



**HAL**  
open science

# Suivi par IRM de l'évolution des propriétés mécaniques des tissus lors des ablations thermiques par ultrasons focalisés

Karine Choquet

► **To cite this version:**

Karine Choquet. Suivi par IRM de l'évolution des propriétés mécaniques des tissus lors des ablations thermiques par ultrasons focalisés. Médecine humaine et pathologie. Université de Strasbourg, 2023. Français. NNT : 2023STRAD002 . tel-04083997

**HAL Id: tel-04083997**

**<https://theses.hal.science/tel-04083997>**

Submitted on 27 Apr 2023

**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.

*ÉCOLE DOCTORALE MSII*

Laboratoire ICube (UMR 7357), CNRS – Université de Strasbourg

**THÈSE** présentée par :  
**Karine CHOQUET**

soutenue le : **24 janvier 2023**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline / Spécialité : Génie biomédical

**SUIVI PAR IRM DE L'ÉVOLUTION DES  
PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DES  
TISSUS LORS DES ABLATIONS  
THERMIQUES PAR ULTRASON  
FOCALISÉS**

**THÈSE dirigée par :**

**M. Afshin GANGI**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**M. Jean-Luc GENNISSON**

Directeur de Recherche, CNRS, INSERM, BioMaps,  
Université Paris Saclay

**M. William Apoutou N'DJIN**

Chargé de Recherche, INSERM, LabTau, Lyon

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

**Mme Elodie BRETON**

Ingénieure de Recherche, CNRS, ICube, Strasbourg

**INVITE :**

**M. Jonathan VAPPOU**

Chargé de Recherche, CNRS, ICube, Strasbourg



# Remerciements

Par ces quelques lignes, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance aux nombreuses personnes ayant participé de près ou de loin à ce travail de thèse.

En premier lieu, j'adresse mes sincères remerciements à Messieurs Jean-Luc Gennisson et William Apoutou N'Djin pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Je vous remercie pour le grand intérêt que vous avez porté à ce sujet, pour le temps consacré à la lecture minutieuse de ce travail ainsi qu'à la rédaction très détaillée du rapport de thèse.

Un grand merci au Professeur Gangi d'avoir accepté de diriger cette thèse avec beaucoup d'enthousiasme et de m'avoir ouvert les portes du service d'imagerie interventionnelle du Nouvel Hôpital Civil, où j'ai pu m'initier à l'art de la cuisson aux HIFU de la panna cotta suivie par IRM. Merci également à toute l'équipe du mardi en charlotte et Croc's pour leur bonne humeur et l'accueil toujours sympathique qui nous était réservé.

Cette thèse n'aurait pu être menée à bien sans l'encadrement de très haute qualité dont j'ai pu bénéficier. Il me tient à cœur de remercier chaleureusement Élodie et Jonathan pour m'avoir intégrée au sein du projet pluridisciplinaire passionnant qu'ils portent depuis plusieurs années. Je tiens à souligner leur très grande disponibilité et leur bienveillance à mon égard. Je leur suis très reconnaissante de m'avoir soutenue toutes ces années, au cours desquelles je me suis sentie progresser sur le plan scientifique mais aussi méthodologique et humain. Ils m'ont témoigné beaucoup de confiance et accordé l'indépendance dont j'avais besoin pour concilier vie professionnelle et vie personnelle. Merci aussi à l'ensemble de la petite équipe de recherche en imagerie interventionnelle pour les coups de pouce et conseils toujours pertinents : Paolo, Simon, Kisoo et bien sûr Anne et Ounay, pour leur énergie positive pétillante, pour les petites sorties "entre filles" et toutes les discussions agréables que l'on a pu avoir et continue d'avoir ensemble. J'ai hâte de voir jusqu'où vos projets vont vous porter.

Je tiens également à remercier mes collègues de la faculté de physique et d'ingénierie, où j'ai eu l'opportunité de réaliser au cours de ces 3 années une mission complémentaire d'enseignement très enrichissante. Un grand merci donc à Boris, Christian, Iréné, Alberto, Fabien et Laurence pour tous ces partages d'expérience et de bonne humeur (même si, en TP, les nerfs sont parfois soumis à rude épreuve). J'en profite également pour remercier Lucile, Amandine et Émeline du Jardin des sciences, porteuses du très beau projet *Femmes en sciences*, pour l'organisation de rencontres avec des collégiens et des lycéens auxquelles j'ai pris beaucoup de plaisir à participer.

Cette thèse n'aurait pas été ce qu'elle a été sans l'ambiance de travail très agréable instaurée au sein de l'équipe RDH et du laboratoire ICube au sens large. Je tiens à ce titre à remercier Michel et Bernard pour leur accueil dans cet environnement stimulant, propice à l'épanouissement et aux discussions aussi riches que diverses (autour d'un bon thé et d'un carré de chocolat comportant au minimum 70% de cacao). Cela n'aurait pas pu mieux se passer.

Je tiens à saluer ici tous les copains et copines de thèse (petit coucou à l'intention de ma marraine Marylène pour ses messages réconfortants et toujours très drôles), du labo et d'ailleurs; de la chorale du Stift, du théâtre, du Musée Vodou, du SUAPS ou encore de Pôle Sud, avec qui j'ai partagé des moments très forts au cours de cette expérience strasbourgeoise riche : Fadi, Anne, Ounay (et oui, encore!), Natacha, Manon, Mayliss, Gaëlle, Aude, Thibault,



Loïc (“T’as préparé un truc pour le cours de musique de ce soir ? - Heu...”), John, Benoît (“Café ?”), Maciej, Arda, Argheesh, Marc et Adam pour les parties de ping-pong/babyfoot endiablées (et la relecture du chapitre 1), Guiqiu (les tomates sont en fait des “kakis rouges venus de l’ouest”), Jorge, Eléonore, Léo, Thibaut... Bonne continuation à tout ce joyeux petit monde !

Enfin, je tiens à remercier très sincèrement et chaleureusement ma famille et mon compagnon pour leur soutien inconditionnel malgré la distance et pour tous ces moments précieux passés ensemble.

# Résumé

Les ablations thermiques par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU en anglais, pour *High Intensity Focused Ultrasound*) représentent des techniques thérapeutiques innovantes et prometteuses du fait de leur capacité unique à délivrer un traitement localisé de manière non invasive et non ionisante. Afin d'évaluer l'efficacité du traitement en temps réel tout en garantissant la sécurité de la procédure, la thérapie HIFU nécessite un monitoring précis de la destruction tissulaire. L'une des méthodes les plus précises pour assurer ce suivi est la thermométrie IRM, permettant d'obtenir une cartographie en temps réel de la variation de température des tissus. Cependant, les limitations de la thermométrie IRM, notamment son caractère relatif, sa sensibilité à de multiples sources d'erreur ainsi que le fait que la température soit un indicateur instantané de l'ablation, appellent au développement de biomarqueurs complémentaires. Les ablations thermiques étant également associées aux variations des propriétés mécaniques des tissus, celles-ci peuvent à ce titre être considérées comme de tels biomarqueurs, témoignant des dommages thermiques permanents subis au cours de la procédure. Lors de ce travail de thèse, nous avons développé pour cela une méthode s'appuyant sur la force de radiation ultrasonore et l'encodage par IRM de l'onde de cisaillement se propageant à partir du foyer ultrasonore. Cette approche permet l'estimation de l'élasticité moyenne le long de rayons sélectionnés dans la tache ARFI, en prenant en compte la viscosité estimée au point focal, sans compromettre l'obtention des cartes de température pendant le traitement HIFU. Cette méthode a été caractérisée sur des fantômes calibrés et a été par la suite utilisée pour le suivi d'ablations *in vitro* et *in vivo*. Elle a permis de suivre l'évolution de l'élasticité locale dans des tissus anisotropes, et pose la question du suivi de l'évolution de la viscosité des tissus pendant les ablations HIFU.

**Mots-clefs** : ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), ablations thermiques, imagerie par résonance magnétique (IRM) interventionnelle, monitoring, élastographie, IRM de la force de radiation ultrasonore (MR-ARFI)

# Abstract

High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) thermal ablation is an innovative and promising therapeutic technique relying on the unique ability of HIFU to deliver localized treatment in a non-invasive and non-ionizing manner. In order to be safe and effective, HIFU therapy requires precise monitoring of the tissue destruction. One of the most accurate monitoring methods is Magnetic Resonance (MR) thermometry, which provides real-time mapping of tissue temperature variation. However, the limitations of MR thermometry, including its relative nature, its sensitivity to multiple sources of error, and the fact that temperature is an instantaneous indicator of ablation, call for the development of complementary biomarkers. Thermal ablations are also associated with variations in the mechanical properties of the tissues and can therefore be considered as biomarkers of permanent thermal damage. In this thesis work, we developed a method based on the acoustic radiation force and the encoding of the shear wave propagating from the ultrasound focus in the MR phase images. This approach provides the estimation of the mean elasticity along radii of the focal spot, taking into account the viscosity estimated at the focus, without compromising the monitoring with temperature maps during the HIFU treatment. This method was characterized on calibrated phantoms and was subsequently used to monitor HIFU ablations in vitro and in vivo. The evolution of the local elasticity was monitored in anisotropic tissue, while the viscosity of tissue was found to also vary as a consequence of HIFU ablation.

**Key-words:** High Intensity Focused Ultrasound (HIFU), thermal ablations, interventional Magnetic Resonance Imaging, monitoring, elastography, Magnetic Resonance-Acoustic Radiation Force Impulse (MR-ARFI)

# Table des matières

Remerciements .....	i
Résumé .....	iii
Abstract .....	iv
Table des matières .....	v
Abréviations .....	ix
Introduction générale.....	1
Chapitre 1 .....	2
Introduction au monitoring des thermo-ablations HIFU par IRM .....	2
1.    Thérapies par ultrasons focalisés de haute intensité .....	4
1.1.    Introduction et définitions .....	4
1.2.    Transducteurs ultrasonores .....	6
1.3.    Effets biologiques des thérapies par HIFU .....	8
1.4.    Avantages et défis majeurs .....	12
2.    Monitoring des ablations HIFU par thermométrie IRM.....	13
2.1.    Biophysique de l’hyperthermie .....	13
2.2.    Principes de la thermométrie par IRM.....	15
2.3.    Limites de la thermométrie PRFS .....	17
3.    Monitoring des ablations HIFU par élastographie IRM .....	17
3.1.    L’élastographie ou « palpation par l’imagerie » .....	17
3.2.    L’Elastographie par Résonance Magnétique (ERM).....	18
3.3.    Elastographie IRM par force de radiation acoustique.....	20
3.4.    Monitoring des thérapies HIFU par MR-ARFI .....	23
4.    Cadre de travail.....	25
Bibliographie .....	25
Chapitre 2 .....	31
Élastographie par MR-ARFI* .....	31
1.    Principe de la méthode d’élastographie MR-ARFI .....	33
1.1.    Encodage de la réponse des tissus dans la phase IRM.....	33
1.2.    Résolution du problème inverse par optimisation .....	33
1.3.    Monitoring d’ablations HIFU : résultats expérimentaux de Vappou et al.....	36

2.	Évaluation de l'élastographie MR-ARFI sur des milieux homogènes .....	38
2.1.	Description des expériences quantitatives .....	38
2.1.1.	Milieux à caractériser .....	38
2.1.2.	Séquence MR-ARFI .....	38
2.1.3.	Montage expérimental MR-ARFI .....	41
2.1.4.	Comparaison à l'ERM harmonique .....	42
2.2.	Résultats .....	43
2.2.1.	Gels de gélatine .....	43
2.2.2.	Fantôme calibré CIRS .....	44
2.3.	Discussion .....	45
2.3.1.	Discussion des résultats .....	45
2.3.2.	Influence du paramètre $\tau$ .....	46
2.3.3.	Autres limites de la méthode .....	48
3.	Conclusion et perspectives .....	49
	Bibliographie .....	49
Chapitre 3 .....		52
	Extension de la méthode MR-ARFI aux milieux viscoélastiques anisotropes .....	52
1.	Estimation des propriétés viscoélastiques .....	54
1.1.	Contexte et intérêt .....	54
1.2.	Détermination du temps de relaxation mécanique $\tau$ au point focal .....	54
1.2.1.	Modélisation de la phase au point focal .....	54
1.2.2.	Résolution analytique .....	55
1.2.3.	Résolution par identification .....	56
1.3.	Adaptation de la séquence IRM .....	58
1.4.	Application et premiers résultats .....	60
1.4.1.	Matériel et méthodes .....	60
1.4.2.	Résultats.....	63
1.4.3.	Discussion.....	66
2.	Prise en compte de l'anisotropie.....	69
2.1.	Contexte et intérêt .....	69
2.2.	Implémentation .....	69
2.2.1.	Profils de phase unidimensionnels .....	69
2.2.2.	Atténuation géométrique .....	70
2.2.3.	Processus d'identification.....	71

2.3.	Validation sur jeux de données numériques .....	72
3.	Approche MR-ARFI anisotrope proposée.....	72
3.1.	Méthodologie .....	72
3.1.1.	Traitement des images .....	73
3.1.2.	Processus d'optimisation .....	74
3.2.	Caractérisation d'un fantôme isotrope calibré .....	74
3.2.1.	Paramètres d'acquisition.....	74
3.2.2.	Résultats.....	74
3.2.3.	Discussion des résultats .....	77
4.	Conclusion et perspectives .....	77
	Bibliographie.....	78
Chapitre 4 .....		79
	Monitoring des thermo-ablations par HIFU.....	79
1.	Matériel et méthodes .....	80
1.1.	Montage expérimental MR-ARFI.....	80
1.2.	Paramètres d'acquisition IRM .....	81
1.3.	Thermométrie/élastographie simultanées .....	81
1.4.	Description des échantillons et du sujet animal .....	81
1.5.	Paramètres spécifiques au monitoring MR-ARFI.....	82
2.	Résultats.....	83
2.1.	Fantôme de gélatine .....	84
2.2.	Tissus Ex vivo 1 - veau .....	86
2.3.	Tissus Ex vivo 2 - porc .....	91
2.4.	In vivo, sujet porc .....	94
3.	Discussion.....	96
3.1.	Évolution du module de cisaillement lors d'ablations HIFU.....	96
3.2.	Anisotropie.....	97
3.3.	Comparaison aux autres méthodes MR-ARFI.....	98
3.4.	Temps mécanique de relaxation $\tau$ .....	98
4.	Conclusion et perspectives .....	99
	Bibliographie.....	100
Chapitre 5 .....		102
	Discussion générale et perspectives .....	102

1.	Identification simultanée des paramètres $\mu$ et $\tau$ .....	103
1.1.	Approche MR-ARFI 2D .....	103
1.2.	Approche MR-ARFI 1D .....	107
2.	Hypothèses sur le champ de déplacement .....	115
	Bibliographie .....	118
	Conclusion générale .....	119
	Communications scientifiques .....	120

# Abréviations

1D : à 1 dimension

2D : à 2 dimensions

HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound*) : ultrasons focalisés de haute intensité

ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse imaging*) : imagerie de la force de radiation ultrasonore

IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire

MR-ARFI (*Magnetic Resonance – Acoustic Radiation Force impulse Imaging*) : IRM de la force de radiation ultrasonore

ERM : élastographie par résonance magnétique

GRE : séquence écho de gradient

EPI (*Echo Planar Imaging*) : imagerie d'écho planaire

MSG (*Motion Sensitizing Gradient*) : gradients d'imagerie sensibilisés au mouvement

TE : temps d'écho

TR : temps de répétition

PRFS (*Proton Resonance Frequency Shift*) : décalage de la fréquence de résonance magnétique du proton



# Introduction générale

Les procédures minimalement invasives ont révolutionné la pratique chirurgicale en offrant un meilleur confort pour les patients et des effets secondaires moins lourds. Parmi celles-ci, les ablations thermiques guidées par l'image occupent désormais une place significative dans le traitement des tumeurs solides. Les ablations thermiques par ultrasons focalisés de haute intensité ou HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound* en anglais) constituent une technique thérapeutique innovante du fait de la capacité unique des HIFU à délivrer un traitement ciblé et de manière non invasive.

L'une des problématiques majeures récurrentes associées aux ablations thermiques HIFU est le monitoring de la thérapie, incluant à la fois l'évaluation en temps réel de l'efficacité de la procédure et la garantie de la sécurité du patient. Le praticien doit en effet s'assurer que les tissus pathologiques ont été traités dans leur intégralité tout en préservant l'intégrité des tissus sains avoisinants. Conventionnellement, ces thérapies sont monitorées par une modalité d'imagerie – imagerie ultrasonore ou par résonance magnétique (IRM) – permettant d'une part de planifier l'intervention, et d'autre part, de vérifier l'action de ce traitement au cours de l'intervention : on parle d'imagerie interventionnelle. La méthode de suivi la plus précise est actuellement la thermométrie par IRM, qui permet de cartographier quantitativement l'élévation de température au sein des tissus en temps réel. Cependant, les limitations de la thermométrie IRM, notamment son caractère relatif, sa sensibilité à de multiples sources d'erreur ainsi que le fait que la température soit un indicateur instantané de l'ablation, appellent au développement de biomarqueurs complémentaires.

Dans ce contexte, l'altération des propriétés mécaniques tissulaires induite par les thérapies thermiques constitue un biomarqueur intéressant – puisque permanent – de la destruction des cellules pathologiques, qu'il est possible d'étudier par élastographie. Cet enjeu fait l'objet de ce travail de thèse, dont l'objectif a été de développer une méthode de suivi par IRM des thérapies par HIFU, via la mesure des variations des propriétés mécaniques induites dans les tissus. Le développement et l'utilisation de méthodes d'élastographie pour le monitoring de telles procédures en radiologie interventionnelle est au cœur du travail de recherche mené par l'équipe Robotics, Data & Healthcare (RDH) du laboratoire ICube et le service d'imagerie interventionnelle de Strasbourg depuis 2013, dans lequel s'inscrit ce travail de thèse.

La structure proposée dans cette thèse est la suivante. Après avoir introduit le contexte des thérapies thermiques par HIFU, ainsi que les principales méthodes de suivi de ces procédures par l'imagerie à travers les concepts centraux de thermométrie et d'élastographie (**Chapitre 1**), les principes et limites de la méthode retenue dans le cadre de la présente étude sont présentés dans le **Chapitre 2**. Le **Chapitre 3** traite de l'extension de cette méthode à la mesure de la viscoélasticité et de l'anisotropie des tissus mous biologiques. Le **Chapitre 4** présente les résultats expérimentaux de monitoring d'ablations HIFU réalisées *in vitro* et *in vivo*. Enfin, une discussion et des pistes d'amélioration sont proposées dans le **Chapitre 5**.

---

# Chapitre 1

---

## Introduction au monitoring des thermo- ablations HIFU par IRM

Les procédures minimalement invasives ont révolutionné la pratique chirurgicale en offrant un meilleur confort pour les patients et des effets secondaires moins lourds. Parmi celles-ci, les ablations thermiques guidées par l'image occupent une place désormais significative dans le traitement des tumeurs solides. Les ablations thermiques par ultrasons focalisés de haute intensité ou HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound* en anglais) présentent l'avantage d'être non invasives. Ces thérapies sont conventionnellement monitorées par une modalité d'imagerie – imagerie ultrasonore ou par résonance magnétique (IRM) – permettant d'une part de planifier l'intervention, puis de vérifier l'action de ce traitement au cours de l'intervention : on parle d'imagerie interventionnelle. Cet enjeu fait l'objet de ce travail de thèse, dont l'objectif est de proposer de nouvelles méthodes de suivi par IRM des thérapies par HIFU, via notamment la mesure des variations des propriétés mécaniques induites dans les tissus.

Ce premier chapitre a pour objectif d'introduire le contexte des thérapies thermiques par HIFU, ainsi que les principales méthodes de suivi de ces procédures par l'imagerie à travers les concepts de thermométrie et d'élastographie, au centre de ce travail de thèse.

## Plan du chapitre

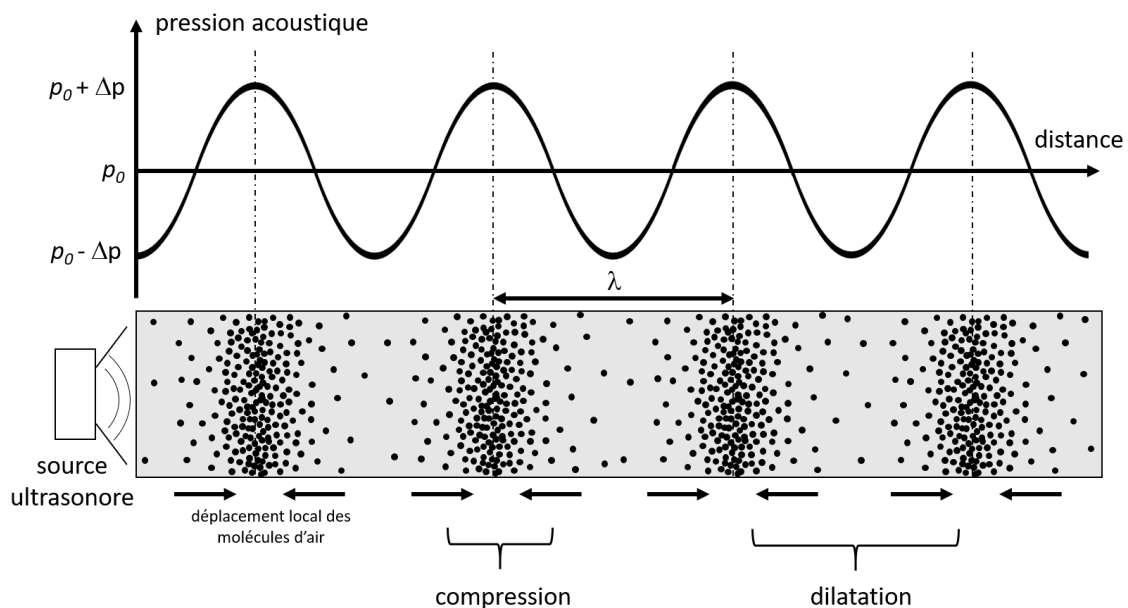
1. Thérapies par ultrasons focalisés de haute intensité .....	4
1.1. Introduction et définitions .....	4
1.2. Transducteurs ultrasonores.....	6
1.3. Effets biologiques des thérapies par HIFU.....	8
1.4. Avantages et défis majeurs.....	12
2. Monitoring des ablations HIFU par thermométrie IRM .....	13
2.1. Biophysique de l'hyperthermie .....	13
2.2. Principes de la thermométrie par IRM .....	15
2.3. Limites de la thermométrie PRFS .....	17
3. Monitoring des ablations HIFU par élastographie IRM .....	17
3.1. L'élastographie ou « palpation par l'imagerie » .....	17
3.2. L'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM) .....	18
3.3. Elastographie IRM par force de radiation acoustique .....	20
3.4. Monitoring des thérapies HIFU par MR-ARFI.....	23
4. Cadre de travail .....	25
Bibliographie.....	25

# 1. Thérapies par ultrasons focalisés de haute intensité

## 1.1. Introduction et définitions

Les thérapies par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU en anglais pour *High Intensity Focused Ultrasound*) désignent un ensemble de techniques émergentes de traitement non invasif et localisé, délivré par des ondes ultrasonores. Elles associent deux dispositifs : un transducteur ultrasonore HIFU pour effectuer la thérapie, et une modalité d'imagerie faisant office de système de planification et de suivi de la procédure.

Les ultrasons sont des ondes mécaniques longitudinales qui se propagent par vibration de la matière à une fréquence comprise entre 20 kHz et 1 GHz (**Figure 1**). Ces ondes correspondent à des variations de pression (série de compressions/dilatations) des milieux traversés, se transmettant de proche en proche grâce aux forces de liaisons intermoléculaires. Les ultrasons sont depuis longtemps utilisés pour l'imagerie diagnostique médicale de par leur facilité d'utilisation et l'innocuité de tels examens dans la limite de certaines pressions et intensités acoustiques. Cependant, les ultrasons utilisés à de plus hautes pressions/intensités ont le potentiel d'interagir physiquement significativement avec les tissus biologiques, et c'est précisément cet effet qui est recherché lors des thérapies ultrasonores.



**Figure 1** – Illustration de la propagation d'une onde ultrasonore unidirectionnelle dans l'air.

Sont donnés ci-dessous les paramètres permettant de caractériser la propagation des ondes ultrasonores dans un tissu biologique. Ces définitions sont utilisées dans la suite du mémoire.

- la masse volumique ( $\rho$ ) en  $\text{kg/m}^3$  : masse par unité de volume du tissu traversé par les ultrasons
- la pression acoustique ( $p$ ) en Pa : elle peut être reliée à l'amplitude de l'onde définie comme la variation de la pression  $\Delta p$  par rapport à la pression d'équilibre  $p_0$ . Les pressions induites localement dans le milieu par HIFU sont de l'ordre du MPa.

- la célérité ( $c$ ) en m/s : vitesse de propagation de l'onde dans le milieu.  $c$  est de l'ordre de 340 m/s dans l'air, 1500 m/s dans les tissus contenant de l'eau et peut atteindre 4000 m/s dans les os. Célérité, longueur d'onde et fréquence sont reliées par la relation :

$$c = \lambda f \quad \text{Équation 1}$$

- l'impédance acoustique ( $Z$ ) en  $\text{kg.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$  : résistance du milieu à la propagation d'une onde ultrasonore (analogie ultrasonore de l'indice de réfraction en optique). Elle relie la variation de pression acoustique  $\Delta p$  (cause) et la vitesse particulière  $v$  (effet) par la relation :

$$Z = \frac{\Delta p}{v} \quad \text{Équation 2}$$

En faisant l'approximation d'une onde plane,

$$Z = \rho c \quad \text{Équation 3}$$

, où  $c$  correspond à la célérité de l'onde. À titre d'exemple, l'air a une impédance acoustique très faible (meilleure pénétrabilité des ondes ultrasonores dans l'air) comparé à l'eau, la graisse, le sang ou les muscles.

- l'intensité acoustique moyennée dans le temps ( $I$ ) en  $\text{W}/\text{cm}^2$  : énergie acoustique moyenne traversant perpendiculairement une unité de surface  $S$  par unité de temps. En écrivant la puissance moyenne  $P_w$  :

$$I = \frac{P_w}{S} = \frac{|p|^2}{2\rho c} = \frac{|p|^2}{2Z} \quad \text{Équation 4}$$

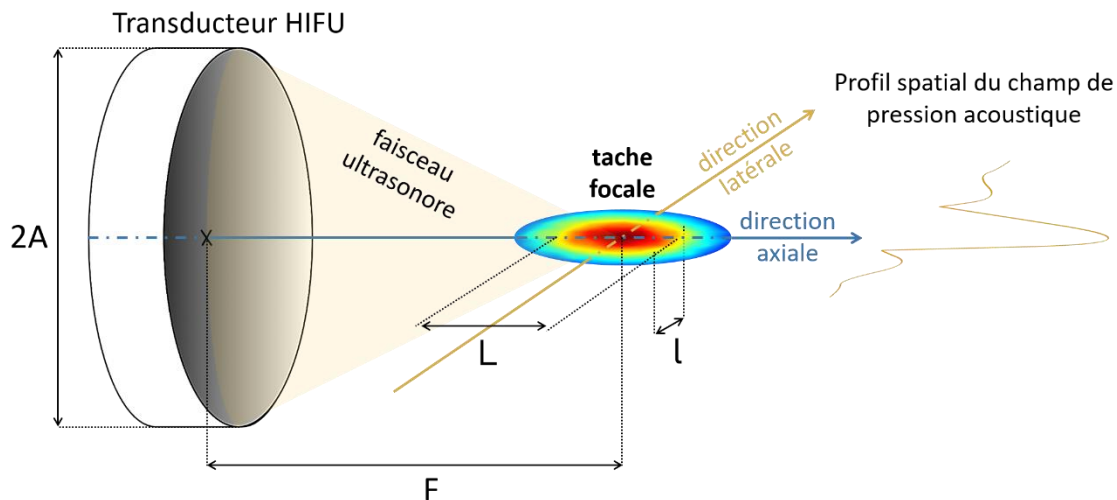
Ce paramètre est donc lié à la quantité d'énergie transportée par l'onde et susceptible de se déposer dans le tissu.

- L'atténuation acoustique  $\alpha$  représente la perte d'énergie de l'onde acoustique lorsqu'elle traverse un milieu donné. L'atténuation est le résultat de la contribution de l'absorption acoustique  $\alpha_a$  et de la diffusion  $\alpha_d$ .

## 1.2. Transducteurs ultrasonores

En pratique, les ondes impliquées dans la thérapie HIFU sont émises par des transducteurs ultrasonores, assemblage d'une ou plusieurs cellules piézo-électriques. Soumises à une polarisation électrique, ces cellules convertissent un signal électrique sinusoïdal en une oscillation mécanique (phénomène de piézo-électricité inverse), à l'origine de l'onde ultrasonore (*Dillenseger and Moerschel, 2009*).

Pour que l'énergie de l'onde se concentre sur la zone à traiter, les ultrasons doivent être focalisés afin d'affecter les tissus cibles sans endommager les tissus environnants, ce qui explique la forme concave que possèdent la majorité des transducteurs HIFU.



**Figure 2** – Illustration de la focalisation obtenue par la concentration de l'énergie ultrasonore générée par un transducteur HIFU concave de demi-ouverture  $A$  et de focale  $F$ . La représentation des profils de pression obtenus dans la tache focale fait typiquement apparaître un lobe central principal et des lobes secondaires.

Pour un transducteur de forme sphérique, la tache focale a la forme typique d'un cigare ou grain de riz dont les dimensions dépendent de la longueur d'onde  $\lambda$ , de la demi-ouverture  $A$  du transducteur et de sa distance focale  $F$  (**Figure 2**), tel que :

$$l \sim \lambda \frac{F}{2A} \quad \text{et} \quad L \sim 7\lambda \left(\frac{F}{2A}\right)^2 \quad \text{Équation 5}$$

$l$  correspond à la largeur (résolution latérale) et  $L$  à la longueur (résolution axiale) de la tache focale, déterminées pour une atténuation de  $-6$  dB (*O'Neil, 1949*). En pratique, les dimensions caractéristiques de la tache focale sont typiquement de l'ordre de  $1 \text{ mm} \leq l \leq 3 \text{ mm}$  et  $8 \text{ mm} \leq L \leq 15 \text{ mm}$  (*Kennedy, 2005*).

Les transducteurs HIFU se distinguent par leurs formes, leur mode d'application (endo ou extracorporelle) et le nombre d'éléments qui les composent. Sur ce dernier aspect, ils peuvent être classés en 2 grandes familles. La première regroupe les transducteurs sphériques mono-élément, pour lesquels la focalisation est purement géométrique (**Figure 3**). Pour optimiser le contrôle de la distance focale et de la largeur du faisceau, ces transducteurs peuvent être équipés de lentilles acoustiques (*Tarrazó-Serrano et al., 2019*) capables de focaliser les ultrasons de la même manière que les lentilles optiques focalisent la lumière (**Figure 4**).

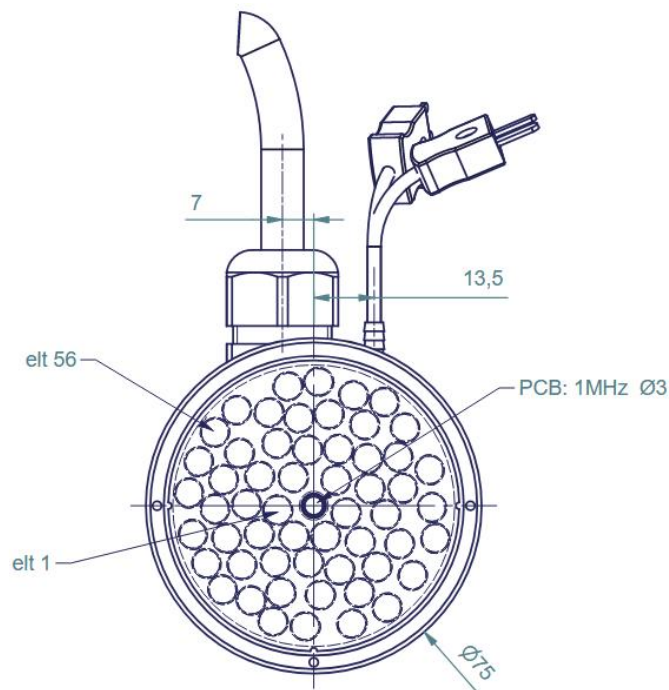


**Figure 3** – Transducteur HIFU sphérique mono-élément (Imasonic – France).



**Figure 4** – Lentille acoustique en bioplastique PLA (acide polylactique), d'après (Tarrazó-Serrano et al., 2019).

La seconde famille rassemble les transducteurs multi-éléments à réseau phasé (**Figure 5**). Dans ces dispositifs, l'amplitude et la phase de chaque cellule émettrice peuvent être contrôlées individuellement pour que les ondes émises arrivent en phase au point désiré, par le phénomène d'interférences. Cela offre à la fois la possibilité de contrôler la largeur du faisceau ultrasonore, et de déplacer électroniquement le foyer ultrasonore verticalement ou horizontalement par rapport au réseau. Hormis leur coût plus élevé comparé aux transducteurs monoéléments, l'inconvénient de ce genre de dispositif est d'induire la présence de lobes supplémentaires dans le faisceau ultrasonore, dû à la répartition spatiale régulière des émetteurs sur la surface du transducteur, jouant le rôle d'un réseau de diffraction. Ces lobes émis hors axe sont indésirables car ils risquent de chauffer des tissus non ciblés par la thérapie. Pour limiter cet effet, une des solutions est de répartir aléatoirement les éléments du transducteur (Hynynen and Jones, 2016).



**Figure 5** – Transducteur HIFU à 56 éléments (répartition aléatoire), disponible au sein du laboratoire ICube.



Pour assurer une transmission optimale des ultrasons dans l'organisme (par continuité de l'impédance acoustique), et également pour évacuer la chaleur résiduelle générée dans le transducteur en raison de la conversion imparfaite de l'énergie électrique en énergie acoustique, le transducteur HIFU doit être en contact avec de l'eau, si besoin constamment refroidie. L'eau est également dégazée pour éviter toute formation de bulles d'air sur le trajet ultrasonore, les interfaces tissu mou/air (variations brutales d'impédance acoustique) étant susceptibles d'affecter la transmission des ondes dans le milieu. Le transducteur peut être soit immergé directement dans l'eau, soit placé en contact avec une cape en latex remplie d'eau dégazée. L'eau agit ainsi à la fois de milieu de couplage acoustique et de puits thermique pour la chaleur.

### 1.3. Effets biologiques des thérapies par HIFU

Les thérapies par HIFU emploient des faisceaux ultrasonores qui pénètrent le corps humain et sont focalisés sur un point cible afin de déposer de l'énergie ultrasonore dans les tissus de façon localisée. La focalisation de ces ondes ultrasonores de haute énergie (intensité  $I$  de l'ordre de 100 à 10 000 W/cm<sup>2</sup> (*Hynynen and Jones, 2016*)) a pour effet d'induire divers effets biologiques, typiquement thermiques ou mécaniques. À titre de comparaison, en imagerie ultrasonore, les intensités acoustiques utilisées sont de l'ordre de 10 à 100 mW/cm<sup>2</sup>. Les effets biologiques pouvant apparaître au-dessus de 1 W/cm<sup>2</sup>, il n'y a théoriquement pas d'effets biologiques en échographie. Dans ce travail de thèse, nous nous focaliserons essentiellement sur les effets thermiques, résultant de l'absorption de l'énergie acoustique par le tissu, induisant un échauffement localisé. Ces effets sont généralement obtenus par des expositions à rapport cyclique élevé (voire des tirs ultrasonores en mode continu). À l'inverse, les effets mécaniques sont généralement obtenus par des expositions à rapport cyclique très bas (pulses ultrasonores très brefs). Les effets mécaniques, allant de la perméabilisation cellulaire pour la délivrance localisée de médicaments à la destruction mécanique des tissus par onde de choc, sont extrêmement prometteurs et font l'objet de recherches intenses dans la communauté des ultrasons thérapeutiques (*Hynynen and Jones, 2016; Lentacker et al., 2014*).

Les effets biologiques des ultrasons de haute intensité et notamment leurs capacités de destruction tissulaire ont été rapportés dès les années 1920 par les travaux fondateurs du physicien français Paul Langevin et des chercheurs américains Robert Wood et Alfred Loomis. Les HIFU ont été exploités pour la première fois dans les années 1940 pour l'ablation de tissus cérébraux, évaluée chez l'animal (*Lynn and Putnam, 1944*). Depuis lors, la thérapie HIFU a été envisagée comme une modalité de traitement non invasif des tissus pathologiques pouvant être situés en profondeur dans le corps.

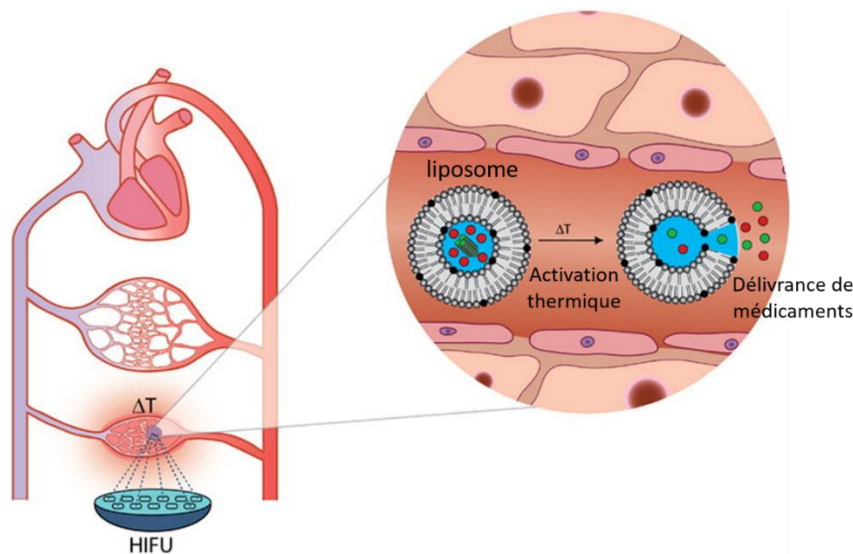
Les effets thermiques résultent donc de l'échauffement par absorption des tissus ciblés par la thérapie, i.e. la conversion d'une partie de l'énergie ultrasonore en chaleur au cours de la propagation des ondes ultrasonores dans un milieu biologique. Ce chauffage de type visqueux se produit par le biais des oscillations du champ de pression acoustique provoquant la vibration et la rotation (friction mécanique) des molécules constituant le milieu (*Ter Haar and Coussios, 2007*).



Températures	Durée d'application	Effet
$41\text{ °C} < T < 45\text{ °C}$	plusieurs dizaines de minutes	Zone d'hyperthermie dite « douce » (Mild Hyperthermia)
$50\text{ °C} < T < 95\text{ °C}$	quelques secondes	Zone de coagulation des tissus : dessiccation (élimination de l'eau) et rétraction des tissus par dénaturation (perte de leur fonction) des protéines et du collagène indispensables aux processus de cicatrisation
$T > 100\text{ °C}$	quelques dixièmes de seconde	Zone d'ébullition et de volatilisation des tissus

**Tableau 1** – Action de la chaleur et des temps d'exposition sur les tissus biologiques. Source : (Souris, 2011).

Au-delà de  $41\text{ °C}$ , les dommages subis par les tissus dans la tache focale deviennent irréversibles si l'élévation de température est maintenue suffisamment longtemps (**Tableau 1**). L'élévation modérée de température ( $T < 45\text{ °C}$ ) dans les tissus biologiques est appelée hyperthermie douce, parfois hyperthermie par abus de langage. Initialement développée pour le traitement direct de tissus tumoraux mais impliquant des durées de traitement très longues, l'hyperthermie douce est actuellement utilisée comme un adjuvant à la radiothérapie\* ou à la chimiothérapie (Kok et al., 2020; Zhu et al., 2019). Il a aussi été démontré qu'elle pouvait stimuler la réponse immunitaire (Bull, 2018). Plusieurs études intéressantes rapportent la contribution récente de l'hyperthermie HIFU à l'activation de nanoparticules thermosensibles encapsulant des médicaments, par exemple des liposomes† sous forme de gélules conçues pour fondre à partir de  $42\text{ °C}$  (Grüll and Langereis, 2012).

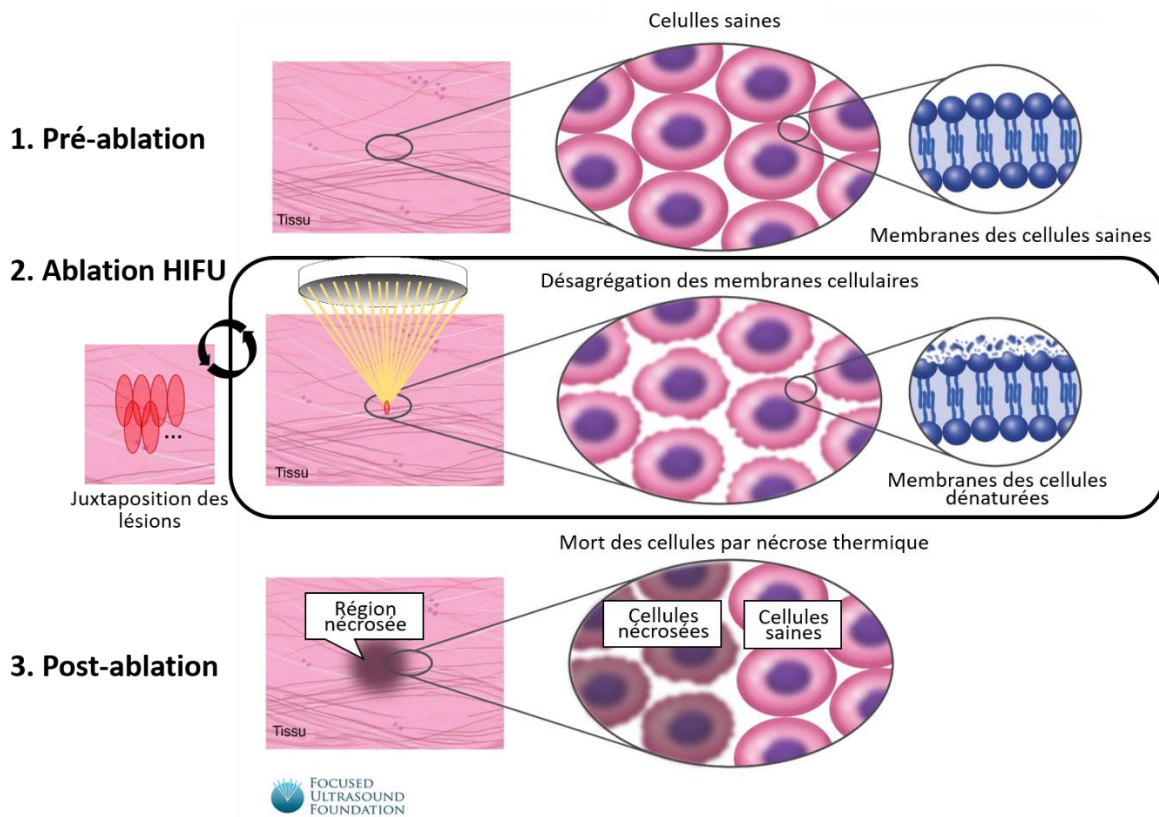


**Figure 6** – Illustration de l'activation par hyperthermie douce par HIFU de liposomes thermosensibles pour la délivrance localisée de médicaments, source (Grüll and Langereis, 2012).

\* La radiothérapie regroupe un ensemble de traitements locorégionaux du cancer, consistant à détruire les cellules cancéreuses en utilisant des rayonnements ionisants ciblés.

† Liposome : vésicule sphérique composée d'une ou plusieurs bicouches concentriques de phospholipides (lipides constitués d'une tête hydrophile et de 2 queues hydrophobes)

Avec des doses d'énergie plus élevées ( $T > 50\text{ °C}$ ), un état de mort cellulaire (apoptose\* ou nécrose†) peut être induit dans les tissus pathologiques par coagulation thermique (*Sapareto and Dewey, 1984; Yarmolenko et al., 2011*), principe sur lequel reposent les ablations thermiques (**Figure 7**).



**Figure 7** – Illustration des mécanismes d'action des ablations thermiques HIFU, d'après la *FUS Foundation*. Pour détruire des structures de taille importante, les lésions individuelles peuvent être multipliées de façon à être juxtaposées afin de couvrir l'ensemble du volume cible (technique du balayage focal). Une fois la lésion thermique réalisée, les résidus sont progressivement éliminés par l'organisme.

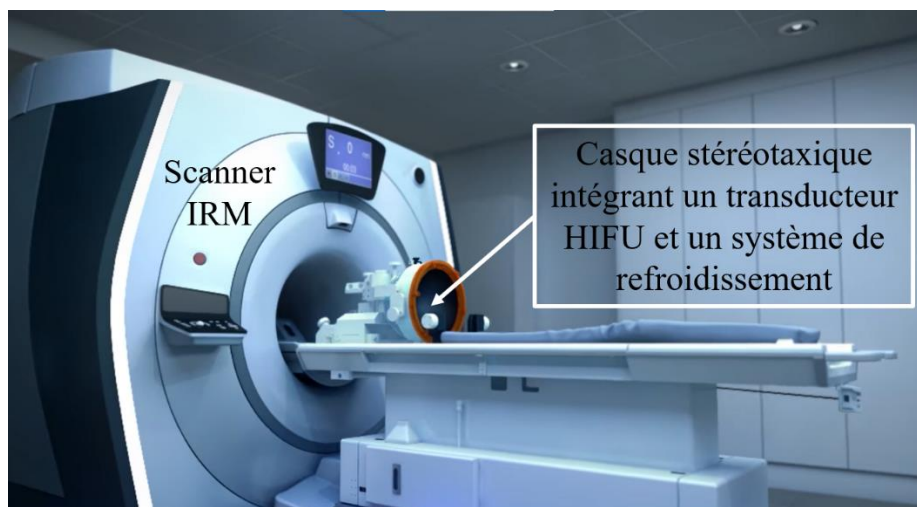
Plusieurs procédures HIFU ont à ce jour intégré la routine clinique (*Bachu et al., 2021*) et sont indiquées notamment pour l'ablation thermique des fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses qui se développent sous forme de nodules au niveau de la paroi de l'utérus), le traitement du cancer de la prostate, des tumeurs osseuses ou encore des tremblements essentiels ou tremblements Parkinsoniens (ablations thermiques intracrâniennes thérapeutiques). Leur extension à d'autres nombreuses affections (épilepsie, dépression, troubles obsessionnels compulsifs, tumeurs du sein, du rein, du foie, ...) est à l'étude et fait dans certains cas déjà l'objet d'essais cliniques (*White et al., 2022*).

\* Apoptose : processus naturel de mort cellulaire programmée. Suite à l'autodestruction des cellules, les fragments résiduels sont éliminés par phagocytose.

† Nécrose : phénomène pathologique conduisant à la mort précoce et non programmée d'un tissu en réponse à une agression (structurale, chimique...), provoquant généralement une réaction inflammatoire.



**Figure 8** – Illustration du traitement du fibrome utérin par thermo-ablation HIFU guidée par IRM (système Exablate Body, Insightec, Israël - source <https://insightec.com>). Dans le tunnel IRM, la patiente allongée sur le ventre est positionnée sur un transducteur HIFU inclus dans la table IRM, permettant en quelques heures de produire une série de tirs juxtaposés pour couvrir l'ensemble du volume à ablater.



**Figure 9** – Illustration de la plateforme d'imagerie IRM équipée d'un casque stéréotaxique intégrant un transducteur HIFU et un système de refroidissement (système Exablate Neuro, Insightec, Israël - source <https://insightec.com>) pour le traitement des tremblements essentiels et Parkinsonniens.

Il existe à l'heure actuelle de nombreux dispositifs cliniques marqués CE et/ou approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour réaliser des ablations HIFU guidées par l'imagerie.

Description du dispositif	Produits commercialisés Entreprise associée	Application	Alternative à
Table IRM intégrant un transducteur HIFU	<b>Sonalleve MR-HIFU</b> , Profound Medical (Canada) / Philips (Pays-Bas)	Ablation thermique des fibromes utérins; Traitement des métastases osseuses (palliatif); des tumeurs primaires de l'os (curatif)	Myomectomie, hystérectomie; Radiothérapie ou traitement médicamenteux; Chirurgie/Ablations percutanées
	<b>Exablate Body</b> , Insightec (Israël) / GE Healthcare (É.-U.)		
Sonde endorectale	<b>Focal One</b> , EDAP TMS (France)		Prostatectomie; Radiothérapie

	<b>Exablate Prostate,</b> Insightec (Israël)	Ablation thermique (endorectale) de la prostate	
	<b>Sonablate,</b> Focus Surgery, (É.-U.)		
Sonde transurétrale compatible IRM	<b>Tulsa PRO,</b> Profound Medical (Canada)	Ablation thermique (transurétrale) de la prostate	Prostatectomie; Radiothérapie
Console et sonde d'imagerie ultrasonore couplée à un transducteur HIFU	<b>Echopulse,</b> Theraclion (France)	Ablation thermique des nodules thyroïdiens	Thyroïdectomie, traitement à l'iode radioactif
		Ablation thermique des fibroadénomes du sein	Chirurgie
Casque stéréotaxique intégrant un transducteur HIFU et un système de refroidissement	<b>Exablate Neuro,</b> Insightec (Israël) / GE Healthcare (É.-U.), Siemens Healthineers (Allemagne)	Thermo-lésions cérébrales thérapeutiques ciblées dans le thalamus, hypothalamus et pallidum pour le traitement des troubles neurologiques	Interventions médico- chirurgicales ; Craniotomie ; Stimulation cérébrale profonde

**Tableau 2** – Quelques exemples de dispositifs cliniques commerciaux pour la thermo-ablation HIFU guidée par l'IRM (bleu) ou l'imagerie ultrasonore (orange).

#### 1.4. Avantages et défis majeurs

La place de cette technologie est croissante du fait de ses nombreux avantages sur les techniques de traitement plus classiques telles que la chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie. En effet, les thérapies thermiques par HIFU permettent une destruction ciblée des tumeurs de façon **non invasive**, limitant considérablement le risque de développer une infection post-opératoire. Elles ne nécessitent qu'une courte hospitalisation ou bien sont réalisées en ambulatoire. Ces procédures exploitent les effets biologiques issus de l'interaction des tissus avec des ondes mécaniques ; elles sont donc **non ionisantes** et peuvent être à ce titre répétées sur un même patient si nécessaire, en cas de tumeur récidivante par exemple. Les thérapies par HIFU sont ciblées et permettent de préserver l'intégrité des tissus environnants (sein, utérus, thyroïde, prostate...) lorsque cela est possible, limitant les altérations aussi bien sur le plan fonctionnel que psychologique pour les patients. Les thermo-ablations par HIFU constituent également une alternative pour les personnes qui ne sont pas candidates à la chirurgie en raison de leur âge, d'une comorbidité ou de l'étendue de la pathologie.

Les effets secondaires typiques peuvent impliquer des brûlures cutanées superficielles à l'endroit où a été positionné le transducteur. Comme toute intervention médicale, des complications transitoires peuvent s'ensuivre telles que : fatigue, douleur ressentie au niveau de la région de l'ablation, nausée, vomissements, problèmes urinaires ou encore dysfonctionnements érectiles dans le cas du traitement du cancer de la prostate.

Malgré son grand potentiel, l'utilisation des ablations HIFU reste limitée, en premier lieu en raison de nombreux défis technologiques majeurs qui doivent encore être relevés, parmi lesquels :

- La compensation des mouvements physiologiques, tels que la respiration ou les mouvements cardiaques, est l'une des difficultés essentielles à résoudre pour le traitement des organes en



mouvement, le foyer devant suivre précisément la région à traiter pour éviter tout dommage indésirable aux tissus sains environnants.

- La distribution de température doit être maîtrisée. Celle-ci évolue de manière très complexe in vivo en raison de l'inhomogénéité des tissus biologiques, particulièrement dans les zones à forte perfusion, au niveau des interfaces acoustiques (tissus mous/os, air/tissus mous ...) ou encore en présence de structures comme les os, absorbant fortement l'énergie ultrasonore et pouvant produire des lésions secondaires indésirables.
- La survenue de potentiels effets de cavitation, pouvant provoquer une défocalisation du faisceau ultrasonore et causer des dommages aux tissus sains environnants.
- L'une des problématiques récurrentes majeures associées aux ablations thermiques par HIFU est le monitoring de la thérapie, une notion englobant à la fois l'évaluation en temps réel de son efficacité et la garantie de la sécurité du patient (*Geoghegan et al., 2021*). Plusieurs solutions plus ou moins empiriques/quantitatives existent à l'heure actuelle, comme la mesure de l'échogénéicité lors des ablations guidées par imagerie ultrasonore (*Vaezy et al., 2001*). La méthode la plus précise demeure cependant la thermométrie par IRM, qui permet de cartographier quantitativement l'élévation de température au sein des tissus, de manière précise et en temps réel. Ce travail de thèse s'inscrivant dans le suivi des thérapies HIFU par IRM, l'utilisation de la thermométrie pour le monitoring des ablations thermiques est détaillée dans la partie suivante.

## 2. Monitoring des ablations HIFU par thermométrie IRM

La température est un paramètre physique fondamental qui peut renseigner indirectement sur l'état biologique des différents organes et tissus. La détermination précise de la température des tissus est fondamentale pour le suivi de différentes procédures médicales interventionnelles telles que les traitements par hyperthermie et les ablations thermiques. Dans cette partie, nous présentons en premier lieu les phénomènes physiques d'hyperthermie dans les tissus biologiques, avant de décrire le principe de la thermométrie par IRM.

### 2.1. Biophysique de l'hyperthermie

Le transfert de chaleur au sein des tissus biologiques est régi par l'équation de thermique suivante, également appelée « Bioheat transfer equation » (*Pennes, 1948*) :

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = k \Delta T + Q_m + Q_t - w c_b (T - T_b) \quad \text{Équation 6}$$

où  $\rho$  ( $\text{kg.m}^{-3}$ ) est la masse volumique du tissu considéré,  $T$  ( $^{\circ}\text{C}$ ) la température du tissu,  $T_b$  ( $^{\circ}\text{C}$ ) la température du sang,  $c$  et  $c_b$  ( $\text{J.kg}^{-1}.\text{^{\circ}C}^{-1}$ ) sont les capacités thermiques massiques respectivement du tissu et du sang,  $k$  ( $\text{W.m}^{-1}.\text{^{\circ}C}^{-1}$ ) la conductivité thermique du tissu,  $Q_m$  ( $\text{W.m}^{-3}$ ) la production de chaleur métabolique par unité de volume de tissu,  $w$  ( $\text{kg.s}^{-1}.\text{m}^{-3}$ ) le débit massique de sang par unité de volume de tissu,  $Q_t$  la quantité de chaleur apportée par l'énergie acoustique via la thérapie par HIFU et absorbée par le tissu, avec :

$$Q_t = 2\alpha_a I = \alpha_a \frac{|p|^2}{Z} \quad \text{Équation 7}$$

d'après l'expression de  $I$  (Équation 4) (Soneson, 2018). Ce terme dépend de la pression acoustique  $p$ , et du coefficient d'absorption  $\alpha_a$ .

Le terme  $c_b w(T - T_b)$  correspond à l'influence de la perfusion sanguine, c'est-à-dire l'échange d'énergie entre les vaisseaux sanguins et le tissu qu'ils viennent alimenter.

Cette équation met en évidence la difficulté de prédire a priori les variations spatio-temporelles de la température au sein du tissu, à cause des nombreuses incertitudes sur les paramètres physiques introduits ci-dessus et l'hétérogénéité des milieux vivants. Bien que plusieurs équipes travaillent sur des outils prédictifs via des simulations numériques, la mesure expérimentale de la température demeure inégalée en terme de fiabilité.

L'ampleur des dommages thermiques causés aux tissus au cours d'un traitement hyperthermique ne dépend pas uniquement de la température atteinte, mais également de la sensibilité des tissus à la chaleur et du temps d'exposition à cette température. Selon le tissu/l'organe considéré ou encore la méthode de traitement, ces trois paramètres sont susceptibles de varier, justifiant la mise au point d'un outil généralisable pour la mesure de l'efficacité de la thérapie. C'est dans ce contexte qu'a émergé le concept de dose thermique.

À l'origine, des études in vitro (Hall and Roizin-Towle, 1984) ont montré que, pour une gamme de valeurs limitées entre 40 et 55 °C, le taux de mort cellulaire est exponentiel à l'augmentation de température, avec un point de rupture identifié pour une température voisine de 43 °C. Sapareto et Dewey ont proposé de généraliser ces résultats en proposant de convertir toute *durée d'exposition à une température déterminée* en durée équivalente à la température de référence de 43 °C (Sapareto and Dewey, 1984). Avec cette méthode, tout historique temps d'exposition-température est converti en indice CEM43 – de l'anglais « *Cumulative Equivalent Minutes at 43°C* » – à l'aide de la formule suivante :

$$CEM43 = \int_0^t R^{(T(t)-43)} dt \quad \text{Équation 8}$$

où  $T(t)$  est la température absolue à l'instant  $t$ ,  $R$  étant un paramètre exprimant la fraction de mort cellulaire, ayant empiriquement des valeurs différentes pour  $T \leq 43$  °C et  $T > 43$  °C. L'indice CEM43 permet de définir des seuils au-delà desquels le tissu visé par l'ablation peut être considéré comme détruit. L'objectif de la procédure consiste ainsi à atteindre une dose thermique « cible » provoquant la mort cellulaire des tissus pathologiques (efficacité du traitement), tout en préservant les tissus environnants (sécurité du patient).

Conventionnellement, on considère que le seuil de destruction tissulaire (nécrose) dans les tissus mous est atteint pour une dose thermique cumulée correspondant à une température de 43 °C appliquée pendant une durée de 240 minutes, i.e.  $CEM43 = 240$  (Daum and Hynynen, 1998). La connaissance de la température à chaque instant permet donc le suivi en temps réel de la thérapie. De plus, la formule utilisée pour calculer l'indice CEM43 autorise une certaine flexibilité dans la mise en œuvre de la thérapie, rendant plusieurs stratégies possibles pour un même traitement. Par exemple, pour atteindre la dose létale précédemment définie, un traitement équivalent (d'un point de vue purement thermique) et beaucoup plus rapide consiste à chauffer les tissus ciblés à 60 °C pendant un peu plus de 0,1 s (Moser et al., 2008).

Il est à noter cependant que deux doses thermiques cumulées équivalentes n'engendrent pas forcément les mêmes effets biologiques. Il existe notamment une limite de température maximale autorisée pour chauffer le tissu ciblé. Si le tissu est chauffé à une température proche ou supérieure à

100 °C, un phénomène d'ébullition peut entrer en jeu (**Tableau 1**) et compliquer le traitement thermique de la tumeur, la formation de bulles pouvant perturber la création de la lésion et conduire à de mauvaises estimations de la dose thermique (*Khokhlova et al., 2006*).

Pour évaluer la dose thermique délivrée pendant le traitement, il s'agit de mesurer la température en temps réel de façon fiable et précise, tout en préservant de préférence l'aspect non invasif conféré par la thérapie HIFU. Répondant à tous ces critères, de nombreuses méthodes de thermométrie se sont progressivement développées. Nous nous focaliserons ici sur les méthodes thermométriques par IRM.

## 2.2. Principes de la thermométrie par IRM

L'IRM est une modalité d'imagerie médicale reposant sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) décrit par Bloch et Purcell en 1946 (*Bloch et al., 1946; Purcell et al., 1946*). En raison de son abondance naturelle dans le corps humain (dans les fluides tels que le sang, la lymphe, le liquide cérébro-spinal, et dans les tissus tels que les protéines et les graisses), l'IRM explore généralement le signal RMN du noyau d'hydrogène ou proton (par assimilation à son unique nucléon).\*

De nombreux paramètres mesurables en IRM sont sensibles aux variations de la température, à savoir : la densité de proton, les temps de relaxation de l'aimantation longitudinale (T1) et transverse (T2) des protons de l'eau, le coefficient de diffusion des molécules d'eau, le transfert d'aimantation entre deux populations de protons ou encore la fréquence de résonance du proton. Ajoutés à ces paramètres tissulaires intrinsèques, des agents de contraste sensibles à la température ont également été développés. Il est donc possible de suivre les variations de température des tissus par thermométrie IRM de multiples façons (*Dragonu, 2009; Odéen and Parker, 2018; Souris, 2011*).

Parmi les méthodes de thermométrie IRM existantes, celle s'appuyant sur les variations de la fréquence de résonance du proton (PRFS en anglais pour *Proton Resonance Frequency Shift*) est de loin la plus répandue pour estimer la température dans les tissus mous non adipeux. Elle sera exploitée tout au long de ce travail de thèse et est donc brièvement présentée ici.

Les variations de température modifient la configuration électronique des molécules d'eau ainsi que les liaisons hydrogènes entre elles (*Hindman, 1966*). De ce fait, le champ magnétique permanent (dans lequel est placé le patient) se voit très faiblement modifié au niveau moléculaire. Par cet effet d'écran, des variations locales de la fréquence de résonance des protons sont induites, visibles sur les images de phase IRM (*De Poorter, 1995; Ishihara et al., 1995*). La relation entre déphasage accumulé  $\Delta\phi$  et variation de température  $\Delta T$  est linéaire dans la gamme de température auxquels sont exposés les tissus mous lors des hyperthermies :

$$\Delta T = \frac{\Delta\phi}{\alpha TE 2\pi f} \quad \text{Équation 9}$$

où  $TE$  est le temps d'écho en seconde (s),  $\alpha$  le coefficient de sensibilité de la fréquence du proton de l'eau à la température (-0,01 ppm/°C) et  $f$  la fréquence de précession des atomes d'hydrogène.

---

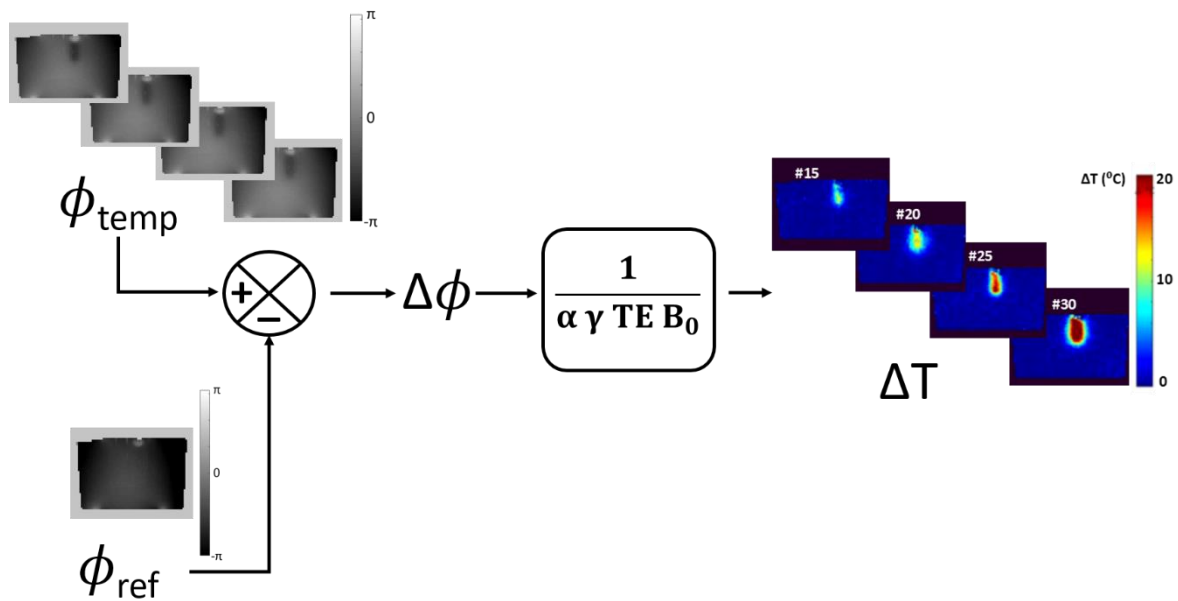
\* Pour plus d'informations, le lecteur pourra se référer à (*Bruno Kastler and Daniel Vetter, 2011*) et (*Brown et al., 2014*).

En faisant intervenir la relation de Larmor, qui exprime en IRM la fréquence de résonance des protons placés dans un champ magnétique constant  $B_0$ , l'Équation 9 prend la forme suivante :

$$\Delta T = \frac{\Delta\phi}{\alpha \gamma TE B_0} \quad \text{Équation 10}$$

où  $B_0$  représente le champ magnétique principal en tesla (T) et  $\gamma$  le rapport gyromagnétique du noyau d'hydrogène (267,53 rad.MHz/T).

En pratique, les images IRM de différence de phase  $\Delta\phi$  sont obtenues en soustrayant l'image de phase de référence  $\phi_{\text{ref}}$  (typiquement, la première de la série temporelle à 37°C) aux images de phase suivantes  $\phi_{\text{temp}}$  (**Figure 10**).



**Figure 10** – Illustration de la technique PRFS, appliquée ici à un gel de gélatine chauffé localement par circulation d'eau chaude.

Les avantages principaux de cette méthode sont sa linéarité dans une gamme de températures étendue (-15 °C à 100 °C) couvrant celle utilisée pour les ablations thermiques, son indépendance vis-à-vis du tissu (pourvu qu'il soit majoritairement constitué d'eau) et sa sensibilité de mesure. Cliniquement, il a été démontré que la PRFS est capable de détecter des variations de température de l'ordre de  $\pm 1^\circ\text{C}$ . De plus, elle peut être facilement combinée avec d'autres techniques de suivi telles que l'élastographie IRM, comme nous le verrons plus loin (*Corbin et al., 2016; Le et al., 2006*).

Dans la pratique clinique, la technique PRFS (*De Poorter, 1995 ; Ishihara et al., 1995*) est actuellement la méthode de thermométrie IRM de référence (*Kokuryo et al., 2020*) grâce à ces avantages. Elle souffre cependant d'un certain nombre de limites pour le monitoring des ablations thermiques.



### 2.3. Limites de la thermométrie PRFS

À travers la différence de phase, la PRFS est sensible aux variations de champ magnétique telles que la dérive du  $B_0$  survenant pour des temps d'acquisition longs, aux variations de susceptibilité magnétique (existant notamment entre tissus aqueux et adipeux, ou induites par la chaleur) entraînant des perturbations locales du champ magnétique, ou encore aux mouvements physiologiques. Tous ces phénomènes sont donc susceptibles d'induire une erreur d'estimation de la température. Par ailleurs, le caractère quasi-indépendant de la fréquence de résonance des lipides à la température pose un problème important pour les mesures par thermométrie PRFS. De nombreux tissus biologiques étant composés à la fois d'eau et de lipides, les signaux des lipides affectent la phase de l'image et sont donc sources d'erreur dans le calcul des cartes de température (*De Poorter, 1995*). Ces erreurs sont difficilement prédictibles car elles dépendent de nombreux facteurs tels que la quantité de graisse contenue dans le tissu, la température ou encore le temps d'écho utilisé pour l'acquisition des images.

À cela s'ajoutent les limites associées au calcul de la dose thermique. S'appuyant sur l'intégration de ces données thermométriques au cours du temps, la méthode est particulièrement sensible à toute incertitude ou biais présents dans les mesures de température en raison de sa propriété cumulative. De plus, tous les tissus n'ont pas la même sensibilité à la chaleur ce qui rend les seuils létaux de nécrose tissulaire fortement tissus-dépendants. Par exemple, pour induire une nécrose épidermique, la dose thermique cumulée équivalente peut atteindre  $CEM_{43} = 600$ , tandis qu'une nécrose dans les tissus cérébraux est susceptible de se produire dès  $CEM_{43} = 20$  (*van Rhoon, 2016*).

Toutes ces limitations appellent donc au développement de biomarqueurs complémentaires de la thermométrie et de la dose thermique, celles-ci demeurant par ailleurs des mesures indirectes des lésions tissulaires réelles.

Il a été montré que l'un des principaux médiateurs de la mort cellulaire provoquée par les thérapies ablatives est la dénaturation des protéines structurales telles que le collagène et l'élastine (*Lepock, 2003*). Lorsque le collagène se dénature, sa structure hélicoïdale est modifiée en une forme plus aléatoire, ce qui entraîne une modification des propriétés mécaniques des tissus (*Chen and Humphrey, 1998; Sapin-de Brosse et al., 2010; Wu et al., 2001*). Ainsi, l'altération des propriétés mécaniques des tissus induite par thermothérapie peut constituer un marqueur direct de la destruction des cellules pathologiques et, à ce titre, être utilisée en complément de l'information de température pour le monitoring des ablations thermiques (*Arnal et al., 2011; Chen et al., 2014; Corbin et al., 2016; Konofagou et al., 2012; Mariani et al., 2014; Sapin-de Brosse et al., 2011; Wu et al., 2001; Yuan et al., 2007*). Nous verrons dans la partie suivante comment il est possible d'étudier ces propriétés.

## 3. Monitoring des ablations HIFU par élastographie IRM

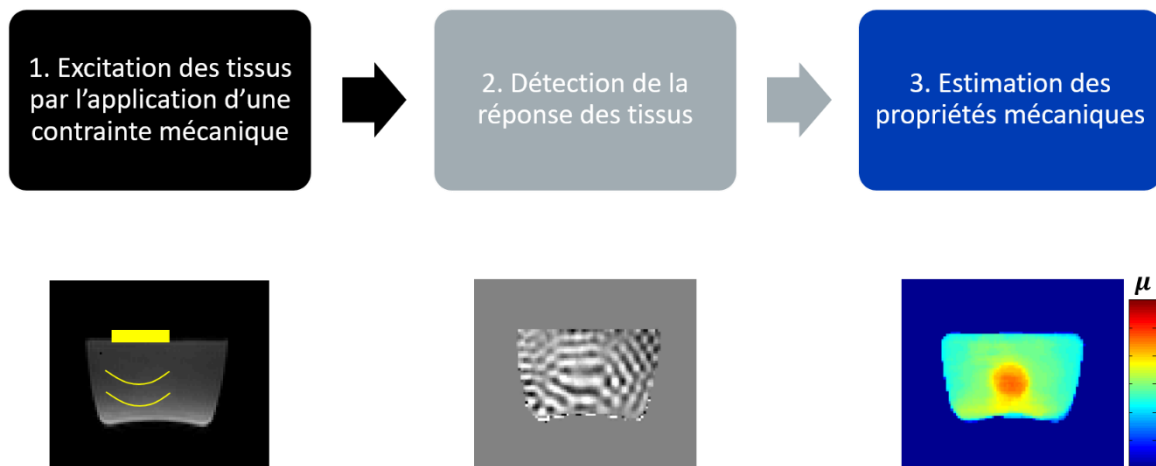
### 3.1. L'élastographie ou « palpation par l'imagerie »

Les propriétés biomécaniques des tissus biologiques sont des paramètres importants en médecine : ce sont des biomarqueurs du fonctionnement normal ou pathologique d'un tissu. À l'instar de la palpation réalisée par le médecin, permettant de discerner ces changements en sondant l'élasticité des tissus, l'élastographie peut être considérée comme une méthode de « palpation par l'imagerie ». Les principes de l'élastographie nécessaires à la compréhension de ce sujet de thèse sont brièvement présentés dans cette sous-partie, avant de développer les méthodes de suivi par élastographie IRM des ablations HIFU.

Le geste médical de la palpation permet notamment de dépister certains cancers (sein, testicules) où les tissus cancéreux se développent sous forme de nodules "durs" que le médecin cherche à sentir. L'élastographie regroupe une famille de méthodes non destructives permettant de mesurer les propriétés mécaniques des tissus biologiques en utilisant une modalité d'imagerie. La modalité la plus répandue est l'élastographie ultrasonore, que nous n'aborderons pas dans ce mémoire, et l'élastographie par IRM, que nous allons présenter en nous focalisant particulièrement sur le suivi des ablations HIFU.

Quelle que soit la méthode d'élastographie employée, 3 étapes sont toujours nécessaires.

- La première étape consiste à appliquer une contrainte mécanique au tissu. Cette contrainte peut être générée de manière externe ou interne, aussi bien en régime (quasi-)statique qu'en dynamique, sous la forme d'une onde mécanique de cisaillement par exemple. Pour ce dernier cas, la contrainte peut être harmonique (entretenu) ou transitoire.
- La deuxième étape est une phase d'acquisition où l'on observe la réponse mécanique (déformation) des tissus suite à l'application de la contrainte. Il s'agit d'encoder ces déplacements dans les images selon différentes modalités possibles : ultrasonore, IRM ou encore optique.
- En dernier lieu, une phase de post-traitement dans laquelle est réalisée l'analyse de ces images permet de remonter à l'information biomécanique du tissu interrogé, au sens large du terme : il peut s'agir d'un champ de déplacements, de déformations, ou d'un module d'élasticité selon la technique employée.



**Figure 11** – Les 3 étapes communes à l'ensemble des méthodes d'élastographie : illustration en élastographie par IRM harmonique (ERM). Ici, c'est le module de cisaillement  $\mu$  qui est reconstruit à partir des images d'ondes de cisaillement.

### 3.2. L'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM)

L'élastographie par résonance magnétique (ERM) est une méthode de diagnostic récente qui utilise l'imagerie par résonance magnétique à contraste de phase pour détecter la réponse des tissus biologiques à des ondes mécaniques de faible énergie afin de déterminer l'élasticité des tissus de manière non invasive et quantitative. Les méthodes d'ERM s'appuient sur la propagation d'ondes de cisaillement pour estimer les propriétés mécaniques du milieu.

Les trois étapes de l'ERM sont, en suivant la structure exposée précédemment pour les méthodes d'élastographie en général :

- La première étape consiste à appliquer une contrainte au tissu sous la forme d'une onde mécanique de cisaillement périodique, typiquement entre 20 et 200 Hz pour les tissus mous, générée par un actionneur en général pneumatique, électromagnétique ou piézo-électrique. Le plus souvent, cette excitation est effectuée à la surface du corps, via un exciteur posé sur la peau.
- La deuxième étape est l'enregistrement du champ de déplacement, généré au passage de cette onde mécanique dans le tissu, dans le signal de phase IRM. La séquence IRM appliquée est sensibilisée au mouvement par l'action de gradients supplémentaires de sensibilisation au mouvement (MSG) et synchronisée avec l'excitation mécanique.

L'encodage des déplacements associés à l'onde de cisaillement se propageant dans un milieu à une fréquence de vibration mécanique donnée ( $1/T$ ) en présence d'un MSG cyclique est donné par (*Muthupillai et al., 1995*):

$$\phi(r, \theta) = \frac{2\gamma NT(\mathbf{G} \cdot \boldsymbol{\epsilon}_0)}{\pi} \cos(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r} + \theta) \quad \text{Équation 11}$$

où  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique du noyau d'hydrogène,  $N$  est le nombre de cycles de MSG,  $T$  correspond à la période temporelle de la vibration mécanique,  $\mathbf{G}$  est le vecteur MSG,  $\boldsymbol{\epsilon}_0$  est le vecteur déplacement,  $\mathbf{k}$  est le vecteur nombre d'onde,  $\mathbf{r}$  est le vecteur position du spin, et  $\theta$  est le décalage de phase entre la vibration mécanique et le MSG. En d'autres termes, l'addition de tels MSG permet d'encoder cette onde sur l'image de phase IRM.

- À partir de l'acquisition des cartes de déplacement (images d'onde), les éléments temporels et spatiaux du champ d'onde sont analysés, permettant ainsi de revenir aux propriétés mécaniques. En effet, la vitesse de propagation de cette onde mécanique de cisaillement  $c_s$  dans un tissu est liée à son module de cisaillement  $\mu$  et à sa masse volumique  $\rho$  :

$$c_s = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad \text{Équation 12}$$

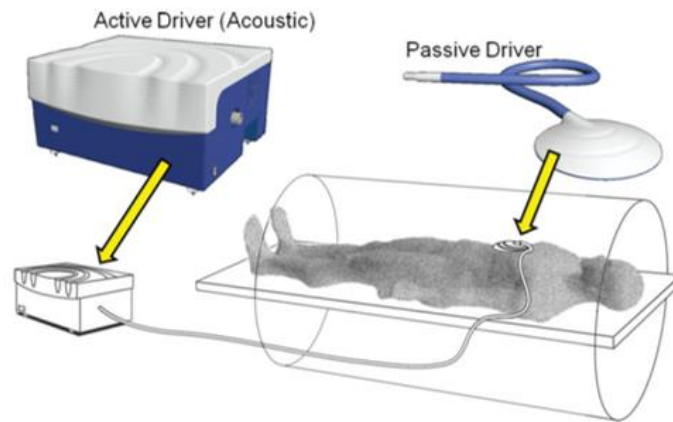
La cartographie des rigidités des tissus ainsi obtenue est appelée « élastogramme ». Différentes méthodes permettant la reconstruction de l'élastogramme à partir des images d'onde existent, allant de l'inversion de l'équation d'onde à l'estimation locale de la longueur d'onde (Local Frequency Estimation, LFE). Ces méthodes sont revues en détails dans l'étude de Fovargue et al. (*Fovargue et al., 2018*).

L'ERM a été proposée pour le monitoring des ablations thermiques (*Chen et al., 2014; Corbin et al., 2016; Kruse et al., 2000; Wu et al., 2001*) avec des résultats prometteurs démontrant l'utilité de l'élasticité du tissu comme biomarqueur de son intégrité structurelle.

L'ERM souffre cependant de limites notables pour l'application au monitoring des thérapies HIFU :

- En premier lieu, l'utilisation d'un système d'excitation, en plus de l'équipement lié à la thérapie ultrasonore, est très compliqué d'un point de vue encombrement spatial. Il s'agit

d'un problème pratique fortement contraignant. La **Figure 12** illustre un exemple d'excitateur commercial posé sur la cage thoracique pour l'ERM du foie. Il paraît extrêmement compliqué de combiner ce dispositif à un transducteur thérapeutique HIFU dans l'espace du tunnel IRM.



**Figure 12** - Illustration d'un excitateur pneumatique utilisé en ERM, reproduit de (Venkatesh Sudhakar K. et al., 2013).

- Par ailleurs, l'un des défis majeurs en ERM est la génération d'ondes de cisaillement à l'endroit que l'on souhaite analyser, avec un rapport déplacement à bruit suffisant. À cause de l'atténuation des tissus et des réflexions aux interfaces, cela n'est pas toujours facile, particulièrement dans les tissus profonds comme par exemple le pancréas, jusqu'auquel les ondes de cisaillement n'arrivent à se propager que très difficilement (Shi et al., 2015). Lors d'une thérapie par HIFU, il faut donc s'assurer que les ondes de cisaillement pourront atteindre de manière satisfaisante la zone d'ablation HIFU.

Afin de répondre à ces limites, l'excitation par force de radiation acoustique paraît particulièrement intéressante. Comme nous le détaillerons ci-dessous, il est possible de générer une force au niveau du foyer en utilisant le faisceau ultrasonore HIFU, cette force générant des déplacements également au niveau du foyer. Elle peut donc être utilisée comme source d'ondes de cisaillement. Cette approche combine l'avantage de pouvoir s'affranchir d'un excitateur mécanique additionnel, tout en s'assurant qu'un déplacement suffisant est bien généré au niveau du foyer ultrasonore, zone que l'on veut précisément monitorer.

Plusieurs méthodes d'élastographie reposent sur la force de radiation acoustique, la majorité étant des méthodes d'élastographie ultrasonore (Bercoff et al., 2004; Nightingale et al., 2001; Palmeri and Nightingale, 2011; Sarvazyan et al., 1998; Vappou et al., 2009). Dans la partie suivante, nous présentons le principe de l'utilisation de cette force pour l'élastographie par IRM.

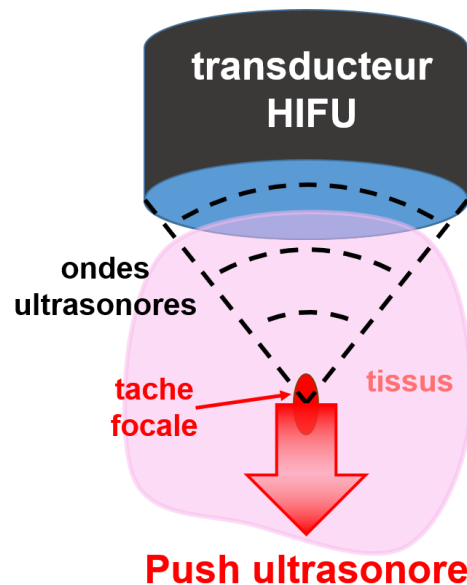
### 3.3. Elastographie IRM par force de radiation acoustique

Un faisceau ultrasonore se propageant dans un tissu biologique interagit localement avec les tissus : un transfert de quantité de mouvement s'effectue entre le faisceau et le milieu atténuant, i.e. une partie de l'énergie transportée par l'onde ultrasonore est dissipée par le milieu dû aux phénomènes d'absorption et de diffusion. De cette interaction émane une pression ou force de radiation ultrasonore (Torr, 1984) de norme :

$$|F| = \frac{2 \alpha I}{c}$$

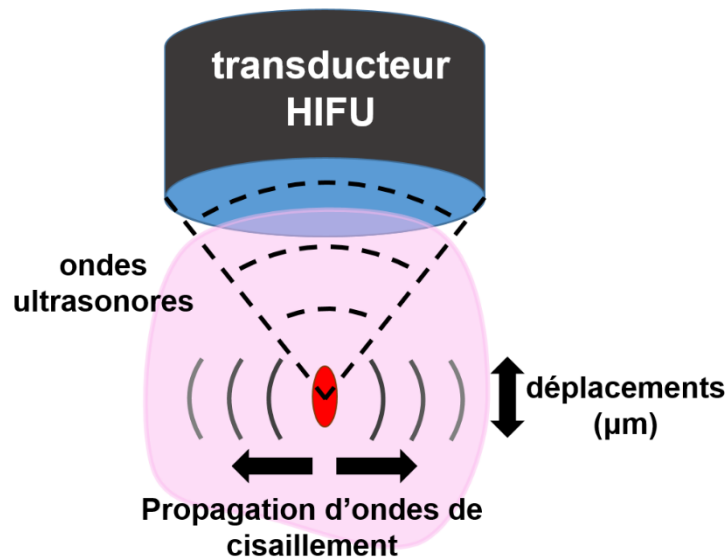
Équation 13

où  $\alpha$  représente le coefficient d'absorption acoustique du milieu ( $\text{m}^{-1}$ ),  $I$  l'intensité acoustique moyenne de l'onde ultrasonore ( $\text{W}/\text{m}^2$ ) et  $c$  la vitesse de propagation de l'onde ultrasonore générée dans le milieu. Lorsque le faisceau ultrasonore est focalisé, cette force de radiation devient conséquente au niveau de la zone focale, et permet de provoquer localement un déplacement de plusieurs dizaines de micromètres. Ce push ultrasonore est illustré dans la **Figure 13** pour un transducteur HIFU. Il est important de noter qu'une telle force de radiation peut également être induite avec un transducteur d'imagerie ultrasonore, technique utilisée dans la majorité des méthodes d'élastographie ultrasonore par force de radiation (*Bercoff et al., 2004; Palmeri and Nightingale, 2011*). Dans notre cas, la force de radiation est générée par le même transducteur HIFU que celui utilisé pour la thérapie.



**Figure 13** – Illustration de la force de radiation ultrasonore.

Le push ultrasonore décrit précédemment a pour effet de cisailer localement le milieu environnant, ce qui provoque notamment la propagation d'une onde de cisaillement transitoire de vitesse  $c_s$  perpendiculairement à la direction du faisceau ultrasonore (**Figure 14**).



**Figure 14** – Génération de l’excitation transitoire mécanique interne en MR-ARFI.

Plusieurs travaux ont été conduits en IRM pour la visualisation du déplacement généré par la force de radiation ultrasonore. En premier lieu, la méthode MR-ARFI s’est développée pour la planification des thérapies HIFU guidées par IRM (*Larrat et al., 2008; McDannold and Maier, 2008*), avec pour objectifs de proposer une alternative à l’hyperthermie douce pour repérer l’emplacement du point focal du transducteur HIFU. Le push ARFI permet en effet de repérer le foyer ultrasonore sans nécessité de chauffer le tissu. Par ailleurs, cela permet de corriger les aberrations acoustiques induisant la défocalisation du faisceau ultrasonore (*Hertzberg et al., 2010; Kaye et al., 2011; Mougnot et al., 2016*). De manière similaire à l’ERM, la méthode MR-ARFI repose sur l’utilisation de gradients de sensibilisation au mouvement afin d’encoder le déplacement tissulaire sur l’image de phase IRM. La méthode originale MR-ARFI développée par McDannold et Maier (*McDannold and Maier, 2008*) utilise une paire de gradients unipolaires comme gradients de sensibilisation au mouvement.

Plus tard, Chen et al. ont proposé une séquence MR-ARFI modifiée par écho de spin (*Chen et al., 2010*), dans laquelle les gradients unipolaires ont été remplacés par une paire de gradients bipolaires inversés afin d’améliorer la sensibilité aux déplacements à l’échelle du micron sans diminuer le rapport signal à bruit.

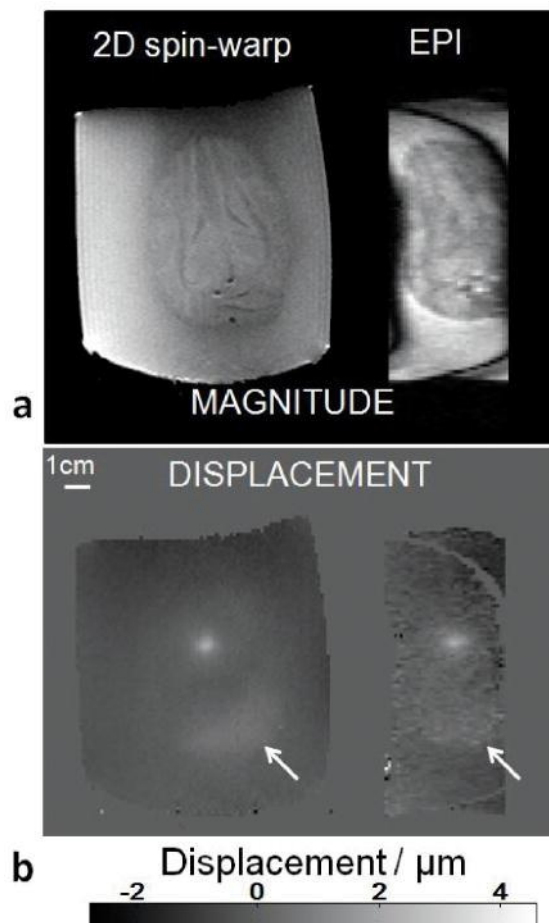
Larrat et al. ont été les premiers à utiliser la MR-ARFI in vivo pour le guidage des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) dans le cerveau de rat (*Larrat et al., 2010*). Il a été démontré que la méthode du gradient bipolaire, avec sa robustesse contre les mouvements d’ensemble et la distorsion de phase du fond, augmentait le signal à bruit d’environ 2,5 fois par rapport à la méthode du gradient unipolaire dans des conditions identiques. Les images ont été encore améliorées en réduisant la pondération de diffusion et en optimisant la largeur d’impulsion de codage (*Chen et al., 2010*).

Parallèlement à ces développements en MR-ARFI, Souchon et al. ont proposé une méthode d’élastographie ERM dite transitoire, dans laquelle les ondes sont générées par force de radiation et suivies au cours du temps afin d’estimer la vitesse et donc l’élasticité du milieu traversé (*Souchon et al., 2008*).



Au-delà de cet objectif de repérage du point focal, la méthode MR-ARFI a été utilisée de manière à pouvoir mesurer la réponse biomécanique des tissus. En d'autres termes, certaines études ont mené à des méthodes d'élastographie dans lesquelles la source d'excitation est précisément le push MR-ARFI.

Dans la sous-partie suivante, nous détaillons ces études en nous focalisant notamment sur leur utilisation pour le monitoring des thérapies par HIFU.



**Figure 15** – Exemple d'images de magnitude (a) et de cartes de déplacement (b) obtenues dans du tissu cérébral de porc ex vivo pour 2 séquences MR-ARFI différentes. Le foyer du transducteur et l'onde de cisaillement (repérée par la flèche blanche) sont visualisées sur les images de déplacement, afin de planifier une thérapie HIFU. D'après (*Kaye et al., 2011*).

### 3.4. Monitoring des thérapies HIFU par MR-ARFI

Les déplacements tissulaires induits par le push ARFI étant inversement corrélés à la rigidité du tissu, de nombreux articles ont décrit des méthodes de monitoring des thérapies HIFU s'appuyant sur l'évaluation des déplacements induits par MR-ARFI (*Auboiroux et al., 2012; Bever et al., 2018; Bour et al., 2017; Qiao et al., 2020*).

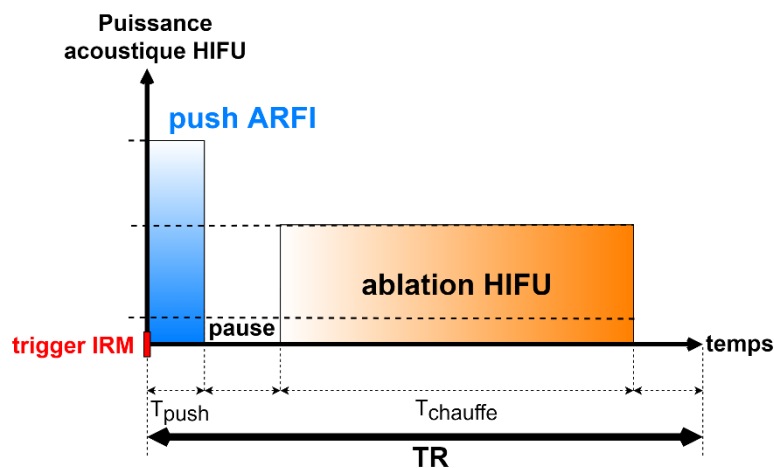
Bien que fort prometteur, le déplacement ARFI ne peut être assimilé à une propriété biomécanique inhérente au tissu. En effet, il dépend bien sûr de l'élasticité locale du tissu, mais également des conditions mécaniques aux limites, de l'hétérogénéité du tissu, ainsi que de l'absorption acoustique locale, celle-ci pouvant varier durant le traitement HIFU. Ces raisons ont motivé le développement

d'alternatives visant à estimer réellement l'élasticité du tissu via l'estimation de la vitesse des ondes de cisaillement.

Avec la combinaison de plusieurs push ARFI dans un plan perpendiculaire à l'axe de propagation de l'onde ultrasonore, l'approche par temps de vol de Hofstetter et al. (*Hofstetter et al., 2021, 2019*) permet de fournir une cartographie spatiale étendue de l'élasticité. Une autre série d'études s'appuie sur la génération d'une série de push ultrasonores « supersoniques » sur une ligne, conduisant à la propagation d'ondes de cisaillement quasi-planaires dans le milieu (*Liu et al., 2017, 2015*). À noter que, pour cette dernière approche, l'élasticité ne peut être estimée sur la ligne de tir et donc dans la région focale, qui est précisément l'endroit où les changements structurels (et biomécaniques) des tissus sont censés être les plus importants.

En 2018, Vappou et al. ont exploité le principe du MR-ARFI afin d'estimer localement, de manière quantitative, la vitesse de l'onde de cisaillement  $c_s$  en s'appuyant sur la taille de la tache focale obtenue par MR-ARFI dans les images de phase IRM (*Vappou et al., 2018*). Sous certaines hypothèses (milieu élastique linéaire, localement homogène),  $c_s$  peut être reliée directement au module de cisaillement  $\mu$  du milieu (Équation 12). Cette approche sera détaillée dans le Chapitre 2 (1.2).

En intercalant dans la séquence du transducteur HIFU des phases de chauffe (ablation thermique) et des phases de push MR-ARFI (**Figure 16**), cette approche permet le monitoring local des variations des propriétés mécaniques des tissus. L'avantage majeur est que l'onde mécanique est générée directement par le transducteur utilisé pour la thérapie HIFU, ainsi aucune instrumentation supplémentaire n'est nécessaire. De plus, les cartographies de variations de température et de propriétés mécaniques peuvent être obtenues en parallèle. Le suivi des propriétés mécaniques est obtenu en complément de l'information de température, qui constitue la référence actuelle.



**Figure 16** – Séquence HIFU dédiée au monitoring d'ablations par MR-ARFI, intercalant phase de push ARFI et phase de chauffe, synchronisée à la séquence IRM via le trigger pour être répétée à chaque temps de répétition TR.

Pour conclure, il est important de mentionner certaines limites de l'utilisation de la force de radiation comme source de vibration. Premièrement, un « chemin acoustique » est nécessaire pour que le faisceau d'ultrasons atteigne l'organe cible. Cela peut empêcher l'utilisation de la force de radiation dans les organes situés derrière les os et/ou l'air. Deuxièmement, le push ARFI est susceptible lui-même d'engendrer des effets biologiques : l'hyperthermie est peu probable dans un organe perfusé vu la durée du push de quelques millisecondes, mais ce sont bien les éventuels effets



de cavitation qui sont non souhaitables. Ces effets doivent être soigneusement évalués en fonction des limites en termes d'index mécanique (*Skurczynski et al., 2009*) pour garantir la sécurité du patient.

#### 4. Cadre de travail

Ayant comme point de départ la méthode MR-ARFI proposée par Vappou et al. en 2018, ce travail de thèse a pour objectif de développer cette méthode pour le monitoring non invasif des ablations HIFU, en proposant de nouvelles informations biomécaniques complémentaires à celles de la thermométrie. Nous avons gardé à l'esprit tout au long de ce travail les contraintes majeures devant être prises en considération, à savoir l'environnement IRM impliquant la compatibilité du matériel et un espace de travail très contraint, mais également la résolution temporelle de notre méthode afin d'assurer le suivi de l'intervention en temps réel.

Les principes de l'approche MR-ARFI publiée par Vappou et al. en 2018, ainsi que ses limites, sont expliqués dans le Chapitre 2. Le Chapitre 3 traite de l'extension de cette méthode à la mesure de la viscoélasticité et de l'anisotropie des tissus biologiques. Le Chapitre 4 présente les résultats expérimentaux obtenus pour le monitoring d'ablations HIFU in vitro et in vivo. Enfin, une discussion et des pistes d'amélioration sont proposées dans le Chapitre 5.

#### Bibliographie

- Arnal, B., Pernot, M., Tanter, M., 2011. Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: II. Shear wave imaging of thermal lesions. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 58, 1603–1611. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1987>
- Auboiroux, V., Viallon, M., Roland, J., Hyacinthe, J.-N., Petrusca, L., Morel, D.R., Goget, T., Terraz, S., Gross, P., Becker, C.D., Salomir, R., 2012. ARFI-prepared MRgHIFU in liver: simultaneous mapping of ARFI-displacement and temperature elevation, using a fast GRE-EPI sequence. *Magn Reson Med* 68, 932–946. <https://doi.org/10.1002/mrm.23309>
- Bachu, V.S., Kedda, J., Suk, I., Green, J.J., Tyler, B., 2021. High-Intensity Focused Ultrasound: A Review of Mechanisms and Clinical Applications. *Ann Biomed Eng* 49, 1975–1991. <https://doi.org/10.1007/s10439-021-02833-9>
- Bercoff, J., Tanter, M., Fink, M., 2004. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 51, 396–409. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2004.1295425>
- Bever, J.T. de, Odéen, H., Hofstetter, L.W., Parker, D.L., 2018. Simultaneous MR thermometry and acoustic radiation force imaging using interleaved acquisition. *Magn Reson Med* 79, 1515–1524. <https://doi.org/10.1002/mrm.26827>
- Bloch, F., Hansen, W.W., Packard, M., 1946. Nuclear Induction. *Phys. Rev.* 69, 127–127. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.69.127>
- Bour, P., Marquet, F., Ozenne, V., Toupin, S., Dumont, E., Aubry, J.-F., Lepetit-Coiffe, M., Quesson, B., 2017. Real-time monitoring of tissue displacement and temperature changes during MR-guided high intensity focused ultrasound. *Magn Reson Med* 78, 1911–1921. <https://doi.org/10.1002/mrm.26588>

- Brown, R.W., Cheng, Y.-C.N., Haacke, E.M., Thompson, M.R., Venkatesan, R., 2014. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*, 2nd Edition. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK. <https://doi.org/10.1002/9781118633953>
- Bruno Kastler, Daniel Vetter, 2011. *Comprendre l'IRM Manuel d'auto-apprentissage - 7ème édition*, Imagerie médicale. Elsevier Masson, Paris.
- Bull, J.M.C., 2018. A review of immune therapy in cancer and a question: can thermal therapy increase tumor response? *Int J Hyperthermia* 34, 840–852. <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1387938>
- Chen, J., Watkins, R., Pauly, K.B., 2010. Optimization of Encoding Gradients for MR-ARFI. *Magn Reson Med* 63, 1050–1058. <https://doi.org/10.1002/mrm.22299>
- Chen, J., Woodrum, D.A., Glaser, K.J., Murphy, M.C., Gorny, K., Ehman, R., 2014. Assessment of in vivo laser ablation using MR elastography with an inertial driver. *Magn Reson Med* 72, 59–67. <https://doi.org/10.1002/mrm.24891>
- Chen, S.S., Humphrey, J.D., 1998. Heat-induced changes in the mechanics of a collagenous tissue: pseudoelastic behavior at 37 degrees C. *J Biomech* 31, 211–216. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(97\)00121-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(97)00121-8)
- Corbin, N., Vappou, J., Breton, E., Boehler, Q., Barbé, L., Renaud, P., de Mathelin, M., 2016. Interventional MR elastography for MRI-guided percutaneous procedures: Interventional MR Elastography. *Magn Reson Med* 75, 1110–1118. <https://doi.org/10.1002/mrm.25694>
- Daum, D.R., Hynynen, K., 1998. Thermal dose optimization via temporal switching in ultrasound surgery. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 45, 208–215. <https://doi.org/10.1109/58.646926>
- De Poorter, J., 1995. Noninvasive MRI thermometry with the proton resonance frequency method: study of susceptibility effects. *Magn Reson Med* 34, 359–367. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910330111>
- Dillenseger, J.-P., Moerschel, E., 2009. *Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie: quand la théorie éclaire la pratique*. Elsevier Masson.
- Dragonu, I., 2009. *Hyperthermie guidée par IRM (Thèse de doctorat)*. Université Bordeaux 1.
- Fovargue, D., Nordsletten, D., Sinkus, R., 2018. Stiffness reconstruction methods for MR elastography. *NMR in Biomedicine* 31. <https://doi.org/10.1002/nbm.3935>
- Geoghegan, R., Haar, G. ter, Nightingale, K., Marks, L., Natarajan, S., 2021. Methods of monitoring thermal ablation of soft tissue tumors – a comprehensive review. *Med Phys* 49, 769–791. <https://doi.org/10.1002/mp.15439>
- Grüll, H., Langereis, S., 2012. Hyperthermia-triggered drug delivery from temperature-sensitive liposomes using MRI-guided high intensity focused ultrasound. *Journal of Controlled Release, Drug Delivery Research in Europe* 161, 317–327. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.04.041>
- Hall, E.J., Roizin-Towle, L., 1984. Biological effects of heat. *Cancer Res* 44, 4708s–4713s, PMID: 6467224.
- Hertzberg, Y., Volovick, A., Zur, Y., Medan, Y., Vitek, S., Navon, G., 2010. Ultrasound focusing using magnetic resonance acoustic radiation force imaging: application to ultrasound transcranial therapy. *Med Phys* 37, 2934–2942. <https://doi.org/10.1118/1.3395553>
- Hindman, J.C., 1966. Proton Resonance Shift of Water in the Gas and Liquid States. *J. Chem. Phys.* 44, 4582–4592. <https://doi.org/10.1063/1.1726676>

- Hofstetter, L.W., Odéen, H., Bolster, B.D., Christensen, D.A., Payne, A., Parker, D.L., 2021. Magnetic resonance shear wave elastography using transient acoustic radiation force excitations and sinusoidal displacement encoding. *Phys. Med. Biol.* 66, 055027. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abd5ce>
- Hofstetter, L.W., Odéen, H., Bolster, B.D., Mueller, A., Christensen, D., Payne, A., Parker, D.L., 2019. Efficient shear wave elastography using transient acoustic radiation force excitations and MR displacement encoding. *Magn Reson Med* 81, 3153–3167. <https://doi.org/10.1002/mrm.27647>
- Hynynen, K., Jones, R.M., 2016. Image-guided ultrasound phased arrays are a disruptive technology for non-invasive therapy. *Phys Med Biol* 61, R206–R248. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/17/R206>
- Ishihara, Y., Calderon, A., Watanabe, H., Okamoto, K., Suzuki, Y., Kuroda, K., Suzuki, Y., 1995. A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift. *Magn Reson Med* 34, 814–823. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340606>
- Kaye, E.A., Chen, J., Pauly, K.B., 2011. Rapid MR-ARFI method for focal spot localization during focused ultrasound therapy. *Magn Reson Med* 65, 738–743. <https://doi.org/10.1002/mrm.22662>
- Kennedy, J.E., 2005. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 5, 321–327. <https://doi.org/10.1038/nrc1591>
- Khokhlova, V.A., Bailey, M.R., Reed, J.A., Cunitz, B.W., Kaczkowski, P.J., Crum, L.A., 2006. Effects of nonlinear propagation, cavitation, and boiling in lesion formation by high intensity focused ultrasound in a gel phantom. *J Acoust Soc Am* 119, 1834–1848. <https://doi.org/10.1121/1.2161440>
- Kok, H.P., Cressman, E.N.K., Ceelen, W., Brace, C.L., Ivkov, R., Grill, H., Ter Haar, G., Wust, P., Crezee, J., 2020. Heating technology for malignant tumors: a review. *Int J Hyperthermia* 37, 711–741. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1779357>
- Konofagou, E.E., Maleke, C., Vappou, J., 2012. Harmonic Motion Imaging (HMI) for Tumor Imaging and Treatment Monitoring. *Curr Med Imaging Rev* 8, 16–26. <https://doi.org/10.2174/157340512799220616>
- Kruse, S.A., Smith, J.A., Lawrence, A.J., Dresner, M.A., Manduca, A., Greenleaf, J.F., Ehman, R.L., Kruse, S.A., Smith, J.A., Lawrence, A.J., Dresner, M.A., Manduca, A., Greenleaf, J.F., 2000. Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results. *Phys. Med. Biol.* 45, 1579–1590. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/6/313>
- Larrat, B., Pernot, M., Aubry, J.-F., Dervishi, E., Sinkus, R., Seilhean, D., Marie, Y., Boch, A.-L., Fink, M., Tanter, M., 2010. MR-guided transcranial brain HIFU in small animal models. *Phys Med Biol* 55, 365–388. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/2/003>
- Larrat, B., Pernot, M., Aubry, J.-F., Sinkus, R., Tanter, M., Fink, M., 2008. Radiation force localization of HIFU therapeutic beams coupled with magnetic resonance-elastography treatment monitoring in vivo application to the rat brain, in: 2008 IEEE Ultrasonics Symposium. Presented at the 2008 IEEE Ultrasonics Symposium, pp. 451–454. <https://doi.org/10.1109/ULTSYM.2008.0110>
- Le, Y., Glaser, K., Rouviere, O., Ehman, R., Felmlee, J.P., 2006. Feasibility of simultaneous temperature and tissue stiffness detection by MRE. *Magn Reson Med* 55, 700–705. <https://doi.org/10.1002/mrm.20801>
- Lentacker, I., De Cock, I., Deckers, R., De Smedt, S.C., Moonen, C.T.W., 2014. Understanding ultrasound induced sonoporation: Definitions and underlying mechanisms. *Advanced Drug*

Delivery Reviews, Ultrasound triggered drug delivery 72, 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.11.008>

- Lepock, J.R., 2003. Cellular effects of hyperthermia: relevance to the minimum dose for thermal damage. *Int J Hyperthermia* 19, 252–266. <https://doi.org/10.1080/0265673031000065042>
- Liu, Y., Fite, B.Z., Mahakian, L.M., Johnson, S.M., Larrat, B., Dumont, E., Ferrara, K.W., 2015. Concurrent Visualization of Acoustic Radiation Force Displacement and Shear Wave Propagation with 7T MRI. *PLoS One* 10, e0139667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139667>
- Liu, Y., Liu, J., Fite, B.Z., Foiret, J., Ilovitsh, A., Leach, J.K., Dumont, E., Caskey, C.F., Ferrara, K.W., 2017. Supersonic transient magnetic resonance elastography for quantitative assessment of tissue elasticity. *Phys. Med. Biol.* 62, 4083–4106. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa6674>
- Lynn, J.G., Putnam, T.J., 1944. Histology of Cerebral Lesions Produced by Focused Ultrasound. *Am J Pathol* 20, 637–649. PMID: 19970769; PMCID: PMC2033152.
- Mariani, A., Kwiecinski, W., Pernot, M., Balvay, D., Tanter, M., Clement, O., Cuenod, C.A., Zinzindohoue, F., 2014. Real time shear waves elastography monitoring of thermal ablation: in vivo evaluation in pig livers. *J. Surg. Res.* 188, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.12.024>
- McDannold, N., Maier, S.E., 2008. Magnetic resonance acoustic radiation force imaging. *Med Phys* 35, 3748–3758. <https://doi.org/10.1118/1.2956712>
- Moser, T., Buy, X., Goyault, G., Tok, C.H., Irani, F., Gangi, A., 2008. Ablation des tumeurs osseuses sous contrôle de l'imagerie : revue des techniques actuelles. *Journal de Radiologie* 89, 461–471. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(08\)71449-5](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(08)71449-5)
- Mougenot, C., Pichardo, S., Engler, S., Waspe, A., Colas, E.C., Drake, J.M., 2016. A rapid magnetic resonance acoustic radiation force imaging sequence for ultrasonic refocusing. *Phys Med Biol* 61, 5724–5740. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/15/5724>
- Muthupillai, R., Lomas, D.J., Rossman, P.J., Greenleaf, J.F., Manduca, A., Ehman, R.L., 1995. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 269, 1854–1857. <https://doi.org/10.1126/science.7569924>
- Nightingale, K.R., Palmeri, M.L., Nightingale, R.W., Trahey, G.E., 2001. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am* 110, 625–634. <https://doi.org/10.1121/1.1378344>
- Odéen, H., Parker, D.L., 2018. Non-Invasive Thermometry with Magnetic Resonance Imaging, in: *Theory and Applications of Heat Transfer in Humans*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 267–299. <https://doi.org/10.1002/9781119127420.ch15>
- O'Neil, H.T., 1949. Theory of Focusing Radiators. *The Journal of the Acoustical Society of America* 21, 516. <https://doi.org/10.1121/1.1906542>
- Palmeri, M.L., Nightingale, K.R., 2011. Acoustic radiation force-based elasticity imaging methods. *Interface Focus* 1, 553–564. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2011.0023>
- Pennes, H.H., 1948. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J Appl Physiol* 1, 93–122. <https://doi.org/10.1152/jappl.1948.1.2.93>
- Purcell, E.M., Torrey, H.C., Pound, R.V., 1946. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys. Rev.* 69, 37–38. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.69.37>
- Qiao, Y., Zou, C., Chuanli, C., Tie, C., Wan, Q., Peng, H., Liang, D., Liu, X., Zheng, H., 2020. Simultaneous acoustic radiation force imaging and MR thermometry based on a coherent

- echo-shifted sequence. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 10, 1823–1836. <https://doi.org/10.21037/qims-20-274>
- Sapareto, S.A., Dewey, W.C., 1984. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10, 787–800. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(84\)90379-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90379-1)
- Sapin-de Brosse, E., Gennisson, J.-L., Pernot, M., Fink, M., Tanter, M., 2010. Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound. *Phys. Med. Biol.* 55, 1701–1718. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/011>
- Sapin-de Brosse, E., Pernot, M., Tanter, M., 2011. The link between tissue elasticity and thermal dose in vivo. *Phys. Med. Biol.* 56, 7755–7765. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/24/005>
- Sarvazyan, A.P., Rudenko, O.V., Swanson, S.D., Fowlkes, J.B., Emelianov, S.Y., 1998. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol* 24, 1419–1435. [https://doi.org/10.1016/s0301-5629\(98\)00110-0](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(98)00110-0)
- Shi, Y., Glaser, K.J., Venkatesh, S.K., Ben-Abraham, E.I., Ehman, R.L., 2015. Feasibility of using 3D MR elastography to determine pancreatic stiffness in healthy volunteers. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 41, 369–375. <https://doi.org/10.1002/jmri.24572>
- Skurczynski, M.J., Duck, F.A., Shipley, J.A., Bamber, J.C., Melodelima, D., 2009. Evaluation of experimental methods for assessing safety for ultrasound radiation force elastography. *Br J Radiol* 82, 666–674. <https://doi.org/10.1259/bjr/21175651>
- Soneson, J.E., 2018. Ultrasound Propagation in Tissue, in: *Theory and Applications of Heat Transfer in Humans*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 167–182. <https://doi.org/10.1002/9781119127420.ch10>
- Souchon, R., Salomir, R., Beuf, O., Milot, L., Grenier, D., Lyonnet, D., Chapelon, J., Rouvière, O., 2008. Transient MR elastography (t-MRE) using ultrasound radiation force: Theory, safety, and initial experiments in vitro. *Magn Reson Med* 60, 871–81. <https://doi.org/10.1002/mrm.21718>
- Souris, L., 2011. Suivi en imagerie par résonance magnétique de la température et des propriétés viscoélastiques des tissus cérébraux dans le cadre des thérapies (Thèse de doctorat). Université Paris Sud, Paris XI.
- Tarrazó-Serrano, D., Pérez-López, S., Candelas, P., Uris, A., Rubio, C., 2019. Acoustic Focusing Enhancement In Fresnel Zone Plate Lenses. *Sci Rep* 9, 7067. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43495-x>
- Ter Haar, G., Coussios, C., 2007. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *Int J Hyperthermia* 23, 89–104. <https://doi.org/10.1080/02656730601186138>
- Torr, G.R., 1984. The acoustic radiation force. *American Journal of Physics* 52, 402–408. <https://doi.org/10.1119/1.13625>
- Vaezy, S., Shi, X., Martin, R.W., Chi, E., Nelson, P.I., Bailey, M.R., Crum, L.A., 2001. Real-time visualization of high-intensity focused ultrasound treatment using ultrasound imaging. *Ultrasound in Medicine & Biology* 27, 33–42. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(00\)00279-9](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(00)00279-9)
- van Rhoon, G.C., 2016. Is CEM43 still a relevant thermal dose parameter for hyperthermia treatment monitoring? *Int J Hyperthermia* 32, 50–62. <https://doi.org/10.3109/02656736.2015.1114153>
- Vappou, J., Bour, P., Marquet, F., Ozenne, V., Quesson, B., 2018. MR-ARFI-based method for the quantitative measurement of tissue elasticity: application for monitoring HIFU therapy. *Phys Med Biol* 63, 095018. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aabd0d>

- Vappou, J., Maleke, C., Konofagou, E.E., 2009. Quantitative viscoelastic parameters measured by harmonic motion imaging. *Phys. Med. Biol.* 54, 3579. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/11/020>
- Venkatesh Sudhakar K., Yin Meng, Ehman Richard L., 2013. Magnetic resonance elastography of liver: Technique, analysis, and clinical applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 37, 544–555. <https://doi.org/10.1002/jmri.23731>
- White, E., Broad, M., Myhre, S., Manager, C.-P., Serafini, M.R., Manager, C.-P., Chesnut, A., Browning, M., Heisman, D., Knupp, J., Andreae, T., Chao, J.C., 2022. Focused Ultrasound: state of the field report. Focused Ultrasound Foundation, URL [https://cdn.fusfoundation.org/2023/02/06115144/Focused-Ultrasound-Foundation\\_State-of-the-Field-Report-2022\\_Jan-18.pdf](https://cdn.fusfoundation.org/2023/02/06115144/Focused-Ultrasound-Foundation_State-of-the-Field-Report-2022_Jan-18.pdf).
- Wu, T., Felmlee, J.P., Greenleaf, J.F., Riederer, S.J., Ehman, R.L., 2001. Assessment of thermal tissue ablation with MR elastography. *Magn Reson Med* 45, 80–87. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200101\)45:1<80::AID-MRM1012>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200101)45:1<80::AID-MRM1012>3.0.CO;2-Y)
- Yarmolenko, P.S., Moon, E.J., Landon, C., Manzoor, A., Hochman, D.W., Viglianti, B.L., Dewhirst, M.W., 2011. Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update. *Int J Hyperthermia* 27, 320–343. <https://doi.org/10.3109/02656736.2010.534527>
- Yuan, L., Glaser, K.J., Rouviere, O., Gorny, K.R., Chen, S., Manduca, A., Ehman, R.L., Felmlee, J.P., 2007. Preliminary assessment of one-dimensional MR elastography for use in monitoring focused ultrasound therapy. *Phys Med Biol* 52, 5909–5919. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/19/012>
- Zhu, L., Altman, M.B., Laszlo, A., Straube, W., Zoberi, I., Hallahan, D.E., Chen, H., 2019. Ultrasound hyperthermia technology for radiosensitization. *Ultrasound Med Biol* 45, 1025–1043. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.12.007>



---

# Chapitre 2

---

## Élastographie par MR-ARFI\*

*\*Magnetic Resonance – Acoustic Radiation Force Imaging*

Nous présentons ici en détail la méthode d'élastographie MR-ARFI originale proposée en 2018 pour le suivi des ablations HIFU par IRM, qui constitue le point de départ de ce travail de thèse.

Un premier axe de travail a consisté à évaluer l'aspect quantitatif de la méthode au moyen d'expériences menées sur un fantôme calibré pour l'élastographie, ainsi que sur divers gels de gélatine homogènes, en comparant les valeurs obtenues par MR-ARFI à celles fournies par d'autres méthodes d'élastographie.



## Plan du chapitre

1. Principe de la méthode d'élastographie MR-ARFI.....	33
1.1. Encodage de la réponse des tissus dans la phase IRM.....	33
1.2. Résolution du problème inverse par optimisation.....	33
1.3. Monitoring d'ablations HIFU : résultats expérimentaux de ( <i>Vappou et al., 2018</i> ).....	36
2. Évaluation de l'élastographie MR-ARFI sur des milieux homogènes .....	38
2.1. Description des expériences quantitatives.....	38
2.1.1. Milieux à caractériser.....	38
2.1.2. Séquence MR-ARFI.....	38
2.1.3. Montage expérimental MR-ARFI.....	41
2.1.4. Comparaison à l'ERM harmonique .....	42
2.2. Résultats .....	43
2.2.1. Gels de gélatine.....	43
2.2.2. Fantôme calibré CIRS .....	44
2.3. Discussion .....	45
2.3.1. Discussion des résultats .....	45
2.3.2. Influence du paramètre $\tau$ .....	46
2.3.3. Autres limites de la méthode.....	48
3. Conclusion et perspectives.....	49
Bibliographie.....	49

## 1. Principe de la méthode d'élastographie MR-ARFI

Proposée par Vappou et al. (*Vappou et al., 2018*), la méthode d'élastographie quantitative MR-ARFI repose sur l'utilisation de la force de radiation ultrasonore comme mode d'excitation mécanique interne en régime transitoire. L'excitation mécanique du milieu par la force de radiation ultrasonore a été présentée dans le Chapitre 1 (3.3). L'encodage du déplacement induit et la résolution du problème inverse du MR-ARFI sont détaillés ci-dessous.

### 1.1. Encodage de la réponse des tissus dans la phase IRM

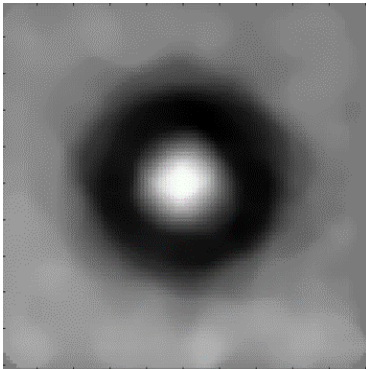
Comme présenté dans le chapitre précédent, le champ de déplacement généré par l'onde de cisaillement est encodé dans les images de phase IRM grâce à une séquence sensibilisée au mouvement par adjonction de gradients de champ magnétique spécifiques appelés MSG (*motion-sensitizing gradients*) synchronisés avec la force de radiation acoustique.

L'encodage du push ultrasonore par le MSG se traduit en un déphasage local  $\Delta\phi$  :

$$\Delta\phi(r, \theta) = \gamma \int_0^{T_{MSG}} G(t)\delta(r, \theta, t)dt \quad \text{Équation 14}$$

où  $\gamma$  est le rapport gyromagnétique du noyau d'hydrogène,  $G(t)$  l'amplitude du MSG appliqué pendant la durée d'encodage  $T_{MSG}$ , et  $\delta(r, \theta, t)$  le déplacement généré au temps  $t$  à la position  $(r, \theta)$  en coordonnées polaires dans l'image de phase MR-ARFI.

Le profil de phase obtenu (**Figure 17**) s'apparente à une image d'onde appelée tache ARFI dont la taille est liée à la célérité  $c_s$  à laquelle s'est propagé le déplacement  $\delta(r, \theta, t)$  (« push »).



**Figure 17** – Profil de phase MR-ARFI (ou tache ARFI) obtenu expérimentalement dans un gel de gélatine.

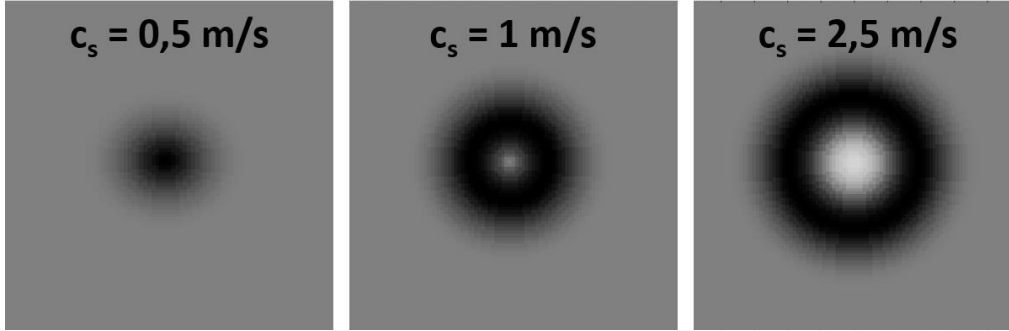
### 1.2. Résolution du problème inverse par optimisation

Pour remonter aux propriétés mécaniques du milieu à partir des images de phase MR-ARFI, Vappou et al. proposent d'estimer sur les images la largeur de la tache MR-ARFI, liée à  $c_s$  et donc au module de cisaillement  $\mu$ . Sous l'hypothèse d'un milieu élastique linéaire localement homogène, module de cisaillement  $\mu$  et vitesse de propagation de l'onde  $c_s$  sont reliées par :

$$\mu = \rho c_s^2$$

Équation 15

où  $\rho$  est la masse volumique du milieu, estimée à  $1000 \text{ kg/m}^3$  dans les tissus mous (milieux incompressibles principalement constitués d'eau). En pratique, plus le milieu est rigide, plus l'onde s'y propage rapidement, et plus la tache ARFI est étendue (**Figure 18**).



**Figure 18** – Simulation de profils de phase MR-ARFI pour différentes vitesses  $c_s$  de propagation de l'onde mécanique. De gauche à droite : plus l'onde se propage rapidement, i.e. plus le milieu est rigide, plus la tache MR-ARFI est étendue.

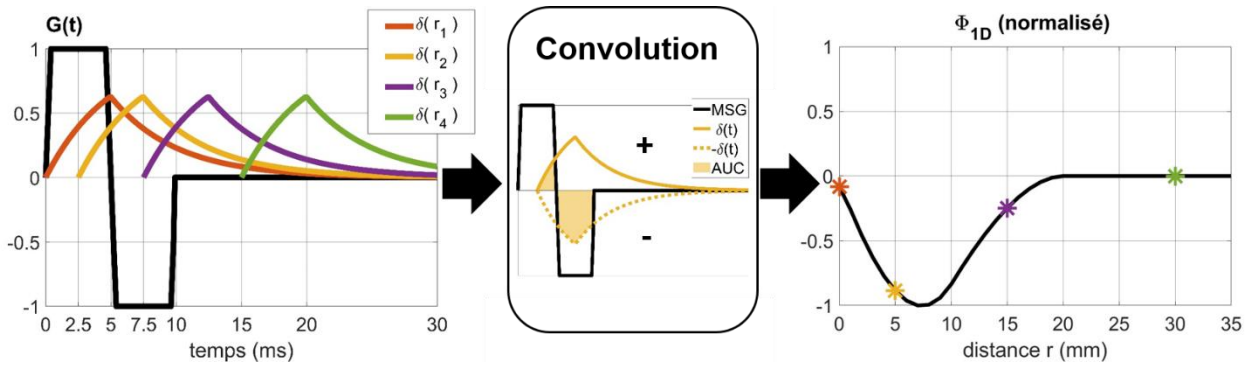
Sous l'hypothèse que le push ultrasonore est ponctuel i.e. localisé dans une région dont la taille ne dépasse pas celle d'un pixel, le déplacement  $\delta(r, \theta, t)$  exprimé en coordonnées polaires ( $r, \theta$ ) et induit dans les tissus par le push est modélisé au point focal ( $r = 0$ ) par :

$$\delta(r = 0, \theta, t) = \begin{cases} 0 \leq t \leq T_{\text{push}} : \delta(t) = D \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right) \\ t \geq T_{\text{push}} : \delta(t) = D \left(1 - e^{-\frac{T_{\text{push}}}{\tau}}\right) e^{-\frac{t - T_{\text{push}}}{\tau}} \end{cases} \quad \text{Équation 16}$$

et pour les autres points de l'espace :

$$\delta(r, \theta, t) = \begin{cases} t < \frac{r}{c_s} : \delta(t) = 0 \\ t \geq \frac{r}{c_s} : \delta(t) = \delta(0, \theta, t - \frac{r}{c_s}) \end{cases} \quad \text{Équation 17}$$

exprimant la propagation de l'onde de cisaillement sous forme de translation rectiligne du déplacement induit au point focal (**Figure 19**), avec  $t = 0$  le début du push et du MSG,  $\frac{r}{c_s}$  le décalage temporel entre le début du push et sa propagation en un point situé à la position  $r$ ,  $T_{\text{push}}$  la durée du push ultrasonore,  $\tau$  le temps de relaxation mécanique du milieu considéré et  $D$  la valeur asymptotique du déplacement ARFI. En pratique,  $D$  est inconnu, le profil de déplacement est donc normalisé ( $D = 1$ ) dans les simulations.

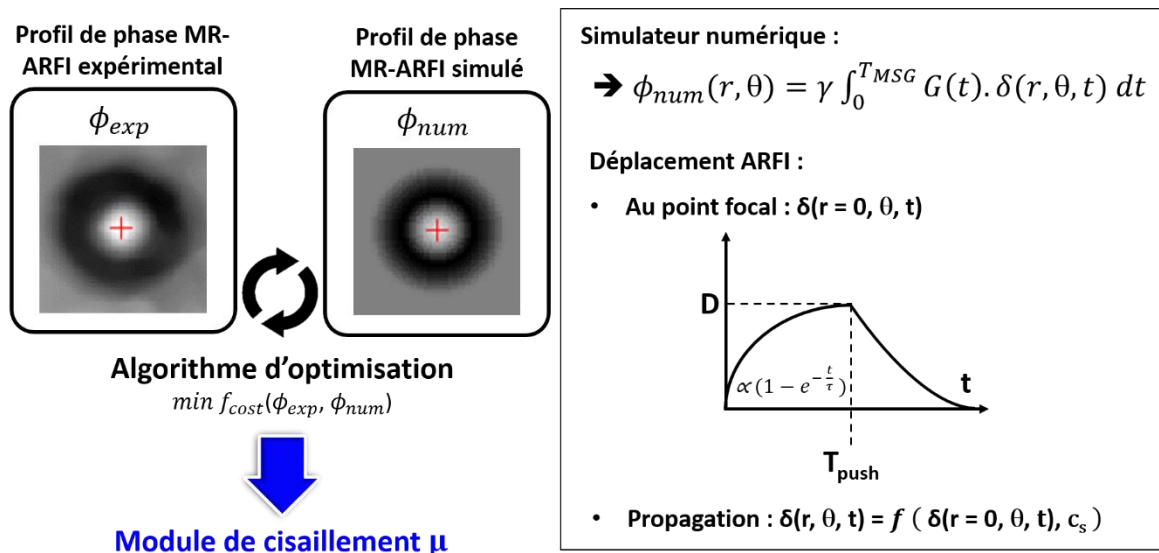


**Figure 19** – Gauche : Représentations temporelles normalisées du MSG bipolaire  $G(t)$  et de la propagation du déplacement  $\delta(r,\theta,t)$  simulé pour 4 positions du front d’onde correspondant aux instants  $t_i = \frac{r_i}{c_s}$  tels que  $t_1 = 0$  ms,  $t_2 = 2,5$  ms,  $t_3 = 7,5$  ms et  $t_4 = 15$  ms et  $\theta$  fixé, avec  $c_s = 2$  m/s,  $T_{push} = 5$  ms,  $T_{MSG} = 10$  ms,  $\tau = 5$  ms, résolution spatiale  $\Delta x = 1$  mm, résolution temporelle  $\Delta t = 0,1$  ms. Milieu : Calcul de la convolution du déplacement par le MSG illustré pour le cas  $\delta(r_2,\theta,t)$ . Droite : Le résultat de la convolution de l’ensemble de ces signaux temporels est le profil spatial de phase  $\Phi_{1D}$ .

En faisant l’hypothèse d’isotropie locale i.e. en considérant que le champ de déplacement  $\delta(r,\theta,t)$  est indépendant de la variable  $\theta$ , le profil de phase 2D est obtenu par déploiement circulaire du profil 1D obtenu (**Figure 19**) autour du centre de symétrie ( $r = 0$ ). Il est ainsi possible de simuler la propagation spatiale de l’onde de déplacement à partir du point focal à chaque instant.

En combinant ce modèle de déplacement (Équation 16 et Équation 17) à l’Équation 14 et l’Équation 15, le processus d’identification consiste à associer un profil de phase MR-ARFI 2D simulé à un profil obtenu expérimentalement pour déterminer une valeur de  $\mu$  supposée homogène dans la tache ARFI (**Figure 20**). La fonction de coût utilisée dans l’algorithme d’optimisation consiste à minimiser l’erreur quadratique entre le profil de phase MR-ARFI expérimental et le profil simulé, ces profils étant normalisés en amplitude tels que, pour chaque profil courant  $\Phi_i$  :

$$\Phi_{norm,i} = \frac{\Phi_i}{\max |\Phi_i|} \quad \text{Équation 18}$$



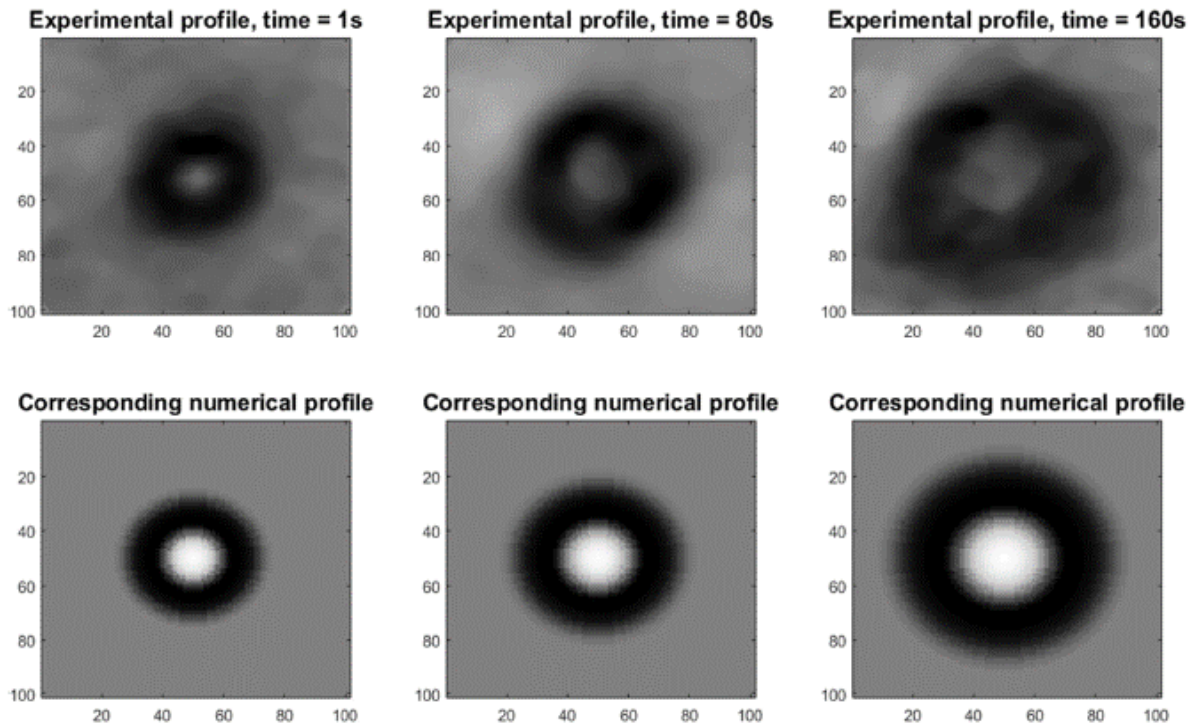
**Figure 20** – Vue d'ensemble de la méthode d'élastographie par MR-ARFI proposée par Vappou et al.

Il est important de noter que cette approche d'élastographie MR-ARFI évalue une unique valeur d'élasticité moyenne dans la tache ARFI, et ne permet pas de reconstruire une cartographie pixel par pixel de l'élasticité. De plus, le temps de relaxation mécanique du milieu  $\tau$  est fixé à 4 ms dans le modèle, valeur déterminée à partir des données de la littérature sur tissus mous et fantômes (*Dadakova et al., 2018, 2015; Huang et al., 2009; Kaye and Pauly, 2013*). Cette valeur n'est pas adaptée spécifiquement au milieu étudié.

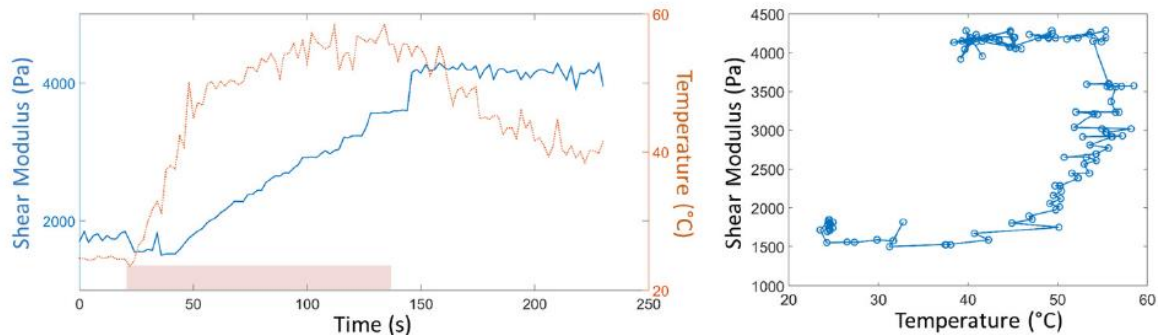
### 1.3. Monitoring d'ablations HIFU : résultats expérimentaux de Vappou et al.

L'élastographie MR-ARFI a été développée dans l'objectif de permettre le contrôle des propriétés mécaniques dans la tache focale, en complément de la cartographie de la température, pendant les ablations HIFU. Ceci est possible en intercalant dans la séquence du transducteur HIFU des phases de chauffe (ablation thermique) et des phases de push (élastographie) (**Figure 16**). L'étude de Vappou et al. a mis en évidence par MR-ARFI des variations d'élasticité dans la région du point focal pendant une ablation HIFU réalisée dans des tissus ex vivo.

La **Figure 21** illustre l'évolution du profil de phase expérimental au cours de la procédure, ainsi que les profils correspondants obtenus par identification. Au cours du temps, on peut voir que la tache s'élargit, reflétant un durcissement du milieu. Ces changements se sont avérés irréversibles (**Figure 22**), faisant des propriétés mécaniques un biomarqueur intéressant des dommages thermiques subis par les tissus.



**Figure 21** – Aspect des taches ARFI expérimentales (ci-dessus) et des profils numériques correspondant à la meilleure identification (ci-dessous) au cours de l’ablation. D’après (Vappou et al., 2018).



**Figure 22** – Monitoring d’une ablation HIFU dans des tissus ex vivo par élastographie MR-ARFI et thermométrie PRFS. Gauche : Évolution du module de cisaillement  $\mu$  et des variations de température dans la tache focale au cours de l’ablation. Droite : Évolution de  $\mu$  en fonction de la température au sein de la tache focale. D’après (Vappou et al., 2018).

Non invasive, la méthode présentée s’adapte à la contrainte liée à l’encombrement de l’espace puisque c’est le même transducteur HIFU, déjà utilisé pour l’ablation, qui est exploité pour l’élastographie.

Cette publication initiale méthodologique n’évaluait pas l’exactitude de l’approche MR-ARFI. La comparaison des valeurs d’élasticité obtenues par MR-ARFI à celles issues d’autres méthodes standard en élastographie constitue le point de départ de ce travail de thèse.

## 2. Évaluation de l'élastographie MR-ARFI sur des milieux homogènes

Une série d'expériences menées sur différents milieux homogènes (gels de gélatine et fantôme commercial calibré) est ici proposée afin de comparer la méthode originale d'élastographie MR-ARFI à 2 autres méthodes d'élastographie usuelles : l'élastographie IRM harmonique (ERM) et l'indentation mécanique.

### 2.1. Description des expériences quantitatives

#### 2.1.1. Milieux à caractériser

3 gels de gélatine homogènes, coulés dans des récipients cylindriques en plastique transparent, ont été fabriqués à partir de gélatine de porc en poudre, d'eau, de lait concentré sucré (contenant 8 % de matières grasses et 55 % de sucre) et d'huile de tournesol avec des concentrations massiques différentes (**Tableau 3**). Après le mélange des ingrédients, la préparation est dégazée sous une cloche à vide afin de supprimer les bulles du milieu. Une plaque de matériau souple et absorbant les ultrasons est ajoutée au fond du récipient durant la fabrication du gel. Le gel est ensuite placé une nuit au réfrigérateur.

gel	masse gélatine	eau	huile	lait concentré
n°1	3 %	77 %		20 %
n°2	3 %	61 %	16 %	20 %
n°3	5 %	75 %		20 %

**Tableau 3** – Composition des 3 gels.

L'ajout d'huile dans le gel n°2 vise à étudier l'éventuel changement de viscosité qui sera étudié dans le Chapitre 3.

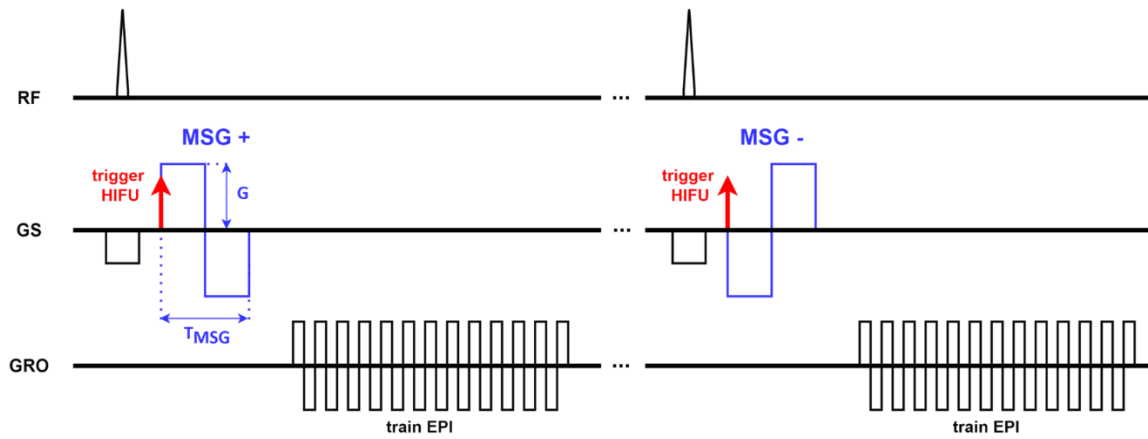
La méthode d'élastographie MR-ARFI a également été appliquée à un fantôme commercial calibré (CIRS, Norfolk, USA) adapté à l'absorption d'énergie ultrasonore. Ce fantôme, dont les propriétés mécaniques ont été déterminées par indentation mécanique, contient 4 inclusions sphériques de 2 cm de diamètre avec différents niveaux de rigidité dans un gel matrice homogène (**Figure 25**).

#### 2.1.2. Séquence MR-ARFI

Pour les besoins de cette thèse, une séquence écho de gradient (GRE) dédiée au MR-ARFI a été développée (**Figure 23**). Celle-ci inclut des gradients bipolaires d'encodage du mouvement (MSG) paramétrables en amplitude et en durée d'application, ainsi qu'un trigger optique externe permettant de déclencher la séquence du transducteur HIFU. Le trigger est synchronisé avec le début du premier lobe de chaque MSG.

Pour prendre en compte la contrainte temps réel imposée par le monitoring des ablations HIFU, la technique EPI (*Echo Planar Imaging*) segmentée est exploitée, permettant de remplir le plan de Fourier en un nombre limité de fois afin de réduire le temps d'acquisition par rapport aux méthodes classiques d'IRM à écho de gradient.

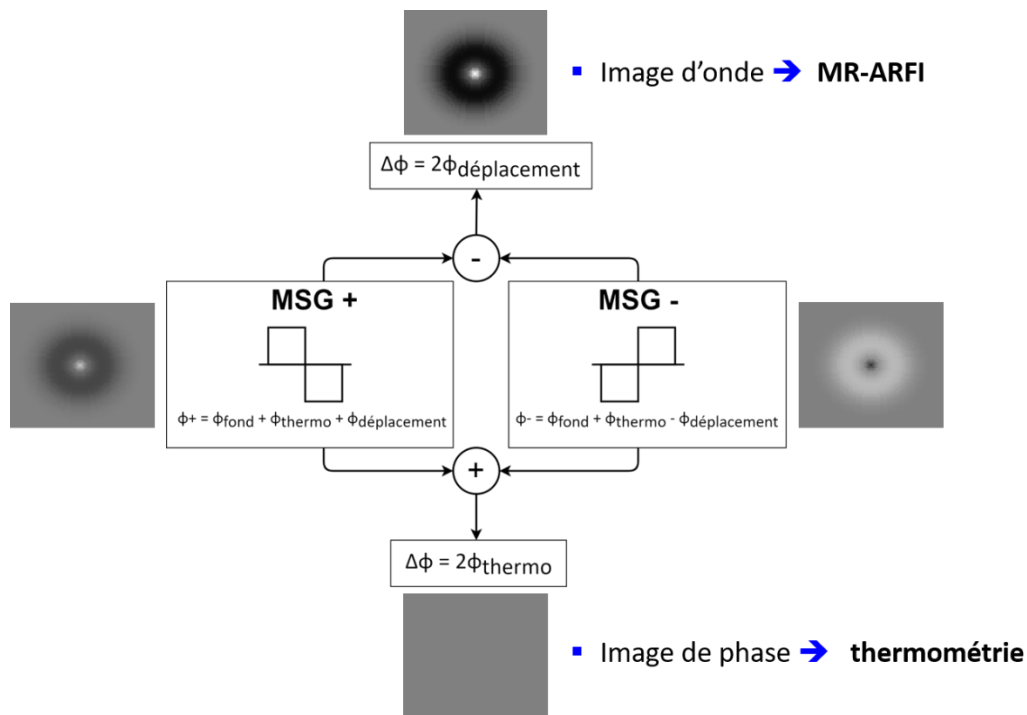




**Figure 23** – Chronogramme simplifié de la séquence MR-ARFI GRE EPI segmentée.

En pratique, deux acquisitions successives sont réalisées en inversant la polarité du MSG (**Figure 24**). Le calcul de la différence des deux images résultantes permet de supprimer le signal permanent (élimination de la « phase du fond ») et de doubler le rapport phase-à-bruit dans l'image d'onde obtenue. La moyenne des deux images permet quant à elle d'obtenir la composante de la phase liée aux variations de température, pour la thermométrie PRFS (Chapitre 1, **2.2**) (*Corbin et al., 2016; Le et al., 2006*).

NB : Le signal de phase acquis en IRM étant compris entre  $[-\pi, \pi]$  radians, alors que le signal physique n'a aucune raison d'être borné, les images de phase nécessitent d'être traitées par un algorithme de dépliement de phase qui consiste à déterminer l'entier positif  $k$  tel que  $\varphi = 2k\pi + \Phi$ , où  $\Phi$  représente la phase mesurée et  $\varphi$  la phase réelle recherchée. Après l'application d'un masque (déterminé par seuillage des images d'amplitude) permettant d'exclure les pixels hors de l'objet, les images de différence de phase sont dépliées spatialement pour l'élastographie (*Goldstein et al., 1988; Smith, 2010*), tandis que les images de phase moyenne sont dépliées temporellement pour la thermométrie, à partir d'un code développé à cet effet.



**Figure 24** – Stratégie d’acquisition et de reconstruction simultanée des données de thermométrie et d’élastographie à partir du même jeu de données expérimentales (images simulées, sans variation de température).

Pour cette série d’expériences, l’objectif est de caractériser l’élastographie MR-ARFI dans des fantômes de gélatine, en comparaison avec l’ERM, ainsi que dans un fantôme commercial aux propriétés mécaniques déterminées par indentation mécanique. De ce fait, il n’y a pas eu d’ablation HIFU. La thermométrie IRM a été utilisée pour vérifier que le fantôme commercial n’était pas dégradé thermiquement pendant les expériences (échauffement HIFU  $\leq 4$  °C).

Toutes les expériences ont été réalisées sur un système IRM 1,5 T (MAGNETOM Aera, Siemens Healthineers, Allemagne). Les paramètres d’acquisition en MR-ARFI sont donnés dans le **Tableau 4**. Pour améliorer le rapport signal à bruit, les antennes radiofréquences intégrées à la table IRM (« spine », 8 x 3 éléments) ont été exploitées pour chacune des expériences. Les mesures en MR-ARFI sont effectuées 3 fois pour chaque gel de gélatine et répétées 5 fois pour le fantôme CIRS, afin de moyennner les résultats sur les différentes répétitions.

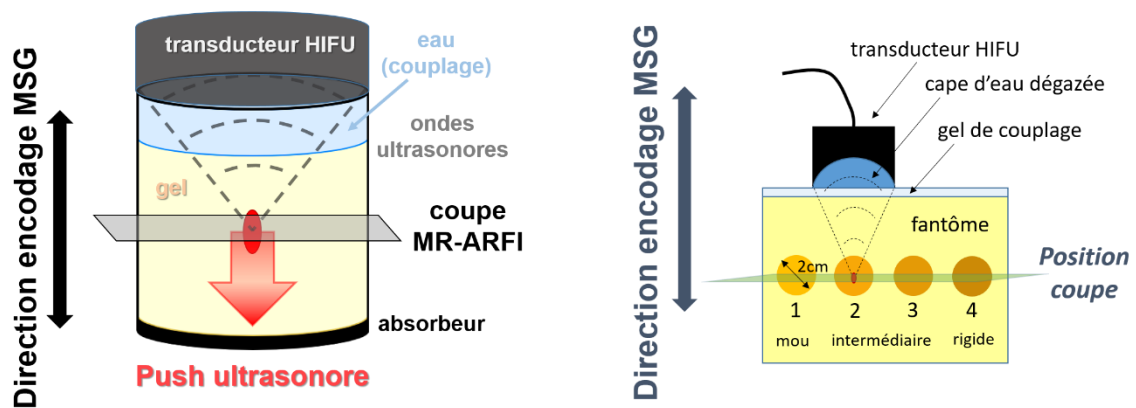
	<b>Gels de gélatine</b>	<b>Fantôme CIRS</b>
Séquence	EPI segmentée	EPI 1 shot
TR	500 ms	1000 ms
TE	37 ms	30 ms
Facteur EPI	37	128
Champ de vue	450 mm x 450 mm	280 mm x 280 mm
Matrice	128 pix x 128 pix	128 pix x 128 pix
Épaisseur de coupe	6 mm	5 mm
Angle de bascule	90 °	60 °

G	26 mT/m	26 mT/m
T <sub>MSG</sub>	10 ms	6,25 ms
Encodage MSG	Selon la direction du push ARFI, voir <b>Figure 25</b>	
Temps d'acquisition par image	2 s	1 s

**Tableau 4** – Paramètres d'acquisition des expériences d'élastographie MR-ARFI réalisées sur les 3 gels de gélatine et le fantôme CIRS.

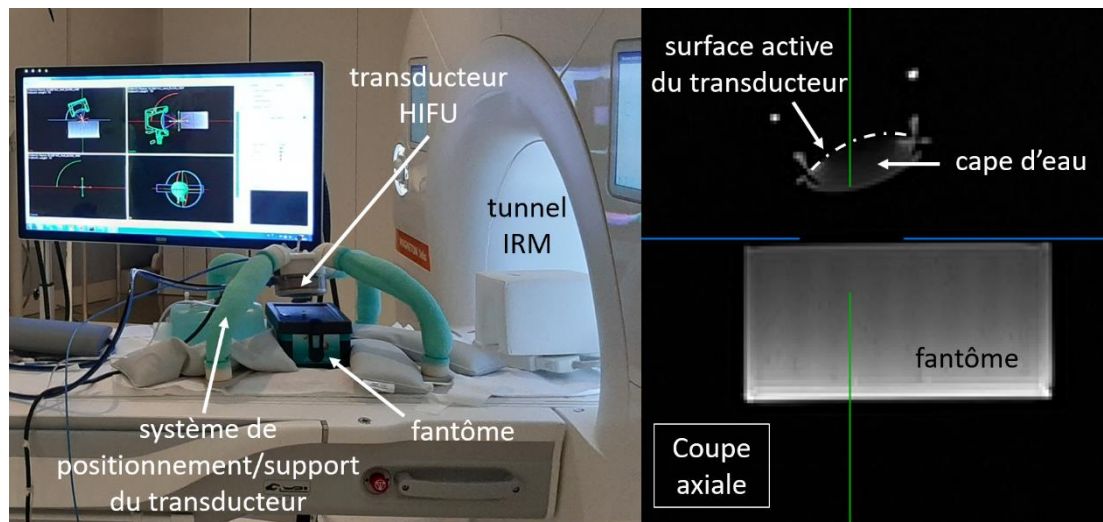
### 2.1.3. Montage expérimental MR-ARFI

En supposant que l'onde de cisaillement se propage perpendiculairement à l'axe du faisceau ultrasonore, la direction du MSG est fixée parallèlement à cet axe pour encoder les déplacements axiaux générés dans le milieu. La position de la coupe est choisie perpendiculaire à cet axe de façon à observer la propagation circulaire de l'onde (**Figure 25**). Dans les expériences suivantes, le faisceau ultrasonore est généré le long de l'axe antérieur/postérieur (vertical), l'orientation de la coupe est donc coronale et la direction du MSG est celle de la sélection de coupe.



**Figure 25** – Direction d'encodage du mouvement par le MSG et orientation de la coupe d'imagerie en MR-ARFI, sur gel de gélatine (gauche) et sur fantôme (droite).

Le système HIFU (IGT, Pessac, France) est utilisé avec un transducteur sphérique composé de 128 éléments piézoélectriques (Imasonic, Voray sur l'Ognon, France) comportant une fréquence nominale 1 MHz, une distance focale nominale de 6 cm et une puissance acoustique maximale de 200 W. Le transducteur est positionné via un système homologué compatible IRM (UfoHold, Laboratoire ICube, Strasbourg, France) comportant une base de maintien rigide et 4 jambes semi-flexibles (**Figure 26**) (Cabras *et al.*, 2022). Le couplage acoustique est assuré par une cape en latex remplie d'eau dégazée (**Figure 26**).

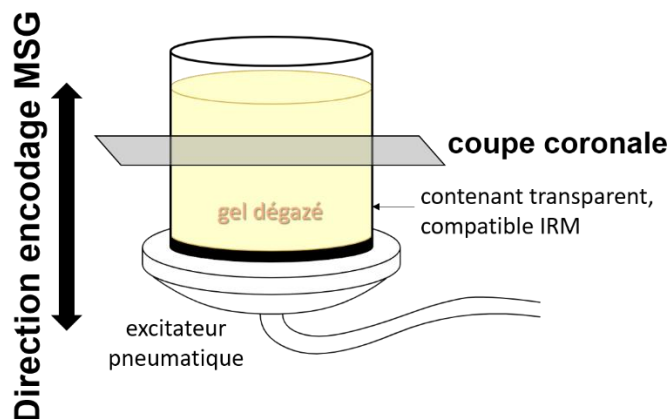


**Figure 26** – Gauche : Photographie illustrant le positionnement du transducteur HIFU et du fantôme CIRS dans l’IRM. Dans cette illustration, le contact acoustique entre le transducteur et le fantôme n’est pas effectué. Droite : Coupe axiale IRM obtenue via la séquence « T2 Blade » de Siemens, permettant de visualiser la cape d’eau pour le couplage acoustique.

Pour cette série d’expériences, la durée du push ARFI est fixée à  $T_{MSG}/2$  et la puissance acoustique des tirs est réglée à 160 W. Le push ARFI est réalisé à une distance correspondant à la focale nominale, sauf dans l’expérience sur le gel 3%, pour laquelle le tir a été réalisé à 7 cm du centre de concavité du transducteur.

#### 2.1.4. Comparaison à l’ERM harmonique

Pour l’étude sur gels de gélatine, l’ERM a été choisie comme méthode de référence. Un exciteur pneumatique de 17 cm de diamètre (Resoundant, Rochester, USA) a été placé sous le gel pour délivrer une vibration mécanique à une fréquence de 60 ou 100 Hz selon le milieu à caractériser (**Figure 27**). La séquence d’ERM utilisée est une séquence d’écho de gradient incluant des MSG, développée par l’équipe du laboratoire. Les paramètres d’acquisition principaux sont les suivants : TR 50 ms, TE 14,6 ms, champ de vue 300 mm x 300 mm, matrice 128 x 128 pixels, épaisseur de coupe 6 mm, angle de bascule 25°, MSG :  $G = 26 \text{ mT/m}$  -  $f_{MSG} = 82 \text{ Hz}$ , encodage selon la direction perpendiculaire à la coupe, orientation coronale (**Figure 27**).



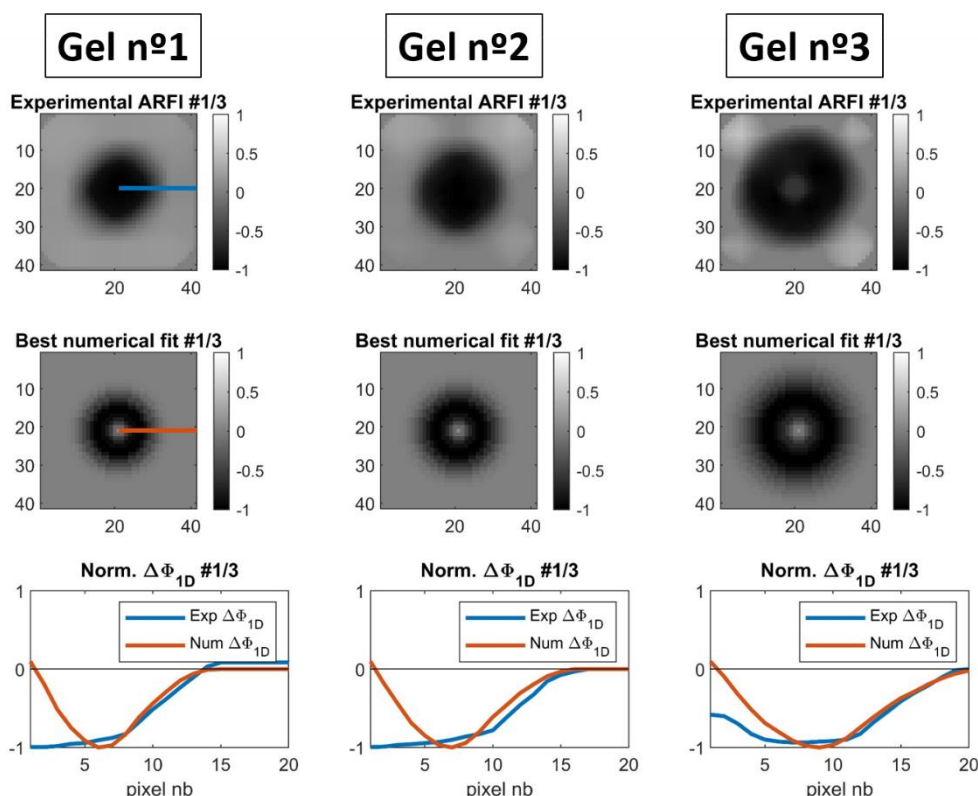
**Figure 27** – Montage expérimental ERM.

Les élastogrammes ont été reconstruits à partir de 8 pas de phase (i.e. décalages de phase entre le MSG et l'excitation mécanique appliquée), afin de fournir des images d'ondes en plusieurs instants du cycle de vibration mécanique, soit un temps d'acquisition d'1 min 42 s par élastogramme. Chaque ensemble de 8 images d'ondes a ensuite été traité à l'aide d'un algorithme de filtrage 1/ fréquentiel pour isoler la fréquence fondamentale (analyse harmonique), puis 2/ spatial pour estimer la longueur d'onde locale (*Knutsson et al., 1994; Manduca et al., 1996*) et reconstruire les élastogrammes.

## 2.2. Résultats

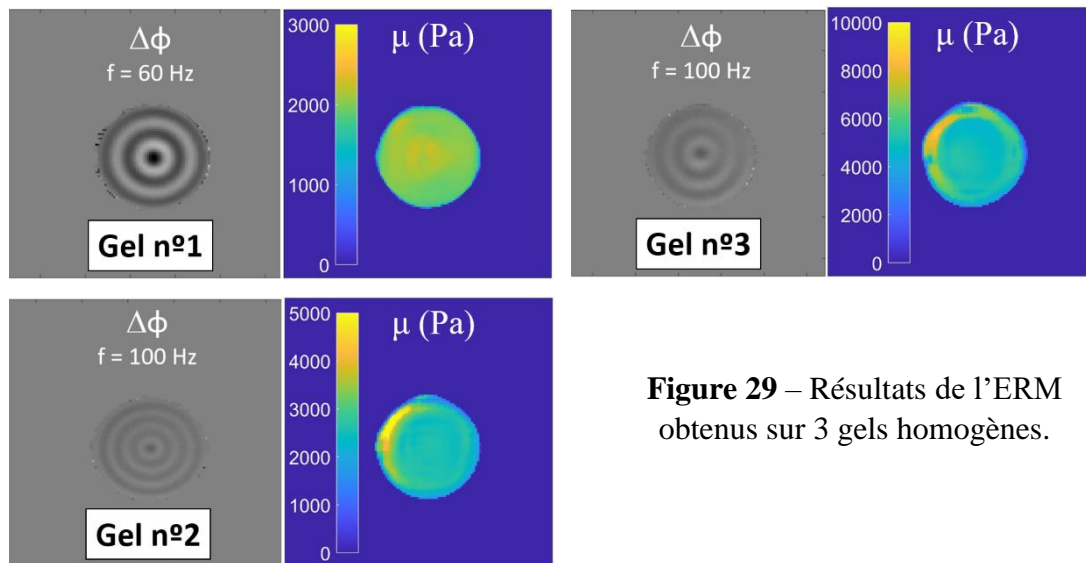
### 2.2.1. Gels de gélatine

Les résultats obtenus par élastographie MR-ARFI sont donnés en **Figure 28**. Pour chaque gel (colonne) sont représentés les profils de phase expérimentaux (ligne du haut), les taches ARFI numériques obtenues par identification (ligne du milieu), et un exemple de profil de phase 1D pris sur une demi-ligne de pixels partant du centre de la tache (ligne du bas, phase expérimentale en bleu, phase numérique en orange). On observe que la largeur de la tache augmente avec la concentration du milieu en gélatine et l'ajout d'huile végétale. Par ailleurs, sur les images d'onde comme sur les profils 1D sélectionnés, il existe une différence entre phases expérimentale et numérique pour les pixels centraux de la tache ARFI, tandis qu'à partir de 5 à 10 pixels, le profil identifié est proche du profil expérimental.



**Figure 28** – Résultats obtenus par élastographie MR-ARFI appliquée à 3 gels homogènes (1<sup>ère</sup> répétition). Les profils de phase expérimentaux sont donnés sur la ligne du haut, les taches ARFI numériques obtenues par identification sur la ligne du milieu, et un exemple de profil de phase 1D pris sur une demi-ligne de pixels partant du centre de la tache sur la ligne du bas (phase expérimentale en bleu, phase numérique en orange).

Pour chaque gel, une image d'onde obtenue par ERM et l'élastogramme associé sont disposés côte à côte dans la **Figure 29**.



**Figure 29** – Résultats de l'ERM obtenus sur 3 gels homogènes.

Les modules de cisaillement moyens et écarts-types obtenus sur les 3 gels par les 2 méthodes d'élastographie sont présentés ci-dessous (**Tableau 5**). Moyenne et écart-type sont calculés entre les 3 répétitions pour le MR-ARFI, et dans une région d'intérêt circulaire de 7 cm de diamètre excluant les bords du gel pour l'ERM. On observe que les modules de cisaillement estimés par MR-ARFI et ERM augmentent avec la concentration du gel en gélatine et avec l'ajout d'huile végétale.

	<b>Gel n°1 (3 %)</b>	<b>Gel n°2 (3 % + huile)</b>	<b>Gel n°3 (5 %)</b>
$\mu_{\text{MR-ARFI}}$	$1,4 \pm 0,1 \text{ kPa}$	$1,9 \pm 0,1 \text{ kPa}$	$3,2 \pm 0,1 \text{ kPa}$
$\mu_{\text{ERM}}$	$2,1 \pm 0,1 \text{ kPa}$ ( $f = 60 \text{ Hz}$ )	$2,6 \pm 0,3 \text{ kPa}$ ( $f = 100 \text{ Hz}$ )	$5,0 \pm 0,3 \text{ kPa}$ ( $f = 100 \text{ Hz}$ )
$\Delta\mu$	-33 %	-27 %	-36 %

**Tableau 5** – Résultats des expériences quantitatives menées sur 3 gels. Moyenne et écart-type sont calculés entre les 3 répétitions pour MR-ARFI, et dans une région d'intérêt circulaire de 7 cm de diamètre pour l'ERM.

Les valeurs du module de cisaillement estimées par MR-ARFI sont systématiquement plus faibles que celles obtenues par ERM, avec un écart compris entre 27 et 36 %. Par ailleurs, les résultats du MR-ARFI sont stables d'une répétition à l'autre, avec un écart-type faible entre les 3 répétitions (0,1 kPa) pour chacun des 3 fantômes, semblant indiquer une bonne reproductibilité du MR-ARFI.

### 2.2.2. Fantôme calibré CIRS

La moyenne et l'écart-type entre les 5 mesures par MR-ARFI ont été calculés pour chacune des 4 inclusions et le gel de fond du fantôme commercial d'élastographie (**Tableau 6**). L'estimation du module de cisaillement par élastographie MR-ARFI dans le fantôme calibré est très proche de la valeur fournie par le constructeur pour le gel de fond (différence de 5 %). Les modules de cisaillement sont surestimés pour les inclusions plus souples que le gel de fond, tandis que ceux des inclusions plus rigides sont sous-estimés. L'écart-type entre les 5 mesures MR-ARFI du module de cisaillement moyen dans les taches ARFI est compris entre 3 et 7% de la valeur moyenne.



Inclusion n°		1	2	3	4	fond
$\mu$ (kPa)	MR-ARFI	2,6 ± 3 %	3,8 ± 5 %	7,2 ± 7 %	9,7 ± 5 %	6,2 ± 3 %
	Fiche technique	1,9 ± 5 %	3,4 ± 5 %	11,6 ± 5 %	23,8 ± 5 %	5,9 ± 5 %
$\Delta\mu$		37 %	12 %	-38 %	-60 %	5 %

**Tableau 6** – Comparaison des résultats obtenus par MR-ARFI dans le fantôme calibré (moyenne et écart-type entre les 5 répétitions) aux données fournies par le constructeur.

## 2.3. Discussion

### 2.3.1. Discussion des résultats

Les modules de cisaillement déterminés par MR-ARFI et ERM évoluent de façon similaire entre les 3 gels de gélatine : ils augmentent avec la concentration massique de gélatine ainsi qu’avec la présence d’huile végétale. Les modules de cisaillement estimés par MR-ARFI sont du même ordre de grandeur que ceux estimés par ERM, mais ils sont systématiquement sous-estimés en comparaison avec l'ERM.

Tandis qu’en ERM, l’onde mécanique est dans le régime harmonique à une fréquence donnée, le MR-ARFI s’appuie sur la propagation d’une onde de cisaillement transitoire, dont le contenu fréquentiel est plus riche. Cette différence fondamentale entre les ondes mécaniques dont la propagation est étudiée peut expliquer l’écart observé entre ERM et MR-ARFI, comme cela a déjà été rapporté dans des études visant à comparer les résultats de l’élastographie dynamique à ceux obtenus par une méthode d’élastographie transitoire (*Oudry et al., 2014, 2009; Palmeri, 2019*). La majorité des milieux étant dispersifs en vitesse, exciter tout un spectre de fréquences en élastographie transitoire revient à observer la propagation d’un paquet d’ondes dont on cherche à estimer la vitesse de groupe en MR-ARFI, contrairement à l’ERM où l’on cherche à déterminer la vitesse de phase pour une fréquence bien déterminée.

Les différences observées entre les valeurs de la phase MR-ARFI expérimentale et numérique au centre de la tache ARFI (**Figure 28**) peuvent être attribuées à des effets de volume partiel. En effet, le modèle de simulation de la phase MR-ARFI repose sur une hypothèse forte de ponctualité dans un unique pixel de la tache focale. Le champ de déplacement réel est plus complexe, bien que le transducteur utilisé ici soit fortement focalisé. Si le point focal expérimental se trouve entre plusieurs pixels, la variation de la phase observée dans chacun de ces pixels connexes sera intermédiaire entre celle attendue dans le point focal et les pixels adjacents. Cet artefact est majoré au niveau du pixel central autour duquel on observe les variations de phase les plus rapides.

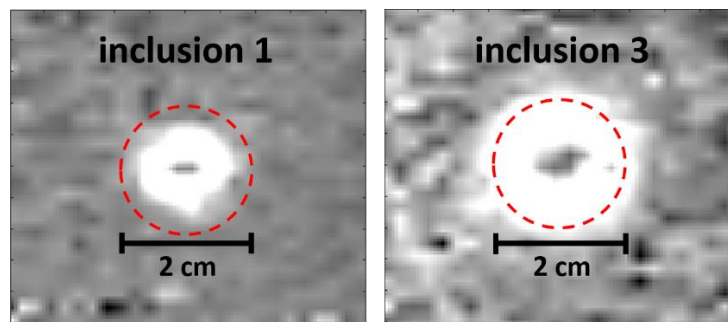
De façon similaire, les modules de cisaillement déterminés dans le fantôme commercial par MR-ARFI sont très proches de la valeur fournie par le constructeur pour le gel de fond, légèrement surestimés pour les milieux les plus mous, mais fortement sous-estimés pour les inclusions plus rigides que le fond (**Tableau 6**). Plusieurs arguments peuvent être avancés pour expliquer ces différences.

D'une part, il faut noter que la valeur donnée par le fabricant a été obtenue par indentation mécanique en régime quasi-statique, alors que le MR-ARFI s’appuie sur la propagation d’une onde de cisaillement en régime transitoire. Comme expliqué plus haut pour les gels de gélatine, selon la



nature de l'excitation mécanique appliquée au tissu ainsi que les gammes de fréquences utilisées (d'autant plus si celles-ci ne se recoupent pas), les méthodes d'élastographie peuvent aboutir à des résultats différents (*Hamhaber et al., 2003; Lefebvre et al., 2016; Palmeri, 2019; Vappou et al., 2007*).

D'autre part, pour une même configuration  $T_{\text{push}} / T_{\text{MSG}}$ , la taille de la tache ARFI augmente avec la rigidité du milieu, comme observé expérimentalement dans le fantôme d'élastographie (**Figure 30**). On constate que les taches ARFI générées dans les inclusions les plus rigides (3 et 4) sont plus larges que les inclusions. Le modèle reposant sur l'hypothèse d'homogénéité du module de cisaillement dans la tache ARFI est donc invalide pour les inclusions les plus rigides. Cela entraîne un effet de moyenne spatiale entre modules de cisaillement de l'inclusion et du gel de fond (moins rigide), à l'origine des sous-estimations obtenues par MR-ARFI.



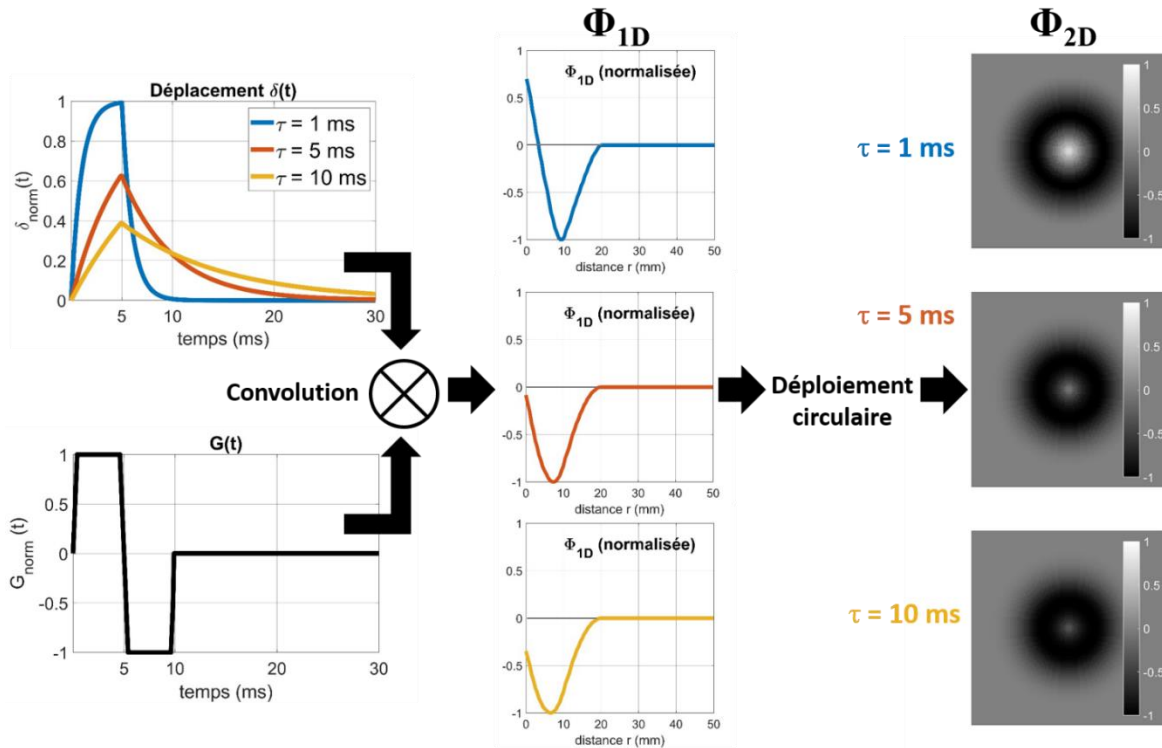
**Figure 30** – Aspect des taches MR-ARFI obtenues sur les inclusions 1 et 3 du fantôme CIRS. En pointillés rouges, des cercles de 2 cm de diamètre représentent le diamètre théorique des inclusions.

Pour contourner cette limitation, il est indispensable de pouvoir modifier la position du trigger HIFU dans la séquence MR-ARFI, ainsi que la durée d'encodage  $T_{\text{MSG}}$ , afin de mieux contrôler l'étendue de la tache ARFI, c'est-à-dire le diamètre de la zone de détermination du module de cisaillement local, en fonction de l'élasticité du milieu et du niveau de détail spatial attendu pour le MR-ARFI.

### 2.3.2. Influence du paramètre $\tau$

Dans le modèle du déplacement induit par le push, le temps de relaxation mécanique  $\tau$  du milieu est fixé à une valeur déterminée à partir des données de la littérature ( $\tau = 4$  ms).

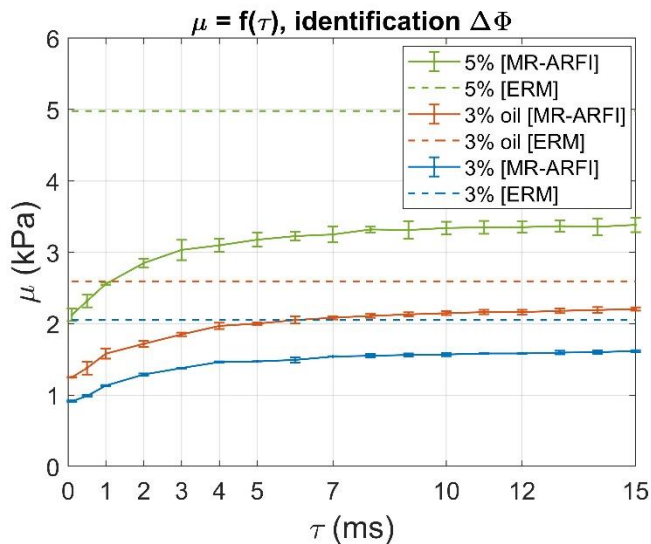
En MR-ARFI, la phase  $\phi_{1D}$  étant le résultat de la convolution du déplacement (push) par les MSG (**Figure 19**), la figure suivante permet de mesurer l'influence de  $\tau$  sur la phase IRM  $\phi_{1D}$  et  $\phi_{2D}$  (**Figure 31**), cette dernière étant obtenue dans la présente approche par déploiement circulaire du profil  $\phi_{1D}$  autour du pixel central.



**Figure 31** – Simulation des profils ARFI obtenus à partir de 3 valeurs de  $\tau$  différentes pour une même valeur d'élasticité, avec  $T_{push} = 5$  ms,  $T_{MSG} = 10$  ms,  $c_s = 2$  m/s, résolution temporelle  $\Delta t = 0,1$  ms, résolution spatiale  $\Delta x = 0.5$  mm. Gauche : Représentations temporelles normalisées du déplacement  $\delta(r=0, t)$  dans le pixel central (haut) pour  $\tau = 1$  ms, 5 ms et 10 ms et du MSG bipolaire  $G(t)$  (bas). Milieu : Profils  $\phi_{1D}$  normalisés obtenus pour les 3 valeurs de  $\tau$  choisies, résultant de la convolution de  $\delta(r, t)$  par  $G(t)$ . Droite : Profils ARFI  $\phi_{2D}$  normalisés obtenus par déploiement circulaire des profils  $\phi_{1D}$  pour les 3 valeurs de  $\tau$  choisies.

On comprend bien l'effet de  $\tau$  sur le déplacement : pour des valeurs de  $\tau$  élevées (par exemple  $\tau = 10$  ms, associé à la courbe  $\delta(r, t)$  jaune de la **Figure 31**), la réponse mécanique en déformation du tissu n'a pas le temps d'atteindre le plateau. En conséquence, la phase  $\phi_{1D}$  obtenue présente des transitions plus progressives et de plus faible amplitude, modifiant non seulement l'aspect de la tache ARFI  $\phi_{2D}$  mais également son étendue. On observe ainsi une tache plus petite avec une couronne plus épaisse et une alternance noir/blanc moins franche (l'encodage du push par le MSG bipolaire pouvant donner des valeurs positives ou négatives), comparée au profil  $\phi_{2D}$  obtenu pour  $\tau = 1$  ms. Cette figure illustre la grande influence qu'a ce paramètre sur l'aspect et la taille de la tache ARFI, et donc la potentielle erreur que l'on peut commettre dans l'identification du module de cisaillement si  $\tau$  n'est pas proprement identifié.

Afin de quantifier le niveau d'erreur sur l'estimation de  $\mu$  pour une valeur de  $\tau$  différente de 4 ms, nous proposons de reprendre les données MR-ARFI obtenues précédemment sur les 3 gels de gélatine. L'identification des taches ARFI est cette fois réalisée en faisant varier  $\tau$  pour des valeurs comprises entre 0,1 ms et 15 ms, plage de valeurs considérées réalistes dans les tissus mous biologiques (*Farrer et al., 2015*). Les résultats sont donnés en **Figure 32**.



	gel n°1	gel n°2	gel n°3
$\mu$ MR-ARFI ( $\tau = 1$ ms)	1,1 kPa	1,6 kPa	2,6 kPa
$\mu$ MR-ARFI ( $\tau = 15$ ms)	1,6 kPa	2,2 kPa	3,4 kPa
$\Delta\mu$	+45 %	+38 %	+31 %

**Tableau 7** – Comparaison des valeurs de  $\mu$  obtenues dans les gels par élastographie MR-ARFI pour  $\tau = 1$  ms et  $\tau = 15$  ms.

**Figure 32** – Élastographie MR-ARFI dans les 3 gels : illustration de la sensibilité au paramètre  $\tau$  des résultats obtenus pour  $\mu$ .

On observe sur la **Figure 32** que l'estimation du module de cisaillement  $\mu$  est sensible à  $\tau$  pour la gamme de valeurs usuelles issues de la littérature :  $\mu$  semble augmenter avec  $\tau$  avant d'atteindre une valeur plateau. En comparant les valeurs de  $\mu$  obtenues pour  $\tau = 1$  ms et  $\tau = 15$  ms, l'erreur commise peut atteindre ici 30 à 45% (**Tableau 7**), dans un milieu supposé isotrope et homogène.

Cela justifie la mise en place d'une étape préalable de détermination de  $\tau$  pour l'élastographie MR-ARFI. De plus,  $\tau$  est un paramètre susceptible de varier pendant une ablation HIFU et constitue un potentiel biomarqueur de suivi.

### 2.3.3. Autres limites de la méthode

D'autres points limitants dans la méthode actuelle ont été identifiés et sont rapportés dans le **Tableau 8** ci-dessous.

Limite	Remarques
Le profil temporel réel du MSG n'est pas pris en compte.	Rectangulaire dans le modèle initial ( <i>Vappou et al., 2018</i> ), le profil réel du MSG est trapézoïdal. Cependant pour les durées d'encodage utilisées (de l'ordre de plusieurs ms) et le temps de montée des gradients (compris entre 150 et 300 $\mu$ s pour les systèmes d'imagerie utilisés), cette approximation semble acceptable. Prendre en compte le profil réel peut néanmoins contribuer à améliorer le modèle.
L'identification de la tache ARFI est faite sur toute l'image dans une région d'intérêt rectangulaire, incluant la tache mais également le bruit autour.	Le bruit dans le fond de l'image, dont la surface peut être beaucoup plus importante que celle de la tache, est pris en compte dans le calcul de la fonction de coût.

	Idée : mettre en place une fenêtre d'identification adaptée à la tache ARFI.
Le comportement strictement isotrope supposé dans le modèle constitue une hypothèse forte.	La méthode actuelle ne permet d'accéder qu'à une valeur de $\mu$ moyennée sur l'ensemble de la tache ARFI, ce qui peut conduire à des imprécisions et des erreurs dans le cas de milieux anisotropes.
L'atténuation géométrique de l'onde mécanique n'est pas modélisée.	Raffiner la modélisation de la propagation du push est nécessaire pour obtenir des profils de phase plus réalistes.

**Tableau 8** – Autres aspects limitants rencontrés dans la méthode d'élastographie MR-ARFI actuelle.

### 3. Conclusion et perspectives

La méthode proposée par Vappou et al. en 2018 pour le monitoring d'ablations HIFU permet d'utiliser le même transducteur HIFU à la fois pour la thérapie et pour le suivi de la procédure par élastographie, une solution élégante ne nécessitant pas d'instrumentation supplémentaire dans un espace de travail déjà réduit (tunnel du scanner IRM). Une valeur moyenne du module de cisaillement dans la tache ARFI est mise à jour rapidement (toutes les 2 images), et la cartographie de température est calculée en parallèle par PRFS.

La faisabilité du monitoring étant déjà validée, les premiers travaux décrits dans ce chapitre se sont appliqués à étudier l'aspect quantitatif et l'exactitude de la méthode, en la comparant à d'autres techniques standard d'élastographie (ERM et indentation mécanique) dans le cadre de la caractérisation de milieux homogènes.

À travers cette étude, de nombreux axes d'amélioration se sont dégagés en vue de rendre la méthode plus flexible et plus exacte, notamment via la possibilité de contrôler l'étendue de la tache ARFI, ou encore de prendre en compte la viscosité et l'anisotropie du milieu, afin d'étendre la méthode à tous types de tissus, l'ensemble de ces points faisant l'objet du Chapitre 3.

### Bibliographie

- Cabras, P., Auloge, P., Bing, F., Rao, P.P., Hoarau, S., Dumont, E., Durand, A., Maurin, B., Wach, B., Cuvillon, L., Breton, E., Gangi, A., Vappou, J., 2022. A new versatile MR-guided high-intensity focused ultrasound (HIFU) device for the treatment of musculoskeletal tumors. *Scientific Reports* 12, 9095. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13213-1>
- Corbin, N., Vappou, J., Breton, E., Boehler, Q., Barbé, L., Renaud, P., de Mathelin, M., 2016. Interventional MR elastography for MRI-guided percutaneous procedures: Interventional MR Elastography. *Magn Reson Med* 75, 1110–1118. <https://doi.org/10.1002/mrm.25694>
- Dadakova, T., Krafft, A.J., Özen, A.C., Bock, M., 2018. Optimization of acoustic radiation force imaging: Influence of timing parameters on sensitivity. *Magn Reson Med* 79, 981–986. <https://doi.org/10.1002/mrm.26734>

- Dadakova, T., Özen, A.C., Krafft, A.J., Fütterer, J., Hoogenboom, M., Jenne, J.W., Dumont, E., Damianou, C., Korvink, J.G., Bock, M., 2015. MR-ARFI for the Quantification of Tissue Elastic Properties. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 23, URL <https://cds.ismrm.org/protected/15MProceedings/PDFfiles/4041.pdf>.
- Farrer, A.I., Odéen, H., de Bever, J., Coats, B., Parker, D.L., Payne, A., Christensen, D.A., 2015. Characterization and evaluation of tissue-mimicking gelatin phantoms for use with MRgFUS. *J Ther Ultrasound* 3, 9. <https://doi.org/10.1186/s40349-015-0030-y>
- Goldstein, R.M., Zebker, H.A., Werner, C.L., 1988. Satellite radar interferometry: Two-dimensional phase unwrapping. *Radio Science* 23, 713–720. <https://doi.org/10.1029/RS023i004p00713>
- Hamhaber, U., Grieshaber, F.A., Nagel, J.H., Klose, U., 2003. Comparison of quantitative shear wave MR-elastography with mechanical compression tests. *Magn Reson Med* 49, 71–77. <https://doi.org/10.1002/mrm.10343>
- Huang, Y., Curiel, L., Kukic, A., Plewes, D.B., Chopra, R., Hynynen, K., 2009. MR acoustic radiation force imaging: In vivo comparison to ultrasound motion tracking. *Med Phys* 36, 2016–2020. <https://doi.org/10.1118/1.3120289>
- Kaye, E.A., Pauly, K.B., 2013. Adapting MRI Acoustic Radiation Force Imaging For In Vivo Human Brain Focused Ultrasound Applications. *Magn Reson Med* 69, 724–733. <https://doi.org/10.1002/mrm.24308>
- Knutsson, H., Westin, C.-, Granlund, G., 1994. Local multiscale frequency and bandwidth estimation, in: *Proceedings of 1st International Conference on Image Processing*. Presented at the Proceedings of 1st International Conference on Image Processing, pp. 36–40 vol.1. <https://doi.org/10.1109/ICIP.1994.413270>
- Le, Y., Glaser, K., Rouviere, O., Ehman, R., Felmlee, J.P., 2006. Feasibility of simultaneous temperature and tissue stiffness detection by MRE. *Magn Reson Med* 55, 700–705. <https://doi.org/10.1002/mrm.20801>
- Lefebvre, P., Tse Ve Koon, K., Brusseau, E., Nicolle, S., Paliarne, J.-F., Lambert, S., Grenier, D., 2016. Comparison of Viscoelastic Property Characterization of Plastisol Phantoms with Magnetic Resonance Elastography and High-Frequency Rheometry, in: *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. Presented at the Conference proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference, pp. 1216–1219. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7590924>
- Manduca, A., Muthupillai, R., Rossman, P.J., Greenleaf, J.F., Ehman, R.L., 1996. Local wavelength estimation for magnetic resonance elastography, in: *Proceedings of 3rd IEEE International Conference on Image Processing*. Presented at the Proceedings of 3rd IEEE International Conference on Image Processing, pp. 527–530 vol.3. <https://doi.org/10.1109/ICIP.1996.560548>
- Oudry, J., Lynch, T., Vappou, J., Sandrin, L., Miette, V., 2014. Comparison of four different techniques to evaluate the elastic properties of phantom in elastography: is there a gold standard? *Phys. Med. Biol.* 59, 5775–5793. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/19/5775>
- Oudry, J., Vappou, J., Choquet, P., Willinger, R., Sandrin, L., Constantinesco, A., 2009. Ultrasound-based transient elastography compared to magnetic resonance elastography in soft tissue-mimicking gels. *Phys. Med. Biol.* 54, 6979–6990. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/22/015>
- Palmeri, M.L., 2019. RSNA/QIBA efforts to standardize shear wave speed as a biomarker for liver fibrosis staging. *Ultrasound in Medicine & Biology* 45, S24. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.07.491>

- Smith, C., 2010. Matlab function GoldsteinUnwrap2D\_r1, URL [https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/29497-goldsteinunwrap2d\\_r1](https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/29497-goldsteinunwrap2d_r1).
- Vappou, J., Bour, P., Marquet, F., Ozenne, V., Quesson, B., 2018. MR-ARFI-based method for the quantitative measurement of tissue elasticity: application for monitoring HIFU therapy. *Phys Med Biol* 63, 095018. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aabd0d>
- Vappou, J., Breton, E., Choquet, P., Goetz, C., Willinger, R., Constantinesco, A., 2007. Magnetic resonance elastography compared with rotational rheometry for in vitro brain tissue viscoelasticity measurement. *Magn Reson Mater Phy* 20, 273. <https://doi.org/10.1007/s10334-007-0098-7>

---

# Chapitre 3

---

## Extension de la méthode MR-ARFI aux milieux viscoélastiques anisotropes

La méthode présentée précédemment ne prenant en compte ni la spécificité du paramètre  $\tau$  lié à la viscoélasticité du tissu, ni sa structure interne, l'objectif de cette partie est de présenter les nombreux développements qui ont été menés afin de caractériser l'anisotropie et la viscoélasticité des tissus.



## Plan du chapitre

1. Estimation des propriétés viscoélastiques.....	54
1.1. Contexte et intérêt .....	54
1.2. Détermination du temps de relaxation mécanique $\tau$ au point focal .....	54
1.2.1. Modélisation de la phase au point focal.....	54
1.2.2. Résolution analytique.....	55
1.2.3. Résolution par identification.....	56
1.3. Adaptation de la séquence IRM .....	58
1.4. Application et premiers résultats .....	60
1.4.1. Matériel et méthodes .....	60
1.4.2. Résultats .....	63
1.4.3. Discussion .....	66
2. Prise en compte de l'anisotropie .....	69
2.1. Contexte et intérêt .....	69
2.2. Implémentation.....	69
2.2.1. Profils de phase unidimensionnels.....	69
2.2.2. Atténuation géométrique.....	70
2.2.3. Processus d'identification .....	71
2.3. Validation sur jeux de données numériques.....	72
3. Approche MR-ARFI anisotrope proposée .....	72
3.1. Méthodologie.....	72
3.1.1. Traitement des images .....	73
3.1.2. Processus d'optimisation.....	74
3.2. Caractérisation d'un fantôme isotrope calibré.....	74
3.2.1. Paramètres d'acquisition .....	74
3.2.2. Résultats .....	74
3.2.3. Discussion des résultats .....	77
4. Conclusion et perspectives.....	77
Bibliographie.....	78

## 1. Estimation des propriétés viscoélastiques

### 1.1. Contexte et intérêt

Les tissus mous biologiques possèdent un comportement à la fois **élastique** (se déforment lorsqu'ils sont contraints, et retournent instantanément à leur état d'origine une fois que la contrainte cesse d'être appliquée) et **visqueux** lorsqu'ils subissent une déformation (*Fung, 1993*). À la différence d'un matériau purement élastique, la réponse mécanique d'un matériau viscoélastique dépend du temps. D'un point de vue énergétique, l'élasticité d'un matériau traduit sa capacité à conserver et restituer de l'énergie après déformation, tandis que la viscosité d'un matériau traduit sa capacité à dissiper de l'énergie, principalement sous forme de chaleur.

Dans notre modèle, la réponse du milieu (déformation locale) à la sollicitation mécanique interne (push ultrasonore) est modélisée par une loi exponentielle du 1<sup>er</sup> ordre, de temps caractéristique  $\tau$ , voir Équation 16 (Chapitre 2). Mathématiquement, il s'agit du temps nécessaire pour que la réponse du système 1<sup>er</sup> ordre demeure dans l'intervalle  $\pm 5\%$  de sa valeur finale. Physiquement,  $\tau$  représente le temps de relaxation mécanique et porte en lui une double information, reflétant à la fois l'élasticité et la viscosité du tissu tel que, pour un comportement newtonien :

$$\tau = \frac{\eta}{\mu} \quad \text{Équation 19}$$

où  $\eta$  représente la viscosité dynamique du milieu, exprimée en Pa.s et  $\mu$  le module d'élasticité en cisaillement, en Pa.

Dans la méthode originale présentée par Vappou et al. (*Vappou et al., 2018*), ce temps de relaxation viscoélastique  $\tau$  a été fixé en considérant les mesures de  $\tau$  rapportées dans la littérature sur certains tissus précis. La spécificité de chaque tissu en termes de valeur de  $\tau$  n'est donc pas prise en compte.

Au vu de l'influence de  $\tau$  sur l'évaluation du module de cisaillement  $\mu$  (voir Chapitre 2, **2.3.2**), déterminer ce paramètre expérimentalement permettrait en premier lieu d'affiner la méthode en la rendant spécifique à chaque tissu, et donc d'améliorer l'exactitude de la méthode en termes d'estimation de  $\mu$ . De plus, la viscosité (à travers le temps de réponse mécanique  $\tau$ ) est un potentiel biomarqueur supplémentaire des dommages thermiques causés aux tissus (*Kruse et al., 2000*), notamment au cours d'une ablation HIFU.

### 1.2. Détermination du temps de relaxation mécanique $\tau$ au point focal

#### 1.2.1. Modélisation de la phase au point focal

Au point focal, le signal de phase ne dépend pas de la vitesse de l'onde de cisaillement  $c_s$  car le push ne s'est pas encore propagé. Il est uniquement gouverné par  $\tau$  et le déplacement asymptotique  $D$  (Équation 16). Il est possible de déterminer  $\tau$  en s'appuyant sur l'expression de la phase théorique évaluée au point focal. Pour rappel, comme déjà détaillé dans le Chapitre 2, le lien entre phase et déplacement est donné par :

$$\Delta\phi(r, \theta) = \gamma \int_0^{T_{MSG}} G(t)\delta(r, \theta, t)dt \quad \text{Équation 14 (rappel)}$$

et le déplacement  $\delta(r, \theta, t)$  est exprimé au point focal ( $r = 0$ ) par :

$$\delta(r = 0, \theta, t) = \begin{cases} 0 \leq t \leq T_{push} : \delta(t) = D \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right) \\ t \geq T_{push} : \delta(t) = D \left(1 - e^{-\frac{T_{push}}{\tau}}\right) e^{-\frac{t-T_{push}}{\tau}} \end{cases} \quad \text{Équation 20}$$

Connaissant l'expression du MSG, d'amplitude  $G(t)$  et de durée  $T_{MSG}$ , et du déplacement induit au point focal (Équation 20), le déphasage résultant peut être exprimé à partir de l'Équation 14 en fonction de  $\gamma$ ,  $G(t)$ ,  $T_{push}$ ,  $T_{MSG}$ , le déplacement asymptotique  $D$  et  $\tau$ . Les 3 premiers paramètres sont connus :  $\gamma$  est spécifique au noyau d'hydrogène, et  $G(t)$ ,  $T_{push}$  et  $T_{MSG}$  sont fixés expérimentalement.

### 1.2.2. Résolution analytique

Exploitant l'approche MR-ARFI d'excitation mécanique transitoire, Souchon et al. (*Souchon et al., 2008*) proposent ainsi de déterminer  $D$  et  $\tau$  par la résolution d'un système d'équations en incluant 2 valeurs de déphasage au point focal obtenues expérimentalement pour 2 valeurs différentes de  $T_{push}$  prises parmi 5,6 ms, 8,3 ms et 16,7 ms. Dans cette étude menée sur des échantillons de foie de porc, les auteurs utilisent, sur un système IRM 1,5 T, une séquence écho de gradient à faible angle de bascule (FLASH) intégrant des MSG bipolaires rectangulaires d'amplitude  $G = 18$  mT/m et de durée variable  $T_{MSG} = 2 \times T_{push}$ , avec  $TR = 33,5$  ms,  $TE \in [14, 25]$  ms (selon la durée du MSG), résolution spatiale  $0,78$  mm x  $0,78$  mm x  $10$  mm par voxel, et font varier la puissance acoustique (6 valeurs comprises entre 4 et 48 W) et la profondeur des tirs ARFI (à 3 cm ou 4 cm). L'Équation 14 prend donc, au point focal ( $r = 0$ ), la forme suivante :

$$\Delta\phi_{(r=0)} = 2\gamma GD \left( T_{push} + \tau \left( e^{-\frac{T_{push}}{\tau}} - 2 \right) \left( 1 - e^{-\frac{T_{push}}{\tau}} \right) \right) \quad \text{Équation 21}$$

Sur les 21 cas disponibles, 5 seulement ont convergé vers une solution unique. Les résultats obtenus étaient compris entre 6 ms et 8 ms pour  $\tau$ , et 70 et 90  $\mu\text{m}$  pour  $D$ .

Liées aux effets prépondérants de volume partiel au centre de la tache, les difficultés de convergence constituent la limite principale de cette méthode. Celle-ci n'est valable que dans le pixel central de la tache focale : elle est donc très sensible à l'étape de repérage du pixel central, c'est pourquoi la résolution spatiale doit être importante. Pour ces raisons, cette méthode pour l'identification de  $\tau$  n'a pas été retenue.

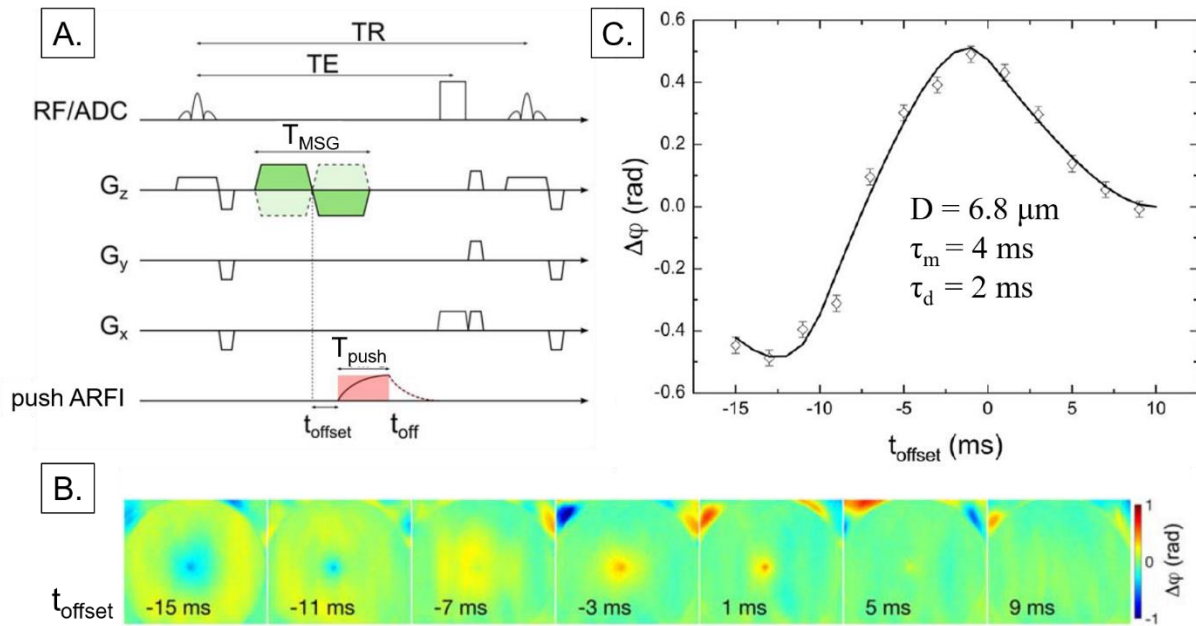
### 1.2.3. Résolution par identification

Trois études ont cherché explicitement à estimer le temps de relaxation mécanique  $\tau$  du tissu par identification au centre de la tache MR-ARFI (*Dadakova et al., 2018, 2015; Kaye and Pauly, 2013*). En utilisant des acquisitions répétées avec un décalage temporel progressif entre MSG et push ultrasonore, il est possible de capturer la propagation de l'onde de cisaillement transitoire générée par le push dans le milieu. En ajustant la phase expérimentale obtenue au point focal pour de multiples décalages temporels entre push ARFI et MSG à un signal de phase simulé,  $\tau$  et  $D$  peuvent être déterminés par identification.

Pour cela, les études citées introduisent dans l'expression du déplacement au point focal les paramètres  $t_{\text{offset}}$ ,  $\tau_m$  et  $\tau_d$ , qui correspondent respectivement au décalage temporel entre push ARFI et MSG, au temps viscoélastique de montée (ou « charge », pendant la durée  $T_{\text{push}}$ ) et au temps de descente (« décharge »/relaxation) :

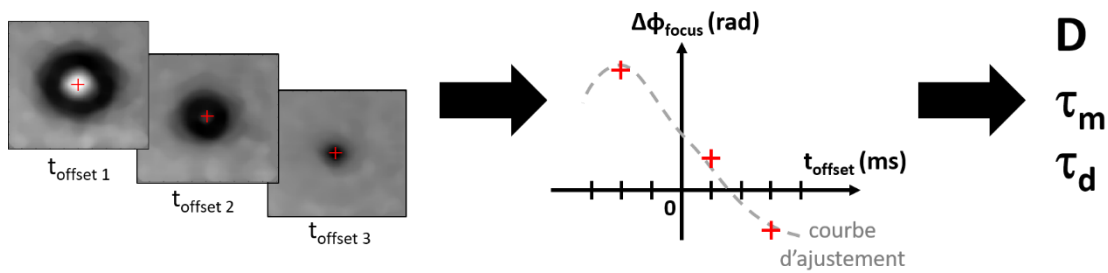
$$\delta(r = 0, \theta, t) = \begin{cases} t_{\text{offset}} \leq t \leq t_{\text{off}} : & \delta(t) = D \left( 1 - e^{-\frac{t-t_{\text{offset}}}{\tau_m}} \right) \\ t > t_{\text{off}} : & \delta(t) = D \left( 1 - e^{-\frac{t_{\text{off}}-t_{\text{offset}}}{\tau_m}} \right) e^{-\frac{t-t_{\text{off}}}{\tau_d}} \end{cases} \quad \text{Équation 22}$$

où  $t_{\text{off}}$  correspond à l'instant définissant l'arrêt du push, et  $t_{\text{offset}}$  permet de synchroniser le push relativement au début du 2<sup>nd</sup> lobe du MSG, voir **Figure 33**.



**Figure 33** – Détermination de  $D$ ,  $\tau_m$  et  $\tau_d$  par identification du signal de phase MR-ARFI au point focal, d'après (*Dadakova et al., 2018*). (A.) Chronogramme de la séquence écho de gradient MR-ARFI utilisée, intégrant le paramètre  $t_{\text{offset}}$  de synchronisation entre le push ARFI de durée  $T_{\text{push}}$ , et le début du 2<sup>nd</sup> lobe du MSG, de durée d'encodage totale  $T_{\text{MSG}}$ . (B.) Profils de phase MR-ARFI obtenus pour différentes valeurs de  $t_{\text{offset}}$ . (C.) Représentation du signal de phase expérimental (symboles) et issu du processus d'identification (ligne) obtenu au point focal, en fonction de  $t_{\text{offset}}$ .

L'estimation de  $D$ ,  $\tau_m$  et  $\tau_d$  a déjà été proposée en imagerie ARFI ultrasonore (*Huang et al., 2009; Nightingale et al., 2001*), directement à partir du déplacement obtenu au point focal. Ce processus s'avère plus complexe en IRM : en effet, l'information n'est pas directement le déplacement du tissu comme en imagerie ultrasonore, mais la phase du signal IRM, résultant de l'encodage par les MSG (Chapitre 2, **Figure 19**). Les méthodes proposées par Dadakova et al. et Kaye et al. s'appuient donc sur la phase MR-ARFI mesurée au point focal pour différentes valeurs de  $t_{\text{offset}}$ . En combinant le modèle de déplacement (Équation 22) à l'expression théorique de la phase au point focal, le processus d'identification consiste à associer un signal de phase MR-ARFI simulé pour différents  $t_{\text{offset}}$  à un signal obtenu expérimentalement pour déterminer  $D$ ,  $\tau_m$  et  $\tau_d$  (**Figure 34**). L'algorithme d'optimisation consiste à minimiser une fonction de coût définie entre la phase expérimentale et la phase simulée.



**Figure 34** – Illustration de la méthode d'identification de  $D$ ,  $\tau_m$  et  $\tau_d$  par balayage des  $t_{\text{offset}}$  et ajustement de la phase expérimentale obtenue au point focal par la minimisation d'une fonction de coût.

Les résultats obtenus pour  $D$ ,  $\tau_m$  et  $\tau_d$  estimés via cette approche pour différents milieux et modalités d'acquisition (ARFI ultrasonore ou MR-ARFI) sont consignés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 9**), d'après la littérature.

fantôme / échantillon	$\tau_m$	$\tau_d$	D	$\mu$	Acquisition	$T_{MSG}$	$T_{push}$	résolution spatiale
fantôme de gélatine (bloom 175) [Dadakova 2018]	2 ms	4 ms	7 $\mu$ m	6 kPa	MR-ARFI (GRE), $B_0 = 3T$ , $G = 40$ mT/m	20 ms	10 ms	2 mm x 2 mm x 7 mm
muscle de porc ex vivo [Dadakova 2015]	$\tau \in [15 - 23,9]$ ms		15 $\mu$ m	2 à 5 kPa	MR-ARFI (GRE), $B_0 = 3T$ , $G = 37$ mT/m	5 ms	3,8 ms	2,3 mm x 2,3 mm x 3 mm
cervelle de porc ex vivo [Kaye 2013]	5,9 ms	5,9 ms	1 (normalisé)	0,2 à 2 kPa	MR-ARFI (SE) $B_0 = 3T$ , $G = 40$ mT/m	2 ms	9,5 ms	3 mm x 7,5 mm (ST inconnue)
muscle de lapin in vivo [Huang 2009]	3,2 ms	5,5 ms	35 $\mu$ m	2 à 5 kPa	US-ARFI	/	10 ms	1 mm x 1 mm x 0,4 mm
			31 $\mu$ m		MR-ARFI (GRE), $B_0 = 3T$ , $G = 20$ mT/m			10 ms
foie de veau ex vivo [Nightingale 2001]	6,2 ms	7,9 ms	1 (normalisé)	0,1 kPa	US-ARFI	/	3,4 $\mu$ s	1 mm x 1 mm x 1 cm
fantôme de gélatine A [Nightingale 2001]	5,1 ms	4,2 ms	1 (normalisé)	gel 30 Pa lésion 100 Pa	US-ARFI	/	3,4 $\mu$ s	1 mm x 1 mm x 1 cm
fantôme de gélatine D [Nightingale 2001]	1,6 ms	1,5 ms	1 (normalisé)	0,5 kPa	US-ARFI	/	5,8 $\mu$ s	1 mm x 1 mm x 1 cm

**Tableau 9** – Résultats obtenus par différentes études en US- ou MR-ARFI pour la détermination de D,  $\tau_m$  et  $\tau_d$  par identification au point focal.

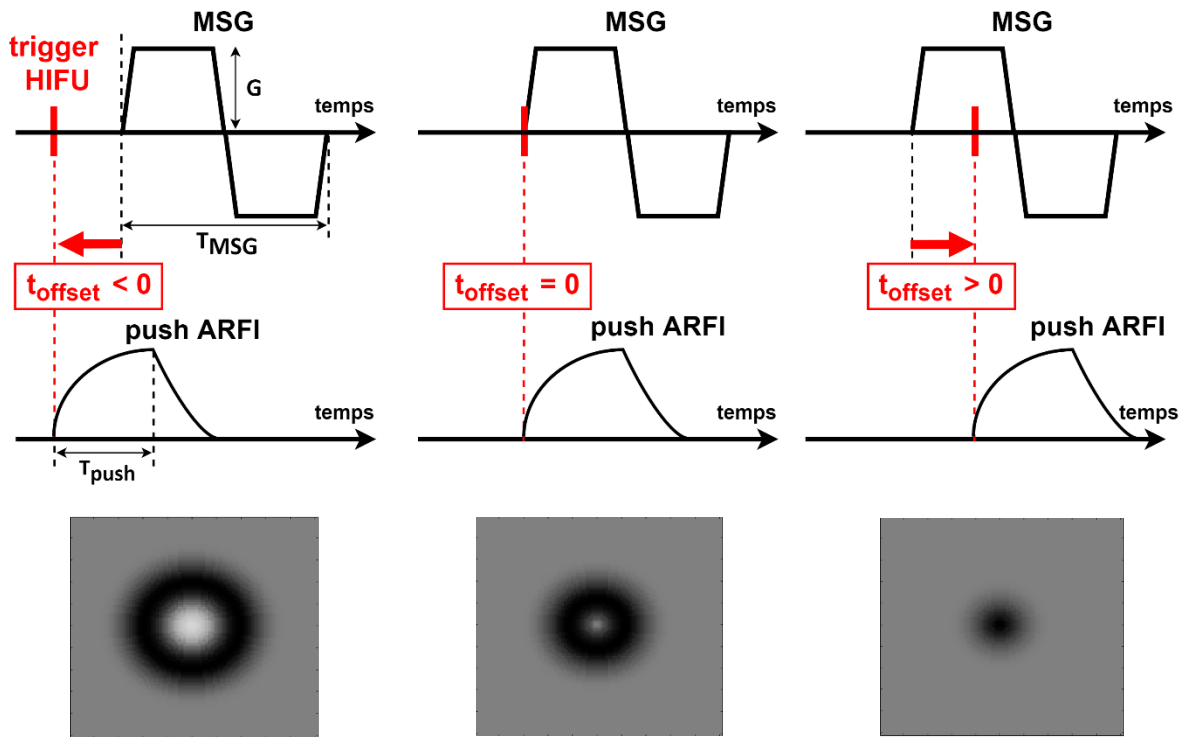
Plusieurs points intéressants peuvent être commentés concernant les études MR-ARFI. En choisissant une configuration dans laquelle  $T_{push} \ll T_{MSG}$ , Kaye et al. obtiennent des valeurs  $\tau_m$  et  $\tau_d$  identiques dans le tissu considéré, en appliquant 2 processus d'optimisation différents afin d'identifier la phase encodant le push ARFI soit en montée pure, soit en descente pure, respectivement. Par ailleurs, l'étude réalisée par Dadakova et al. en 2018 sur fantôme de gélatine détermine un ratio  $\tau_m / \tau_d$  égal à 2 pour la configuration  $T_{push} = T_{MSG}/2$ , cependant aucune indication n'est donnée sur le processus d'identification et la gestion des cas d'encodage « mixtes » i.e. autres que montée ou descente pure, présents dans cette configuration.

Pour la suite de notre étude, cette approche d'estimation du temps de relaxation mécanique est retenue sous l'hypothèse d'un milieu viscoélastique linéaire, c'est-à-dire qu'une unique constante de temps  $\tau$  est considérée.

### 1.3. Adaptation de la séquence IRM

Comme vu précédemment, l'estimation de  $\tau$  nécessite des décalages temporels entre les étapes de la génération du push et de son encodage dans les images de phase. À cette fin, un paramètre temporel ajustable,  $t_{offset}$ , a été ajouté dans la séquence MR-ARFI (présentée au Chapitre 2, 2.1.2) afin de pouvoir modifier la synchronisation entre le trigger de la séquence HIFU relativement au début du 1<sup>er</sup> lobe du MSG (considéré comme référence temporelle) selon la configuration suivante (**Figure 35**):

- $t_{\text{offset}} < 0$  : trigger HIFU avant le MSG (marge temporelle réglable, faisant augmenter le TR)
- $t_{\text{offset}} = 0$  : trigger HIFU et 1<sup>er</sup> lobe du MSG synchrones,
- $t_{\text{offset}} > 0$  ; trigger HIFU après le début du MSG ( $t_{\text{offset}}$  limité à  $T_{\text{MSG}}$ , durée au-delà de laquelle le déplacement n'est plus encodé dans la phase).

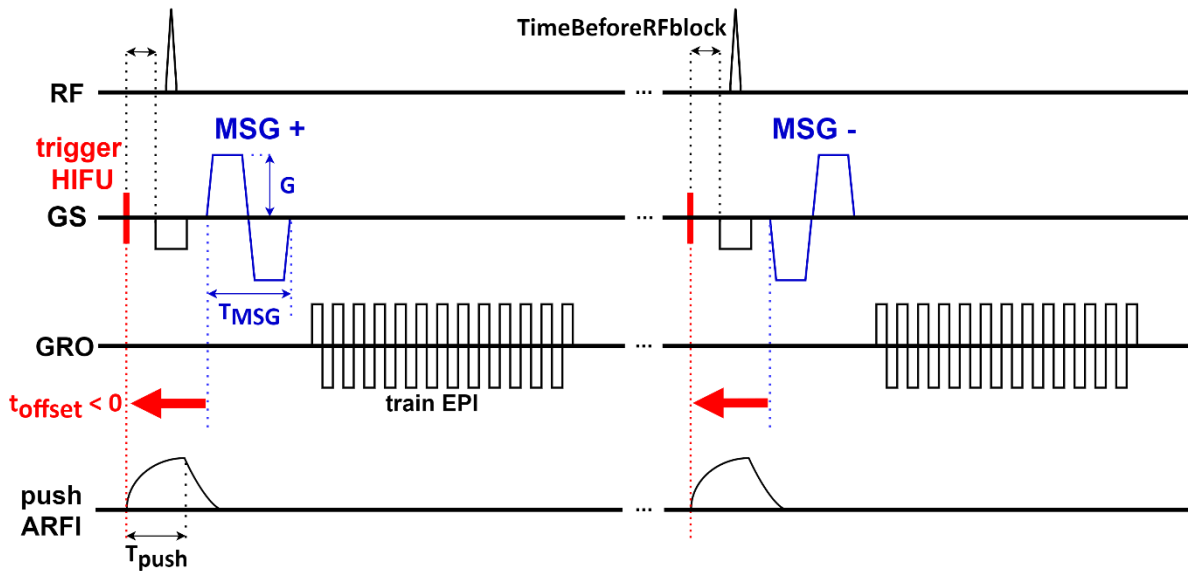


**Figure 35** – La synchronisation temporelle du MSG et du push ARFI est rendue modifiable via l'introduction du paramètre  $t_{\text{offset}}$  dans la séquence MR-ARFI. Pour une configuration  $T_{\text{MSG}} / T_{\text{push}}$  donnée, elle permet d'obtenir une variété de profils MR-ARFI d'aspect et de taille différents. Des profils simulés avec  $t_{\text{offset}} = -5$  ms, 0 ms et 5 ms sont donnés pour chacun des 3 cas illustrés (paramètres de simulation :  $G = 30$  mT/m,  $T_{\text{MSG}} = 10$  ms,  $T_{\text{push}} = 5$  ms,  $\mu = 3$  kPa,  $\tau = 3$  ms, résolution spatiale  $\Delta x = 0.5$  mm)

À noter que  $t_{\text{offset}} = 0$  correspond à la synchronisation dans la méthode MR-ARFI initiale (Vappou *et al.*, 2018), présentée au Chapitre 2.

Le chronogramme détaillé de la séquence est représenté **Figure 36**. En prenant le début du 1<sup>er</sup> lobe du MSG comme référence, la stratégie de développement a consisté à implémenter le déplacement temporel du trigger HIFU relativement à cet instant de référence. Si l'on souhaite lancer le trigger HIFU avant le MSG, le paramètre TimeBeforeRFblock permet d'ajouter l'intervalle temporel nécessaire pour placer le trigger, avant l'impulsion RF si besoin. L'intérêt de ce choix d'implémentation est que cette durée est intégrée au calcul du TR, sans modifier le TE. Le trigger HIFU peut aussi être lancé après le début du MSG, et ce jusqu'à  $t_{\text{offset}} = T_{\text{MSG}}$ . En effet,  $t_{\text{offset}} > T_{\text{MSG}}$  n'a pas de sens car le MSG n'encoderait aucun déplacement.





**Figure 36** – Chronogramme détaillé de la séquence MR-ARFI, incluant des MSG bipolaires (polarité alternée entre 2 acquisitions, MSG+ et MSG-) et le paramètre  $t_{offset}$  de synchronisation entre le MSG et le push ARFI (dans cet exemple,  $t_{offset} < 0$ ).

## 1.4. Application et premiers résultats

Dans cette sous-partie, la méthode d'identification de  $D$  et  $\tau$  précédemment décrite au point **1.2.3** (**Figure 34**) est appliquée aux 3 gels de gélatine étudiés dans le Chapitre 2, ainsi qu'au fantôme calibré (CIRS, Norfolk, USA) contenant des inclusions (pour la description des milieux, voir Chapitre 2, **2.1.1**). La phase expérimentale au point focal pour plusieurs  $t_{offset}$  est identifiée à la phase simulée comme suit.

### 1.4.1. Matériel et méthodes

#### Simulation de la phase numérique

Le décalage temporel  $t_{offset}$  (**Figure 35**) entre le push ARFI et le début du 1<sup>er</sup> lobe du MSG modifie l'expression du déplacement au point focal  $\delta(r = 0, \theta, t)$ , qui devient :

$$\delta(r = 0, \theta, t) = \begin{cases} t_{offset} \leq t \leq T_{push} + t_{offset} : & \delta(t) = D \left( 1 - e^{-\frac{t-t_{offset}}{\tau}} \right) \\ t \geq T_{push} + t_{offset} : & \delta(t) = D \left( 1 - e^{-\frac{T_{push}}{\tau}} \right) e^{-\frac{t-(T_{push}+t_{offset})}{\tau}} \end{cases} \quad \text{Équation 23}$$

en définissant le début du 1<sup>er</sup> lobe du MSG comme la référence temporelle à  $t = 0$ . La phase numérique est simulée en introduisant ce déplacement dans l'Équation 14 pour  $r = 0$ .

#### Traitement de la phase expérimentale

Comme pour le MR-ARFI, l'analyse est effectuée sur les images de différence de phase expérimentales obtenues après masquage (exclusion des pixels en dehors de l'objet par un seuillage de l'image d'amplitude) et dépliement spatial de la phase. Afin d'augmenter la résolution spatiale apparente des images au cours de l'identification, celles-ci sont ré-échantillonnées via une méthode d'interpolation spatiale linéaire de facteur 2. En pratique, le pixel central (correspondant au point

focal) est défini comme le centre de l'ellipse ou du cercle épousant au mieux la tache ARFI, tracé manuellement par l'utilisateur.

### Algorithme d'optimisation

La fonction de coût retenue pour l'optimisation consiste à minimiser l'erreur quadratique entre la phase expérimentale obtenue au point focal et la phase numérique, afin de déterminer  $D$  et  $\tau$ .

### Estimation de $\mu$

Pour l'estimation du module de cisaillement  $\mu$  par la méthode d'élastographie MR-ARFI décrite dans le Chapitre 2 (1.2), les profils MR-ARFI sont normalisés, ainsi le paramètre  $D = 1$  et seul le paramètre  $\tau$  est estimé et injecté dans le modèle. Comme précédemment (Chapitre 2, 2.2), les résultats obtenus pour  $\mu$  sont comparés à ceux de l'ERM pour les 3 gels de gélatine et aux valeurs fournies par le constructeur (indentation mécanique) pour le fantôme commercial.

### Paramètres d'acquisition MR-ARFI

Le montage expérimental est le même que précédemment (Chapitre 2, 2.1.3). Les expériences MR-ARFI ont été réalisées sur un système IRM 1,5 T (MAGNETOM Aera et MAGNETOM Sola, Siemens Healthineers, Allemagne) avec les paramètres d'acquisition suivants (**Tableau 10** ci-dessous et **Tableau 11**). Pour améliorer le rapport signal à bruit, les antennes radiofréquences intégrées à la table IRM (« spine », 8 x 3 éléments) ont été exploitées pour chacune des expériences. Les mesures en MR-ARFI sont effectuées 3 fois pour chaque gel de gélatine et selon un nombre variable de répétitions pour le fantôme CIRS (**Tableau 12**), afin de moyenniser les résultats sur les différentes répétitions.

	<b>Gels de gélatine</b>	<b>Fantôme CIRS</b>
Séquence	Echo de gradient MR-ARFI EPI segmentée	
TR	500 ms	(voir Tableau 11)
TE	37 ms	(voir Tableau 11)
Facteur EPI	37	37
Champ de vue	450 mm x 450 mm	256 mm x 256 mm
Matrice	128 pix x 128 pix	128 pix x 128 pix
Épaisseur de coupe	6 mm	5 mm
Angle de bascule	90 °	55 ° / 70 °
G	26 mT/m	30 mT/m
$T_{MSG}$	10 ms	(voir Tableau 11)
Encodage MSG	selon la direction du push ARFI	
$T_{push}$	5 ms	(voir Tableau 11)
$t_{offset}$	-5 ms : 1 ms : 9 ms	(voir Tableau 11)
Temps d'acquisition par image	2 s	2 s

**Tableau 10** – Paramètres d'acquisition des expériences d'élastographie MR-ARFI réalisées sur les 3 gels de gélatine et le fantôme CIRS.

Dans le fantôme CIRS, 5 configurations  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$  différentes ont été appliquées (**Tableau 11**) afin de tester la fiabilité du processus d'identification et la reproductibilité des méthodes présentes dans la littérature. Les configurations 1, 3 et 3bis au ratio  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}} = 0,5$  sont ainsi inspirées de l'étude réalisée par Dadakova et al. (*Dadakova et al., 2018*) tandis que la configuration 4 est adaptée de l'étude menée par Kaye et al. (*Kaye and Pauly, 2013*).

N° configuration	$T_{\text{push}}$ (ms)	$T_{\text{MSG}}$ (ms)	$t_{\text{offset}}$ (ms)	Nombre de pas	TR (ms) / TE (ms)	Angle de bascule (°)
1	5	10	-8 : 1 : 9	18	500 / 28	55
2	5	5	-6 : 0,5 : 4,5	22	500 / 23	55
3	2,5	5	-4 : 0,5 : 4,5	18	500 / 23	55
3bis	4	8	-6 : 0,5 : 6	25	500 / 26	55
4	10	5	-10 : 0,5 : 0	21	1000 / 23	70

**Tableau 11** – Paramètres d'acquisition pour la détermination de  $\tau$  sur le fantôme CIRS.

Ces mesures ont été menées au cours de deux expériences distinctes : les configurations 1 – 2 – 3 – 4 ont été appliquées au gel de fond et à l'inclusion 2 à une première date d'acquisition, tandis que les configurations 1 – 2 – 3bis – 4 ont été appliquées à une date différente au gel de fond et à l'inclusion 3 du fantôme. Cela permet notamment d'évaluer la répétabilité de la méthode. Le nombre de répétitions total varie d'un milieu à l'autre et est consigné pour une configuration donnée dans le **Tableau 12**.

	Config. 1	Config. 2	Config. 3	Config. 3bis	Config. 4
<b>Gel de fond</b>	5	5	2	3	3
<b>Inclusion 2</b>	3	3	3		
<b>Inclusion 3</b>	3	3		2	2

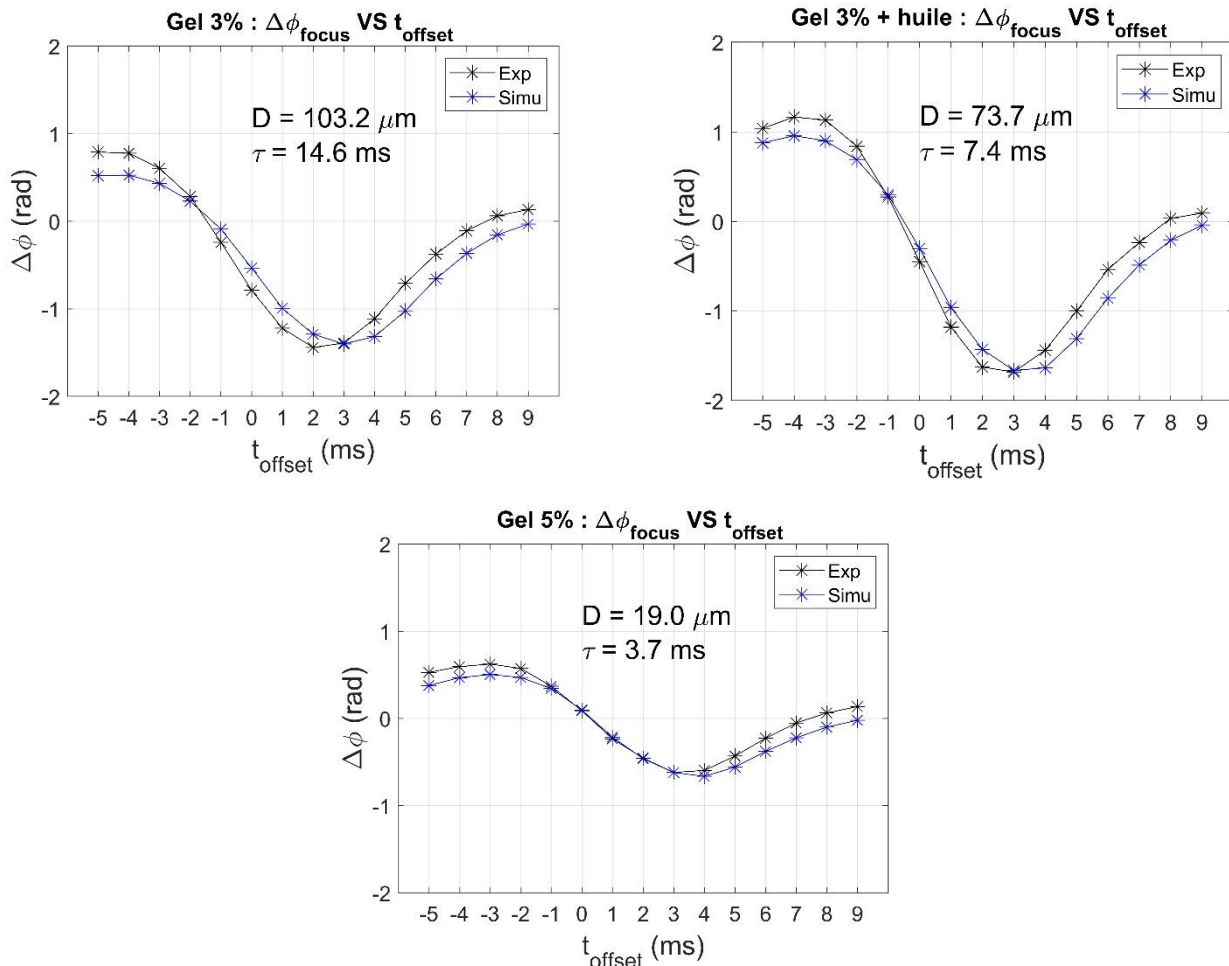
**Tableau 12** – Nombre de répétitions selon le milieu et la configuration  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$  utilisée pour les expériences menées dans le fantôme CIRS.

Pour cette série d'expériences, la puissance acoustique des tirs ARFI est réglée à 160 W. Le push ARFI est réalisé à une distance correspondant à la focale nominale, sauf dans l'expérience sur le gel 3%, pour laquelle le tir a été réalisé à 7 cm du centre de concavité du transducteur.

## 1.4.2. Résultats

### Estimation de $\tau$ et $\mu$ dans 3 gels de gélatine

Dans les gels de gélatine, les courbes d'identification de la phase au point focal pour les différentes valeurs de  $t_{\text{offset}}$  sont données **Figure 37**.



**Figure 37** – Courbes d'identification de  $\tau$  et  $D$  expérimentales (noir) et meilleure solution issue du processus d'optimisation (bleu). Les valeurs de phase expérimentale sont obtenues en moyennant pour chaque  $t_{\text{offset}}$  sur les 3 répétitions acquises pour chacun des 3 gels de gélatine. Résolution spatiale dans le plan après interpolation  $\Delta x = 0,9 \text{ mm}$ .

Le module de cisaillement est ensuite estimé avec la valeur de  $\tau$  déterminée pour chaque gel, et pour  $t_{\text{offset}} = 0$  (**Tableau 13**), comme dans la méthode originale (*Vappou et al., 2018*) présentée au chapitre précédent.

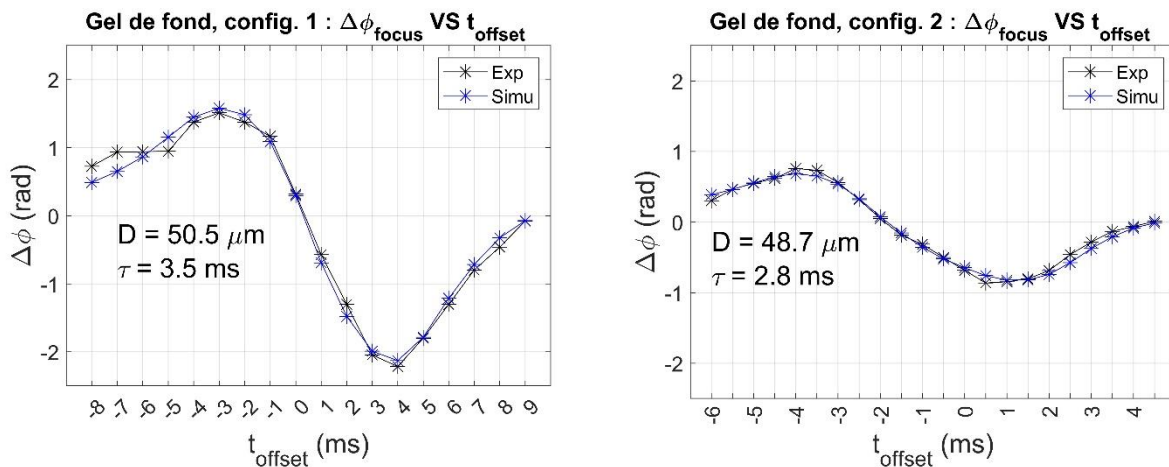
	Gel n°1 (3%)	Gel n°2 (3% + huile)	Gel n°3 (5%)
$\tau$	14,6 ms	7,4 ms	3,7 ms
$\mu_{MR-ARFI}$ ( $t_{offset} = 0$ )	$1,7 \pm 0,1$ kPa	$2,1 \pm 0,1$ kPa	$3,1 \pm 0,1$ kPa
$\mu_{ERM}$	$2,1 \pm 0,1$ kPa ( $f = 60$ Hz)	$2,6 \pm 0,3$ kPa ( $f = 100$ Hz)	$5,0 \pm 0,3$ kPa ( $f = 100$ Hz)
$\Delta\mu$ ( $\frac{\mu_{MR-ARFI} - \mu_{ERM}}{\mu_{ERM}} \times 100$ )	-19 %	-19 %	-38 %
$\eta = \tau \times \mu_{MR-ARFI}$	24,7 Pa.s	15,2 Pa.s	11,5 Pa.s

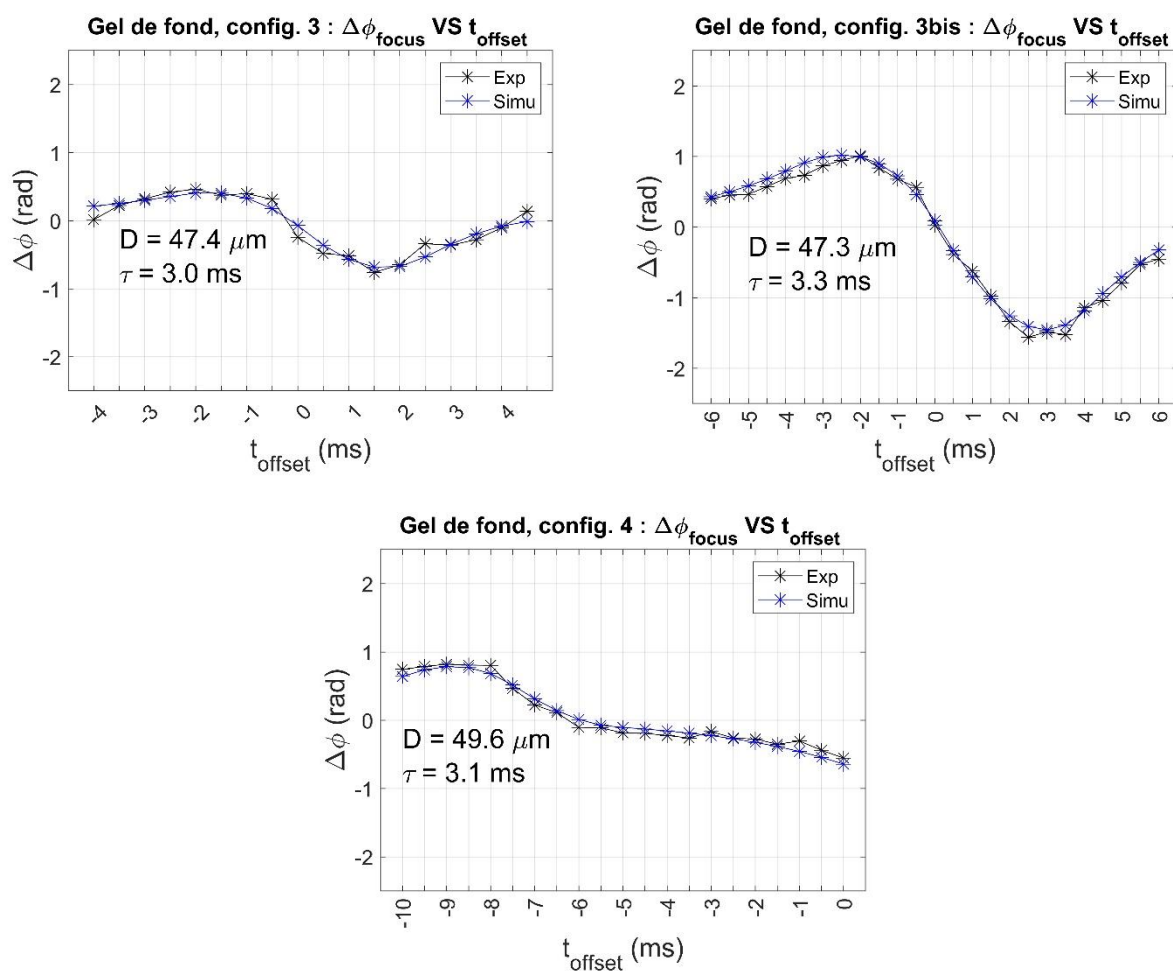
**Tableau 13** – Comparaison des résultats obtenus sur les 3 gels de gélatine par élastographie MR-ARFI et ERM. Moyenne et écart-type sont calculés entre les 3 répétitions pour le MR-ARFI, et dans une région d'intérêt circulaire de 7 cm de diamètre pour l'ERM.

Les résultats du MR-ARFI sont stables d'une répétition à l'autre avec un écart-type faible entre les 3 répétitions (0,1 kPa) pour chacun des 3 fantômes. Comme précédemment (Chapitre 2, **Tableau 5**), les valeurs du module de cisailment estimées par MR-ARFI sont systématiquement plus faibles que celles obtenues par ERM, avec un écart compris entre 19 et 38 %. Les valeurs de viscosité sur la dernière ligne sont calculées d'après l'Équation 19.

#### Estimations de $\tau$ et $\mu$ dans le fantôme CIRS

Concernant le fantôme CIRS, les courbes d'identification de la phase au point focal pour les différentes valeurs de  $t_{offset}$  et configurations  $T_{push}/T_{MSG}$  définies dans le **Tableau 11** sont données pour le gel du fond dans la **Figure 38**.





**Figure 38** – Phase expérimentale (noir) et phase identifiée issue du processus d’optimisation de  $\tau$  et  $D$  (bleu) dans le gel de fond du fantôme calibré, pour différentes configurations  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$ . Les valeurs de phase expérimentales sont moyennées sur les différentes répétitions. Résolution spatiale dans le plan après interpolation  $\Delta x = 0,5 \text{ mm}$ .

Les résultats obtenus respectivement pour  $D$ ,  $\tau$  et  $\mu$  sont présentés par milieu et configuration  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$  considérée dans le **Tableau 14**, le **Tableau 15** et le **Tableau 16**.

	Config. 1	Config. 2	Config. 3	Config. 3bis	Config. 4	Moyenne $\pm$ écart-type
<b>Gel de fond</b>	51 $\mu\text{m}$	49 $\mu\text{m}$	47 $\mu\text{m}$	47 $\mu\text{m}$	50 $\mu\text{m}$	49 $\mu\text{m} \pm 4 \%$
<b>Inclusion 2</b>	70 $\mu\text{m}$	71 $\mu\text{m}$	86 $\mu\text{m}$	/		76 $\mu\text{m} \pm 12 \%$
<b>Inclusion 3</b>	44 $\mu\text{m}$	34 $\mu\text{m}$	/		47 $\mu\text{m}$	45 $\mu\text{m} \pm 20 \%$

**Tableau 14** – Résultats obtenus pour le déplacement ARFI asymptotique  $D$  dans le fantôme calibré.

	Config. 1	Config. 2	Config. 3	Config. 3bis	Config. 4	Moyenne $\pm$ écart-type
<b>Gel de fond</b>	3,5 ms	2,8 ms	3,0 ms	3,3 ms	3,1 ms	3,2 ms $\pm 8 \%$
<b>Inclusion 2</b>	2,2 ms	2,7 ms	2,6 ms	/		2,5 ms $\pm 11 \%$
<b>Inclusion 3</b>	5,1 ms	4,7 ms	/		6,6 ms	6,2 ms $\pm 26 \%$

**Tableau 15** – Résultats obtenus pour le temps de relaxation mécanique  $\tau$  dans le fantôme calibré.

Il est intéressant de remarquer que le déplacement ARFI  $D$  le plus élevé est obtenu dans le milieu le moins rigide i.e. l'inclusion 2, ce qui est cohérent. Les valeurs d'écart-types calculées pour  $D$  et  $\tau$  entre les différentes configurations  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$  sont plus élevées dans les inclusions, en comparaison avec le gel de fond.

Le temps de relaxation mécanique  $\tau$  déterminé avec la configuration 1 (colonne verte **Tableau 15**) est ensuite injecté dans le processus d'identification du module de cisaillement  $\mu$ . En effet, la configuration 1, i.e.  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}} = 5 \text{ ms} / 10 \text{ ms}$ , correspond à celle utilisée dans la méthode MR-ARFI avec  $t_{\text{offset}} = 0$  présentée le Chapitre 2. Cependant, les inclusions 2 et 3 ayant des dimensions limitées, une valeur adéquate de  $t_{\text{offset}}$  a pu ici être choisie pour chacun de ces milieux afin d'éviter que la tache ARFI générée ne soit plus large que l'inclusion ce qui induit d'importants effets spatiaux moyennés. Cela sera plus amplement traité dans la discussion (**1.4.3**). Les résultats obtenus ainsi sont présentés dans le **Tableau 16**.

Milieu :		Gel de fond	Inclusion 2	Inclusion 3
$\tau$		3,5 ms	2,2 ms	5,1 ms
$t_{\text{offset}}$ MR-ARFI		0 ms	5 ms	4 ms
$\mu$	MR-ARFI	5,1 kPa $\pm$ 11 %	3,2 kPa $\pm$ 2 %	10,8 kPa $\pm$ 3 %
	Fiche technique	5,9 kPa $\pm$ 5 %	3,4 kPa $\pm$ 5 %	11,6 kPa $\pm$ 5 %
$\Delta\mu$		-13 %	-5 %	-7 %

**Tableau 16** – Résultats obtenus dans le fantôme calibré pour le module de cisaillement  $\mu$  par MR-ARFI, en faisant l'identification des profils obtenus pour la configuration n°1, avec la valeur de  $\tau$  estimée (issue du **Tableau 15**) et  $t_{\text{offset}}$  choisi pour que la tache ARFI ne soit pas plus large que l'inclusion. Comparaison de  $\mu_{\text{MR-ARFI}}$  aux données fournies par le constructeur.

En prenant en compte le temps de relaxation  $\tau$  déterminé pour chaque milieu, et l'étendue spatiale de la tache ARFI (par la sélection d'une valeur de  $t_{\text{offset}}$  appropriée), l'estimation du module de cisaillement par élastographie MR-ARFI dans le fantôme calibré est proche des valeurs fournies par le constructeur, avec des différences comprises entre 5 et 13 % (**Tableau 16**). Les résultats du MR-ARFI sont reproductibles pour les valeurs de  $t_{\text{offset}}$  choisies au vu des faibles écarts-types (compris entre 2 et 11 % de la valeur moyenne) obtenus entre les différentes mesures du module de cisaillement moyen dans les taches ARFI.

### 1.4.3. Discussion

Dans les gels de gélatine, les valeurs de temps de relaxation mécanique obtenues via la méthode d'identification de la phase au point focal appartiennent à la gamme de valeurs de  $\tau$  identifiées dans la littérature (*Dadakova et al., 2018; Farrer et al., 2015; Nightingale et al., 2001*). Le déplacement ARFI  $D$  augmente avec le module de cisaillement  $\mu$ , estimé aussi bien par élastographie MR-ARFI qu'en ERM, en cohérence avec le fait que les milieux les plus mous se déforment le plus. De façon moins évidente, dans la gélatine,  $\tau$  apparaît d'autant plus faible que  $\mu$  augmente (**Tableau 13**), d'où l'intérêt de comparer les gels par leur viscosité dynamique  $\eta$ . Dans cette perspective, l'ajout d'huile végétale dans la composition du gel n°2 avait pour but de réaliser un milieu plus visqueux que les autres. Les valeurs estimées pour  $\eta$  dans ces 3 gels indiquent cependant que le gel n°2 est moins



visqueux que le gel n°1 (**Tableau 13**), suggérant que l'émulsion d'huile dans la gélatine n'a pas été correctement réalisée dans le milieu n°2, ou que ce procédé est peu approprié pour modéliser la viscosité.

Dans le fantôme calibré, plusieurs configurations  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$  adaptées de la littérature ont été utilisées. Les résultats obtenus pour  $D$  et  $\tau$  entre les différentes configurations indiquent une meilleure fiabilité du processus d'identification dans les milieux les plus mous (inclusion 2 et gel du fond), pour lesquels les résultats sont stables d'une configuration à l'autre (**Tableau 14** et **Tableau 15**).

Dans tous les cas de figure, on observe sur les courbes d'identification de  $D$  et  $\tau$  que les pentes de la phase expérimentale et simulée sont en bon accord. Dans certains cas (gels 3%, inclusions du CIRS), le repérage du pixel central n'était pas optimal même après interpolation des profils MR-ARFI (rapport phase-à-bruit limité par la présence d'une phase résiduelle, ou de bruit dans les images). La mesure expérimentale n'a donc peut-être pas été effectuée exactement au point focal, ce qui peut expliquer les différences obtenues, ajouté aux effets de volume partiels mentionnés précédemment.

La limite principale de cette méthode d'identification de  $\tau$  est qu'elle dépend de la détermination du pixel focal, qui peut être physiquement situé à cheval entre plusieurs voxels de l'image. Cet effet de volume partiel sur la phase au point focal est très sensible à la résolution spatiale des images. De plus, la méthode nécessite de nombreux pas temporels ( $t_{\text{offset}}$ ) pour estimer  $\tau$  afin de « compenser » les erreurs contenues dans le signal de phase, au détriment de la résolution temporelle.

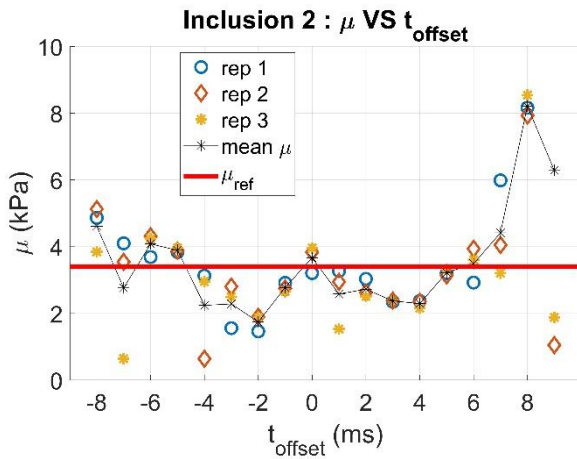
D'un point de vue plus général, l'implémentation du paramètre  $t_{\text{offset}}$  est à l'origine de 2 améliorations notables. D'une part, le balayage d'un ensemble de  $t_{\text{offset}}$  permet de déterminer le temps de relaxation mécanique  $\tau$  spécifique au milieu et donc d'améliorer l'exactitude de l'approche d'élastographie MR-ARFI en injectant cette valeur dans le processus d'estimation du module de cisaillement  $\mu$ . Dans l'étude menée sur gels de gélatine, cela s'est traduit par l'obtention de valeurs d'élasticité plus cohérentes avec les résultats de l'ERM pour les 2 gels les plus mous si l'on compare entre eux le **Tableau 13** et le **Tableau 5** (Chapitre 2). À noter que les résultats du gel n°3 n'ont pas été affectés notablement, du fait d'une valeur de  $\tau$  identifiée proche de 4 ms comme fixée précédemment. La même remarque s'applique au gel de fond du fantôme calibré.

D'autre part, le paramètre  $t_{\text{offset}}$  rend la méthode d'élastographie MR-ARFI plus flexible en donnant la possibilité de contrôler, pour une configuration  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$  spécifique, l'aspect et l'étendue de la tache ARFI à identifier, ce qui a beaucoup d'intérêt lorsque les milieux à caractériser sont de dimensions limitées. En trouvant un compromis entre l'étendue spatiale de la tache ARFI et le respect de l'hypothèse d'homogénéité locale posée par notre modèle, il a été possible d'estimer  $\mu$  de façon plus précise dans les inclusions du fantôme calibré (**Tableau 16**, comparé au **Tableau 6** du Chapitre 2).

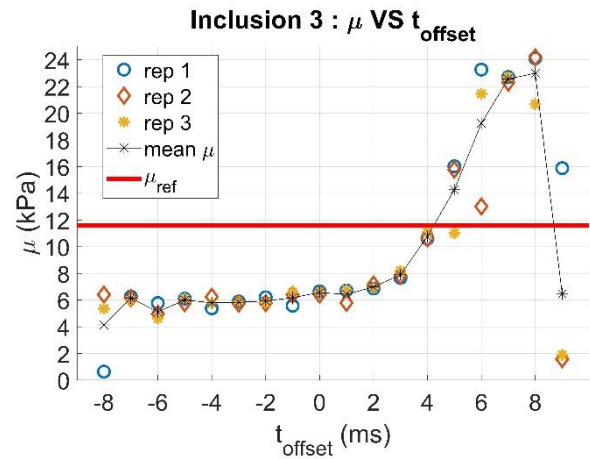
En effet, pour une configuration  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$  donnée et à  $t_{\text{offset}}$  fixé, le diamètre de la tache ARFI augmente avec la rigidité, comme cela a déjà été montré au chapitre précédent (**Figure 30**). En exploitant la configuration 1 et pour  $t_{\text{offset}} = 0$  ms comme défini dans le chapitre précédent, l'élasticité mesurée dans les inclusions du fantôme résultait d'une moyenne entre les valeurs de l'inclusion et du fond, conduisant à des sur-estimations pour les inclusions plus molles que le fond et des sous-estimations pour celles plus rigides.

Avec un encodage précoce relativement au push (i.e.  $t_{\text{offset}} > 0$ ), il est possible de diminuer la taille des taches MR-ARFI. L'obtention de profils plus résolus a ainsi permis de se rapprocher de l'hypothèse d'homogénéité locale en choisissant, pour la configuration 1,  $t_{\text{offset}} \geq 2$  ms pour l'inclusion 2 (plus molle que le gel de fond) et  $t_{\text{offset}} \geq 3$  ms pour l'inclusion 3 (plus rigide que le gel de fond).

Cependant, la tâche ARFI doit également avoir une taille minimale afin de rendre le processus d'identification possible et fiable. Une tâche réduite (i.e. de seulement quelques pixels de diamètre) peut entraîner des erreurs dans le processus d'identification en raison de la quantité limitée de données disponibles dans le profil de phase. Ainsi, les résultats ne sont plus reproductibles au-delà de  $t_{\text{offset}} = 6$  ms pour l'inclusion 2 (**Figure 39**), et de  $t_{\text{offset}} = 4$  ms pour l'inclusion 3 (**Figure 40**), ce qui réduit encore un peu plus la fenêtre des  $t_{\text{offset}}$  pour réaliser une identification précise et fiable. Cela suggère donc qu'il existe une valeur de  $t_{\text{offset}}$  optimale dépendant à la fois du milieu étudié et de la configuration  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$  utilisée.



**Figure 39** – Estimation du module de cisaillement  $\mu$  par élastographie MR-ARFI dans l'inclusion 2 du fantôme (configuration 1) en fonction de  $t_{\text{offset}}$ . Pour chaque valeur de  $t_{\text{offset}}$ , le module de cisaillement est moyenné (étoile noire) sur les 3 répétitions (symboles). Malgré la présence de bruit dans les tâches ARFI, on observe l'influence du gel de fond ( $\mu_{\text{fond}} = 6$  kPa) dans les résultats, notamment pour  $t_{\text{offset}} \leq -4$  ms, dû au recouvrement à la fois de l'inclusion et du fond par la tâche ARFI. Celle-ci est circonscrite à l'inclusion pour  $t_{\text{offset}} \geq 2$  ms dans ce milieu. Néanmoins au-delà de  $t_{\text{offset}} = 6$  ms, le processus d'identification n'est plus fiable.



**Figure 40** - Estimation du module de cisaillement  $\mu$  par élastographie MR-ARFI dans l'inclusion 3 du fantôme (configuration 1) en fonction de la gamme de  $t_{\text{offset}}$  balayée. Pour chaque valeur de  $t_{\text{offset}}$ , le module de cisaillement est moyenné (étoile noire) sur les 3 répétitions (symboles). L'influence du gel de fond ( $\mu_{\text{fond}} = 6$  kPa) est clairement visible pour  $t_{\text{offset}} \leq 3$  ms, dû à l'effet de moyenne spatiale entre modules de cisaillement de l'inclusion et du fond. La tâche ARFI est circonscrite à l'inclusion pour  $t_{\text{offset}} \geq 3$  ms dans ce milieu. Au-delà de  $t_{\text{offset}} = 4$  ms, la fiabilité de l'identification est remise en question.

## 2. Prise en compte de l'anisotropie

### 2.1. Contexte et intérêt

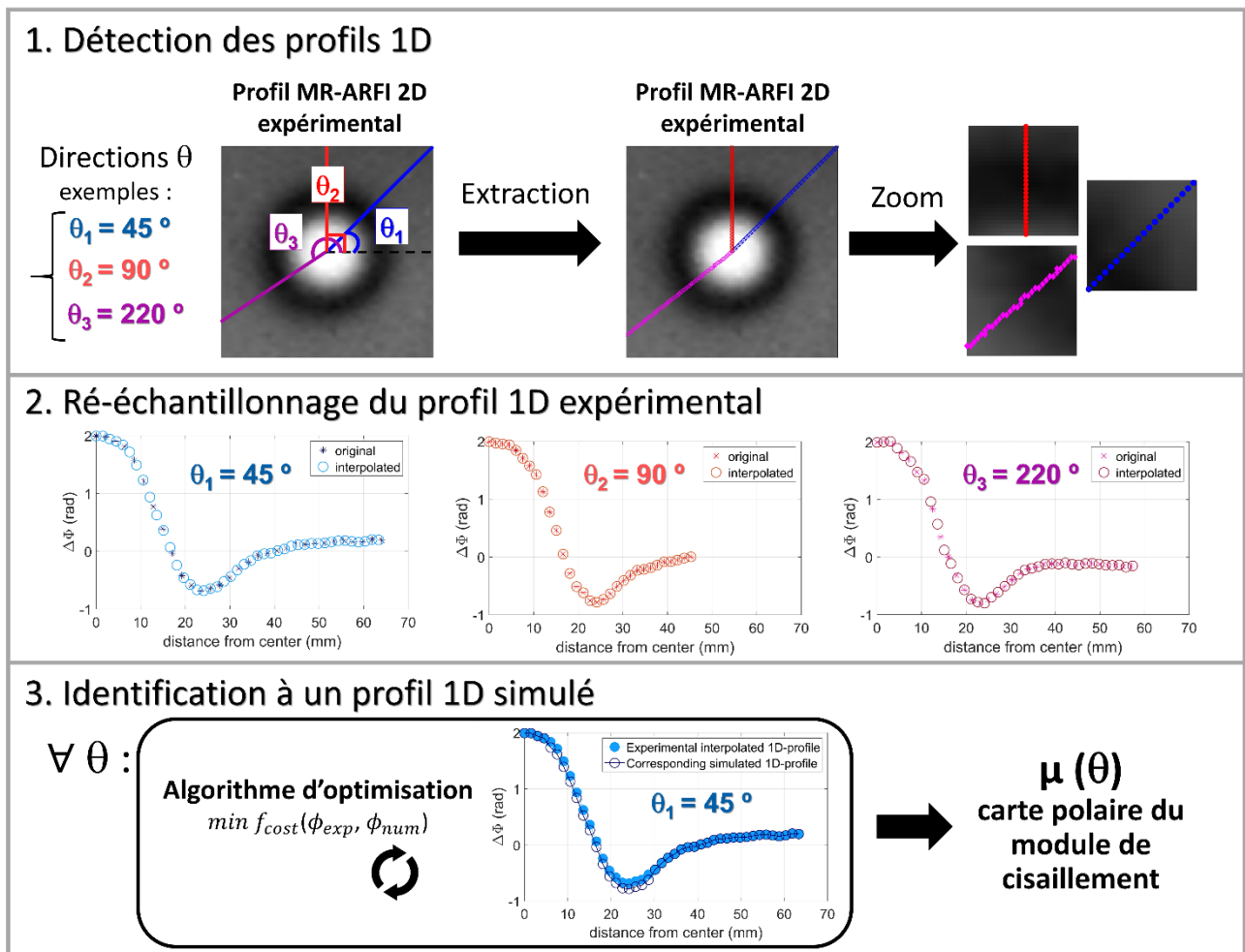
L'isotropie caractérise l'invariance des propriétés physiques d'un milieu en fonction de la direction. Un nombre significatif de tissus étant anisotropes, une étape plus avancée dans la modélisation tissulaire consiste à supprimer la limitation imposée par l'hypothèse d'isotropie, amenant potentiellement à des erreurs significatives dans l'estimation des propriétés viscoélastiques.

Bien que l'hypothèse d'isotropie soit simple et souvent admise en élastographie, elle peut ne pas être exacte pour certains tissus mous comme les muscles squelettiques par exemple, composés de fibres orientées selon une direction privilégiée, ou encore les reins. Dû à l'anisotropie présente dans de tels milieux, les ondes de cisaillement générées pour l'élastographie sont susceptibles de se propager à des célérités différentes selon l'orientation des structures rencontrées sur leur chemin. Appliquer un modèle isotrope à un milieu anisotrope peut pour cette raison conduire à des erreurs importantes en termes de détermination des propriétés mécaniques (*Schmidt et al., 2016*).

### 2.2. Implémentation

#### 2.2.1. Profils de phase unidimensionnels

Pour prendre en compte l'anisotropie du tissu, l'approche proposée consiste à identifier la tache ARFI direction par direction (i.e. « rayon par rayon » pour une tache circulaire). Plusieurs profils de phase unidimensionnels  $\Phi_{1D}(\theta)$  sont extraits à partir d'une tache ARFI expérimentale ( $\Phi_{2D}$ ) pour des directions  $\theta$  définies par l'utilisateur. Ces profils correspondent à des vecteurs de pixels contigus incluant le pixel central (**Figure 41**). Leur identification à un profil simulé permet ainsi d'obtenir une carte polaire de module de cisaillement  $\mu(\theta)$ . Il convient de noter que cette approche suppose l'homogénéité du milieu étudié le long de chaque rayon.



**Figure 41** – Vue synoptique du processus d'extraction, de ré-échantillonnage et d'identification des profils MR-ARFI 1D expérimentaux à des profils 1D simulés, en vue de générer les cartes polaires d'élasticité  $\mu(\theta)$ . Les profils 1D expérimentaux sont représentés dans cet exemple pour 3 valeurs choisies d'orientation  $\theta = 45^\circ, 90^\circ$  et  $220^\circ$ , et sont issus de l'extraction d'une tache ARFI expérimentale 2D de dimensions 91 mm x 91 mm et 181 pixels de côté (soit une résolution spatiale dans le plan  $\Delta x = 0,5$  mm) acquise sur le gel de fond du fantôme CIRS.

Pour des raisons de lisibilité, les profils 1D des sections 2 et 3 sont affichés avec un sous-échantillonnage d'un facteur 3.

Une fois extraits des profils de phase  $\Phi_{2D}$ , les profils expérimentaux  $\Phi_{1D}(\theta)$  sont ré-échantillonnés afin de correspondre à la résolution spatiale la plus fine présente dans le segment 1D détecté. Ils sont ensuite identifiés à des profils 1D simulés pour une résolution spatiale identique, à partir de l'expression du déphasage encodé en MR-ARFI (Équation 14). Celle-ci fait intervenir le modèle de déplacement tenant compte désormais de la valeur du paramètre d'acquisition  $t_{offset}$ , comme présenté plus tôt.

### 2.2.2. Atténuation géométrique

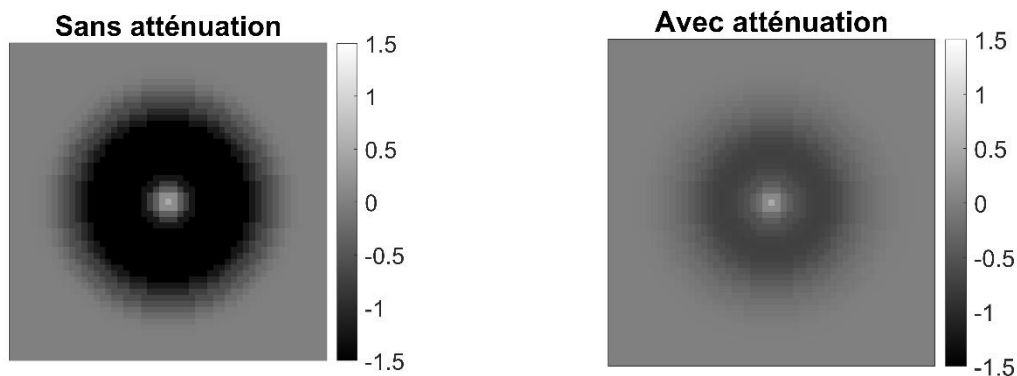
D'autre part, nous avons jusqu'à présent considéré un modèle où l'onde de cisaillement générée se propage sans atténuation, conduisant à introduire un front d'onde qui se déplace par simple translation (Chapitre 2, Équation 17 et **Figure 19**). Pour rendre le modèle plus réaliste, l'atténuation géométrique de l'onde mécanique est incluse dans le simulateur numérique. En supposant que le push

ultrasonore génère une onde cylindrique de vitesse de propagation  $c_s$ , l'atténuation de l'amplitude est modélisée comme étant inversement proportionnelle à la racine carrée de la distance ( $r$ ) depuis la source d'excitation, i.e.  $\forall r > 0$  :

$$\delta(r, \theta, t) = \begin{cases} t < \frac{r}{c_s} : \delta(t) = 0 \\ t \geq \frac{r}{c_s} : \delta(t) = \frac{1}{\sqrt{r}} \delta(0, \theta, t - \frac{r}{c_s}) \end{cases} \quad \text{Équation 24}$$

où  $\frac{r}{c_s}$  représente le décalage temporel entre le début du push et sa propagation en un point situé à la position  $r$ , et  $\delta(r = 0, \theta, t)$  le déplacement induit au point focal, exprimé par l'Équation 23.

L'impact sur l'aspect des taches ARFI est visible sur la figure suivante (**Figure 42**).



**Figure 42** – Comparaison de taches ARFI ( $\Delta\Phi$  en radians) obtenues par simulation numérique, avec et sans prise en compte de l'atténuation géométrique. Paramètres de simulation :  $G = 30$  mT/m,  $T_{MSG} = 10$  ms,  $T_{push} = 5$  ms,  $\mu = 5$  kPa,  $D = 50$   $\mu$ m,  $\tau = 3$  ms, résolution spatiale  $\Delta x = 1$  mm,  $t_{offset} = 0$  ms.

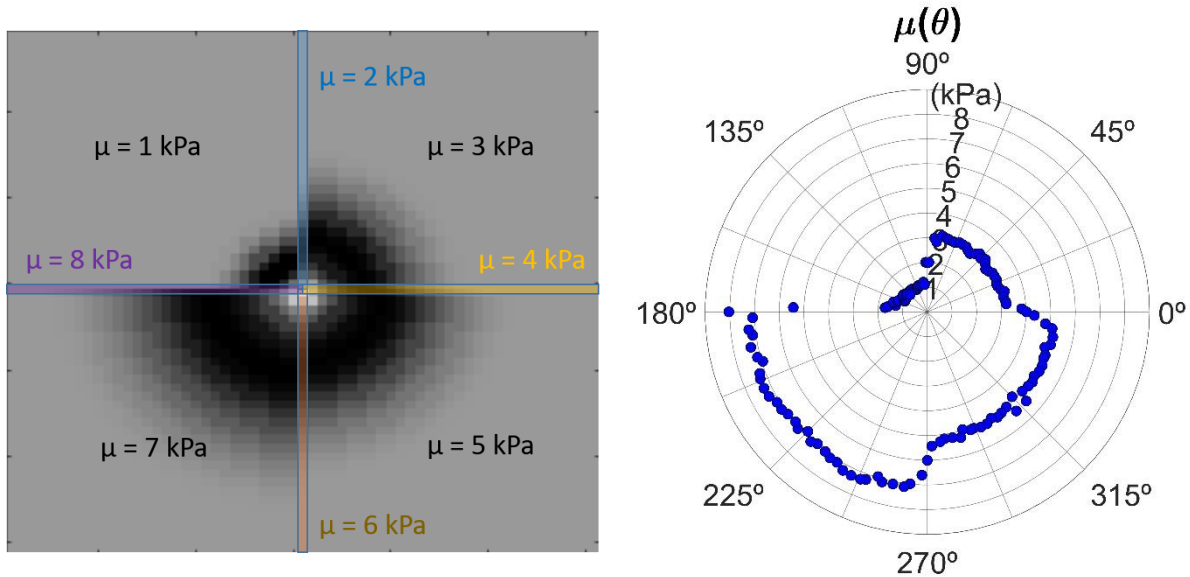
### 2.2.3. Processus d'identification

En combinant ce modèle de déplacement à l'Équation 14 et à la relation liant la vitesse de propagation de l'onde  $c_s$  au module de cisaillement  $\mu$  (sous l'hypothèse d'un milieu élastique linéaire localement homogène), le processus d'identification consiste à associer un profil de phase MR-ARFI 1D simulé à un profil obtenu expérimentalement pour déterminer  $\mu$  selon chaque orientation  $\theta$  définie (**Figure 41**) et obtenir ainsi une carte polaire  $\mu(\theta)$  pour une tache ARFI.

La fonction de coût utilisée dans l'algorithme d'optimisation consiste à maximiser la corrélation entre le profil de phase expérimental et le profil simulé, cette approche étant choisie dans le but d'être moins sensible aux valeurs de la phase présentant de nombreuses incertitudes. L'utilisation de la corrélation permet également de s'affranchir de l'étape de normalisation des profils, devant être réalisée convenablement (notamment en s'assurant que le pixel dont la valeur est utilisée comme facteur de normalisation appartienne à la tache ARFI et non au reste de l'image), ce procédé pouvant avoir une influence notable sur l'aspect des taches ARFI expérimentales et donc sur les résultats découlant de l'identification de ces profils.

### 2.3. Validation sur jeux de données numériques

Pour vérifier la fiabilité du processus d'identification du module de cisaillement en fonction de la direction, des profils de phase MR-ARFI correspondant à des milieux anisotropes fictifs ont été générés par des simulations numériques. Un exemple est donné ci-dessous. Les valeurs de module de cisaillement pour cette simulation sont comprises entre 1 kPa et 8 kPa, ce qui correspond à une gamme de valeurs réalistes dans les tissus mous. Les autres paramètres de la simulation ont été définis comme suit :  $G = 36 \text{ mT/m}$ ,  $T_{\text{MSG}} = 10 \text{ ms}$ ,  $T_{\text{push}} = 5 \text{ ms}$ ,  $t_{\text{offset}} = 0 \text{ ms}$ ,  $\tau = 3 \text{ ms}$ , résolution spatiale  $\Delta x = 1 \text{ mm}$ , image  $61 \times 61$  pixels. La tache MR-ARFI simulée et les résultats de l'identification, sous forme de carte polaire  $\mu(\theta)$ , sont donnés en **Figure 43**.



**Figure 43** – (Gauche) Simulation numérique d'une tache ARFI 2D obtenue pour un milieu anisotrope fictif. (Droite) Carte polaire  $\mu(\theta)$  issue de l'identification par MR-ARFI anisotrope, évaluée pour 128 valeurs d'angles distribuées dans l'intervalle  $\theta \in [0^\circ : 360^\circ]$ .

Bien que cette définition d'anisotropie par secteurs ne soit particulièrement pas réaliste, cette étude permet d'illustrer la capacité de la méthode proposée à reconstruire le module de cisaillement selon les différentes directions autour de la tache focale.

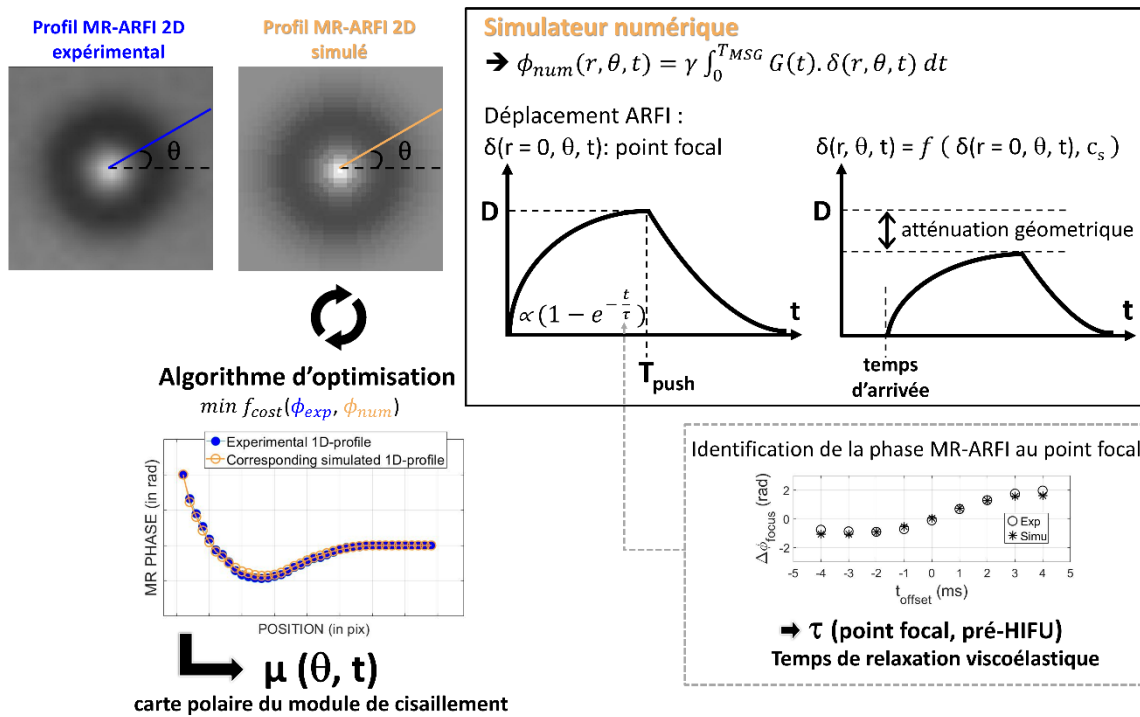
À noter que l'aspect « pixellisé » du profil ARFI 2D (**Figure 43**) est inhérent à la méthode de génération des taches ARFI. En effet, le simulateur numérique génère d'abord un profil ARFI 1D obtenu via la convolution du push par le MSG, ce profil 1D étant ensuite déployé de façon circulaire en attribuant la valeur de la phase obtenue à une matrice de pixels pour générer un profil 2D.

## 3. Approche MR-ARFI anisotrope proposée

### 3.1. Méthodologie

L'approche complète de MR-ARFI anisotrope proposée, après détermination du temps de relaxation mécanique  $\tau$  du milieu et prise en compte de l'atténuation géométrique, est résumée en **Figure 44**.





**Figure 44** – Schéma synoptique de la méthode d'élastographie MR-ARFI proposée pour l'identification des propriétés viscoélastiques du tissu et la prise en compte de l'anisotropie. Le cadre en pointillés gris consacré à l'identification de  $\tau$  a fait l'objet de la 1<sup>ère</sup> sous-partie tandis que l'extraction et l'identification des profils 1D a été détaillée dans la 2<sup>ème</sup> sous-partie de ce chapitre.

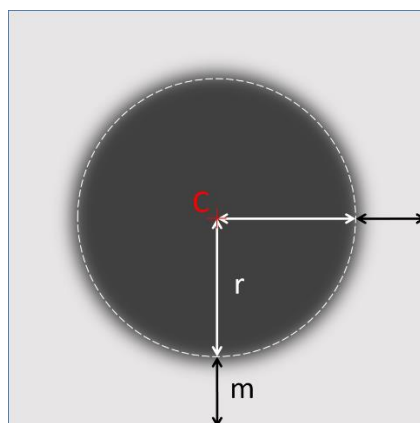
À noter que pour le monitoring d'ablations HIFU, la méthode requiert au moins 2 séries d'images : la première avec des valeurs de  $t_{\text{offset}}$  variables pour pouvoir déterminer  $\tau$ , la seconde à  $t_{\text{offset}}$  fixé pour suivre en temps réel l'évolution du module de cisailment  $\mu(\theta)$  au cours de la procédure.

### 3.1.1. Traitement des images

Comme expliqué précédemment (1.4.1), les images de phase MR-ARFI 2D ré-échantillonnées (via une méthode d'interpolation spatiale linéaire de facteur 2) sont centrées sur la tache ARFI. C'est ce procédé que nous allons maintenant détailler.

Sur la tache ARFI la plus étendue de la série, le centre C de la tache est déterminé à partir du tracé manuel d'un cercle ou d'une ellipse. L'identification de la phase au centre (pour plusieurs valeurs de  $t_{\text{offset}}$ ) est utilisée en premier lieu pour la détermination du paramètre  $\tau$ . Pour la 2<sup>ème</sup> partie de la méthode consacrée à l'estimation de  $\mu$  en fonction de l'orientation  $\theta$ , les dimensions des images (carrées) centrées sont fixées de la manière suivante : un algorithme de détection de contours développé au sein du laboratoire est appliqué à la tache permettant de calculer son rayon moyen  $r$  (en pixels). La largeur et la hauteur de l'image finale sont prises égales à  $2(r + m)$ , où  $m \in [10, 20]$  pixels typiquement, de sorte à avoir une marge de  $m$  pixels interpolés autour de la tache (Figure 45). L'extraction des profils 1D (décrite au point 2.2) est réalisée à partir de cette image centrée redimensionnée.





**Figure 45** – Illustration du redimensionnement des images de phase MR-ARFI expérimentales avant extraction des profils 1D. Après avoir déterminé le centre C et le rayon moyen  $r$  de la tache ARFI circulaire, une marge de  $m$  pixels est choisie afin d'obtenir des images carrées de  $2(r + m)$  pixels de côté.

### 3.1.2. Processus d'optimisation

Afin de contraindre le domaine des solutions pour le module de cisaillement, l'algorithme d'optimisation utilisé est borné (*D'Errico, 2012*) en fixant des limites physiques réalistes d'après la littérature. La gamme de valeurs caractéristiques pour des gels  $0,1 \text{ kPa} \leq \mu \leq 30 \text{ kPa}$  (*Farrer et al., 2015; Kruse et al., 2000; Nightingale et al., 2001*) est ainsi utilisée dans la partie suivante.

## 3.2. Caractérisation d'un fantôme isotrope calibré

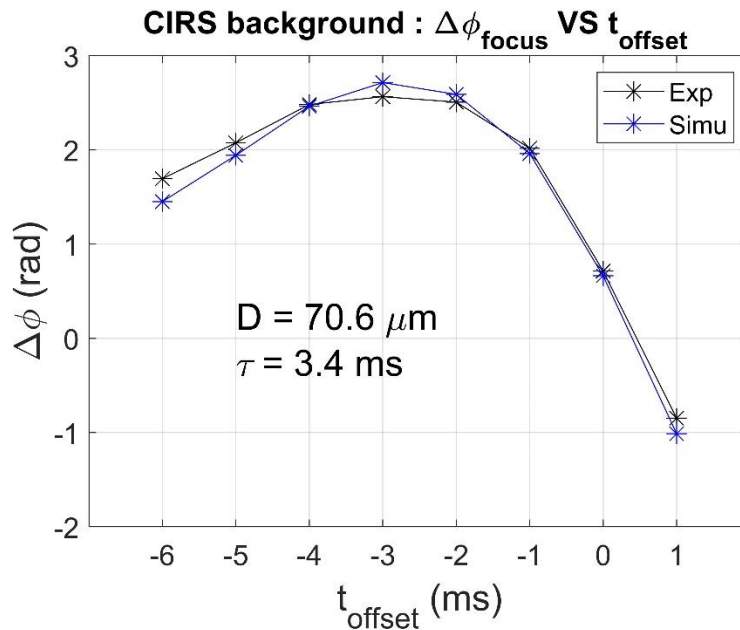
Dans cette partie, la méthode développée au cours de ce chapitre (**Figure 44**) est appliquée au gel matrice du fantôme commercial calibré (CIRS, Norfolk, USA) dont la valeur du module de cisaillement est fournie par le constructeur ( $\mu_{\text{ref}} = 5,9 \text{ kPa} \pm 5 \%$ ). L'objectif est ici d'évaluer la capacité de l'élastographie MR-ARFI à estimer quantitativement les propriétés viscoélastiques d'un milieu calibré, supposé isotrope et homogène, sans chercher à faire du monitoring d'ablations thermiques HIFU. Comme précisé au point **3.1**, la valeur de  $\tau$  est d'abord estimée au point focal avant d'être injectée dans le processus de détermination de  $\mu$ .

### 3.2.1. Paramètres d'acquisition

La séquence utilisée (écho de gradient EPI segmentée, sensibilisée au mouvement) présentée plus tôt (**1.3**) permet de synchroniser le push ARFI avec le premier lobe du MSG via le paramètre  $t_{\text{offset}}$ . Les expériences ont été réalisées sur un IRM 1,5 T (MAGNETOM Sola, Siemens Healthineers, Allemagne) avec TR 500 ms, TE ms, champ de vue 256 mm x 256 mm, matrice 128 pixels x 128 pixels, épaisseur de coupe 5 mm, facteur EPI 37. La configuration  $T_{\text{push}} / T_{\text{MSG}} = 5 \text{ ms} / 10 \text{ ms}$  a été retenue avec  $G = 36 \text{ mT/m}$ . Le paramétrage de  $t_{\text{offset}}$  a permis de balayer la plage  $[-6 : 1 \text{ ms}]$ , par pas d'1 ms, ces mesures étant répétées 4 fois avec des tirs ARFI réalisés à 5,5 cm du centre du transducteur et réglés à une puissance acoustique de 200 W. Pour améliorer le rapport signal à bruit, les antennes radiofréquences intégrées à la table IRM (« spine », 8 x 3 éléments) ont été exploitées en association avec une antenne à boucle flexible de 19 cm placée entre le fantôme et le transducteur.

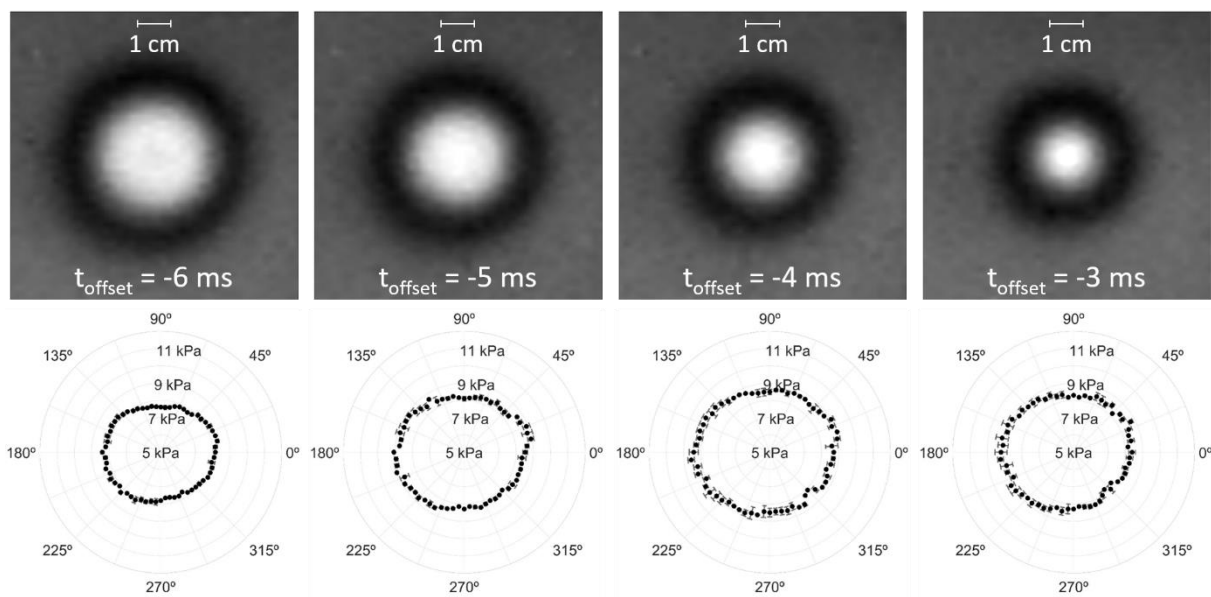
### 3.2.2. Résultats

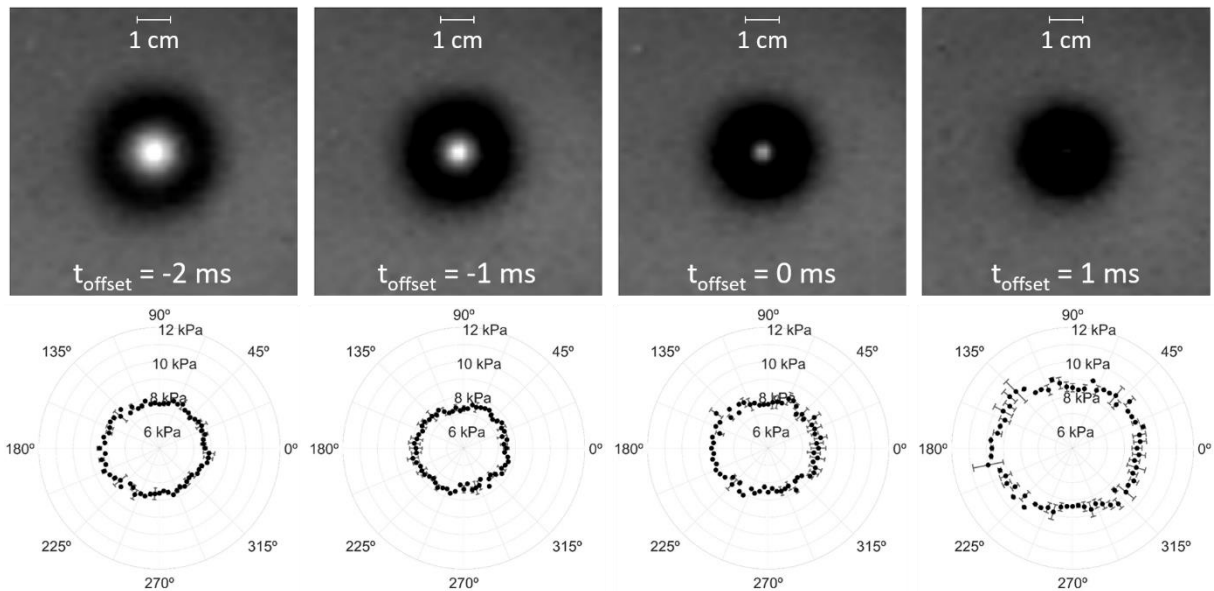
La valeur de  $\tau$  au point focal est estimée à 3,4 ms dans le gel de fond du fantôme CIRS (**Figure 46**). À noter que ce résultat est cohérent avec les valeurs de  $\tau$  estimées plus tôt dans ce milieu pour différentes configurations  $T_{push}/T_{MSG}$  (**Tableau 15**).



**Figure 46** – Courbes d’identification de  $\tau$  et  $D$  expérimentales (noir) et meilleure solution issue du processus d’optimisation (bleu). Les valeurs de phase expérimentale sont obtenues en moyennant pour chaque  $t_{offset}$  sur les 4 répétitions acquises dans le gel matrice du fantôme CIRS. Résolution spatiale dans le plan après interpolation  $\Delta x = 0,5$  mm.

Profitant des taches MR-ARFI acquises avec différents  $t_{offset}$  pour la détermination de  $\tau$ , la méthode MR-ARFI anisotrope a été appliquée sur ces mêmes images pour la détermination des cartes polaires de  $\mu$ . La **Figure 47** représente de gauche à droite (ligne supérieure) les profils de phase MR-ARFI acquis pour des valeurs de  $t_{offset}$  croissantes. Les cartes polaires  $\mu(\theta)$  associées, moyennées sur les 4 répétitions, sont données sur la ligne inférieure.





**Figure 47 – Résultats de l'élastographie MR-ARFI sur fantôme calibré.** Ligne supérieure : profils MR-ARFI 2D acquis au cours de la 2<sup>ème</sup> répétition pour 8 valeurs croissantes de  $t_{\text{offset}} \in [-6 \text{ ms} : 1 \text{ ms}]$ , affichage des profils pour  $\Delta\Phi \in [-1 \text{ rad} : 1 \text{ rad}]$ . Ligne inférieure : cartes polaires  $\mu(\theta)$  associées, moyennées sur les 4 répétitions, calculées pour 64 valeurs d'angle  $\theta$  réparties dans l'intervalle  $[0^\circ : 360^\circ]$ . Les écarts-types associés à l'estimation de  $\mu$  sont représentés sous forme de barres d'erreur.

Les diagrammes polaires  $\mu(\theta)$  circulaires résultants (**Figure 47**) sont caractéristiques d'un milieu isotrope. Sous l'hypothèse d'isotropie stricte, la valeur de  $\mu$  moyennée sur l'ensemble des 64 angles  $\theta$  est rapportée dans le **Tableau 17** pour chaque répétition et  $t_{\text{offset}}$ . Moyenné sur les angles, les 4 répétitions et les 8  $t_{\text{offset}}$ ,  $\mu$  équivaut à  $8,2 \text{ kPa} \pm 7 \%$  (**Tableau 17**).

$t_{\text{offset}}$	-6 ms	-5 ms	-4 ms	-3 ms	-2 ms	-1 ms	0 ms	1 ms
Répétition 1 (kPa)	$8,0 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,4$	$7,8 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,2$	$8,0 \pm 0,3$	$9,0 \pm 0,4$
Répétition 2 (kPa)	$8,0 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,4$	$7,8 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,3$	$9,1 \pm 0,4$
Répétition 3 (kPa)	$8,0 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,3$	$8,8 \pm 0,4$	$8,5 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,3$	$7,8 \pm 0,4$	$8,9 \pm 0,5$
Répétition 4 (kPa)	$8,0 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,3$	$8,8 \pm 0,4$	$8,5 \pm 0,5$	$7,8 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,3$	$7,8 \pm 0,3$	$8,9 \pm 0,6$
Moyenne globale $\mu_{\text{MR-ARFI}}$ (kPa)	$8,0 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,3$	$8,8 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,4$	$7,8 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,3$	$9,0 \pm 0,5$
$\Delta\mu$ $(\frac{\mu_{\text{MR-ARFI}} - \mu_{\text{ref}}}{\mu_{\text{ref}}} \times 100)$	36 %	44 %	49 %	36 %	32 %	27 %	34 %	53 %

**Tableau 17** - Moyenne  $\pm$  écart-type du module de cisaillement  $\mu$  (en kPa) déterminés par élastographie MR-ARFI dans le gel matrice fond du fantôme commercial, en supposant l'isotropie du milieu. La moyenne est ainsi calculée pour chaque  $t_{\text{offset}}$  sur l'ensemble des directions radiales, pour chacune des 4 répétitions. Les valeurs globales moyennées sur les 4 répétitions par  $t_{\text{offset}}$  sont données sur l'avant-dernière ligne. Ces valeurs sont comparées à la valeur de référence dans la dernière ligne.

On constate une bonne répétabilité du MR-ARFI entre les répétitions au vu des faibles écarts-types obtenus, et ce pour chaque  $t_{\text{offset}}$ . Cependant comparé à  $\mu_{\text{ref}}$ , le module de cisaillement du gel est systématiquement sur-estimé en MR-ARFI.

### 3.2.3. Discussion des résultats

En faisant varier le paramètre  $t_{\text{offset}}$ , une valeur de  $\tau$  cohérente avec de précédents résultats a pu être déterminée dans le gel matrice du fantôme. Un ensemble de profils MR-ARFI 2D a été ainsi obtenu, pour lesquels le module de cisaillement  $\mu$  a été estimé dans des directions radiales sélectionnées autour du point focal.

Plusieurs arguments peuvent être avancés pour expliquer les différences observées entre  $\mu_{\text{ref}}$  (5,9 kPa  $\pm$  5 %) fournie par le constructeur et les différentes valeurs  $\mu_{\text{MR-ARFI}}$  du **Tableau 17**. Le premier est l'influence du paramètre  $t_{\text{offset}}$  sur les résultats du MR-ARFI. En fonction de sa valeur, l'étendue de la tache ARFI peut être assez réduite, relativement à la résolution spatiale de l'image. Si l'on considère par exemple le cas particulier où  $t_{\text{offset}} = 1$  ms (**Figure 47**) pour lequel on obtient un module de cisaillement  $\mu = 9,0$  kPa  $\pm$  5 % moyenné sur les 4 répétitions, le profil de phase est ici susceptible de ne pas encoder suffisamment d'informations, rendant le processus d'identification peu fiable en raison de la quantité limitée de données disponibles dans le profil de phase (voir aussi **1.4.3**). De plus, ce type de profils sans alternance de phase n'est peut-être pas assez spécifique pour satisfaire l'étape d'identification. Pour une valeur intermédiaire  $t_{\text{offset}} = -1$  ms, on trouve un module de cisaillement moyen  $\mu$  de 7,5 kPa  $\pm$  3 %, se rapprochant de la valeur indiquée par le constructeur. Cela souligne l'importance de choisir une valeur de  $t_{\text{offset}}$  optimale comme déjà discuté au point **1.4.3**.

La deuxième explication pouvant être apportée s'appuie, comme mentionné dans le Chapitre 2 (**2.3.1**), sur les différences concernant le mode d'excitation mécanique utilisé pour parvenir à ces résultats : une comparaison directe est ici établie entre indentation mécanique, appliquée en quasi-statique, et élastographie transitoire par MR-ARFI, ce qui n'est pas forcément pertinent.

## 4. Conclusion et perspectives

La présente approche d'élastographie par MR-ARFI propose de prendre en compte et d'estimer l'anisotropie du milieu, via l'identification individuelle d'un ensemble de profils 1D extraits de chaque image de phase MR-ARFI. Sous l'hypothèse d'homogénéité radiale, notre méthode permet donc d'obtenir des cartes polaires du module de cisaillement  $\mu(\theta)$ . Elle vise également à être spécifique au tissu en incluant dans le modèle le temps de relaxation viscoélastique  $\tau$ , estimé en amont du module de cisaillement.

L'évaluation de la méthode sur un fantôme homogène calibré pour l'élastographie a confirmé sa capacité à identifier la viscoélasticité du tissu de manière quantitative.

La quatrième partie se propose d'appliquer la méthode pour le suivi en temps réel d'ablations HIFU réalisées dans différents milieux, notamment anisotropes. Dans ce contexte, il sera important de trouver un compromis entre l'étendue spatiale de la tache ARFI et le respect de l'hypothèse d'homogénéité locale avancée dans notre modèle. Nous avons montré dans les sections **1.4.3** et **3.2.3** que la tache ARFI devait avoir une taille minimale pour rendre le processus d'identification fiable. À l'inverse, si la tache ARFI est étendue, relativement à la région traitée, le module de cisaillement résultant peut se retrouver moyenné sur une zone potentiellement beaucoup plus grande que la zone d'ablation, incluant à la fois des tissus ablatés et sains. Cela rejoint notamment les conclusions de l'étude menée sur les inclusions du fantôme commercial (**1.4.3**). Pour ces raisons, une valeur de  $t_{\text{offset}}$

optimale, dépendant à la fois du milieu étudié et de la configuration  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$  utilisée, doit être soigneusement choisie avant chaque expérience de monitoring afin de contrôler la taille de la tache ARFI initiale.

## Bibliographie

- Dadakova, T., Krafft, A.J., Özen, A.C., Bock, M., 2018. Optimization of acoustic radiation force imaging: Influence of timing parameters on sensitivity. *Magn Reson Med* 79, 981–986. <https://doi.org/10.1002/mrm.26734>
- Dadakova, T., Özen, A.C., Krafft, A.J., Fütterer, J., Hoogenboom, M., Jenne, J.W., Dumont, E., Damianou, C., Korvink, J.G., Bock, M., 2015. MR-ARFI for the Quantification of Tissue Elastic Properties. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 23, URL <https://cds.ismrm.org/protected/15MProceedings/PDFfiles/4041.pdf>.
- D’Errico, J., 2012. Matlab function `fminsearchbnd`, URL [https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8277-fminsearchbnd-fminsearchcon?s\\_tid=ta\\_fx\\_results](https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8277-fminsearchbnd-fminsearchcon?s_tid=ta_fx_results).
- Farrer, A.I., Odéen, H., de Bever, J., Coats, B., Parker, D.L., Payne, A., Christensen, D.A., 2015. Characterization and evaluation of tissue-mimicking gelatin phantoms for use with MRgFUS. *J Ther Ultrasound* 3, 9. <https://doi.org/10.1186/s40349-015-0030-y>
- Fung, Y.C., 1993. *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*. Springer New York.
- Huang, Y., Curiel, L., Kukic, A., Plewes, D.B., Chopra, R., Hynynen, K., 2009. MR acoustic radiation force imaging: In vivo comparison to ultrasound motion tracking. *Med Phys* 36, 2016–2020. <https://doi.org/10.1118/1.3120289>
- Kaye, E.A., Pauly, K.B., 2013. Adapting MRI Acoustic Radiation Force Imaging For In Vivo Human Brain Focused Ultrasound Applications. *Magn Reson Med* 69, 724–733. <https://doi.org/10.1002/mrm.24308>
- Kruse, S.A., Smith, J.A., Lawrence, A.J., Dresner, M.A., Manduca, A., Greenleaf, J.F., Ehman, R.L., Kruse, S.A., Smith, J.A., Lawrence, A.J., Dresner, M.A., Manduca, A., Greenleaf, J.F., 2000. Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results. *ast. Phys. Med. Biol.* 45, 1579–1590. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/6/313>
- Nightingale, K.R., Palmeri, M.L., Nightingale, R.W., Trahey, G.E., 2001. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am* 110, 625–634. <https://doi.org/10.1121/1.1378344>
- Schmidt, J.L., Tweten, D.J., Benegal, A.N., Walker, C.H., Portnoi, T.E., Okamoto, R.J., Garbow, J.R., Bayly, P.V., 2016. Magnetic resonance elastography of slow and fast shear waves illuminates differences in shear and tensile moduli in anisotropic tissue. *J Biomech* 49, 1042–1049. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.02.018>
- Souchon, R., Salomir, R., Beuf, O., Milot, L., Grenier, D., Lyonnet, D., Chapelon, J., Rouvière, O., 2008. Transient MR elastography (t-MRE) using ultrasound radiation force: Theory, safety, and initial experiments in vitro. *Magn Reson Med* 60, 871–81. <https://doi.org/10.1002/mrm.21718>
- Vappou, J., Bour, P., Marquet, F., Ozenne, V., Quesson, B., 2018. MR-ARFI-based method for the quantitative measurement of tissue elasticity: application for monitoring HIFU therapy. *Phys Med Biol* 63, 095018. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aabd0d>

---

# Chapitre 4

---

## Monitoring des thermo-ablations par HIFU

Dans cette partie, nous présentons les résultats associés à des procédures d'ablations thermiques HIFU réalisées dans différents milieux (gel de gélatine, tissus ex vivo et in vivo), pour lesquelles nous avons appliqué la méthode de suivi par MR-ARFI polaire (Chapitre 3).

### Plan du chapitre

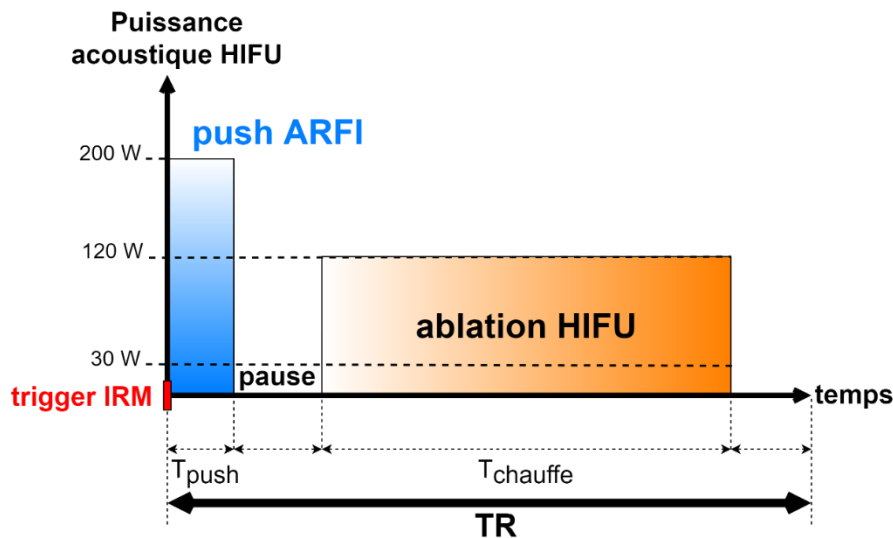
1. Matériel et méthodes .....	80
1.1. Montage expérimental MR-ARFI .....	80
1.2. Paramètres d'acquisition IRM.....	81
1.3. Thermométrie/élastographie simultanées.....	81
1.4. Description des échantillons et du sujet animal .....	81
1.5. Paramètres spécifiques au monitoring MR-ARFI.....	82
2. Résultats .....	83
2.1. Fantôme de gélatine.....	84
2.2. Tissus ex vivo 1 - veau .....	86
2.3. Tissus ex vivo 2 - porc .....	91
2.4. In vivo, sujet porc .....	94
3. Discussion .....	96
3.1. Évolution du module de cisaillement lors d'ablations HIFU .....	96
3.2. Anisotropie .....	97
3.3. Comparaison aux autres méthodes MR-ARFI .....	98
3.4. Temps mécanique de relaxation $\tau$ .....	98
4. Conclusion et perspectives.....	99
Bibliographie.....	100



## 1. Matériel et méthodes

### Principe général

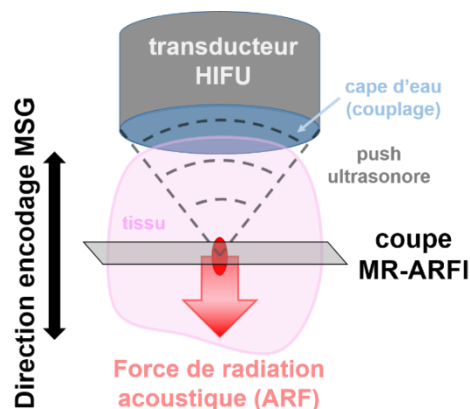
Comme expliqué plus tôt, la réalisation de cette série d'expériences de monitoring par MR-ARFI repose sur une adaptation de la séquence HIFU au besoin du MR-ARFI. Le même transducteur étant utilisé à la fois pour l'ablation thermique et l'excitation mécanique, il s'agit d'intercaler dans la séquence HIFU une phase de chauffe avec une phase de push ARFI (**Figure 48**). Les paramètres expérimentaux associés à cette séquence sont définis au point 1.5.



**Figure 48** – Séquence HIFU dédiée au monitoring d'ablations par MR-ARFI, intercalant phase de push ARFI et phase de chauffe. Elle est synchronisée à la séquence IRM via le trigger. Les puissances acoustiques sont indiquées à titre d'exemple.

### 1.1. Montage expérimental MR-ARFI

Le montage expérimental (**Figure 49**) et le système HIFU utilisé à la fois pour l'excitation mécanique et l'ablation ont été introduits précédemment au Chapitre 2 (2.1.3).



**Figure 49** – Direction d'encodage du mouvement par le MSG et orientation de la coupe d'imagerie pour les expériences de monitoring MR-ARFI.



## 1.2. Paramètres d'acquisition IRM

La séquence utilisée (écho de gradient EPI segmentée, sensibilisée au mouvement) a été présentée au Chapitre 3, permettant de synchroniser le push ARFI avec le début du premier lobe du MSG via le paramètre  $t_{\text{offset}}$ . Les expériences ont été réalisées sur des systèmes IRM 1,5 T MAGNETOM Aera et MAGNETOM Sola (Siemens Healthineers, Allemagne). Les paramètres d'acquisition principaux sont les suivants : TR 500 ms, TE 28 ms, FOV 256 mm × 256 mm (320 mm x 320 mm pour l'expérience in vivo), matrice 128 × 128, épaisseur de coupe 5 mm (6 mm pour l'expérience in vivo), facteur EPI 37, MSG : G 36 mT/m -  $T_{\text{MSG}}$  10 ms - encodage selon la direction du push ARFI (sélection de coupe, voir **Figure 49**), temps d'acquisition par image 2 s. Pour améliorer le rapport signal à bruit, les antennes radiofréquences intégrées à la table IRM (« spine », 8 x 3 éléments) ont été exploitées pour chacune des expériences, en association avec :

- une antenne boucle flexible (« loop coil », diamètre 19 cm, mono-élément) pour les expériences menées sur fantôme de gélatine et tissus de veau.
- une antenne souple (« body matrix », 3 x 6 éléments) pour l'expérience in vivo.

## 1.3. Thermométrie/élastographie simultanées

Il est rappelé qu'à chaque pas temporel, deux images MR-ARFI sont acquises avec une polarité MSG opposée afin de doubler la sensibilité au déplacement en MR-ARFI (image de différence de phase) et de récupérer les cartes de température par thermométrie PRFS (phase moyenne), voir Chapitre 2, **Figure 24**. Les images de différence de phase sont dépliées spatialement pour l'élastographie (*Goldstein et al., 1988; Smith, 2010*), tandis que les images de phase moyenne sont dépliées temporellement pour la thermométrie, à partir d'un code développé à cet effet. La dérive du champ magnétique principal  $B_0$  est compensée à partir de la mesure de la phase dans une région non-chauffée de l'image de phase moyenne.

Le temps d'acquisition de ces 2 images, permettant le calcul à la fois d'une carte de température et d'une carte polaire  $\mu(\theta)$ , est de 4 s pour ces expériences. Les étapes de post-traitement des images (masquage, interpolation, reconstruction des cartes de température et d'élasticité) ont déjà été présentées dans les chapitres précédents. Afin de contraindre le domaine des solutions pour l'obtention des cartes  $\mu(\theta)$ , des limites physiques réalistes sont fixées d'après la littérature (*Farrer et al., 2015; Wu et al., 2001*), à savoir  $0,8 \text{ kPa} \leq \mu \leq 150 \text{ kPa}$  pour le module de cisaillement.

## 1.4. Description des échantillons et du sujet animal

Les ablations HIFU ont été réalisées dans différents milieux : fantôme homogène de gélatine, tissus ex vivo (veau et porc) et in vivo chez le porc.

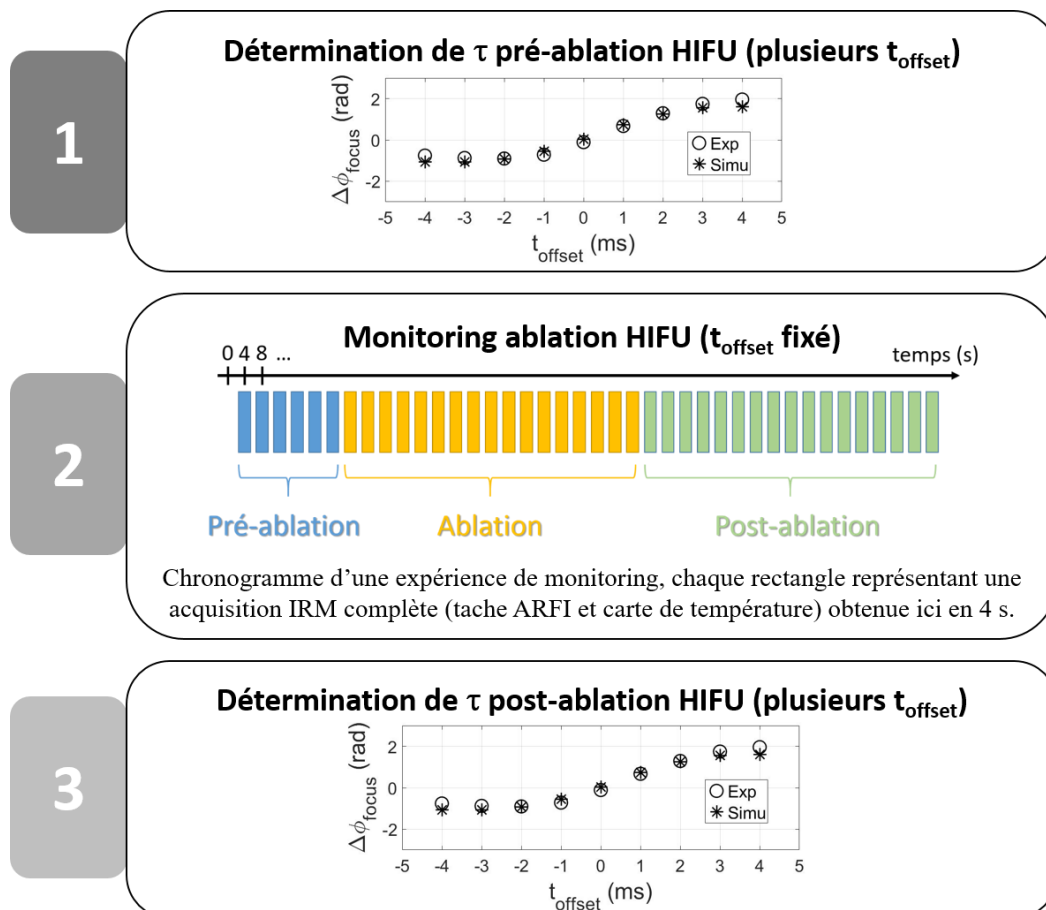
Le fantôme de gélatine a été réalisé la veille de l'expérience dans un récipient cylindrique compatible IRM à partir de gélatine de porc en poudre (160 g), d'eau (2,6 kg) et de lait concentré (800 g) contenant 8 % de matières grasses et 55 % de sucre, avec un rapport volumique équivalent à 20 % de lait / 80 % d'eau afin d'augmenter l'absorption des ondes ultrasonores par le milieu (*Farrer et al., 2015*). Le mélange a ensuite été dégazé à l'aide d'une pompe à vide avant d'être réfrigéré une nuit entière.

Les échantillons de viande (longe de veau, rôti de porc) ont été obtenus auprès d'un boucher local la veille de l'expérience pour garantir leur fraîcheur.

L'expérience in vivo a été réalisée sur un porc (mâle, 32 kg) anesthésié et placé sur le dos, le transducteur HIFU positionné sur l'intérieur de la cuisse droite. L'expérience a été menée conformément à la réglementation locale en matière d'expérimentation animale (autorisation APAFiS #14092-2018031513247711v1) en suivant le principe des 3R (Réduction, Remplacement, Raffinement). L'animal a été maintenu sous anesthésie gazeuse durant l'expérience (isoflurane à 1,8 %) avec une gestion appropriée de la douleur (Propofol 1 mg/kg) pendant la procédure HIFU. À l'issue des expérimentations, l'animal a été euthanasié par surdosage d'anesthésiques (10 min, 5% d'isoflurane) couplé à une injection d'une solution saturée de chlorure de potassium (KCl 0,5 mL/kg) par voie intraveineuse.

### 1.5. Paramètres spécifiques au monitoring MR-ARFI

Les expériences sont menées en 3 temps (**Figure 50**). Avant et après l'ablation HIFU, le temps de relaxation mécanique  $\tau$  du fantôme/tissu est déterminé avec l'approche décrite au Chapitre 3 (**1.2.3**) reposant sur l'acquisition de plusieurs taches ARFI acquises avec différents  $t_{\text{offset}}$ . Pour l'étape de monitoring MR-ARFI et thermométrie, la séquence du système HIFU consiste à intercaler pour chaque TR une phase de push ARFI avec une phase de chauffe HIFU (**Figure 48**).



**Figure 50** – Diagramme illustrant les différentes étapes associées aux expériences de monitoring par MR-ARFI.

Les paramètres de la séquence HIFU sont indiqués dans le **Tableau 18**. Le suivi de l'ablation a été effectué en temps réel en utilisant pour chaque expérience une unique valeur de  $t_{\text{offset}}$ . Celle-ci a été choisie manuellement en fonction de l'étendue de la tache MR-ARFI obtenue dans le milieu

considéré pour la configuration  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$  donnée (voir Chapitre 3, section 4.). Pour cette série d'expériences, la durée du push ARFI  $T_{\text{push}}$  est fixée à  $T_{\text{MSG}}/2 = 5$  ms.

	Fantôme de gélatine	Ex vivo 1 (veau)	Ex vivo 2 (porc)	In vivo (porc)
<b>Détermination de <math>\tau</math> pré-/post-ablation HIFU</b>				
Gamme de $t_{\text{offset}}$ (début : pas : fin)	-5 : 1 : 4 ms	-2 : 0,5 : 2 ms	-2,5 : 0,5 : 2 ms	-5 : 0,5 : 0,5 ms
<b>Monitoring ablation HIFU</b>				
$t_{\text{offset}}$ ARFI	-2 ms	-1,5 ms	1 ms	-3 ms
TR	500 ms			
Push ARFI	$T_{\text{push}}$ 5 ms (duty cycle 1%) Puissance acoustique ( $P_{\text{ac}}$ ) 200 W			
Pause	70 ms	50 ms	50 ms	50 ms
Chauffe HIFU	$T_{\text{chauffe}}$ 370 ms (duty cycle 74%) $P_{\text{ac}}$ 30 W	$T_{\text{chauffe}}$ 350 ms (duty cycle 70%) $P_{\text{ac}}$ 60 W	$T_{\text{chauffe}}$ 300 ms (duty cycle 60%) $P_{\text{ac}}$ 80 W	$T_{\text{chauffe}}$ 300 ms (duty cycle 60%) $P_{\text{ac}}$ 120 W
Distance focale	6 cm	5,5 cm	6 cm	6 cm

**Tableau 18** – Paramètres spécifiques à chaque expérience de monitoring MR-ARFI. Pour la détermination de  $\tau$ , la gamme de  $t_{\text{offset}}$  est donnée en termes de valeur initiale : pas temporel : valeur finale.  $P_{\text{ac}}$  correspond à la puissance acoustique délivrée par le générateur HIFU.

Comme illustré **Figure 50, étape 2**, chaque suivi en temps réel par MR-ARFI comporte jusqu'à 3 phases : pré-ablation, ablation et post-ablation, pour lesquelles les durées d'acquisition sont précisés dans le **Tableau 19**.

	Pré-ablation	Ablation	Post-ablation	Durée totale
<b>Fantôme</b>	24 s	2 min	2 min	4 min 24 s
<b>Ex vivo 1</b>		3 min	5 min 20 s	8 min 20 s
<b>Ex vivo 2</b>		1 min 20 s	2 min 40 s	4 min
<b>In vivo</b>		1 min 12 s	3 min 12 s	4 min 24 s

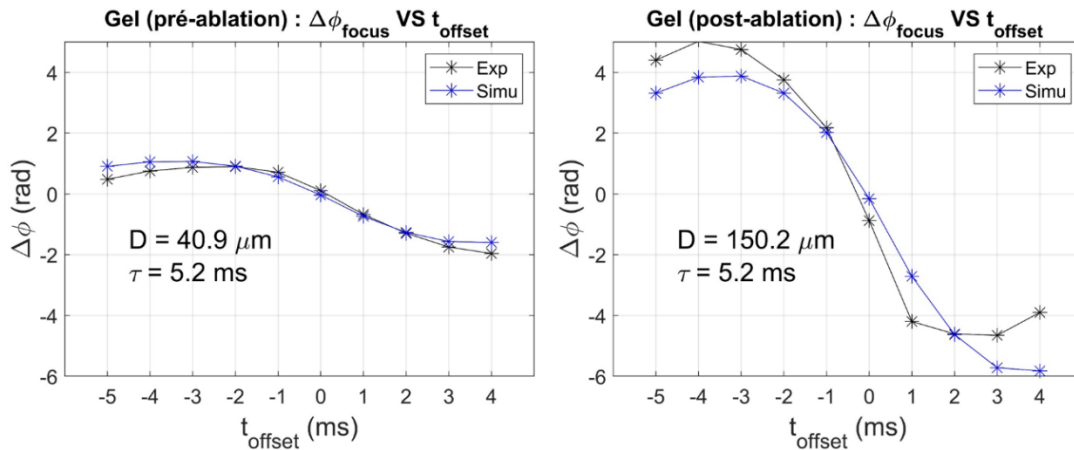
**Tableau 19** – Découpage par phase du temps d'acquisition de chaque expérience de monitoring (correspondant à l'étape 2 de la **Figure 50**).

## 2. Résultats

Pour chaque expérience sont donnés : les courbes d'identification de  $\tau$  pré- et post-ablation, les profils de phase MR-ARFI pré- et post-ablation après interpolation, les cartes polaires  $\mu(\theta)$  pré- et post-ablation (évaluées pour 64 valeurs d'angles distribuées dans l'intervalle  $\theta \in [0^\circ : 360^\circ]$ ) ainsi que la carte d'élévation maximale de la température obtenue à la fin de la chauffe. Les figures au format vidéo sont également accessibles via le lien suivant : [Lien-vidéos](#). En complément, l'évolution temporelle de la température autour du point focal et du module de cisaillement pour plusieurs valeurs d'angles sélectionnées est fournie pour chaque expérience.

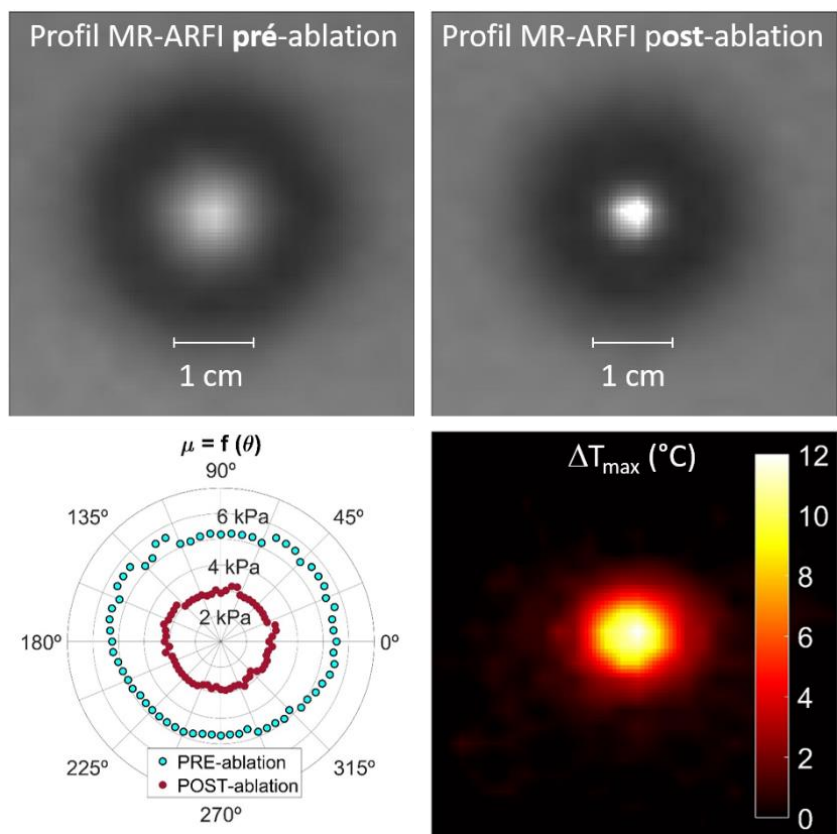
## 2.1. Fantôme de gélatine

Dans le gel homogène de gélatine, la valeur de  $\tau$  estimée à 5,2 ms n'évolue pas entre avant et après l'ablation (**Figure 51**). Il est intéressant de remarquer que le déplacement ARFI  $D$  est plus élevé après l'ablation (150  $\mu\text{m}$ , comparé à 41  $\mu\text{m}$  avant), suggérant un ramollissement significatif de la gélatine. À noter que l'identification de la courbe expérimentale post-ablation semble moins fiable qu'en pré-ablation, ce qui est probablement dû à une liquéfaction locale de la gélatine. Le repérage du point focal est d'ailleurs plus délicat pour ce jeu de données post-HIFU, il semble se situer entre 4 pixels.



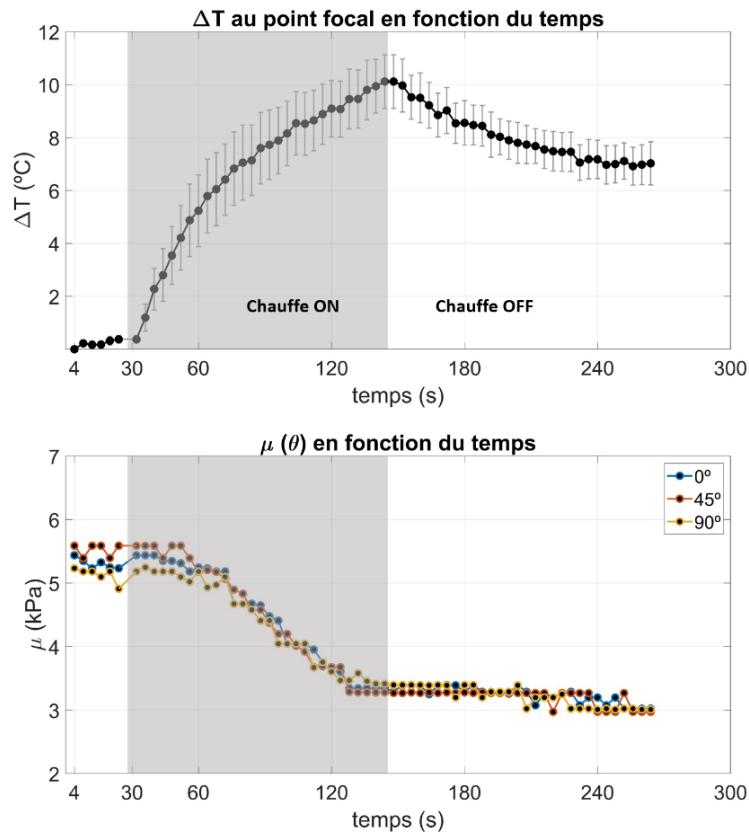
**Figure 51** – Détermination du temps de relaxation mécanique  $\tau$  dans le gel par l'identification des valeurs expérimentales de la phase MR-ARFI au foyer (noir) à des valeurs générées par le simulateur numérique (bleu).

Pendant l'ablation HIFU du fantôme de gélatine, on observe que le diamètre de la tache MR-ARFI diminue (**Figure 52**), ce qui suggère que le gel ramollit sous l'effet de l'augmentation de la température (**Vidéo 1**, [Lien-vidéos](#)). Ce comportement est cohérent avec l'aspect des cartes polaires  $\mu(\theta)$  obtenues pré- et post-ablation (**Figure 52**), leur forme circulaire reflétant l'isotropie du fantôme.



**Figure 52 – Ablation HIFU dans le fantôme de gélatine.** La résolution spatiale ( $\Delta x = 0,5$  mm) et les dimensions de la carte de température (50,8 mm x 50,8 mm) correspondent à celles des taches MR-ARFI.

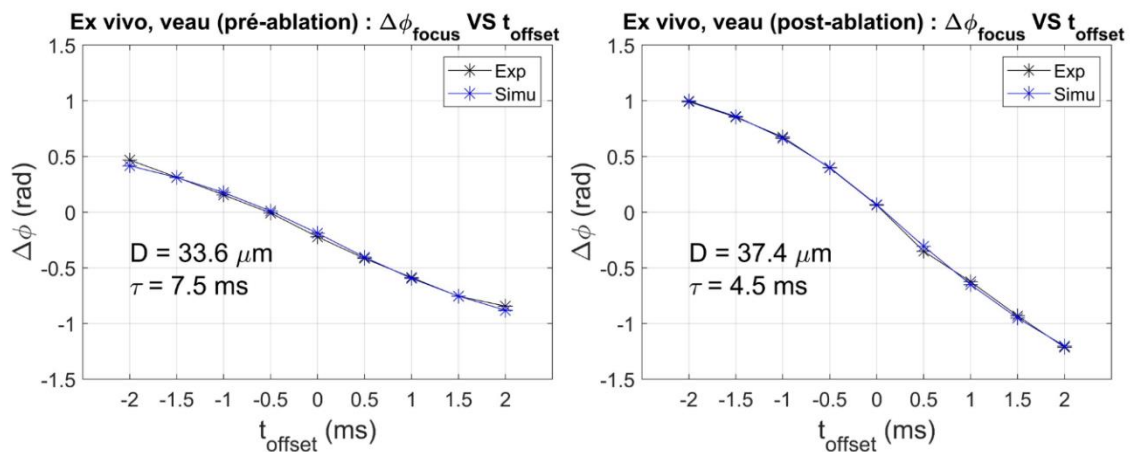
On constate que  $\mu$  diminue d'environ 5 kPa à 3 kPa (-42 % en moyenne) à l'intérieur de la tache MR-ARFI (**Figure 53**), tandis que la température augmente de 10 °C au niveau du pixel correspondant au point focal.



**Figure 53** – Évolution temporelle des changements de température (haut) et du module de cisaillement  $\mu(\theta)$  (bas) estimés au niveau du foyer avant, pendant l'ablation HIFU (zone grise) et après l'ablation réalisée dans le gel. Les changements de température sont estimés par MR-PRFS dans une région d'intérêt circulaire de 6 mm de diamètre centrée sur le foyer. Le module de cisaillement est donné pour 3 valeurs représentatives d'angle i.e.  $\theta = 0^\circ$ ,  $45^\circ$  et  $90^\circ$ , voir **Figure 52**.

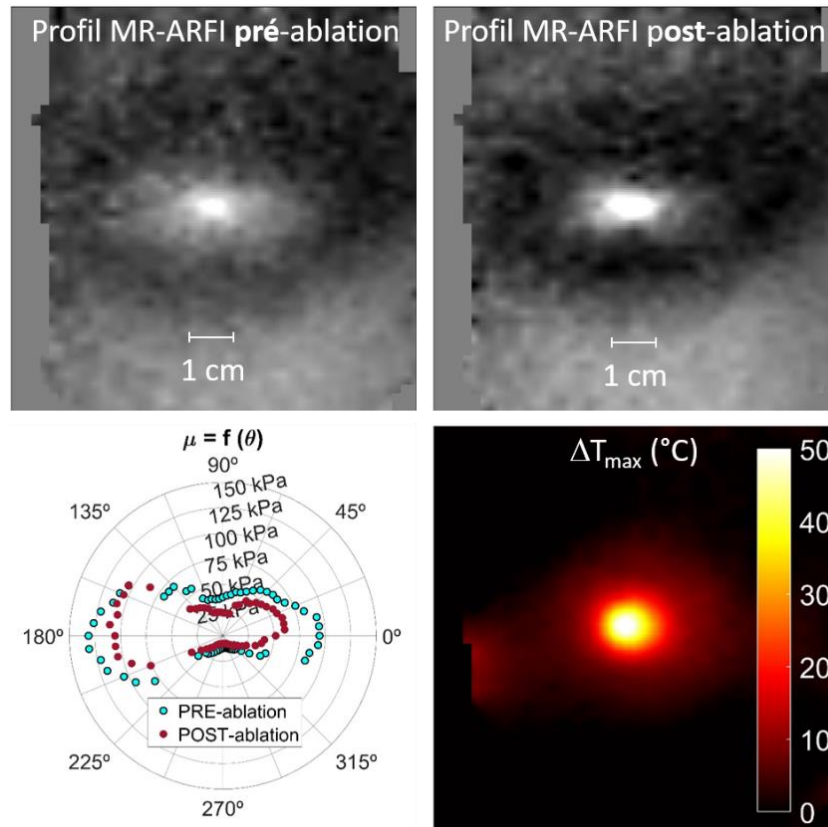
## 2.2. Tissus Ex vivo 1 - veau

Dans le muscle de veau, le temps de relaxation mécanique  $\tau$  diminue de 7,5 ms pré-ablation à 4,5 ms post-ablation (**Figure 54**), tandis que  $D$  n'évolue pas notablement.



**Figure 54** – Détermination du temps de relaxation mécanique  $\tau$  de l'échantillon de veau.

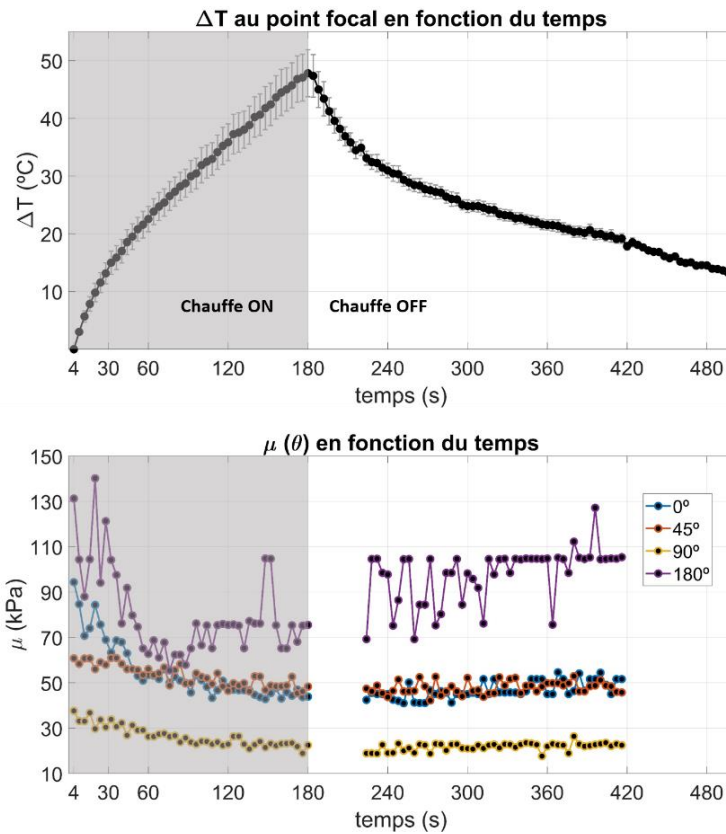
L'ablation dans le tissu de veau (**Vidéo 2**, [Lien-vidéos](#)) s'accompagne d'une réduction progressive du diamètre de la tache ARFI (**Figure 55**). Les taches ARFI obtenues sont de forme ovale, et les distributions angulaires du module de cisaillement  $\mu(\theta)$  obtenues pré- et post-ablation, apparaissent « aplaties » le long de l'axe  $\theta \approx 0^\circ$  (**Figure 55**), témoignant de l'anisotropie de l'échantillon.



**Figure 55 – Ablation HIFU dans du muscle de veau ex vivo.** La résolution spatiale ( $\Delta x = 0,5 \text{ mm}$ ) et les dimensions de la carte de température ( $91 \text{ mm} \times 91 \text{ mm}$ ) correspondent à celles des taches MR-ARFI.

Dans cette expérience, l'augmentation maximale de température atteint environ  $50^\circ\text{C}$  au niveau du pixel au centre de la tache focale, et  $48^\circ\text{C}$  dans une région circulaire de  $6 \text{ mm}$  de diamètre autour du point focal (**Figure 56**). L'évolution temporelle du module de cisaillement pour quelques orientations choisies montre une diminution de  $\mu$  pendant la phase de chauffe (**Figure 56**), en cohérence avec la réduction de la taille des taches ARFI observée plus haut.

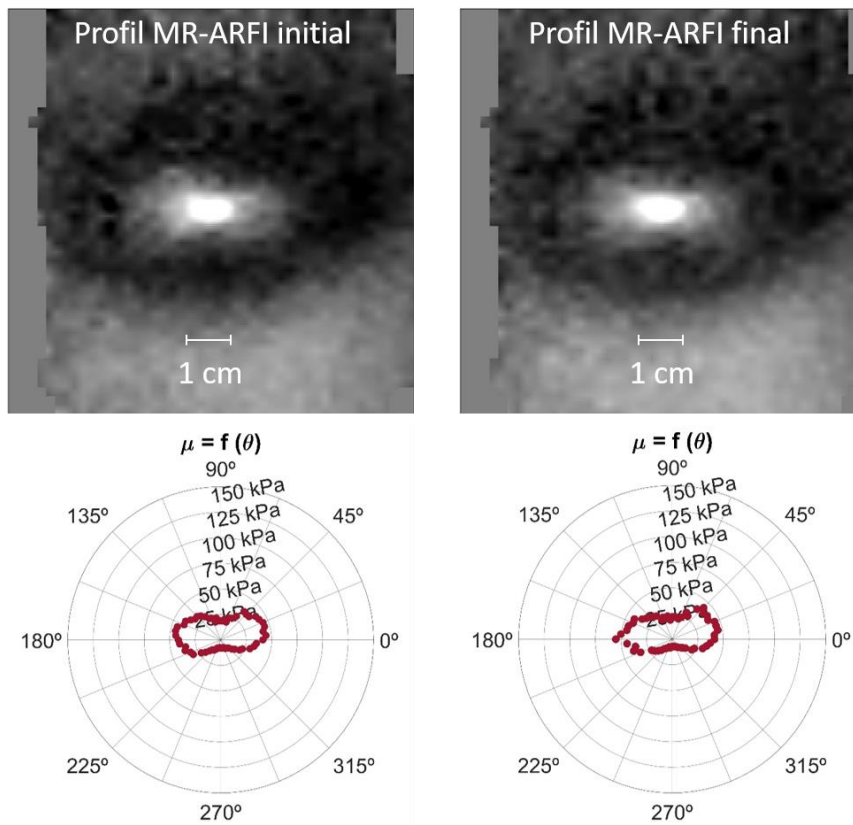




**Figure 56** – Évolution temporelle des changements de température (haut) et du module de cisaillement  $\mu(\theta)$  (bas ;  $\theta = 0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$  et  $180^\circ$ ) estimés au niveau du foyer pendant l'ablation HIFU du muscle de veau (zone grise) et après l'ablation. Certaines valeurs d'élasticité sont manquantes en raison du changement manuel de la séquence HIFU (ARFI + HIFU, puis ARFI seul).

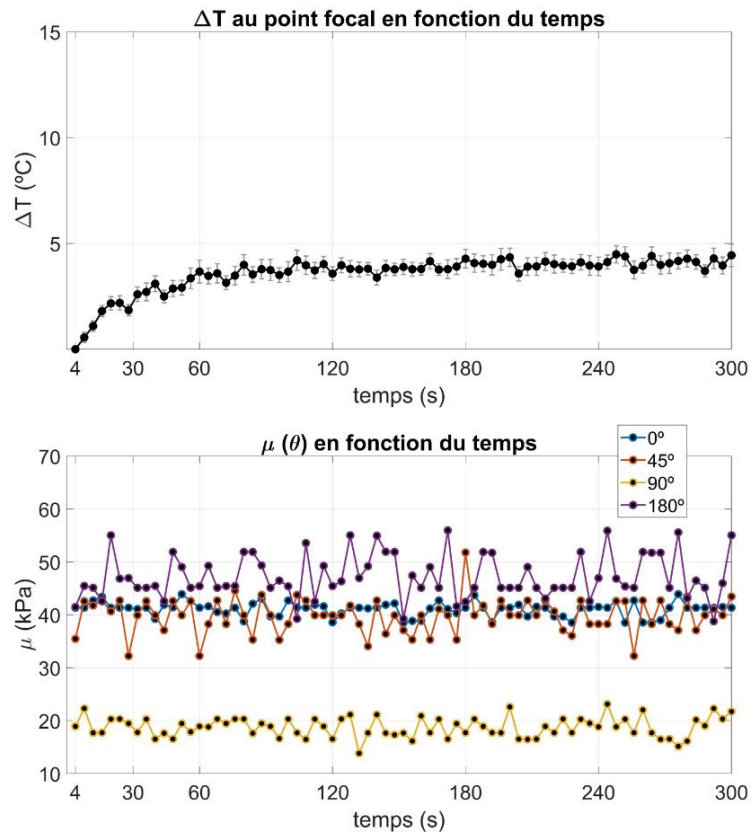
À noter l'aspect très bruité de la courbe obtenue pour  $\theta = 180^\circ$ , dû à une identification peu fiable dans cette partie de la tache,

Afin d'étudier la stabilité de la valeur du module de cisaillement obtenue à la fin de l'ablation, cette expérience comporte une étape supplémentaire de monitoring 10 minutes après l'ablation, d'une durée de 5 minutes (**Vidéo 2-bis**, [Lien-vidéos](#)). Les taches ARFI acquises au début et à la fin de cette période de 5 minutes, ainsi que les cartes d'élasticité associées sont données en **Figure 57**. Les modules de cisaillement ont été calculés en considérant la valeur de  $\tau$  estimée post-ablation.



**Figure 57** – Profils MR-ARFI et  $\mu(\theta)$  associés obtenus au début (gauche) et à la fin (droite) du monitoring post-ablation de 5 min dans le muscle de veau.

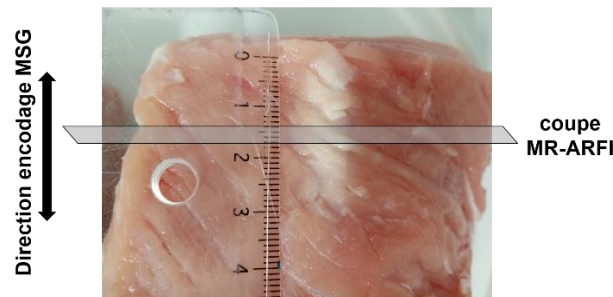
Le tracé pendant les 5 minutes de monitoring MR-ARFI post-ablation de la valeur moyenne par carte polaire du module de cisaillement (**Figure 58**) met en évidence sa stabilité. La thermométrie révèle une augmentation au foyer de 4 °C (**Figure 58**, ROI circulaire 6 mm de diamètre), la chaleur déposée par les tirs ARFI ne pouvant être évacuée par la perfusion sanguine.



**Figure 58** - Évolution temporelle des changements de température (haut) et du module de cisaillement  $\mu(\theta)$  (bas ;  $\theta = 0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$  et  $180^\circ$ ) estimés au niveau du foyer au cours du suivi post-ablation réalisé dans le muscle de veau.

La variation de la moyenne pour chaque diagramme polaire  $\mu(\theta)$  du module de cisaillement s'élève à 0,5 % en valeur absolue, ce qui suggère une stabilisation du module de cisaillement post-ablation.

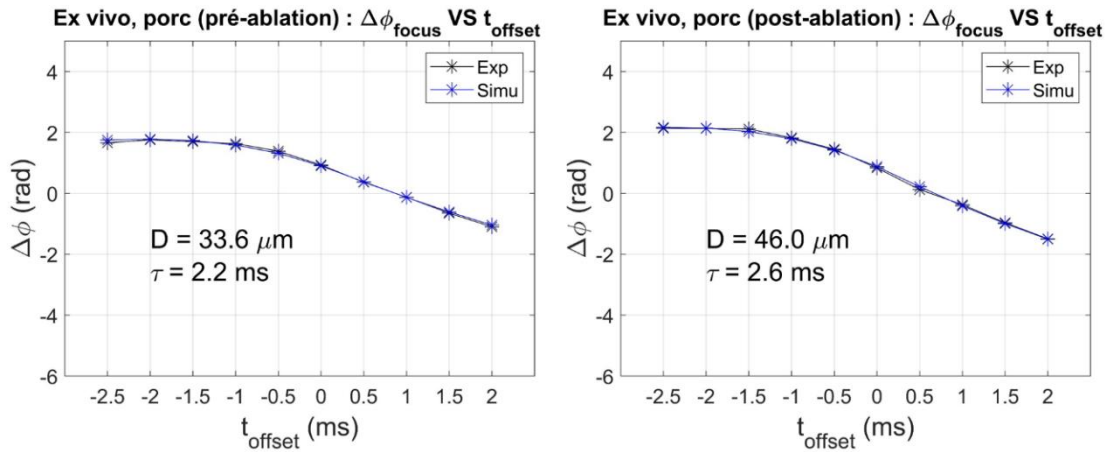
La découpe de la viande (1h post-ablation) a révélé une orientation des fibres bien marquée, ce qui va dans le sens d'un comportement mécanique anisotrope (**Figure 59**).



**Figure 59** – La découpe de la viande (1h post-ablation) a révélé l'orientation des fibres musculaires. La zone blanchie correspond à la région chauffée.

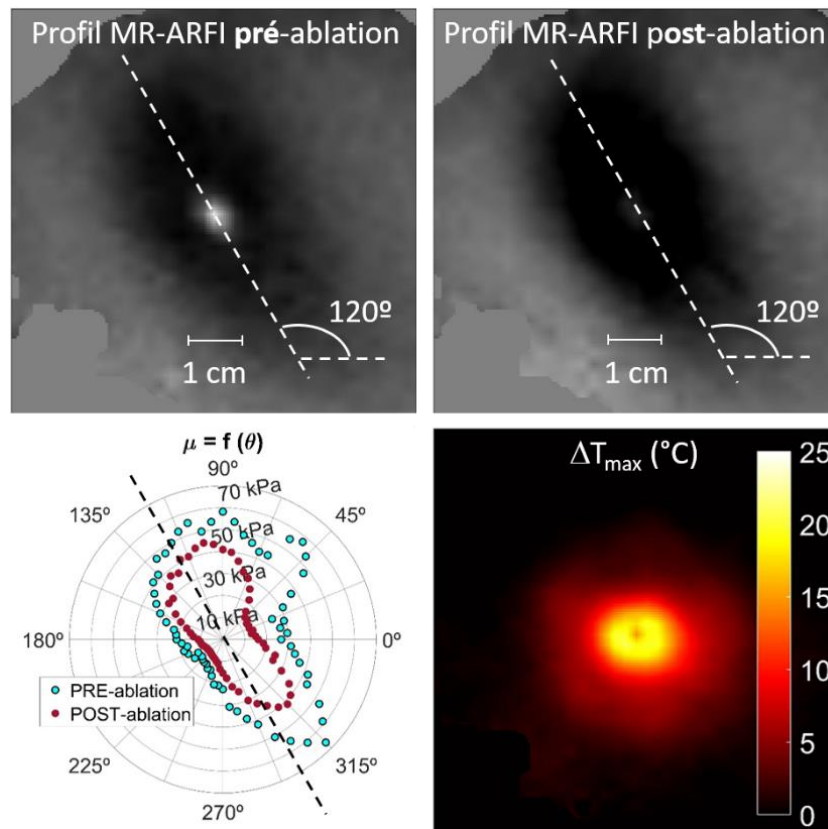
### 2.3. Tissus Ex vivo 2 - porc

Suite à une augmentation de température maximale atteignant 22°C au niveau du pixel central (**Vidéo 3**, [Lien-vidéos](#)),  $\tau$  subit une légère augmentation de 2,2 ms pré-ablation à 2,6 ms post-ablation (**Figure 60**), tandis que D varie de 33,6 à 46  $\mu\text{m}$ . À l'inverse, le module de cisaillement diminue de 10 % à 70 % selon l'orientation considérée (**Figure 61** et **Figure 62**).



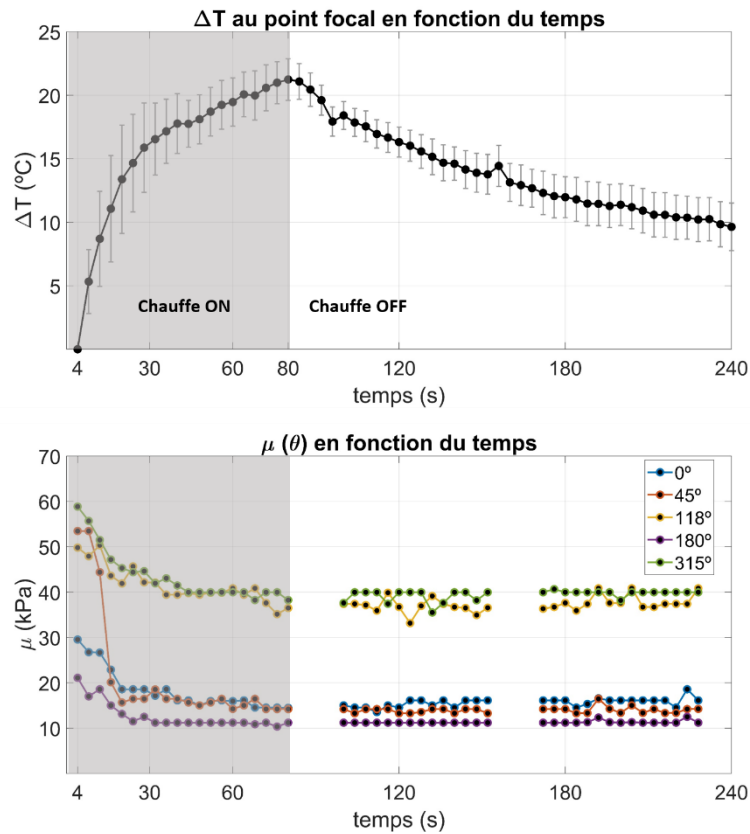
**Figure 60** – Détermination du temps de relaxation mécanique  $\tau$  de l'échantillon de porc.

Les taches MR-ARFI ovales obtenues dans le muscle de porc ainsi que les cartes polaires  $\mu(\theta)$  en forme de fève mettent en évidence l'anisotropie de l'échantillon (**Figure 61**). On constate également que l'inclinaison apparente des taches ARFI (selon  $\theta \approx 120^\circ$ ) est similaire à celle des diagrammes polaires correspondants.



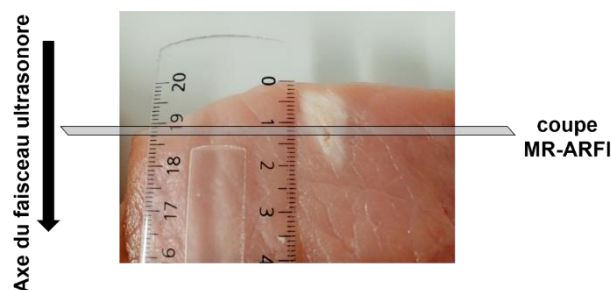
**Figure 61 – Ablation HIFU dans du muscle de porc ex vivo.** La résolution spatiale ( $\Delta x = 0,5 \text{ mm}$ ) et les dimensions de la carte de température ( $76 \text{ mm} \times 76 \text{ mm}$ ) correspondent à celles des taches MR-ARFI.

La **Figure 62** met en évidence la diminution du module de cisaillement suivant différentes orientations au cours de la chauffe, et sa stabilisation post-chauffage. La température maximale atteinte estimées par MR-PRFS dans une région d'intérêt circulaire de 7 mm de diamètre centrée sur le foyer est de  $22 \text{ }^\circ\text{C}$ .



**Figure 62** - Évolution temporelle des changements de température (haut) et du module de cisaillement  $\mu(\theta)$  (bas) estimés au niveau du foyer pendant (zone grise) et après l'ablation sur muscle de porc. Le module de cisaillement est donné pour 5 valeurs représentatives d'angle i.e.  $\theta = 0^\circ, 45^\circ, 118^\circ$  (valeur d'angle disponible la plus proche de  $120^\circ$ , voir **Figure 61**),  $180^\circ$  et  $315^\circ$ . Certaines valeurs d'élasticité sont indisponibles lors de la transition manuelle de la séquence FUS entre les phases de chauffe (ARFI + HIFU) et de refroidissement (ARFI seul), puis entre 2 phases de monitoring (séquences IRM et ARFI relancées).

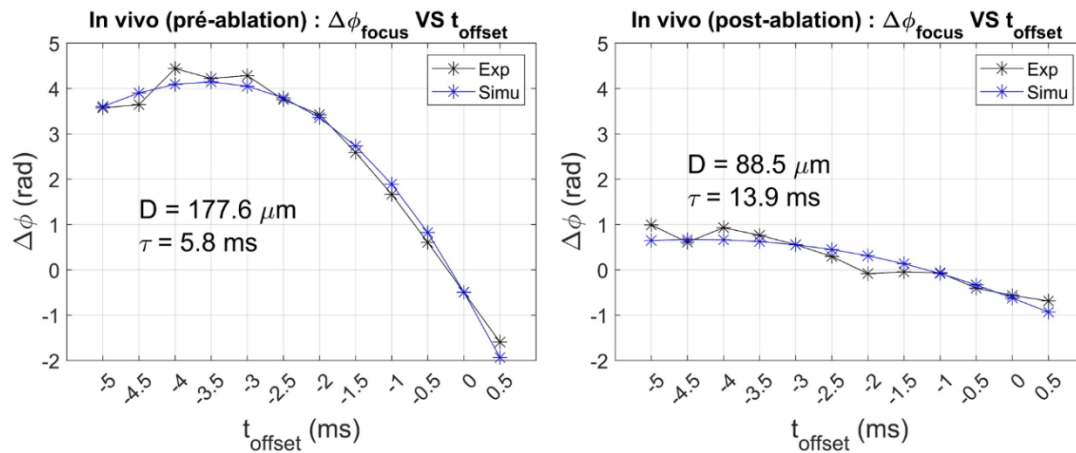
L'anisotropie observée pour le module de cisaillement est cohérente avec l'organisation des fibres musculaires observée dans l'échantillon découpé 1h après la fin de l'expérience (**Figure 63**).



**Figure 63** – Découpe de la viande  $\approx 1h$  post-ablation révélant l'orientation des fibres de l'échantillon et l'étendue de la zone chauffée.

## 2.4. In vivo, sujet porc

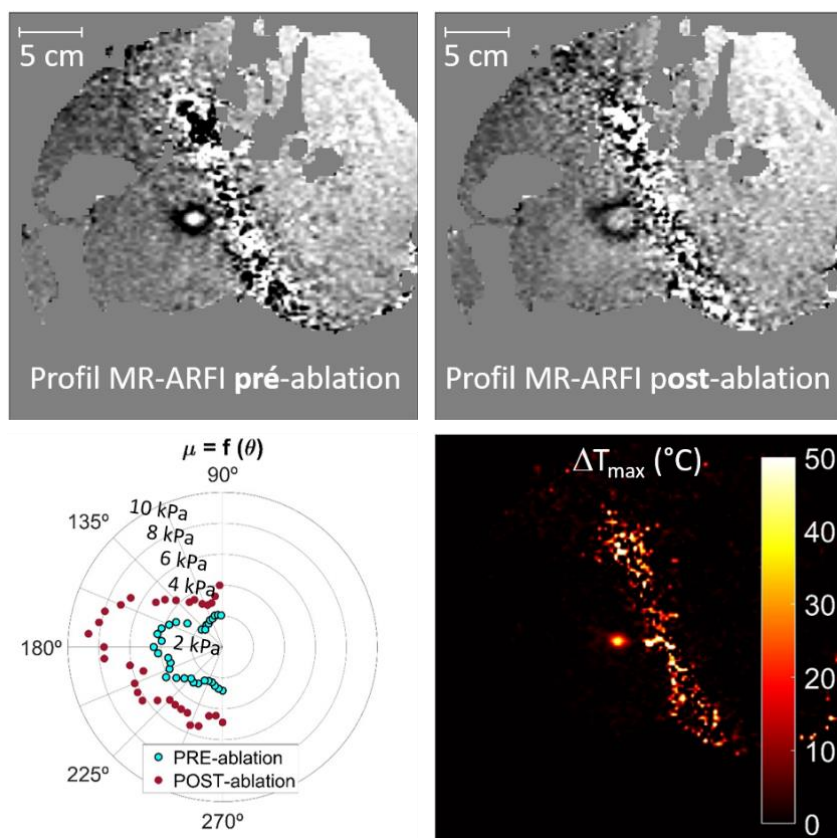
Le paramètre  $\tau$  augmente de 5,8 ms pré-ablation à 13,9 ms post-ablation (**Figure 64**), tandis que la valeur de  $D$  est divisée par 2, passant de 178  $\mu\text{m}$  pré-HIFU à 89  $\mu\text{m}$  post-HIFU.



**Figure 64** – Détermination du temps de relaxation mécanique  $\tau$  in vivo.

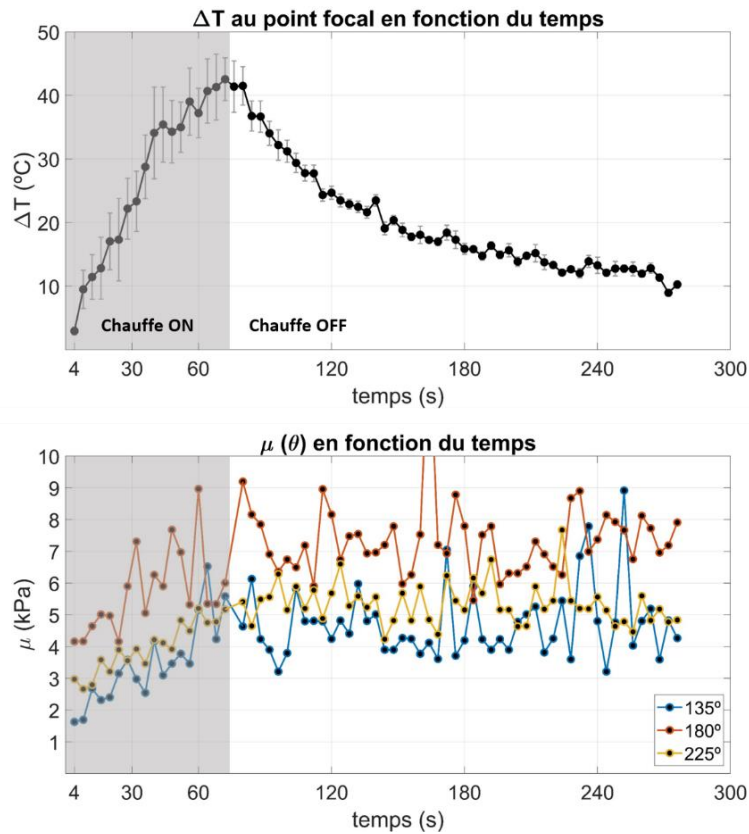
Dû à la présence d'une bande oblique de repliement de la phase dans les images de phase (**Figure 65**), mal corrigée par le dépliage, nous avons exclu cette zone du processus d'identification. Ainsi, la **Figure 65** représente la distribution angulaire du module de cisaillement estimée uniquement dans la moitié gauche de la tache MR-ARFI, avant et après l'ablation, dans des tissus apparaissant anisotropes. Un élargissement progressif de la tache MR-ARFI est observé au cours de l'ablation in vivo et ce, dès le début de la phase de chauffe (**Vidéo 4**, [Lien-vidéos](#)), en cohérence avec les cartes polaires obtenues pour  $\mu$  qui reflètent une augmentation globale du module de cisaillement (+87 % en moyenne).





**Figure 65 – Ablation HIFU in vivo.** La résolution spatiale ( $\Delta x = 0,6 \text{ mm}$ ) et les dimensions de la carte de température ( $320 \text{ mm} \times 320 \text{ mm}$ ) correspondent à celles des taches MR-ARFI. En raison de la présence d'une bande oblique de repliement de phase dans l'image, les cartes polaires  $\mu(\theta)$  ont été estimées pour  $\theta \in [90^\circ : 270^\circ]$ .

L'augmentation maximale de température au niveau du foyer atteint  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  pour cette expérience ; la courbe de changements de température dans une région d'intérêt circulaire de  $5,4 \text{ mm}$  de diamètre centrée sur le foyer est visible **Figure 66**.



**Figure 66** – Évolution temporelle des changements de température (haut) et du module de cisaillement  $\mu(\theta)$  (bas ;  $\theta = 135^\circ, 180^\circ$  et  $225^\circ$ ) estimés au niveau du foyer pendant l'ablation in vivo (zone grise) et après l'ablation.

### 3. Discussion

En intercalant phases de chauffe et phases de push ultrasonore, la méthode proposée pour le suivi des thérapies HIFU est capable de fournir en temps réel à la fois des cartes de température (via thermométrie MR-PRFS) et la tache MR-ARFI. La présente approche permet ainsi de caractériser l'anisotropie du milieu tout en tenant compte du temps de relaxation viscoélastique  $\tau$  spécifique à chaque tissu, déterminé avant l'ablation.

#### 3.1. Évolution du module de cisaillement lors d'ablations HIFU

La diminution du module de cisaillement observée pendant l'ablation HIFU du fantôme de gélatine est bien en accord avec le ramollissement d'un gel homogène subissant un échauffement. D'une première valeur pré-ablation,  $\mu$  atteint progressivement une valeur qui demeure stable pendant toute la phase de refroidissement (**Figure 53**).

Pour les expériences ex vivo, l'augmentation modérée de température n'a conduit qu'à un attendrissement de la viande, comme cela a déjà été rapporté dans la littérature (*Arnal et al., 2011; Kim et al., 2020; Kruse et al., 2000; Sapin-de Brosses et al., 2010; Wu et al., 2001*).

Concernant l'expérience sur tissus de veau *ex vivo*, il est intéressant de noter qu'en plus d'avoir la phase de monitoring de l'ablation, on dispose également d'un jeu de données de monitoring post-ablation. Cela nous a permis de vérifier, à  $t_{\text{offset}}$  donné, que la valeur du module de cisaillement  $1/$  est cohérente avec celle déterminée à la fin de l'ablation,  $2/$  se stabilise pendant le refroidissement de l'échantillon.

Après l'ablation, la découpe des échantillons de tissu a révélé l'orientation des fibres musculaires, en cohérence avec l'anisotropie observée sur les taches ARFI et les diagrammes polaires  $\mu(\theta)$ . Une zone blanchie en forme de fuseau (**Figure 59** et **Figure 63**), a été observée dans la région ayant subi la chauffe, laissant croire à des changements d'élasticité irréversibles autour du point focal, bien que l'attendrissement de la viande mis en évidence par MR-ARFI ne soit a priori pas un processus irréversible. Cette « tache » aurait pu se former par diffusion lente, après l'acquisition des images, bien que cette hypothèse doive être évaluée via un monitoring sur une longue durée.

In vivo, malgré la présence de bruit dans les profils de phase, notamment des bandes de repliement de phase empiétant sur la tache ARFI, on constate une augmentation globale et progressive du module de cisaillement dans la région d'intérêt à l'intérieur de la tache focale. L'augmentation de température était ici suffisante pour induire une rigidification locale du tissu musculaire, ce qu'ont déjà montré plusieurs études similaires (*Arnal et al., 2011; Sapin-de Broses et al., 2010; Vappou et al., 2018; Wu et al., 2001*).

### 3.2. Anisotropie

Résultats du processus d'identification individuelle de chaque profil de phase 1D radial extrait de la tache ARFI, les cartes polaires  $\mu(\theta)$  reflètent l'isotropie du fantôme de gélatine (profils circulaires) et l'anisotropie des tissus mous biologiques tels que les muscles squelettiques, observés ici *ex vivo* et *in vivo*. Il convient de noter que le nombre et les valeurs des angles scannés pour l'évaluation des cartes polaires peuvent être définis librement, en tenant compte de la résolution spatiale des images (plus celle-ci est élevée, plus il est pertinent de choisir une grille d'évaluation fine) et du temps de calcul. Un total de 64 angles répartis dans l'intervalle  $\theta \in [0, 360^\circ[$  semblait ici un bon compromis. Actuellement, le calcul des cartes polaires est effectué en post-processing dans un prototype logiciel développé sous Matlab (MathWorks, Natick, États-Unis). Le temps de calcul n'est donc pas optimal, et représente entre 5 s et 10 s par carte avec le nombre choisi de 64 angles par carte polaire. Si, à ce jour, l'ensemble de la méthode allant jusqu'à l'affichage des cartes polaires n'est pas en temps réel, une diminution du nombre d'angles ou bien une implémentation plus optimale (C++) permettraient facilement de gagner les quelques secondes qui manquent.

Ces cartes polaires décrivent principalement l'anisotropie intrinsèque du tissu, liée à sa structure propre (par exemple, l'organisation des fibres pour le muscle). Elles pourraient également apporter une information sur l'anisotropie des changements d'élasticité des tissus survenant au cours du traitement par HIFU, en raison par exemple de la perfusion sanguine. La présence d'un vaisseau à proximité de la zone d'ablation peut en effet agir comme un puits thermique et rendre plus complexe la distribution spatiale du dépôt de chaleur nécessaire à l'ablation.

En tenant compte de l'anisotropie du milieu, la méthode MR-ARFI proposée a l'avantage de pouvoir être appliquée à un large éventail de tissus biologiques. Avec l'hypothèse forte d'isotropie locale faite par Vappou et al. (*Vappou et al., 2018*), il n'était possible d'obtenir que des profils ARFI 2D circulaires, et via l'identification de ces profils, de n'accéder qu'à une valeur moyenne de  $\mu$  sur l'ensemble de la tache ARFI, ce qui peut conduire à des imprécisions.

Plusieurs études modélisant l'anisotropie des tissus ont récemment été publiées, en supposant le plus souvent une isotropie transverse afin de simplifier les calculs (*Guertler et al., 2020*). Il est important de noter que notre méthode ne fait appel à aucun modèle d'anisotropie, c'est-à-dire ne repose sur aucune hypothèse sur le type d'anisotropie du tissu, se contentant de fournir le profil  $\mu(\theta)$  et de déterminer l'anisotropie du tissu rayon par rayon. Dans la même perspective, Chatelin et al. (*Chatelin et al., 2016*) ont développé un protocole d'identification du profil d'élasticité  $\mu(\theta)$  dans les tissus fibreux par une méthode d'élastographie quantitative utilisant la force de radiation ultrasonore comme mode d'excitation harmonique. Le formalisme de Green a été exploité par les auteurs afin de modéliser le champ de déplacement généré par l'onde de cisaillement se propageant depuis le point focal. En comparaison, notre approche s'appuie sur un champ idéalisé de déplacement afin de limiter le temps de reconstruction des cartes  $\mu(\theta)$  dans l'objectif de répondre à la contrainte temps réel imposée par le monitoring des ablations HIFU.

### 3.3. Comparaison aux autres méthodes MR-ARFI

D'autres approches s'appuyant sur le MR-ARFI ont été introduites récemment. Avec la combinaison de plusieurs push dits composites dans un plan perpendiculaire à l'axe de propagation de l'onde ultrasonore, l'approche par temps de vol de Hofstetter et al. (*Hofstetter et al., 2019*) permet de fournir une cartographie spatiale étendue (région de 5 cm x 5 cm) de l'élasticité toutes les 12 s. Une autre étude s'appuie sur la génération d'une série de push ultrasonores « supersoniques » sur une ligne, conduisant à la propagation d'ondes de cisaillement quasi-planaires dans le milieu (*Ishak et al., 2023; Liu et al., 2017*).

Ces deux méthodes reposent sur la résolution de problèmes inverses complexes et sur l'utilisation d'algorithmes pour estimer la vitesse de l'onde de cisaillement avec plusieurs pas temporels permettant d'imager l'onde à différents instants de sa propagation. En comparaison, notre méthode a été adaptée pour l'estimation locale de la viscoélasticité dans la région de l'ablation, c'est-à-dire directement là où est appliqué le push ARFI. Bien qu'elle ne permette pas d'obtenir une cartographie spatiale des propriétés mécaniques, notre approche a plusieurs avantages : elle nécessite l'acquisition d'un unique pas temporel pour le suivi, et permet de prendre la viscoélasticité des tissus en compte.

### 3.4. Temps mécanique de relaxation $\tau$

Un autre résultat intéressant ressort de cette étude : le temps de relaxation mécanique est un paramètre susceptible de varier au cours de l'ablation, comme observé dans les expériences ex vivo et in vivo. Ce résultat suggère que les paramètres viscoélastiques peuvent également servir de biomarqueurs de l'intégrité des tissus, ce qui pointe une limite de notre méthode MR-ARFI qui suppose un  $\tau$  constant pendant l'ablation. Il semble donc nécessaire d'identifier simultanément  $\tau$  et  $\mu$  au cours de l'ablation.

Cependant, l'approche actuelle consistant à balayer différentes valeurs de  $t_{\text{offset}}$  pour déterminer  $\tau$  (*Dadakova et al., 2018; Kaye and Pauly, 2013*) est lente. Elle requiert une dizaine d'acquisitions pour estimer  $\tau$  de façon fiable et, en tant que telle, n'est pas compatible avec le suivi en temps réel des ablations thermiques. Du point de vue de l'optimisation, l'identification de ces deux paramètres reste difficile sur un seul profil de phase ARFI 1D, étant donné la résolution spatiale et la présence de bruit dans la phase des images expérimentales. La résolution de cette limite peut prendre la forme de l'optimisation des paramètres d'acquisitions IRM, et du processus de traitement d'image que l'on applique au préalable au profil de phase. Le processus d'optimisation devrait sans doute également

être modifié pour obtenir une fonction de coût sensible à  $\tau$  (idéalement, sensible à la fois à  $\mu$  et à  $\tau$ ), potentiellement via des combinaisons astucieuses des paramètres  $T_{\text{push}}$ ,  $T_{\text{MSG}}$  ou  $t_{\text{offset}}$ , tout en gardant une résolution temporelle adaptée pour le monitoring. Quelques pistes exploratoires sont développées au chapitre suivant.

En résumé,  $\tau$  reflète à la fois l'élasticité et la viscosité du tissu. En tant que paramètre d'entrée du processus d'optimisation, il a une influence sur l'estimation de  $\mu$  et est susceptible comme lui de varier au cours de l'ablation. À ce titre, les changements de **viscosité** dans les tissus subissant des ablations thermiques peuvent être considérés comme des biomarqueurs complémentaires de l'élasticité et de la température pour le suivi des thérapies HIFU.

#### 4. Conclusion et perspectives

Des ablations HIFU ont été réalisées dans un fantôme de gélatine, ex vivo et in vivo sur du tissu musculaire. Leur suivi a été effectué par la reconstruction simultanée des cartes de température (thermométrie MR-PRFS) et des profils de phase MR-ARFI, acquis avec un taux de rafraîchissement de 4 s au cours de la procédure. Par l'utilisation d'un modèle viscoélastique linéaire et en tenant compte de l'anisotropie du tissu déterminée rayon par rayon, la méthode d'élastographie MR-ARFI proposée a permis de reconstruire, pour le moment en post-traitement, des cartes polaires d'élasticité autour du point focal à partir des taches MR-ARFI expérimentales.

Le module de cisaillement  $\mu$  au point focal s'est avéré diminuer (fantôme de gel et ex vivo) ou augmenter (in vivo) pendant la phase de chauffe par HIFU, avant de rester stable pendant la phase de refroidissement, attestant de changements de la viscoélasticité des tissus causés par les ablations HIFU. Le temps de relaxation mécanique  $\tau$ , estimé pré- et post-ablation pour chaque milieu, s'est avéré également susceptible de varier au cours de la procédure.

Les variations de  $\tau$  reflétant des changements liés à la structure du tissu, et apportant des informations complémentaires à  $\mu$ , il y aurait grand intérêt à mesurer ce paramètre au cours de la thérapie au même titre que  $\mu$  pour rendre notre approche plus réaliste. Dans ce contexte, le Chapitre 5 présente plusieurs pistes exploratoires cherchant à estimer  $\tau$  et  $\mu$  simultanément.

L'extension de la méthode au suivi d'ablations HIFU in vivo, dont l'expérience menée sur le porc a constitué une première approche, nécessite également d'optimiser le temps de reconstruction des cartes  $\mu(\theta)$  par l'usage d'un langage de programmation adapté au temps réel. La fiabilité de la méthode doit être plus amplement étudiée notamment en présence de mouvements physiologiques, de tissus hétérogènes susceptibles de défocaliser le push ARFI, mais aussi en fonction de l'étendue de la lésion et, de manière générale, dans des conditions expérimentales de signal à bruit susceptibles d'être dégradées (artéfacts de susceptibilité magnétique, de décalage chimique...).



## Bibliographie

- Arnal, B., Pernot, M., Tanter, M., 2011. Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: II. Shear wave imaging of thermal lesions. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 58, 1603–1611. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2011.1987>
- Chatelin, S., Charpentier, I., Corbin, N., Meylheuc, L., Vappou, J., 2016. An automatic differentiation-based gradient method for inversion of the shear wave equation in magnetic resonance elastography: specific application in fibrous soft tissues. *Phys. Med. Biol.* 61, 5000–5019. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/13/5000>
- Dadakova, T., Krafft, A.J., Özen, A.C., Bock, M., 2018. Optimization of acoustic radiation force imaging: Influence of timing parameters on sensitivity. *Magn Reson Med* 79, 981–986. <https://doi.org/10.1002/mrm.26734>
- Farrer, A.I., Odéen, H., de Bever, J., Coats, B., Parker, D.L., Payne, A., Christensen, D.A., 2015. Characterization and evaluation of tissue-mimicking gelatin phantoms for use with MRgFUS. *J Ther Ultrasound* 3, 9. <https://doi.org/10.1186/s40349-015-0030-y>
- Goldstein, R.M., Zebker, H.A., Werner, C.L., 1988. Satellite radar interferometry: Two-dimensional phase unwrapping. *Radio Science* 23, 713–720. <https://doi.org/10.1029/RS023i004p00713>
- Guertler, C.A., Okamoto, R.J., Ireland, J.A., Pacia, C.P., Garbow, J.R., Chen, H., Bayly, P.V., 2020. Estimation of Anisotropic Material Properties of Soft Tissue by MRI of Ultrasound-Induced Shear Waves. *J Biomech Eng* 142, 031001. <https://doi.org/10.1115/1.4046127>
- Hofstetter, L.W., Odéen, H., Bolster, B.D., Mueller, A., Christensen, D., Payne, A., Parker, D.L., 2019. Efficient shear wave elastography using transient acoustic radiation force excitations and MR displacement encoding. *Magn Reson Med* 81, 3153–3167. <https://doi.org/10.1002/mrm.27647>
- Ishak, O., Breton, E., Choquet, K., Josset, A., Cabras, P., Vappou, J., 2023. Monitoring MR-guided high intensity focused ultrasound therapy using transient supersonic shear wave MR-elastography. *Phys Med Biol* 68. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/acac5e>
- Kaye, E.A., Pauly, K.B., 2013. Adapting MRI Acoustic Radiation Force Imaging For In Vivo Human Brain Focused Ultrasound Applications. *Magn Reson Med* 69, 724–733. <https://doi.org/10.1002/mrm.24308>
- Kim, K., Breton, E., Gangi, A., Vappou, J., 2020. Simultaneous fat-referenced proton resonance frequency shift thermometry and MR elastography for the monitoring of thermal ablations. *Magn Reson Med* 84, 339–347. <https://doi.org/10.1002/mrm.28130>
- Kruse, S.A., Smith, J.A., Lawrence, A.J., Dresner, M.A., Manduca, A., Greenleaf, J.F., Ehman, R.L., Kruse, S.A., Smith, J.A., Lawrence, A.J., Dresner, M.A., Manduca, A., Greenleaf, J.F., 2000. Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results. *Phys. Med. Biol.* 45, 1579–1590. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/45/6/313>
- Liu, Y., Liu, J., Fite, B.Z., Foiret, J., Ilovitsh, A., Leach, J.K., Dumont, E., Caskey, C.F., Ferrara, K.W., 2017. Supersonic transient magnetic resonance elastography for quantitative assessment of tissue elasticity. *Phys. Med. Biol.* 62, 4083–4106. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa6674>
- Sapin-de Brosses, E., Gennisson, J.-L., Pernot, M., Fink, M., Tanter, M., 2010. Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound. *Phys. Med. Biol.* 55, 1701–1718. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/6/011>
- Smith, C., 2010. Matlab function GoldsteinUnwrap2D\_r1, URL [https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/29497-goldsteinunwrap2d\\_r1](https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/29497-goldsteinunwrap2d_r1).

- Vappou, J., Bour, P., Marquet, F., Ozenne, V., Quesson, B., 2018. MR-ARFI-based method for the quantitative measurement of tissue elasticity: application for monitoring HIFU therapy. *Phys Med Biol* 63, 095018. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aabd0d>
- Wu, T., Felmlee, J.P., Greenleaf, J.F., Riederer, S.J., Ehman, R.L., 2001. Assessment of thermal tissue ablation with MR elastography. *Magn Reson Med* 45, 80–87. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200101\)45:1<80::AID-MRM1012>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200101)45:1<80::AID-MRM1012>3.0.CO;2-Y)



---

# Chapitre 5

---

## Discussion générale et perspectives

Les résultats obtenus dans le chapitre précédent ont mis en lumière plusieurs limites associées à la méthode d'élastographie MR-ARFI proposée pour le suivi des ablations HIFU. L'une d'entre elles est de considérer que le temps de relaxation mécanique  $\tau$  du tissu, déterminé pré-ablation, reste constant au cours de la procédure. Cependant, l'estimation de ce paramètre repose sur des acquisitions spécifiques, employant de multiples décalages temporels entre le push ARFI et son encodage dans la phase MR-ARFI, ce qui, en l'état, ne répond pas aux contraintes de rapidité imposées par le monitoring HIFU.

Dans ce contexte, ce chapitre rassemble en premier lieu plusieurs pistes exploratoires visant à estimer le module de cisaillement  $\mu$  et le temps de relaxation mécanique  $\tau$  du tissu simultanément. Nous discuterons aussi des limites et d'alternatives concernant le processus d'identification, ainsi que des hypothèses effectuées sur le profil spatial du champ du déplacement lié au push ARFI.

### Plan du chapitre

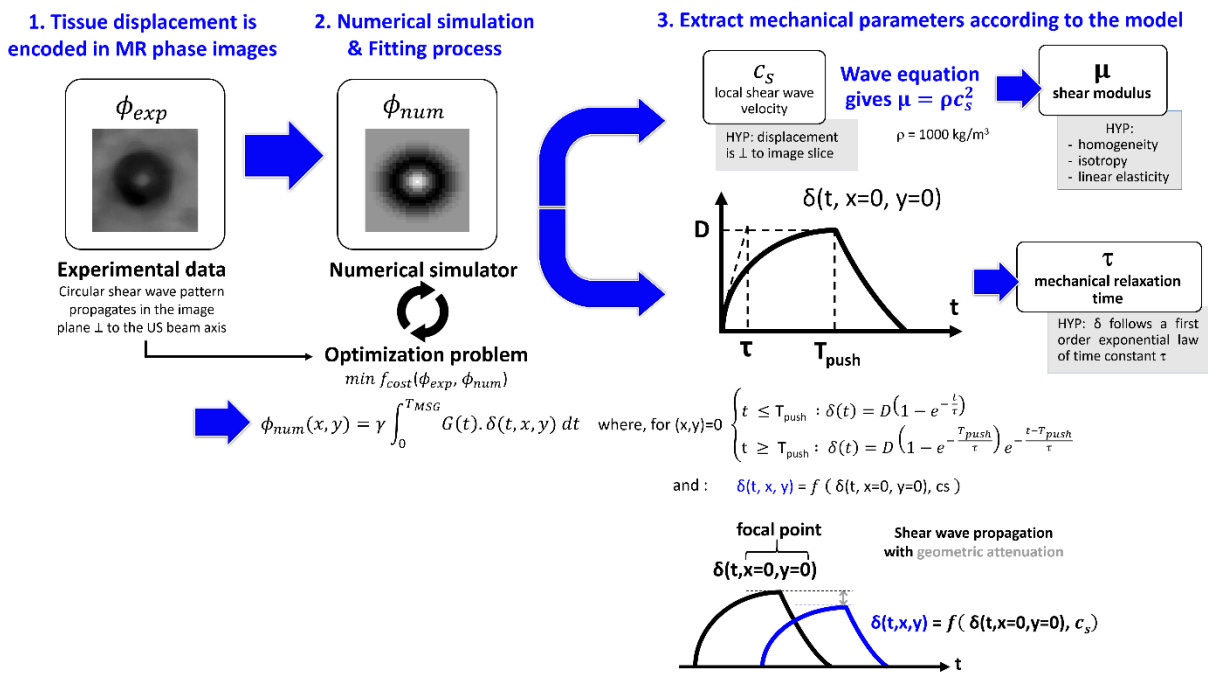
1. Identification simultanée des paramètres $\mu$ et $\tau$ .....	103
1.1. Approche MR-ARFI 2D.....	103
1.2. Approche MR-ARFI 1D.....	107
2. Hypothèses sur le champ de déplacement.....	115
Bibliographie.....	118

## 1. Identification simultanée des paramètres $\mu$ et $\tau$

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, le fait que le temps de relaxation  $\tau$  varie pendant l'ablation est à la fois une limite, dans la mesure où la méthode d'estimation du module de cisaillement  $\mu$  repose sur l'hypothèse que  $\tau$  ne varie pas, mais également une opportunité, la viscosité du tissu pouvant représenter une information additionnelle sur l'intégrité structurale du tissu et donc un biomarqueur supplémentaire. Ce constat nous amène à la conclusion suivante : il semble indispensable, ne serait-ce que pour garantir l'exactitude de l'estimation de  $\mu$ , de pouvoir identifier  $\tau$  pendant l'ablation. Dans cette partie, nous proposons une approche préliminaire allant dans ce sens.

### 1.1. Approche MR-ARFI 2D

En faisant l'hypothèse de l'isotropie du milieu, une première approche d'identification simultanée s'appuyant sur les profils de phase 2D a été proposée afin de déterminer un couple de valeurs pour  $\mu$  et  $\tau$  supposées homogènes dans la tache ARFI (*Choquet et al., 2022*). Cette approche est résumée dans la **Figure 67**.

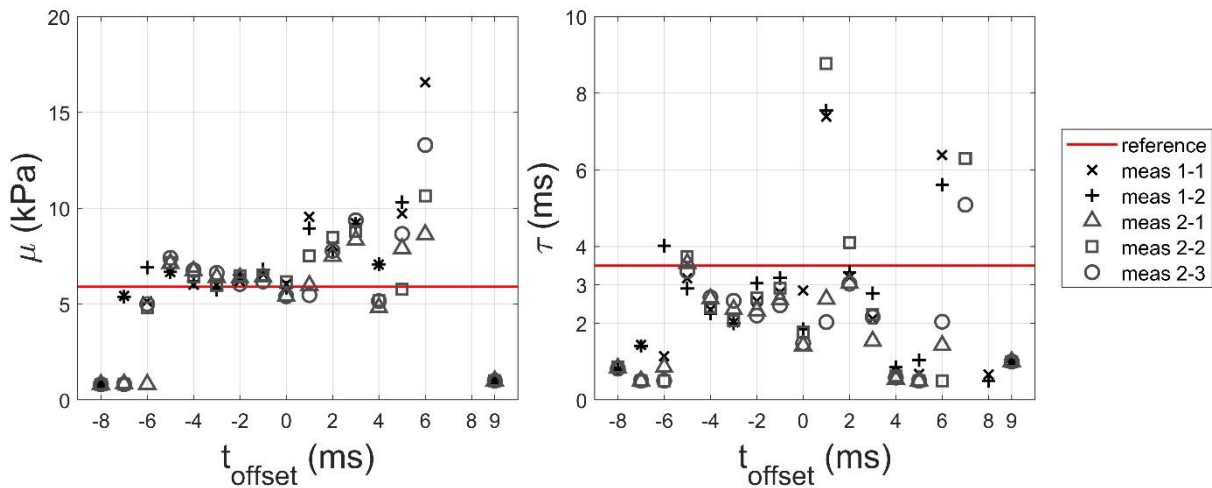


**Figure 67** – Processus d'identification des propriétés viscoélastiques  $\mu$  et  $\tau$  par la méthode MR-ARFI 2D proposée : les profils ARFI 2D expérimentaux sont ajustés par les profils ARFI théoriques à l'aide d'un modèle viscoélastique de propagation des ondes de cisaillement tenant compte de l'atténuation géométrique. La meilleure solution issue du problème d'optimisation fournit à la fois le module élastique de cisaillement  $\mu$  et le temps de relaxation viscoélastique  $\tau$ .

De la même manière que dans le Chapitre 2, la fonction de coût retenue pour l'optimisation a consisté à minimiser l'erreur quadratique entre le profil de phase MR-ARFI 2D expérimental et le profil simulé, ces profils étant normalisés en amplitude tels que, pour chaque profil courant  $\Phi_i$  :

$$\Phi_{\text{norm},i} = \frac{\Phi_i}{\max |\Phi_i|} \quad \text{Équation 18 (rappel)}$$

Quelques résultats sont donnés ci-dessous. La méthode a été appliquée successivement au gel matrice du fantôme calibré (CIRS, Norfolk, USA) utilisé tout au long de ce travail de thèse (**Figure 68**), puis au suivi d'une ablation HIFU réalisée dans un gel de gélatine homogène constitué à 5% de gélatine de porc en poudre (**Figure 70**). Ces expériences ont été réalisées sur un système d'IRM à 1,5T (Magnetom Aera, Siemens, Allemagne) avec les paramètres d'acquisition de la séquence EPI GRE segmentée suivants : TR/TE 500/28 ms, champ de vue 256 mm×256 mm, matrice 128×128 pixels, épaisseur de coupe 5 mm, facteur EPI 37, MSG : G 30 mT/m,  $T_{\text{MSG}}$  10ms. Le push ARFI était réalisé à une distance correspondant à la focale nominale avec  $T_{\text{push}} = T_{\text{MSG}}/2$  pour une puissance acoustique de 200 W.

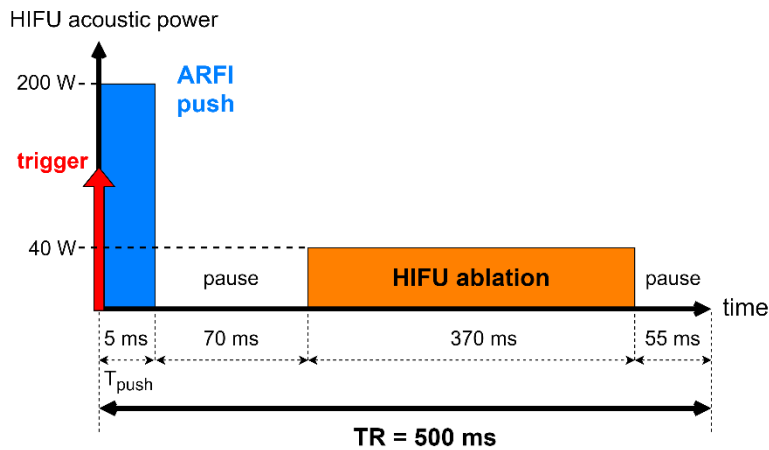


**Figure 68** – Résultats obtenus pour l'identification simultanée de  $\mu$  (gauche) et  $\tau$  (droite) sur le gel de fond du fantôme calibré. Les 5 répétitions acquises pour chaque  $t_{\text{offset}}$  sont représentées par des symboles différents. Indiquée par la ligne rouge, la valeur de référence pour  $\mu$  et  $\tau$ , respectivement fournie par le constructeur, ou déterminée par l'identification de la phase ARFI au point focal pour de multiples  $t_{\text{offset}}$  comme décrit dans le Chapitre 3 (1.2.3).

L'identification des 2 paramètres apparaît relativement stable pour la gamme  $t_{\text{offset}} \in [-5 \text{ ms} ; -1 \text{ ms}]$  pour laquelle l'approche MR-ARFI est reproductible, et les valeurs obtenues pour  $\mu$  et  $\tau$  semblent relativement proches des valeurs de référence. Dans cette gamme,  $\mu$  et  $\tau$  estimés par MR-ARFI ont été trouvés égaux à  $\mu_{\text{MR-ARFI}} = 6,5 \text{ kPa} \pm 6 \%$  et  $\tau_{\text{MR-ARFI}} = 2,7 \text{ ms} \pm 18 \%$ , respectivement, en moyennant les résultats sur les 5 répétitions. En comparaison avec la valeur de référence, une différence de 10 % est établie entre  $\mu_{\text{MR-ARFI}}$  et  $\mu_{\text{ref}} = 5,9 \text{ kPa} \pm 5 \%$  fournie par le constructeur. Cet écart est faible et par ailleurs similaire à celui obtenu avec l'identification du paramètre  $\mu$  « seul », comme étudié au Chapitre 3 (3.2.2). La valeur déterminée pour  $\tau$  est relativement proche de celle déterminée dans ce fantôme par identification de la phase au point focal (24 % de différence), méthode décrite au Chapitre 3 (1.2.3). Au-delà de  $t_{\text{offset}} = 1 \text{ ms}$ , le processus d'identification n'est plus fiable pour des raisons déjà expliquées auparavant (Chapitres 3 et 4) liées à la taille réduite des taches ARFI obtenues, et donc le manque de données permettant d'effectuer l'identification. Par ailleurs, pour des valeurs de  $t_{\text{offset}} \leq -6 \text{ ms}$ , on observe que l'identification échoue quasi-systématiquement

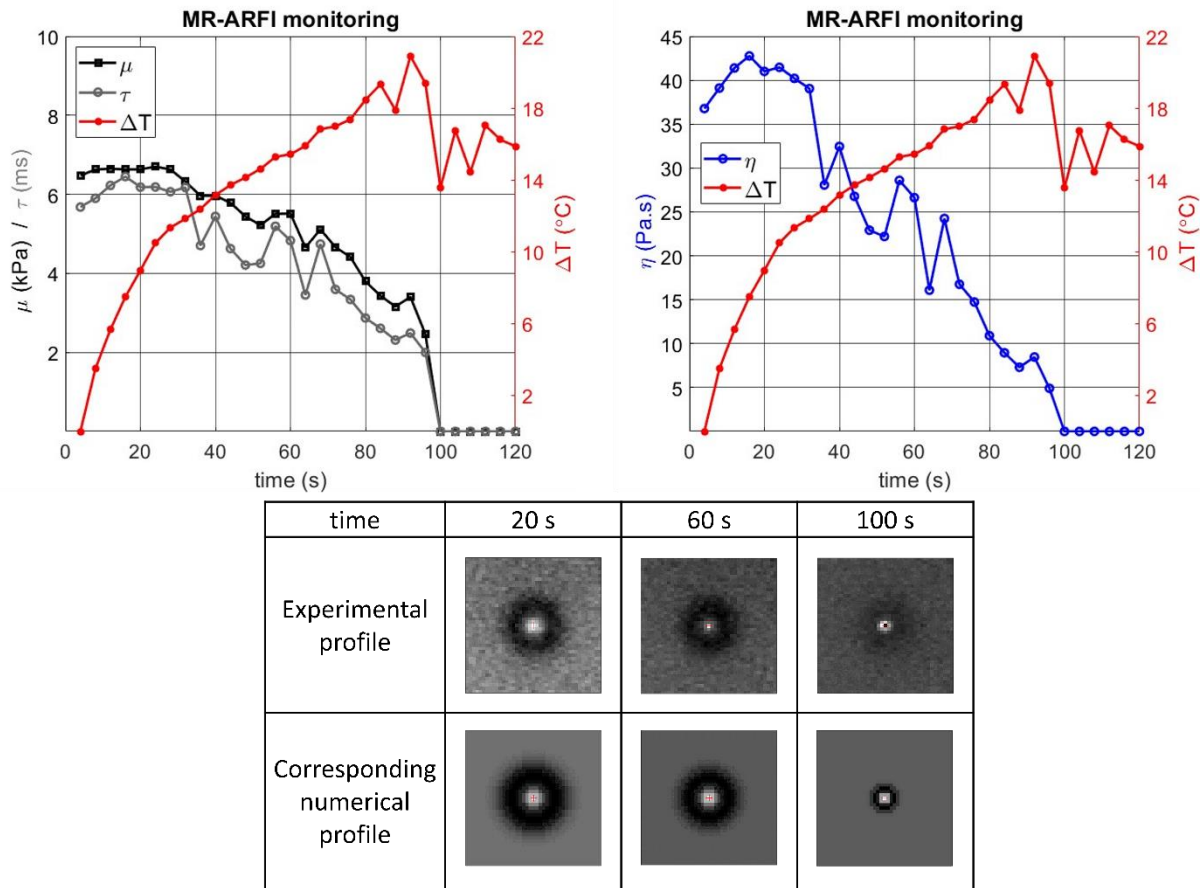
pour  $\mu$  et  $\tau$ . L'une des causes identifiées pour expliquer ce phénomène est un écrasement artificiel des taches ARFI expérimentales dû au processus de normalisation des données lorsque celui-ci s'appuie sur des valeurs extrêmes présentes au centre de la tache. L'effet de la normalisation sur le rapport signal à bruit et les estimations des paramètres viscoélastiques reste un point d'attention à éclaircir. Une autre explication est la probable dispersion du front d'onde, d'autant plus significative que la tache ARFI est grande. Notre modèle prend en compte l'atténuation mais pas la dispersion, le profil de déplacement (Équation 24) étant supposé inchangé dans sa forme lors de la propagation.

Pour rappel, le chronogramme de la séquence HIFU pour le suivi de l'ablation est donné en **Figure 69**.



**Figure 69** – Chronogramme de la séquence HIFU dédiée au monitoring d'ablations par MR-ARFI, intercalant phase de push ARFI et phase de chauffe, synchronisée à la séquence IRM via le trigger pour être répétée à chaque TR.

Les résultats de l'expérience de monitoring sont présentés en **Figure 70**. Le suivi a été effectué en temps réel en utilisant une seule valeur de  $t_{offset} = -2$  ms.



**Figure 70** – Monitoring d’une ablation HIFU réalisée dans un gel de gélatine homogène. Haut : Évolution temporelle du module de cisaillement  $\mu$  (noir), du temps de relaxation mécanique  $\tau$  (gris), de la viscosité dynamique  $\eta$  (bleu) et de la température (rouge) estimés par MR-ARFI pendant l’ablation HIFU dans le gel toutes les 4 s. Bas : 3 profils expérimentaux MR-ARFI sélectionnés pendant l’ablation HIFU, et profils numériques correspondant à la meilleure identification. Le diamètre de la tache ARFI diminue lorsque la température augmente, ce qui correspond à une diminution des propriétés viscoélastiques  $\mu$ ,  $\tau$  et  $\eta = \mu \times \tau$ .

La diminution progressive de la tache ARFI au cours de cette expérience suggère que le gel ramollit sous l’effet de la chaleur (**Figure 70**). En effet,  $\mu$  et  $\tau$  diminuent respectivement de 6,5 kPa à 2,5 kPa et de 6 ms à 2 ms. Ces résultats mettent en avant également les variations de la viscosité dynamique  $\eta = \mu \times \tau$ , puisque  $\eta$  passe de 39 Pa.s à 5 Pa.s post-ablation. À  $t = 100$  s d’ablation, l’augmentation de température atteint 20°C au-dessus de la température ambiante, laissant suggérer que le gel commence localement à fondre. Cet effet est d’ailleurs visible sur la courbe de thermométrie MR-PRFS, qui devient peu fiable dans les liquides. De plus, cela empêche les ondes de cisaillement de se propager correctement et permet d’expliquer la disparition de la tache ARFI expérimentale (identification de  $\mu$  et  $\tau$  rendue impossible).

Ces résultats contredisent néanmoins partiellement ceux présentés dans le Chapitre 4 sur la gélatine, pour laquelle la variation de  $\tau$  pré-op/post-op n’était pas significative. Cependant, en terme de méthodologie, il existe une différence significative entre l’approche 1D (Chapitre 4) et l’approche 2D. Dans la partie suivante, nous revenons à une identification 1D similaire à ce qui a été présenté au Chapitre 4, mais en essayant en plus d’identifier la viscoélasticité.

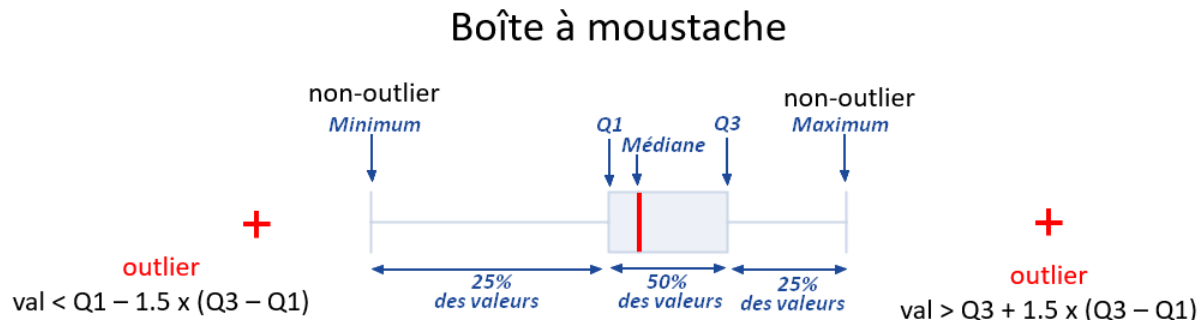
## 1.2. Approche MR-ARFI 1D

Afin de prendre en compte l'anisotropie des tissus, la méthode développée au cours du Chapitre 3 et s'appuyant sur l'identification individuelle des profils 1D est ici utilisée pour la double identification des paramètres  $\mu$  et  $\tau$ .

Pour vérifier que cela était possible, cette approche revenant à extraire 2 paramètres d'un profil 1D (contenant une quantité limitée de données), une étude numérique de faisabilité a été menée dont les résultats sont résumés ci-dessous.

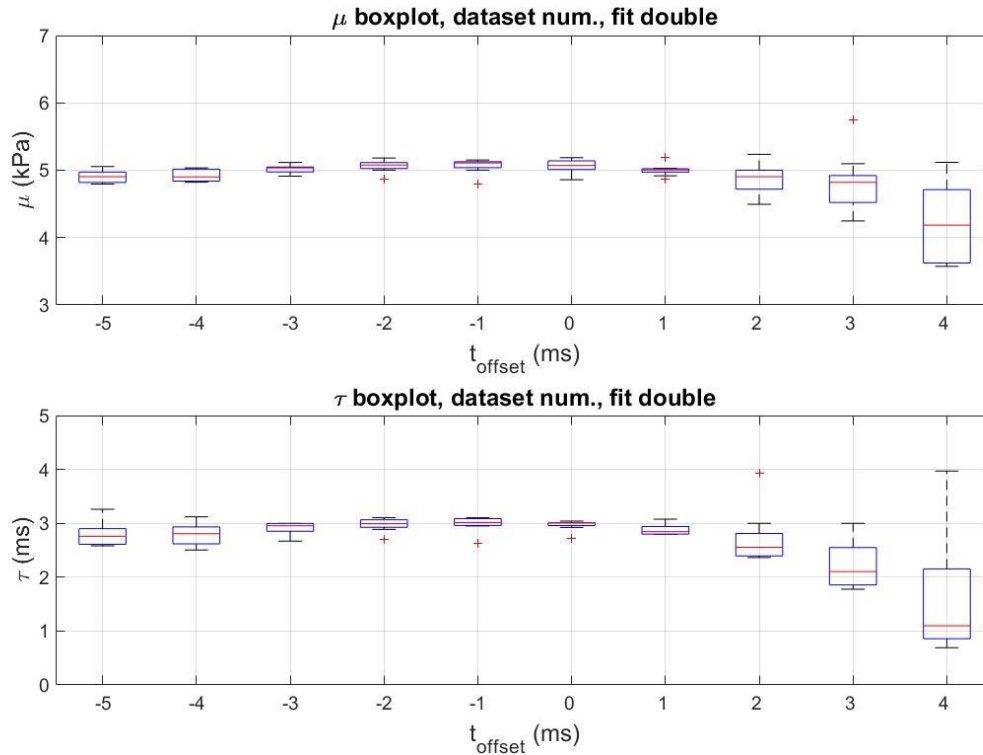
### Influence du $t_{\text{offset}}$

Tout d'abord, des profils MR-ARFI associés à un milieu isotrope, tel que  $\mu = 5$  kPa et  $\tau = 3$  ms, sont générés pour différents  $t_{\text{offset}}$  avec les paramètres de simulation suivants :  $G = 36$  mT/m,  $T_{\text{MSG}} = 10$  ms,  $T_{\text{push}} = 5$  ms,  $t_{\text{offset}} \in [-5 \text{ ms} : 4 \text{ ms}]$  par pas d'1 ms, résolution spatiale  $\Delta x = 1$  mm, image 61 x 61 pixels. Ces profils générés numériquement sont utilisés pour l'identification de  $\mu$  et  $\tau$  pour 64 valeurs d'angle  $\theta \in [0^\circ : 360^\circ]$ . Les résultats de cette identification sont présentés **Figure 72** pour chaque  $t_{\text{offset}}$  sous forme de boîtes à moustaches dont la nomenclature est expliquée par la **Figure 71**.



**Figure 71** – Représentation graphique des données sous forme de boîte à moustaches permettant de visualiser la médiane, les 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles, le minimum, le maximum et les valeurs aberrantes.

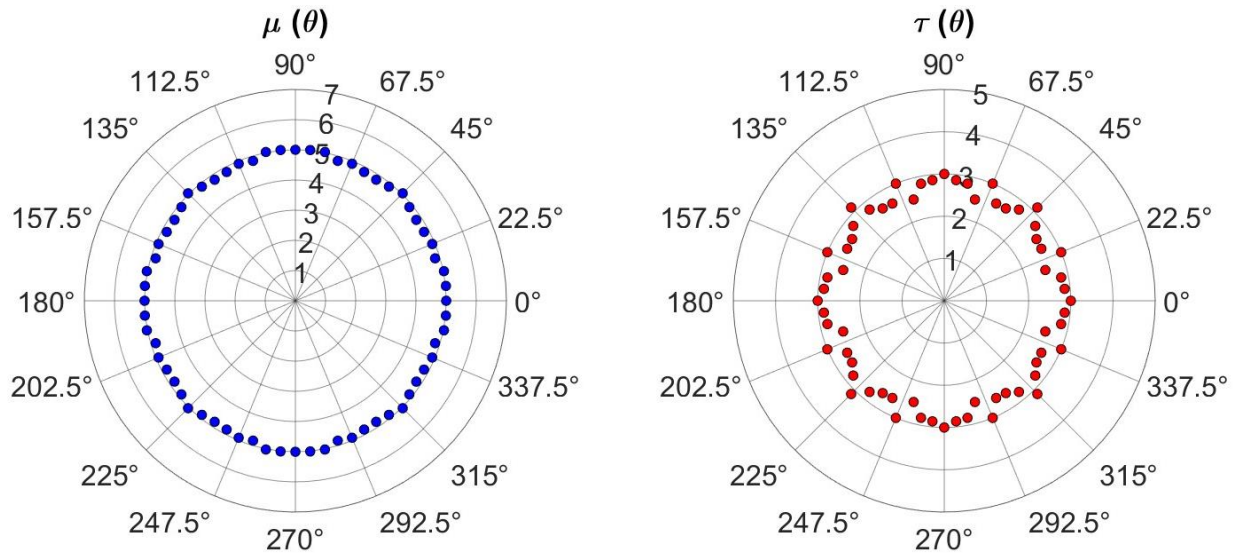
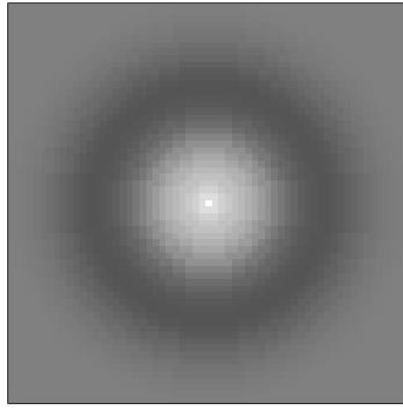
Afin de contraindre le domaine des solutions, l'algorithme d'optimisation utilisé est borné (*D'Errico, 2012*) en fixant les limites suivantes (physiquement réalistes pour les tissus mous) :  $0,1 \text{ kPa} \leq \mu \leq 30 \text{ kPa}$  pour le module de cisaillement et  $0,5 \text{ ms} \leq \tau \leq 50 \text{ ms}$  pour le temps de relaxation mécanique.



**Figure 72** – Résultats obtenus pour  $\mu$  (haut) et  $\tau$  (bas) par identification des profils 1D dans un milieu numérique isotrope selon différentes valeurs de  $t_{\text{offset}}$ . Pour rappel, les valeurs de référence sont  $\mu = 5$  kPa et  $\tau = 3$  ms. Chaque boîte à moustaches représente l'ensemble des directions  $\theta \in [0^\circ : 360^\circ[$  ayant permis de scanner un profil 2D simulé.

La **Figure 72** montre que le processus d'identification double est fiable pour des taches ARFI de taille suffisante (i.e. devient instable pour  $t_{\text{offset}} > 1$  ms dans cet exemple, pour les raisons évoquées à plusieurs reprises dans ce mémoire concernant le manque de données pour des taches trop petites). Cette figure permet également de visualiser l'influence sur l'identification du bruit de quantification dû à la génération d'images numériques (les profils de phase simulés étant discrétisés), reflétés par une distance interquartile non nulle. Cela est également mis en évidence par la **Figure 73**.



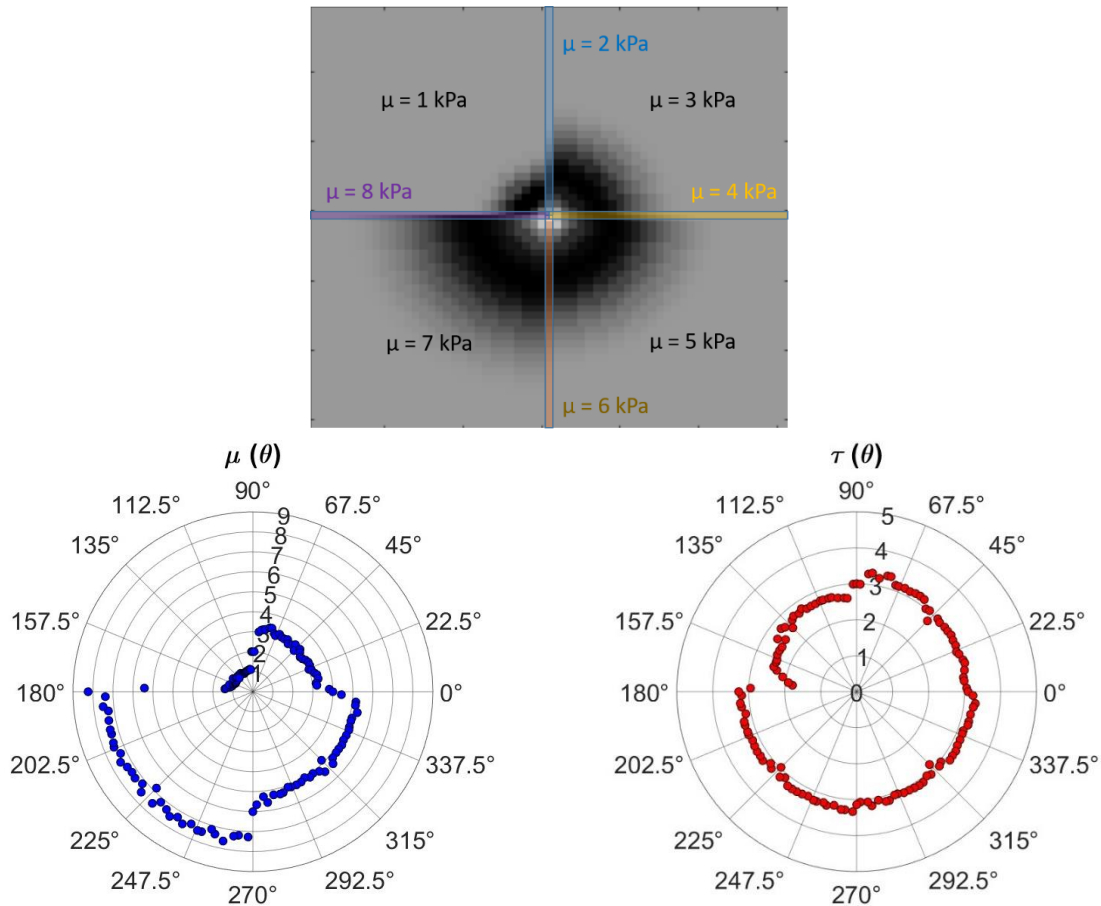


**Figure 73** - (Haut) Simulation numérique d'une tache ARFI 2D obtenue pour un milieu isotrope fictif tel que  $\mu = 5$  kPa et  $\tau = 3$  ms (pour  $t_{\text{offset}} = -4$  ms). Résultats de l'identification : (gauche) carte polaire  $\mu(\theta)$  en kPa et (droite) carte polaire  $\tau(\theta)$  en ms.

Cette simulation numérique a été reproduite pour plusieurs milieux *in silico*, en utilisant les gammes de valeurs  $1 \text{ kPa} \leq \mu \leq 10 \text{ kPa}$  et  $1 \text{ ms} \leq \tau \leq 10 \text{ ms}$ , respectivement pour l'élasticité et le temps viscoélastique caractérisant les tissus mous biologiques. Pour la configuration  $T_{\text{push}}/T_{\text{MSG}}$  retenue,  $t_{\text{offset}} = 0$  ms ressort comme un bon compromis (qualité de l'identification / étendue de la tache ARFI) pour cette gamme de milieu et est donc utilisé dans la simulation suivante.

## Simulation d'un milieu anisotrope

Pour vérifier la fiabilité du processus d'identification du module de cisaillement en fonction de la direction, un profil de phase MR-ARFI 2D correspondant à un milieu anisotrope fictif a été généré par simulation numérique (**Figure 74**). Les autres paramètres de la simulation ont été définis comme suit :  $1 \text{ kPa} \leq \mu \leq 8 \text{ kPa}$ ,  $\tau = 3 \text{ ms}$ ,  $G = 36 \text{ mT/m}$ ,  $T_{\text{MSG}} = 10 \text{ ms}$ ,  $T_{\text{push}} = 5 \text{ ms}$ ,  $t_{\text{offset}} = 0 \text{ ms}$ , résolution spatiale  $\Delta x = 1 \text{ mm}$ , image  $61 \times 61$  pixels.



**Figure 74** – (Haut) Simulation numérique d'une tache ARFI 2D obtenue pour un milieu anisotrope fictif avec  $\mu \in [1 \text{ kPa} : 8 \text{ kPa}]$  et  $\tau = 3 \text{ ms}$ . Résultats de l'identification de  $\mu$  (gauche) et  $\tau$  (droite) pour 128 orientations  $\theta \in [0^\circ, 360^\circ]$

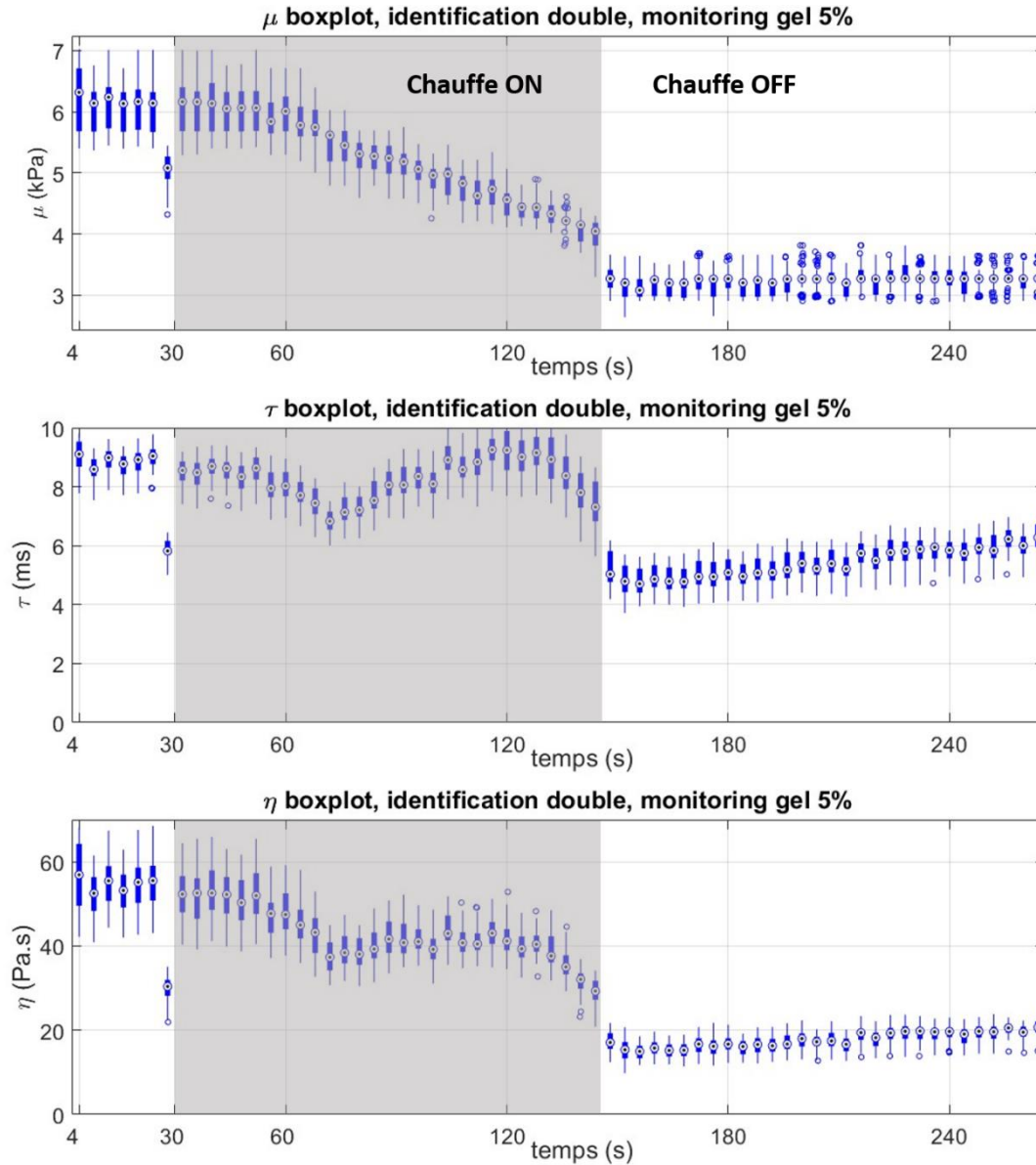
On parvient de façon satisfaisante à retrouver les valeurs attendues pour les paramètres  $\mu$  et  $\tau$ . Quelques erreurs peuvent être observées dans le secteur d'orientations  $\theta \in [157,5^\circ : 180^\circ]$  pour lequel les profils 1D extraits se retrouvent à cheval entre 2 parties du milieu où la transition en terme d'élasticité est assez brutale ( $\mu$  passant de 1 kPa à 8 kPa). Il est intéressant de remarquer que, bien que cette transition n'affecte que le paramètre  $\mu$  dans le milieu synthétique (la tache ARFI étant simulée avec une valeur de  $\tau$  homogène), elle se répercute sur les résultats de l'identification aussi bien de  $\mu$  que  $\tau$ . Ces expériences menées sur fantômes numériques non bruités illustrent la faisabilité de la méthode d'identification dans un milieu idéal.

## Application à des données expérimentales

Nous avons ici repris les données expérimentales utilisées pour le monitoring d'ablations thermiques présentées dans le Chapitre 4, et procédé à l'identification de  $\mu$  et de  $\tau$ .

- Monitoring dans la gélatine à 5%

La **Figure 75** représente l'évolution de  $\mu$ ,  $\tau$  et de  $\eta$  pendant et après la chauffe par HIFU dans le gel de gélatine. Le gel étant considéré a priori comme isotrope, nous avons moyenné les estimations issues des différentes directions et présenté le diagramme sous la forme de diagramme boîte à moustaches.



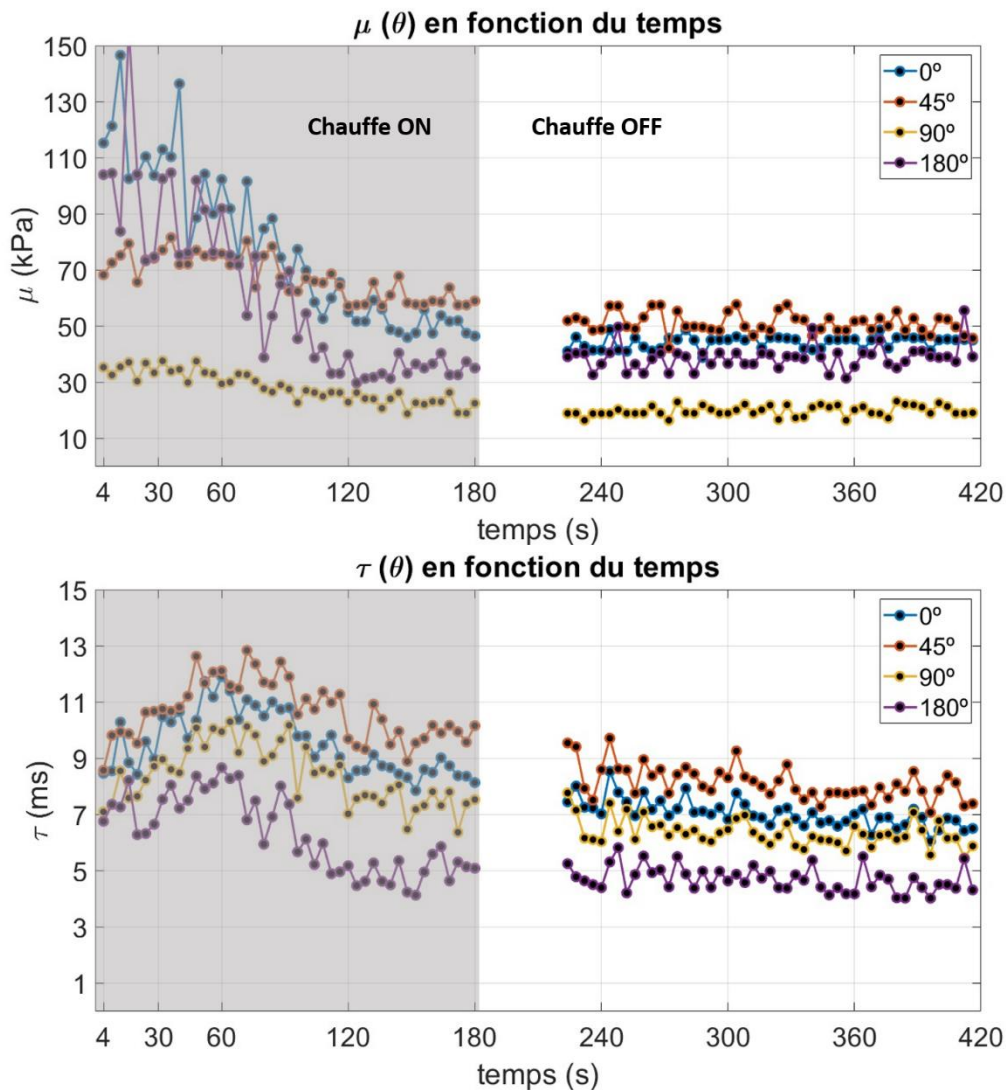
**Figure 75** – Évolution temporelle du module de cisaillement  $\mu$ , du temps de relaxation viscoélastique  $\tau$  et de la viscosité dynamique  $\eta$  calculée comme  $\eta = \mu \times \tau$  au cours de l'ablation HIFU réalisée dans un gel. Chaque boîte à moustaches (aspect compact) représente l'ensemble des profils 1D identifiés issus d'une tache ARFI 2D.

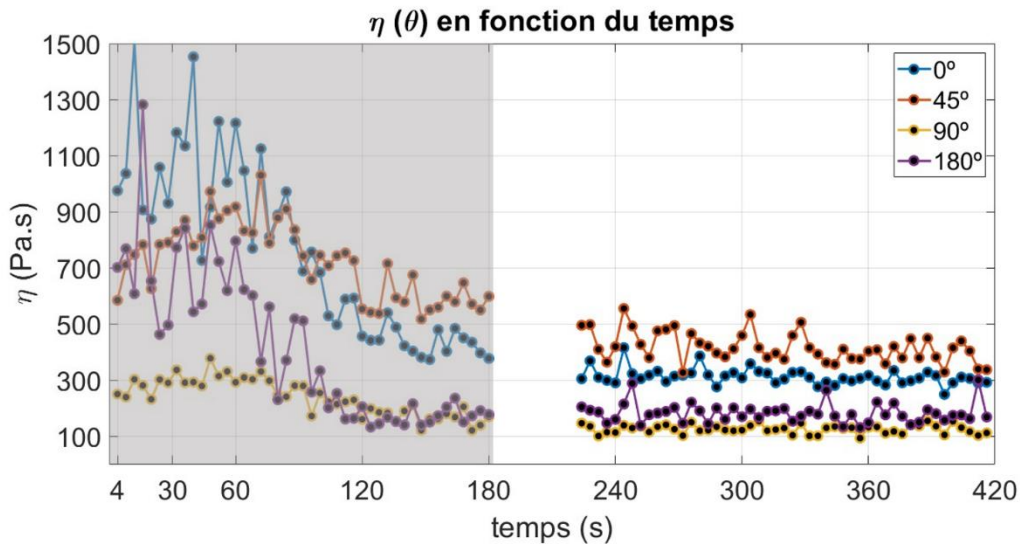
On observe bien un ramollissement du gel au cours de la chauffe HIFU puis une stabilisation du module de cisaillement. Les valeurs trouvées pour  $\mu$  sont très proches de celles rapportées dans le Chapitre 4 (**Figure 53**). Comme rapporté dans le Chapitre 4 où  $\tau$  avait été estimé avant et après ablation,  $\tau$  ne semble pas varier considérablement entre le début et la fin de la chauffe. Cependant, les valeurs trouvées pour  $\tau$  ici par l'identification double (autour de 9 ms) sont significativement

différentes de celles trouvées par la méthode de référence (5,2 ms). Cette différence sera discutée à la fin de cette section.

- Monitoring Ex vivo (veau)

Les valeurs de  $\mu$ ,  $\tau$  et  $\eta$  estimées durant l'hyperthermie sont rapportées dans la **Figure 76** pour différentes directions, le milieu étant fortement anisotrope. L'évolution de  $\mu$  est en accord avec les résultats présentés dans le Chapitre 4 issus de l'identification simple (**Figure 56**). Cependant, les valeurs trouvées pour  $\mu$  ne sont pas strictement identiques : cela n'est cependant pas surprenant car, contrairement à la gélatine,  $\tau$  varie significativement durant l'hyperthermie (**Figure 76**), cela affectant l'estimation de  $\mu$  lors d'une identification simple. La relaxation viscoélastique  $\tau$  diminue, ce qui est en accord avec les tendances observées dans le Chapitre 4. Par conséquent, la viscosité dynamique  $\eta = \mu \times \tau$  diminue.

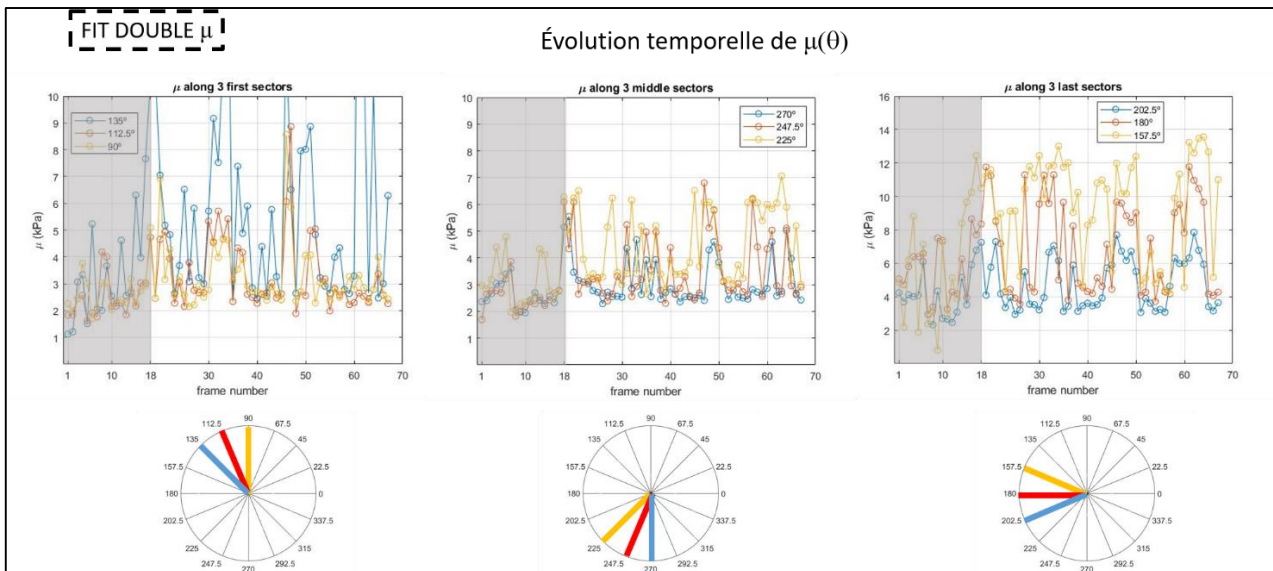




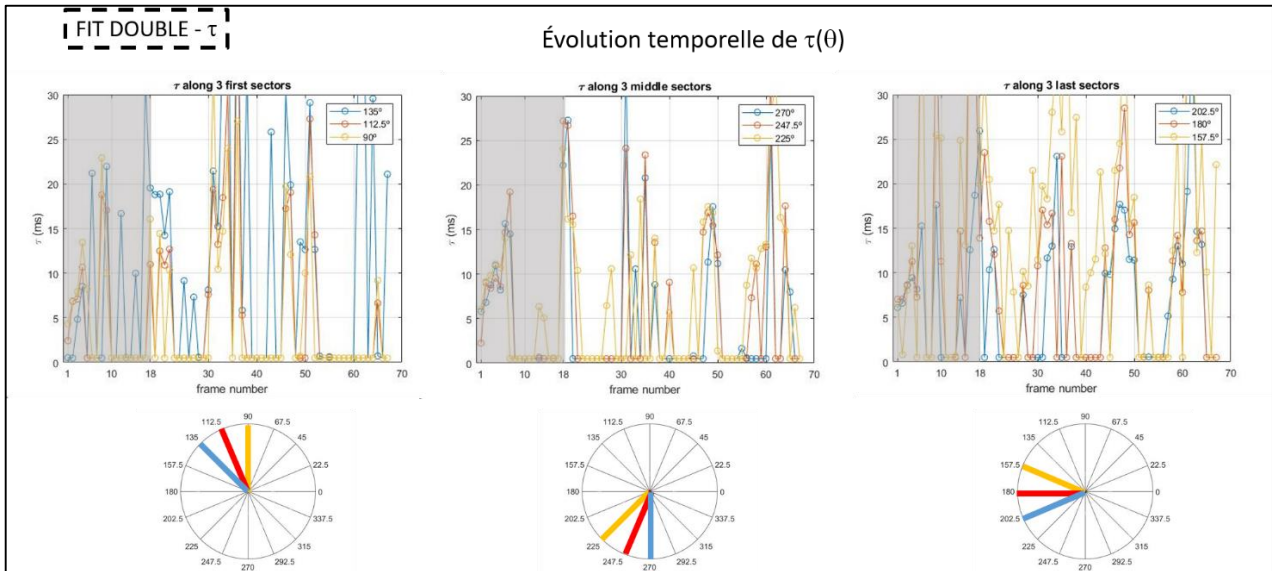
**Figure 76** – Évolution temporelle des variations du module de cisaillement  $\mu(\theta)$ , du temps de relaxation mécanique  $\tau(\theta)$  et de la viscosité dynamique  $\eta(\theta)$  telle que  $\eta = \mu \times \tau$  ( $\theta = 0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$  et  $180^\circ$ ) estimés au niveau du foyer pendant l'ablation HIFU du muscle de veau (zone grise) et après l'ablation. Certaines valeurs d'élasticité sont manquantes en raison du changement manuel de la séquence HIFU (ARFI + HIFU, puis ARFI seul).

- Monitoring In vivo

Les résultats de l'identification de  $\mu$  et  $\tau$  sont illustrés dans la **Figure 77**. Nous constatons immédiatement que l'identification de  $\tau$  est impossible, le rapport signal à bruit insuffisant étant la cause probable de ces résultats. Par ailleurs, bien que plus bruitée que celle rapportée dans le Chapitre 4, l'identification de  $\mu$  semble néanmoins suivre des tendances similaires.







**Figure 77** – Évolution temporelle des variations du module de cisaillement  $\mu(\theta)$  et du temps de relaxation mécanique  $\tau(\theta)$  pour différentes orientations  $\theta \in [90^\circ, 270^\circ]$  estimés au niveau du foyer pendant l'ablation HIFU in vivo (zone grise) et après l'ablation.

Ces résultats préliminaires d'identification 1D des deux paramètres  $\mu$  et  $\tau$  dans tous ces milieux sont plutôt encourageants. En premier lieu, nous avons montré qu'il était faisable d'identifier ces deux paramètres simultanément dans la gélatine et dans le tissu ex vivo. L'identification de  $\tau$  s'est avérée impossible dans le muscle in vivo à cause du rapport signal à bruit insuffisant.

Les tendances d'évolution de ces deux paramètres sont en accord avec celles rapportées dans le Chapitre 4. Cependant, d'un point de vue quantitatif, les valeurs retrouvées pour  $\tau$  sont significativement différentes de celles estimées en pré- et post-ablation par la méthode de référence (*Dadakova et al., 2018*). Cette différence est à ce stade difficile à expliquer. La méthode de référence elle-même s'appuie sur de nombreuses hypothèses et repose sur l'acquisition de valeurs de déplacement ARFI pour plusieurs valeurs de  $t_{\text{offset}}$ , alors que le  $\tau$  identifié lors de notre processus double repose sur le choix d'une valeur donnée de  $t_{\text{offset}}$  estimée a priori comme la plus fiable. Des expériences sur des gels proprement calibrés sont nécessaires afin de lever cette incertitude. Néanmoins, si l'exactitude de l'estimation de  $\tau$  semble pour le moment relativement incertaine, la valeur de la viscosité en tant que biomarqueur de l'intégrité structurale des tissus semble avérée, et c'est là un résultat intéressant en soi.

Enfin, nous avons remarqué des différences entre un processus d'identification 2D (1.1) et 1D ligne par ligne en termes de valeurs de  $\tau$ . Ces différences sont liées au problème d'optimisation lui-même qui est différent dans les deux cas. Notre modèle a été intrinsèquement et physiquement développé en 1D (puis étendu sur les directions de l'espace pour former une image 2D), l'identification 1D nous semble être donc plus fiable. De manière générale, le problème de l'optimisation est probablement important, a fortiori lors de l'identification double des paramètres  $\mu$  et  $\tau$ , et doit faire lui-même l'objet d'une étude plus approfondie.

## 2. Hypothèses sur le champ de déplacement

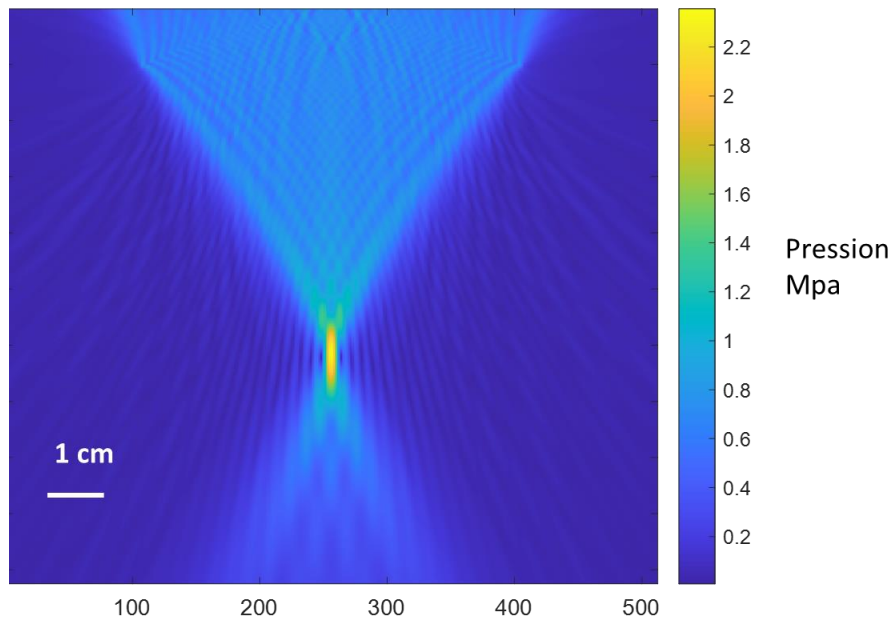
Le modèle théorique utilisé dans notre méthode pour l'identification du profil ARFI repose sur un ensemble d'hypothèses dont nous discutons ici les limites. En premier lieu, le push est supposé idéalement ponctuel, i.e., le déplacement initial provient uniquement du pixel central et se propage dans les pixels environnants par propagation d'onde de cisaillement. Cette hypothèse ne semble a priori pas aberrante au vu du transducteur utilisé : avec un ratio focale/ouverture relativement bas, la largeur de la tache focale est de l'ordre de 2 mm. Il serait cependant approprié de raffiner le modèle en prenant en compte le champ réel de pression généré par le transducteur afin d'obtenir une distribution spatiale plus réaliste du déplacement dû à la force de radiation acoustique. Deuxièmement, la propagation de l'onde est idéalisée : le profil temporel de déplacement régi par une exponentielle de premier ordre est « simplement » propagé spatialement, en prenant en compte l'atténuation (Équation 24). Là encore, le déplacement réel est bien plus complexe, car il résulte d'un ensemble de composantes dues non seulement à l'onde de cisaillement, mais aussi à l'onde de compression et aux couplages entre ces différentes ondes. Le modèle bénéficierait d'être raffiné en prenant en compte un modèle de propagation plus réaliste. En dernier lieu, notre modèle ne prend pas en compte la dispersion de l'onde (uniquement son atténuation), or, un milieu dispersif a pour conséquence la dépendance de la vitesse de phase en fonction du contenu fréquentiel du déplacement (*Deffieux, 2008*), et donc une propagation bien plus complexe que celle modélisée ici.

Suite à ces commentaires, il apparaît intéressant d'aller vers l'utilisation du formalisme analytique de Green pour modéliser la génération et la propagation de l'onde de cisaillement transitoire à partir d'une source bien définie dans un solide viscoélastique (*Bercoff et al., 2004*).

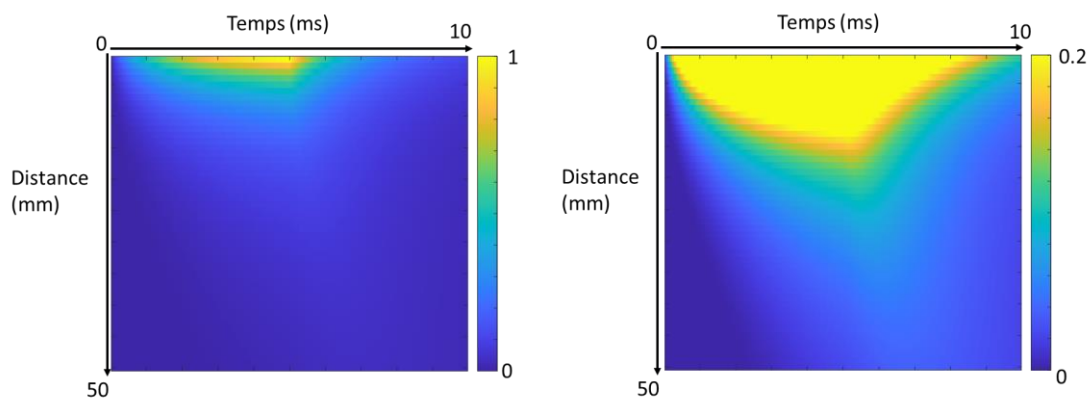
Une première étude préliminaire illustrée ci-dessous a pour objectif d'apporter de premiers éléments de réponse à ce raffinement ainsi que de mettre en évidence certaines limites liées à ce processus.

En premier lieu, nous avons cherché à raffiner le champ de déplacement généré par notre transducteur HIFU. Sa géométrie et ses propriétés ont été simulées par l'outil de simulation *k-wave*, ayant permis de simuler la distribution du champ de pression (**Figure 78**) et donc de la force de radiation acoustique de manière plus réaliste. Ce champ de déplacement a ensuite été implémenté comme entrée pour une simulation s'appuyant sur le formalisme de Green, cette dernière étape ayant été réalisée par Simon Chatelin, expert en la matière. Le push spatial a été convolué par une fenêtre temporelle de 5 ms correspondant à la durée du push ARFI utilisé dans notre étude.



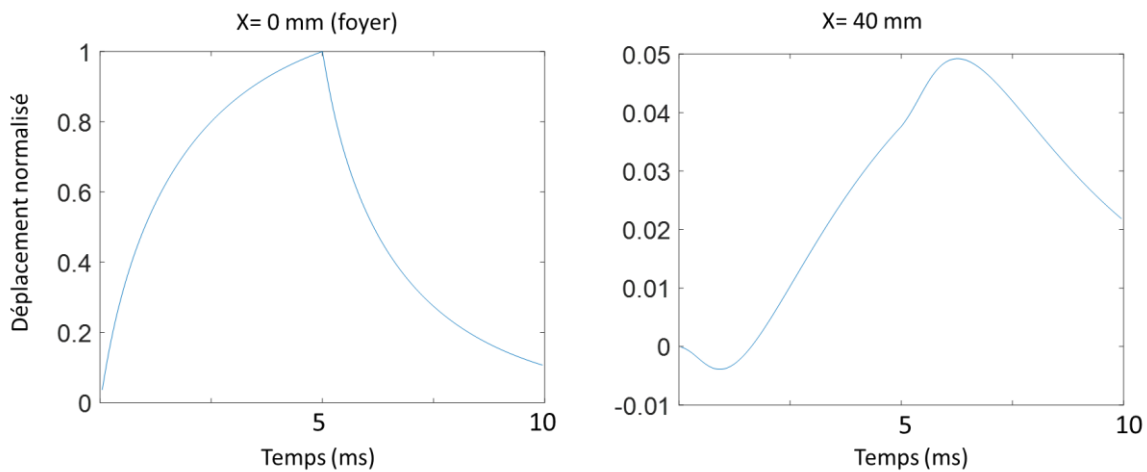


**Figure 78** – Profil spatial de pression obtenu en simulation (k-wave) pour le transducteur HIFU utilisé pour cette étude.



**Figure 79** – Profil spatio-temporel 1D du déplacement simulé (normalisé) utilisant le formalisme de Green. Représentation du déplacement en fonction du temps et de la distance au foyer, pour un push ARFI de 5 ms. Les deux images représentent la même grandeur pour deux échelles d’affichage différentes.

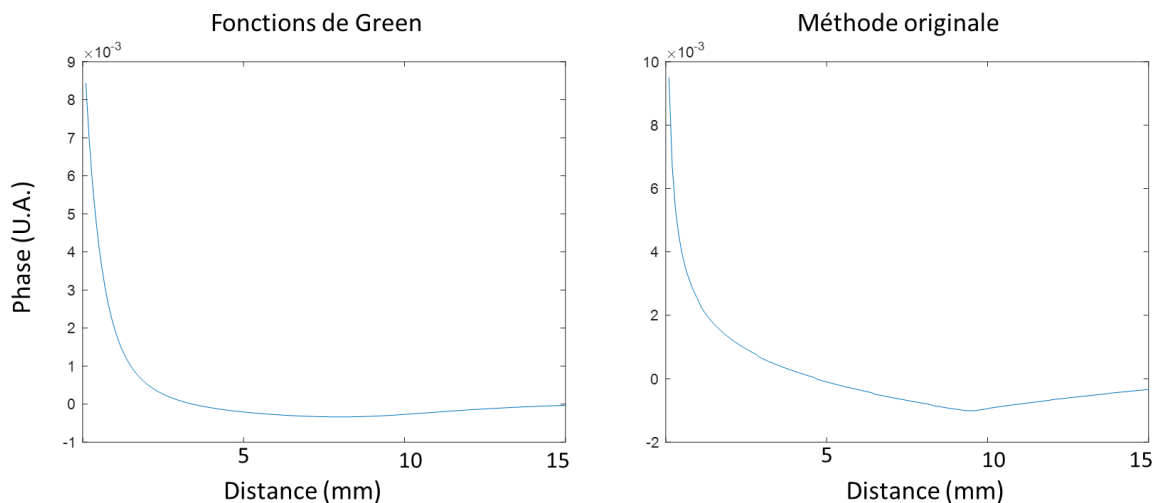
La **Figure 79** illustre le profil spatio-temporel du déplacement obtenu par une simulation 1D, avec les paramètres  $\mu = 10$  kPa pour le module de cisaillement et  $\eta = 10$  Pa.s pour la viscosité. Le profil temporel est donné pour deux points ( $X = 0$  mm et  $X = 40$  mm) en **Figure 80**.



**Figure 80** – Déplacement en fonction du temps obtenu au niveau du foyer et à une distance de 40 mm du foyer.

Ces profils de déplacements permettent d’une part de confirmer que le déplacement en fonction du temps suit bien une exponentielle du 1<sup>er</sup> ordre au niveau du foyer, et que la modélisation adoptée dans l’ensemble de ce travail semble donc acceptable. Par contre, lorsque l’on s’éloigne du foyer, le profil ne ressemble plus vraiment à cette exponentielle qui se serait juste décalée dans le temps (retard d’arrivée de l’onde). Cela illustre bien les limites du modèle de propagation que nous avons adopté.

En dernier lieu, nous avons tracé la phase IRM analytique que l’on obtiendrait avec le modèle de déplacement original d’une part, et avec le profil de déplacement obtenu par les simulations de Green d’autre part (**Figure 81**), cette phase étant calculée par convolution avec un gradient d’encodage bipolaire rectangulaire de durée  $T_{MSG} = 10$  ms (Équation 14). Ces profils correspondent donc aux profils MR-ARFI 1D représentés en fonction de la distance au foyer.



**Figure 81** – Phase IRM calculée pour un profil de déplacement obtenu par simulations par fonctions de Green (gauche) et par la méthode originale (droite).

Les profils MR-ARFI obtenus sont qualitativement différents, bien que l’ordre de grandeur soit assez similaire. Cela montre qu’il pourrait être intéressant d’utiliser le formalisme de Green comme moyen de calcul du profil MR-ARFI théorique, et d’évaluer ce que cela changerait au niveau des identifications des paramètres viscoélastiques. Ceci constitue une perspective importante à ce projet, cependant, à ce stade, nous sommes en pratique dans l’incapacité d’effectuer une telle identification.

En effet, le calcul du profil des déplacements avec la méthode de Green dure actuellement plusieurs secondes à dizaines de secondes, contrairement à la méthode originale où le calcul ne dure que quelques millisecondes, sur un ordinateur de bureau. Le processus d'optimisation faisant appel à plusieurs milliers d'itérations, cela amène donc à des temps de calculs actuellement prohibitifs avec les simulations par fonctions de Green.

## Bibliographie

- Bercoff, J., Tanter, M., Muller, M., Fink, M., 2004. The role of viscosity in the impulse diffraction field of elastic waves induced by the acoustic radiation force. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 51, 1523–1536. <https://doi.org/10.1109/tuffc.2004.1367494>
- Choquet, K., Vappou, J., Ishak, O., Gangi, A., Breton, É., 2022. Magnetic Resonance Acoustic Radiation Force Imaging (MR-ARFI) for the monitoring of MR-guided HIFU therapy, in: *Joint Annual Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)-ESMRMB and ISMRT 31st Annual Meeting*. Presented at the ISMRM-ESMRMB, London, United Kingdom, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03799539>.
- Dadakova, T., Krafft, A.J., Özen, A.C., Bock, M., 2018. Optimization of acoustic radiation force imaging: Influence of timing parameters on sensitivity. *Magn Reson Med* 79, 981–986. <https://doi.org/10.1002/mrm.26734>
- Deffieux, T., 2008. *Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : applications à la caractérisation tissulaire in vivo (Thèse de doctorat)*. Paris 7.
- D'Errico, J., 2012. Matlab function `fminsearchbnd`, URL [https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8277-fminsearchbnd-fminsearchcon?s\\_tid=ta\\_fx\\_results](https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8277-fminsearchbnd-fminsearchcon?s_tid=ta_fx_results).

# Conclusion générale

Dans cette thèse, une méthode de suivi non invasif des ablations thermiques HIFU par élastographie MR-ARFI a été proposée. Cette méthode s'appuie sur une approche d'estimation locale et quantitative des propriétés mécaniques des tissus avec une résolution temporelle suffisamment élevée pour permettre un suivi en temps réel de l'ablation.

Bon nombre de tissus biologiques étant anisotropes et présentant un comportement viscoélastique, l'apport principal de ce travail de thèse a été de prendre en compte ces deux aspects afin d'élaborer un modèle d'estimation des propriétés mécaniques plus exact. Cela s'est traduit par la mise en place d'une étape de détermination en pré-ablation du temps de relaxation viscoélastique du tissu. À partir de cette donnée était ensuite effectuée la reconstruction des cartes polaires d'élasticité acquises pendant l'ablation.

Au même titre que l'élasticité et de façon complémentaire, la viscosité est le reflet de modifications intrinsèques de la structure tissulaire. Elle constitue ainsi un biomarqueur prometteur des dommages thermiques qu'il s'avère intéressant de chercher à estimer au cours de la procédure. Nous avons donc aussi exploré la piste d'une estimation simultanée de l'élasticité et de la viscosité, en fonction de l'orientation. Cette approche est qualitativement en accord avec l'approche originale, avec des tendances d'évolution de ces paramètres très similaires, mais significativement différente sur le plan quantitatif, surtout en ce qui concerne la viscosité.

Outre le fait que cette identification double relève d'un problème d'optimisation devant être approfondi, d'autres limites importantes sont associées à notre méthode, notamment la non prise en compte de la dispersion de l'onde de cisaillement. À plus long terme, la prise en compte de l'hétérogénéité des tissus biologiques et de leur environnement physiologique complexe constituent également des pistes d'améliorations, essentielles pour ouvrir progressivement la voie vers un suivi par IRM précis des lésions induites par thérapie HIFU in vivo.

# Communications scientifiques

## Communications orales

- **K. Choquet**, J. Vappou, A. Gangi et É. Breton, « IRM de la force de radiation ultrasonore (ARFI) pour la caractérisation de la viscoélasticité des tissus », in 8èmes Journées Scientifiques de la Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), En ligne, France, avr. 2021. Disponible sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03247251>
- **K. Choquet**, J. Vappou, A. Gangi et É. Breton, « Évaluation quantitative des propriétés mécaniques des tissus par IRM de la force de radiation ultrasonore (MR-ARFI) », in 5ème congrès de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine (SFRMBM), Lyon, France, sept. 2021. Disponible sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03797778>
- **K. Choquet**, J. Vappou, O. Ishak, A. Gangi et É. Breton, « Magnetic Resonance Acoustic Radiation Force Imaging (MR-ARFI) for the monitoring of MR-guided HIFU therapy », in Joint Annual Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)-ESMRMB and ISMRT 31st Annual Meeting, Londres, Royaume-Uni, mai 2022. Disponible sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03799539>
- **K. Choquet**, J. Vappou, O. Ishak, P. Cabras, A. Gangi et É. Breton, « Magnetic Resonance Acoustic Radiation Force Imaging (MR-ARFI) for the Estimation of Local Viscoelasticity & Anisotropy », in ISMRM MRE workshop, Charité - Universitätsmedizin, Berlin, Allemagne, août 2022. Disponible sur : <https://www.ismrm.org/workshops/2022/MRE/posters.htm>

## Publications scientifiques

- **K. Choquet**, J. Vappou, P. Cabras, O. Ishak, A. Gangi & É. Breton, « Magnetic Resonance Acoustic Radiation Force Imaging (MR-ARFI) for the monitoring of High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) ablation in anisotropic tissue », Magn Reson Mater Phy, Feb. 2023, <https://doi.org/10.1007/s10334-023-01062-6>
- O. Ishak, É. Breton, **K. Choquet**, A. Josset, P. Cabras & J. Vappou, « Monitoring MR-guided high intensity focused ultrasound therapy using transient supersonic shear wave MR-elastography », Phys Med Biol, vol. 68, no 3, Jan. 2023, <https://doi.org/10.1088/1361-6560/acac5e>

## Suivi par IRM de l'évolution des propriétés mécaniques des tissus lors des ablations par ultrasons focalisés

### Résumé

Les ablations thermiques par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU en anglais, pour High Intensity Focused Ultrasound) représentent des techniques thérapeutiques innovantes et prometteuses du fait de leur capacité unique à délivrer un traitement localisé de manière non invasive et non ionisante. Afin d'évaluer l'efficacité du traitement en temps réel tout en garantissant la sécurité de la procédure, la thérapie HIFU nécessite un monitoring précis de la destruction tissulaire. L'une des méthodes les plus précises pour assurer ce suivi est la thermométrie IRM, permettant d'obtenir une cartographie en temps réel de la variation de température des tissus. Les ablations thermiques étant également associées aux variations des propriétés mécaniques des tissus, celles-ci peuvent à ce titre être considérées comme de tels biomarqueurs, témoignant des dommages thermiques permanents subis au cours de la procédure. Lors de ce travail de thèse, nous avons développé une méthode s'appuyant sur la force de radiation ultrasonore et l'encodage par IRM de l'onde de cisaillement se propageant à partir du foyer ultrasonore. Cette approche permet l'estimation de l'élasticité moyenne le long de rayons dans la tache ARFI, en prenant en compte la viscosité estimée au point focal, sans compromettre l'obtention des cartes de température pendant le traitement HIFU. Cette méthode a été caractérisée sur des fantômes calibrés et a été par la suite utilisée pour le suivi d'ablations in vitro et in vivo.

Mots clés : ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), ablations thermiques, imagerie par résonance magnétique (IRM) interventionnelle, monitoring, élastographie, IRM de la force de radiation ultrasonore (MR-ARFI)

### Résumé en anglais

High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) thermal ablation is an innovative and promising therapy relying on the unique ability of HIFU to deliver localized treatment in a non-invasive and non-ionizing manner. In order to be safe and effective, HIFU therapy requires precise monitoring of the tissue destruction. One of the most accurate monitoring methods is Magnetic Resonance (MR) thermometry, which provides real-time mapping of tissue temperature variation. Thermal ablations are also associated with variations in the mechanical properties of the tissues, and can therefore be considered as biomarkers of permanent thermal damage. In this thesis work, we developed a method based on the acoustic radiation force and the encoding of the shear wave propagating from the ultrasound focus in the MR phase images. This approach provides the estimation of the mean elasticity along radii of the focal spot, taking into account the viscosity estimated at the focus, without compromising the monitoring with temperature maps during the HIFU treatment. This method was characterized on calibrated phantoms and was subsequently used to monitor HIFU ablations in vitro and in vivo.

Keywords: High Intensity Focused Ultrasound (HIFU), thermal ablations, interventional Magnetic Resonance Imaging, monitoring, elastography, Magnetic Resonance-Acoustic Radiation Force Impulse (MR-ARFI)