



HAL
open science

Approche évaluative des effets physiques de l'élastographie par ondes de cisaillement en vue de son application clinique pendant la grossesse

Maha Issaoui

► **To cite this version:**

Maha Issaoui. Approche évaluative des effets physiques de l'élastographie par ondes de cisaillement en vue de son application clinique pendant la grossesse. Médecine humaine et pathologie. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2019. Français. NNT : 2019CLFAS022 . tel-03092258

HAL Id: tel-03092258

<https://theses.hal.science/tel-03092258>

Submitted on 2 Jan 2021

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.

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Thèse

Présentée à l'Université Clermont Auvergne
pour l'obtention du grade de DOCTEUR (Arrêté du 25/05/2016)
Spécialité Ingénierie de la santé

*Approche évaluative des effets physiques
de l'élastographie par ondes de cisaillement
en vue de son application clinique
pendant la grossesse*

ISSAOUI Maha

UMR 6602 UCA, CNRS, Sigma Clermont, Institut Pascal - Axe TGI-PEPRADE

Rapporteurs :

Mme DORET Muriel, Professeur, CHU Lyon

Mme SENAT Marie Victoire, Professeur, CHU Bicêtre

Examineurs :

Mr BALANDRAUD Xavier, Professeur, Université Clermont Auvergne

Mr SAVERY David, Docteur-Ingénieur, Société Vermon Tours

Co-directeurs :

Mr LEMERY Didier, Professeur, CHU Clermont-Ferrand

Mme SAUVANT-ROCHAT Marie-Pierre, Professeur, Université Clermont Auvergne

Thèse soutenue le 17/12/2019

Remerciement

Je remercie tous les membres de ce jury de me faire l'honneur de leur présence.

Ce travail est le résultat d'une collaboration active entre Monsieur le Professeur **Didier LEMERY** et Madame la Professeure **Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT**, les deux co-directeurs de cette thèse, que je tiens chaleureusement à remercier. J'ai largement pu m'appuyer sur vos compétences, vos connaissances, votre disponibilité, et votre soutien sans faille et complémentaire au cours de ces quatre années. Vous étiez toujours à mes côtés, dans les moments difficiles, de doute comme ceux de réussite. Vous êtes mes deux mentors scientifiques. J'espère que notre collaboration va se poursuivre puisque cette thématique d'innocuité des ultrasons dans le domaine de la périnatalité, ouvre, au-delà de cette thèse, de nombreuses perspectives.

Je remercie vivement Madame la Professeure **Marie Victoire SENAT**, Madame la Professeure **Muriel DORET**, d'avoir accepté d'évaluer cette thèse en tant que rapporteurs. C'est un grand honneur pour moi de pouvoir améliorer ce travail à partir de vos compétences scientifiques.

Je remercie Monsieur le Professeur **Xavier BALANDRAUD** pour son implication régulière dans mon travail de thèse, pour son aide précieuse, spécialement dans la réalisation des montages expérimentaux, ainsi que pour sa gentillesse et sa grande ouverture d'esprit.

Je remercie Monsieur le Docteur **David SAVERY** d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de permettre ainsi d'enrichir les discussions autour de cette thèse grâce à ses compétences en ultrasons.

Je remercie Madame la Professeure **Evelyne GIL** directrice de l'Institut Pascal pour m'avoir toujours soutenue dans toutes mes démarches scientifiques et administratives.

Cette thèse, ainsi que les différentes valorisations (publications, congrès nationaux et internationaux) n'auraient pu être réalisées sans le soutien aussi bien scientifique, logistique et financier de l'équipe de recherche PEPRADE, puis TGI, dirigées par Monsieur le Docteur **Lemlih OUCHCHANE** et Monsieur le Professeur **Jean-Jacques LEMAIRE**.

Je remercie également Monsieur le Docteur **Lemlih OUCHCHANE** pour avoir toujours soutenu la mise en place des différentes études réalisées au sein de l'Institut Pascal. Ne doutant pas que DeciSiPH viendra poursuivre et amplifier la dynamique de PEPRADE.

Je remercie Madame la Docteure **Anne LEGRAND** pour son appui scientifique durant la première partie de la thèse ainsi Madame la Docteure "Aixplorer®" **Amélie DELABAERE** pour son enthousiasme et sa participation aux deux comités de suivi de thèse.

Je remercie Monsieur le Professeur **Michel GREDIAC** et Monsieur le Professeur Benoit **BLAYSAT** membres de l'équipe M3G, pour leur participation essentielle à l'un des volets de cette thèse et pour le partage de leurs expertises dans le domaine des mesures métrologiques.

Je remercie chaleureusement Monsieur le Professeur **Bernard JACQUETIN** président d'ADOGA Association pour le Développement de l'Obstétrique et de la Gynécologie en Auvergne pour le financement de mon année recherche en 2018.

Je remercie évidemment Monsieur le Docteur **Piero MILORO** et toute son équipe au laboratoire national de physique pour son accueil pendant mon séjour à Londres et sa collaboration fructueuse pour la conception de phantom thermique.

Je remercie également Madame **Sylvie ROUX**, Madame **Pascale DUGAT**, Madame **Cindy GREPPI** pour leur disponibilité et leur qualité particulière à apporter de l'aide dès que possible.

A mes parents **Zouhaier** et **Wahida** : certes vous n'avez pas eu l'occasion de continuer vos études ou de connaître les amphis et les salles des cours, certes vous n'avez pas voyagé ou découvert le monde, mais vous avez tout fait pour nous, pour faire pousser nos ailes et partir à la conquête de l'avenir. A toi Baba, pour toutes les heures durant lesquelles tu n'as pu dormir, pour tous les kilomètres que tu as parcourus pour subvenir à nos besoins. A toi Mama, comme je te l'ai dit, j'aurai ce que tu n'as pas pu avoir : une thèse. Pour moi, tu es la meilleure femme scientifique au monde.

A mes sœurs **Nouha** et **Oumaima** et mon frère **Mehdi**, à toute ma famille à Sidi Bouzid, qui m'encourage malgré la distance qui nous sépare.

A mon mari, cher **Nizar**, merci d'être là chaque jour, et surtout, de me permettre de garder le sens des priorités dans la vie.

« La vie n'est facile pour aucun de nous. Mais quoi, il faut avoir de la persévérance, et surtout de la confiance en soi. Il faut croire que l'on est doué pour quelque chose, et que, cette chose, il faut l'atteindre coûte que coûte. »

Marie CURIE

SOMMAIRE

RESUME	7
ABSTRACT	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES FIGURES	12
INTRODUCTION GENERALE.....	14
SCHEMA DE LA THESE ET SES OBJECTIFS	18
I. Chapitre 1 - RAPPELS PHYSIQUES RELATIF A L'ECHOGRAPHIE ET L'ELASTOGRAPHIE	22
I.1 Caractéristiques de l'échographie.....	22
I.2 Caractéristiques de l'élastographie	25
I.2.1 Différentes techniques d'imagerie en élastographie	27
I.2.1.1 Elastographie quasi-statique	28
I.2.1.2 Elastographie dynamique.....	30
I.2.2 Intérêt de l'élastographie en obstétrique.....	36
II. Chapitre 2 – Etude ELASTORISK I - Partie 1 : EVALUATION A PRIORI DES RISQUES SANITAIRES LIES A L'UTILISATION DE L'ELASTOGRAPHIE PAR ONDES DE CISAILLEMENT CHEZ LE FŒTUS	37
II.1 Avant-propos.....	37
II.2 Article 1	40
II.3 Discussion Chapitre 2.....	46
III. Chapitre 3 – Etude ELASTORISK I - Partie 2 : ETUDES EXPERIMENTALE PAR CAMERA INFRAROUGE DE L'ECHAUFFEMENT LIE AUX TECHNIQUES ECHOGRAPHIQUES.....	49
III.1 Avant-propos	49

III.2 Article 2	52
III.3 Discussion chapitre 3.....	63
IV. Chapitre 4 – Etude ELASTORISK I - Partie 3 : ETUDES EXPERIMENTALES PAR THERMOCOUPLES DE L’ECHAUFFEMENT LIE AUX TECHNIQUES ECHOGRAPHIQUES.....	64
IV.1 Avant-propos	64
IV.2 Article 3	66
IV.3 Discussion chapitre 4	76
V. Chapitre 5 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES	77
V.1 Synthèse générale.....	77
V.2 Originalité des travaux	84
V.3 Travaux en cours sur le déplacement tissulaire induit par la technique SWE – Etude ELASTORISK-II.....	84
V.4 Perspectives : Etude ELATORISK-III sur Casper-2.....	86
CONCLUSION	88
BIBLIOGRAPHIE GENERALE	90
ANNEXE	95

RESUME

L'Elastographie par onde de cisaillement ou ShearWave Elastography (SWE) est une technique échographique de caractérisation tissulaire permettant de mesurer *in vivo* les propriétés élastiques des tissus vivants. Le champ d'application de ce mode est large et a prouvé son utilité dans plusieurs domaines, mais il n'inclut pas le domaine obstétrical malgré son intérêt clinique potentiel. Ce travail de thèse s'inscrit dans l'évaluation des effets sanitaires de la SWE dans le domaine de la périnatalité. Il s'appuie sur deux articles publiés et un article soumis dans des revues à comité de lecture international. Dans un premier temps, une revue de la littérature scientifique a permis de décrire les principes physiques fondamentaux des ultrasons, les différentes variantes des méthodes élastographiques, et surtout la technique SWE développée par la société Supersonic Imagine (SSI), le CHU Estaing à Clermont Ferrand ayant acquis un échographe de cette marque (modèle AIXPLOERER®). Dans une seconde partie, en s'appuyant sur la méthode d'Evaluation Quantitative de Risque Sanitaire (méthode EQRS), nous avons tenté d'identifier les effets et les risques sanitaires associés aux ultrasons, d'une manière générale, et plus spécifiquement liés à l'utilisation de techniques d'élastographie sur le fœtus [Article 1]. Deux effets biologiques des ultrasons ont été identifiés : un effet mécanique et un effet thermique. La radiation énergétique de l'onde de « push » a été considérée comme le facteur de risque potentiel. Dans un troisième temps, nous avons initié l'étude **ELASTORISK-I** afin d'évaluer l'effet thermique de cette technique élastographique. Cette étude étant éthiquement inenvisageable chez des fœtus humains, elle a été réalisée en deux parties : une étude sur un tissu biologique porcine [Article 2] puis sur un phantom physique homogène (Casper-1) représentatif des tissus fœtaux [Article 3].

La première partie de l'Etude ELASTORISK-I (article 2, chapitre 3) reposait sur une mesure comparative par caméra infrarouge, en conditions expérimentales identiques, de l'échauffement lié aux techniques échographiques (SWE, Doppler pulsé et B-mode) sur un tissu biologique de porcine. L'objectif était de quantifier cet échauffement et de démontrer l'intérêt et la pertinence de la thermographie infrarouge, qui est une technique non invasive de mesure de la température de surface en champ complet. Cette étude a montré que la thermographie infrarouge pourrait être une approche expérimentale complémentaire aux thermocouples qui sont actuellement la référence. Les résultats ont révélé que l'échauffement le plus important était associé à la SWE.

La deuxième partie d'ELASTORISK-I (article 3, chapitre 4) a été dans la continuité de notre réflexion sur la quantification et l'évaluation, dans une approche comparative, de l'échauffement lié aux différentes modalités échographiques (SWE, Doppler pulsé et mode-B) en utilisant des thermocouples placés dans un phantom imitant le tissu humain (Casper-1). Les résultats de cette étude ont confirmé les données obtenues en thermographie.

Ce travail de thèse a apporté des connaissances sur les effets biologiques de l'utilisation de SWE et a contribué à initier le débat au sein de la communauté scientifique sur le sujet des risques sanitaires potentiels de l'utilisation SWE en imagerie fœtale. Il ouvre le champ à d'autres expérimentations, en particulier en phantom hétérogène intégrant des « tissus osseux » (casper-2) et incite à investiguer les effets mécaniques (déplacements créés par l'onde de « push » = étude ELASTORISK-II (en cours)).

Mots clés : Elastographie ShearWave, Evaluation du risque sanitaire, Phantom thermique, Périnatalité, Echographie

ABSTRACT

Shear wave elastography (SWE) is an ultrasound technique used to measure in vivo the elastic properties of tissues. The area of application of this mode is widespread and has proved its relevance in several areas, but it does not include the obstetrical field regardless of its potential clinical interest. This thesis research is part of the evaluation of the health effects of SWE in the field of perinatal care. It is based on two published articles and one article submitted in international peer-reviewed journals. First, a review of the scientific literature described the fundamental physical principles of ultrasound, the different variants of elastographic methods, and especially, the SWE technique developed by Supersonic Imagine (SSI), the CHU Estaing in Clermont Ferrand having acquired an ultrasound scanner from this brand (AIXPLOERER® model). In the second part, using the Quantitative Health Risk Assessment method (QHRA method), we reviewed the literature with a view to identifying the health effects and risks of ultrasound associates in general and more specifically those related to the use of elastography techniques on the foetus [Article 1]. Two biological effects of ultrasound were identified: a mechanical effect and a thermal effect. The energetic radiation of the push wave being identified as the potential risk factor. In a third part, we initiated the ELASTORISK-I study to evaluate the thermal effect of this elastographic technique. As this study was ethically unthinkable in human fetuses, it was carried out in two parts: a study on a porcine biological tissue [Article 2] and then on a homogeneous physical phantom (Casper-1) representative of the fetal tissues [Article 3].

The first part of ELASTORISK-I (article 2, chapter 3) is a comparative measurement by infrared camera, using identical experimental conditions, of the heating related to ultrasound techniques (SWE, pulsed Doppler and B-mode) on a biological tissue of a porcine. The objective was to quantify this heating and to demonstrate the interest and relevance of infrared thermography, which is a non-invasive technique for measuring surface temperature in the full field. This study shows that infrared thermography could be an experimental approach complementary to the thermocouples that are currently the reference. The results demonstrate that the most significant warm-up is associated with SWE.

The second part of ELASTORISK-I (article 3, chapter 4) is in the continuation of our reflection on the quantification and evaluation, in a comparative approach, of the heating related to the different ultrasound modalities (SWE, pulsed Doppler and mode-B) by using thermocouples placed in a phantom imitating human tissue (Casper-1). These results confirm the data obtained in thermography. This study has provided us with knowledge about the biological effects of SWE use and has helped to initiate debate within the scientific community about the potential health risks of SWE use in fetal imaging. It opens the field to other experiments, in particular by heterogeneous phantom combining bone (casper-2) and encourages the investigation of mechanical effects (displacements created by the "push" wave =

Keywords: ShearWave elastography, Health risk assessment, Thermal phantom, Perinatal, Ultrasound

LISTE DES ABREVIATIONS

ADOGA : association pour le développement de l'obstétrique et de la gynécologie en auvergne

AIUM : american institute of ultrasound in medicine

ALARA : as low as reasonably achievable

ARFI : acoustic radiation force imaging

BMUS : british medical ultrasound society

ECMUS : european committee for medical ultrasound safety

EFSUMB : european federation of societies for ultrasound in medicine and biology

EQRS : evaluation quantitative de risque sanitaire

ERM : élastographie par résonance magnétique

FDA : food and drug administration

HAS : haute autorité de santé

HIFU : high intensity focused ultrasound

ICR: institute of cancer research

IM : index mécanique

IR: infrared camera

ISPTA : intensity spatial-peak temporal-average

IT : index thermique

ISIT : image science for interventional techniques

NAS : national academy of sciences

NCRP : national council on radio protection and measurements

NEMA : national electrical manufacturers association

NPL: national physical laboratory

PD: pulse-doppler

PEPRADE : périnatalité, grossesse, environnement, pratiques médicales et développement

PMA : procréation médicalement assistée

RF : radiofréquences

SSI : société supersonic imagine

SWE : shear wave elastography

TC: thermocouple

TGI : thérapie guidée par l'image

TMM : tissue mimicking material

VA : vibroacoustographie

WFUMB : world federation for ultrasound in medicine and biology

NCRP : national council on radio protection and measurements

NEMA : national electrical manufacturers association

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Intérêts et applications (actuelles et en cours de développement) de l'Aixplorer® par Supersonic Imagine	35
Tableau 2. Normes actuelles de l'Index Mécanique et l'Index Thermique (Trac 1) Food and Drug Administration.....	47

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Étendue du contraste des paramètres mesurés dans différentes modalités d'imagerie médicale.....	15
Figure 2. Démarche de la recherche scientifique	21
Figure 3. Présentations des deux différents types d'ondes mécaniques : les ondes de compression (a) et les ondes de cisaillement (b).....	22
Figure 4. Principe d'imagerie ultrasonore : (a) excitation, (b) propagation, (c) réflexion.	24
Figure 5. Plage de variation des modules de compression et de cisaillement de différents tissus biologiques (Echelle logarithmique)	25
Figure 6. Module de Young (également dénommé module d'élasticité longitudinal ou module de traction) caractérisant la relation existant entre la contrainte de traction (ou de compression F) et la déformation pour un matériau élastique (e)	26
Figure 7. Principe d'élastographie quasi-statique	28
Figure 8. Exemples d'images obtenues sur un phantom en cryogel avec une inclusion dure par échographie mode B et par élastographie quasi-statique.....	29
Figure 9. Illustration d'un dispositif externe pour la génération des ondes de cisaillement dans un phantom, avec suivi des ondes par les ultrasons.	31
Figure 10. Principe de Cône Match en imagerie ultrarapide SSI.....	34
Figure 11. Echographe Aixplorer® haute fréquence développé par Supersonic Imagine (Aix-en-Provence, France)	35
Figure 12. Evaluation et gestion du risque sanitaire.....	38
Figure 13. Cartographie thermique de tissu biologique de porc suite à un échauffement ..	51

Figure 14. Illustration de la translation de la focalisation utilisée dans la technique Shear Wave Elastography Supersonic Imagine	78
Figure 15. Etude ELASTORISK-II : Etude de faisabilité du déplacement suite à l'utilisation de la Shear Wave Elastography : a) configuration de l'expérience, b) image de déplacement, c) image sonde plane, d) image sonde courbe	86
Figure 16. Schéma des conditions expérimentales visant à s'affranchir de la dissipation thermique de la sonde en direction du phantom Casper-2.....	87

INTRODUCTION GENERALE

La palpation médicale est utilisée depuis fort longtemps par les médecins pour la détection des masses suspectes. Les récentes découvertes démontrent qu'elle a été pratiquée par les médecines traditionnelles de toutes les civilisations et sur tous les continents (1). Par exemple, il y a 5000 ans, les médecins égyptiens utilisaient déjà la palpation manuelle afin d'obtenir des informations corporelles pour établir le diagnostic (2). Toutefois, l'efficacité de la palpation reste limitée à la détection des caractéristiques des tissus les plus profonds et de taille assez importante.

Parallèlement, l'imagerie échographique du corps humain fournit des informations anatomiques pertinentes. Depuis plus de quarante ans, l'échographie est largement répandue et associée à de nombreuses applications cliniques. L'imagerie échographique est un outil performant pour révéler la structure des tissus humains. Elle permet la visualisation de la paroi des organes, des vaisseaux ou la distinction entre tissus fibreux et gras. Elle apporte ainsi une amélioration significative du diagnostic médical pour des pathologies affectant la structure et la morphologie des tissus. Ceci est par exemple vrai en gynécologie et en obstétrique où l'échographie obstétricale fait partie intégrante des soins prénataux. Elle permet la visualisation des structures anatomiques du fœtus durant la grossesse, l'obtention d'informations pour apprécier le bien-être du fœtus et contribuer à une bonne prise en charge périnatale. Différents paramètres peuvent être ainsi mesurés ou identifiés tels que l'âge gestationnel, le nombre de fœtus, l'activité cardiaque fœtale, des anomalies structurelles congénitales et l'emplacement du placenta. Actuellement, cette modalité d'examen reste un des piliers du diagnostic prénatal et de la médecine périnatale, mais elle est parfois limitée à son tour car elle ne donne pas d'information directe sur l'élasticité des tissus les plus profonds. Ainsi depuis 1991, une nouvelle technique ultrasonore est apparue dans le but d'étudier les propriétés élastiques des tissus biologiques : il s'agit de l'élastographie (3), qui peut être considéré comme une nouvelle modalité d'imagerie médicale inspirée de la palpation. Cette technique non invasive est basée sur la détermination des propriétés élastiques des tissus à des fins de

diagnostic. Elle offre une meilleure sensibilité aux variations structurelles des tissus par rapport aux autres techniques d'imagerie existantes, ce qui permet d'avoir un très bon contraste entre les tissus sains et pathologiques (Figure 1) (4).

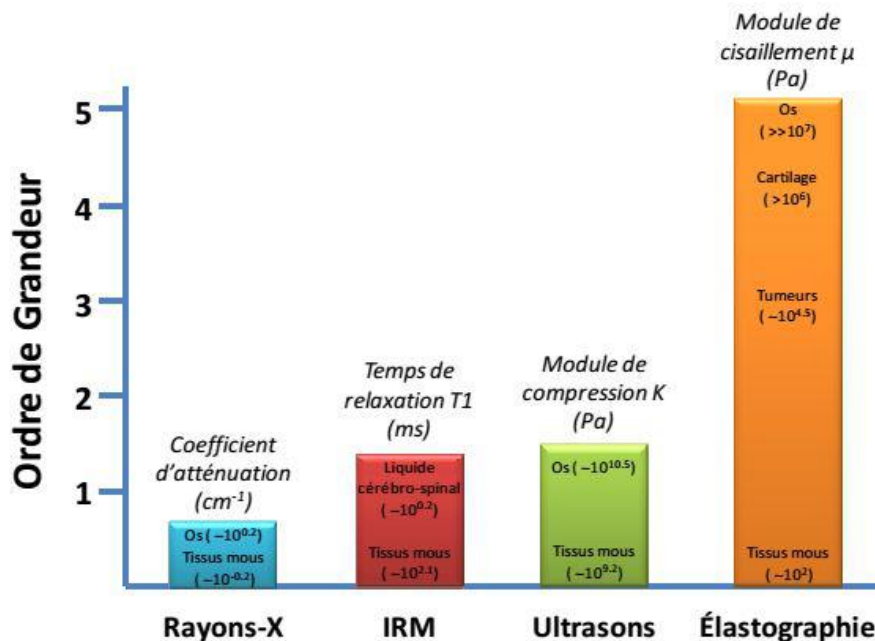


Figure 1. Étendue du contraste des paramètres mesurés dans différentes modalités d'imagerie médicale.

Commentaire : L'élastographie offre la plus grande plage de variation, ce qui permet d'avoir une très bonne dissociation entre les tissus sains et pathologiques.

Source : Adaptée de Mariappan et al, 2010 (4)

L'élastographie a démontré sa reproductibilité et son intérêt clinique pour la caractérisation de masse dans un organe superficiel, tel que le sein (5–7), ou dans un organe profond, tel que le foie. Cette technique d'imagerie a été récemment diffusée au champ de la gynécologie (8,9) et de l'obstétrique. En obstétrique, l'élastographie a été principalement utilisée dans l'évaluation du col utérin (10). Elle a été utilisée de façon longitudinale pour étudier les caractéristiques tissulaires du col utérin tout au long de la grossesse (11), mais elle a également été envisagée comme outil prédictif de succès de l'induction du travail à terme (12). Les premières

publications sur son intérêt, sa faisabilité et sa reproductibilité dans le suivi des organes fœtaux (poumon, foie) étaient sur l'animal (babouins (13,14), brebis (15) et chiens (16)).

En 2015, les premières utilisations de cette technique chez la femme enceinte ont été publiées ; elles ont servi à étudier l'élasticité du placenta en situation de prééclampsie (17,18).

Récemment, des publications relatives à son utilisation chez le fœtus humain ont été publiées et ont mis en évidence sa pertinence pour l'étude de l'élasticité des tissus fœtaux, surtout pour le cerveau, le foie et les poumons (19–22). Or, à ce jour, le principe de l'utilisation de cette technique en obstétrique n'a pas encore été soumis pour validation et autorisation à la Food and Drug Administration (FDA). Indépendamment de son intérêt clinique, et comme toute nouvelle technologie où un tissu biologique en développement peut être exposé à un danger, il est nécessaire de démontrer son innocuité avant de l'introduire dans l'application clinique obstétricale.

Les connaissances actuelles sur les ondes ultrasonores ont permis d'identifier des effets indésirables potentiels d'ordre thermique et/ou mécanique sur les tissus biologiques (23). Cependant, dans les conditions d'imagerie utilisées jusqu'à maintenant chez l'homme, aucun effet indésirable sur le fœtus, lié aux ultrasons, n'a été mis en évidence, que soit par des études épidémiologiques ou par extrapolation à partir d'études expérimentales *in vivo* chez l'animal (24).

Dans ce contexte, il paraît nécessaire d'évaluer les risques sanitaires de cette nouvelle technique d'imagerie avant de l'introduire dans la pratique échographique chez la femme enceinte. Cette technique peut-elle avoir des effets sur le tissu fœtal, et donc sur son développement ? Comment peut-on procéder pour les caractériser ?

Ce travail de thèse s'inscrit donc dans l'évaluation des effets sanitaires de l'élastographie par onde de cisaillement dans le domaine de la périnatalité. Dans un premier temps, nous avons commencé nos travaux par une revue de la littérature scientifique portant sur les principes physiques fondamentaux des ultrasons, et les différentes variantes des méthodes élastographiques. Nous nous sommes focalisés sur la technique Shear Wave développée par la société Supersonic Imagine (SSI), le CHU Estaing à Clermont Ferrand ayant acquis un

échographe de cette marque (modèle AIXPLORER[®]) équipé du mode d'élastographie par onde de cisaillement.

Dans une seconde partie, nous avons tenté d'identifier les effets et les risques sanitaires associés aux ultrasons, d'une manière générale, et plus spécifiquement liés à l'utilisation de techniques d'élastographie sur le fœtus [*Article 1*]. Pour cela, nous avons eu recours à la méthode d'Evaluation Quantitative du Risque Sanitaire (méthode EQRS), proposé initialement en 1983 par le National Academy of Sciences (NAS) aux Etats-Unis (25). Cette méthode permet d'évaluer un risque sanitaire dans une situation d'incertitude, en s'appuyant sur les connaissances scientifiques disponibles et en les utilisant pour définir un indicateur de risque. A ce jour cette méthode est peu utilisée pour les dangers physiques, en particulier en imagerie, et encore moins en échographie [**Article 1**].

Dans un troisième temps, nous avons initié une série d'études expérimentales complémentaires les unes des autres. L'Etude **ELASTORISK-I** a permis d'évaluer l'effet thermique de cette technique élastographique ; elle a été réalisée en deux temps : tout d'abord, sur un tissu biologique de porc en utilisant une caméra thermique [**Article 2**] et ensuite sur un phantom physique équipé de thermocouples (Casper-1) représentatif des tissus fœtaux [**Article 3**].

SCHEMA DE LA THESE ET SES OBJECTIFS

Ce travail de thèse a été initié au sein de l'Equipe d'Accueil EA4681 PEPRADE (Périnatalité, grossesse, Environnement, PRAtiques médicales et DEveloppement) regroupant des gynéco-obstétriciens et des spécialistes de santé publique. Depuis le 1^{er} janvier 2017, l'EA 4681 PEPRADE a été intégrée au sein de l'unité mixte de recherche UMR 6602 Université Clermont Auvergne, CNRS, Sigma Clermont, Institut Pascal ; les travaux de thèse ont donc été poursuivis au sein de l'axe Thérapie Guidée par l'Image–PEPRADE (TGI-PEPRADE) développé au sein de l'UMR 6602.

La thèse porte sur une étude évaluative des effets physiques de l'élastographie par ondes de cisaillement en vue de son application clinique pendant la grossesse. Ce projet de recherche est au carrefour de trois grandes disciplines : la médecine, l'évaluation en santé et la physique. Son objectif est d'identifier les effets biologiques de l'élastographie par ondes de cisaillement sur les tissus fœtaux. Pour cela le développement d'un prototype d'étude a été nécessaire. A terme ce nouvel outil permettra d'acquérir des données et ainsi aidera pour la formulation de recommandations.

Le manuscrit est présenté sous la forme d'une thèse sur articles publiés (ou soumis) dans des revues à comité de lecture international. Il est organisé en cinq chapitres :

- **Chapitre 1** : Ce chapitre présente une revue de la littérature, focalisée sur les principes physiques fondamentaux des ultrasons et les différentes variantes des méthodes élastographiques existantes. La conclusion de ce chapitre met en exergue le champ d'application de l'élastographie SWE basée sur la technique développée par Supersonic Imagine et son intérêt en obstétrique.

- **Chapitre 2** : Dans ce chapitre, la littérature scientifique ciblant l'élastographie SWE a fait l'objet d'une analyse critique. Les données retenues ont été utilisées pour une évaluation

quantitative de risque sanitaire lié à l'utilisation de cette technique en obstétrique. Lors de cette étape d'évaluation *a priori* du risque sanitaire, seuls les effets biologiques rattachables à l'utilisation de l'élastographie par ondes de cisaillement ont été considérés.

⇒ Les résultats obtenus ont été publiés dans une revue internationale :

M. Issaoui, A. Debost-Legrand, K. Skerl, B. Chauveau, B. Magnin, A. Delabaere, L. Boyer, M.-P. Sauvant-Rochat, D. Lémery. Shear wave elastography safety in fetus: A quantitative health risk assessment. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2018 ; 519-524 (Impact Factor = 2,48) [**Article 1**].

• **Chapitre 3** : Ce chapitre décrit la **première partie** de l'**Etude ELASTORISK-I** (*consacré aux effets thermiques des techniques échographiques et en particulier de l'élastographie par ondes de cisaillement*).

Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe M3G/Mécanique Expérimentale de l'UMR 6602 UCA/CNRS/SIGMA CLERMONT/INSTITUT PASCAL, une expérimentation sur un tissu de porc a été réalisée, en couplant échographie et mesure thermique par caméra infrarouge. Trois modes échographiques ont été comparés : mode B, mode Doppler pulsé (qui sont déjà deux modalités autorisées chez la femme enceinte) et mode élastographique par onde de cisaillement.

⇒ Les résultats obtenus ont été acceptés pour publication (le 11 octobre 2019) dans une revue internationale :

Maha Issaoui, Xavier Balandraud, Michel Grédiac, Benoit Blaysat, Lemlih Ouchchane, Amelie Delabaere, Marie-Pierre Sauvant-Rochat, et Didier Lemery. Temperature rise caused by Shear Wave Elastography, Pulse-Doppler and B-mode in biological tissue: an infrared thermographic approach. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2019; UMB-D-19-00164 (Impact Factor = 2,205) [**Article 2**].

• **Chapitre 4** : Ce chapitre présente la **deuxième partie** de l'**Etude ELASTORISK-I** (*visant à préciser les variations de températures pouvant être associées aux différentes techniques échographiques*).

Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe M3G/Mécanique Expérimentale de l'UMR 6602 UCA/CNRS/SIGMA CLERMONT/INSTITUT PASCAL et le National Physical

Laboratory (NPL) de Londres (Grande-Bretagne), nous avons élaboré un phantom physique TMM (Tissue-Mimicking Material) (**Casper-1**) afin d'évaluer et de comparer la variation de température suite aux techniques échographiques (B-mode, Doppler pulsé et Elastographie par onde de cisaillement) lors de mesures directes par thermocouples.

Les résultats obtenus ont été soumis en octobre 2019, à la revue internationale *Physics in Medicine & Biology*.

⇒ Maha Issaoui, Xavier Balandraud, Pierro Miloro, Ian Rivens, Michel Grédiac, Benoit Blaysat, Lemlih Ouchchane, Amelie Delabaere, Marie-Pierre Sauvant-Rochat, et Didier Lemery. Comparative measurement of temperature elevation in a phantom tissue-mimicking material insonated by Shear Wave Elastography, Pulse-Doppler and B-mode imaging. *Physics in Medicine & Biology* (soumis, PMB-109574) [**Article 3**].

• **Chapitre 5** : Ce dernier chapitre est consacré à la discussion et la conclusion de l'ensemble des résultats obtenus. Cette partie souligne les éléments nouveaux apportés sur l'évaluation du risque sanitaire lié d'une part à l'échographie général, et d'autre part à l'élastographie en application obstétricale. Il met en exergue des solutions aux problèmes rencontrés, et surtout il ouvre des perspectives sur des travaux futurs en continuité de la thèse :

- L'étude **ELASTORISK-II** (*ciblée sur les effets mécaniques de l'élastographie par onde de cisaillement*) est ainsi proposée.
- La conception d'un deuxième phantom hétérogène (**Casper-2**), stabilisé thermiquement, est envisagée dans le cadre d'une recherche soutenue par une **Subvention Chèque Recherche Innovation Cap20-25 (Figure 2)**.

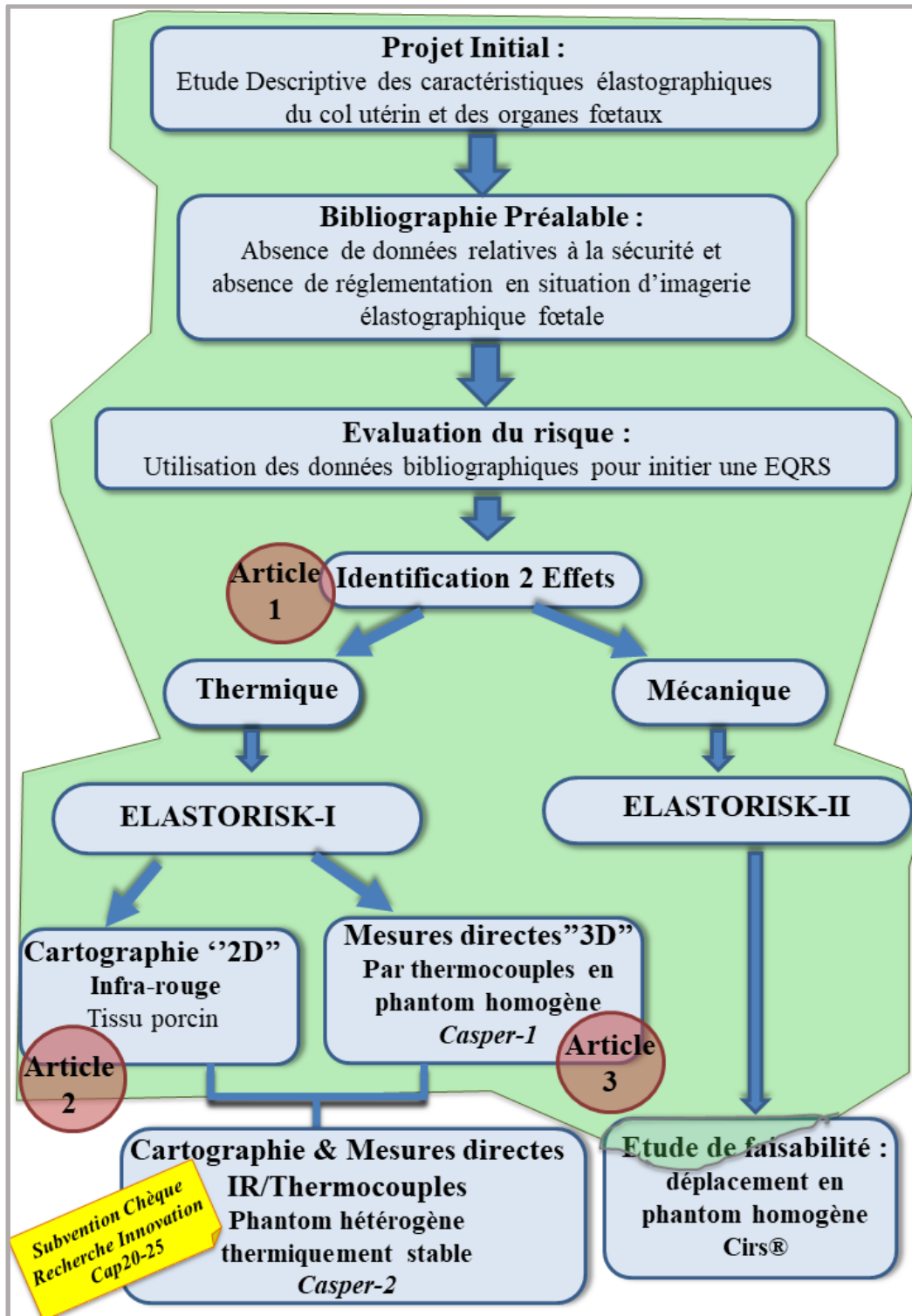


Figure 2. Démarche de la recherche scientifique

Périmètre des travaux de thèse

I. Chapitre 1 - RAPPELS PHYSIQUES RELATIF A L'ECHOGRAPHIE ET L'ELASTOGRAPHIE

L'échographie et l'élastographie utilisent les principes relatifs aux sondes mécaniques. En effet, ces deux modalités d'imagerie vont se propager au travers des tissus selon les propriétés mécaniques intrinsèques de ces derniers.

L'échographie utilise les ondes de compression qui permettent, en raison d'interfaces locales entre des milieux de compressibilité différentes, l'obtention d'images morphologiques.

L'élastographie fait par contre appel aux ondes de cisaillement dont la vitesse de propagation est subordonnée à l'élasticité du milieu.

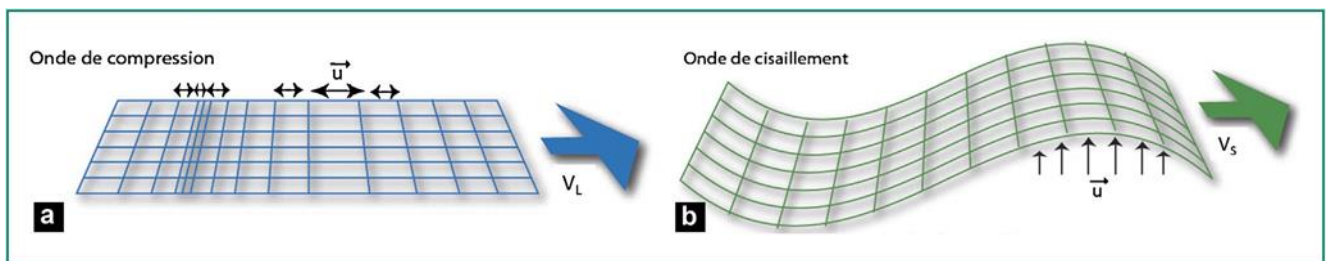


Figure 3. Présentations des deux différents types d'ondes mécaniques : les ondes de compression (a) et les ondes de cisaillement (b)

Commentaire : l'onde de compression (a) se propage par des variations de volume successives du milieu. Le déplacement du milieu u est parallèle à sa direction de propagation avec une vitesse V_L . Les ultrasons, utilisés en échographie, sont des ondes de compression. Le son est aussi une onde de compression dans la gamme des fréquences audibles.

L'onde de cisaillement (b) se propage par des mouvements successifs perpendiculaires à la direction de propagation avec une vitesse V_S .

Source : Gennisson et al, 2013 (26).

I.1 Caractéristiques de l'échographie

L'échographie est une technique d'imagerie qui utilise des ondes ultrasonores hautes fréquences pour produire des images d'organes, de tissus ou de flux sanguin à l'intérieur du corps humain. L'échographie constitue aujourd'hui une méthode d'imagerie médicale très largement utilisée, avec de nombreuses applications cliniques reconnues. Utilisée en pratique courante depuis plus de 40 ans, elle est très prisée pour sa facilité d'utilisation, son caractère temps réel, la richesse des informations fournies, sa portabilité et son faible coût. Basée sur la

physique des ondes mécaniques, et plus particulièrement des ondes de compression, elle permet d'obtenir une image de type morphologique des organes. Le principe de cette technique repose sur la propagation d'ondes mécaniques de hautes fréquences, de type ultrasons (> à 20 KHz), non audibles par l'homme dans différents milieux biologiques. Ces ondes mécaniques sont des ondes qui se propagent par des variations de volume successives du milieu, de proche en proche, provoquant un déplacement de ce dernier selon une direction parallèle à la vitesse de propagation de l'onde.

L'onde ultrasonore est caractérisée par sa longueur d'onde (λ / L) et sa fréquence (F) selon la formule $L = c / F$, où (c) correspond à la célérité de l'onde dans le milieu traversé. Cette célérité est constante pour chaque milieu et dépend de son élasticité (E) (capacité du milieu à retrouver sa forme et sa taille d'origine) et de sa densité p (proximité des molécules) selon la formule :

$$c = (E / p)^{1/2}$$

L'impédance acoustique (Z) est une caractéristique propre du milieu. Elle correspond à la résistance à la propagation des ultrasons. L'impédance (Z) et la célérité (c) des ultrasons dans un milieu sont reliées selon la formule $Z = p.c$, où (p) est la masse volumique et (c) la célérité de l'onde dans le milieu traversé (27) . De la notion d'impédance découle la notion d'interface qui correspond à la « jonction » entre deux milieux d'impédances différentes. L'onde, en entrant en contact avec cette interface, subit de nombreux phénomènes qui selon leurs importances et leurs combinaisons définiront finalement l'image morphologique ainsi restituée. L'atténuation de la propagation de l'onde ultrasonore est affectée par différents phénomènes physiques : les phénomènes de réflexion, de réfraction, et de diffraction. Dans ce contexte et comme mentionné au début du paragraphe, l'échographie repose exclusivement sur les ondes de compression (Figure 3) et sur la nature de leur réflexion au cours de leur propagation au travers des milieux d'impédance acoustique différente. C'est le phénomène de réflexion qui est à l'origine de l'image recueillie.

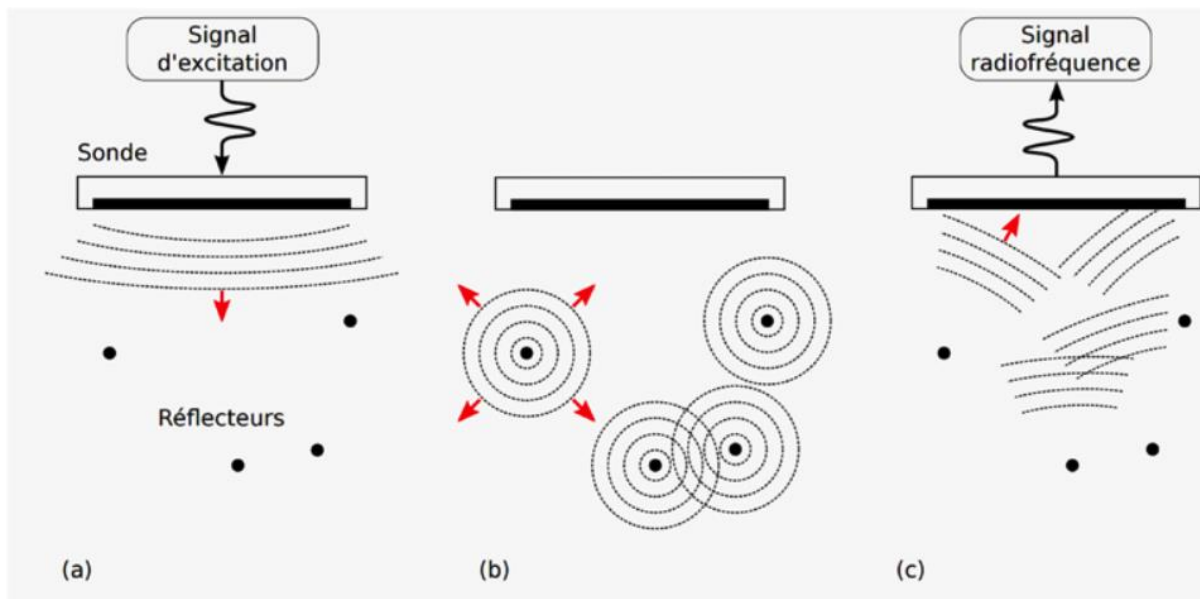


Figure 4. Principe d'imagerie ultrasonore : (a) excitation, (b) propagation, (c) réflexion.

Commentaire : Un signal d'excitation électrique est transmis à la sonde (a). Celui-ci est converti en pression acoustique par les éléments piézoélectriques. La pression acoustique se propage de proche en proche dans le milieu (b). Au contact de l'onde incidente, ces réflecteurs (ponctuels et/ou spéculaires) rétrodiffusent l'onde acoustique. Les réflecteurs ponctuels génèrent des ondes sphériques qui se propagent dans toutes les directions de l'espace. Les échos rétrodiffusés sont captés par la sonde puis convertis en signal radiofréquence (c)

Source : Zahand et al, 2012 (27)

Dans les tissus biologiques, composés essentiellement d'eau et quasiment incompressibles, le module de compression K (*bulk modulus*) vaut plusieurs Giga Pascal. Il est donc très important devant le module de cisaillement μ (quelques dizaines de kilo Pascal) (Figure 4) (26). Bien qu'à travers les variations du module de compression K , l'échographie permet une imagerie morphologique, celle-ci ne permet pas une caractérisation des tissus. Le contraste du module de compression K étant faible dans les tissus biologiques, ces variations ne peuvent pas fournir une image contrastée des différents types de tissus alors que cette variabilité est importante entre les modules de cisaillement. Le module de compression K varie peu (de l'ordre de 12%) dans l'ensemble des tissus, alors que le module μ varie d'un facteur 10^5 (28). Ceci constitue le fondement pour un potentiel d'imagerie avec un énorme contraste tissulaire à condition d'obtenir un bon ratio signal/bruit. Pouvoir imager le module μ permettrait donc de caractériser les tissus beaucoup plus facilement. C'est le rôle de l'élastographie. Ainsi, dans le corps humain, quasi incompressible, mais mou, la vitesse de l'onde de compression est d'environ 1500 m/s, très proche de celle de l'eau, mais extrêmement différente de celle des ondes de

cisaillement, variant typiquement entre 1 et 20 m/s (excepté dans l'os, beaucoup plus dur), en fonction de la dureté du milieu. Ce contraste important caractérise les tissus biologiques, difficilement comprimables, mais néanmoins facilement déformables comme le montre la Figure 4 qui représente l'étendue des valeurs prises par les modules de compression et de cisaillement dans les tissus biologiques en échelle logarithmique.

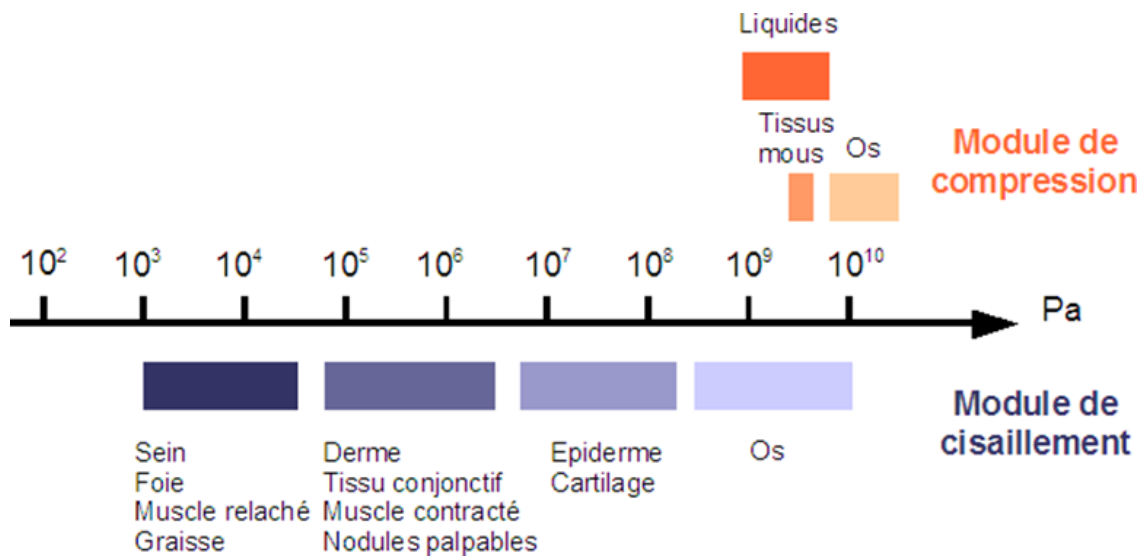


Figure 5. Plage de variation des modules de compression et de cisaillement de différents tissus biologiques (Echelle logarithmique)

Source : Sarvazyan et al, 1998 (29).

I.2 Caractéristiques de l'élastographie

L'élastographie est une technique d'imagerie inspirée de la palpation qui vise à cartographier la rigidité des tissus biologiques. En effet, nombre de pathologies, telles que la cirrhose, les tumeurs bénignes et malignes, induisent des variations des propriétés mécaniques des tissus. Dans son sens le plus large, le terme élastographie désigne les méthodes d'imagerie des propriétés mécaniques des tissus biologiques. Lorsqu'on soumet un corps déformable à une contrainte et qu'on en mesure la déformation induite, il devient possible d'estimer, alors, les paramètres des propriétés mécaniques. Pour un tissu mou homogène et pour une contrainte appliquée uniformément, la déformation varie en fonction de la rigidité locale, ce qui permet de distinguer des structures que les méthodes d'imagerie conventionnelles ne peuvent

souvent pas révéler (30). Le concept d'élastographie repose sur la caractérisation du module d'élasticité ou module de Young E, paramètre physique représentatif de la dureté. Cette modalité d'imagerie vise donc à imaginer ou à mesurer ce module E (Figure 5).

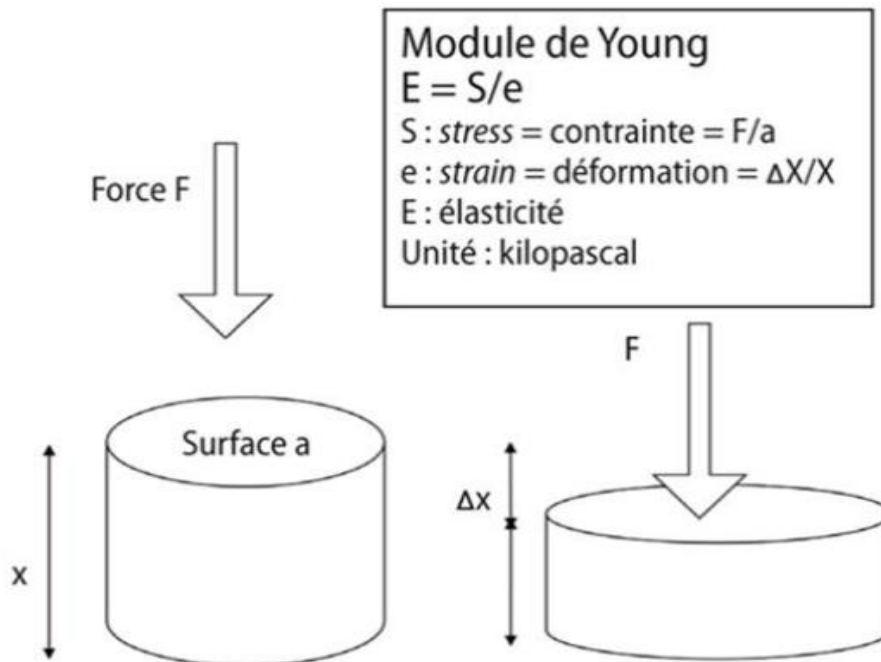


Figure 6. Module de Young (également dénommé module d'élasticité longitudinal ou module de traction) caractérisant la relation existant entre la contrainte de traction (ou de compression F) et la déformation pour un matériau élastique (e)

Source : Gennisson et al, 2013 (26).

De manière générale, l'élasticité est la qualité d'un milieu à être déformable tout en reprenant sa forme d'origine lorsque la contrainte mécanique qu'on lui applique disparaît. D'après la loi de Hooke, le module de Young (E) est la constante qui relie la contrainte de traction ou de compression (S) et la déformation du milieu (e). La loi de Hooke s'exprime par la formule suivante : $E = S/e$. Les modules μ et K dépendent des caractéristiques tissulaires. Dans les tissus mous, μ est représenté par le terme $E / 3$. Le module K dépend des interactions moléculaires et est défini principalement par la composition moléculaire des tissus, tandis que le module μ est définie par les particularités structurelles du tissu, son niveau cellulaire et son architecture supérieure (31). Les tissus mous sont généralement appelés incompressibles car leur module de compression est

usuellement beaucoup plus grand que leur module de cisaillement. Ainsi, une pression externe appliquée à un tissu mou produit principalement une modification de la forme du tissu alors que le volume reste constant.

Deux concepts sous-tendent l'utilisation de l'élastographie : l'étude de la déformation (ou strain) d'un tissu en rapport avec l'application d'une force et l'étude de la vitesse de déplacement d'ondes de cisaillement (ou Shear Wave).

Le contraste entre les modules de cisaillement des différents tissus étant plus grand que le module de compression, il est alors possible d'étudier les caractéristiques tissulaires *via* l'étude de la déformation des tissus soumis à une contrainte *et/ou via* l'étude des ondes de cisaillement sensibles à la dureté (26). Cette dernière modalité d'imagerie repose sur deux étapes : la première consiste en l'excitation du milieu *via* une force, et la deuxième est l'observation du mouvement généré. Il existe deux régimes d'excitation du milieu : le régime statique ou stationnaire, et le régime dynamique. Le régime statique repose sur la comparaison de plusieurs images échographiques acquises avant et après l'application d'une contrainte quasi-statique sur les tissus. Il consiste à comprimer de façon statique le tissu et à imager par échographie les déformations résultantes. L'idée est que les structures rigides se déforment moins que les structures molles. Ce mode est largement utilisé chez la plupart des constructeurs qui voient dans cette approche une façon assez simple de proposer une élastographie qualitative. Le régime dynamique consiste à générer des ondes de cisaillement (vibreux externe ou pression de radiation ultrasonore) et à utiliser un dispositif de détection de ces ondes de cisaillement qui sont plus sensibles à des petites déformations (échographie ultrarapide).

I.2.1 Différentes techniques d'imagerie en élastographie

Les principales méthodes élastographiques dépendent de leur type (statique, dynamique), du régime d'excitation (transitoire, impulsionnelle) et de la modalité d'excitation (externe, à distance) [Annexe 1] (32).

I.2.1.1 Elastographie quasi-statique

Comme son nom l'indique, il s'agit d'une technique reposant sur une déformation quasi-statique ϵ du milieu : une compression est appliquée sur le tissu et est suivie de l'extraction d'une image des déformations réalisées entre l'image de référence et l'image comprimée (Figure 6). Le module d'Young est calculé en le considérant inversement proportionnel à la déformation conformément à la loi de Hooke. Les premiers travaux sur l'élastographie quasi-statique remontent aux années 1980 avec les travaux de Dickinson et al (33). Ils ont été repris par la suite aux débuts des années 1990 par Ophir et al (3).

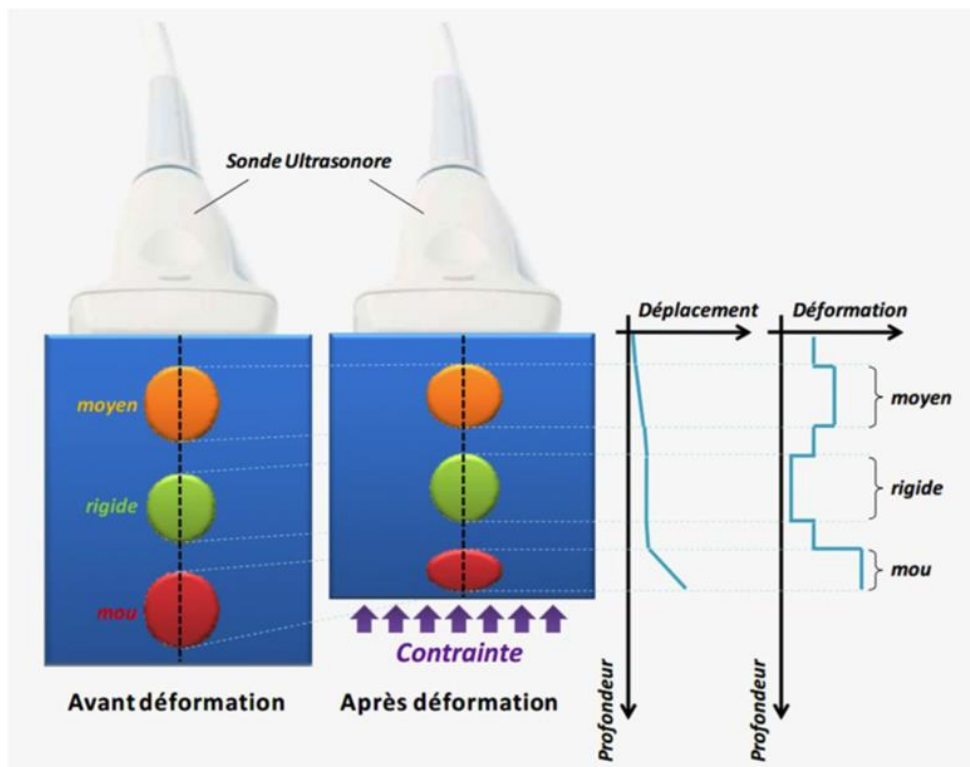


Figure 7. Principe d'élastographie quasi-statique

Commentaire : Le milieu à analyser est imagé à l'aide d'une sonde échographique avant et après déformation. La déformation est induite par une contrainte externe (ou par la sonde). Les déplacements induits sont mesurés à l'aide d'algorithmes dédiés utilisant les images pré- et post-compression. Les déformations sont obtenues en dérivant spatialement le champ de déplacements. Les tissus mous apparaissent comme des zones de grandes déformations et les tissus rigides comme des zones de faible déformation.

Source : Schmitt et al, 2011 (34)

Le principe est d’imager le milieu avant et après l’application d’une contrainte statique de faible intensité, généralement induite par la sonde échographique, et d’estimer par la suite la déformation du tissu par inter-corrélation entre les signaux radiofréquences (RF) mesurés avant et après la compression. Ces mesures permettent après traitement l’élaboration d’une cartographie de la déformation appelée élastogramme. L’élastographie statique a été appliquée sur le sein dès le commencement des travaux de développement de cette technique (35). Elle a montré un grand potentiel dans la détection des structures invisibles en imagerie ultrasonore mode B (Figure 7). Cette technique est commercialisée sur des appareils cliniques par la firme Japonaise Hitachi Medical System (Hi-RTE) depuis 2002 et par Siemens (ESie Touch Elasticity imaging) depuis 2005.

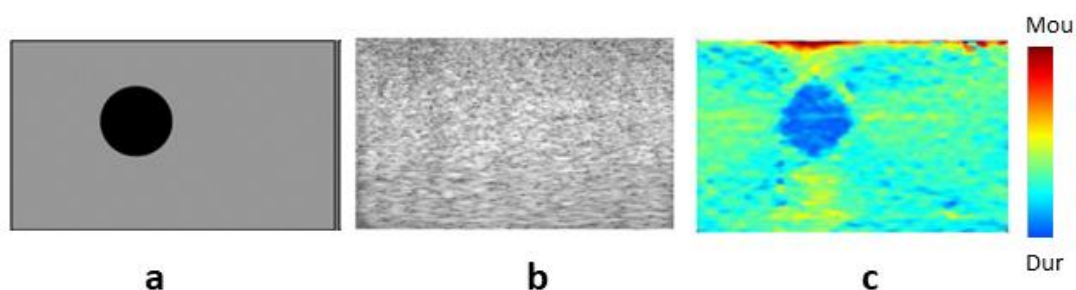


Figure 8. Exemples d’images obtenues sur un phantom en cryogel avec une inclusion dure par échographie mode B et par élastographie quasi-statique

Commentaire : (a) Représente la structure du phantom. (b) Représente une image ultrasonore mode B et (c) représente un élastogramme. L’inclusion dure est complètement invisible en mode B, mais bien apparente dans l’élastogramme.

Source : Adaptée de Brusseau et al, 2008 (36)

L’estimation quantitative de l’élasticité requiert la connaissance préalable de la valeur de la contrainte appliquée. Cette dernière est très difficile à estimer *in vivo* et nécessite l’installation de capteurs. Des modèles ont été développés pour la quantification des paramètres mécaniques des tissus, mais sont sujets à de larges approximations (37). L’estimation des déformations engendrées dépend de la contrainte appliquée et varie beaucoup d’un cas à un autre ce qui fait d’elle une technique opérateur dépendant. La qualité des élastogrammes dépend de l’homogénéité de la compression. Pour s’affranchir de cette limite, des dispositifs ont été développés afin de garantir l’homogénéité de la contrainte appliquée et faire de l’élastographie

statique une technique mains libres (38). Cette technique est limitée aussi en profondeur, ce qui restreint son application pour les organes superficiels ou faciles d'accès.

I.2.1.2 Elastographie dynamique

Il existe deux régimes d'excitation mécanique dans le domaine de l'élastographie dynamique : un régime impulsionnel et un régime transitoire. 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.

L'élastographie impulsionnelle est née à l'Institut Langevin en 1995 avec la thèse de S. Catheline (39). Elle consiste à donner une impulsion sur le milieu et à enregistrer l'onde de cisaillement qui se propage dans le milieu sous l'effet du choc à l'aide d'un transducteur ultrasonore. Le régime transitoire consiste à exciter le milieu une seule fois par une impulsion courte dans le domaine temporel et très large fréquentiellement. Afin de générer les ondes de cisaillement dans les tissus biologiques, différentes méthodes ont été développées. Les deux principales méthodes d'excitation mécaniques sont les méthodes à excitation externe et les méthodes à excitation interne, décrites ci-après.

a. Méthodes à excitation externe

Les méthodes à excitation externe sont des méthodes qui utilisent des dispositifs mécaniques externes comme des vibreurs, afin de générer les ondes de cisaillement. Ces dispositifs externes sont généralement placés sur la surface de la zone à imager (Figure 8). La plupart de ces méthodes sont des méthodes impulsionnelles, mais elles peuvent être aussi transitoires.

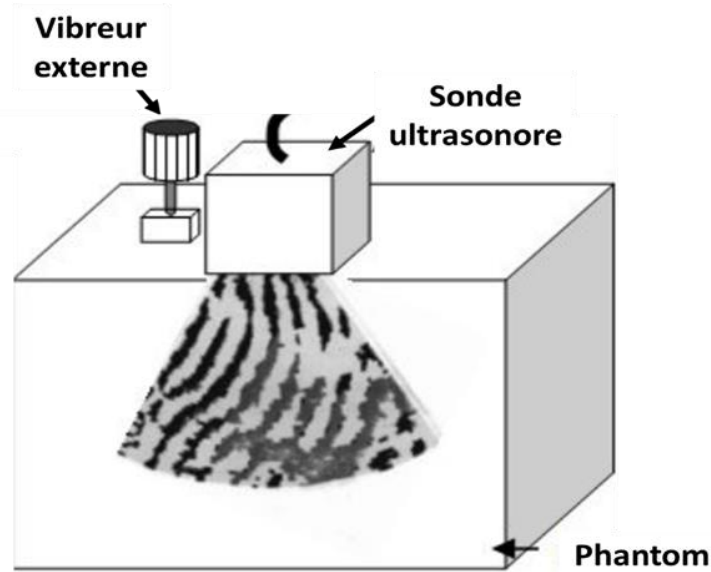


Figure 9. Illustration d'un dispositif externe pour la génération des ondes de cisaillement dans un phantom, avec suivi des ondes par les ultrasons.

Source : adaptée de Parker et al, 2011 (40).

Les principales méthodes utilisant un excitateur externe sont :

- la sonoélasticité, appelée aussi sonoélastographie, mise au point par Parker et al. à la fin des années 1990 (41) et générant des vibrations basse fréquence (≈ 100 Hz) à la surface du milieu.

- l'élastographie par résonance magnétique (MRE), utilisant un vibreur pour faire vibrer le milieu à une fréquence déterminée se situant le plus généralement entre 50 et 1000 Hz (le plus souvent autour de 100 Hz pour l'homme) en fonction de la taille de l'organe ciblé ; une séquence d'IRM spéciale permet d'encoder le mouvement à cette fréquence.

Actuellement, l'utilisation des techniques élastographiques à excitation externe se fait de plus en plus rare au détriment des techniques à excitation interne.

b. Méthodes à excitation interne

Les méthodes élastographiques à excitation interne (dites aussi excitation à distance) sont des techniques qui utilisent la force de radiation pour la génération de l'onde de cisaillement. La majorité de ces méthodes sont transitoires comme la Shear Wave Elastacitv Imaging (SWEI), l'Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI) et la Supersonic Shear Imaging (SSI), mais certaines sont impulsives comme la vibroacoustographie (VA). Leurs caractéristiques sont décrites ci-après.

- La méthode Shear Wave Elastacitv Imaging (SWEI) est l'une des premières à avoir utilisé la force de radiation pour la génération des ondes de cisaillement (29). Le principe est de générer la force de radiation à l'aide d'un transducteur focalisé et de mesurer les déplacements avec le même ou un autre transducteur dédié à l'imagerie. Ce dernier peut être soit en face du transducteur de génération, soit à côté. Cette technique a été utilisée dans le diagnostic par détection des zones rigides comme les tumeurs et/ou pour le suivi en temps réel du changement d'élasticité tissulaire dans certaines thérapies comme le High Intensity Focused Ultrasound (HIFU).

- La méthode Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI) est une méthode développée par l'équipe américaine de Kathy Nightingale (42). Cette technique utilise la pression de radiation ultrasonore produite par un seul faisceau ultrasonore focalisé. L'excitation est effectuée à un endroit, puis la ligne d'excitation est mesurée, puis la ligne d'excitation est déplacée et la réponse mesurée.

- La technique Supersonic Shear Wave Elastacitv Imaging SSI dérive des méthodes d'imagerie du SWEI et de l'ARFI, dans lesquelles la force de radiation est focalisée en un seul endroit. Une extension de ces méthodes consiste à focaliser la force de radiation en un endroit, et ensuite à modifier la profondeur de l'emplacement focal de sorte que les ondes de cisaillement créées à partir de plusieurs emplacements focaux interfèrent de manière constructive pour réaliser une onde de cisaillement conique (Figure 9).

La technique de Supersonic Shear Imaging est l'aboutissement des recherches en élastographie impulsive à l'Institut Langevin. L'idée d'associer la pression de radiation et l'étude des ondes de cisaillement ainsi générées revient à Armen Sarvazyan, qui peut être considéré comme

l'un des précurseurs des techniques d'élastographie à base de pression de radiation ultrasonore par sa technique de Shear Wave Elasticity Imaging. Ainsi, en 2004, lors de la thèse de Jérémie Bercoff, deux idées fondamentales ont été développées et constituent le cœur de la technique du Supersonic Shear Imaging :

- l'excitation, associée à un cône de Mach, ce qui permet l'illumination d'une large partie du milieu en une seule fois ; les ultrasons sont focalisés successivement à différentes profondeurs ;
- l'acquisition de données basée sur une imagerie ultrarapide et en une seule fois : l'imagerie ultrarapide permet alors de sonder tout le plan d'imagerie avec une très bonne résolution temporelle en une seule acquisition (avec 5000 images par seconde).

Le point focal de la force de rayonnement se déplace à une vitesse qui est plus rapide que la vitesse de l'onde de cisaillement dans le milieu, donnant ainsi crédit à la nomenclature « supersonique ». L'onde de cisaillement créée forme une sorte de cône de Mach (Figure 10).

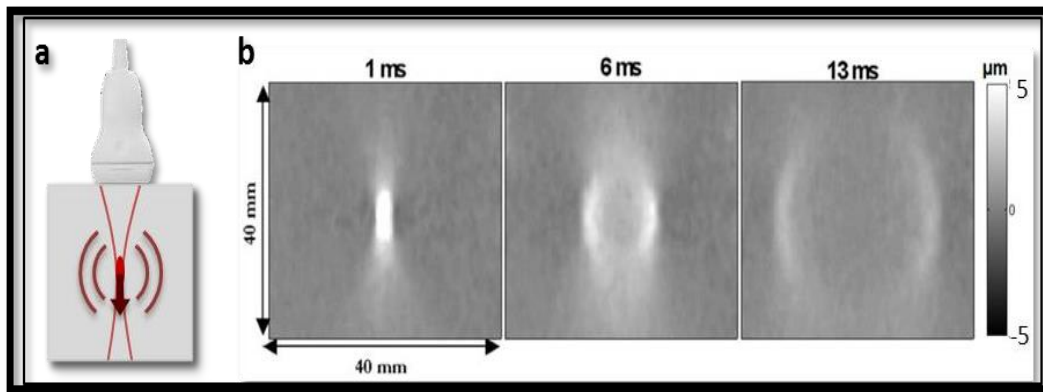


Figure 9. Protocole de la génération et de l'imagerie ultrarapide d'une onde de cisaillement par une sonde échographique utilisant la pression de radiation ultrasonore

Commentaire : (a) Une force de radiation peut être exercée dans un tissu en émettant un tir ultrasonore focalisé à l'aide d'une barrette échographique conventionnelle. (b) Déplacements axiaux induits par force de radiation ultrasonore dans un gel d'agar-gélatine. La fréquence ultrasonore est 4,3 MHz, la durée du tir ultrasonore est 100 µs.

Source : Bercoff et al, 2004 (43)

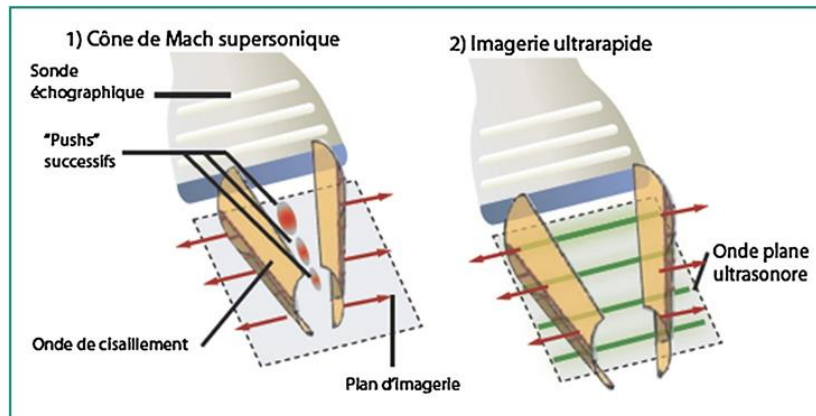


Figure 10. Principe de Cône Match en imagerie ultrarapide SSI

Commentaire : Les ultrasons sont focalisés successivement à des profondeurs différentes pour créer des poussées par pression de radiation (pushs). Les interférences constructives des ondes de cisaillement forment un cône de Mach supersonique (dans lequel la vitesse de la source est supérieure à celle de l'onde générée) et une onde plane de cisaillement est créée ; 2 : l'échographe passe ensuite en mode d'imagerie ultrarapide pour suivre l'onde de cisaillement qui se propage dans le milieu.

Source : Bercoff et al, 2004 (43)

La technique Supersonic Shear Wave Elasticity Imaging SSI est exploitée dans l'échographe Aixplorer® (Figure 11), utilisé pour tous les travaux mentionnés dans cette thèse, dans le cadre d'une collaboration industrielle avec la société Supersonic Imagine basée à Aix en Provence. Nos travaux ont porté spécifiquement sur l'application clinique de l'élastographie par onde de cisaillement en obstétrique.

Le modèle d'échographe Aixplorer® est actuellement commercialisé par la société Supersonic Imagine. Il comporte plusieurs modalités d'imagerie ultrasonore, telles que l'imagerie échographique B-mode conventionnelle, l'imagerie Doppler et l'élastographie. A ce jour, l'échographe Aixplorer® peut être utilisé dans trois grands domaines : le dépistage, le diagnostic et la thérapie (Tableau 1).

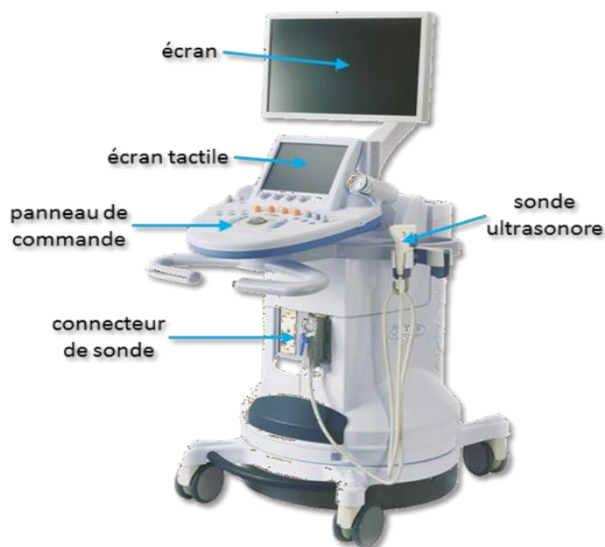


Figure 11. Echographe Aixplorer® haute fréquence développé par Supersonic Imagine (Aix-en-Provence, France)

Tableau 1. Intérêts et applications (actuelles et en cours de développement) de l'Aixplorer® par Supersonic Imagine

Source : Document interne de la société Supersonic Imagine

	DEPISTAGE	DIAGNOSTIC	THERAPIE
RADIOLOGIE Sein / Thyroïde Foie / Abdomen Prostate / Explorations gynécologiques Pédiatrie/Musclo-squelettique	Réduction de faux positif	Amélioration spécificité BIRADS CHC dans foie cirrhotique Sensibilité des biopsies Elasticité et contraction du muscle	Evaluation du volume de tumeurs Evaluation de fibrose et de nécrose
VASCULAIRE	Compliance artérielle	Ultrafast Doppler & amélioration de reproductivité	
OBSTETRIQUE		Evaluation de l'élasticité de l'utérus	
CARDIOLOGIE		Viabilité du muscle cardiaque	
SPECIALITES Hépatologie Ophtalmologie	Evaluation de la fibrose	Mesure de pression intra oculaire	Planification de chirurgie

Légende : Application actuelle Application en cours de développement

I.2.2 Intérêt de l'élastographie en obstétrique

Comme mentionné dans l'Introduction, l'élastographie est actuellement utilisée en pratique clinique dans l'évaluation des situations à risque élevé de cancer et dans le cadre de la surveillance de certaines hépatopathies chroniques. En obstétrique, la première utilisation de cette technique échographique a été l'étude du col utérin (maturation, menaces d'accouchement prématuré). Les techniques de mesures par applications directes de contraintes (les seules utilisées jusqu'à maintenant) ne sont pas idéales en particulier en terme de reproductibilité (44). Les modifications histologiques du placenta dans certaines pathologies de la grossesse (type pré-éclampsie) pourraient avoir une traduction observable en termes d'élasticité tissulaire. De même, l'évolution liée à la maturation de certains organes chez le fœtus pourrait aussi avoir un intérêt clinique. Par exemple, cette technique pourrait être utile pour l'examen des poumons foetaux (en particulier pour apprécier leur maturité spontanée ou après traitement préventif de la maladie des membranes hyalines par corticothérapie), ou de l'endomètre pré-implantatoire en procréation médicalement assistée (PMA) (45) .

II. Chapitre 2 – Etude ELASTORISK I - Partie 1 :

EVALUATION A *PRIORI* DES RISQUES SANITAIRES LIES A L'UTILISATION DE L'ELASTOGRAPHIE PAR ONDES DE CISAILLEMENT CHEZ LE FŒTUS

Article 1 – Impact Factor = 2,48

M. Issaoui, A. Debost-Legrand, K. Skerl, B. Chauveau, B. Magnin, A. Delabaere, L. Boyer, M.-P. Sauvart-Rochat, D. Lémery. Shear wave elastography safety in fetus: A quantitative health risk assessment. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2018 ; 99(9) : 519-524.

II.1 Avant-propos

A ce jour, il est pertinent de s'interroger sur le risque sanitaire lié à l'élastographie par onde de cisaillement, dans l'hypothèse d'un élargissement éventuel de son usage en obstétrique et en échographie fœtale. Pour cela, l'évaluation du risque sanitaire se doit d'être envisagée. L'évaluation du risque sanitaire est un concept global qui vise, dans une situation d'incertitudes, à organiser les connaissances scientifiques disponibles et à les utiliser pour définir un indicateur de risque, représentatif de la probabilité de survenue d'un effet néfaste pour la santé humaine. La méthode d'évaluation quantitative du risque sanitaire (EQRS) s'est peu à peu imposée au niveau international comme l'outil de référence pour évaluer les risques sanitaires chimiques, biologiques et physiques (et donc radiologiques). Cette démarche structurée a été développée par l'Académie des sciences américaine au début des années 1980. Celle-ci la définit comme une démarche méthodique de synthèse des connaissances scientifiques disponibles en vue d'évaluer les effets sur la santé résultant d'une exposition d'une population ou d'individus à une substance, un agent ou une situation dangereuse.

A ce jour, cette démarche d'évaluation du risque sanitaire a été encore peu déclinée pour des applications médicales de type radiologiques. A partir d'une revue de la littérature, ce premier chapitre vise à identifier les effets biologiques et/ou cliniques potentiellement liés à l'utilisation de l'élastographie par onde de cisaillement chez le fœtus, en fonction des doses d'exposition, et à faire un état des lieux des connaissances disponibles pour éventuellement réaliser une évaluation du risque sanitaire lié à l'utilisation de cette technique en obstétrique. La méthode EQRS repose sur une démarche structurée comportant quatre étapes distinctes : l'identification du danger, l'estimation de la relation dose-réponse, évaluation de l'exposition des populations et la caractérisation du risque sanitaire (Figure 11). Cette méthodologie est actuellement utilisée par les agences de sécurité sanitaire françaises et internationales.

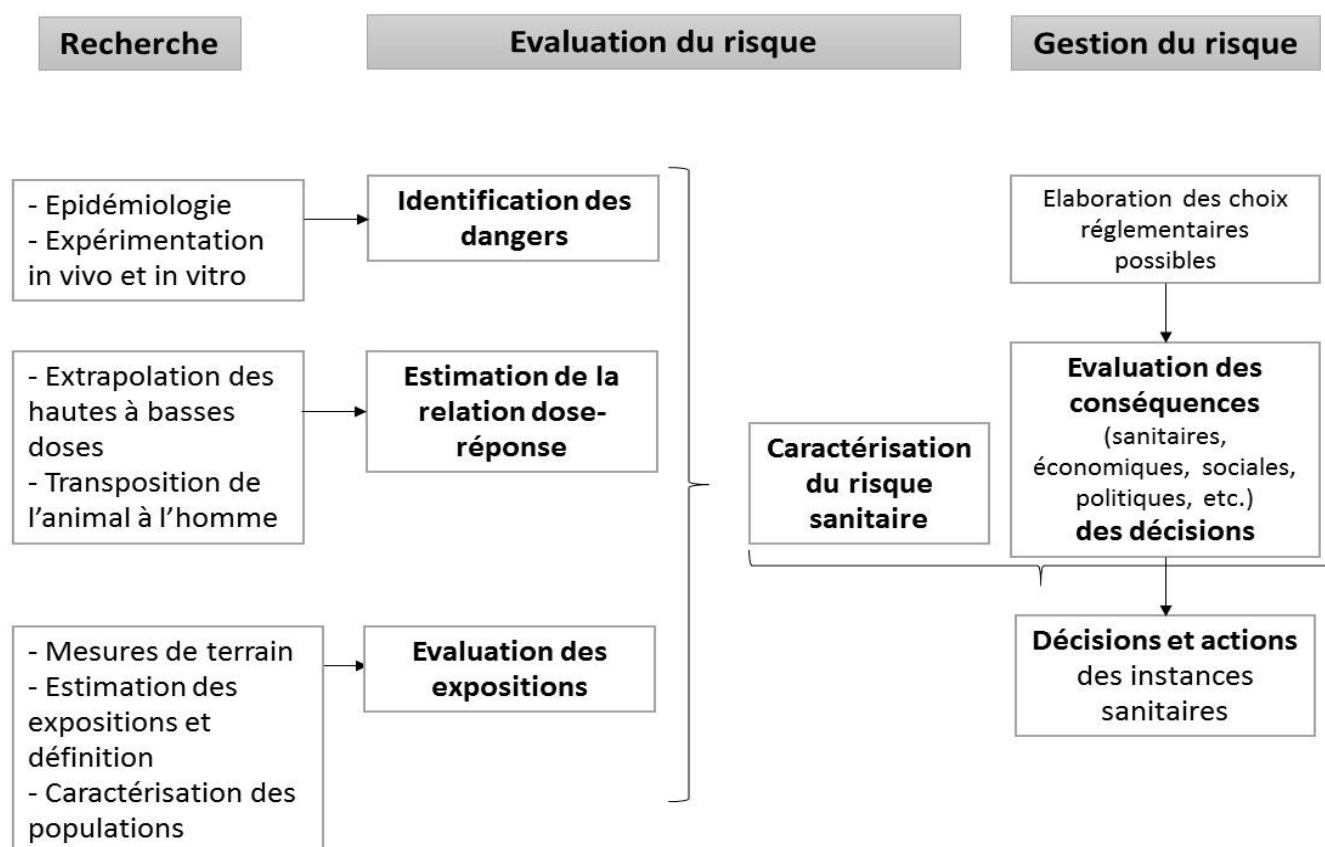


Figure 12. Evaluation et gestion du risque sanitaire

Source : adaptée à partir du rapport publié par le Conseil National de la Recherche des États-Unis (NRC, 1983) (25).

Cette méthode a été déclinée pour évaluer *a priori* le risque sanitaire lié à l'utilisation des techniques élastographiques lors du suivi de la grossesse. La synthèse des données de 25 articles (études expérimentales et épidémiologiques) ont montré que l'élastographie par onde de cisaillement conservait le même effet thermique que l'échographie Doppler pulsée déjà autorisée en obstétrique et que l'effet de la cavitation sur le tissu fœtal était improbable. Néanmoins, le caractère vibratoire des ondes de cisaillement pourrait induire un déplacement du tissu fœtal, tandis que les effets potentiels des pics d'énergie de très courte durée du front d'onde focalisé sur la force de radiation restent inconnus. Les connaissances actuelles ne fournissent pas suffisamment d'informations pour conclure formellement sur les effets de l'élastographie à ondes de cisaillement sur les tissus fœtaux. Ces points doivent donc être explorés lors d'études expérimentales ultérieures.

II.2 Article 1

Diagnostic and Interventional Imaging (2018) 99, 519–524



REVIEW / *Interventional imaging*

Shear wave elastography safety in fetus: A quantitative health risk assessment



M. Issaoui^a, A. Debost-Legrand^{a,b}, K. Skerl^a,
B. Chauveau^{a,c}, B. Magnin^{a,c}, A. Delabaere^{a,b},
L. Boyer^{a,c}, M.-P. Sauvart-Rochat^{a,b,d},
D. Lémery^{a,b,*}

^a CNRS-UMR 6602, institut Pascal, université Clermon-Auvergne, Axe TGI, 63000 Clermont-Ferrand, France

^b Pôle Femme et Enfant, centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, France

^c Pôle radiologie, centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, France

^d Département de santé publique et environnement, université Clermon-Auvergne, faculté de pharmacie, 63000 Clermont-Ferrand, France

KEYWORDS

Elastography;
Shear waves;
Evaluation risk;
Ultrasound;
Health risk
assessment

Abstract

Purpose: To identify the effects of shear wave elastography in the fetus for evaluation in widespread use.

Materials and methods: The Health Risk Assessment method proposed by the National Research Council was used with literature to evaluate the safety of shear wave elastography for the fetus regarding its potential effects in human tissues.

Results: The experimental and epidemiologic data from 25 articles showed that shear wave elastography maintained the same thermal effect as pulsed Doppler ultrasound already authorized in obstetrics, and that cavitation effect on fetal tissue is improbable. Nonetheless, the vibratory character of shear waves could induce displacement of fetal tissue while potential effects of very short duration energy peaks of the radiation force focused wave front remain unknown.

Conclusion: The actual knowledge does not provide enough information to assess the effects of shear wave elastography on fetal tissues, thus these points have to be explored by further experimental studies.

© 2018 Société française de radiologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Corresponding author. Pôle Femme et Enfant, centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, 63000 Clermont-Ferrand, France.
E-mail address: dlemery@chu-clermontferrand.fr (D. Lémery).

Among the ultrasound techniques applied in medicine, elastography, or ultrasound palpation first appeared at the beginning of the 1990s [1]. It has been shown that ultrasound can provide real-time information on the elasticity of soft tissue as well as supplementary evidence about a medical diagnosis [2]. Its physical principle is based on the assessment of Young's modulus, noted as E and measured in kPa (kilopascals), a physical parameter characterizing the degree of stiffness of a tissue.

Shear wave elastography (SWE) is a relatively new approach to this imaging technique [3]. A shear wave is a type of mechanical wave that propagates in elastic media by causing layers of tissue to slide in relation to one another. It moves by successive oscillations perpendicularly to the axis of the wave front displacement. SWE takes advantage of the focusing of an ultrasonic compression wave, which generates radiation force in dissipative biological media. This radiation force pushes the tissue locally, for some dozens of microns, in the target focal zone, for a period of around 100 microseconds (μs). Then the tissue relaxes by creating a shear wave that propagates perpendicularly to the axis of the ultrasound beam. In this technique, the propagation stage of a shear wave is visualized by ultrafast ultrasound imaging able to capture the wave front in the approximately 10 milliseconds (ms) it takes to propagate over several centimeters at a speed on the order of 1 m/s [4]. It has demonstrated its reproducibility and clinical interest for the characterization of a mass in superficial organs, such as the breast, as well as in deep organs, such as the liver [5–8].

As of today, no health agency has released an opinion about the principle of using SWE in obstetrics. This technique might nonetheless be useful in perinatal health. Numerous published articles have already studied tissues, such as the cervix, that are accessible to methods of elastography necessitating the direct compression of an organ by an ultrasound probe [9]. On the other hand, in the absence of direct contact with the fetus, theoretically no method except SWE can enable *in utero* assessment of tissue elasticity [10–12].

Regardless of its clinical relevance, and like any new technologies used where developing biological tissue may be at risk, it is necessary to demonstrate its safety before allowing its utilization in routine obstetric practice. Current knowledge about ultrasound waves has led to identify two types of potential adverse effects on biological tissues: thermal and mechanical [13]. With that being noted, in the imaging conditions used thus far in humans, no ultrasound-related adverse effect on the fetus have been shown either by epidemiologic studies or by extrapolation from experimental studies *in utero* or in animals [14].

To date, it is relevant to consider the health risks associated with SWE with the potential widening of its use in obstetrics and fetal ultrasound, so a health risk assessment must be considered in a timely manner. The health risk assessment process has slowly become the international reference tool for evaluating health risks of chemical, biological, or physical (and thus radiologic) origins. This structured process was developed in the early 1980s by the US National Academy of Sciences, which defined it as a methodical procedure to summarize the scientific knowledge available to assess the health effects resulting from the exposure of a population or individuals to a potentially

dangerous substance, agent, or situation (National Academy of Sciences NAS, 1983) [15].

The health risk assessment has been used relatively sparsely for medical radiology applications. The aim of this review was to identify the effects of SWE in the fetus for evaluation in widespread use.

Material and methods

Information sources

Our review of the literature searched from several databases (PubMed Medline, Google Scholar, Cochrane) using the following key words: "elastography"; "shear wave"; "biological effects of ultrasound"; "fetal ultrasound"; "health risk assessment of elastography"; "pulsed Doppler"; "safety"; and "assessment". We started by identifying all articles in French and English published over the past 25 years (1990–2017) returned by the databases; as well as the gray literature from governmental sites and those of scientific societies, that are:

- reports from the French national authority for health (HAS);
- US Food and Drug Administration (FDA);
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM);
- British Medical Ultrasound Society (BMUS);
- the European Committee for Medical Ultrasound Safety (ECMUS).

Eligibility criteria

The initial screening was based on a reading of the abstracts, in order to consider only those articles describing either the physics of shear waves or the biological effects of ultrasound. The articles selected through this first screening were then read in totality to identify those relevant to our study. Articles were eligible if they presented experimental and observational studies (qualitative and quantitative, prospective and retrospective) associated in any manner with obstetric ultrasound, the basic physical principle of elastography, and the technique of shear wave elastography, as well as the effects of ultrasound on biological tissues and the health risks associated with ultrasound techniques. Literature reviews, opinions, and guidelines from health authorities and scientific societies were also considered.

To enable us to conduct a quantitative health risk assessment (qHRA approach), for each included study we considered the data allowing to specify the mechanism of action of the ultrasound waves (considered the "hazard"), and the biological and toxicological effects (considered to be "critical effects") obtained from *in vivo* experimental and observational studies.

Method of health risk assessment

Our analysis is based on the health risk assessment process described by the National Research Council and seeks to determine both how exposure might cause health effects and what these effects might be. Our literature review led us to conduct a qHRA according to the standard method insofar as the data allowed. It was structured into four steps:

hazard identification, estimate of the dose-effect relation, exposures estimates, and characterization of the risks) [15].

Results

Studies selection

The search using the specific key words identified 52 articles, and a further search of the reference lists of these 52 articles identified 11 supplementary articles for a total of 63. Screening these articles by reading their abstracts enabled us to exclude 29 articles since they were not related to any of the basic physical principle of elastography, nor to the interaction of ultrasound and shear waves with biological tissue or the risks of ultrasound. Four articles that dealt with the physics of constructing ultrasound images were also excluded.

Reading the full text of the remaining 30 articles led us to exclude from the analysis five other articles dealing with software technology of ultrasound. The final analysis for this review is therefore based on 25 articles. Few of them dealt specifically with SWE. The only guidelines related to the use of ultrasound in medicine are those of the FDA (Track 1 and Track 3) and they do not mention elastography [16].

Basic knowledge about potential biological effects of ultrasound

We must first remember that the ultrasonic wave front is, like all ultrasonic waves, characterized by its center frequency (f in MHz) and by its wave length $\lambda = c/f$ (with c the speed of ultrasonic propagation in the medium) [9]. The energy transported by this wave is characterized by the value of the acoustic intensity W/S (where W is the power emitted by the source and S the area across which this acoustic flow is received).

When an ultrasonic wave propagates in a soft tissue, two principal phenomena cause its amplitude to decrease: absorption and diffusion. Absorption is the mechanism that transforms acoustic energy into heat. Diffusion results from mechanical and acoustic effects on the heterogeneity of tissue [17]. The determinant factors in the onset of the biological effects of ultrasound — including cavitation and heating — are the mechanical and thermal indices.

Cavitation and the mechanical index

Acoustic cavitation is the appearance of small bubbles of gas in a medium through which an ultrasound beam is propagated. It is assessed by the Mechanical Index (MI). This index is defined as the corrected peak rarefactional pressure Pr_3 , in MPa at the point of maximum acoustic intensity, divided by the square root of the center frequency in MHz: $MI = Pr_3/f^{0.5}$ [18,19].

Radiation pressure and tissue displacement

Ultrasound can affect cell suspensions, macromolecules, and other biological units, even when the temperature elevation is negligible. The radiation pressure represents the increase in the stable pressure (mean over time) produced by the ultrasonic wave. It is also defined as the mean value

of the excess pressure exerted on a section of the medium transversed. In this non-uniform field, and in a fluid medium, the radiation pressure can create pressure gradients and induces the appearance of fluid currents. These may appear below the cavitation threshold [20]. This phenomenon suggests that the radiation force and the propagation of a shear wave could induce tissue displacement of tens to hundreds of micrometers [21]. To date, however, no *in vitro* or *in vivo* study has assessed the effect of this mechanical disruption on biological tissues.

Heating and the thermal index

The thermal effect is due to the absorption of acoustic energy by the medium through which it is traveling by transforming it into heat. This effect is assessed by the thermal index (TI), the ratio of the acoustic power delivered by the probe to the acoustic power theoretically necessary to raise the temperature of the medium by 1°C according to the following equation

$$TI = Wo/Wdeg,$$

where Wo is the mean temporal acoustic energy of the source considered and $Wdeg$ is the acoustic energy necessary to raise the temperature of the medium by 1°C.

Each biological tissue has an absorption coefficient that determines the quantity of heat produced by the ultrasound wave. This value is of course based on an estimate of the mean absorption coefficient of various biological tissues, and the real value may deviate from it. Because the absorption coefficient is much higher for bone (including fetal bone), a thermal index specific for bone has been defined (TI_b), which is distinguished from the thermal index for soft tissue (TIs) [18].

Regardless of the frequency of the ultrasound wave and the composition of the medium, this effect is always present, but at different intensities. During an ultrasound examination, the temperature at the focal point must not rise by more than several degrees Celsius above the normal temperature of 37°C.

Experimental studies of SWE

Study of cavitation

As of now, cavitation remains the principal mechanical effect of ultrasound waves that has been studied experimentally. Nonetheless, this phenomenon has sparse documentation in mammalian fetuses, because of the absence of the air-water interface that is essential for this mechanism [22].

Most studies assessing this mechanical effect have used phantoms or animal tissues. In 1999, Bacon et al. sought to verify the correlation between the prediction of tissue heating, demonstrated during examination, particularly for focused ultrasound, and the exact temperature measured in the tissue [23]. They took these measurements with transducers functioning in the 2–10 MHz frequency range and with beams 1 to 3 mm wide. Their results have been compared with the theoretical results of standard soft tissue models developed by the US National Council on Radio Protection and Measurements (NCRP), the AIUM, and the

National Electrical Manufacturers Association (NEMA). The predictions of the NCRP formula are higher than measurements made (on the order of 15%), although the predictions based on the AIUM/NEMA formula are lower (by around 30%). This first study showed that an objective measurement of the thermal index remains difficult.

Study of heating

Groups seeking to measure temperature increases directly *in utero* during ultrasound have faced a two-fold difficulty: the first is a technical problem about taking these measurements and the second is ethical. The data currently available are described below.

The *in vitro* study by Doody et al. was able to characterize the temperature increase in fetal vertebrae following ultrasound exposure similar to that used in pulsed Doppler examinations [24]. Bone samples were taken during autopsy from fetuses aged 14 to 39 weeks gestation and then implanted in an agar gel. These measurements were taken with a type K thermocouple with a diameter of 50 μm . The ultrasound beam had a 3.5-MHz central frequency and a 2.9-mm diameter. The peak negative pressure was 1 MPa at 80 mm (ie. a mechanical index on the order of 0.4) and an I_{spta} of 530 mW/cm^2 . The temperature increase at 295 s varied from 0.6 °C for the sample at the youngest gestational age to 1.8 °C for the oldest. Around 70% of the temperature rise took place during the first minute. This is one of the rare studies to have quantified the thermal effect of ultrasound exposure of fetal tissues at different stages of gestation.

Sugitani et al. studied the utility of placental elastography in acoustic radiation force imaging (ARFI) mode (a technique using shear waves) *ex vivo* with placentas from 115 pregnancies from three groups of women: with pregnancy-induced hypertension, with fetal growth restriction, and normal pregnancies between 26 and 41 weeks gestation [25]. Moreover, they used 10 placentas from normal pregnancies to assess the possible biological effects induced by this technique. These placentas were visualized with a curvilinear probe (2–4.5 MHz). No histologic modification to the tissue attributable to heating resulting from the acoustic wave used was detected. The results showed that ARFI did not cause damage such as blood coagulation or tissue necrosis. Moreover, the mechanical index did not exceed 1.9. According to Sugitani et al., this technique would be of interest in obstetrics, especially to detect placental diseases, while complying with FDA norms [25]. These researchers concluded that this technique is safe for use in pregnant women.

Observational studies in animals

In 2015, Quarello et al. assessed the characteristics of placental tissue by transabdominal SWE in pregnant baboons [26]. For nine months (03/2013–12/2013) two operators performed ultrasound examinations of placentas during baboon pregnancies. The placenta was initially identified by 2D (B-mode) ultrasound. The elastography mode was then activated, in full compliance with FDA guidelines (maximum TI = 1 and maximum MI = 1.3). All images used the same machine (Aixplorer[®], SuperSonic Imagine, Aix en Provence, France). The results showed that it is possible to use this

technique to study placentas in pregnant baboons and that the method has good intra- and interoperator reproducibility.

In 2015, the same group examined the feasibility and reproducibility of transabdominal SWE in studying the fetal organs of pregnant baboons [27]. The study was performed in the same conditions as the preceding study, in particular in terms of the TI and MI. The animals were selected for routine ultrasound during the second half of the gestation according to criteria defined by the veterinarians. The fetal organs targeted (liver, proximal and distal lungs, white matter, and periventricular grey matter) were first identified with 2D ultrasound. Two operators, blinded to previous results, took three measurements for each organ. The results of this study show the feasibility and reproducibility of SWE for the evaluation of the organs of non-human primate fetuses.

In 2016, in another study, Quarello et al. focused on the feasibility and reproducibility of transabdominal SWE of fetal lungs in pregnant baboons [28]. The study was performed in the same conditions as the previous one [27,28]. Two operators prospectively performed ultrasound examinations of fetal lung in pregnant baboons. Evaluation of fetal lungs was first performed in B mode. The SWE mode was then activated in full compliance with FDA guidelines. Three elasticity measurements were performed by each operator for each lung. The results showed that transabdominal SWE of fetal lungs in pregnant baboons is feasible and intra- and inter-operator reproducibility was acceptable only when the mean of three measurements was used. In both studies, the births took place without incident, and by the seventh month of follow-up, no incidents or clinical anomalies had been observed.

Observational studies in pregnant women

In 2007, Sheiner et al. compared the TI and MI of 2D and Doppler ultrasound displayed on screen during examinations between 21 and 40 weeks of gestation of pregnant women consulting for fetal growth concerns during that period [29]. The ultrasonographers conducted the examinations and collected the data prospectively without knowing what data were being studied. Sixty three examinations were assessed. The mean gestational age was 31.6 ± 5.1 (SD) weeks. The mean total duration of each examination was 17.6 ± 8.6 (SD) minutes, including 0.9 ± 0.8 (SD) minutes for Doppler examination. The TI was significantly higher in the pulsed Doppler studies (mean, 1.5 ± 0.5 [SD]; range: 0.9–2.8) compared with the 2D ultrasound (mean, 0.3 ± 0.1 [SD]; range: 0.1–0.7); ($P < 0.01$).

In 2015, Kiliç et al. evaluated the utility of SWE for assessing the placenta in preeclampsia [30]. These authors used the Aixplorer[®] (SuperSonic Imagine, Aix en Provence, France) ultrasound equipment in Doppler and elastography modes. The study included 50 pregnant women in their second or third trimester, 23 with preeclampsia and 27 healthy control women. Each woman underwent ultrasound in two separate phases: Doppler ultrasound (3.5 MHz) and then SWE (1–6 MHz). Using Doppler ultrasound, the TI was 1.6 for 15 min and the MI did not exceed the FDA limits. The rigidity of the placenta was significantly higher in women with

preeclampsia. This study confirmed the potential of SWE for the assessment of the placenta.

More recently, Diguisto et al. described a 35-year-old woman in her second uneventful pregnancy until the 32nd week of gestation for whom morphologic examination revealed a round mass of the posterior part of the right choroid plexus but with MRI data not sufficient to differentiate papilloma from carcinoma [10]. SWE was performed at 38 weeks gestation with Aixplorer® by a trained obstetrician-sonographer. A transthalamic plane was obtained with a 1–5 MHz abdominal probe. The elastography mode was activated less than 5 seconds with a MI < 1.1. The results showed that SWE on fetal brain is feasible, and authors warn about the importance of security precautions such as short examination.

Epidemiologic studies

The only epidemiologic studies available have investigated ultrasound used for morphologic or Doppler imaging. No study has specifically looked at the effects of elastography of any mode.

The review of literature by Salvesen et al. identified the epidemiologic studies of human exposure to diagnostic ultrasound during pregnancy [14]. These studies concentrated on the potential associations between *in utero* ultrasound exposure and malignant neoplasms in childhood, abnormal neurological development including dyslexia and language delay, and low birth weight. No association was found between *in utero* exposure to ultrasound and the first two of these effects. There are, nonetheless, some questions about low birth weight after frequent exposure to Doppler ultrasound. No definitive conclusions can be drawn from them, however, as growth-restricted fetuses require more ultrasound and Doppler examinations for monitoring.

To date, only one protocol has been recently reported with the main objective to evaluate the feasibility of 2D SWE using ARFI technology in human fetal lungs between 24 and 34 weeks gestation. Exploration with SWE will concern only lung and liver with duration of less than 10 min in respect of biophysical safety indexes of B-mode imaging (i.e.,: TI \leq 0.7 and MI < 1.9 [11]).

Discussion

Ultrasound has demonstrated potential in the detection of fetal diseases as well as the surveillance of fetal and maternal health. The two biological effects that have been studied for ultrasound are mechanical (cavitation) and thermal (heating) [23,24,29]. Until now, no epidemiologic study has been able to demonstrate a biological effect associated with ultrasound exposure during pregnancy [14]. For ethical reasons (for example, difficulty of ethically setting up a prospective randomized trial), these studies are rare. The routine performance of this obstetric examination as part of standard prenatal care has made it impossible to establish an unexposed control group. Nonetheless, no epidemiologic study of populations that have or have not undergone diagnostic ultrasound during pregnancy has shown any evidence that it has a significant effect on the rate of either fetal malformations or pregnancy losses.

Most of the experimental studies were performed using an ultrasound power 10 times higher than that used in ultrasound obstetric examinations in humans. This difference in exposure may explain the absence of any observed harmful effects thus far. Most of the studies assessing the biological effects of ultrasound have been performed with 2D ultrasound and pulsed Doppler. The only study describing any effect of SWE on tissue is that by Sugitani et al. [25]. However, this study was performed *ex vivo* so that it is uncertain that its conclusions apply *in vivo*.

No clinical effects were observed on the baboons in the studies by Quarello et al. [26–28]. The shear wave insonification concerned only the fetus and complied strictly with the FDA mechanical and thermal indices [26–28].

Because of the absence of studies assessing the health risks of SWE in pregnant women, this technique is not offered in obstetrics, which explains the lack of publications about its clinical interest for the fetus. Beyond studies concerning the cervix, the only study concerning the contents of the uterus is that of Kiliç et al., which examined only the placenta in pre-eclampsia [30]. Although the power levels used in this study exceed those of the FDA (720 mW/cm² vs 94 mW/cm²), the authors reported no harmful effect on the newborns [30]. However, a warning about the radiation force has been recently addressed following this study [12]. The same team highlight the fact that thermal and mechanical indexes may not be a sufficient approach of what could be expected to evaluate the actual risk of SWE [10]. Thus they performed their examination of fetal brain considering a five second insonation and a MI value of 1.1 as low as reasonably achievable parameters to reduce the risk due to SWE.

The only ongoing published protocol is not designed to evaluate the safety of SWE in human fetus [11]. As of now, although some laboratory results associated with ultrasound are available, they still do not allow the quantification of the real fetal exposure to the ultrasound used diagnostically (including SWE). It thus remains impossible to perform a complete quantitative health risk assessment according to the method proposed by the National Research Council [15].

However, the collection of all these elements looks reassuring. The potential risks, which differentiates this new technique from others, remains:

- the effect of the tissue/cell displacement provoked by the shear wave itself; an effect that remains unassessed to date;
- the fact that biological effects of SWE may not be deduced only by extrapolating from the MI and TI which are time-averaged indices, and therefore do not capture orders of magnitude of higher, but short, mechanical energy peaks concentrated within a few microseconds such as the focused ultrasonic compression wave used to create the shear waves. The possible harmful effects of such peaks on particularly sensitive organs or structures have not, to date, been observed or excluded [31].

In conclusion, SWE is a recent ultrasound modality offering the possibility of a quantitative assessment of tissue elasticity. It may have numerous applications in obstetric and fetal imaging, but only on the condition that its tissular, mechanical, and biological effects, particularly on the developing human fetus, are no greater than those of the other ultrasound modalities commonly used. The absence

of harmful effects by SWE during studies conducted on an animal model (baboons), and our knowledge of the effects on tissue associated with other ultrasound techniques (in particular, pulsed Doppler), would allow us to state that its thermal effects and the risk of cavitation, within the regulatory energy limits, do not differ from those techniques. Keeping in mind that very little is known about the radiation force effects, and that tissue displacement, unique to the SWE, remains to be quantified *in vitro* before any widespread use in pregnant women. Further experimental observations would be necessary to assess the harmfulness, or not, of these particular potential effects.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Fink M. Elastography: a new modality of ultrasound imaging. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:485.
- [2] Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13:111–34.
- [3] Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:1419–35.
- [4] Gennisson JL, Defieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:487–95.
- [5] Cosgrove DO, Berg WA, Doré CJ, Skyba DM, Henry JP, Gay J, et al. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur Radiol* 2012;22:1023–32.
- [6] Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C, et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Res* 2010;12:R104.
- [7] Lee SH, Chang JM, Kim WH, Bae MS, Seo M, Koo HR, et al. Added value of shear-wave elastography for evaluation of breast masses detected with screening US imaging. *Radiology* 2014;273:61–9.
- [8] Guibal A, Renosi G, Rode A, Scoazec JY, Guillaud O, Chardon L, et al. Shear wave elastography: an accurate technique to stage liver fibrosis in chronic liver diseases. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:91–9.
- [9] Fruscalzo A, Mazza E, Feltovich H, Schmitz R. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. *J Med Ultrason* 2016;43:493–504.
- [10] Diguisto C, Simon EG, Callé S, Ternifi R, Remeniéras JP, Hervé P, et al. Ultrasonic elastography exploration of the fetal brain: a case of atypical choroid plexus papilloma. *J Obstet Gynaecol* 2017;37:525–7.
- [11] Mottet N, Aubry S, Vidal C, Boiteux G, Metz JP, Riethmuller D, et al. Feasibility of 2-D ultrasound shear wave elastography of fetal lungs in case of threatened preterm labor: a study protocol. *BMJ* 2016;6:e018130.
- [12] Simon EG, Callé S. Safety of elastography applied to the placenta: be careful with ultrasound radiation force. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:1509.
- [13] Abramowicz JS. Ultrasound in obstetrics and gynecology: is this hot technology too hot? *J Ultrasound Med* 2002;21:1327–33.
- [14] Salvesen KA, Eik-Nes SH. Is ultrasound unsound? A review of epidemiological studies of human exposure to ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:293–8.
- [15] National Research Council (US) Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health. Risk assessment in the federal government: managing the process. Washington (DC): National Academies Press (US); 1983.
- [16] Barnett SB, Haar GR Ter, Ziskin MC, Rott HD, Duck FA, Maeda K. International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:355–66.
- [17] O'Brien WD. Ultrasound bioeffect issues related to obstetric sonography and related issues of the output display standard. In: *Sonography in Obstetrics & Gynecology: Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill Medical; 1996.
- [18] Nyborg WL. Biological effects of ultrasound: development of safety guidelines. Part II: general review. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:301–33.
- [19] AIUM (American Institute of Ultrasound in Medicine). Section 7—Discussion of the mechanical index and other exposure parameters. *J Ultrasound Med* 2000;19:143–68.
- [20] Hershkovitz R, Sheiner E, Mazor M. Ultrasound in obstetrics: a review of safety. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:15–8.
- [21] Bercoff J. L'imagerie échographique ultrarapide et son application à l'étude de la viscoélasticité du corps humain. ESPCI ParisTECH; 2004 [PhD Thesis], Available at <https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00001041>.
- [22] Church CC, Miller MW. Quantification of risk from fetal exposure to diagnostic ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol* 2007;93:331–53.
- [23] Bacon DR, Shaw A. Experimental validation of predicted temperature rises in tissue-mimicking materials. *Phys Med Biol* 1993;38:1647–59.
- [24] Doody C, Porter H, Duck FA, Humphrey VF. In vitro heating of human fetal vertebra by pulsed diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:1289–94.
- [25] Sugitani M, Fujita Y, Yumoto Y, Fukushima K, Takeuchi T, Shimokawa M, et al. A new method for measurement of placental elasticity: acoustic radiation force impulse imaging. *Placenta* 2013;34:1009–13.
- [26] Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. Shear wave elastography of the placenta in pregnant baboon. *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43:200–4.
- [27] Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. Feasibility and reproducibility of ShearWave (TM) elastography of fetal baboon organs. *Prenat Diagn* 2015;35:1112–6.
- [28] Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. ShearWave elastography of fetal lungs in pregnant baboons. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:605–10.
- [29] Sheiner E, Shoham-Vardi I, Pombar X, Hussey MJ, Strassner HT, Abramowicz JS. An increased thermal index can be achieved when performing Doppler studies in obstetric sonography. *J Ultrasound Med* 2007;26:71–6.
- [30] Kiliç F, Kayadibi Y, Yüksel MA, Adaletli İ, Ustabaşoğlu FE, Öncül M, et al. Shear wave elastography of placenta: in vivo quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:202–7.
- [31] Massó P, Rus G, Molina FS. Safety of elastography in fetal medicine: preliminary study on hypoacusis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:660–1.

II.3 Discussion Chapitre 2

Les deux effets les mieux connus des ultrasons sur les tissus humains traversés sont des effets thermiques et mécaniques.

L'effet thermique est dû à l'absorption de l'énergie acoustique par le milieu qu'elle traverse en la transformant en un échauffement. Cet effet est évalué par l'Index Thermique (IT), rapport de la puissance acoustique délivrée par la sonde sur la puissance acoustique théoriquement nécessaire pour provoquer une augmentation de 1°C de la température du milieu $IT = W_o / W_{deg}$ (W_o = moyenne temporelle d'énergie acoustique de la source considérée et W_{deg} = énergie acoustique nécessaire à l'élévation de la température du milieu de 1°C). Chaque tissu biologique a un coefficient d'absorption qui détermine la quantité de la chaleur produite par l'onde ultrasonore. Bien évidemment, cette valeur est fondée sur une estimation du coefficient d'absorption moyen des tissus biologiques, et la réalité peut s'en écarter. Le coefficient d'absorption étant beaucoup plus élevé sur l'os (y compris chez le fœtus), un Indice Thermique spécifique de l'Os a été défini (TiB), que l'on distingue donc de l'Indice Thermique des tissus mous (TiS) (23). L'effet thermique se traduit par une augmentation de température due à la transformation de l'énergie acoustique des ultrasons en énergie thermique. L'effet mécanique des ultrasons consiste en une cavitation acoustique, avec possibilité de formation de bulles par succession de pressions positives et négatives. En échographie obstétricale, les effets mécaniques des ultrasons sur l'embryon ou le fœtus sont peu probables, parce que l'intestin et les poumons ne contiennent pas d'air *in utero*.

Les effets biologiques des ultrasons en échographie sont d'autant plus importants que le faisceau d'ultrasons est focalisé, que la puissance de sortie de l'échographe est élevée et/ou que le temps d'exposition augmente. Le premier principe pratiqué par les cliniciens est le principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable - Aussi Bas Que Résonnablement Possible). Cette considération est importante dans tous les examens fœtaux, et le temps de localisation doit être le plus petit possible afin de réduire l'exposition du fœtus en développement aux ultrasons. Ainsi, la durée nécessaire à un examen diagnostique doit être aussi courte que possible. Actuellement, comme il est impossible de suivre directement la température des tissus exposés aux ultrasons et les éventuels effets mécaniques sur les tissus, en particulier sur les

tissus fœtaux, les dispositifs utilisés en échographie affichent des indicateurs de risque nommés index thermique (IT) et index mécanique (IM).

L'index thermique (IT), le plus important en échographie foetale, est une « estimation de l'élévation maximale de température qui pourrait survenir dans un tissu chauffé par des ultrasons au cours de l'examen » (46). Dans le cadre de procédure de validation pour l'utilisation des ondes ultrasonores, les échographes actuellement utilisés suivent obligatoirement les recommandations de la Food and Drug Administration (FDA). Ainsi, il est ainsi établi des limitations ne permettant pas aux dispositifs commercialisés de délivrer une puissance telle que le spatial peak temporal average intensity (ISPTA*) dépasse 720 mW.cm^{-2} (le fœtus est limité à 94 mW.cm^{-2} sauf pour le Doppler pulsé au cours de l'exploration cardiaque la limite est fixée à 20 mW.cm^{-2} et pour l'application ophtalmique est de 17 mW.cm^{-2}) et que l'IM ne dépasse 1,9 (IM).

Tableau 2. Normes actuelles de l'Index Mécanique et l'Index Thermique (Trac 1) Food and Drug Administration

APPLICATION	IM (index Mécanique)	IT(index Thermique)	Ispta mW.cm^{-2}
Vasculaire	1.9	1	720
Cardiaque	1.9	1	430
Obstétrique (fœtus)	1.9	1	94
Ophtalmique	0,23	1	17

* (ISPTA): intensity spatial-peak temporal-average : intensité du pulse, décrit l'intensité acoustique par unité de surface et par unité de temps, et peut donc être mise en rapport avec les effets thermiques. Elle se rapporte donc à toute la surface du faisceau d'ultrasons et à la période et s'exprime donc en W.cm^{-2} (47).

Le concept d'assurer la sécurité des ultrasons par l'affichage à l'écran des indices liés à la probabilité d'induire des effets biologiques par des mécanismes physiques connus est maintenant bien accepté par la communauté médicale et scientifique.

En revanche, depuis une vingtaine d'année et la mise en place de ces indices, de nouvelles modalités d'imagerie échographiques ont émergé, avec en particulier l'utilisation de l'imagerie de palpation par force de radiation ultrasonore. A ce jour, il convient de se demander si ces indices sont encore adaptés à ces nouvelles modalités d'examens et notamment à l'élastographie par onde de cisaillement ? Selon Bigelow et al (48) un nouvel indicateur de risque des mécanismes thermiques devrait être développé, distinct des formulations IT traditionnelles, pour les nouvelles modalités d'imagerie telles que l'imagerie par impulsions de force de radiation acoustique, qui ont des séquences pulsantes plus complexes que l'imagerie traditionnelle.

La méthode EQRS utilisée dans notre première partie de la thèse nous a permis d'identifier 'un éventuel danger', mais le calcul d'un indicateur de risque n'a pu être réalisé par manque de données précises sur les niveaux d'exposition au danger identifié. L'objectif de cette thèse est de contourner ces limites d'évaluation et de proposer des solutions en se basant sur des études expérimentales et non pas sur les indices thermique et mécanique. Depuis la publication de notre première étude, quelques articles ont été publiés en lien d'une part avec un questionnement la communauté scientifique sur l'innocuité de l'élastographie par ondes de cisaillement et d'autre part sur les modalités d'utilisation de cette technique chez la femme enceinte (49) chez le fœtus (50).

III. Chapitre 3 – Etude ELASTORISK I - Partie 2 :

ETUDES EXPERIMENTALES

PAR CAMERA INFRAROUGE DE L'ECHAUFFEMENT

LIE AUX TECHNIQUES ECHOGRAPHIQUES

Article 2 – Impact Factor = 2,63

Maha Issaoui, Xavier Balandraud, Michel Grédiac, Benoit Blaysat, Lemlih Ouchchane, Amelie Delabaere, Marie-Pierre Sauvant-Rochat, et Didier Lemery. Temperature rise caused by Shear Wave Elastography, Pulse-Doppler and B-mode in biological tissue: an infrared thermographic approach. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2019 ; UMB-D-19-00164 (sous presse - accepté pour publication le 11 octobre 2019).

III.1 Avant-propos

L'imagerie de l'élasticité des tissus par les ultrasons est un champ d'investigation en pleine extension. Le champ d'application de cette technique est large et a prouvé son utilité dans plusieurs domaines, mais il n'inclut pas le domaine obstétrical. Deux effets biologiques des ultrasons ont été identifiés : un effet mécanique et un effet thermique.

Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe M3G/Mécanique Expérimentale de l'UMR 6602 UCA/CNRS/SIGMA CLERMONT/INSTITUT PASCAL, nous avons initié l'Etude **ELASTORISK-I**.

Cette étude a pour but d'évaluer l'effet thermique de l'élastographie par ondes de cisaillement (mode élastographie Shear Wave) et de comparer l'échauffement induit à ceux de deux autres

modalités d'échographie (mode B, mode Doppler pulsé) déjà autorisée chez la femme enceinte depuis 40 ans.

L'Etude ElastoRisk I a été mise en place après une étude préliminaire réalisée sur un tissu de porc, afin de paramétrer la caméra thermique et de vérifier l'émissivité du tissu. Ces tests préliminaires, consistant à mesurer les variations de températures (par thermographie infrarouge) causées par la conduction de la chaleur dans un tissu animal, ont permis de mieux appréhender les phénomènes d'échanges de chaleur (conduction, convection...) qui interviennent lors des phases d'auto-échauffement associé aux techniques échographiques (Figure 12). Des précautions méthodologiques strictes ont été respectées. La moitié de la surface a été peinte en noire (émissivité 1) et l'autre moitié est restée à l'état naturel pour une comparaison ultérieure. Après avoir vérifié la stabilité du tissu de porc, la caméra thermique a été placée à une distance de 79 cm de la surface observée, et à une hauteur de 118 cm par rapport au sol. Le dispositif a été entouré avec des draps noirs (éviter toutes réflexions de l'environnement) et avec un « tunnel » en carton (même condition pour la future étude).

Les résultats montrent que l'émissivité du tissu animal est très proche de 1, sans différence entre la partie peinte et la partie non peinte. La Figure 13 montre que l'échauffement de part et d'autre du tissu de porc est identique. L'émissivité de tissu biologique de l'animal est de l'ordre de 0.95.

L'Etude ElastoRisk I a permis de démontrer l'intérêt et la pertinence de la thermographie infrarouge, qui est une technique non invasive de mesure de la température de surface en champ complet, pour caractériser l'échauffement hétérogène causé par les trois modalités d'échographie (SWE, Doppler-pulsé et mode B) dans un tissu biologique porcin. Les expériences ont été réalisées avec l'échographie de Supersonic Imagine Aixplorer®. Pour les trois modes, les ultrasons ont été appliqués en continu pendant 360 secondes tandis que la température était enregistrée à la surface de l'échantillon avec une caméra infrarouge Cedip Jade III-MWIR (Flir, Torcy, France). Les résultats montrent clairement l'échauffement "à distance" lié à l'onde ultrasonore et la diffusion de la chaleur dans le matériau. La variation de température en mode élastographie Shear wave est plus élevée par rapport aux deux autres modalités testées. L'étude ouvre des perspectives pour des études d'innocuité de la SWE, en complément des approches classiques telles que celles utilisant des thermocouples

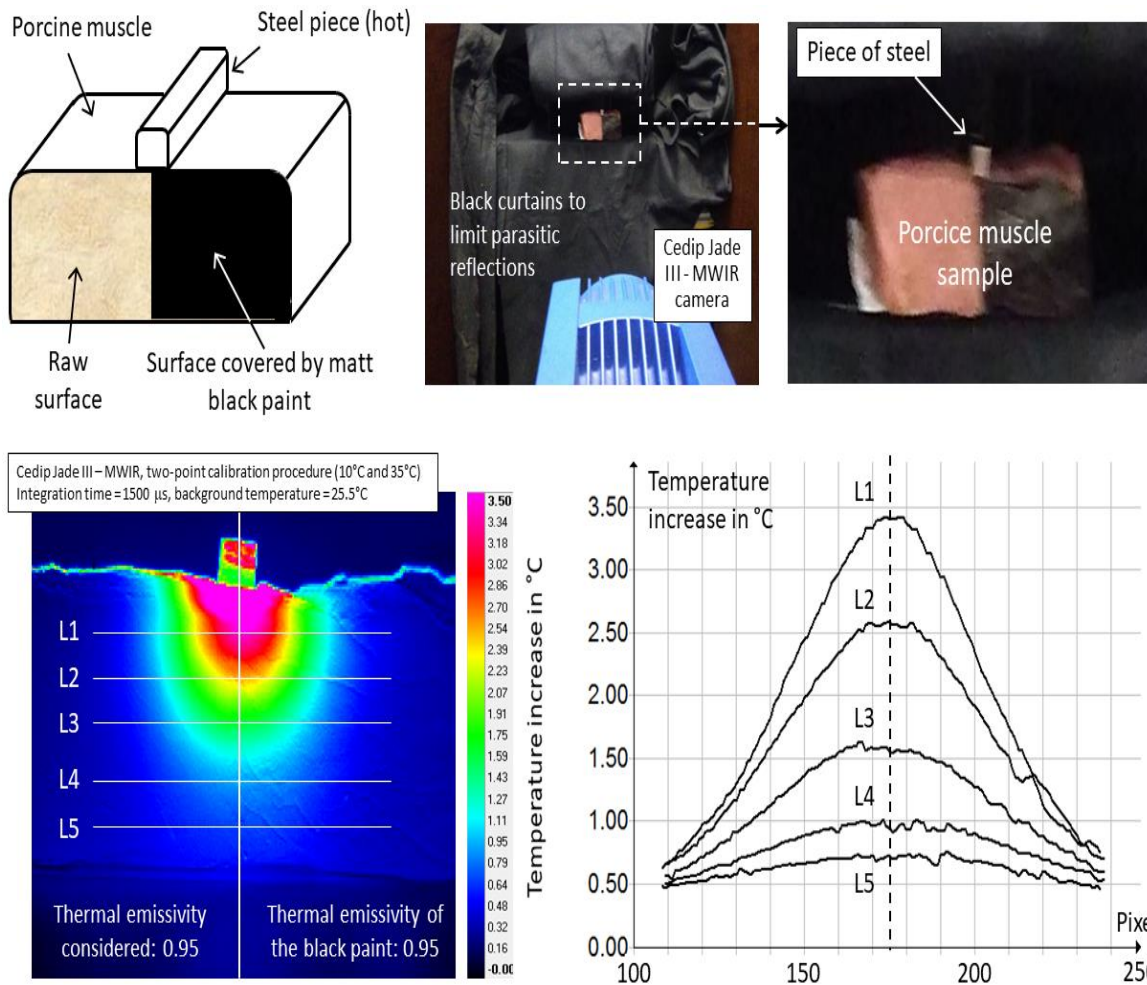


Figure 13. Cartographie thermique de tissu biologique de porc suite à un échauffement

Commentaire : le tissu biologique a une émissivité proche de 1, il n'y a pas de différence variation thermique entre la partie gauche (noir) et la partie droite (nature).



● *Original Contribution*

TEMPERATURE RISE CAUSED BY SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY, PULSE DOPPLER AND B-MODE IN BIOLOGICAL TISSUE: AN INFRARED THERMOGRAPHIC APPROACH

MAHA ISSAOUI,* XAVIER BALANDRAUD,* MICHEL GRÉDIAC,* BENOIT BLAYSAT,* LEMLIH OUCHCHANE,^{†,‡} AMELIE DELABAERE,^{†,§} MARIE-PIERRE SAUVANT-ROCHAT,*[¶] and DIDIER LEMERY^{†,§}

* Université Clermont Auvergne, CNRS, SIGMA Clermont, Institut Pascal, Clermont-Ferrand, France; [†] Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, CNRS, SIGMA Clermont, Institut Pascal, Clermont-Ferrand, France; [‡] Département de Santé Publique, Unité de Biostatistique et Informatique Médicale, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; [§] Pôle Femme et Enfant, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France; and [¶] Département de Santé Publique et Environnement, Université Clermont-Auvergne, UFR Pharmacie, Clermont-Ferrand, France

(Received 15 March 2019; revised 5 October 2019; in final form 11 October 2019)

Abstract—The aim of this study was to determine the interest in and relevance of the use of infrared thermography, which is a non-invasive full-field surface temperature measurement technique, to characterize the heterogeneous heating caused by ultrasound in biological tissue. Thermal effects of shear wave elastography, pulse Doppler and B-mode were evidenced in porcine tissue. Experiments were performed using a high-frequency echography Aixplorer system (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France). For all three modes, ultrasound was applied continuously for 360 s while the temperature at the sample surface was recorded with a Cedip Jade III-MWIR infrared camera (Flir, Torey, France). Temperature changes were detected for the three modes. In particular, “heat tunnels” crossing the sample were visualized from the early stages of the experiment. Heat conduction from the transducer was also involved in the global warming of the sample. The study widens the prospects for studies on tolerability, potentially in addition to classic approaches such as those using thermocouples. (E-mail: maha.issaoui@etu.uca.fr) © 2019 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology. All rights reserved.

Key Words: Shear wave elastography, Ultrasound, Infrared thermography, Temperature rise, Tolerability.

INTRODUCTION

Shear wave elastography (SWE) exploits acoustic radiation force (ARF) to generate stiffness maps in biological tissue. In practice, a 100- μ s focused compression wave generates radiation force in dissipative biological media, which pushes the tissue for some dozens of micrometers in the target focal zone. When the tissue relaxes, it creates a shear wave propagating perpendicularly to the axis of the ultrasound beam at a speed of about 1 m/s. This shear wave is then visualized by ultrafast ultrasound imaging, capturing the wave front every 10 ms. Shear wave propagation speed is related to the Young’s modulus of the biological tissue, a physical property usually expressed in kilopascals and characterizing material stiffness (Gennisson et al. 2013). The clinical relevance

of SWE has been determined for the detection of masses in superficial organs such as breast cancer (Cosgrove et al. 2012) and for the diagnosis of pathologies in deep organs, such as a cirrhotic liver (Guibal et al. 2016).

With the increasing number of publications on elastography, the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology took the initiative to create guidelines in August 2011. The first consensus meeting was held in March 2013 and led to the development of guidelines for basic science in elastography (Shiina et al. 2015) and for the use of this technique for the breast (Barr et al. 2015) and liver (Ferraioli et al. 2015), without distinguishing between the different elastography modes.

Elastography has recently been applied to gynecology (Thomas et al. 2007; Ami et al. 2009) and obstetrics (Kiliç et al. 2015; Alan et al. 2016; Quarello et al. 2016). Many published articles already deal with tissues that are accessible to methods necessitating the direct compression of the organ with the ultrasound probe, such as

Address correspondence to: Maha Issaoui, Université Clermont Auvergne, CNRS, SIGMA Clermont, Institut Pascal, F-63000 Clermont-Ferrand, France. E-mail: maha.issaoui@etu.uca.fr

the cervix (Molina et al. 2012; Khalil et al. 2013; Hernandez-Andrade et al. 2014; Fruscalzo et al. 2016; O'Hara et al. 2018). As SWE enables imaging without direct contact between the transducer and the observed tissue, it appears to be the ideal candidate for fetal tissue elastography examinations (Diguisto et al. 2017; Mottet et al. 2017). However, to date there have been no guidelines on the use of SWE in obstetrics. Regardless of its clinical relevance, it is necessary to determine its tolerability before allowing its utilization in routine practice for fetuses.

Diagnostic ultrasound can lead to two main types of potential effects on biological tissues, namely, thermal and mechanical effects (Shankar and Pagel 2011). The thermal effect was, for instance, studied by Palmeri and Nightingale (2004) using thermocouples placed inside the tissue. It is important to note that the period of organogenesis is considered as particularly sensitive to thermal stress (Fowlkes 2008). Investigations on laboratory animals have documented that an elevation in temperature can damage biological tissues (Schneider-Kolsky et al. 2009; Pellicer et al. 2011). Thermally induced teratogenesis has been reported in many animal studies (Germain et al. 1985). The issue of temperature rise caused by ultrasound, and SWE in particular, is thus critical.

In the work described here, we focused on observation of the thermal effect in biological tissue generated by three ultrasonic modes: SWE, pulsed Doppler (PD) and B-mode. An infrared (IR) thermographic camera was used for this purpose. This device provides full-field temperature measurements at the surface of the object under investigation. In the last few decades, IR thermography has become widespread in the mechanics of materials community, leading to important insights into the thermal response of materials subjected to mechanical excitation (Chrysochoos et al. 2010). In particular, it is possible to experimentally evidence thermo-mechanical couplings, that is, temperature variations caused by changes in the mechanical state of the material. Various mechanical phenomena in various materials are related to calorific responses, for example, elasticity, plasticity, viscosity, fatigue damage, elastoplastic transition, cracking, vibrations, friction, strain- or stress-induced phase transitions. IR thermography is now recognized as a relevant experimental means of studying the thermomechanics of materials. However, to the best of our knowledge, thermographic approaches have not before been applied to the calorific response of biological tissues subjected to ultrasonic excitation.

The aim of the present study was to determine the interest and relevance of the use of IR thermography to characterize the heterogeneous heating caused by ultrasound in biological tissue. Two modalities that are already authorized for pregnant women (PD and

B-mode) were compared with the SWE mode, with potential perspectives for the study of the tolerability of the latter in obstetrics (Issaoui et al. 2018).

METHODS

Experimental setup

The echography system used for the experiments was a high-frequency Aixplorer (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France). It features three imaging modes: B-mode, PD and SWE. The chosen transducer, typically used in obstetrics, was a curved SC6-1 probe (Supersonic Imagine) featuring 192 piezoelectric elements and a bandwidth of 1–6 MHz. Temperature measurements were carried out using a Cedip Jade III-MWIR camera (Flir, Torcy, France). This IR camera features a wavelength range of 3.5–5 μm , a sensor size of 320×240 pixels and a noise equivalent temperature difference (NETD) equal to 0.02°C. This latter quantity corresponds to the temperature measurement resolution, that is, the change in quantity being measured that causes a change in the corresponding indication of greater than one standard deviation of the measurement noise (Chrysochoos and Surrel 2012). The lower the measurement resolution, the lower is the noise and, thus, the better is the measurement.

Measurements were performed on homogeneous pieces of porcine muscle (slaughterhouse: Hassenforder et fils S.A.S., Vichy, France; Identification No.: 11 P18025; FR-03-094-001 CE; Order No.: CV18032542) by three operators (M.I., X.B. and D.L.). Several samples with dimensions of $130 \times 70 \times 60 \text{ mm}^3$ were cut by hand. Two configurations were tested in terms of the location of the transducer with respect to the porcine sample (Fig. 1a). The reason for this positioning on the sample was that IR thermography provides temperature maps at the surface of the observed object. In configuration 1, the surface observed by the IR camera is perpendicular to the plane of the transducer, whereas it is parallel to it in configuration 2. The two test configurations were considered as complementary to obtain two perpendicular slices of the 3-D temperature field in the bulk. It is worth noting that air is a bad conductor of heat by natural convection, whereas pig muscle transmits heat relatively well by conduction (thermal diffusivity of $1.14E-7 \text{ m}^2/\text{s}$ (Giering et al. 1995)). Temperature rises during experiments are expected to be overestimated compared with a situation for which the dimensions of the sample are infinite.

A second sample was used as a reference to track thermal fluctuations in the close environment (Fig. 1b). The sample to be subjected to ultrasound (named "sample" hereafter) and the reference sample (named "reference" hereafter) were placed in a homemade

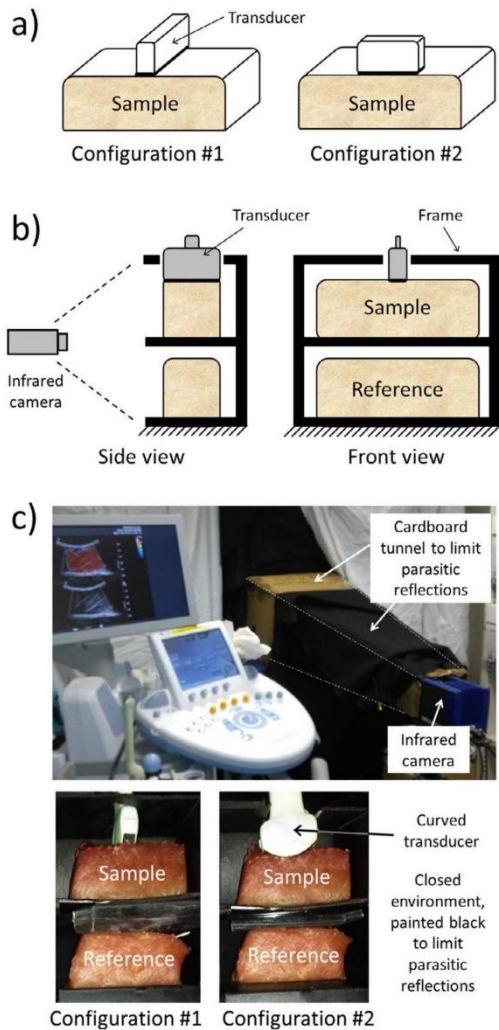


Fig. 1. Experimental setup. (a) Two tested configurations. (b) Schematic views of configuration 1. (c) Photographs of the experiment involving a curved transducer.

plastic frame featuring two shelves. The reference was placed under the sample, in the IR camera's field of view. The bottom part of the transducer was also visible at the top of the thermal images. Note that the reference was placed close enough to the sample so that it could be reasonably assumed that it was submitted to the same environmental fluctuations during testing. However, the reference was physically separate from the sample, so it was not affected by ultrasonic excitation.

In Figure 1c are three photographs of the experiment. The transducer was in contact with the sample using a static system ensuring a constant force. The sample was therefore deformed in addition to the effect of gravity. It is worth noting that performing quantitative measurements with an IR camera is somewhat tricky when temperature changes are small. This is due to the

fact that various phenomena potentially influence the measured temperatures in addition to the desired ones, for instance, potential changes in the ambient airflow or in ambient temperature and, more generally, in the elements inside the testing room (persons, heating system, doors opened, *etc.*). Misleading conclusions could therefore be drawn from measured temperature fields if some precautions are not taken when preparing and performing the tests. First, a cardboard tunnel was placed between the IR camera and the observed surfaces. Second, attention was paid to ensure the steady thermal state of the testing room. To this end, the echography system, IR camera and computers were turned on 3 h before the test session began, and nobody was present in the room during the tests to limit airflow. No operator was required to maintain the transducer/sample contact thanks to the use of a fixed gripping system. Operators left the room just after starting the test, whose end was programmed automatically. Thermal acquisition began 20 s before starting ultrasonic excitation. Synchronization uncertainty was about 0.5 s because of the thermal recording frequency f_R set to 2 Hz, which is acceptable when considering the response time of the thermal phenomena and the test duration.

The three echography modes (B-mode, PD and SWE) were applied for comparison purposes, using a gel for the coupling between sample and transducer. Table 1 provides the ultrasound parameters for each mode. For the three modes, ultrasonic excitation ran continuously for 360 s and then stopped. For each test, the IR camera measurements lasted longer than this, so that temperature variations could be monitored after the ultrasonic activity had stopped. There was a waiting time of 1 h between two consecutive tests, to ensure a thermal steady state when starting the second one. Note that for the B-mode, two focal configurations were also compared (10–25 and 25–40 mm), but preliminary tests revealed that there was no difference in terms of temperature distributions, probably because of the low calorific impact in both cases. Finally, the spatial resolution of the measured temperature maps was 0.53 mm. In the metrological framework of full-field measurement techniques, the spatial resolution can be defined as the period of the sine quantity beyond which the relative loss in amplitude of the quantity returned by the measuring technique is greater than a certain value (Grédiac *et al.* 2017). Basically, the spatial resolution can be seen as the shortest distance between two spatially independent measurements. For raw thermal data provided by an IR camera featuring independent sensors, the spatial resolution is equal to the pixel size projected on the surface under investigation. Each temperature map can thus be seen as a grid of “thermocouples” with a pitch equal to 0.53 mm.

Table 1. Parameters for the three ultrasound modes used

Parameter (OB-GYN GenOB preset)	B-Mode	PD	SWE	Comment
Total depth	70 mm	22 mm	70 mm	
B-Mode focal zone	10–25 mm	22 mm	25–40 mm	
Tissue tuner	1540 m/s	1540 m/s	1540 m/s	Speed of sound used to transmit and receive beamforming
SWE Opt (Res, Std, Pen)	N/A	N/A	Standard	Optimization of elastography resolution and penetration
SWE box geometry	N/A	N/A	Top width: 43.9 mm Bottom width: 63.2 mm Height: 30.8 mm Top depth: 6.7 mm	
MI	1.2	1	1.5	Mechanical index
TIb	0	0	1.6	Thermal index of bone
TIs	0	0	1.4	Thermal index of soft tissue
I_{spta}	<720 mW/cm ²	<720 mW/cm ²	<720 mW/cm ²	Spatial-peak temporal-average intensity

PD = pulse Doppler; SWE = shear wave elastography.

Measurement of temperature change caused by ultrasonic excitation

The temperature measurement was calibrated by X. B. using a SR-800-7 D extended area blackbody (CI-systems) with a two-point procedure (10°C and 35°C) and an integration time of 1500 μs. The thermal emissivity of the biological tissue was considered to be equal to 0.95, with an environment temperature corresponding to the ambient temperature (between 24°C and 26°C through the duration of the test period). The thermal emissivity value was defined after preliminary tests comparing temperature changes with and without covering the raw surface of the biological tissue with matte black paint. Results evidenced the high thermal emissivity of the raw surface of the sample. Two precautions were taken to ensure the correct assessment of the temperature changes caused by ultrasound: (1) the use of specific thermal acquisition conditions to reduce noise, and (2) the subtraction of thermal fluctuations in the environment thanks to the reference.

1. The IR camera acquisition frequency f_A was set to 100 Hz, but each recorded image was the average of 50 successive frames, resulting in a recording frequency f_R of 2 Hz. This setting was chosen based on preliminary tests (not detailed here) that revealed that the temperature change is smooth enough whatever echography mode is chosen. Indeed, no “sudden” temperature increase could be observed. Averaging enables us to improve measurement resolution compared with the base NETD of the IR camera, but without losing information (see, for example, Gonzales and Woods [2006]). In theory, for Gaussian noise, the temporal averaging operation of 50 frames improves the measurement resolution by a factor of $\sqrt{50}$ but this impairs the temporal resolution. When this procedure is used the standard deviation of the resulting noise is equal only to some thousandths of one degree.

2. Figure 2 illustrates the interest in using the reference for the correct assessment of the temperature change caused by ultrasound only. The data correspond here to a test performed in configuration 1 for the B-mode. The black curve represents the temperature change of the reference, and the blue curve represents the temperature at point A on the sample subjected to ultrasound (see schematic in Fig. 2 for the location of point A). By “point,” we mean the surface element on the sample plane corresponding to 1 pixel, whose dimensions are $0.53 \times 0.53 \text{ mm}^2$. Note that the measurement resolution of the reference temperature was improved by spatially averaging over a large rectangular zone (see schematic in Fig. 2). The red curve represents the temperature change at point A caused by ultrasonic waves only, obtained by subtracting the

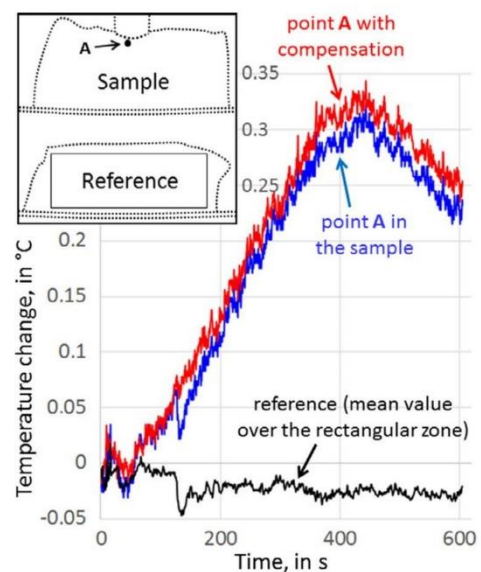


Fig. 2. The benefit of using the reference sample. These data correspond to a test performed in configuration 1 for B-mode.

temperature change of the reference from that of the sample. Even if fluctuations in the environment (*black curve*) were limited to a few hundredths of a degree, it can be seen that the raw data at point A slightly underestimate the data to be considered for the analysis (the *blue curve* is below the *red curve*). It is worth noting that the “strong” perturbation around 120 s was correctly removed by the processing.

RESULTS

For the sake of clarity, physical measurements are commented on in the next subsection and clinical impact is discussed in the subsection after that.

Analysis of some temperature change maps

In [Figure 3](#) are maps of temperature change at $t = 80$ s in configuration 1 for the three echography modes. This specific time was selected to highlight the *remote* heating from the transducer. The following comments can be drawn from this figure:

- For the three modes, a vertical “heat tunnel” is visible under the contact with the transducer (see the *arrows* in the images). This phenomenon cannot be explained by an increase in transducer temperature accompanied by heat conduction inside the sample. Indeed, assuming isotropic thermal conduction in the tissue, a concentric distribution would have been obtained if only heat conduction were involved. Note, however, that a conduction effect can be observed just under the contact with the transducer, especially for the SWE mode (see *green color* in [Fig. 3c](#)). This is a consequence of the self-heating of the piezoelectric elements themselves;
- The vertical tunnels appear to be quite homogeneous in temperature for both B-mode ([Fig. 3a](#)) and PD ([Fig. 3b](#)): see homogeneous *green color* corresponding to a temperature change lying between about 0.04°C and 0.06°C . For SWE, hotter zones are clearly visible at the bottom and some centimeters under the contact with the transducer ([Fig. 3c](#)). This latter observation confirms the *remote* heating from the transducer, which is due to the ultrasonic waves crossing the sample in the plane of the transducer. The hot zone at the bottom can be explained by a reflection of the waves, whereas the hot zone under the contact with the transducer can be explained by an effect of beam focusing. This second hot zone appears to be located about 20 mm under the contact with the transducer in the observation plane, to be compared with the focal zone of 25–40 mm given in [Table 1](#). The difference can be explained by recalling that the transducer is curved. The hot zone is probably also curved

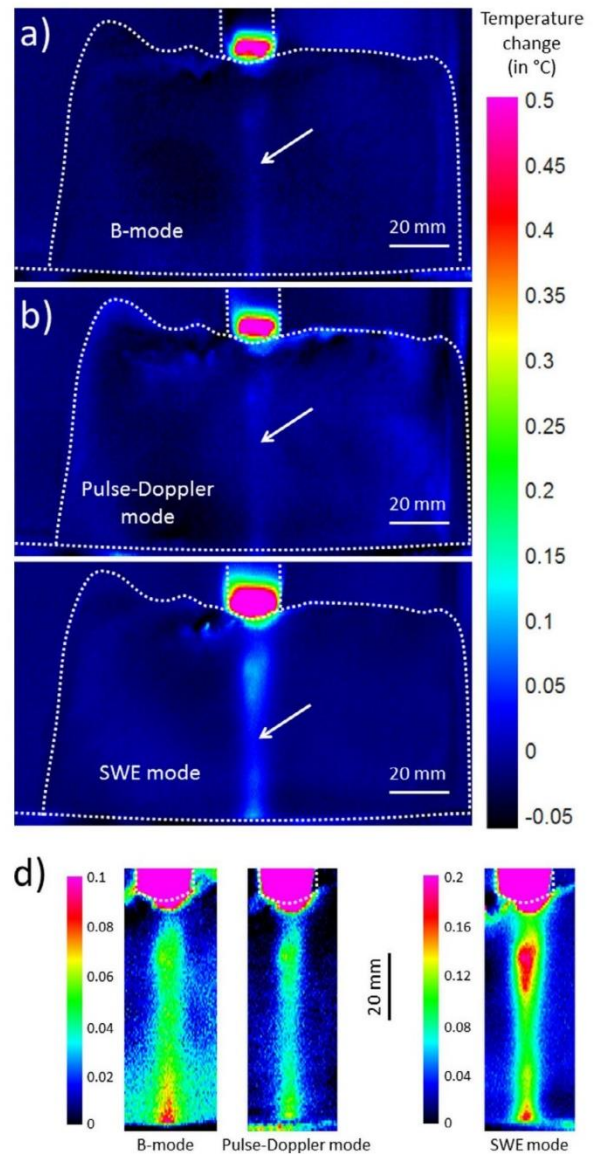


Fig. 3. Maps of temperature change at $t = 80$ s for configuration 1. (a) B-Mode. (b) Pulse Doppler. (c) SWE. The color scale is the same as in [Figure 4a](#) and [b](#) for comparison purposes. (d) Snapshots of the central zone with suitable color scales. SWE = shear wave elastography.

inside the sample, explaining the measurement of 20 mm in the observation plane;

- To have better color dynamics for each mode individually, in [Figure 3d](#) there are some close-up views of the central zone with suitable color scales. With these representations, reflections at the bottom of the sample are also visible for B-mode. Clearly, the caloric effect of SWE in biological tissue is greater than that of both B-mode and PD.

As a general conclusion from Figure 3, the three heat tunnels in the temperature change maps constitute a clear signature of remote heating from the transducer, associated with wave propagation.

In Figure 4 are the thermal maps obtained for configuration 1 at the end of transducer activation, that is, at $t = 360$ s. For B-mode and PD (Fig. 4a, 4b), the color scales are the same as in Figure 3, for comparison purposes. For SWE, the color scale was modified because of the much stronger thermal activity for this mode. As a first comment, the heat tunnels can again be observed, but they appear thicker compared with those obtained at $t = 80$ s (Fig. 3). Moreover, their widths are not homogeneous: they are indeed larger at their ends (close to the transducer and at the bottom). This can be explained by heat conduction inside the tissue: the heat that was created remotely by the waves progressively diffused. As a general comment, temperature distribution is the result of three causes: the heat source produced by wave propagation, heat conduction inside the tissue and the heat exchanged with the sample environment (by convection

with ambient air and by contact with both the frame and the transducer).

In Figure 5 are the temperature change maps for $t = 360$ s for configuration 2 and for the three echography modes. The magnitude of temperature increase is globally greater than that for configuration 1 at the same time (see Fig. 4). The link between the data for the two configurations is discussed in the next subsection. In the measurement plane observed with configuration 2, the highest temperature changes in the sample are located close to the transducer, which can be explained by heat transfer through contact. Heat tunnels similar to those observed for configuration 1 are visible, although they are more difficult to visualize (*dark blue*).

It is worth noting that such features can only be observed and quantified thanks to a full-field thermal measurement technique.

Analysis of the temperature–time variation

Figure 6 illustrates the temperature change as a function of time at two points A and B, for configurations 1 and 2, respectively, for the three echography modes. The locations of these points were chosen because they correspond to the most intense heating zones.

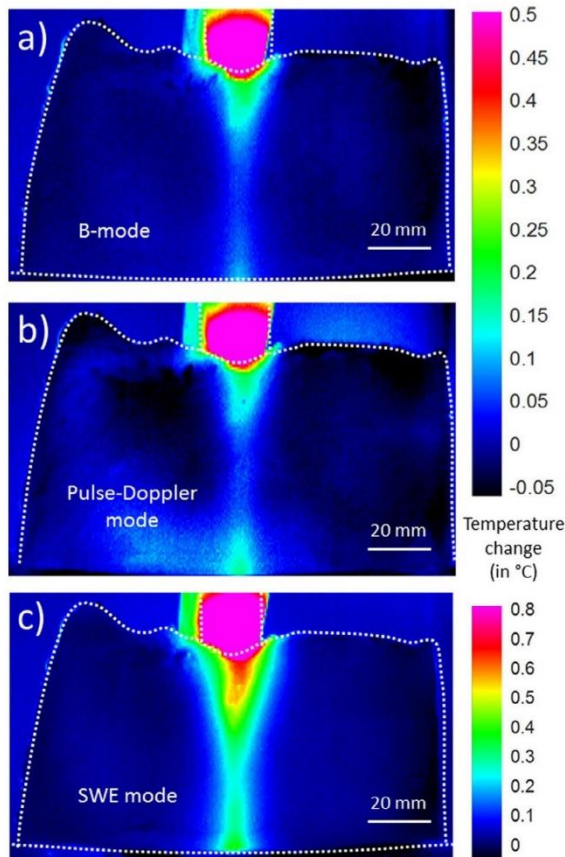


Fig. 4. Maps of temperature change at $t = 360$ s for configuration 1. (a) B-Mode. (b) Pulse Doppler. (c) SWE. SWE = shear wave elastography.

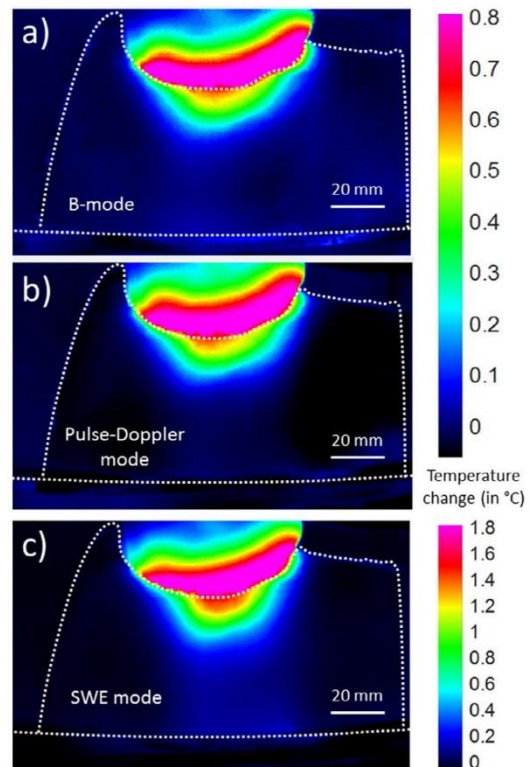


Fig. 5. Maps of temperature change at $t = 360$ s for configuration 2. (a) B-Mode. (b) Pulse Doppler. (c) SWE. SWE = shear wave elastography.

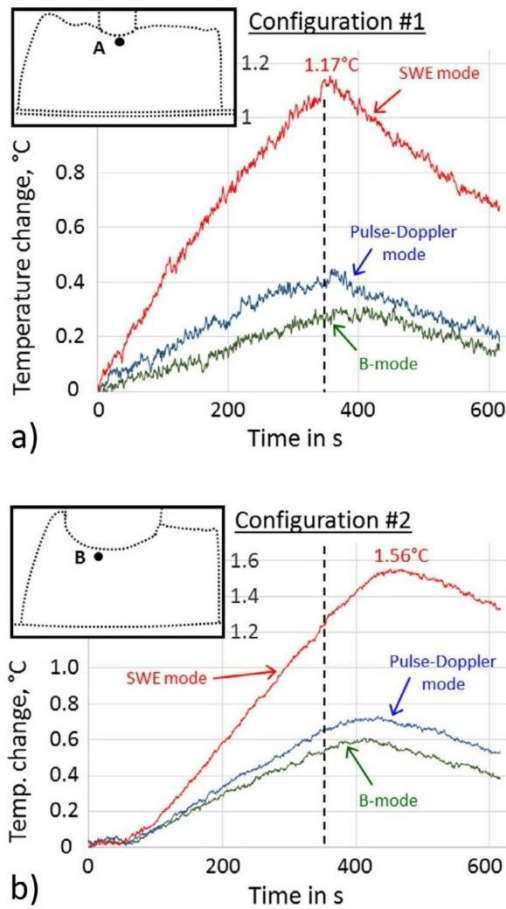


Fig. 6. Temperature change at points A and B for (a) Configuration 1 and (b) Configuration 2, respectively. The vertical dashed lines correspond to the end of transducer activation. SWE = shear wave elastography.

The vertical dashed lines correspond to the end of transducer activation, that is, at $t=360$ s. Several comments can be made with respect to this figure:

- SWE generates greater temperature changes for both configurations. PD causes a larger increase in temperature than B-mode. This result is in agreement with previous studies (*e.g.*, see Miloro *et al.* 2017). The difference in noise level between configurations 1 and 2 might be explained by the small movements of the physical points observed by the IR camera at the specimen surface. Such movements can potentially be caused by oscillations generated by mechanical waves. The noise level would thus depend on the orientation of the surface observed (configurations 1 or 2) with respect to the wave plane;
- For configuration 2, the temperature clearly still increases for several tens of seconds after halting the ultrasonic excitation (Fig. 6b). This phenomenon can

be explained by the fact that heat is still transferred from the “hot” transducer. This confirms that, in addition to remote heating, heat conduction is also involved;

- As indicated under Methods, configurations 1 and 2 were initially considered as complementary, to obtain two perpendicular slices of the tridimensional temperature field in the bulk. This approach appears to be reasonable when comparing Figures 6a and 7. The latter presents the temperature change as a function of time for another point (named C) in configuration 2. This point is at the same location with respect to the transducer as point A in configuration 1 (see the schematic at the top of Fig. 7). At time $t=360$ s for the B-mode, the temperature increase is nearly equal to 0.3°C for both configurations 1 and 2 (compare the green curves in Figs. 6a and 7), thus validating the approach. Similarly, the temperature increase for PD at $t=360$ s is nearly equal to that at 0.4°C for both configurations (compare the blue curves in Figs. 6a and 7);
- A specific remark can be made concerning the SWE mode. At $t=360$ s, the temperature change is nearly equal to 1.17°C for both configurations (compare the red curves in Figs. 6a and 7), but the temperature continues to increase in configuration 2 after $t=360$ s, reaching 1.56°C . This difference between the two curves can be explained by the fact that points A and

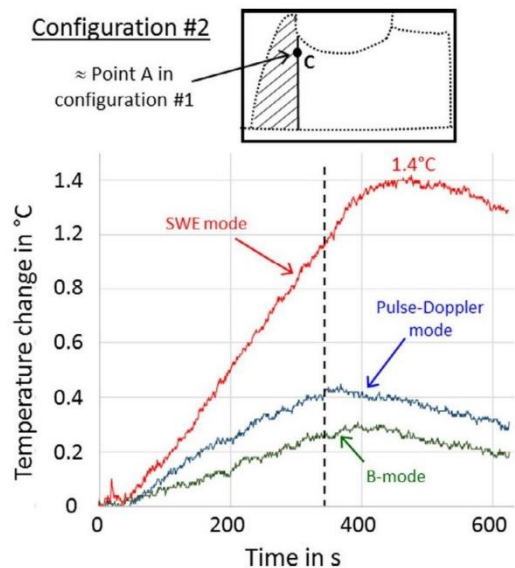


Fig. 7. Temperature change at point C for configuration 2, for comparison purposes with point A in configuration 1 (compare with Fig. 6a). The vertical dashed line corresponds to the end of transducer activation. The hatched area corresponds to the part of the sample that is not present in configuration 1. SWE = shear wave elastography.

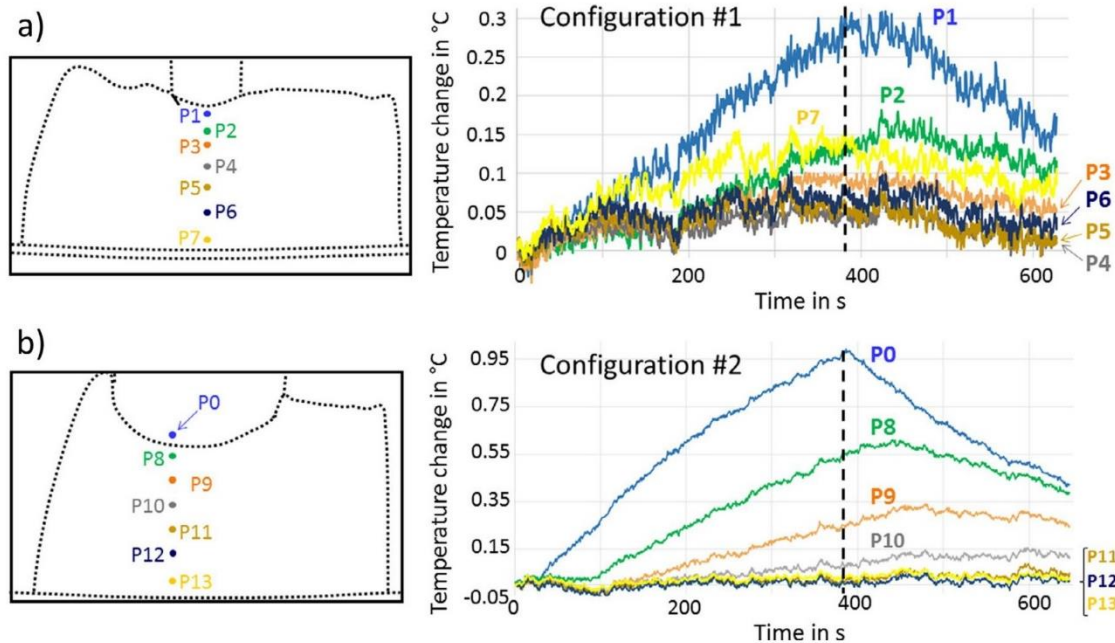


Fig. 8. B-Mode. (a, b) Temperature change as a function of time in (a) Configuration 1 and configuration 2. The vertical dashed lines correspond to the end of transducer activation.

C are not exactly equivalent. Note that the *hatched zone* in configuration 2 is not present in configuration 1 (Fig. 7). This effect of thermal inertia is also visible in Figure 7 for both PD and B-mode, even if it is less pronounced than for SWE. The delay before starting the return to ambient temperature can be explained by a competition between heat loss by convection with the ambient air and heat absorption by contact with the transducer. The latter is hotter than the tissue and, thus, transfers heat to it.

Finally, Figures 8–10 provide the temperature change as a function of time for B-mode, PD and SWE, respectively, at various points and for both configurations. The location of these points is reported in Figure 8a for configuration 1 and in Figure 8b for configuration 2. Point P1 corresponds to point A in Figure 6a (configuration 1), and point P8 corresponds to point B in Figure 6b (configuration 2). An additional point (P0) was directly placed on the transducer in configuration 2, enabling us to capture the highest temperature change in the thermal scene. It can be observed that, at the end of the ultrasonic excitation (at $t = 360$ s), the temperature of the transducer reaches 0.95°C for B-mode and PD and 1.95°C for SWE. Close to the transducer, heat conduction by contact is not negligible. Note that the noise in the curves in Figure 8a (B-mode in configuration 1) and Figure 9a (PD in configuration 1) appears to be greater than in the other curves, merely because of the scale

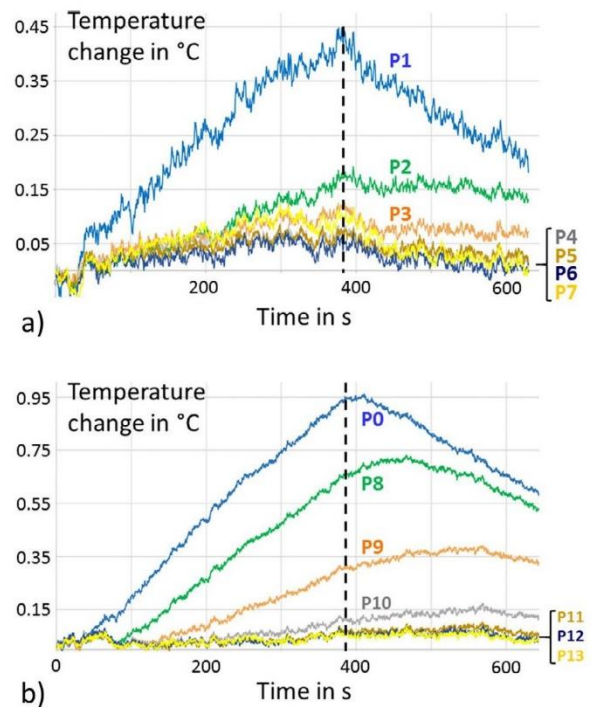


Fig. 9. (a, b) Temperature change as a function of time for the pulse Doppler mode in (a) Configuration 1 and (b) Configuration 2. Locations of the points are the same as in Figure 8a and b. The vertical dashed lines correspond to the end of transducer activation

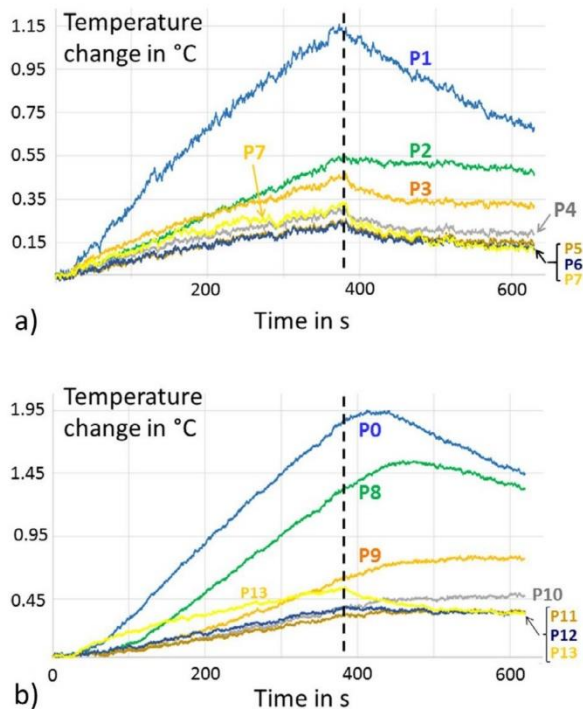


Fig. 10. (a, b) Temperature change as a function of time for the shear wave elastography mode in (a) Configuration 1 and (b) Configuration #2. Locations of the points are the same as in Figure 8a and b. The vertical dashed lines correspond to the end of transducer activation.

used for the y-axis. As already noted, B-mode and PD are less calorific than SWE.

DISCUSSION

Elastography, including SWE, is commonly used in various clinical applications (Cosgrove *et al.* 2012; Guibal *et al.* 2016). Potential indications of SWE in fetal and uterine imaging during pregnancy are cervix examination (Fruscalzo *et al.* 2016) and, more importantly, the monitoring of fetal development. Recently, SWE was used to explore the fetal brain (Diguisto *et al.* 2017) and lung (Mottet *et al.* 2017). In these studies, we considered that the benefit-to-risk ratio of this technique was favorable. However, a recent review was unable to determine the tolerability of SWE for the fetus (Issaoui *et al.* 2018). Palmeri and Nightingale (2004), Nitta *et al.* (2015) and Bouchard *et al.* (2009) studied the temperature rise created by ARF in soft tissue (porcine muscle) using thermocouples. Skurczynski *et al.* (2009) analyzed the temperature increase and cavitation effect by performing focused diagnostic ultrasound: they reported a potential heating risk during elasticity measurement by ARF when a bone is present. The effect of a temperature rise potentially leading to the teratogenesis of developing

tissues was evidenced *in vivo* in animal models. This effect is documented (Hinoue *et al.* 2001; Church and Miller 2007; Abramowicz *et al.* 2008; Shankar and Pagel 2011). Abnormalities include growth retardation, microencephaly, cataract and other malformations (Ziskin and Morrissey 2011). Some *in vivo* experiments have also revealed that the threshold temperature increase for teratogenic effects induced by hyperthermia is estimated at 1.5°C for an exposure of 5 min (Abramowicz 2002; Abramowicz *et al.* 2008). A major problem with formulating hypotheses from animal data is that *in vivo* effects of hyperthermia seen in animals result from exposure situations that would never be encountered by the human embryo or fetus during an ultrasound examination. However, a review of the literature by Marinac-Dabic *et al.* (2002) identified epidemiologic studies focusing on human exposure to diagnostic ultrasound during pregnancy and the potential associations between *in utero* ultrasound exposure and growth restriction, delayed speech, dyslexia and non-right-handedness. The authors concluded that there was no association between *in utero* exposure to ultrasound and either growth restriction or delayed speech. There are, nonetheless, some questions about non-right-handedness after frequent exposure to Doppler ultrasound. However, no definitive conclusions can yet be drawn. To date no study has specifically looked at the effects of SWE.

In this context, developing experimental techniques to measure the temperature rise in biological tissue caused by ultrasound is of prime interest. Thermocouples placed inside the tissue are classically employed and have proved to be efficient. The present study indicates that IR thermography could be a complementary experimental approach. This technique provides temperature maps without contact with the tissue, thus avoiding the potential artifacts that thermocouples may cause. Indeed, because ARF creates a matter displacement, it is difficult to know to what extent a thermocouple will generate a secondary ultrasound source (thus creating a secondary heat source).

A limitation of our study is that it was performed on samples containing only soft tissues; our samples did not contain bone parts. Many other studies have reported that the thermosensitivity of bone is much higher than that of soft tissues (Skurczynski *et al.* 2009; Tabaru *et al.* 2012; Nitta *et al.* 2015). A fetus is composed principally of soft tissues but also of bones. For obvious ethical reasons, however, it was impossible to perform these tests on fetal tissues. Further studies should be performed on phantoms containing soft tissues and bones.

The strength of the present test procedure is that precautions were taken to avoid potential misinterpretation of the results: a waiting time before starting any new test from an initial thermal steady state, the

subtraction of parasitic effects thanks to a reference sample and noise reduction. It can be noted that, as usual for full-field measurement techniques, huge amounts of data were recorded (videos of several hundreds of megabytes for each test) and processed. After preliminary tests, the experiments were repeated twice to check that the results were similar. Let us recall that the objective of the study was not to perform a statistical analysis of the results, but to determine the relevance of IR thermography as an experimental tool for the study of temperature increases caused by ultrasound use.

Some final comments can be advanced about the material used for the test. Porcine muscle was chosen because it has well-characterized acoustic and thermal properties, similar to those reported for clinically relevant human soft tissues (Liang et al. 1991). There are problems in relating laboratory animal studies to humans. We cannot extrapolate to humans the results of studies performed on animals, or even from one animal species to another, because differences in the results and conclusions may be the result of strain differences.

CONCLUSION

SWE is a recent diagnostic ultrasound modality offering the possibility of quantitative assessment of tissue elasticity. It may have numerous potential applications in obstetric and fetal imaging. The present study determined the benefit of using surface temperature maps captured by an IR camera for the analysis of heterogeneous heating caused by ultrasound. The temperature rise in SWE mode appeared to be much higher than those of the other two modes under study (B-mode and PD), as has already been indicated in thermocouple-based studies. The IR thermography technique, in parallel with the thermocouple approach, could advantageously be employed to study the tolerability of SWE in obstetrics. Tests on samples containing both soft tissues and bones are also a perspective of this study. Finally, future work could also focus on the coupling of IR thermography with thermocouples placed inside a phantom imitating biological tissue, to potentially reconstruct the variations in the entire 3-D temperature field accompanying ultrasound.

UNCITED REFERENCE

Hernandez-Andrade et al., 2013

Acknowledgments—The authors thank Dr. Piero Miloro from the National Physical Laboratory (NPL), United Kingdom, for fruitful discussions on temperature rises caused by elastography in tissues.

REFERENCES

Abramowicz JS. Ultrasound in obstetrics and gynecology: Is this hot technology too hot?. *J Ultrasound Med* 2002;21:1327–1333.

- Abramowicz JS, Barnett SB, Duck FA, Edmonds PD, Hynynen KH, Ziskin MC. Fetal thermal effects of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med* 2008;27:541–559.
- Alan B, Goya C, Tunç S, Teke M, Hattapoğlu S. Assessment of placental stiffness using acoustic radiation force impulse elastography in pregnant women with fetal anomalies. *Korean J Radiol* 2016;17:218–223.
- Ami O, Lamazou F, Mabilie M, Levaillant JM, Deffieux X, Frydman R, Musset D. Real-time transvaginal elastosonography of uterine fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:486–488.
- Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, Bamber JC, Castera L, Choi BI, Chou YH, Dietrich CF, Ding H, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Hall TJ, Nightingale KR, Palmeri ML, Shiina T, Suzuki S, Sporea I, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2. Breast. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:1148–1160.
- Bouchard RR, Dahl JJ, Hsu SJ, Palmeri ML, Trahey GE. Image quality, tissue heating, and frame rate trade-offs in acoustic radiation force impulse imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009;56:63–76.
- Chrysochoos A, Huon V, Jourdan F, Muracciole JM, Peyroux R, Watrisse B. Use of full-field digital image correlation and infrared thermography measurements for the thermomechanical analysis of material behaviour. *Strain* 2010;46:117–130.
- Chrysochoos A, Surrel Y. Basics of metrology and introduction to techniques. In: Grediac M, Hild F, (eds). Full-field measurements and identification in solid mechanics. Devon: Wiley-ISTE; 2012. p. 1–29.
- Church CC, Miller WM. Quantification of risk from fetal exposure to diagnostic ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol* 2007;93:331–353.
- Cosgrove DO, Berg WA, Doré CJ, Skyba DM, Henry JP, Gay J, Cohen-Bacrie C. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur Radiol* 2012;22:1023–1032.
- Diguisto C, Simon EG, Callé S, Ternifi R, Remeniéras JP, Hervé P, Perrotin F. Ultrasonic elastography exploration of the foetal brain: A case of atypical choroid plexus papilloma. *J Obstet Gynaecol* 2017;37:525–527.
- Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, Cosgrove D, Dietrich CF, Amy D, Bamber JC, Barr R, Chou YH, Ding H, Farrokh A, Friedrich-Rust M, Hall TJ, Nakashima K, Nightingale KR, Palmeri ML, Schafer F, Shiina T, Suzuki S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3. Liver. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:1161–1179.
- Fowlkes JB. American institute of ultrasound in medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med* 2008;27:503–515.
- Fruscalzo A, Mazza E, Feltovich H, Schmitz R. Cervical elastography during pregnancy: A critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. *J Med Ultrason* 2016;43:493–504.
- Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:487–495.
- Germain MA, Webster WS, Edwards MJ. Hyperthermia as a teratogen: Parameters determining hyperthermia-induced head defects in the rat. *Teratology* 1985;31:265–272.
- Giering K, Minet O, Lamprecht I, Müller G. Review of thermal properties of biological tissues. *Proc SPIE* 1995;25:45–65.
- Gonzales RC, Woods RE. Digital image processing. 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall; 2006.
- Grédiac M, Blaysat B, Sur F. A critical comparison of some metrological parameters characterizing local digital image correlation and grid method. *Exp Mech* 2017;57:871–903.
- Guibal A, Renosi G, Rode A, Scoazec JY, Guillaud O, Chardon L, Munteanu M, Dumortier J, Collin F, Lefort T. Shear wave elastography: An accurate technique to stage liver fibrosis in chronic liver diseases. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:91–99.
- Hernandez-Andrade E, Aurióles-Garibay A, Garcia M, Korzeniewski SJ, Schwartz AG, Ahn H, Matinez-Varea A, Yeo L, Chaiworapongsa T, Hassan SS, Romero R. Effect of depth on shear-wave

- elastography estimated in the internal and external cervical os during pregnancy. *J Perinat Med* 2013;42:549–557.
- Hinoue A, Fushiki S, Nishimura Y, Shiota K. In utero exposure to brief hyperthermia interferes with the production and migration of neocortical neurons and induces apoptotic neuronal death in the fetal mouse brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2001;132:59–67.
- Issaoui M, Debost-Legrand A, Skerl K, Chauveau B, Magnin B, Delabaere A, Boyer L, Sauvart-Rochat MP, Lémery D. Shear wave elastography safety in fetus: A quantitative health risk assessment. *Diagn Interv Imaging* 2018;99:519–524.
- Khalil MR, Thorsen P, Uldbjerg N. Cervical ultrasound elastography may hold potential to predict risk of preterm birth. *Dan Med J* 2013;60:A4570.
- Kiliç F, Kayadibi Y, Yuksel MA, Adaletli I, Ustaşoğlu FE, Oncul M, Madazli R, Yılmaz MH, Mihmanli I, Kantarci F. Shear wave elastography of placenta: in vivo quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:202–207.
- Liang XG, Ge XS, Zhang YP, Wang GJ. A convenient method of measuring the thermal conductivity of biological tissue. *Phys Med Biol* 1991;36:1599–1605.
- Marinac-Dabic D, Krulewitch CJ, Moore RM, Jr. The safety of prenatal ultrasound exposure in human studies. *Epidemiology* 2002;13 (Suppl. 3):S19–S22.
- Miloro P, Eleanor M, Adam S. Temperature elevation measured in a tissue-mimicking phantom for transvaginal ultrasound at clinical settings. *Ultrasound* 2017;25:6–15.
- Molina FS, Gómez LF, Florido J, Padilla MC, Nicolaidis KH. Quantification of cervical elastography: A reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:685–689.
- Mottet N, Aubry S, Vidal C, Boiteux G, Metz JP, Riethmuller D, Pazart L, Ramanah R. Feasibility of 2-D ultrasound shear wave elastography of fetal lungs in case of threatened preterm labour: Study protocol. *BMJ Open* 2017;7(12) e018130.
- Nitta N, Ishiguro Y, Sasanuma H, Taniguchi N, Akiyama I. Experimental system for in-situ measurement of temperature rise in animal tissue under exposure to acoustic radiation force impulse. *J Med Ultrason* (2001) 2015;42:39–46.
- O'Hara S, Zelesco M, Sun Z. Shear wave elastography on the uterine cervix: Technical development for the transvaginal approach. *J Ultrasound Med* 2018;38:1049–1060.
- Palmeri ML, Nightingale KR. On the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:551–565.
- Pellicer B, Herraiz S, Táboas E, Felipe V, Simon C, Pellicer A. Ultrasound bioeffects in rats: Quantification of cellular damage in the fetal liver after pulsed Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:643–648.
- Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. Shear wave elastography of fetal lungs in pregnant baboons. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:605–610.
- Schneider-Kolsky ME, Ayobi Z, Lombardo P, Brown D, Kedang B, Gibbs ME. Ultrasound exposure of the foetal chick brain: Effects on learning and memory. *Int J Dev Neurosci* 2009;27:677–683.
- Shankar H, Pagel PS. Potential adverse ultrasound-related biological effects: A critical review. *Anesthesiology* 2011;115:1109–1124.
- Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, Castera L, Choi BI, Chou YH, Cosgrove D, Dietrich CF, Ding H, Amy D, Farrok A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schafer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1. Basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol* 2015;41:1126–1147.
- Skurzynski MJ, Duck FA, Shipley JA, Bamber JC, Melodelima D. Evaluation of experimental methods for assessing safety for ultrasound radiation force elastography. *Br J Radiol* 2009;82:666–674.
- Tabaru M, Yoshikawa H, Azuma T, Asami R, Hashiba K. Experimental study on temperature rise of acoustic radiation force elastography. *J Med Ultrason* (2001) 2012;39:137–146.
- Thomas A, Kümmel S, Gemeinhardt O, Fischer T. Real-time sonoelastography of the cervix: Tissue elasticity of the normal and abnormal cervix. *Acad Radiol* 2007;14:193–200.
- Ziskin MC, Morrissey J. Thermal thresholds for teratogenicity, reproduction, and development. *Int J Hyperthermia* 2011;27:374–387.

III.3 Discussion chapitre 3

Cette étude est la deuxième partie de l'ELASTORISK-I : l'étude de l'effet thermique suite à l'utilisation de l'élastographie Shear Wave.

Comme mentionné précédemment, les ultrasons peuvent avoir un effet thermique sur les tissus biologiques. Cet effet a été étudié en *ex vivo* par plusieurs équipes de recherche en utilisant des thermocouples placés dans un tissu animal ou un phantom physique (51,52). Dans le présent travail, nous nous sommes concentrés sur l'observation de l'effet thermique dans un tissu de porc suite à son exposition à trois modalités d'échographie SWE, Doppler pulsé et mode B. Notre approche était d'utiliser la thermographie infrarouge qui est une technique non-invasive et qui donne une cartographie thermique à distance. Au cours des dernières décennies, la thermographie infrarouge s'est répandue dans la communauté de la mécanique des matériaux, ce qui a permis de mieux comprendre la réponse thermique des matériaux soumis à une sollicitation mécanique (53). Cependant, à notre connaissance, cette approche n'était pas encore utilisée pour étudier l'innocuité des ultrasons en générale afin d'évaluer le potentiel risque de l'échauffement sur le tissu étudié. Les résultats révèlent que l'échauffement le plus important est associé à la SWE (1,5°C) vs Doppler pulsé (0,68°C) et Mode B (0,45°C). Ces résultats sont à mettre en perspective avec certaines expériences *in vivo* qui ont montré que l'augmentation de la température seuil pour les effets tératogènes induits par l'hyperthermie est estimée à 1,5°C pour une exposition de 5 min (54,55). La cartographie obtenue est bi-dimensionnelle mais apporte l'avantage de démontrer une représentation continue du phénomène thermique. Toutefois, pour se rapprocher des conditions réelles de phénomène thermique *in vivo*, les mesures devront être aussi en tri-dimensionnelle. Cette étude nous a permis, pas seulement, de quantifier et l'évaluer l'échauffement suite aux ondes ultrasonores, mais aussi de nous projeter dans la conception d'un phantom physique avec des thermocouples afin de continuer notre démarche évaluative des effets physiques de l'élastographie par ondes de cisaillement en vue de son application clinique pendant la grossesse.

IV. Chapitre 4 – Etude ELASTORISK I - Partie 3 :

ETUDES EXPERIMENTALES

PAR THERMOCOUPLES DE L'ECHAUFFEMENT LIE

AUX TECHNIQUES ECHOGRAPHIQUES

Article 3 – Impact Factor = 3,05

Maha Issaoui, Xavier Balandraud, Piero Miloro, Ian Rivens, Michel Grédiac¹, Benoit Blaysat, Lemlih Ouchchane, Amelie Delabaerec, Marie-Pierre Sauvart-Rochat, and Didier Lemery. Comparative measurement of temperature elevation in a phantom tissue-mimicking material insonated by Shear Wave Elastography, Pulse-Doppler and B-mode imaging Physics in Medicine & Biology PMB-109574 (soumis)

IV.1 Avant-propos

Dans la continuité de l'étude ELASTORISK-I, nous avons initié une collaboration tripartite avec the National physical Laboratory (NPL) et the Institute of Cancer Research (ICR) à Londres. NPL est un laboratoire de référence pour les poids et mesures et un centre de recherche en science des matériaux. Il apporte son soutien à la mise au point d'instruments de mesures et fournit les étalons de mesure et des moyens de calibrage, notamment en ultrasons. Un premier contact entre notre équipe de recherche et le NPL a déjà été établie en décembre 2018 (mission scientifique de deux semaines au Département Thermique) pour la fabrication d'un phantom TMM (Tissue-Mimicking Material) dénommé Casper-1.

Comme mentionné dès le premier article, à ce jour, le principe de l'utilisation de la SWE en obstétrique n'a pas encore été soumis pour validation à la Food and Drug Administration (FDA). Indépendamment de son intérêt clinique et comme toutes nouvelles technologies où un tissu biologique en développement peut être exposé à un risque, il est nécessaire de démontrer

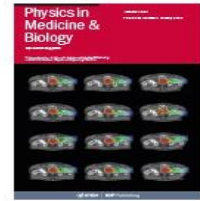
son innocuité avant de le proposer pour des applications cliniques obstétricales. Les connaissances actuelles sur les ondes ultrasonores ont permis d'identifier des effets potentiels sur les tissus biologiques d'ordre thermique et mécanique.

L'objectif principal de l'Etude Elastorisk – Partie 3 est donc d'évaluer et comparer la variation de température suite aux trois techniques échographiques par mesures directes en utilisant le phantom TMM (Tissue-Mimicking Material) Casper-1 équipé de treize thermocouple de type K. Pour les trois modes, les ultrasons ont été appliqués en continu pendant 380 secondes. L'échauffement a été détectée par le thermocouple le plus près de la surface en contact avec le transducteur (maximum 2,9°C pour SWE, 1,2°C pour PD, et 0,7°C pour le mode B). Un échauffement " à distance " dû à l'excitation des ultrasons a également été détecté dans le phantom Casper-1 pour les trois modalités. Cette étude ouvre des perspectives pour des études orientées innocuité, et qui reposeraient sur des approches regroupant les thermocouples et les approches thermographiques infrarouges.

IV.2 Article 3

IOPscience

AUTHOR SUBMITTED MANUSCRIPT - PMB-109574



IOP Publishing

Physics in Medicine & Biology

Journal XX (XXXX) XXXXXX

AUTHOR SUBMITTED MANUSCRIPT - PMB-109574

<https://doi.org/XXXX/XXXX>

Comparative measurement of temperature elevation in a phantom tissue-mimicking material insonated by Shear Wave Elastography, Pulse-Doppler and B-mode imaging

Maha Issaoui¹, Xavier Balandraud¹, Piero Miloro², Ian Rivens³, Michel Grédiac¹,
Benoit Blaysat¹, Lemlih Ouchchane^{4,5}, Amelie Delabaerec^{1,5}, Marie-Pierre Sauvant-
Rochat^{1,7}, and Didier Lemery^{4,6}

¹Université Clermont Auvergne, CNRS, SIGMA Clermont, Institut Pascal, F-63000 Clermont-Ferrand, France

²Ultrasound and Underwater Acoustics, National Physical Laboratory, Teddington, TW11 0LW, UK

³Department of Physics at The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, United Kingdom.

⁴Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, CNRS, SIGMA Clermont, Institut Pascal, F-63000 Clermont-Ferrand, France

⁵Département de Santé Publique, Unité de Biostatistique et Informatique Médicale, CHU de Clermont-Ferrand, F-63000 Clermont-Ferrand, France

⁶Pôle Femme et Enfant, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, F-63000 Clermont-Ferrand, France

⁷Département de Santé Publique et Environnement, Université Clermont-Auvergne, UFR Pharmacie, F-63000 Clermont-Ferrand, France.

Address correspondence to: Maha Issaoui, Université Clermont Auvergne, CNRS, SIGMA Clermont, Institut Pascal, F-63000 Clermont-Ferrand, France

E-mail: maha.issaoui@etu.uca.fr

Received xxxxxx

Accepted for publication xxxxxx

Published xxxxxx

Abstract

Ultrasound is one of the diagnostic pillars of perinatal health. Despite the useful anatomical information it provides, it does not offer direct information about tissue elasticity. This information can be provided by Shear Wave Elastography (SWE) which is one of the non-invasive diagnostic imaging techniques mapping the elastic properties of tissues. This modality is being increasingly used in many areas of medicine, especially in detection and diagnosis of breast, thyroid, and prostate cancers and liver disease. More recently SWE has found application in gynaecology and obstetrics. This method mimics manual palpation, showing the elastic properties of biological tissues, and provides an indication of the internal structure of soft tissues. Despite its rising potential, clinical interest in obstetrics and gynaecology such as the assessment of cervical ripening during pregnancy or organ development and structure, its effects on and the potential risks to the developing fetus remain unknown. These should be evaluated before widespread use of SWE as ultrasound is known to produce thermal and mechanical effects. Thermal effects of SWE, Pulse-Doppler (PD) and B-mode were measured in a tissue-mimicking phantom using thirteen embedded thermocouples. Experiments were performed using a high-frequency Aixplorer® diagnostic ultrasound system (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France). For the three modes, ultrasound was applied continuously for 380 seconds. Heating was detected by the thermocouple at or close to the surface in contact with the transducer (maximum 2.9°C for SWE, 1.2°C for PD, 0.7°C for B-mode). ‘Remote’ heating due to ultrasound excitation was also detected within the phantom for the three modalities. The study opens up prospects for safety studies, potentially merging thermocouples and infrared thermographic approaches.

Keywords: Shear wave elastography, Ultrasound safety, Phantom ultrasound, Temperature change

1. Introduction

Shear wave elastography (SWE) is a non-invasive diagnostic imaging technique used for mapping the elastic properties of tissues. This modality is being increasingly developed in many areas of medicine, offering a new type of high-quality ultrasound examination, since it increases specificity and thus improves diagnostic accuracy, as discussed below. This method is similar to manual palpation, showing the elastic properties of biological tissues and providing an indication of the internal structure of soft tissues based on the response to tissue compression. Elastography was initially developed by Ophir et al (1), with the aim of quantifying Young’s modulus, for diagnostic purposes. Young’s modulus is a physical property that quantifies the stiffness of a solid material and represents the objective assessment perceived by manual palpation (2). Tissue elasticity can be explored either by studying its deformation under the effect of manual pressure (i.e. the static method) or by studying the propagation of a mechanical Shear Wave (dynamic method). It has already been demonstrated that elastography is useful in characterizing malignant tumours in breast (3), thyroid (4) and prostate (5) as well as lymph nodes structure (6), and localized (7,8) or diffuse liver diseases (9). The use of this imaging

technique has recently been extended to gynaecology for uterine disorders (10–12) and to obstetrics (13) for cervix stiffness/ripening assessment (14,15). Potential indications of SWE remaining to be developed in fetal and uterine imaging during pregnancy are not only placental examination (16,17) but also that of fetal organ development and structure. In fact, SWE has recently been explored in fetal imaging of the brain (18), lung (19) and liver (20).

Noting the increasing number of publications on elastography, the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) took the initiative to create guidelines for its clinical use in August 2011. The first consensus meeting was held in March 2013 and led to the development of guidelines regarding elastography in the field of basic science (21), and for imaging of breast (22), liver (23), prostate (24) and thyroid (25). These guidelines did not distinguish between the different elastography modes. In 2019, the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) published guidelines and recommendations for the clinical use of ultrasound elastography (26). The two updated recommendations did not include obstetrical application. The only recommendation update by the British Medical Ultrasound Society (BMUS) regarding obstetrics focused on B-mode and Pulse-Doppler

(PD) (27). The Food and Drug Administration (FDA) have not yet approved SWE for clinical applications in obstetrics.

Ultrasound can lead to two main types of potential effects on biological tissues, namely thermal and mechanical effects (28). The fetus, as other tissues imaged during ultrasound elastography scans, is sensitive to thermal damage and may lay close to the transducer during scanning (29). Some studies have been performed to assess the likelihood that the recommended maximum temperature would not be exceeded during scanning (30,31).

This study aims at characterizing the heterogeneous heating caused by ultrasound in a tissue-mimicking phantom. Two modalities, which are already authorized scanning of pregnant women (PD and B-mode), were compared with the SWE mode, with potential perspectives for the study of the safety of the latter in obstetrics. A block of Tissue Mimicking Material (TMM) with embedded thermocouples has been used to map the temperature changes.

2. Materials and methods

2.1. Phantom

A thermal phantom with embedded thermocouples was designed, manufactured and used to measure the temperature increase due to ultrasound excitation. It was developed at the National Physical Laboratory (NPL, Teddington, UK). The tissue mimicking material was the agar-based gel described in

IEC 60601-2-37 (32). The recipe, based on a 3% w/w of agar, includes glycerol to match the speed of sound of soft tissues, as well as additives (silicon carbide and aluminium oxide) to adjust the attenuation and backscatter coefficients. A plastic frame mould was 3D-printed, to cast a block of TMM with dimensions $136 \times 80 \times 80 \text{ mm}^3$ (see figures 1-a to -c). For use and storage, the phantom was kept in an aqueous solution of 11.9% w/w glycerol in order to prevent glycerol leaching out of the TMM. The phantom was heated to body temperature using a 40 W rubber-coated heating pad. The fluid was continuously circulating around the frame using a micropump with an external power supply and a PID controller to maintain the temperature.

The main acoustic properties of the TMM were: attenuation almost linear with frequency ($0.49 \pm 0.05 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$) and speed of sound of $1540 \text{ ms}^{-1} \pm 1\%$. The density of the TMM was $1070 \pm 30 \text{ kg m}^{-3}$. The thermal properties were: specific heat capacity of $3770 \text{ J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1} \pm 3\%$, thermal conductivity of $0.58 \text{ W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$ and thermal diffusivity of $0.15 \text{ mm}^2.\text{s}^{-1}$. These values are similar to those of soft tissues. In particular, the IT'IS Database of Tissue Properties (33) reports values of $3676 \text{ J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$ and $0.53 \text{ W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$ for the specific heat capacity and the thermal conductivity of soft tissues, respectively.

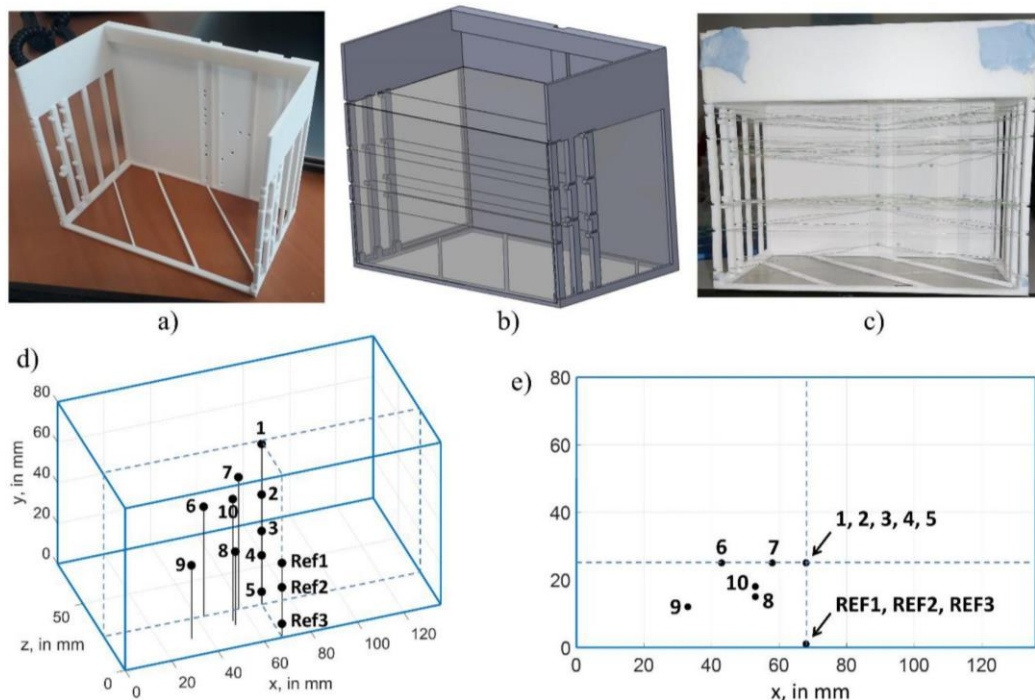


Figure 1. 3D-printed frame and thermocouple placement: a) CAD of the frame with thermocouples placed along horizontal lines thanks to notches; b) picture of the frame; c) front view of the frame with the thermocouples. Note that the front and side walls of the frame are not present in these pictures; d) 3D location of the thermocouples; e) 2D location of the thermocouples in the (x, z) plane

Thirteen 75 μm diameter K-type insulated thermocouples from Omega Engineering (5SRTC-TT-KI-40-1 M, Manchester, UK) were embedded into the gel in a carefully designed matrix thanks to notches and wires (see figures 1-b and -c).

Figures 1-d and -e show the location of the thermocouples. Note that among the 13 thermocouples, three were used as references to track thermal fluctuation of the closed environment during the tests. They are named REF1 to REF3 in the following sections. They were placed close to the surface and far from the ultrasonic excitation, so that it can be reasonably assumed that the measurements correspond to the TMM environmental conditions. At any time during the test, the average value of the three reference temperatures was calculated to provide the baseline. Using three references rather than one enabled us to improve (decrease) the thermal resolution by averaging operation.

2.2. Experimental setup

Before the experiments, preliminary tests were performed by three operators (MI, PM and IR) at the Institute of Cancer Research, London (ICR) to check the functioning of the thermocouples in the TMM and to validate the feasibility of using the system with the Aixplorer® device. Three modalities of echography (SWE, PD and B-mode) were applied for comparative purposes. Final collaborative protocol was validated to perform the tests.

The core of the study has been carried out at the department of obstetrics and gynaecology of the University hospital of Clermont-Ferrand (CHU), France. The test campaign was performed by five operators (MI, XB, BB, MG, DL) at the CHU Estaing in Clermont-Ferrand. The echography system used for the experiments was a high-frequency Aixplorer® (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France), featuring B-Mode, PD and SWE imaging modes. A curved SC6-1 probe (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) featuring 192 piezoelectric elements and a bandwidth of 1-6 MHz, typically used in obstetrics, was selected. The temperature data from the thermocouples were recorded using a TC08 datalogger (PicoTech, St Neots, UK) connected to a computer. Recording frequency was set to 1 Hz, to allow time averaging of data recorded at higher frequency (not indicated in the supplier datasheet) in order to improve (decrease) the thermal resolution. The resulting standard deviation of the noise in thermometry measurements was measured: it was lower than 0.01°C.

The transducer was placed in contact with the phantom using a static system (see figure 2-a). Acoustic gel was employed to

coupling the phantom to the transducer. Figure 2-b shows the images of the thermocouple wires captured by B-mode echography. Table 1 provides the ultrasound exposure parameters used for each of the three imaging modes. For each mode, the 'preset' obstetric option was chosen, and no parameters were changed during the tests. The ultrasonic imaging exposures were run for 380 s and then stopped. Temperature measurements lasted longer (30 mins) so that the return to thermal equilibrium could be monitored. A total waiting time of one hour was allowed between two consecutive ultrasound excitation stages in order to ensure a thermal steady state when starting a new test. Thermal acquisition began twenty seconds before starting ultrasonic excitation. Each test was repeated twice.

Temperature changes were obtained from the measurements. They were calculated by subtracting the average temperature of the three references (REF1 to REF3) from the value of the ten other thermocouples (Tc-1 to Tc-10) at every time point.

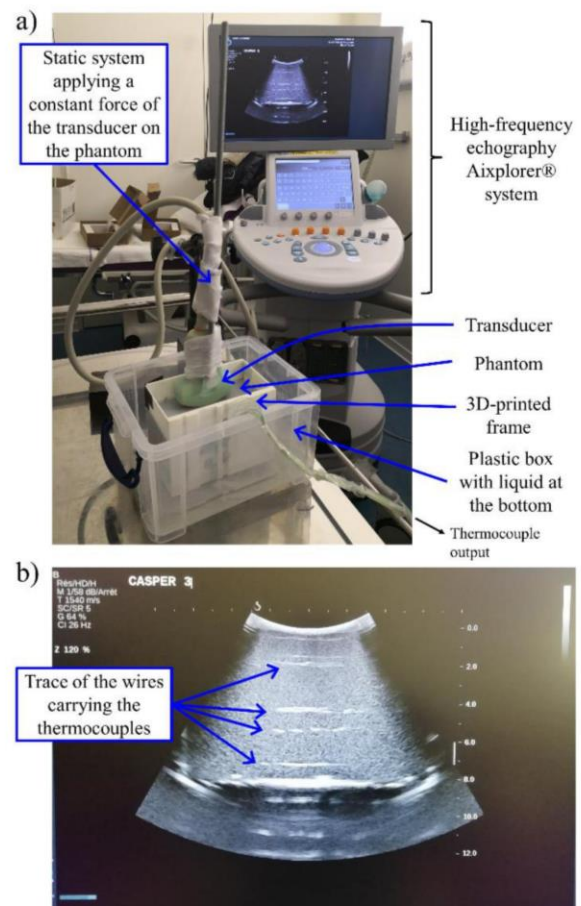


Figure 2. Experimental setup: a) pictures of the experimental set-up; b) B-mode image of the phantom, in which the thermocouple wires are visible as bright lines.

This data processing enabled us to track small temperature fluctuations only due to ultrasonic excitation. Indeed, slight fluctuations in the environment (air convection, radiation) are unavoidable and must be removed for a precise analysis.

a strong heterogeneity of the ‘remote’ heating (note that Tc-10 is not in the transducer plane). By ‘remote’, we mean the nearly-instantaneous effect at distance from the transducer due to ultrasound waves, to be opposed to heating by heat conduction.

Parameters (OB-GYN GenOB preset)	B-mode	PD	SWE	Comment
Total depth	80mm	22 mm	80 mm	
B-mode focal zone	10 – 40 mm	22 mm	25 – 40 mm	
Tissuetuner	1540 m/s	1540 m/s	1540 m/s	Speed of sound used to transmit and receive beamforming
SWE Opt (Res, Std, Pen)	N/A	N/A	Standard	Optimization of elastography resolution and penetration
SWE box geometry	N/A	N/A	Top width: 43.9 mm Bottom width: 63.2 mm Height: 30.8 mm Top depth: 6.7 mm	
MI	1.2	1	1.5	Mechanical Index
Tlb	0	0	1.6	Thermal Index bone
TIs	0	0	1.4	Thermal Index soft tissue
Ispta	< 720 mW/cm ²	< 720 mW/cm ²	< 720 mW/cm ²	Spatial-peak temporal-average intensity

Table 1. Parameters for the three-ultrasound modes used.

3. Results

Figure 3 presents the temperature change measured by the ten thermocouples as a function of time for the three modes. In each case, the first vertical dashed line indicates the beginning of ultrasound activation, at time $t = 20$ s. The second one corresponds to the end of transducer activation, at $t = 400$ s. Values are shown until $t = 750$ s in order to observe the beginning of the cooling stage. The most important features of these graphs are that:

- Maximum temperature increase was 0.7°C , 1.2°C and 2.9°C at $t = 400$ s for mode-B, PD and SWE respectively;
- the largest temperature changes were observed for Tc-1, which was just under the transducer. Significant temperature variations were also read by Tc-7 and Tc-10, possibly because they are closer to the transducer than the other thermocouples (see Figs 1-d and -e). The fact that Tc-10 features higher temperature changes than Tc-7 may be explained by

Heterogeneous remote heating was revealed by surface infrared thermography in Ref. (34). Similar observation is thus done here using thermocouples in the bulk of the specimen.

Two main observations that can be drawn from figure 4 are:

- as previously mentioned, the maximum temperature change occurs just under the transducer (Tc-1), in agreement with previous studies (30). It is worth noting that the temperature change does not decrease monotonically under this thermocouple when going down. For instance, the temperature change at Tc-3 is smaller than the temperature change at Tc-2 and Tc-4 for the three modes. This can be attributed to a strong heterogeneity of the remote heating;
- the remote heating is small for mode-B (very small diameters of Tc-2 to-Tc-5). For this mode, clear heating is detected only for Tc-1, Tc-6, Tc-7 and Tc-10. For the other two modes, heating is

measurable by all the thermocouples. Note that for Tc-9 and SWE mode, significant heating is measured, but the temperature change is small compared to the other thermocouples, revealing a strong spatial temperature gradient.

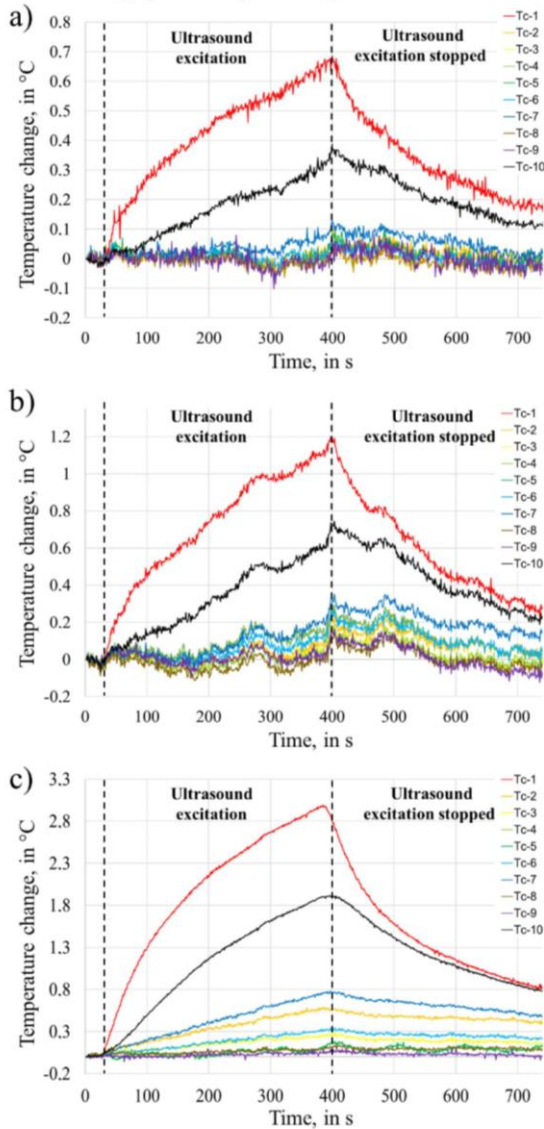


Figure 3. Temperature change of the 10 thermocouples as a function of the time: a) for B-mode; b) for PD; c) for SWE.

Temperature increases at $t = 400$ s are shown in figure 4. For each graph, the diameter of the circles is proportional to the maximum temperature change. See figures 1-d and -e for the three-dimensional locations of the thermocouples in the phantom.

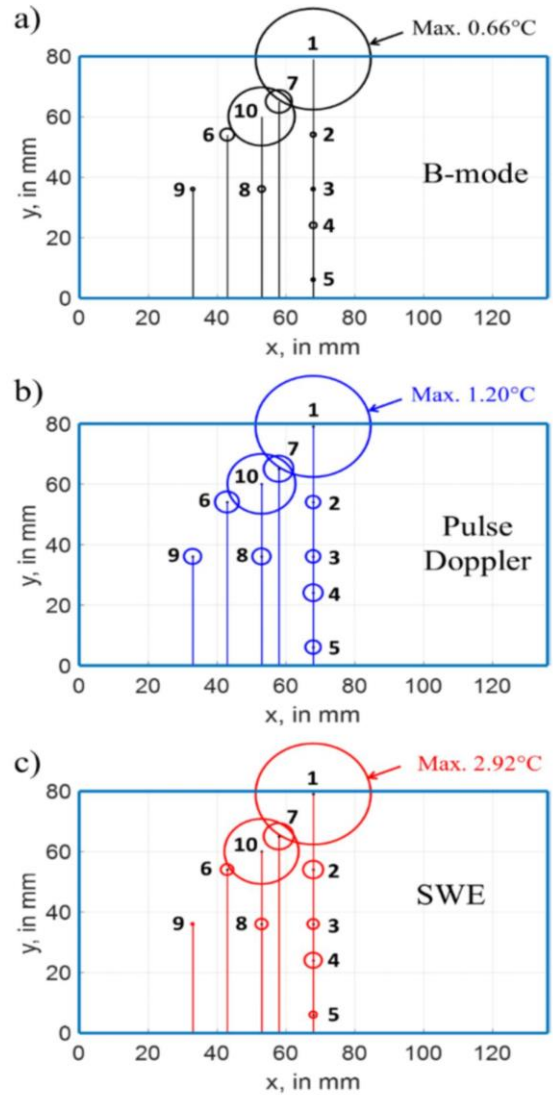


Figure 4. Temperature change at the thermocouples' location for the three tested modes at 400 s. For each case, the diameter of the circles is proportional to the temperature change. Moreover, the diameter corresponding to Tc-1 (maximum temperature change) is the same for the three modes in order to better reveal and compare the temperature gradients of each mode. See Figs. 1-d and -e for the three-dimensional location of the thermocouples within the phantom.

Finally, figure 5 compares the three imaging modalities, using the temperature changes of the three thermocouples which showed the highest temperature increase (Tc-1, Tc-10 and Tc-7). It can be observed that SWE clearly generates the greatest heating, and that PD causes larger temperature rises than B-

mode. During ultrasound excitation, the ratio between the three modes in terms of temperature change remains globally constant: heating due to SWE is about 2.5 times greater than that due to PD, and more than 5 times greater than that due to B-mode.

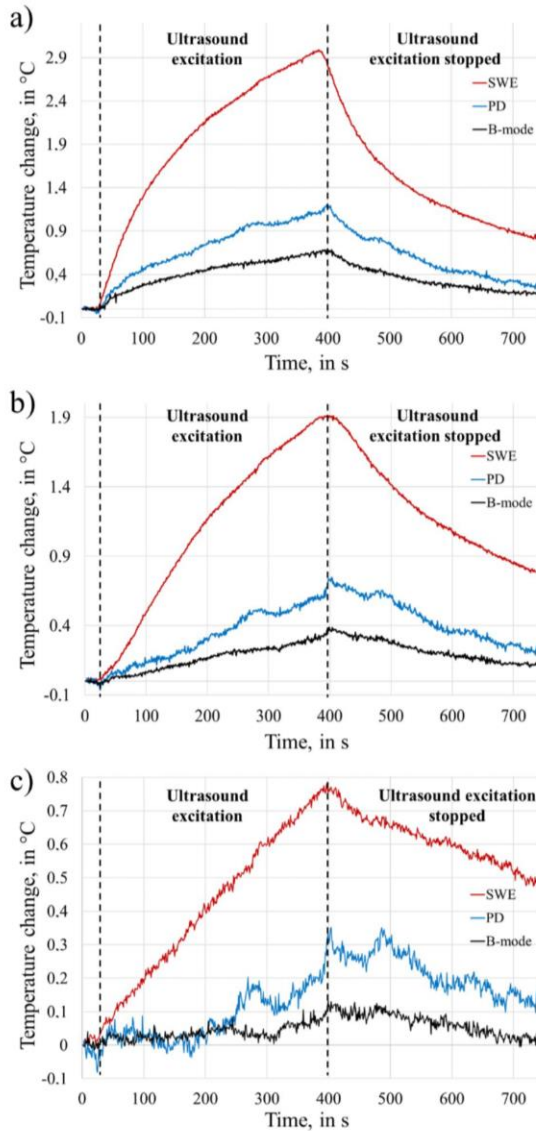


Figure 5. Temperature changes for SWE, PD and B-mode for comparison purposes: a) for thermocouple Tc-1, b) for thermocouple Tc-10, c) for thermocouple Tc-7.

4. Discussion

Elastography is increasing its clinical applications. In obstetrics and gynaecology, SWE is commonly employed for the imaging of cervix stiffness/ripening (14,15). Recently it has been used to explore the fetal organs such as brain (18), lung (19) and liver (20), outside regulatory indication scopes. Few researchers have addressed the teratogenic effects of fetal elastography beyond mere comments, in particular during discussion held between K. Preisand and G. Rus at the World Congress of Fetal Medicine in 2016: although no apparent histological changes with Elastography have been reported, the absence of other bioeffects could not be excluded (35). One of the first studies using SWE to assess cervical ripening in 2012 (36), conducted in the lack of any regulatory framework, was the subject of comments (37) in 2018 highlighting the need for follow-up of children exposed in utero. The potential teratogenic effects of elastography were subsequently explored by a follow-up study of the children at 4 years of age, focusing on the results of a neonatal hypoacusis screening test and medical records. The exposed population was compared to the reference population using a contingency-table analysis to assess excess risk. Hypoacusis was reported in a late premature (36 weeks, 1860 g) case, and was attributable to a Prader–Willi-like phenotype. No other case of hypoacusis was observed, though a larger sample size would be needed to conclude on the harmfulness or safety of fetal exposure to the elastography. Some *in vivo* experiments have also shown that the threshold temperature increase for teratogenic effects induced by hyperthermia is estimated at 1.5°C for an exposure of 5 min (38).

A recent review was unable to demonstrate the safety of SWE regarding the fetus (29). In such a context, developing experimental techniques to measure the temperature rise in biological tissue caused by ultrasound is of prime interest. Thermocouples placed inside the tissue mimicking materials are classically employed and have proven efficiency. Many groups have used thermocouples to measure the heating associated with the absorption of ultrasonic energy (30, 39–41) and suggested that the optimal method for using thermocouples is to place them perpendicular to the beam axis and then adjust them to the position of peak temperature increase. For our study, a phantom for the assessment of the temperature elevation during SWE, PD and B-mode imaging was developed. We used a higher number of thermocouples than usual, and designed their positioning to not be limited to a perpendicular line (see figures 1-d and -e). The results showed that significant heating can develop outside the transducer plane.

The largest temperature changes are observed for Tc-1, which is just under the transducer. Significant temperature changes are also read by Tc-7 and Tc-10, possibly because Tc-1, Tc-7 and Tc-10 are closer to the transducer than the other thermocouples (see Figs 1-d and -e).

Two potential artifacts were identified during the development of the experimental protocol: the loss of positional references between the probe and thermocouples, and an excessive heat exchange surface between the probe and the phantom. For this reason, we have taken particular care to fix the probe in a static position offering a small contact area with the surface of the phantom, generating no observable deformation.

The study of thermal variations as a function of the position of thermocouples suggests that heating occurs in a conically shaped volume, similarly to what has already been observed in an infrared thermography study in porcine tissue (34). This heating pattern can vary if Doppler or SWE modes are activated. As evidenced by thermography, the thermal rise is higher with SWE.

A limitation of our study is that it was performed on a phantom containing only a soft tissue mimic: our phantom did not contain bone parts. Many other studies have shown that heating around bones is much higher than that of soft tissues (42,43). Further studies should be performed on phantoms containing soft tissues and bones. On the other hand, in practice, other factors such as movement of the transducer, perfusion and the presence of low attenuation amniotic fluid could lead to lower temperature changes deeper in the tissue. The TMM was selected to mimic the average acoustic and thermal properties of soft tissues. However, real tissues present a big variability and some differences from TMMs. These considerations should be taken into account when translating these results to real clinical situations.

The strength of the present study is that we are the first group that has experimentally investigated the comparison of two ultrasound modalities (PD and B-mode) already authorized in pregnant women for 40 years with a new modality such as SWE.

5. Conclusion

In this study, we evaluated the thermal elevation in a tissue-mimicking phantom embedding thirteen thermocouples, and insonated by Shear Wave Elastography, Pulse-Doppler and B-mode imaging. The temperature rises in SWE mode appeared to be much higher compared to the other two modes. This study would advantageously be employed to study the safety of SWE in obstetrics. Further experimental observations would be necessary, using both soft and bone mimicking tissue.

Acknowledgements

The authors would like to thank Pr Bernard Jacquetin, president of the ADOGA Association pour le Développement de l'Obstétrique et de la Gynécologie en Auvergne for the financial support.

References

1. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging*. 1991;13(2):111-34.
2. Fink M. Elastography: a new modality of ultrasound imaging. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):485.
3. Klotz T, Boussion V, Kwiatkowski F, Dieu-de Fraissinette V, Bailly-Glatre A, Lemery S, et al. Shear wave elastography contribution in ultrasound diagnosis management of breast lesions. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2014;95(9):813-24.
4. Monpeyssen H, Tramalloni J, Poirée S, Hélénon O, Correas J-M. Elastography of the thyroid. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94(5):535-44.
5. Ducea SM, Giurgiu CR, Dumitriu D, Chiorean A, Ciurea A, Botar-Jid C, et al. Value of ultrasound elastography in the diagnosis and management of prostate carcinoma. *Med Ultrason*. 2011;13(1):45-53.
6. Alam F, Naito K, Horiguchi J, Fukuda H, Tachikake T, Ito K. Accuracy of Sonographic Elastography in the Differential Diagnosis of Enlarged Cervical Lymph Nodes: Comparison with Conventional B-Mode Sonography. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191(2):604-10.
7. Menten R, Leonard A, Clapuyt P, Vincke P, Nicolae A-C, Lebecque P. Transient elastography in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2010;40(7):1231-5.
8. Sandulescu L, Padureanu V, Dumitrescu C, Braia N, Streba CT, Gheonea DI, et al. A Pilot Study of Real Time Elastography in the Differentiation of Focal Liver Lesions. *Curr Health Sci J*. 2012;38(1):32-5.
9. Kennedy P, Wagner M, Castéra L, Hong CW, Johnson CL, Sirlin CB, et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology*.
10. Metin MR, Aydın H, Ünal Ö, Akçay Y, Duymuş M, Türkylmaz E, et al. Differentiation between endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia with

transvaginal sonographic elastography. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2016;97(4):425-31.

11. Stoelinga B, Hehenkamp WJK, Brölmann H a. M, Huirne J a. F. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(2):218-26.

12. Thomas A, Kümmel S, Gemeinhardt O, Fischer T. Real-Time Sonoelastography of the Cervix: Tissue Elasticity of the Normal and Abnormal Cervix. *Academic Radiology*. 2007;14(2):193-200.

13. Ogawa M, Nagao D, Mori K, Sato M, Sato A, Shimizu D, et al. Elastography for differentiation of subchorionic hematoma and placenta previa. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(1):112-4.

14. Hernandez-Andrade E, Hassan SS, Ahn H, Korzeniewski SJ, Yeo L, Chaiworapongsa T, et al. Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):152-61.

15. Pereira S, Frick AP, Poon LC, Zamprakou A, Nicolaidis KH. Successful induction of labor: prediction by preinduction cervical length, angle of progression and cervical elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(4):468-75.

16. Kılıç F, Kayadibi Y, Yüksel MA, Adaletli İ, Ustabasıoğlu FE, Öncül M, et al. Shear wave elastography of placenta: in vivo quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(3):202-7.

17. Cimsit C, Yoldemir T, Akpınar IN. Shear wave elastography in placental dysfunction: comparison of elasticity values in normal and preeclamptic pregnancies in the second trimester. *J Ultrasound Med*. 2015;34(1):151-9.

18. Diguisto C, Simon EG, Callé S, Ternifi R, Remeniéras J-P, Hervé P, et al. Ultrasonic elastography exploration of the foetal brain: A case of atypical choroid plexus papilloma. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(4):525-7.

19. Mottet N, Metz J-P, Chaussy Y. Evolution of fetal lung stiffness during gestation in two different congenital malformations. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(4):931-4.

20. Zheng X-Z, Wu J, Tan X-Y. A novel approach to assessing fetal tissue stiffness using virtual touch tissue quantification. *Med Ultrason*. 2016;18(1):70-4.

21. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound

Elastography: Part 1: Basic Principles and Terminology. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2015;41(5):1126-47.

22. Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: Breast. *Ultrasound in medicine & biology*. 2015;41(5):1148-60.

23. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 3: Liver. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2015;41(5):1161-79.

24. Barr RG, Cosgrove D, Brock M, Cantisani V, Correas JM, Postema AW, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 5. Prostate. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(1):27-48.

25. Cosgrove D, Barr R, Bojunga J, Cantisani V, Chammas MC, Dighe M, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 4. Thyroid. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(1):4-26.

26. Săftoiu A, Gilja OH, Sidhu PS, Dietrich CF, Cantisani V, Amy D, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall Med*. 2019;40(4):425-53.

27. Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment, 2010
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1258/ult.2010.100003>

28. Shankar H, Pagel PS. Potential Adverse Ultrasound-related Biological Effects A Critical Review. *Anesthes*. 2011;115(5):1109-24.

29. Issaoui M, Debost-Légrand A, Skerl K, Chauveau B, Magnin B, Delabaere A, et al. Shear wave elastography safety in fetus: A quantitative health risk assessment. *Diagn Interv Imaging*. 2018;99(9):519-24.

30. Miloro P, Martin E, Shaw A. Temperature elevation measured in a tissue-mimicking phantom for transvaginal ultrasound at clinical settings. *Ultrasound*. 2017;25(1):6-15.

31. Calvert J, Duck F, Clift S, Azaimé H. Surface heating by transvaginal transducers. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(4):427-32.

32. International Electrotechnical Commission IEC 60601-2-37 Medical electrical equipment -particular requirements for

the safety of ultrasonic medical diagnostic and monitoring equipment. Geneva: IEC, 2005

33. Killingback AL, Newey VR, El-Brawany MA. Development of a thermal test object for the measurement of ultrasound intracavity transducer self-heating. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 2035-2042.
34. Issaoui M, Balandraud X, Grédiac M, Blaysat B, Ouchchane L, Sauvart-Rochat M-P, Delabaere A, Lemery D. Temperature rise caused by Shear Wave Elastography Pulse-Doppler and B-mode in biological tissue: an infrared thermographic approach. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2019 UMB-D-19-00164.
35. Sugitani M, Fujita Y, Yumoto Y, Fukushima K, Takeuchi T, Shimokawa M, et al. A new method for measurement of placental elasticity: acoustic radiation force impulse imaging. *Placenta*. 2013;34(11):1009-13.
36. Peralta L, Molina FS, Melchor J, Gómez LF, Massó P, Florido J, et al. Transient Elastography to Assess the Cervical Ripening during Pregnancy: A Preliminary Study. *Ultraschall Med*. 2017;38(4):395-402.
37. Massó P, Rus G, Molina FS. Safety of elastography in fetal medicine: preliminary study on hypoacusis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):660-1.
38. Abramowicz JS, Barnett SB, Duck FA, Edmonds PD, Hynynen KH, Ziskin MC. Fetal Thermal Effects of Diagnostic Ultrasound. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2008;27(4):541-59.
39. Clarke RL, ter Haar GR. Temperature rise recorded during lesion formation by high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1997;23(2):299-306.
40. Palmeri ML, Nightingale KR. On the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51(5):551-65.
41. Skurczynski MJ, Duck FA, Shipley JA, Bamber JC, Melodelima D. Evaluation of experimental methods for assessing safety for ultrasound radiation force elastography. *Br J Radiol*. 2009;82(980):666-74.
42. Tabaru M, Yoshikawa H, Azuma T, Asami R, Hashiba K. Experimental study on temperature rise of acoustic radiation force elastography. *J Med Ultrasonics*. 2012;39(3):137-46.
43. Nitta N, Ishiguro Y, Sasanuma H, Taniguchi N, Akiyama I. Experimental system for in-situ measurement of temperature rise in animal tissue under exposure to acoustic radiation force impulse. *J Med Ultrason* (2001). 2015;42(1):39-46.

IV.3 Discussion chapitre 4

Focaliser des ultrasons dans un tissu biologique augmente sa température, et donc peut être dangereux (54). C'est d'ailleurs pour cela que les techniques de thérapie non invasive par ultrasons sont basées sur la focalisation d'ultrasons de haute intensité (HIFU: High Intensity Focal Ultrasound) (56). Toutefois, il est toujours difficile d'évaluer cet effet *in vivo*. Dans un tel contexte d'incertitude, le développement de techniques expérimentales pour mesurer l'élévation de température des tissus biologiques causée par les ultrasons est d'un intérêt primordial. L'Etude ELASTORISK-1 est dans la continuité de notre réflexion de la quantification et l'évaluation de l'échauffement lié aux techniques échographique dans une approche comparative (SWE, Doppler pulsé et mode-B). Pour cela, nous avons utilisé treize thermocouples placés dans un phantom TMM (Casper-1) imitant le tissu humain, accrédité dans les études d'inocuité des techniques ultrasonores (approche directe). Les résultats ont montré que la température la plus élevée est détectée par le thermocouple le plus proche de la surface du transducteur. Toutefois, les deux autres thermocouples qui présentent des variations de température importantes ne sont pas perpendiculaires à la sonde quelque soit la modalité d'échographie. Les résultats de cette étude confirment une autre fois que l'échauffement le plus important est suite à l'exposition du phantom à l'élastographie avec cette fois ci des valeurs beaucoup plus marquées : SWE=2,9°C *versus* Doppler pulsé = 1,2°C et B mode = 0.68°C. L'étude des variations thermiques en fonction de la topographie des thermocouples suggère que le chauffage se produit dans un volume de forme conique, à l'instar de ce qui a déjà été observé dans l'étude de thermographie infrarouge sur tissu porcine [Article 2].

V. Chapitre 5 : DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

V.1 Synthèse générale

L'objectif initial de ce travail était de consacrer notre temps de doctorat à utiliser la SWE pour une étude descriptive des caractéristiques élastographiques du col utérin gravide (maturation et travail, menace d'accouchement prématuré) et de certains organes fœtaux (dans l'idée d'une application en clinique telle que la maturation des tissus [poumon/foie] ou pour étudier un processus expansif tissulaire [tumeur]). Dans le cadre de nos travaux de Doctorat, nous avons effectuée une analyse exhaustive de la littérature concernant les différentes techniques d'élastographie et ses applications a été réalisée afin de mieux comprendre les phénomènes physiques régissant cette technique. Les principales méthodes élastographiques, selon leur type (statique, dynamique), leur régime d'excitation (transitoire, harmonique) et leur modalité d'excitation (externe, à distance) ont été détaillées (Chapitre 1). La seule technique qui n'impose pas un contact direct sonde/organe à examiner est l'élastographie par force radiation ultrasonore (57).

La lecture des spécifications de l'appareil Aixplorer® [Figure 9] que nous possédons dans le service d'obstétrique au CHU de Clermont-Ferrand fait état de puissances/ IM / IT conformes aux normes des différentes agences de sécurité sanitaire telles que la FDA, BMUS, AIUM, EFSUMB, WFUMB... Toutefois, et en particulier pour l'obstétrique, ces spécifications ne précisent pas si elles tiennent compte la concentration dans le temps des énergies ultrasonores mises en œuvre dans la SWE. En effet, et pour rappel, la force de radiation est focalisée en un seul point. Une extension de ces méthodes consiste à focaliser la force de radiation en un point donné, puis à modifier très rapidement et successivement la profondeur de cet emplacement focal de sorte que les ondes élémentaires de cisaillement créées à partir de ces emplacements focaux successifs interfèrent de manière construite pour réaliser une onde de cisaillement conique. Cette application de la force de radiation en des points focaux successifs selon une trajectoire rectiligne s'appelle le « push ».

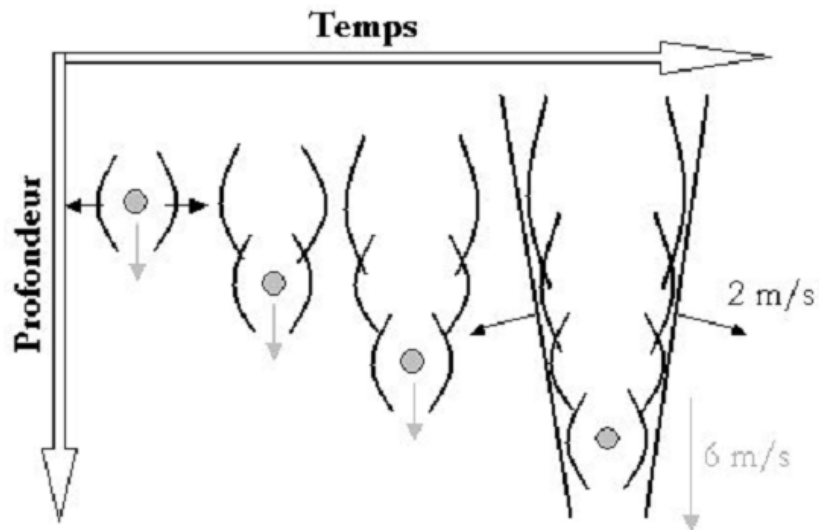


Figure 14. Illustration de la translation de la focalisation utilisée dans la technique Shear Wave Elastography Supersonic Imagine

Source : Adaptée de Bercoff et al., 2004 (43).

Nous nous sommes interrogés sur les effets de ce front d'ondes de « push » sur le tissu fœtal, qui est en développement. Sur un plan éthique, il nous est apparu prioritaire de partir sur une étude de risque avant d'envisager son utilisation *in utero*. C'est pourquoi notre travail de thèse s'est alors ré-orienté vers une étude évaluative des effets physiques de l'élastographie par ondes de cisaillement, dans l'optique secondaire d'une application clinique pendant la grossesse.

Notre travail de thèse rassemble les résultats de deux articles publiés et d'un troisième soumis pour publication dans des revues internationales à comité de lecture. Il contribue à apporter des connaissances nouvelles sur l'étude des effets physiques de l'élastographie par ondes de cisaillement en vue de son application clinique pendant la grossesse.

La première partie de cette thèse (Chapitre 1 – Article 1) s'est appuyée sur une revue de la littérature réalisée dans le but d'effectuer une évaluation du risque sanitaire (EQRS) lié aux ultrasons et à l'élastographie SWE dans des applications en gynéco-obstétrique. Cette approche a été encore peu déclinée pour des applications médicales de type imagerie. Ce travail visait à

identifier les effets biologiques et/ou cliniques potentiellement liés à l'utilisation de l'élastographie SWE chez le fœtus, en fonction des doses d'exposition, et à faire un état des lieux des connaissances disponibles pour réaliser cette évaluation. Sans surprise, les deux effets biologiques des ultrasons restant identifiés à ce jour, et sans précision quant aux modalités d'utilisation (Mode B, Doppler Pulsé, Elastographie dont SWE), sont de type mécaniques (cavitation) et thermiques (échauffement) (58,59). Jusqu'à maintenant, aucune étude épidémiologique observationnelle en population humaine n'a pu démontrer de conséquence clinique délétère significative liée à l'exposition à des ultrasons pendant la grossesse (23). Les possibilités de conduire des études d'intervention avec utilisation de cette technologie, et donc en situation réelle, sont très limitées pour des raisons d'éthique (par exemple, difficulté de mettre en place une étude prospective randomisée).

Les seuls résultats expérimentaux (sur modèles animaux), et partiellement transposables en clinique, sont ceux de E. Quarello et collaborateurs (13,14). A l'occasion d'un travail dont l'objectif principal était la faisabilité de l'utilisation de l'élastographie ShearWave sur le fœtus ou le placenta, ces auteurs n'ont relevé aucun impact clinique à court terme (quelques mois) sur des babouins fœtus/nouveau-nés soumis à une insonification par onde de cisaillement dans un strict respect des indices mécanique et thermique acceptés par la FDA. Néanmoins, lors de ces essais, aucune étude histologique ou de compétence psycho-cognitives des babouins issus de ces grossesses n'a été réalisée (13,14).

Malgré l'absence d'agrément de la SWE en échographie foetale par les principales agences de sécurité sanitaire (FDA, AIUM, ECMUS...), quelques publications sont parues dans ce domaine :

- L'étude de Kiliç *et al* ne concerne que le placenta en situation de pré-éclampsie ; la modalité SWE y a été utilisée avec des indices thermiques et mécaniques dépassant les recommandations (IT=1,6 pour une recommandation \leq IT=1 en échographie foetale) et, malheureusement, aucun élément de suivi néonatal n'est fourni (17).

- Un cas de caractérisation tissulaire d'un papillome du plexus choroïde atypique du cerveau fœtal par SWE a été publié en 2017 (19). Cette étude a mis en évidence la faisabilité et

la pertinence de cette technique élastographique dans l'exploration de ce type d'image cérébrale mais sans faire référence à l'impact sur le fœtus.

- Simultanément à notre étude, une publication fait état d'un protocole d'étude dont l'objectif principal était d'évaluer la faisabilité de cette technique élastographique en utilisant la technologie ARFI pour étudier l'élasticité des organes fœtaux (poumons et foie) (20).

Dans l'**Article 1**, nous sommes finalement arrivés au constat que les connaissances actuelles n'apportent pas suffisamment d'éléments pour pouvoir se prononcer sur un éventuel effet/risque de la SWE sur le développement des organes fœtaux. En réaction à notre publication, Mottet *et al* ont argumenté, dans une lettre à l'éditeur, leur choix d'utiliser cette technique chez la femme enceinte et ont justifié l'aspect innocuitaire de la SWE sur le fait que cette technique est déjà utilisée chez le nouveau-né dont les organes sont encore en développement. Toutefois, ils ont prudemment mentionné que, suite à notre publication, d'autres études observationnelles et expérimentales devraient être menées pour établir l'innocuité de SWE en médecine fœtale (60).

Le débat sur l'innocuité de la SWE est donc lancé dans la communauté scientifique. Les deux effets identifiés des ultrasons (mécanique et thermique), particulièrement chez le fœtus, ne sont pas quantifiés en imagerie élastographique et encore moins en SWE. Dès lors, il nous est apparu que, sur le plan éthique, notre démarche avait du sens et qu'il était souhaitable, par simple principe de précaution, de poursuivre notre travail vers des investigations plus métrologiques des effets de la SWE avant de la proposer pour une insonification fœtale.

Donc deux questions se posaient : quels sont les impacts du push en terme mécanique (déplacement tissulaire et cavitation) et en terme thermique et comment les quantifier ?

Les connaissances sur les effets mécaniques restent assez parcellaires et l'expérimentation pour les quantifier difficile à mettre en œuvre. Quant aux effets thermiques, même si leur origine trouve une part dans les effets mécaniques, celle-ci n'est pas univoque. Aussi, dans une approche globale, avons-nous planifié notre travail en priorisant d'abord les études thermiques (Etude ELASTORISK-I), puis les études mécaniques (Etude ELASTORISK-II).

Dans les deux cas, plutôt que de procéder à des mesures en valeur absolue, il nous a paru plus fiable et plus faisable de comparer, dans des conditions d'expérimentation simultanées et donc

identiques, ces effets thermiques et mécaniques aux deux autres modalités utilisées chez le fœtus (B-mode et Doppler pulsé) pour lesquels nous avons un recul de 40 ans d'utilisation en clinique sans effet délétère identifié à ce jour.

La deuxième étude de cette thèse (Chapitre 3 - Article 2) porte sur une étude expérimentale, par caméra infrarouge, de l'échauffement lié aux techniques échographiques (SWE, Doppler pulsé et B-mode). L'objectif était de démontrer l'intérêt et la pertinence de la thermographie infrarouge, qui est une technique non invasive de mesure de la température de surface en champ complet, pour caractériser l'échauffement hétérogène causé par les ultrasons dans les tissus biologiques. Cette étude montre que la thermographie infrarouge pourrait être une approche expérimentale complémentaire aux thermocouples qui sont actuellement la référence. Cette technique permet d'obtenir des cartes de température, sans contact avec les tissus, évitant ainsi les artefacts potentiels que les thermocouples peuvent causer. En effet, il est difficile de savoir dans quelle mesure un thermocouple va générer une source d'ultrasons secondaire, créant ainsi une potentielle source de chaleur secondaire. La force de la première partie de l'étude ELASTORISK-1 réside dans les précautions prises pour éviter toute mauvaise interprétation des résultats : un temps d'attente avant de commencer tout nouvel essai à partir d'un état initial thermique stable, la soustraction des effets parasites grâce à un échantillon de référence, et une réduction du bruit. Les résultats révèlent que l'échauffement le plus important est associé à la SWE (1,5°C) comparativement au Doppler pulsé (0,68°C) et Mode B (0,45°C). Ces résultats sont à mettre en perspective avec certaines expériences *in vivo* qui ont montré que l'augmentation de la température seuil pour les effets tératogènes induits par l'hyperthermie est estimée à 1,5°C pour une exposition de 5 min (54,55).

Une des faiblesses de notre étude est que nous ne pouvons pas éliminer le phénomène de convection/conduction de l'échauffement propre de la sonde transmis à l'échantillon, ce qui rend difficile d'établir une conclusion définitive sur l'innocuité de la SWE en obstétrique. Toutefois, même si un phénomène de conduction est indéniable au point de contact de la sonde avec l'échantillon, l'observation d'une aire de réchauffement dans la zone inférieure de l'échantillon, au contact avec le plastique du support, témoigne de ce que cette élévation thermique-ci ne peut qu'être due qu'à la seule réflexion de l'onde de « push » à l'interface et par conséquent aux seuls ultrasons (la source secondaire « support plastique » étant froide, car

inerte comparée au transducteur échographique qui, lui, émet de la chaleur du fait de son électronique embarquée).

Pour autant, ces résultats ont montré que, dans les mêmes conditions d'expérimentation, la SWE avait un effet thermique plus important que les autres modalités, déjà autorisées chez la femme enceinte.

La cartographie obtenue est bi-dimensionnelle, mais permet de mettre en évidence une représentation continue du phénomène thermique. Toutefois, notre réflexion doit envisager le volume dans lequel se produit cet effet thermique. Or si seuls des thermocouples, méthode de référence, offrent la possibilité d'être disposés dans un phantom selon les trois coordonnées spatiales, la cartographie infrarouge, qui est précise et continue, permet d'optimiser leur positionnement au sein d'un phantom.

La troisième étude de la thèse (Chapitre 4 - Article 3) est dans la continuité de notre réflexion de la quantification et l'évaluation de l'échauffement lié aux techniques échographique dans une approche comparative (SWE, Doppler pulsé et mode-B) en utilisant des thermocouples placés dans un phantom imitant le tissu humain accrédité dans les études de sécurité des techniques ultrasonores. Ce phantom (Casper 1) a été développé en collaboration à l'occasion d'un déplacement au National Physics Laboratory de Londres (Novembre-Décembre 2018). Les résultats de cette étude confirment les données obtenues en thermographie : l'échauffement reste le plus important pour l'élastographie SWE (SWE=2,9°C *versus* Doppler pulsé =1,2°C et B mode= 0.68°C). L'étude des variations thermiques en fonction de la topographie des thermocouples suggère que le réchauffement se produit dans un volume de forme conique, conforme à ce qu'on pouvait imaginer à partir des observations bi-dimensionnelles en thermographie infrarouge sur tissu porcine (Chapitre 3 - Article 2).

Tout étant conscient que les deux méthodes de mesure thermique ont été réalisées sur deux milieux différents (tissu animal et « matériau inerte »), on observe des phénomènes similaires d'une part dans la répartition thermique et d'autre part sur le fait que l'échauffement le plus important était détecté avec la SWE (ratio SWE/B-mode =1,2 avec la caméra thermique et de 2,4 avec les thermocouples en phantom). Il est important de mentionner que, dans la pratique

clinique, d'autres facteurs tels que le mouvement du transducteur, la circulation sanguine et la présence de liquide amniotique à faible atténuation pourraient participer à une régulation/dissipation thermique et permettre des changements de température plus faibles dans les tissus. En effet, quelque soit le milieu utilisé pour l'étude de l'effet thermique, l'air est un mauvais conducteur de la chaleur. Cependant, les tissus vivants présentent une grande variabilité et quelques différences (par exemple, le rapport entre atténuation et absorption). Ces considérations doivent être prises en compte lors de l'application de ces résultats à des situations cliniques réelles.

Ces résultats ouvrent le champ à d'autres investigations, telles que :

- une étude avec utilisation simultanée de thermocouples et d'une caméra thermique (cf Perspectives) dans le but de proposer l'utilisation d'une caméra thermique comme méthode de référence pour la démarche d'évaluation de l'effet thermique des ultrasons ;
- le développement d'un support d'étude (phantom) avec tissus mous et osseux, plus représentatif de la structure fœtale (cf Perspectives) : dans les deux études précédentes, nous avons initié une démarche évaluative de l'innocuité de SWE en vue de son utilisation en obstétrique prénatale sur des supports d'étude mous, mais il faut garder à l'esprit que le fœtus est constitué de tissu mou ET de tissus osseux. Il est donc important de ne pas se limiter à des études en tissus mous mais en intégrant également du tissu osseux dans les supports d'étude (phantom). En effet, de nombreuses autres études ont montré que la thermosensibilité de l'os est beaucoup plus élevée que celle des tissus mous (61,62).

Par ailleurs, nous avons pu mettre en évidence un ratio d'échauffement entre les trois techniques échographiques sans tenir compte des indices thermique ou mécaniques utilisés depuis plus de 40 ans et développés à partir de formules qui ne contiennent pas l'aspect « push » de l'élastographie. Des équipes de recherches commencent à s'interroger sur la relation entre ces indices et les effets réels des ultrasons. Nous estimons comme d'autres (48,63) qu'un nouvel indicateur de risque des mécanismes thermiques devrait être développé, distinct des formulations IT traditionnelles, pour de nouvelles modalités d'imagerie telles que les

impulsions de force de radiation acoustique, qui ont des séquences pulsantes plus compliquées et plus énergétiques que l'imagerie ultrasonore traditionnelle.

V.2 Originalité des travaux

L'originalité des travaux effectués pour cette thèse de Doctorat réside dans plusieurs aspects :

- Les travaux réalisés sont aux carrefours des trois disciplines : la médecine, la physique et l'évaluation en santé. Ils ont pu être réalisés que dans le cadre d'une triple collaboration durable entre deux équipes de l'UMR 6602 (Institut Pascal/Clermont-Ferrand et Sigma/Clermont-Ferrand) et le National Physical Laboratory de Londres.
- Notre équipe de recherche est la première à quantifier des effets de l'élastographie par onde de cisaillement en vue d'une application chez le fœtus. Avec la publication du premier article, nous avons initié le débat sur l'innocuité de SWE en obstétrique périnatale.
- Grâce à l'Etude ElastoRisk I, nous avons pu obtenir un soutien financier (cf Chèque Recherche-Innovation du programme Hub Innovergne Cap20-25 ISIT), pour la poursuite des travaux et la conception du phantom Casper-2.

V.3 Travaux en cours sur le déplacement tissulaire induit par la technique SWE – Etude ELASTORISK-II

La spécificité de la méthode d'élastographie réside dans la succession de trois étapes fondamentales qui consiste à :

- induire des déplacements dans le milieu étudié : ce phénomène est dénommé excitation mécanique ;

- mesurer la réponse du milieu à la stimulation appliquée par ultrasons, résonance magnétique ou encore par des méthodes optiques ;
- estimer qualitativement ou quantitativement les propriétés mécaniques du milieu à l'aide de modèles mécaniques appropriés et appliqués aux mesures (processus communément appelé inversion) (Chapitre 1).

A ce jour, les deux effets connus des ultrasons sont d'ordre thermique et mécanique. Les effets thermiques ont été étudiés dans le cadre de l'Etude ELASTORISK-I.

L'objectif de l'étude ELASTORISK-II est de quantifier le déplacement tissulaire suite à l'utilisation de l'élastographie par ondes de cisaillement et le comparer avec le déplacement suite à l'exposition au Doppler pulsé.

Une étude de faisabilité a été réalisée dans les laboratoires de la société Supersonic Imagine (Aix-en-Provence, France) avec le modèle d'échographe AIXPLORER®. Pour ces essais préliminaires de l'Etude ELASTORISK-II, deux sondes de la même marque ont été employées :

- une sonde plane 1535G80 SL15-4 Génération II, largeur de bande : 4-15 MHz ;
- une sonde courbe 1087 E1110 Courbe Monocristal C6-1, largeur de bande : 1-6 MHz.

L'étude a été réalisée sur un phantom physique CIRS Model 040 : E1188-2 (Annexe 4).

Une première série d'acquisition de données a été effectuée avec la sonde plane pendant trois minutes, d'une part en mode Doppler pulsé et d'autre part en mode SWE. Ensuite une deuxième série d'acquisition de données a été lancée avec la sonde courbe en respectant les mêmes conditions opératoires que lors de la première série d'acquisition (Doppler pulsé, puis mode SWE) .

Les données acquises par les techniques SWE et Doppler pulsé sont en cours d'analyse (Figure 14).

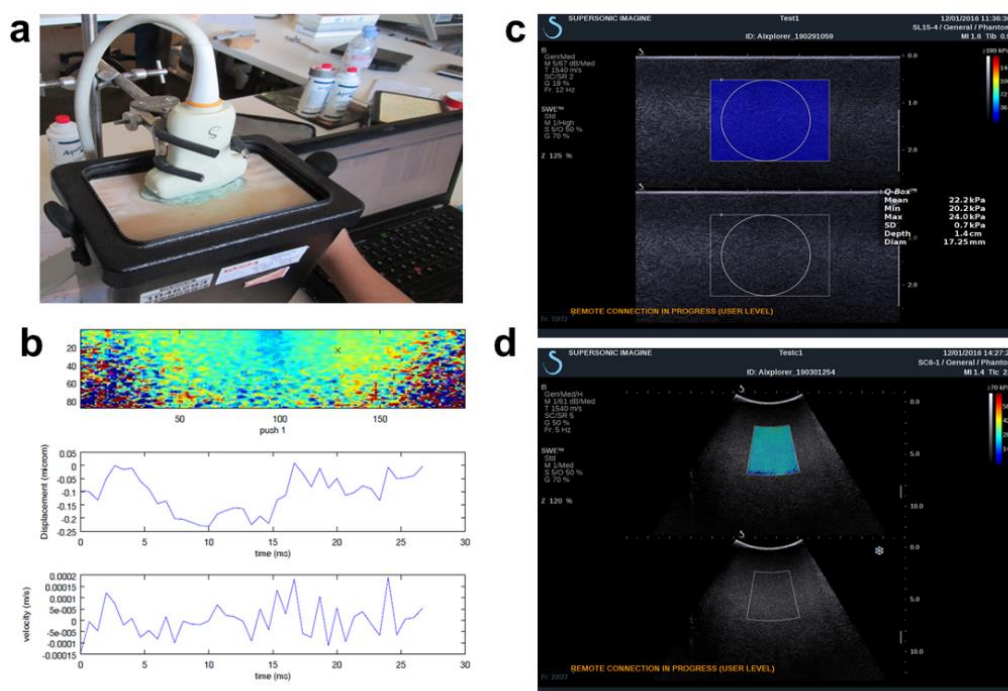


Figure 15. Etude ELASTORISK-II : Etude de faisabilité du déplacement suite à l'utilisation de la Shear Wave Elastography : a) configuration de l'expérience, b) image de déplacement, c) image sonde plane, d) image sonde courbe

V.4 Perspectives : Etude ELATORISK-I sur Casper-2

Notre équipe de recherche est la première à proposer l'évaluation quantifiée des effets de SWE en vue d'une application chez le fœtus. Cette évaluation étant éthiquement inenvisageable chez des fœtus, elle a été réalisée sur un phantom physique qui imite le tissu biologique « mou » (Casper-1). Toutefois, il a été observé des artefacts de mesure, en particulier de la température, liés à l'absence de régulation thermique d'un tissu inerte par rapport à un tissu vivant qui bénéficie de l'homéostasie d'un organisme entier. Cette étude s'inscrit dans la conception de nouveaux phantoms TMM simulant mieux les différentes textures tissulaires (tissus mous/os/gaz) et leur thermorégulation. Pour cela, une collaboration entre le National Physical Laboratory et l'Institut Pascal a été initiée et a permis la création de Casper-1. Actuellement, un deuxième phantom (Casper-2) est en cours de conception. Casper-2 aura une hétérogénéité structurale proche de celle des tissus humains (avec intégration de matériaux osseux, en

particulier). Dans un second temps, les effets thermiques des ultrasons sur Casper-2 seront évalués par des mesures indirectes par caméra thermique infrarouge. Cette nouvelle approche vient s'ajouter, sans se substituer, aux études physiques menées jusqu'ici. De plus, de nouvelles conditions d'insonification sans contact transducteur/phantom à température constante seront testées ; la Figure 15 schématise ces conditions opératoires.

Ce projet présente un caractère innovant dans le domaine métrologique, en proposant des éléments matériels plus facilement transposables aux tissus vivants en termes de mesures des effets physiques des ultrasons. Il bénéficie d'un soutien financier (Chèque Recherche Innovation) Programme Hub Innovergne, CAP 20-25 pour l'année 2019/2020.

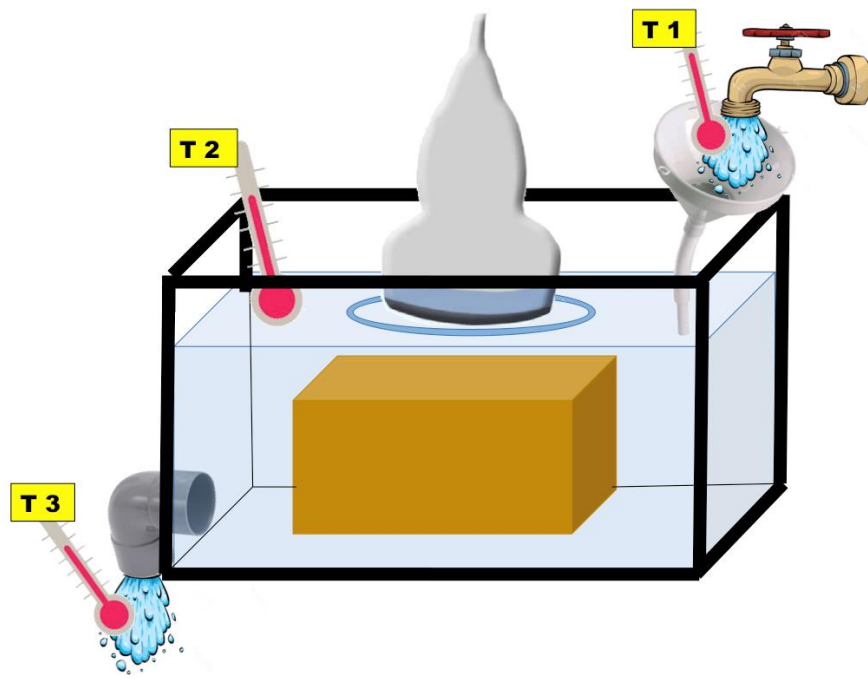


Figure 16. Schéma des conditions expérimentales visant à s'affranchir de la dissipation thermique de la sonde en direction du phantom Casper-2

Commentaires : L'absence de contact sonde/phantom est possible grâce à une transmission ultrasonore par l'eau qui se renouvelle pendant l'étude, afin de dissiper la chaleur produite par la sonde (températures : $T1 \leq T2 < T3$).

Deux essais sont envisageables : à $T1 = 20^\circ\text{C}$ (conditions de température « matériaux »), puis à $T1 = 37^\circ\text{C}$ (conditions de température du corps humain).

CONCLUSION

L'échographie constitue aujourd'hui un des piliers du diagnostic dans le domaine de la santé périnatale. Malgré ses informations anatomiques pertinentes, elle reste limitée car elle ne donne pas d'information directe sur l'élasticité des tissus. La seule technique qui peut répondre à ce besoin est l'élastographie. Son principe est de générer une contrainte ultrasonore dans le tissu pour ensuite y mesurer la déformation créée. Le champ d'application de ce mode est large et a prouvé son utilité dans plusieurs domaines, mais il n'inclut pas le domaine obstétrical malgré son intérêt clinique potentiel. Ce travail de thèse s'inscrit dans l'évaluation des effets sanitaires de l'élastographie par onde de cisaillement dans le domaine de la périnatalité. Nous avons commencé notre étude par une revue de la littérature scientifique portant sur les principes physiques fondamentaux des ultrasons, les différentes variantes des méthodes élastographiques. Nous nous sommes focalisés sur la technique ShearWave Elastography (SWE) développé par la société Supersonic Imagine (SSI), le CHU Estaing à Clermont Ferrand ayant acquis un échographe de cette marque (modèle AIXPLORER®) équipé du mode d'élastographie par onde de cisaillement.

Dans une seconde partie, nous avons réalisé une revue de la littérature visant à identifier des effets sanitaires des ultrasons d'une manière générale et plus spécifiquement de l'élastographie sur le fœtus en vue de mettre en œuvre la méthode d'Evaluation Quantitative de Risque Sanitaire (méthode EQRS) [Article 1]. Deux effets biologiques des ultrasons étaient identifiés : un effet mécanique et un effet thermique.

Dans un troisième temps, nous avons initié l'**Etude ELASTORISK-I** afin d'évaluer l'effet thermique de cette technique élastographique. Cette étude étant éthiquement inenvisageable chez des fœtus humains, elle a été réalisée en deux parties : une étude sur un tissu biologique porcin [Article 2] et puis sur un phantom (Casper-1) représentatif des tissus fœtaux [Article 3].

La première partie de l'étude ELASTORISK-I [Article 2] porte sur une étude expérimentale, par caméra infrarouge, de l'échauffement lié aux techniques échographiques (SWE, Doppler pulsé et B-mode) sur un tissu biologique porcin. L'objectif était de quantifier

cet échauffement et de démontrer l'intérêt et la pertinence de la thermographie infrarouge, qui est une technique non invasive de mesure de la température de surface en champ complet. Cette étude montre que la thermographie infrarouge pourrait être une approche expérimentale complémentaire aux thermocouples qui sont actuellement considérés comme la référence d'étude. Les résultats révèlent que l'échauffement le plus important est associé à la SWE (1,5°C) comparativement au Doppler pulsé (0,68°C) et au mode B (0,45°C).

La deuxième partie de l'étude ELATORISK-I [Article 3] est dans la continuité de notre réflexion de la quantification et l'évaluation de l'échauffement lié aux techniques échographique dans une approche comparative (SWE, Doppler pulsé et mode-B) en utilisant des thermocouples placés dans un phantom imitant le tissu humain (Casper-1). Les résultats de cette étude confirment les données obtenues en thermographie : l'échauffement reste le plus important pour l'élastographie SWE (SWE=2,9°C *versus* Doppler pulsé =1,2°C et mode B = 0,68°C). L'Etude ELASTORISK-1 a permis d'apporter des connaissances sur l'effets biologiques de l'utilisation de SWE et d'ouvrir le champ à d'autres investigations telles que l'Etude ELASTORISK-III (avec Casper-2) et la continuité de l'Etude ELASTORISK-II (étude de déplacement/étude de l'effet mécanique).

A ce jour, il reste donc éthiquement non envisageable d'utiliser la SWE en imagerie fœtale de routine, sans cadre juridique et/ou recommandations claires émanant des agences de sécurité sanitaire nationales et internationales.

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

1. Magner LN, Kim OJ, Kim OJ. A History of Medicine. CRC Press; 2017. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781315113814>
2. El-Assal G. Ancient egyptian medicine. *The Lancet*. 5 août 1972;300(7771):272-4.
3. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: A Quantitative Method for Imaging the Elasticity of Biological Tissues. *Ultrason Imaging*. 1 avr 1991;13(2):111-34.
4. Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: a review. *Clin Anat N Y N*. juill 2010;23(5):497-511.
5. Cosgrove DO, Berg WA, Doré CJ, Skyba DM, Henry J-P, Gay J, et al. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur Radiol*. 2012;22(5):1023-32.
6. Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C, et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Res BCR*. 2010;12(6):R104.
7. Lee SH, Chang JM, Kim WH, Bae MS, Seo M, Koo HR, et al. Added value of shear-wave elastography for evaluation of breast masses detected with screening US imaging. *Radiology*. oct 2014;273(1):61-9.
8. Ami O, Lamazou F, Mabile M, Levailant JM, Deffieux X, Frydman R, et al. Real-time transvaginal elastosonography of uterine fibroids. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(4):486-8.
9. Stoelinga B, Hehenkamp WJK, Brölmann H a. M, Huirne J a. F. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. févr 2014;43(2):218-26.
10. Fruscalzo A, Mazza E, Feltovich H, Schmitz R. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. *J Med Ultrason* 2001. oct 2016;43(4):493-504.
11. Hernandez-Andrade E, Hassan SS, Ahn H, Korzeniewski SJ, Yeo L, Chaiworapongsa T, et al. Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. févr 2013;41(2):152-61.
12. O'Hara S, Zelesco M, Sun Z. Shear Wave Elastography on the Uterine Cervix: Technical Development for the Transvaginal Approach. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2018;
13. Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. ShearWave elastography of fetal lungs in pregnant baboons. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(6):605-10.

14. Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. Feasibility and reproducibility of ShearWave™ elastography of fetal baboon organs. *Prenat Diagn.* 2015;35(11):1112-6.
15. Silva PDA da, Uscategui RAR, Santos VJC, Taira AR, Mariano RSG, Rodrigues MGK, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography to assess maternal and foetal structures in pregnant ewes. *Reprod Domest Anim.* 2019;54(3):498-505.
16. Rodrigues Simões AP, Rossi Feliciano MA, Maronezi MC, Uscategui RAR, Bartlewski PM, de Almeida VT, et al. Elastographic and echotextural characteristics of foetal lungs and liver during the final 5 days of intrauterine development in dogs. *Anim Reprod Sci.* 1 oct 2018;197:170-6.
17. Kılıç F, Kayadibi Y, Yüksel MA, Adaletli İ, Ustaşoğlu FE, Öncül M, et al. Shear wave elastography of placenta: in vivo quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* juin 2015;21(3):202-7.
18. Cimsit C, Yoldemir T, Akpınar IN. Shear wave elastography in placental dysfunction: comparison of elasticity values in normal and preeclamptic pregnancies in the second trimester. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* janv 2015;34(1):151-9.
19. Diguisto C, Simon EG, Callé S, Ternifi R, Remeniéras J-P, Hervé P, et al. Ultrasonic elastography exploration of the foetal brain: A case of atypical choroid plexus papilloma. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2017;37(4):525-7.
20. Mottet N, Aubry S, Vidal C, Boiteux G, Metz J-P, Riethmuller D, et al. Feasibility of 2-D ultrasound shear wave elastography of fetal lungs in case of threatened preterm labour: a study protocol. *BMJ Open.* 2017;7(12):e018130.
21. Mottet N, Metz J-P, Chaussy Y. Evolution of fetal lung stiffness during gestation in two different congenital malformations. *J Obstet Gynaecol Res.* avr 2019;45(4):931-4.
22. Mottet N, Cochet C, Vidal C, Metz JP, Aubry S, Bourtembourg A, et al. Feasibility of two-dimensional ultrasound shear wave elastography of human fetal lungs and liver: A pilot study. *Diagn Interv Imaging.* 22 août 2019;
23. Nyborg WL. Biological effects of ultrasound: Development of safety guidelines. Part II: General review. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27(3):301-33.
24. Pellicer B, Herraiz S, Táboas E, Felipe V, Simon C, Pellicer A. Ultrasound bioeffects in rats: quantification of cellular damage in the fetal liver after pulsed Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(6):643-8.
25. National Research Council (US) Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1983 [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK216620/>
26. Gennisson J-L, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(5):487-95.

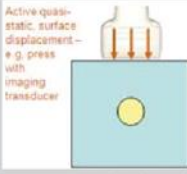
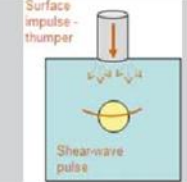
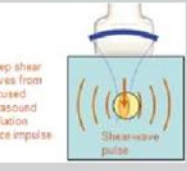
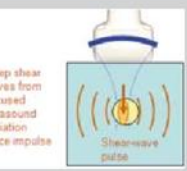
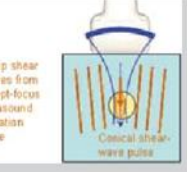
27. Zahnd G. Estimation du mouvement bi-dimensionnel de la paroi artérielle en imagerie ultrasonore par une approche conjointe de segmentation et de speckle tracking. 10 déc 2012 [cité 23 oct 2019]; Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00835828>
28. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound*. avr 2013;34(2):169-84.
29. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol*. 1 déc 1998;24(9):1419-35.
30. Deffieux T, Montaldo G, Tanter M, Fink M. Shear wave spectroscopy for in vivo quantification of human soft tissues visco-elasticity. *IEEE Trans Med Imaging*. mars 2009;28(3):313-22.
31. Sarvazyan A, Hall TJ, Urban MW, Fatemi M, Aglyamov SR, Garra BS. An overview of elastography - an emerging branch of medical imaging. *Curr Med Imaging Rev*. nov 2011;7(4):255-82.
32. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 1: Basic Principles and Terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1126-47.
33. Dickinson RJ, Hill CR. Measurement of soft tissue motion using correlation between A-scans. *Ultrasound Med Biol*. 1982;8(3):263-71.
34. Schmitt C, Hadj Henni A, Cloutier G. Characterization of blood clot viscoelasticity by dynamic ultrasound elastography and modeling of the rheological behavior. *J Biomech*. 24 févr 2011;44(4):622-9.
35. Céspedes I, Ophir J, Ponnekanti H, Maklad N. Elastography: elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrason Imaging*. avr 1993;15(2):73-88.
36. Brusseau E, Kybic J, Deprez J-F, Basset O. 2-D Locally Regularized Tissue Strain Estimation From Radio-Frequency Ultrasound Images: Theoretical Developments and Results on Experimental Data. *IEEE Trans Med Imaging*. févr 2008;27(2):145-60.
37. Baldewsing RA, Danilouchkine MG, Mastik F, Schaar JA, Serruys PW, van der Steen AFW. An inverse method for imaging the local elasticity of atherosclerotic coronary plaques. *IEEE Trans Inf Technol Biomed Publ IEEE Eng Med Biol Soc*. mai 2008;12(3):277-89.
38. Hiltawsky KM, Krüger M, Starke C, Heuser L, Ermert H, Jensen A. Freehand ultrasound elastography of breast lesions: clinical results. *Ultrasound Med Biol*. 1 nov 2001;27(11):1461-9.
39. Catheline S. Interférométrie Speckle ultrasonore : application à la mesure d'élasticité [Internet] [thesis]. Paris 7; 1998 [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/1998PA077193>
40. Parker KJ, Doyley MM, Rubens DJ. Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective. *Phys Med Biol*. 7 janv 2011;56(1):R1-29.

41. Parker KJ, Fu D, Graceswki SM, Yeung F, Levinson SF. Vibration sonoelastography and the detectability of lesions. *Ultrasound Med Biol.* 1 déc 1998;24(9):1437-47.
42. Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, Trahey GE. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am.* juill 2001;110(1):625-34.
43. Bercoff J. L'imagerie échographique ultrarapide et son application à l'étude de la viscoélasticité du corps humain. déc 2004 [cité 26 oct 2019]; Disponible sur: <https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00001041>
44. Liu C, Li TT, Hu Z, Li Y, Cheng X, Zhu Y, et al. Transvaginal Real-time Shear Wave Elastography in the Diagnosis of Cervical Disease. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 7 mai 2019;
45. Harada K, Enosawa S, Zhang B, Yuan W, Chiba T, Fujie MG. Evaluation of fetal tissue viscoelastic characteristics for robotic fetal surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* nov 2011;6(6):797-802.
46. Bly S, Van den Hof MC, Diagnostic Imaging Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Obstetric ultrasound biological effects and safety. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* juin 2005;27(6):572-80.
47. Retz K, Kotopoulos S, Kiserud T, Matre K, Eide GE, Sande R. Measured acoustic intensities for clinical diagnostic ultrasound transducers and correlation with thermal index. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* août 2017;50(2):236-41.
48. Bigelow TA, Church CC, Sandstrom K, Abbott JG, Ziskin MC, Edmonds PD, et al. The thermal index: its strengths, weaknesses, and proposed improvements. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* mai 2011;30(5):714-34.
49. Simon E, Callé S. Safety of elastography applied to the placenta: be careful with ultrasound radiation force. 2017 [cité 26 oct 2019]; Disponible sur: <https://hal-univ-tours.archives-ouvertes.fr/hal-01740996>
50. Massó P, Rus G, Molina FS. Safety of elastography in fetal medicine: preliminary study on hypoacusis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(5):660-1.
51. Palmeri ML, Nightingale KR. On the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2004;51(5):551-65.
52. Miloro P, Martin E, Shaw A. Temperature elevation measured in a tissue-mimicking phantom for transvaginal ultrasound at clinical settings. *Ultrasound Leeds Engl.* 2017;25(1):6-15.
53. Grediac M, Hild F. Full-Field Measurements and Identification in Solid Mechanics [Internet]. Wiley.com. 2012 [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.wiley.com/en-us/Full+Field+Measurements+and+Identification+in+Solid+Mechanics-p-9781118578476>
54. Abramowicz JS. Ultrasound in obstetrics and gynecology: is this hot technology too hot? *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2002;21(12):1327-33.

55. Abramowicz JS, Barnett SB, Duck FA, Edmonds PD, Hynynen KH, Ziskin MC. Fetal Thermal Effects of Diagnostic Ultrasound. *J Ultrasound Med.* 2008;27(4):541-59.
56. Malcolm AL, ter Haar GR. Ablation of tissue volumes using high intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(5):659-69.
57. Tanter M, Bercoff J, Sinkus R, Deffieux T, Gennisson J-L, Fink M. L'élastographie par ultrasons ou résonance magnétique : de nouveaux outils de diagnostic en cancérologie. /data/revues/09281258/00310004/07000484/ [Internet]. 8 juin 2007 [cité 27 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/62268>
58. Hershkovitz R, Sheiner E, Mazor M. Ultrasound in obstetrics: a review of safety. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10 févr 2002;101(1):15-8.
59. Church CC, Miller MW. Quantification of risk from fetal exposure to diagnostic ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007;93(1):331-53.
60. Mottet N, Ramanah R. Comment on « Shear wave elastography safety in fetus: A quantitative health risk assessment ». *Diagn Interv Imaging.* sept 2018;99(9):577-8.
61. Tabaru M, Yoshikawa H, Azuma T, Asami R, Hashiba K. Experimental study on temperature rise of acoustic radiation force elastography. *J Med Ultrason.* 2012;39(3):137-46.
62. Nitta N, Ishiguro Y, Sasanuma H, Taniguchi N, Akiyama I. Experimental system for in-situ measurement of temperature rise in animal tissue under exposure to acoustic radiation force impulse. *J Med Ultrason 2001.* 2015;42(1):39-46.
63. Li C, Zhang C, Li J, Cao X, Song D. An Experimental Study of the Potential Biological Effects Associated with 2-D Shear Wave Elastography on the Neonatal Brain. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42(7):1551-9.

ANNEXES

Annexe 1 – Différentes techniques d'élastographie

	method	type of force	applied force	property displayed	qualitative/ quantitative	imaging/ measurement	commercial implementation	illustration
displacement or strain imaging	strain elastography (SE) and strain-rate imaging (SRI)	quasi-static	mechanically induced – either active external displacement of tissue surface ¹ or passive internal physiologically induced ²	strain or strain rate	qualitative, although tools often provided to analyse image characteristics	full area image, refreshed at up to the ultrasound frame rate ³	Esaote GE Hitachi Aloka Philips Samsung Medison Siemens Toshiba Ultrasonix Zonare	 <p>Active quasi-static surface displacement – e.g. press with imaging transducer</p>
	acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging		ultrasound induced – focused radiation force impulse at depth					displacement
shear-wave speed MEASUREMENT	transient elastography (TE) ⁴	dynamic	mechanically induced – impulse ("thump") at tissue surface	shear-wave speed ⁵	quantitative	single measurement, beam-line average	Echosens	 <p>Surface impulse - thump Shear-wave pulse</p>
	point shear-wave elastography (pSWE), also known as ARFI quantification ⁴		ultrasound induced – focused radiation force impulse at depth	shear-wave speed ⁵	quantitative	single measurement, ROI average	Siemens Philips	 <p>Deep shear waves from focused ultrasound radiation force impulse Shear-wave pulse</p>
shear-wave speed IMAGING	shear-wave elastography (SWE) ⁴	dynamic	ultrasound induced – radiation force impulses focused at various depths	shear-wave speed ⁵	quantitative	single image within a colour box	Siemens	 <p>Deep shear waves from focused ultrasound radiation force impulse Shear-wave pulse</p>
			ultrasound induced – radiation force focus swept over depth faster than shear-wave speed to create a Mach cone	shear-wave speed ⁵	quantitative	image within a colour box, refreshed at up to several per second ³	SuperSonic Imagine	 <p>Deep shear waves from swept-focus ultrasound radiation force Conical shear-wave pulse</p>

Articles scientifiques dans des revues internationales

- **M. Issaoui**, A. Debost-Legrand, K. Skerl, B. Chauveau, B. Magnin, A. Delabaere, L. Boyer, M-P. Sauvart-Rochat, D. Lémyer Shear wave elastography safety in fetus: A quantitative health risk assessment. *Diagn Interv Imaging*. 2018;99(9):519-24. [Article 1]
- **M. Issaoui**, X. Balandraud, M. Grédiac, B. Blaysata, L. Ouchchane, M-P. Sauvart-Rochat, A. Delabaereb, D. Lemery. Temperature rise caused by Shear Wave Elastography Pulse-Doppler and B-mode in biological tissue: an infrared thermographic approach. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2019 (in press). doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.10.008 [Article 2]
- **M. Issaoui**, X. Balandraud, P. Miloro, I. Rivens, M. Grédiac¹, B. Blaysat, L. Ouchchane, A. Delabaerec, M-P. Sauvart-Rochat, and D. Lemery. Comparative measurement of temperature elevation in a phantom tissue-mimicking material insonated by Shear Wave Elastography, Pulse-Doppler and B-mode imaging. *Physics in Medicine & Biology*. Soumis en octobre 2019 - PMB-109574 [Article 3]

Communication Orale lors de Conference BMUS (British Medical Ultrasound Society)

- **M. Issaoui**. Shear Wave Elastography in Fetus: A quantitative health risk assessment of thermal exposure. British Medical Ultrasound Society BMUS Manchester 5th December 2018: 24.

Communication Orale lors des Journées Doctor'IP

- **M. Issaoui**. Les ultrasons, sont-ils dangereux pour la santé? Vulgarisation scientifique « Technologie pour la santé » au sein de l'axe TGI Thérapies Guidées par l'Image. Journée Doctor'IP (Institut Pascal), Clermont-Ferrand, 08 Novembre 2018.
- **M. Issaoui**. Effets biologiques des techniques Elastographiques, faire un état des lieux. Journée Doctor'IP (Institut Pascal), Clermont-Ferrand, 25 Septembre, 2017.

Communication Orale lors des Journées Scientifiques de l'Ecole Doctorale des Sciences de la Vie, Santé, Agronomie et Environnement

- **M. Issaoui**. Elastographie par onde de cisaillement : applications cliniques durant la grossesse ? Journées de l'Ecole Doctorale des Sciences de la Vie, Santé, Agronomie, Environnement, Clermont-Ferrand, 14 Juin 2018.

Communication Orale lors des Journées Scientifiques TGI/TechMed

- **M. Issaoui.** Shear Wave Elastography in Fetus: A quantitative health risk. Journée scientifique commune TGI /MPS-ICCF-TechMed, Clermont-Ferrand, 21 Septembre 2018.
- **M. Issaoui, X. Balandraud,** Collaboration scientifique : Etude expérimentale par caméra Infra-rouge de l'échauffement lié aux techniques échographiques. Journée scientifique TGI. Clermont-Ferrand, 14 juin 2018.

Conférences orientées « Education et engagement » dans le cadre de missions en lien avec mon statut d'« Ambassatrice pour les filles et les sciences de l'UNESCO »

- **M. Issaoui.** The future of peace starts from childhood. Universal Conference for Peace. Brussel European Parliament, 6th September 2018.
- **M.Issaoui.** L'éducation fera des filles d'aujourd'hui les femmes libres de demain. Conférence sur la Paix et l'Education. Paris, Unesco, Mars 2019.

Certificate of Membership

I certify that

Maha Issaoui

is member no. 20104 of

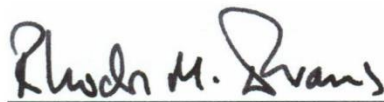
**The British Medical
Ultrasound Society**

For the period

1 Apr 2019

to

31 Mar 2020



Professor Rhodri M Evans
BMUS President

Registered office: 27 Old Gloucester Street, London WC1N 1AX
A Company Limited by Guarantee. Registered Number: 1794511,
England. Charity Number: 289541

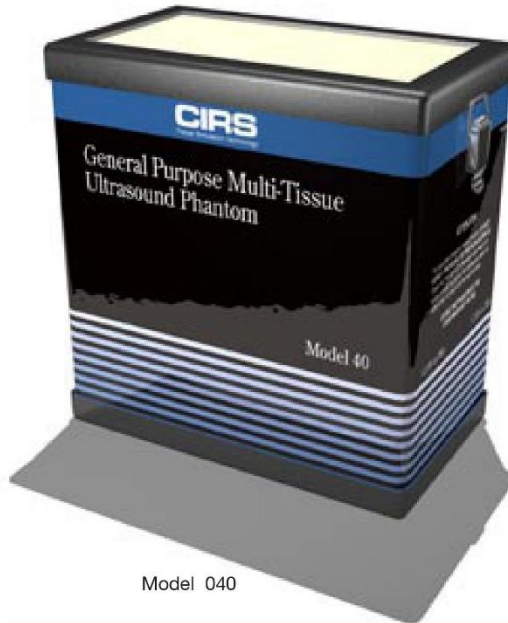


General Purpose Multi-Tissue Ultrasound Phantom

*The standard for ultrasound quality assurance
Two Phantoms in one case*

The CIRS series of ultrasound phantoms, unlike human subjects or random scannable materials, offers a reliable medium which contains specific, known test objects for repeatable qualitative assessment of ultrasound scanner performance over time.

This phantom is constructed from the patented solid elastic material, Zerdine® (1). Zerdine®, unlike other phantom materials on the market, is not affected by changes in temperature. It can be subjected to boiling or freezing conditions without sustaining significant damage. Zerdine® is also more elastic than other materials and allows more pressure to be applied to the scanning surface without subsequent damage to the material. At normal or room temperatures the Zerdine® material found in the Model 040 will accurately simulate the ultrasound characteristics found in human liver tissue.



Model 040

Complies with AIUM Standard for Quality Assurance.

The Model 040 was designed to allow for assessment of uniformity, axial and lateral resolution, depth calibration, dead zone measurement, and

registration within two different backgrounds of 0.5 and 0.7 dB/cm/MHz.

⁽¹⁾US PATENT # 5196343

CIRS

Tissue Simulation Technology

2428 Alameda Avenue • Suite 212 • Norfolk, Virginia 23513 • USA

(800) 617-1177 • (757) 855-2765 • FAX (757) 857-0523
www.cirsinc.com • admin@cirsinc.com

Model 040 Specifications:

MATERIAL: Zerdine[®](1), solid elastic water-based polymer
 Freezing Point: 0° C
 Melting Point: Above 100° C

ATTENUATION COEFFICIENT:
 0.5 dB/cm/MHz
 0.7 dB/cm/MHz

SPEED OF SOUND:
 1540 m/s

SCANNING WELL:
 1 cm deep

SCANNING MEMBRANE:
 Saran

TARGETS:
 Material: Nylon
 Monofilament
 Wire Diameter: 0.1 mm

VERTICAL PLANE TARGETS
 Number of Groups: 1
 Number of Targets Per Group: 16
 Depth Range: 18 cm
 Spacing: 1 cm

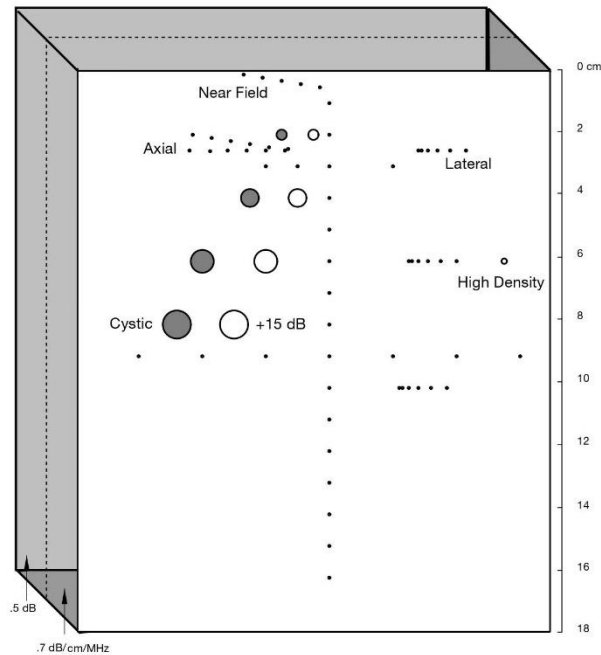
HORIZONTAL PLANE TARGETS
 Number of Groups: 2
 Number of Targets: 4 and 7
 Depth Range: 3 cm and 9 cm
 Spacing: 1 cm and 2 cm

RESOLUTION TARGETS:
 Number of Arrays: 4
 Depths: 2.5 cm, 6 cm and 10 cm
 Axial Intervals: 0.5, 1, 2, 3, 4, and 5 mm
 Horizontal Intervals: 1, 2, 3, 4, and 5 mm

CYSTIC TARGETS:
 Number of Targets: 4
 Diameter of Targets: 2, 4, 6 and 8 mm
 Depth of Targets: 2, 4, 6, and 8 cm
 Attenuation: <0.07dB/cm/MHz
 Speed: 1540 m/s
 Contrast: anechoic

HIGH CONTRAST TARGETS:
 Number of Targets: 4
 Diameter of Targets: 2, 4, 6 and 8 mm
 Depth of Targets 2, 4, 6, and 8 cm
 Attenuation: 1.0 dB/cm/MHz
 Speed: 1540 m/s
 Contrast: +15 dB v.s. background

HIGH DENSITY TARGET:
 Material: PMMA
 Diameter: 1/16"
 Depth: 6 cm



Phantom comes with detachable scanning wells to accommodate large sector probes and small endocavity probes. It is packaged in a hermetically sealed, air tight, rugged carrying case.

ISSAOUI Maha

Approche évaluative des effets physiques de l'élastographie par ondes de cisaillement en vue de son application clinique pendant la grossesse

RESUME

L'Elastographie par onde de cisaillement ou ShearWave Elastography (SWE) est une technique échographique de caractérisation tissulaire permettant de mesurer *in vivo* les propriétés élastiques des tissus vivants. Le champ d'application de ce mode est large et a prouvé son utilité dans plusieurs domaines, mais il n'inclut pas le domaine obstétrical malgré son intérêt clinique potentiel. Ce travail de thèse s'inscrit dans l'évaluation des effets sanitaires de la SWE dans le domaine de la périnatalité. Il s'appuie sur deux articles publiés et un article soumis dans des revues à comité de lecture international. Dans un premier temps, une revue de la littérature scientifique a permis de décrire les principes physiques fondamentaux des ultrasons, les différentes variantes des méthodes élastographiques, et surtout la technique SWE développée par la société Supersonic Imagine (SSI), le CHU Estaing à Clermont Ferrand ayant acquis un échographe de cette marque (modèle AIXPLORER®). Dans une seconde partie, en s'appuyant sur la méthode d'Evaluation Quantitative de Risque Sanitaire (méthode EQRS), nous avons tenté d'identifier les effets et les risques sanitaires associés aux ultrasons, d'une manière générale, et plus spécifiquement liés à l'utilisation de techniques d'élastographie sur le fœtus [*Article 1*]. Deux effets biologiques des ultrasons ont été identifiés : un effet mécanique et un effet thermique. La radiation énergétique de l'onde de « push » a été considérée comme le facteur de risque potentiel. Dans un troisième temps, nous avons initié l'étude **ELASTORISK-I** afin d'évaluer l'effet thermique de cette technique élastographique. Cette étude étant éthiquement inenvisageable chez des fœtus humains, elle a été réalisée en deux parties : une étude sur un tissu biologique porcin [*Article 2*] puis sur un phantom physique homogène (Casper-1) représentatif des tissus fœtaux [*Article 3*].

La première partie de l'Etude ELASTORISK-I (article 2, chapitre 3) reposait sur une mesure comparative par caméra infrarouge, en conditions expérimentales identiques, de l'échauffement lié aux techniques échographiques (SWE, Doppler pulsé et B-mode) sur un tissu biologique de porcin. L'objectif était de quantifier cet échauffement et de démontrer l'intérêt et la pertinence de la thermographie infrarouge, qui est une technique non invasive de mesure de la température de surface en champ complet. Cette étude a montré que la thermographie infrarouge pourrait être une approche expérimentale complémentaire aux thermocouples qui sont actuellement la référence. Les résultats ont révélé que l'échauffement le plus important était associé à la SWE.

La deuxième partie d'ELASTORISK-I (article 3, chapitre 4) a été dans la continuité de notre réflexion sur la quantification et l'évaluation, dans une approche comparative, de l'échauffement lié aux différentes modalités échographiques (SWE, Doppler pulsé et mode-B) en utilisant des thermocouples placés dans un phantom imitant le tissu humain (Casper-1). Les résultats de cette étude ont confirmé les données obtenues en thermographie.

Ce travail de thèse a apporté des connaissances sur l'effets biologiques de l'utilisation de SWE et a contribué à initier le débat au sein de la communauté scientifique sur le sujet des risques sanitaires potentiels de l'utilisation SWE en imagerie fœtale. Il ouvre le champ à d'autres expérimentations, en particulier en phantom hétérogène intégrant des « tissus osseux » (casper-2) et incite à investiguer les effets mécaniques (déplacements créés par l'onde de « push » = étude ELASTORISK-II (en cours)).

MOTS-CLES

Elastographie ShearWave, Evaluation du risque sanitaire, Phantom thermique, Echographie

JURY

Mme DORET Muriel, Professeur, CHU Lyon (Rapporteur)

Mme SENAT Marie Victoire, Professeur, CHU Bicêtre (Rapporteur)

Mr BALANDRAUD Xavier, Professeur, Université Clermont Auvergne (Examinateur)

Mr SAVERY David, Docteur-Ingénieur, Société Vermon Tours (Examinateur)

Mr LEMERY Didier, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (Co-directeur)

Mme SAUVANT-ROCHAT Marie-Pierre, Professeur, Université Clermont Auvergne (Co-directeur)