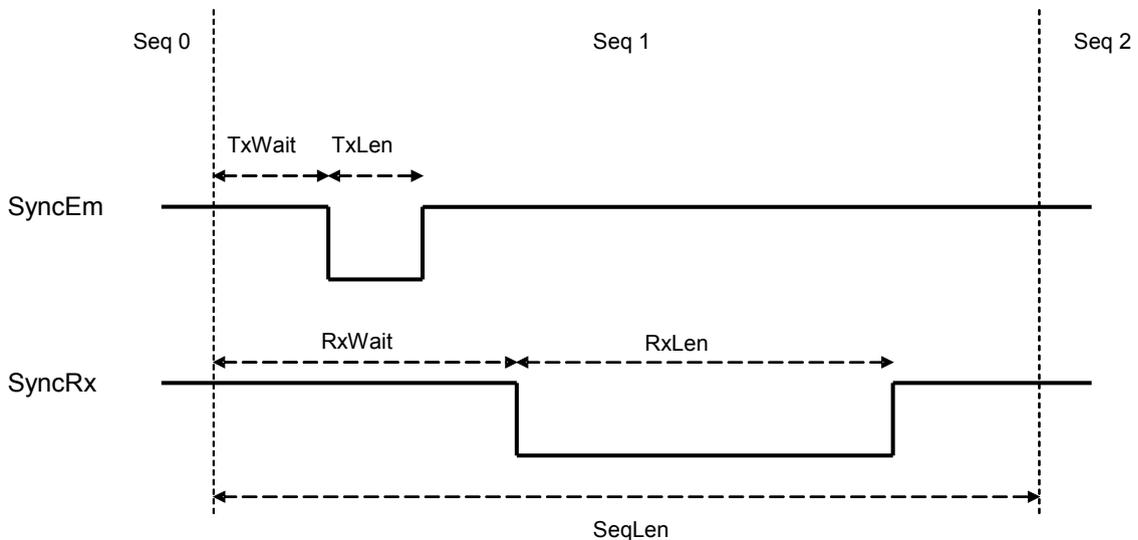


Figure D.1 – Chronogramme d'un séquenceur ultrasonore.

Une acquisition ultrasonore est composée d'une suite de séquences ultrasonores pouvant être identiques (bouclage d'une séquence sur elle-même) ou différentes. Le déclenchement d'une acquisition ultrasonore peut être synchronisé avec un signal extérieur au système US, par exemple une synchronisation correspondant au déclenchement d'une vibration basse fréquence dans le cas d'une acquisition d'élastographie impulsionnelle.

A chaque système ultrasonore utilisé correspond une classe `Système US`.

Classe Système vibratoire Le système vibratoire utilisé en élastographie impulsionnelle a la possibilité d'être asservi. Pour cela, la position du vibreur est lue par effets Hall et est utilisée par un correcteur de type PID (Proportionnel-Intégral-Dérivateur) pour déterminer la tension d'émission fournie au vibreur.

Les méthodes de la classe `Système Vibratoire` permettent notamment de programmer dans la mémoire du système une ou plusieurs lois d'émission basse fréquence, selon les systèmes, et de déclencher une vibration. Si la sonde utilisée est équipée d'un capteur à effets Hall, elles permettent également de régler les paramètres de l'asservissement (PID), et d'accéder à la position du vibreur.

Classe Sonde En élastographie impulsionnelle, plusieurs types de vibreurs peuvent être utilisés; ils peuvent être équipés de capteurs de position permettant un asservissement. Certaines sondes disposent d'une mémoire dans laquelle sont stockées les informations nécessaires à leur utilisation (Paramètres d'asservissement, Look Up Table pour déterminer la position du vibreur, etc.). La classe `Sonde` permet d'accéder à toutes ces informations.

Le schéma de la figure D.2 représente l'architecture du logiciel de recherche utilisé et le lien entre les différentes classes. En couleurs chaudes, les classes décrivant des objets proches du matériel ont été représentées. Les couches de plus haut niveau apparaissent en bleu. Les éléments sur lesquels l'utilisateur a une influence directe (IHM) ou indirecte (Paramètres de l'examen via l'IHM) ont été indiqués en vert.

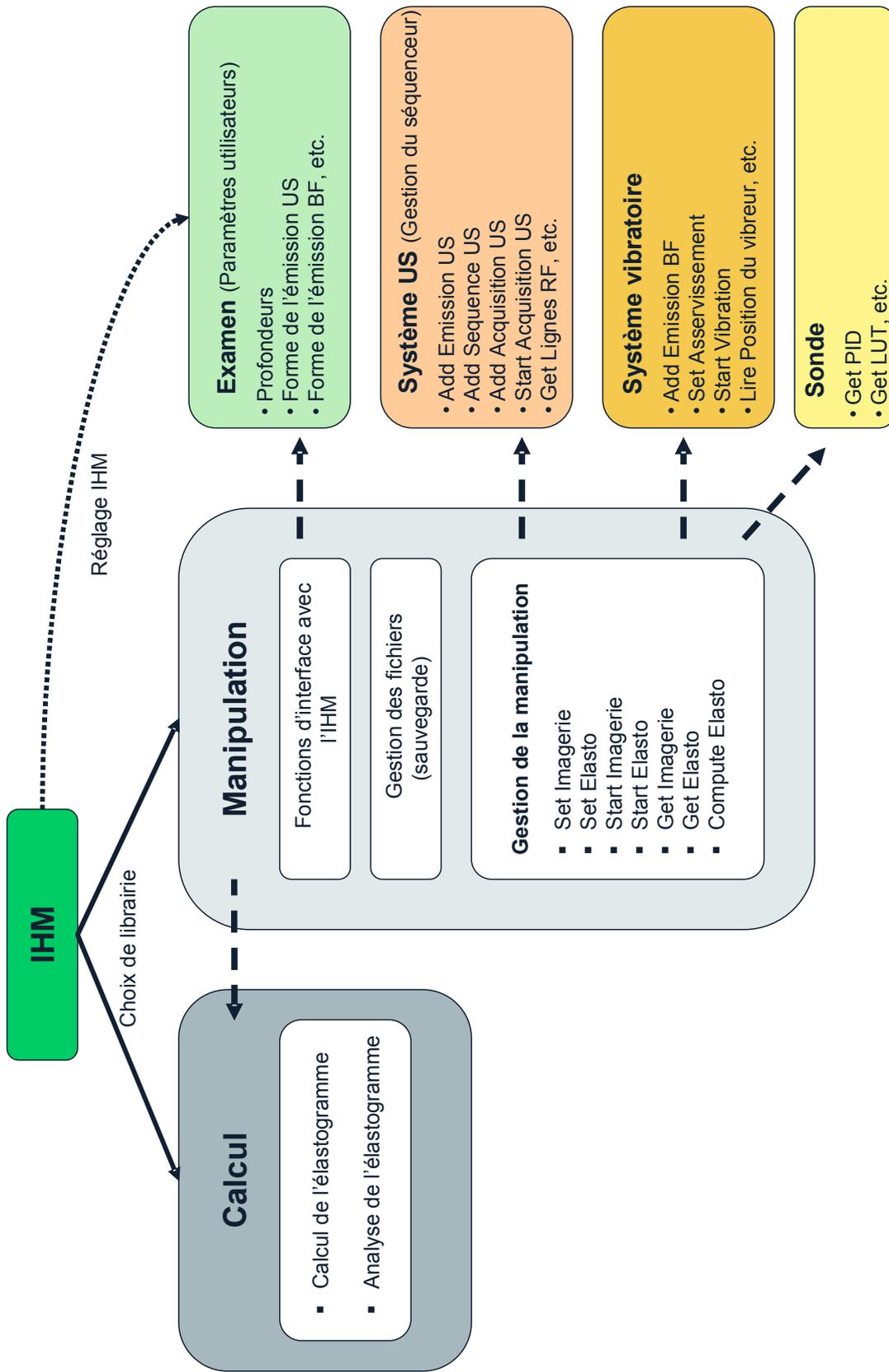


Figure D.2 – Représentation schématique de l'architecture du logiciel de recherche, codé en langage C++. Chacun des blocs « Calcul », « Manipulation », « Examen », « Système US », « Système vibratoire » et « Sonde » représente une classe.

Bibliographie générale

- K. AKI et P. G. RICHARDS : Quantitative seismology 2nd edition. *University Science Books*, 2002.
- U. ARENA, F. VIZZUTTI, G. CORTI, S. AMBU, C. STASI, S. BRESCI, S. MOSCARELLA, V. BODDI, A. PETRARCA, G. LAFFI, F. MARRA et M. PINZANI : Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*, 47(2):380–4, 2008.
- P. ASBACH, D. KLATT, U. HAMHABER, J. BRAUN, R. SOMASUNDARAM, B. HAMM et I. SACK : Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography. *Magn. Reson. Med.*, 60(2):373–379, 2008.
- A. ATHANASIOU, A. TARDIVON, L. OLLIVIER, F. THIBAUT, C. EL KHOURY et S. NEUENSCHWANDER : How to optimize breast ultrasound. *Eur. J. Radiol.*, 69(1):6–13, 2009.
- T. BALDEWECK, P. LAUGIER, A. HERMENT et G. BERGER : Application of autoregressive spectral analysis for ultrasound attenuation estimation : interest in highly attenuating medium. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 42(1):99–110, 1995.
- S. F. BENSAMOUN, K. J. GLASER, S. I. RINGLEB, Q. CHEN, R. L. EHMAN et K-N AN : Rapid magnetic resonance elastography of muscle using one-dimensional projection. *J. Magn. Reson. Imaging*, 27(5):1083–1088, 2008.
- S. F. BENSAMOUN, S. I. RINGLEB, Q. CHEN, R. L. EHMAN, K-N AN et M. BRENNAN : Thigh muscle stiffness assessed with magnetic resonance elastography in hyperthyroid patients before and after medical treatment. *J. Magn. Reson. Imaging*, 26(3):708–713, 2007.
- M. D. BENSON, A. D. KALOPISSIS, J.J. LIEPNIKS et B. KLUVE-BECKERMAN : A transgenic mouse model of human systemic amyloidosis. In *International Symposium on Amyloidosis*, London, 2008.
- M. D. BENSON, J. J. LIEPNIKS, M. YAZAKI, T. YAMASHITA, K. HAMIDI ASL, B. GUENTHER et B. KLUVE-BECKERMAN : A new human hereditary amyloidosis : The result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein aii gene. *Genomics*, 72(3):272–277, 2001.
- J. BERCOFF, S. CHAFFAI, M. TANTER, L. SANDRIN, S. CATHELINE, M. FINK, J. L. GENNISSON et M. MEUNIER : In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(10):1387–1396, 2003.
- J. BERCOFF, M. TANTER et M. FINK : Supersonic shear imaging : a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 51(4):396–409, 2004.

- J. BERCOFF, M. TANTER, M. MULLER et M. FINK : The role of viscosity in the impulse diffraction field of elastic waves induced by the acoustic radiation force. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 51(11):1523–1536, 2004.
- J. P. BERENGER : Three-dimensional perfectly matched layer for the absorption of electromagnetic waves. *J. Comput. Phys.*, 127(2):363–379, 1996.
- M. BILGEN, S. SRINIVASAN, L. B. LACHMAN et J. OPHIR : Elastography imaging of small animal oncology models : a feasibility study. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(9):1291–1296, 2003.
- M. BOSISIO : *Imagerie multi-modale haute fréquence de la souris*. Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, 2008.
- M. BOSISIO, J. M. HASQUENOPH, L. SANDRIN, P. LAUGIER, S. BRIDAL et S. YON : Real-time chirp-coded imaging with a programmable ultrasound biomicroscope. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Accepted for future publication, 2009.
- O. BOU MATAR, V. PREOBRAZHENSKY et P. PERNOD : Two-dimensional axisymmetric numerical simulation of supercritical phase conjugation of ultrasound in active solid media. *J. Acoust. Soc. Am.*, 118(5):2880–2890, 2005.
- S. CALLÉ, J. P. REMENIÉRAS, O. BOU MATAR, M. ELKATEB et F. PATAT : Temporal analysis of tissue displacement induced by a transient ultrasound radiation force. *J. Acoust. Soc. Am.*, 118(5):2829–2840, 2005.
- S. CALLÉ, J. P. REMENIÉRAS, M. ELKATEB HACHEMI et F. PATAT : A new numerical approach to simulate shear waves generated by a localized radiation force in heterogeneous media. *In Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, pages 1676–1679, Vancouver, Canada, 2006.
- E.L. CARSTENSEN, K. J. PARKER et R. M. LERNER : Elastography in the management of liver disease. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(10):1535–1546, 2008.
- L. CASTÉRA : Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J. Viral Hepat.*, 16(5):300–314, 2009.
- L. CASTÉRA, J. VERGNIOL, J. FOUCHER, B. LE BAIL, E. CHANTELOUP, M. HAASER, M. DARRIET, P. COUZIGOU et V. de LÉDINGHEN : Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128(2):343–350, 2005.
- S. CATHELIN, J. L. GENNISSON, G. DELON, M. FINK, R. SINKUS, S. ABOUELKARAM et J. CULIOLI : Measurement of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography : An inverse problem approach. *J. Acoust. Soc. Am.*, 116(6):3734–3741, 2004.
- S. CATHELIN, J. L. THOMAS, F. WU et M. A. FINK : Diffraction field of a low frequency vibrator in soft tissues using transient elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 46(4):1013–1019, 1999.
- S. CATHELIN, F. WU et M. FINK : A solution to diffraction biases in sonoelasticity : The acoustic impulse technique. *J. Acoust. Soc. Am.*, 105(5):2941–2950, 1999.
- M. CHABERT, X. ROUSSET, M. LACASA, F. CHÂTELET et A. KALOPISSIS : Onset and progression of dyslipidemia in transgenic mice with kidney insufficiency. *In European Lipoprotein Club*, Tutzing, Germany, 2009.

- M. CHABERT, X. ROUSSET, M. LACASA, D. PASTIER, J. CHAMBAZ, F. CHÂTELET et A. KALOPISSIS : A new mouse model of kidney insufficiency as a tool to study in vivo hdl catabolism. *In European Lipoprotein Club*, Tutzing, Germany, 2007.
- S. CHEN, M. FATEMI et J. F. GREENLEAF : Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion. *J. Acoust. Soc. Am.*, 115(6):2781–2785, 2004.
- S. CHEN, M. W. URBAN, C. PISLARU, R. KINNICK, Y. ZHENG, A. YAO et J. F. GREENLEAF : Shearwave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV) for measuring tissue elasticity and viscosity. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 56(1):55–62, 2009.
- C. CORPECHOT, A. EL NAGGAR, A. POUJOL-ROBERT, M. ZIOL, D. WENDUM, O. CHAZOUILLÈRES, V. de LÉDINGHEN, D. DHUMEAUX, P. MARCELLIN, M. BEAUGRAND et R. POUAPON : Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*, 43(5):1118–1124, 2006.
- E. I. CÉSPEDES, C. L. de KORTE et A. F. W. van der STEEN : Intraluminal ultrasonic palpation : assessment of local and cross-sectional tissue stiffness. *Ultrasound Med. Biol.*, 26(3):385–396, 2000.
- C. L. de KORTE, E. I. CÉSPEDES, A. F. W. van der STEEN et C. T. LANCÉE : Intravascular elasticity imaging using ultrasound : Feasibility studies in phantoms. *Ultrasound Med. Biol.*, 23(5):735–746, 1997.
- C. L. de KORTE, H. A. WOUTMAN, An. F. W. van der STEEN, G. PASTERKAMP et E. I. CÉSPEDES : Vascular tissue characterisation with IVUS elastography. *Ultrasonics*, 38(1-8):387–390, 2000.
- G. DEBUNNE : *Animation multirésolution d'objets déformables en temps-réel - Application à la simulation chirurgicale*. Thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Grenoble, 2000.
- T. DEFFIEUX : *Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo*. Thèse de doctorat, Université Paris 7, 2008.
- T. DEFFIEUX, G. MONTALDO, M. TANTER et M. FINK : Shear wave spectroscopy for *in vivo* quantification of human soft tissues visco-elasticity. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 28(3):313–322, 2009.
- P. DEL POGGIO et S. COLOMBO : Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? *World J. Gastroenterol.*, 15(12):1409–1414, 2009.
- A. ERHARDT, J. LORKE, C. VOGT, C. POREMBA, R. WILLERS, A. SAGIR et D. HAUSSINGER : Transient elastography for diagnosing liver cirrhosis. *Dtsch Med. Wochenschr.*, 131(49):2765–9, 2006.
- B. J. FAHEY, K. R. NIGHTINGALE, S. A. MCALEAVEY, M. L. PALMERI, P. D. WOLF et G. E. TRAHEY : Acoustic radiation force impulse imaging of myocardial radiofrequency ablation : initial in vivo results. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 52(4):631–641, 2005. 0885-3010.
- B. J. FAHEY, K. R. NIGHTINGALE, R. C. NELSON, M. L. PALMERI et G. E. TRAHEY : Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen : demonstration of feasibility and utility. *Ultrasound Med. Biol.*, 31(9):1185–1198, 2005.
- M. FATEMI et J. F. GREENLEAF : Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography. *Science*, 280(5360):82–85, 1998.
- M. FATEMI et J. F. GREENLEAF : Vibro-acoustography : An imaging modality based on ultrasound-stimulated acoustic emission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96(12):6603–6608, 1999.

- E. FILOUX, S. CALLÉ, D. CERTON, M. LETHIECQ et F. LEVASSORT : Modeling of piezoelectric transducers with combined pseudospectral and finite-difference methods. *J. Acoust. Soc. Am.*, 123(6):4165–4173, 2008.
- M. A. FINK et J. F. CARDOSO : Diffraction effects in pulse-echo measurement. *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, 31(4):313–329, 1984.
- G. FORGACS, R. A. FOTY, Y. SHAFRIR et M. S. STEINBERG : Viscoelastic properties of living embryonic tissues : a quantitative study. *Biophysical Journal*, 74(5):2227–2234, 1998.
- M. FRIEDRICH-RUST, M. F. ONG, S. MARTENS, C. SARRAZIN, J. BOJUNGA, S. ZEUZEM et E. HERRMANN : Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis : a meta-analysis. *Gastroenterology*, 134(4):960–74, 2008.
- Y. C. FUNG : *Biomechanics : Mechanical Properties of Living Tissues*. Springer, 1993.
- N. GANNE-CARRIE, M. ZIOL, V. de LEDINGHEN, C. DOUVIN, P. MARCELLIN, L. CASTERA, D. DHUMEAUX, J. C. TRINCHET et M. BEAUGRAND : Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*, 44(6):1511–7, 2006.
- J. L. GENNISSON, T. BALDEWECK, M. TANTER, S. CATHELIN, M. FINK, L. SANDRIN, C. CORNILLON et B. QUERLEUX : Assessment of elastic parameters of human skin using dynamic elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 51(8):980–989, 2004.
- J-L GENNISSON, C. CORNU, S. CATHELIN, M. FINK et P. PORTERO : Human muscle hardness assessment during incremental isometric contraction using transient elastography. *J. Biomech.*, 38(7):1543–1550, 2005.
- M. GHRIST, B. FORNBERG et T. A. DRISCOLL : Staggered time integrators for wave equations. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 38(3):718–741, 2000.
- C. GUITTET, F. OSSANT, J-P. REMENIERAS, L. POURCELOT et M. BERSON : High-frequency estimation of the ultrasonic attenuation coefficient slope obtained in human skin : simulation and in vivo results. *Ultrasound Med. Biol.*, 25(3):421–429, 1999.
- D. A. HERZKA, M. S. KOTYS, R. SINKUS, R. I. PETTIGREW et A. M. GHARIB : Magnetic resonance elastography in the liver at 3 tesla using a second harmonic approach. *Magn. Reson. Med.*, 62(2):284–291, 2009.
- K. HOYT, T. KNEEZEL, B. CASTANEDA et K. J. PARKER : Quantitative sonoelastography for the in vivo assessment of skeletal muscle viscoelasticity. *Phys. Med. Biol.*, 53(15):4063–4080, 2008.
- K. HOYT, K. J. PARKER et D. J. RUBENS : Real-time shear velocity imaging using sonoelastographic techniques. *Ultrasound Med. Biol.*, 33(7):1086–1097, 2007.
- L. HUWART, C. SEMPOUX, N. SALAMEH, J. JAMART, L. ANNET, R. SINKUS, F. PEETERS, L. C. ter BEEK, Y. HORSMANS et B. E. VAN BEERS : Liver fibrosis : Noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase to-platelet ratio index. *Radiology*, 245(2):458–466, 2007.
- K. KATO, H. SUGIMOTO, N. KANAZUMI, S. NOMOTO, S. TAKEDA et A. NAKAO : Intra-operative application of real-time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours. *Liver Int.*, 28(9):1264–1271, 2008.
- K. KIM, L. A. JOHNSON, C. JIA, J. C. JOYCE, S. RANGWALLA, P. D. R. HIGGINS et J. M. RUBIN : Noninvasive ultrasound elasticity imaging (uei) of crohn’s disease : Animal model. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(6):902–912, 2008.

- M. Z. KISS, T. VARGHESE et T. J. HALL : Viscoelastic characterization of in vitro canine tissue. *Phys. Med. Biol.*, 49(18):4207–4218, 2004.
- D. KLATT, U. HAMHABER, P. ASBACH, J. BRAUN et I. SACK : Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency mr elastography : a study of brain and liver viscoelasticity. *Phys. Med. Biol.*, 52(24):7281–7294, 2007.
- E. KONOFAGOU et K. HYNYNEN : Harmonic motion imaging : a new technique for the estimation of mechanical properties in tissues. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(5, Supplement 1):S59–S59, 2003.
- E. E. KONOFAGOU : Quo vadis elasticity imaging ? *Ultrasonics*, 42(1-9):331–336, 2004.
- E. E. KONOFAGOU, J. D’HOOGHE et J. OPHIR : Myocardial elastography—a feasibility study in vivo. *Ultrasound Med. Biol.*, 28(4):475–482, 2002.
- M. KOWALSKI, T. KUKULSKI, F. JAMAL, J. D’HOOGHE, F. WEIDEMANN, F. RADEMAKERS, B. BIJNENS, L. HATLE et G. R. SUTHERLAND : Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation ? a study in healthy subjects. *Ultrasound Med. Biol.*, 27(8):1087–1097, 2001.
- H.-O. KREISS et J. OLIGER : Comparison of accurate methods for the integration of hyperbolic equations. *Tellus*, 24:199–215, 1972.
- T. A. KROUSKOP, D. R. DOUGHERTY et F. S. VINSON : A pulsed doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J. Rehabil. Res. Dev.*, 24(2):1–8, 1987.
- A. LANZI, A. GIANSTEFANI, M. G. MIRARCHI, P. PINI, F. CONTI et L. BOLONDI : Liver al amyloidosis as a possible cause of high liver stiffness values. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, Publish Ahead of Print, 2009.
- V. de LÉDINGHEN, P. BARREIRO, J. FOUCHER, P. LABARGA, L. CASTÉRA, M. E. VISPO, P. H. BERNARD, L. MARTIN-CARBONERO, D. NEAU, P. GARCÍA-GASCÓ, W. MERROUCHE et V. SORIANO : Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J. Viral Hepat.*, 15(6):427–433, 2008.
- R.M. LERNER, K.J. PARKER, J. HOLEN, R. GRAMIAK et R.C. WAAG : Sono-elasticity : Medical elasticity images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated targets. *Acoust. Imaging*, 16:317–327, 1987.
- X. LIANG, A. L. OLDENBURG, V. CRECEA, E. J. CHANEY et S. A. BOPPART : Optical micro-scale mapping of dynamic biomechanical tissue properties. *Opt. Express*, 16(15):11052–11065, 2008.
- Q. H. LIU : The PSTD algorithm : A time-domain method requiring only two cells per wavelength. *Microw. Opt. Technol. Lett.*, 15(3):158–165, 1997.
- J. LUO, K. FUJIKURA, S. HOMMA et E. E. KONOFAGOU : Myocardial elastography at both high temporal and spatial resolution for the detection of infarcts. *Ultrasound Med. Biol.*, 33(8):1206–1223, 2007.
- Ch. W. MACOSKO : *Rheology : Principles, Measurements, and Applications*. Wiley, 1994.
- A. MANDUCA, T. E. OLIPHANT, M. A. DRESNER, J. L. MAHOWALD, S. A. KRUSE, E. AMROMIN, J. P. FELMLEE, J. F. GREENLEAF et R. L. EHMAN : Magnetic resonance elastography : Non-invasive mapping of tissue elasticity. *Med. Image Anal.*, 5(4):237–254, 2001.

- R. L. MAURICE, J. FROMAGEAU, M. H. CARDINAL, M. DOYLEY, E. de MUINCK, J. ROBB et G. CLOUTIER : Characterization of atherosclerotic plaques and mural thrombi with intravascular ultrasound elastography : A potential method evaluated in an aortic rabbit model and a human coronary artery. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 12(3):290–298, 2008.
- E. MAZZA, A. NAVA, D. HAHNLOSER, W. JOCHUM et M. BAJKA : The mechanical response of human liver and its relation to histology : An in vivo study. *Med. Image Anal.*, 11(6):663–672, 2007.
- J. McLAUGHLIN et D. RENZI : Shear wave speed recovery in transient elastography and supersonic imaging using propagating fronts. *Inverse Probl.*, 22(2):681–706, 2006. 0266-5611.
- J. McLAUGHLIN et D. RENZI : Using level set based inversion of arrival times to recover shear wave speed in transient elastography and supersonic imaging. *Inverse Probl.*, 22(2):707–725, 2006.
- G. MILLONIG, S. FRIEDRICH, S. ADOLF, H. FONOUNI, M. GOLRIZ, A. MEHRABI, G. PÖSCHL, P. STIEFEL, M.W. BÜCHLER, H.K. SEITZ et S. MUELLER : Liver stiffness (fibroscan[®]) is directly influenced by central venous pressure (accepted for publication). *J. Hepatol.*, 2009.
- G. MILLONIG, F. M. REIMANN, S. FRIEDRICH, H. FONOUNI, A. MEHRABI, M. W. BUCHLER, H. K. SEITZ et S. MUELLER : Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (fibroscan) irrespective of fibrosis. *Hepatology*, 48(5):1718–23, 2008.
- C. MITCHELL, D. COUTON, J-P COUTY, M. ANSON, A-M CRAIN, V. BIZET, L. RENIA, S. POL, V. MALLET et H. GILGENKRANTZ : Dual role of ccr2 in the constitution and the resolution of liver fibrosis in mice. *Am J Pathol*, 174(5):1766–1775, 2009.
- C. MITCHELL et H. WILLENBRING : A reproducible and well-tolerated method for 2/3 partial hepatectomy in mice. *Nat. Protocols*, 3(7):1167–1170, 2008.
- F. G. MITRI, B. J. DAVIS, A. ALIZAD, J. F. GREENLEAF, T. M. WILSON, L. A. MYNDERSE et M. FATEMI : Prostate cryotherapy monitoring using vibroacoustography : Preliminary results of an *Ex Vivo* study and technical feasibility. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 55(11):2584–2592, 2008.
- Y. MOFID, F. OSSANT, C. IMBERDIS, G. JOSSE et F. PATAT : In-vivo imaging of skin under stress : potential of high-frequency (20 mhz) static 2-D elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 53(5):925–935, 2006.
- M. MULLER, J-L GENNISSON, T. DEFFIEUX, M. TANTER et M. FINK : Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging : Preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med. Biol.*, 35(2):219–229, 2009.
- R. MUTHUPILLAI, D. J. LOMAS, P. J. ROSSMAN, J. F. GREENLEAF, A. MANDUCA et R. L. EHMAN : Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*, 269(5232):1854–1857, 1995.
- P. NAHON, A. KETTANEH, I. TENGHER-BARNA, M. ZIOL, V. de LEDINGHEN, C. DOUVIN, P. MARCELLIN, N. GANNE-CARRIE, J. C. TRINCHET et M. BEAUGRAND : Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J. Hepatol.*, 49(6):1062–8, 2008.
- G. C. NESBITT et S. MANKAD : Strain and strain rate imaging in cardiomyopathy. *Echocardiography*, 26(3):337–344, 2009.

- E. NGUYEN-KHAC, D. CHATELAIN, B. TRAMIER, C. DECROMBECQUE, B. ROBERT, J. P. JOLY, M. BREVET, P. GRIGNON, S. LION, L. E. Page L et J. L. DUPAS : Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan : prospective comparison with 7 non-invasive laboratory tests. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008.
- K. NIGHTINGALE, S. MCÁLEAVEY et G. TRAHEY : Shear-wave generation using acoustic radiation force : in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(12):1715–1723, 2003.
- K. NIGHTINGALE, M. S. SOO, R. NIGHTINGALE et G. TRAHEY : Acoustic radiation force impulse imaging : in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med. Biol.*, 28(2):227–235, 2002.
- K. R. NIGHTINGALE, M. L. PALMERI, R. W. NIGHTINGALE et G. E. TRAHEY : On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J. Acoust. Soc. Am.*, 110(1):625–634, 2001.
- A. NORDEZ, A. GUÉVEL, P. CASARI, S. CATHELINE et C. CORNU : Assessment of muscle hardness changes induced by a submaximal fatiguing isometric contraction. *J. Electromyogr. Kinesiol.*, 19(3):484–491, 2009.
- T.E. OLIPHANT, A. MANDUCA, R. L. EHMAN et J. F. GREENLEAF : Complex-valued stiffness reconstruction for magnetic resonance elastography by algebraic inversion of the differential equation. *Magn. Reson. Med.*, 45(2):299–310, 2001.
- J. OPHIR, I. CESPEDES, H. PONNEKANTI, Y. YAZDI et X. LI : Elastography : A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*, 13(2):111–134, 1991.
- J. OUDRY, C. BASTARD, V. MIETTE, R. WILLINGER et L. SANDRIN : Copolymer-in-oil phantom materials for elastography. *Ultrasound Med. Biol.*, 35(7):1185–1197, 2009.
- L. PALLWEIN, F. AIGNER, R. FASCHINGBAUER, E. PALLWEIN, G. PINGGERA, G. BARTSCH, G. SCHAEFER, P. STRUVE et F. FRAUSCHER : Prostate cancer diagnosis : value of real-time elastography. *Abdominal Imaging*, 33(6):729–735, 2008.
- L. PALLWEIN, M. MITTERBERGER, A. PELZER, G. BARTSCH, H. STRASSER, G. PINGGERA, F. AIGNER, J. GRADL, D. zur NEDDEN et F. FRAUSCHER : Ultrasound of prostate cancer : recent advances. *Eur. Radiol.*, 18(4):707–715, 2008.
- M. L. PALMERI, A. C. SHARMA, R. R. BOUCHARD, R. W. NIGHTINGALE et K. R. NIGHTINGALE : A finite-element method model of soft tissue response to impulsive acoustic radiation force. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 52(10):1699–1712, 2005.
- M. L. PALMERI, M. H. WANG, J. J. DAHL, K. D. FRINKLEY et K. R. NIGHTINGALE : Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(4):546–558, 2008.
- C. PISLARU, B. KANTOR, R. R. KINNICK, J. L. ANDERSON, M-C AUBRY, M. W. URBAN, M. FATEMI et J. F. GREENLEAF : In vivo vibroacoustography of large peripheral arteries. *Invest. Radiol.*, 43(4):243–252, 2008.
- N. ROSENTHAL et S. BROWN : The mouse ascending : perspectives for human-disease models. *Nat. Cell. Biol.*, 9(9):993–999, 2007.
- O. ROUVIERE, M. YIN, M. A. DRESNER, P. J. ROSSMAN, L. J. BURGART, J. L. FIDLER et R. L. EHMAN : MR elastography of the liver : Preliminary results. *Radiology*, 240(2):440–448, 2006.
- A. SAGIR, A. ERHARDT, M. SCHMITT et D. HAUSSINGER : Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology*, 47(2):592–5, 2008.

- N. SALAMEH, F. PEETERS, R. SINKUS, J. ABARCA-QUINONES, L. ANNET, L. C. ter BEEK, I. LECCLERCQ et B. E. VAN BEERS : Hepatic viscoelastic parameters measured with mr elastography : Correlations with quantitative analysis of liver fibrosis in the rat. *J. Magn. Reson. Imaging*, 26(4):956–962, 2007.
- L. SANDRIN, D. CASSEREAU et M. FINK : The role of the coupling term in transient elastography. *J. Acoust. Soc. Am.*, 115(1):73–83, 2004.
- L. SANDRIN, B. FOURQUET, J. M. HASQUENOPH, S. YON, C. FOURNIER, F. MAL, C. CHRISTIDIS, M. ZIOL, B. POULET et F. KAZEMI : Transient elastography : a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med. Biol.*, 29(12):1705–1713, 2003.
- L. SANDRIN, M. TANTER, S. CATHELIN et M. FINK : Shear modulus imaging with 2-D transient elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 49(4):426–435, 2002.
- L. SANDRIN, M. TANTER, J. L. GENNISSON, S. CATHELIN et M. FINK : Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 49(4):436–446, 2002.
- A. P. SARVAZIAN, O. V. RUDENKO, S. D. SWANSON, J. B. FOWLKES et S. Y. EMELIANOV : Shear wave elasticity imaging : a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med. Biol.*, 24(9):1419–1435, 1998.
- J. SCHMITT : OCT elastography : imaging microscopic deformation and strain of tissue. *Opt. Express*, 3(6):199–211, 1998.
- R. SINKUS, M. TANTER, T. XYDEAS, S. CATHELIN, J. BERCOFF et M. FINK : Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by mr elastography. *Magn. Reson. Imaging*, 23(2):159–165, 2005.
- R. SIRLI, I. SPOREA, A. TUDORA, A. DELEANU et A. POPESCU : Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology : Does age change the liver stiffness? *J Gastrointest Liver Dis*, 18(1):57–60, 2009.
- J. A. TALWALKAR, M. YIN, J. L. FIDLER, S. O. SANDERSON, P. S. KAMATH et R. L. EHMAN : Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis : Emerging clinical applications. *Hepatology*, 47(1):332–342, 2008.
- M. TANTER, J. BERCOFF, A. ATHANASIOU, T. DEFFIEUX, J-L GENNISSON, G. MONTALDO, M. MULLER, A. TARDIVON et M. FINK : Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity : Initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(9):1373–1386, 2008.
- M. TANTER, D. TOUBOUL, J.-L. GENNISSON, J BERCOFF et M FINK : High resolution quantitative imaging of cornea elasticity using supersonic shear imaging. *IEEE Trans Med Imaging.*, Accepted for future publication, 2009.
- G. E. TRAHEY, M. L. PALMERI, R. C. BENTLEY et K. R. NIGHTINGALE : Acoustic radiation force impulse imaging of the mechanical properties of arteries : In vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med. Biol.*, 30(9):1163–1171, 2004.
- M. TSUTSUMI, T. MIYAGAWA, T. MATSUMURA, N. KAWAZOE, S. ISHIKAWA, T. SHIMOKAMA, T. SHINA, N. MIYANAGA et H. AKAZA : The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer : clinicopathological analysis. *International Journal of Clinical Oncology*, 12(4):250–255, 2007.

- S. URHEIM, T. EDVARDSEN, H. TORP, B. ANGELSEN et O. A. SMISETH : Myocardial strain by doppler echocardiography : Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*, 102(10):1158–1164, 2000.
- D. VALTORTA et E. MAZZA : Measurement of rheological properties of soft biological tissue with a novel torsional resonator device. *Rheologica Acta*, 45(5):677–692, 2006.
- G. van SOEST, F. MASTIK, N. de JONG et A. F. W. van der STEEN : Robust intravascular optical coherence elastography by line correlations. *Phys. Med. Biol.*, 52(9):2445–2458, 2007.
- M. H. WANG, M. L. PALMERI, C. D. GUY, L. YANG, L. W. HEDLUND, A. M. DIEHL et K. R. NIGHTINGALE : In vivo quantification of liver stiffness in a rat model of hepatic fibrosis with acoustic radiation force. *Ultrasound Med. Biol.*, 35(10):1709–1721, 2009.
- H. E. WASMUTH, F. LAMMERT, M. M. ZALDIVAR, R. WEISKIRCHEN, C. HELLERBRAND, D. SCHOLTEN, M-L. BERRES, H. ZIMMERMANN, K. L. STREETZ, F. TACKE, S. HILLEBRANDT, P. SCHMITZ, H. KEPPELER, T. BERG, E. DAHL, N. GASSLER, S. L. FRIEDMAN et C. TRAUTWEIN : Antifibrotic effects of cxcl9 and its receptor cxcr3 in livers of mice and humans. *Gastroenterology*, 137(1):309–319.e3, 2009.
- M. YIN, J WOOLLARD, X WANG, V. E. TORRES, P. C. HARRIS, C. J. WARD, K. J. GLASER, A. MANDUCA et R. L. EHMAN : Quantitative assessment of hepatic fibrosis in an animal model with magnetic resonance elastography. *Magn. Reson. Med.*, 58(2):346–353, 2007.
- X. YUAN, D. BORUP, J. WISKIN, M. BERGGREN et S. A. JOHNSON : Simulation of acoustic wave propagation in dispersive media with relaxation losses by using fdtd method with pml absorbing boundary condition. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 46(1):14–23, 1999.
- L. ZHAI, J. MADDEN, V. MOURAVIEV, T. POLASCIK et K. NIGHTINGALE : Visualizing the anatomic structures of human prostates using acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging. *In Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, pages 432–435, New-York, 2007.
- M. ZHANG, B. CASTANEDA, Z. WU, P. NIGWEKAR, J. V. JOSEPH, D. J. RUBENS et K. J. PARKER : Congruence of imaging estimators and mechanical measurements of viscoelastic properties of soft tissues. *Ultrasound Med. Biol.*, 33(10):1617–1631, 2007.
- Q-L ZHU, Y-X JIANG, J-B LIU, H. LIU, Q. SUN, Q. DAI et X. CHEN : Real-time ultrasound elastography : Its potential role in assessment of breast lesions. *Ultrasound Med. Biol.*, 34(8):1232–1238, 2008.
- M. ZIOL, A. HANDRA-LUCA, A. KETTANEH, C. CHRISTIDIS, F. MAL, F. KAZEMI, V. de LÉDINGHEN, P. MARCELLIN, D. DHUMEAUX, J-C TRINCHET et M. BEAUGRAND : Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 41(1):48–54, 2005.

Liste des communications

Publications

- C. Bastard, M. R. Bosisio, M. Chabert, A. D. Kalopissis, M. Mahrouf-Yorgov, H. Gilgenkrantz, et al., Transient micro-elastography: A novel non-invasive approach to measure liver stiffness in mice. *World J. Gastroenterol.*, 17(8): p. 968-975, 2011.
- C. Bastard, J-P. Remeniéras, S. Callé, L. Sandrin. Simulation of shear wave propagation in a soft medium using a pseudospectral time domain method. *J. Acoust. Soc. Am.*, 126(4):2108-2116, 2009.
- J. Oudry, C. Bastard, V. Miette, R. Willinger, L. Sandrin. Copolymer-in-oil Phantom Materials for Elastography. *Ultrasound Med. Biol.*, 35(7):1185-1197, 2009.

Conférences

- C. Bastard, J-P. Remeniéras, L. Sandrin, Shear viscosity measurement using vibration-controlled transient elastography. *In Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, Roma, Italy, 2009.
- C. Bastard, M. Bosisio, M. Yorgov, H. Gilgenkrantz, L. Sandrin, *In vivo* assessment of fibrosis in murine liver using transient microelastography: A feasibility study. *In Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, Roma, Italy, 2009.
- C. Bastard, Y. Mofid, J. Oudry, J-P. Remeniéras, V. Miette, L. Sandrin, Assessment of the elastic properties of heterogeneous tissues using transient elastography: Application to the liver. *In Proc. IEEE Ultrason. Symp.*, pages 317-320, Beijing, China, 2008.
- Y. Mofid, C. Bastard, J. Oudry, V. Miette, L. Sandrin, 1D local inversion for transient elastography of in-vivo human liver. *Seventh International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity*, Lake Travis, Austin, Texas, USA, 2008.
- C. Bastard, J. Oudry, Y. Mofid, L. Sandrin, Transient elastography in heterogeneous tissues. *Acoustics'08 - Acoustical Society of America - European Acoustics Association - Société Française d'Acoustique*, Paris, France, 2008.
- C. Bastard, J-P. Remeniéras, L. Sandrin, Simulation of shear waves propagation in heterogeneous media using a pseudo-spectral time domain method. *Sixth International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity*, Santa Fe, New Mexico, USA, 2007.
- C. Bastard, V. Miette, L. Sandrin. Measurements of attenuation in copolymer-in-oil phantoms using transient elastography. *Fifth International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity*, Snowbird, Utah, USA, 2006.

Brevet

- Brevet WO/2010/063951, L. Sandrin, M. Bosisio, and C. Bastard, Elastography device and method. International Application No. PCT/FR2009/052373, 2010.



Elastographie impulsionnelle quantitative : caractérisation des propriétés viscoélastiques des tissus et application à la mesure de contact

Résumé :

L'élastographie impulsionnelle est une technique de caractérisation tissulaire permettant de mesurer *in vivo* les propriétés viscoélastiques des tissus vivants en étudiant la propagation d'ondes de cisaillement. Au cours de cette thèse, un outil numérique permettant de simuler des ondes de cisaillement dans des tissus mous viscoélastiques a été développé et validé par comparaison avec un modèle analytique et des données expérimentales. Dans un deuxième temps cet outil de simulation a été utilisé pour étudier différentes stratégies permettant de mesurer l'élasticité de milieux hétérogènes. Plusieurs méthodes permettant de mesurer *in vivo* la viscosité de cisaillement des tissus vivants ont également été étudiées. Ces différentes techniques ont notamment été appliquées à l'étude des propriétés viscoélastiques du foie par élastographie impulsionnelle quantitative. Enfin, un nouveau système de micro-élastographie permettant de mesurer les paramètres viscoélastiques de petits organes ou de tissus situés au contact de la sonde a été proposé. Ce système de micro-élastographie de contact a été appliqué avec succès pour mesurer *in vivo* l'élasticité du foie sur deux modèles murins : un modèle d'amyloïdose et un modèle de fibrose expérimentale.

Mots clés :

Elastographie impulsionnelle quantitative, micro-élastographie, ultrasons, caractérisation tissulaire, élasticité, viscosité, simulation, méthode pseudospectrale, onde de cisaillement, foie, souris, mesure de contact, fibrose, amyloïdose.

Abstract :

Transient elastography is a tissue characterization technique used to measure non-invasively the viscoelastic properties of human tissues. In hepatology, this new technique is now a common diagnostic tool to assess liver fibrosis. However, it could still benefit from technological and algorithmic improvements to extend its use to other clinical applications. In this thesis, a numerical tool to simulate shear wave propagation in viscoelastic soft tissues was developed. Its results were validated by comparison with those provided by an analytical model and compared to experimental data. This tool was then used to test several inverse methods to compute the shear modulus and the shear viscosity of a medium from the displacements measured using ultrasound. These techniques were applied *in vivo* to measure the viscoelastic properties of liver. Finally, a novel micro-elastography device dedicated to the measurement of the elasticity of small organs or tissues was introduced and tested to quantify the elasticity of the liver in two murine models *in vivo* : a model of amyloidosis and a model of experimental fibrosis.

Keywords :

Transient elastography, micro-elastography, ultrasound, tissue characterization, elasticity, viscosity, simulation, pseudospectral method, shear wave, liver, mice, fibrosis, amyloidosis.

