



HAL
open science

Méthodes de quantification des déplacements en Imagerie par Résonance Magnétique et leurs applications pour la caractérisation mécanique des tissus mous et le guidage de la thérapie par ultrasons focalisés

Benoît Larrat

► **To cite this version:**

Benoît Larrat. Méthodes de quantification des déplacements en Imagerie par Résonance Magnétique et leurs applications pour la caractérisation mécanique des tissus mous et le guidage de la thérapie par ultrasons focalisés. Physique Médicale [physics.med-ph]. Paris 7, 2010. Français. NNT: . pastel-00560381

HAL Id: pastel-00560381

<https://pastel.hal.science/pastel-00560381>

Submitted on 28 Jan 2011

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.

UNIVERSITE PARIS VII - DENIS DIDEROT

UFR de Physique

Ecole Doctorale 518:

Matière Condensée et Interfaces

Spécialité :

Acoustique Physique

Thèse de doctorat présentée par

Benoît Larrat

Pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université Paris VII

**Méthodes de quantification des déplacements en Imagerie
par Résonance Magnétique et leurs applications pour la
caractérisation mécanique des tissus mous et le guidage de
la thérapie par ultrasons focalisés.**

sous la direction de Mickael Tanter

soutenue le XX janvier 2010

Devant le jury composé de :

Jean-Yves Chapelon

Rapporteur

Mathias Fink

Invité

Patrice Flaud

Nicolas Grenier

Chrit Moonen

Rapporteur

Mathieu Pernot

Rémi Souchon

Mickael Tanter

A ma tante et marraine Agnès.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	5
INTRODUCTION GENERALE	9
CHAPITRE 1. CONTEXTE ET METHODES.....	13
1.1. IMAGERIE MEDICALE ET SOCIETE	15
1.1.1. <i>Progrès technologiques et espérance de vie.....</i>	15
1.1.2. <i>Voir pour croire, voir pour comprendre.....</i>	16
1.1.3. <i>Un rôle de plus en plus central pour l'imagerie.....</i>	17
1.2. GENERALITES UTILES SUR L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE	18
1.2.1. <i>Un peu d'histoire.....</i>	18
1.2.2. <i>Quelques rappels d'IRM.....</i>	18
1.3. LES SEQUENCES IRM METTANT A PROFIT LA PHASE DU SIGNAL DE RESONANCE MAGNETIQUE.....	21
1.3.1. <i>Séquences IRM d'imagerie des déplacements.....</i>	21
1.3.2. <i>Séquence IRM d'imagerie de la température</i>	29
1.4. TECHNIQUES ELASTOGRAPHIQUES.....	31
1.4.1. <i>Principes généraux en élastographie.....</i>	31
1.4.2. <i>Le « Supersonic Shear Imaging » ou l'approche large bande transitoire.....</i>	36
1.4.3. <i>L'élastographie par IRM ou l'approche monofréquence tridimensionnelle.....</i>	38
1.5. PROBLEMES INVERSES – SOLUTIONS PERVERSES	40
1.5.1. <i>Généralités sur les problèmes inverses.....</i>	40
1.5.2. <i>Inversion par temps de vol versus inversion complète.....</i>	41
1.5.3. <i>Un exemple simple en simulation.....</i>	45
1.5.4. <i>Du risque de sur-interpréter des artefacts.....</i>	48
BIBLIOGRAPHIE.....	49
CHAPITRE 2. APPLICATIONS DE L'ELASTOGRAPHIE PAR IRM POUR LE DIAGNOSTIQUE DES PATHOLOGIES FIBROSANTES DU FOIE ET DES PATHOLOGIES DEMYELINISANTES DU CERVEAU.....	53
2.1. CONTEXTE DE L'ETUDE DES PATHOLOGIES DU FOIE.....	55
2.1.1. <i>Le foie sain et les pathologies du foie.....</i>	55
2.1.2. <i>Présentation de l'étude et choix des modèles animaux.....</i>	56
2.1.3. <i>Protocole d'imagerie IRM.....</i>	57
2.2. RESULTATS SUR PLUSIEURS MODELES DE FIBROSE NON ALCOOLIQUE CHEZ LE RAT.....	58
2.2.1. <i>Résultats d'élastographie par IRM.....</i>	58
2.2.2. <i>Principaux résultats histologiques.....</i>	60
2.2.3. <i>Analyse des résultats.....</i>	61
2.3. LIMITES DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES	62
2.3.1. <i>Limites de l'étude.....</i>	62
2.3.2. <i>Perspectives de l'élastographie par IRM du foie.....</i>	63
2.4. MESURER L'ELASTICITE DU CERVEAU, POUR QUOI FAIRE ?.....	65
2.4.1. <i>Mieux connaître la réponse mécanique du cerveau.....</i>	65
2.4.2. <i>Procurer un nouveau contraste pour l'imagerie des maladies neurodégénératives.....</i>	68
2.5. VERS UN ATLAS VISCOELASTIQUE DU CERVEAU DU RONGEUR	68
2.5.1. <i>Présentation de l'étude.....</i>	68

2.5.2.	<i>Résultats</i>	71
2.5.3.	<i>Discussion et limites</i>	75
2.6.	RESULTATS PRELIMINAIRES SUR UN MODELE DE SOURIS ALZHEIMER	75
2.6.1.	<i>Introduction sur la maladie d'Alzheimer</i>	75
2.6.2.	<i>Etat de l'art de l'imagerie IRM de la maladie d'Alzheimer</i>	76
2.6.3.	<i>Présentation de l'étude</i>	77
2.6.4.	<i>Modèle isotrope – Modèle anisotrope</i>	78
2.6.5.	<i>Résultat obtenus sur les souris doublement transgéniques</i>	79
2.6.6.	<i>Discussion et limites</i>	84
2.7.	ETUDE DU MODULE DE CISAILLEMENT DU CORPS CALLEUX EN COURS DE DEMYELINISATION DANS UN MODELE DE SCLEROSE EN PLAQUE CHEZ LA SOURIS	85
2.7.1.	<i>Introduction sur la sclérose en plaque</i>	85
2.7.2.	<i>Présentation de l'étude et du modèle animal</i>	85
2.7.3.	<i>Résultats</i>	87
2.7.4.	<i>Limites de l'étude</i>	89
2.8.	PERSPECTIVES POUR LES MESURES D'ELASTOGRAPHIE PAR IRM DANS LE CERVEAU.....	90
BIBLIOGRAPHIE		93
CHAPITRE 3. APPLICATIONS DE L'ELASTOGRAPHIE POUR LA CARACTERISATION RHEOLOGIQUE DES TISSUS MOUS		
		99
3.1.	LE CORPS HUMAIN : UN COMPOSITE SOLIDE-LIQUIDE	101
3.1.1.	<i>Modèle simple biphasique</i>	101
3.1.2.	<i>Propriétés des briques de base microscopiques</i>	102
3.2.	PERCOLATION MECANIQUE ET UNIVERSALITE AU VOISINAGE DU SEUIL DE PERCOLATION	103
3.2.1.	<i>Rappels sur la percolation</i>	103
3.2.2.	<i>Modèle expérimental</i>	105
3.2.3.	<i>Résultats expérimentaux</i>	107
3.3.	STRUCTURES MULTI-ECHELLES ET APPROCHES D'IMAGERIE MULTI-FREQUENCES.....	110
3.3.1.	<i>Réseaux multi-échelles dans les organes</i>	110
3.3.2.	<i>Pertinence d'une approche multi-fréquence pour l'étude de la structure</i>	114
3.3.3.	<i>Un exemple illustratif simple</i>	114
3.4.	PRINCIPE DE CAUSALITE ET MODELES RHEOLOGIQUES.....	116
3.4.1.	<i>Conséquences mathématiques de la causalité pour l'équation d'onde</i>	116
3.4.2.	<i>Implications pour un modèle en loi de puissance</i>	119
3.4.3.	<i>Note sur la validité de la transformation de Hilbert "locale"</i>	121
3.4.4.	<i>Modèles rhéologiques à analogues mécaniques</i>	122
3.5.	RÉSULTATS MRE <i>IN VIVO</i> ET <i>IN VITRO</i>	124
3.5.1.	<i>Données chez le rat dans le cerveau</i>	124
3.5.2.	<i>Données dans le sein sur des volontaires</i>	124
3.5.3.	<i>Questions soulevées par ces données in vivo</i>	126
3.5.4.	<i>Recherche d'un modèle expérimental pour répondre à ces questions</i>	127
3.5.5.	<i>Résultats in vitro</i>	129
3.6.	DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....	132
3.6.1.	<i>Discussion et limites</i>	132
3.6.2.	<i>Perspectives</i>	133
BIBLIOGRAPHIE		137
CHAPITRE 4. FOCALISATION ADAPTATIVE DES ULTRASONS PAR MESURES IRM DE LA FORCE DE RADIATION ACOUSTIQUE		
		141

4.1.	INTRODUCTION	143
4.1.1.	<i>Quelques généralités sur les ultrasons focalisés</i>	143
4.1.2.	<i>Une brève histoire des ultrasons thérapeutiques dans le cerveau</i>	144
4.1.3.	<i>La correction d'aberrations en thérapie ultrasonore : état de l'art</i>	145
4.1.4.	<i>Une méthode non invasive de focalisation adaptative basée sur la maximisation d'énergie</i> 148	
4.2.	THEORIE	150
4.3.	DESCRIPTIF EXPÉRIMENTAL	154
4.3.1.	<i>Emissions ultrasonores</i>	154
4.3.2.	<i>Imagerie de la force de radiation par IRM</i>	155
4.3.3.	<i>Simulations complète de l'expérience</i>	158
4.4.	PREUVE DE CONCEPT SUR 64 VOIES A 7T.....	158
4.4.1.	<i>Etude de l'influence de la fréquence des MSG</i>	158
4.4.2.	<i>Résultats expérimentaux avec aberrateur programmé</i>	161
4.4.3.	<i>Résultats expérimentaux avec aberrateur physique</i>	163
4.4.4.	<i>Etude de l'influence du nombre de voies utilisées pour l'acquisition des données - analyse spectrale de l'aberrateur et optimisation de l'acquisition</i>	166
4.4.5.	<i>Dégradation de l'échantillonnage spatial avant ou après l'application de la technique de focalisation adaptative : Influence sur la focalisation finale</i>	168
4.5.	PERSPECTIVES DE TRANSFERT SUR LE SYSTEME CLINIQUE 1.5T AVEC 512 VOIES.....	170
4.5.1.	<i>Imagerie du push à 1.5T</i>	170
4.5.2.	<i>Sensibilité aux déplacements</i>	172
4.5.3.	<i>Durée d'acquisition</i>	172
4.5.4.	<i>Spectres de Walsh 2D</i>	173
4.5.5.	<i>Longueur de corrélation de l'aberrateur et pas inter-éléments</i>	173
4.6.	DISCUSSION ET CONCLUSION.....	175
	BIBLIOGRAPHIE	177
	CHAPITRE 5. GUIDAGE PAR IRM DE LA THERAPIE DU CERVEAU PAR ULTRASONNS FOCALISES	181
5.1.	INTRODUCTION	183
5.1.1.	<i>Contexte médical de l'HIFU transcranien</i>	183
5.1.2.	<i>Quels sont les besoins et l'état de l'art pour le guidage ?</i>	185
5.2.	APPORTS COMPLEMENTAIRES DE L'IMAGERIE IRM AVANT, PENDANT ET APRES HIFU.....	188
5.2.1.	<i>Système combiné IRM-US</i>	188
5.2.2.	<i>Localisation du point focal et quantification de la pression acoustique avant HIFU</i>	190
5.2.3.	<i>Simulations et mesures de l'élévation de température pendant HIFU</i>	192
5.2.4.	<i>Mesure de l'élasticité des tissus avant et après HIFU</i>	194
5.2.5.	<i>Protocole complet d'imagerie</i>	195
5.3.	RESULTATS	195
5.3.1.	<i>Simulations de la réponse viscoélastique des tissus</i>	195
5.3.2.	<i>Démonstration de principe in vitro</i>	198
5.3.3.	<i>Démonstration de principe in vivo chez le rat sain</i>	200
5.4.	DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LE RAT AVEC TUMEURS IMPLANTEES.....	204
5.4.1.	<i>Méthodes de Greffe et types cellulaires</i>	204
5.4.2.	<i>Premiers résultats</i>	207
5.5.	AMELIORATIONS TECHNOLOGIQUES ENVISAGEES.....	209
5.5.1.	<i>Conception d'un nouveau cadre de stéréotaxie à 3 points</i>	209
5.5.2.	<i>Limitation de l'échauffement du crane et optimisation du design du transducteur</i>	210
5.6.	DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....	214

5.6.1. <i>Imagerie de la force de radiation</i>	215
5.6.2. <i>Imagerie de la température</i>	217
5.6.3. <i>Imagerie d'élasticité</i>	217
5.6.4. <i>Conclusion et perspectives</i>	218
BIBLIOGRAPHIE	221
CONCLUSION GENERALE	225
ANNEXE 1: RELATIONS DE KRAMERS-KRONIG APPLIQUEES AU MODULE DE CISAILLEMENT POUR UN MODELE EN LOI DE PUISSANCE	227
ANNEXE 2 : PROTOCOLE UTILISE POUR LA FABRICATION DES GELS DE POLYACRYLAMIDE	231
COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	233

INTRODUCTION GENERALE

*Ta Panta Rei**

Héraclite d'Ephèse

* « Tout coule »

L'eau est le composant essentiel à toute forme de vie. Il constitue entre 50 et 85% de notre corps selon les organes et les âges. C'est une molécule unique par ses propriétés physicochimique et thermodynamique. Elle est aussi intéressante d'un point de vue magnétique. En effet, les protons de la molécule ont un spin nucléaire non nul orientable dans un champ magnétique. Il en résulte une aimantation macroscopique mesurable par les techniques de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Du fait de l'abondance des protons dans le corps humain, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) a pu être développée depuis 1973. Des techniques puissantes de codage spatial et de traitement du signal ont ainsi été mises en œuvre afin d'observer les organes et leurs pathologies depuis l'extérieur.

Le premier chapitre de cette thèse rappelle les principes fondamentaux de cette technologie et introduit les techniques nouvelles permettant de quantifier les déplacements et la température des tissus par IRM, outils mis en œuvre dans le cadre de cette thèse. Récemment introduites, les techniques ultrasonores et IRM pour la mesure d'élasticité des organes (élastographie) sont aussi présentées dans ce premier chapitre.

D'un point de vue mécanique, l'eau est un liquide non visqueux à température et pression usuelles ce qui fait d'elle un matériau de module de cisaillement nul. L'eau ne peut être cisailée : une contrainte finie engendre un déplacement infini. On dit qu'elle flue. Dans notre corps, l'eau est intimement mélangée à différentes molécules, macromolécules et assemblages supramoléculaires complexes et enchevêtrés. Citons par exemple, à l'échelle nucléaire les brins d'ADN enroulés sur les protéines histones, à l'échelle cellulaires les filaments d'actines, les microtubules ou encore les organites divers et variés (mitochondries, appareil de Golgi, liposomes,...). Aux échelles supérieures, on retrouve les membranes phospholipidiques, la fibrose interstitielle, les parois des capillaires puis le réseau vasculaire et le squelette cartilagineux et osseux. Pris isolément, chacune de ces structures a été étudiée d'un point de vue mécanique et les données montrent qu'elles sont très dures (gamme du MPa). Sur 8 ordres de grandeurs de tailles caractéristiques (10^{-9} à 10^{-1} m), l'eau baigne ces structures, créant ainsi un matériau composite aux propriétés mécaniques multi-échelles complexes, intermédiaires entre solide et liquide. Les modules de cisaillement usuellement trouvés dans les tissus mous sont de l'ordre de quelques kPa. Dans le second chapitre de cette thèse, deux applications illustrent sur le petit animal l'importance des mesures de propriétés mécaniques pour la détection et le suivi de pathologies. Il s'agit d'une part de la stéatose et de la fibrose du foie chez le rat et d'autre part des atteintes démyélinisantes de la substance blanche dans le cerveau de la souris (Alzheimer, sclérose en plaque).

L'étude du comportement des matériaux viscoélastiques lorsqu'ils sont sollicités par une contrainte dynamique relève du champ de la rhéologie (du grec *reo*, couler et *logos*, étude). Cette étude appliquée aux tissus mous peut servir à mieux comprendre l'origine biologique de leurs réponses mécaniques et donc leurs liens directs avec la pathologie. Elle permet aussi d'exhiber de nouveaux paramètres physiques, pertinents pour les médecins dans le cadre du diagnostic de nombreuses pathologies. Le troisième chapitre du présent manuscrit est consacré à l'étude fondamentale du lien entre les comportements mécaniques des tissus mous et leur structure topologique tridimensionnelle au niveau microscopique, grâce aux techniques d'élastographie non invasive développées au laboratoire.

Au-delà de cet usage diagnostique, l'imagerie des déplacements en IRM peut être mise à profit pour localiser la contrainte générée par les ultrasons lorsqu'ils sont focalisés dans un tissu. Ce

phénomène dit de « radiation ultrasonore » intervient par exemple lorsqu'un système d'hyperthermie par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU pour High Intensity Focused Ultrasound en anglais) est utilisé pendant un temps court. De nouvelles approches en IRM permettent alors d'imager la tâche focale et même de quantifier la pression acoustique au foyer sans effet destructeur pour les tissus. Pour la thérapie transcrânienne par ultrasons, cette nouvelle méthode peut être mise à profit dans la perspective d'une correction non invasive et adaptative des distorsions du front d'onde acoustique induites au passage du crâne. Le quatrième chapitre du manuscrit est consacré à la démonstration théorique et expérimentale de l'utilisation de l'imagerie de la force de radiation par IRM pour la correction non invasive d'aberrations de phase.

Cette imagerie de la pression de radiation acoustique ouvre aussi la voie à des applications importantes pour le guidage de la thérapie par ultrasons focalisés : vérification du positionnement de la tâche focale, quantification de la puissance acoustique, meilleure planification du traitement,... Associée à l'imagerie de température et à l'élastographie par IRM, elle permet un contrôle complet du traitement HIFU, à toutes les étapes. Afin de valider la pertinence d'un tel protocole global de planification, suivi et contrôle de la thérapie ultrasonore transcrânienne des lésions cérébrales, un système de thérapie HIFU du cerveau du rat sous guidage IRM et à travers le crâne a été conçu. Dans son cinquième et dernier chapitre, cette thèse présentera les développements réalisés *in vitro* et *in vivo* à l'aide de cet outil d'investigation unique dans le cerveau du rat, avec et sans tumeurs implantées.

Chapitre 1.

CONTEXTE ET METHODES

1.1.	IMAGERIE MEDICALE ET SOCIETE	15
1.1.1.	<i>Progrès technologiques et espérance de vie</i>	15
1.1.2.	<i>Voir pour croire, voir pour comprendre</i>	16
1.1.3.	<i>Un rôle de plus en plus central pour l'imagerie</i>	17
1.2.	GENERALITES UTILES SUR L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE	18
1.2.1.	<i>Un peu d'histoire</i>	18
1.2.2.	<i>Quelques rappels d'IRM</i>	18
1.3.	LES SEQUENCES IRM METTANT A PROFIT LA PHASE DU SIGNAL DE RESONANCE MAGNETIQUE.....	21
1.3.1.	<i>Séquences IRM d'imagerie des déplacements</i>	21
1.3.2.	<i>Séquence IRM d'imagerie de la température</i>	29
1.4.	TECHNIQUES ELASTOGRAPHIQUES	31
1.4.1.	<i>Principes généraux en élastographie</i>	31
1.4.2.	<i>Le « Supersonic Shear Imaging » ou l'approche large bande transitoire</i>	36
1.4.3.	<i>L'élastographie par IRM ou l'approche monofréquence tridimensionnelle</i>	38
1.5.	PROBLEMES INVERSES – SOLUTIONS PERVERSES	40
1.5.1.	<i>Généralités sur les problèmes inverses</i>	40
1.5.2.	<i>Inversion par temps de vol versus inversion complète</i>	41
1.5.3.	<i>Un exemple simple en simulation</i>	45
1.5.4.	<i>Du risque de sur-interpréter des artefacts</i>	48
	BIBLIOGRAPHIE	49

Après une brève introduction sur l'imagerie médicale, ce premier chapitre présente les outils et les méthodologies utilisées dans le cadre de ce travail de thèse. Dans un premier temps, il rappelle quelques notions fondamentales d'imagerie par résonance magnétique nécessaires à une bonne compréhension du mémoire. Dans un second temps, il présente les séquences spécifiquement utilisées dans mon travail de thèse. Puis, il introduit les mesures d'élasticité des tissus mous et les différentes techniques pour les réaliser. Enfin, pour les cas particuliers de l'élastographie par IRM et du « Supersonic Shear Imaging », il discute des performances et des limites des problèmes inverses utilisés pour le calcul des propriétés mécaniques.

1.1. Imagerie médicale et société

1.1.1. Progrès technologiques et espérance de vie

Le monde va en se complexifiant. Plus de science, plus de techniques, plus d'information, plus d'idées... Depuis l'apparition de l'homme sur Terre, la quantité de savoir n'a cessé de croître et cette croissance, mesurable par des indicateurs comme le nombre d'écrits publiés, s'accélère constamment. Parallèlement, chaque homme a de plus en plus de moyens à sa disposition pour accéder à cette information, pour étudier et comprendre le monde dans lequel nous vivons. Cela a permis à un nombre de plus en plus important de personnes d'accéder à un niveau d'éducation minimum. Néanmoins, alors que quelques savants de l'antiquité pouvaient encore se vanter de connaître la totalité des savoirs disponibles à leur époque, les ambitions des intellectuels d'aujourd'hui ont été revues à la baisse. Déjà au siècle des lumières, les rédacteurs de l'Encyclopédie devaient répartir entre eux les différents thèmes de la connaissance et même consulter des experts extérieurs pour transcrire ce qui se voulait être l'ouvrage exhaustif du savoir du moment. Dès lors, tout apprendre et tout comprendre n'est plus possible dans le temps d'une vie.

Pourtant, pour espérer avoir une influence sur le monde qui l'entoure à l'âge adulte, par exemple participer au progrès technique, l'homme doit d'abord en saisir le fonctionnement. Cela nécessite l'acquisition d'une certaine étendue de connaissances lors de sa période d'éducation. Même si l'objectif de la formation professionnelle s'est aujourd'hui restreint aux compétences d'un domaine de spécialité donné, la durée nécessaire à l'acquisition de cette expertise tend à s'allonger (si tant est que l'apprentissage ne s'arrête un jour...), du fait de l'évolution très rapide de chaque domaine. Ce phénomène n'est certainement pas étranger au fait que les étudiants soient de moins en moins attirés par les domaines techniques de pointe. En effet, il devient lourd et décourageant pour le plus grand nombre de devoir assimiler les acquis de Pythagore à Einstein avant d'espérer comprendre les objets qui nous entourent puis concevoir leurs successeurs...

Pour que le cycle du progrès perdure dans ce contexte, il va de soi que la durée de vie moyenne doit s'allonger. Il faut que les gens aient le temps de se former pour avoir une emprise sur l'évolution de cette société complexe. Il va aussi de soi que les personnes en charge de l'éducation doivent faire preuve d'une vue d'ensemble (pluridisciplinarité) importante pour comprendre le monde et être capable d'expliquer au plus grand nombre la plus pointue des technologies, avec le plus commun des langages, tout en replaçant chaque avancée technique dans son contexte sociétal.

Depuis un siècle, l'hygiène et la santé, au sens large, ont permis de satisfaire, au moins partiellement, à ces exigences de l'équation du savoir et de l'augmentation de la durée de vie.

L'espérance de vie à la naissance en France est ainsi passée de 47 ans en 1900 à 80 ans en 2000 (source INSEE). En outre, cette vie plus longue est permise dans des conditions acceptables pour tous. Comme nous y reviendrons, cela ne s'est pas fait sans l'apparition et l'essor rapide de techniques d'imagerie médicale capable de voir toujours plus, toujours mieux, là encore au prix d'une complexité croissante. C'est le défi qu'il faudra continuer de relever aussi longtemps que possible.

L'augmentation de la part de vie disponible pour les études assure la pérennité du progrès technique, et participe à la lutte contre la sur-spécialisation des individus. Au-delà du bénéfice individuel pour chacun, les technologies de la santé ont donc aussi un rôle sociétal plus indirect.

L'augmentation de la durée de vie a apporté une solution partielle aux contraintes imposées par le progrès technique très (trop ?) rapide de ces dernières décennies en vue du maintien de l'intégration de l'homme dans sa propre société. La séparation des tâches, bien que peut-être nécessaire et sans doute productive, fait de chaque homme un spécialiste d'un secteur technique particulier. Cette spécialisation des individus, sorte de « fordisme sociétal », apporte aussi de graves problèmes à résoudre : une distanciation du grand public vis-à-vis des domaines techniques et de la science en particulier, une séparation accrue entre les différents groupes socio-économiques, une incompréhension grandissante entre les individus, et une raréfaction des personnes généralistes capables, par leur vision d'ensemble, de régler les problèmes dans leurs globalités. Au prix d'un travail décuplé, ces derniers se retrouvent vite en position dominante et donc potentiellement dangereuse pour la majorité. L'équation de l'augmentation du savoir n'est donc pas exacte, augmentation de la durée de vie ou pas. Pour la satisfaire, il faudra peut-être un jour prendre la difficile décision de ralentir la marche du progrès et de l'évolution des savoirs...à moins que le système ne finisse par se réguler tout seul...

L'imagerie médicale occupe une place de choix dans cette équation complexe...Elle intervient à tous les stades de la prise en charge d'une pathologie : le dépistage, le diagnostic et le suivi du traitement. Elle permet aux médecins de voir ce qui était jusque là invisible.

1.1.2. Voir pour croire, voir pour comprendre

Un des fondements de la démarche scientifique moderne nous vient directement de Saint Thomas. Pour croire en l'existence d'un phénomène ou en la présence d'une maladie, il faut pouvoir la voir, c'est-à-dire la détecter par l'entremise de nos sens ou des instruments que notre intelligence nous a permis de concevoir. Le médecin, comme le patient, a donc un besoin d'imagerie pour acquérir des certitudes. Néanmoins, le rôle de l'imagerie médicale va plus loin puisqu'elle permet non seulement de croire en la pathologie mais aussi de la comprendre, de l'étudier. Il n'y a pas de compréhension possible sans des instruments d'observation adaptés. La médecine moderne est née des observations anatomiques et physiologiques effectuées lors de dissections d'animaux et de cadavres. Aujourd'hui, la visualisation du corps en fonctionnement est rendue possible de façon non invasive, avec des paramètres et des objets mesurés de plus en plus intéressants. La technique a changé mais la démarche reste la même. Depuis deux siècles, elle a montré son efficacité pour augmenter les connaissances médicales et améliorer la santé humaine. Les avancées en imagerie d'aujourd'hui permettront peut être de continuer sur cette voie.

1.1.3. Un rôle de plus en plus central pour l'imagerie

Le rôle du radiologue a profondément évolué depuis 30 ans avec un recours plus systématique à l'imagerie médicale en complément et même parfois au détriment des examens cliniques et anatomopathologiques. Depuis l'apparition de la radiographie sur les champs de bataille de la première guerre mondiale, nombreuses furent les révolutions auxquelles la profession a dû s'adapter. Citons par exemple l'emploi généralisé de l'échographie obstétrique dans les années 1970, le dépistage systématique du cancer du sein par mammographie à la fin des années 1980 ou encore l'importance du scanner X puis de l'IRM dans le diagnostic de l'accident vasculaire cérébral depuis 1990. L'IRM est loin d'être étranger à cette évolution générale. Son explosion récente a souvent surpris les radiologues eux-mêmes, obligeant nombre d'entre eux à se former à cette technique dont ils n'avaient appris que les bases théoriques pendant leurs études.

Une étude américaine récente [Bhargavan *et al.* 2009] montrait que le nombre d'examens annuels réalisés par un radiologue ne cesse de croître, avec une moyenne de 14 900 procédures par an en 2006-2007 soit une augmentation de 7% depuis 2002 et de 34% depuis 1991. En outre, pour chaque examen, l'évolution des instruments génère bien souvent un nombre d'images de plus en plus grand. Il est donc nécessaire de développer des outils automatisés facilitant la navigation dans ce flot de données et mettant en exergue les images clefs d'un examen. D'autre part, la recherche en imagerie doit s'appliquer à fournir de nouvelles images dont les contrastes sont plus directement sensibles aux changements physiologiques liés à la pathologie. Plus sensibles et surtout plus spécifiques vis-à-vis des pathologies, les nouvelles images médicales doivent permettre d'accélérer le diagnostic. Obtenir et interpréter plus d'informations et des informations plus pertinentes, tel est le défi de la radiologie moderne.

Des images mieux triées, des images plus informatives...Ces deux conditions sont importantes pour pérenniser le développement des instruments. L'ingénieur doit les garder à l'esprit. L'accessibilité et le coût des appareillages sont deux autres facteurs cruciaux. De ce point de vue, l'IRM part avec un handicap certain. Pour qu'une place lui soit faite dans les recommandations de prise en charge des patients, il doit donc se concentrer sur le développement de mesures inaccessibles par d'autres modalités, et apportant une réelle plus value au médecin dans sa prise de décision.

Par ailleurs, les approches multi-modalités sont aujourd'hui extrêmement prometteuses, en permettant par exemple la superposition d'informations de natures différentes comme dans le cas du TEP-scanner X où l'information fonctionnelle métabolique est recalée sur la carte de densité osseuse c'est-à-dire sur l'anatomie. En raison de la qualité de ses images, l'IRM a sans doute beaucoup à gagner de telles approches. On voit depuis peu apparaître les premières machines TEP-IRM. Pour aller plus loin que la simple fusion d'images indépendantes, l'association de plusieurs modalités peut aussi être envisagée de façon à tirer le meilleur de chacune d'elle en utilisant l'une pour imager des phénomènes induits par l'autre. Cela va au-delà de la simple superposition de deux informations et correspond au domaine de l'imagerie « multi-ondes ». On peut citer l'exemple de l'imagerie acousto-optique où un faisceau ultrasonore focalisé en induisant des déplacements sinusoidaux dans une zone localisée introduit une modulation temporelle sur le speckle optique et « tague » en quelque sorte les photons diffusés étant passés dans la zone focale du faisceau ultrasonore. Sur le même principe, les deux derniers chapitres de ce manuscrit utilisent le caractère intrinsèquement volumique de l'IRM pour imager des déplacements induits par ultrasons, là où les ultrasons eux même ne pourraient pas les détecter (ie derrière un aberrateur). Là encore, l'IRM a donc certainement un potentiel de développement.

1.2. Généralités utiles sur l'Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire

1.2.1. Un peu d'histoire

L'imagerie par Résonance Magnétique repose sur la découverte du phénomène de Résonance Magnétique Nucléaire par Isidor Rabi en 1937. Mis en équation par Edward Purcell et Felix Bloch en 1946, il est aujourd'hui très utilisé en chimie pour la caractérisation des molécules. La possibilité de faire des images est à mettre au crédit de Paul Lauterbur et de Peter Mansfield en 1973. En 1975, le chimiste Richard Ernst introduit les techniques modernes de codage de l'espace dans le domaine de Fourier. Au début des années 80, Edelstein démontre que la technique est applicable pour l'imagerie du corps humain. Les améliorations du matériel, des séquences d'acquisition et des techniques de traitement du signal se succèdent ensuite rapidement et permettent l'obtention de plus en plus rapide d'images de mieux en mieux résolues. Initialement dédié à l'imagerie anatomique sur la base des contrastes naturels des tissus en T_1 , T_2 et densité de protons, l'IRM évolue dans les années 90 avec l'apparition de nouveaux contrastes. Citons par exemple l'introduction de l'imagerie de la diffusion des molécules d'eau en 1991, celle de l'IRM fonctionnel basé sur l'aimantation de l'hémoglobine en 1992, de la spectroscopie *in vivo*,...

Aujourd'hui, cette modalité d'imagerie est devenue incontournable dans de nombreuses applications cliniques [Runge 2002, Grenier *et al.* 2005]. La variété des contrastes accessibles, la bonne résolution des images, le caractère non ionisant et tomographique (orientation quelconque du plan d'imagerie) sont les principales raisons de ce succès.

De nombreux ouvrages ont été écrits pour introduire les bases de la formation d'images en IRM ainsi que l'obtention des principaux contrastes. Citons par exemple le très bon « MRI : From Picture to Proton » par McRobbie *et al.* [McRobbie *et al.*]. Pour une lecture rapide, le novice pourra plutôt se référer au chapitre 3 du manuscrit de thèse de Benjamin Robert [Robert 2009]. Le présent paragraphe a pour unique objet d'introduire les séquences utilisées dans la suite de ce manuscrit. Pour bien les comprendre, quelques notions de base sont néanmoins requises pour bien comprendre la suite.

1.2.2. Quelques rappels d'IRM

Tout d'abord, rappelons que le signal enregistré en IRM du proton est un signal électromagnétique radiofréquence induit dans les antennes par la précession des moments magnétiques de spins nucléaires des protons. Au sein d'un voxel de taille finie, les nombreux moments magnétiques élémentaires soumis à un champ magnétique B_0 donnent une somme vectorielle non nulle appelée aimantation macroscopique. La précession intervient lorsque les aimantations ne sont plus alignées avec le champ magnétique principal et elle a lieu à une vitesse angulaire précise, la pulsation (ou fréquence) de Larmor :

$$\omega = \gamma B_0 \quad (1.1)$$

où γ est le rapport gyromagnétique du proton.

Le principe général de la résonance magnétique consiste à utiliser des impulsions radiofréquences centrées sur cette fréquence de Larmor pour sortir les moments magnétiques de leur

situation d'équilibre dans laquelle ils sont alignés sur le champ magnétique principal ; puis à enregistrer le retour à cet équilibre. Deux phénomènes quantiques différents expliquent le retour à l'équilibre des aimantations :

- la relaxation spin-spin, responsable de la disparition de la composante de l'aimantation perpendiculaire au champ principal, ou aimantation transverse M_{xy} . Elle se fait avec une constante de temps T_2 de l'ordre de quelques ms à quelques dizaines de ms.

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (1.2)$$

- la relaxation spin-réseau, responsable de la repousse de l'aimantation colinéaire au champ magnétique principal M_z . Elle se fait avec une constante de temps T_1 de l'ordre de quelques centaines de ms à quelques secondes.

$$M_z(t) = M_z(0)(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (1.3)$$

A titre d'exemple, le tableau 1.1 donne les valeurs de T_1 et T_2 que l'on peut trouver dans la littérature pour le cerveau humain à différents champs magnétiques.

Champ magnétique		1.5T	3T	4T	7T
Substance Grise	T_1	1197 ± 134 ms ^[1]	1607 ± 112 ms ^[1]	1723 ± 93 ms ^[2]	1939 ± 149 ms ^[1]
		1188 ± 69 ms ^[2]	1400 ± 100 ms ^[2]	1724 ± 51 ms ^[5]	2132 ± 103 ms ^[2]
		1304 ± 200 ms ^[3]	1331 ± 13 ms ^[4]		
	T_2	93.3 ± 7.5 ms ^[3]	110 ± 2 ms ^[4]	63.4 ± 6.2 ms ^[5]	-
	T_2^*	84 ± 0.8 ms ^[6]	66.0 ± 1.4 ms ^[6]	-	33.2 ± 1.3 ms ^[6]
Substance Blanche	T_1	646 ± 32 ms ^[1]	838 ± 50 ms ^[1]	1010 ± 19 ms ^[2]	1126 ± 97 ms ^[1]
		656 ± 16 ms ^[2]	840 ± 50 ms ^[2]	1458 ± 38 ms ^[5]	1220 ± 36 ms ^[2]
		660 ± 51 ms ^[3]	832 ± 10 ms ^[4]		
	T_2	76.3 ± 6.2 ms ^[4]	79.6 ± 0.6 ms ^[4]	45.7 ± 10.8 ms ^[5]	-
	T_2^*	66.2 ± 1.9 ms ^[6]	53.2 ± 1.2 ms ^[6]	-	26.8 ± 1.2 ms ^[6]
Liquide Céphalo-Rachidien	T_1	4070 ± 65 ms ^[2]	-	4550 ± 800 ms ^[2]	4425 ± 137 ms ^[2]
				4472 ± 85 ms ^[5]	
	T_2	-	-	704 ± 245 ms ^[5]	-
	T_2^*	-	-	607 ± 109 ms ^[5]	-

Tableau 1.1. Mesures de T_1 , T_2 et T_2^* dans le cerveau humain en fonction du champ magnétique. Données de la littérature : [1] Wright et al., 2008 ; [2] Rooney et al., 2007 ; [3] Vymazal et al., 1999 ; [4] Wansapura et al., 1999 ; [5] Jezzard et al., 1996 ; [6] Peters et al., 2007.

Selon les séquences, il est possible de rendre le signal IRM sensible au T_1 , au T_2 , au nombre de proton par unité de volume (densité de protons) ou à une combinaison de ces trois constantes tissulaires. Pour ce faire, deux temps principaux sont ajustables pour toute séquence IRM (voir figure 1.1) :

- le temps d'écho (TE) qui correspond à la durée séparant la mise hors équilibre – ou bascule – des aimantations et l'enregistrement du signal ;

- et le temps de répétition (TR) qui correspond à la durée séparant deux bascules successives de la même aimantation.

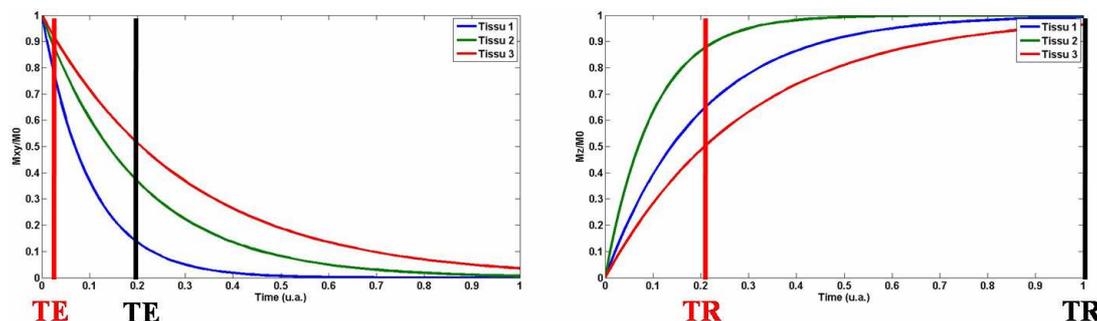


Figure 1.1 Evolutions temporelles des aimantations transverses (à gauche) et longitudinales (à droite) après bascule à 90° par rapport au champ principal. Trois tissus avec différentes constantes sont considérés. Les valeurs TE/TR en rouge permettent d'obtenir un contraste en T_1 , les valeurs en noir un contraste en T_2 .

La figure 1.1 illustre en rouge l'obtention d'une pondération en T_1 ($TE \ll T_2$ et $TR \sim T_1$). L'écho est enregistré peu de temps après la bascule des spins de façon à ne pas laisser la relaxation transversale agir. Par contre, le temps d'attente entre deux bascules successives (TR) est choisi pour être très discriminant vis-à-vis des vitesses de repousse de la composante longitudinale de l'aimantation pour les tissus en présence. La valeur de l'aimantation transverse juste après bascule devient directement dépendante du T_1 des tissus. C'est justement ce signal que l'antenne enregistre.

A l'inverse, l'obtention d'un contraste T_2 ($TE \sim T_2$ et $TR \gg T_1$) nécessite une forte dépendance du signal enregistré dans l'antenne par rapport à la vitesse de décroissance de l'aimantation transverse. L'aimantation longitudinale basculée pour chaque tissu au début de chaque temps de répétition ne doit par contre pas dépendre des constantes T_1 de ces tissus. Cette condition est assurée en attendant la repousse complète des aimantations longitudinales de tous les tissus avant chaque nouvelle bascule.

D'une manière générale, une séquence IRM est représentée par un schéma composé de quatre lignes horizontales représentant les évolutions temporelles des ondes radiofréquences émises ou reçues, ainsi que des trois axes de gradients de champs magnétiques. Ces gradients sont employés pour localiser la provenance du signal dans l'espace en 3D (sélection de tranche, codage de phase et codage de fréquence) et aussi, le cas échéant, pour encoder de l'information dans la phase. Ils permettent de moduler spatialement le champ magnétique total dans les trois directions. Par usage, ces directions sont dénommées Slice (en référence à la direction de sélection de tranche), Phase (en référence à l'axe de codage de phase) et Read ou Frequency ou encore Measurement (en référence à l'axe de lecture ou axe d'encodage de fréquence). Généralement, les diagrammes de séquences représentent la durée d'un temps de répétition (TR) qui correspond à l'acquisition d'une ligne de l'image dans un mode d'imagerie 2D.

A l'heure actuelle, l'acquisition des données se fait par des techniques de codage de l'espace impliquant de travailler dans l'espace des fréquences spatiales (domaine de Fourier). Il s'agit des techniques dites de codage de phase et de codage de fréquence que nous ne détaillerons pas ici. Par conséquent, la formation d'une image (dans le domaine spatial usuel) requière le calcul d'une transformée de Fourier 2D à partir des données brutes complexes. Cette transformée fournit un nombre complexe ayant une magnitude et une phase. La grande majorité des applications actuelles utilisent uniquement l'information de magnitude. Dans le cas de ces séquences classiques, la phase est spatialement homogène et donc non informative. Les images auxquelles nous sommes habitués sont des cartes de la magnitude du signal IRM après transformation de Fourier.

Les trois séquences particulières utilisées dans les chapitres suivants sont regroupés en deux catégories : des séquences sensibles aux déplacements et une séquence sensible à la température. Elles reposent sur les deux séquences classiques de l'imagerie IRM, respectivement l'écho de spin et l'écho de gradient. Dans les deux cas, l'information utile (déplacement, température) est encodée dans la phase du signal IRM. En ce sens, elles se distinguent donc des séquences habituelles.



Figure 1.2 Système IRM 7 Teslas disponible à l'ESPCI pour l'imagerie du petit animal (Bruker Pharmascan, Allemagne), équipé de gradients de 300mT/m.

1.3. Les séquences IRM mettant à profit la phase du signal de résonance magnétique

1.3.1. Séquences IRM d'imagerie des déplacements

1.3.1.1. Séquence spin-écho et encodage des déplacements

La première utilisation de l'IRM pour imager la propagation d'une onde mécanique remonte à 1996 [Mutupillai *et al.* 1996].

Les séquences d'imagerie et de quantification des déplacements utilisées dans mon travail sont dérivées de la séquence standard d'écho de spin. D'autres familles de séquences peuvent servir pour encoder du mouvement. On peut citer la séquence d'écho de spin avec acquisition « Echo Planar Imaging » qui présente l'avantage d'être plus rapide mais difficile à mettre en œuvre à haut champ magnétique en raison des inhomogénéités spatiales du champ principal ; la séquence d'écho de gradient qui est moins sensible aux déplacements et plus sensible aux inhomogénéités de champs mais autorise des TE plus courts bien utiles dans des organes aux T_2 courts, la séquence DENSE,...Chacune de ces séquences présente des avantages et des inconvénients et est adapté à une application plutôt qu'une autre. Le lecteur intéressé pourra se référer à [Robert *et al.* 2009] et au manuscrit de thèse de B. Robert où il trouvera notamment une comparaison théorique des sensibilités aux déplacements des principales séquences [Robert 2009].

Ici, une séquence classique spin-écho multi-tranche est utilisée. Elle constitue une séquence simple, facile à modifier pour la sensibilisation aux mouvements et adaptée à l'imagerie à 7 Teslas. Elle consiste en une bascule de 90° sélective des aimantations d'une tranche de tissu. Une fois que les

aimantations sont dans le plan transverse (XY), un gradient dit de codage de phase est utilisé pour induire une dépendance spatiale de la phase des aimantations dans l'une des directions du plan. L'étape suivante consiste à basculer les spins de 180° dans le plan XY au temps $TE/2$. Le signal de précession est enregistré au temps TE. Cette étape de basculement des spins de 180° dans le plan transverse permet de s'affranchir des effets d'inhomogénéités locales du champ magnétique principal. Sans entrer dans les détails, une inhomogénéité du champ crée des vitesses de précessions différentes pour les spins magnétiques au sein d'un voxel. Il en résulte une décroissance de l'aimantation macroscopique transverse plus rapide que la décroissance due à la relaxation spin-spin seule. On peut montrer que ce phénomène est corrigé si on laisse les spins se déphaser de cette manière pendant un certain temps avant de les basculer de 180° dans le plan et de laisser le même phénomène de déphasage se produire pendant la même durée. La bascule transforme les spins ayant pris de l'avance dans leurs rotations en des spins ayant un retard égal à cette avance. Si l'inhomogénéité locale du champ est stable pendant le temps d'écho, alors ils rattrapent leurs retards pendant la deuxième partie de la séquence et tous arrivent en phase au moment de l'enregistrement du signal. Le second phénomène de déphasage joue en fait le rôle d'un rephasage des spins qui induisent un signal maximum dans l'antenne de réception après un temps TE. D'où le nom d' « écho de spins ».

Les inhomogénéités de champ sont responsables de pertes de signal et d'artefacts dans les images IRM. Dans la conception des aimants, les ingénieurs veillent à obtenir les champs les plus homogènes possibles. Mais ce problème devient de plus en plus difficile à haut champ. En outre, la présence de l'objet imagé lui-même perturbe le champ magnétique. Pour parer cela, des bobines magnétiques additionnelles sont installées dans la machine pour corriger autant que possible les variations locales du champ. Elles sont utilisées préalablement à chaque protocole d'imagerie, une fois le patient en place. C'est l'étape dite de « shimming ». Malgré cela, le recours à des séquences « intelligentes » compensant autant que possible les effets de ces inhomogénéités résiduelles est rendu nécessaire, en particulier à haut champ magnétique.

A partir de la séquence spin-écho décrite ci-dessus, des gradients de codage de mouvement (MSG pour Motion Sensitizing Gradients en anglais) sont ajoutés sur un des axes de gradients comme indiqué sur la figure 1.3. Ils peuvent être de différentes formes : trapézoïdaux, sinusoidaux, ... Dans notre cas, deux groupes de MSG sinusoidaux sont ajoutés avant et après l'impulsion radiofréquence 180° . La période des sinusoides dépend de la fréquence de l'onde que l'on veut imager. Elle doit être précisée pour chaque application. Le nombre de sinusoides constitue un compromis entre qualité de l'encodage et quantité de signal enregistré. Ainsi, plus le temps d'encodage total est long et plus le rapport Signal sur Bruit de l'acquisition est dégradé (le TE augmente et l'aimantation transverse devient faible) mais meilleure est la sensibilité aux déplacements. Là encore, il s'agit d'un compromis expérimental en fonction de l'objet imagé et de la qualité de la propagation des ondes dans cet objet.

Les gradients de codage des déplacements induisent une dépendance spatiale de la fréquence de Larmor dans la direction de l'espace où ils sont appliqués. Comme on va le voir, c'est le déplacement des spins dans cette direction qui est encodé. Prenons tout d'abord le cas des voxels statiques et étudions l'évolution temporelle de l'angle de précession (ou phase) des spins. Un gradient positif induit une accélération de la vitesse de précession des spins subissant le champ total (champ principal + gradient) le plus fort par rapport aux autres. Ces spins prennent de l'avance sur leurs voisins dans leur rotation dans le plan XY. Puis, dans un second temps, le gradient de codage de mouvement est inversé et les voisins rattrapent simplement leurs retards. Finalement, l'aire totale sous la courbe d'évolution temporelle des gradients étant nulle, l'effet des MSG sur la phase de voxels statiques est nul et l'image de phase IRM reste homogène en l'absence de mouvements.

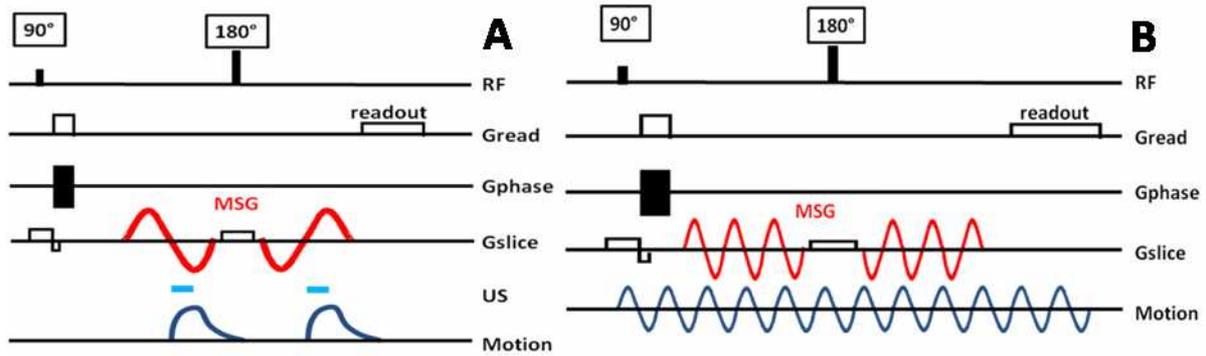


Figure 1.3 Séquence MR-ARFI (à gauche) : une période de gradients sinusoïdaux d’encodage du mouvement (MSG) est ajoutée avant et après l’impulsion 180° d’une séquence multitranche spin-écho. Ils sont ajoutés sur l’axe de sélection de tranche lorsque les tranches d’imagerie sont orthogonales au faisceau ultrasonore. La fréquence des gradients est entre 75 et 600Hz selon les applications. Des tirs ultrasonores sont synchronisés avec les troisièmes quarts de période de façon à optimiser l’encodage tout en minimisant la durée des tirs. 1 à 5 tranches adjacentes sont imagées. Séquence MR-Elastography (à droite) : plusieurs périodes de MSG sont ajoutées avant et après l’impulsion 180° selon le même schéma. Leur fréquence varie entre 100Hz et 1200Hz selon les applications. L’acquisition est synchronisée avec une excitation mécanique sinusoïdale permanente à la même fréquence que les gradients d’encodage. Cette excitation permanente est assurée par des plaques piézoélectriques vibrantes couplées à l’objet imagé. Le champ de déplacement complet peut être enregistré en encodant les déplacements successivement dans les trois directions de l’espace. Le délai entre excitation mécanique et encodage de mouvement peut être modifié pour enregistrer un film du champ de déplacement de façon stroboscopique. De 10 à 50 tranches adjacentes sont imagées selon les applications.

Dans le cas plus intéressant où les spins oscillent dans la direction de codage de mouvement à une fréquence donnée, par exemple la même fréquence que celle des gradients MSG (ou une fréquence proche). Les spins sont à une certaine position au début des gradients MSG. Disons qu’ils avancent vers l’avant en même temps que le gradient de codage augmente. Ils ont donc une vitesse de précession de plus en plus rapide puisqu’ils rencontrent un champ total de plus en plus fort à mesure qu’ils avancent. S’ils oscillent à la même fréquence que les gradients de codage (ou une fréquence proche), ils changent de sens de déplacement lorsque le gradient est maximum et repassent par leur position initiale lorsque le gradient change de polarité. Ils ont alors précessé d’un angle plus important des spins statiques qui seraient restés à cette position initiale. La polarité des MSG s’inverse ensuite tandis que les spins partent vers l’arrière. Non seulement la phase accumulée n’est alors pas détruite mais elle est renforcée puisque le déplacement se fait toujours vers les zones aux fréquences de Larmor augmentées. Finalement, après une période complète de MSG, les spins reviennent à leur position initiale avec une phase $\Delta\Phi(\vec{r})$ (en radians) dont on peut démontrer qu’elle s’obtient par la relation générale suivante pour un profil de déplacement spatio-temporel $\vec{u}(\vec{r},t)$ quelconque :

$$\Delta\Phi(\vec{r}) = N\gamma \int_0^T \vec{G}(t) \cdot \vec{u}(\vec{r},t) dt \quad (1.4)$$

Où γ désigne le rapport gyromagnétique du proton, G le gradient magnétique d’encodage de mouvement sur une période et N le nombre total de périodes de gradients d’encodage de mouvement, supposées toutes identiques donc contribuant également à l’encodage total $\Delta\Phi(\vec{r})$.

Cette séquence d’écho de spin modifiée est utilisée dans mes travaux de thèse sous deux formes assez proches, décrites dans les deux sections suivantes, en vue des deux applications suivantes :

- Enregistrer le champ de déplacement tridimensionnel dans des matériaux mis en contact avec un vibreur externe animé d'un mouvement sinusoïdal continu à basse fréquence (100-1200Hz). Cet enregistrement permet d'acquérir les données brutes nécessaires à la reconstruction des propriétés viscoélastiques des matériaux. Par la suite, nous appellerons cette séquence l'élastographie par IRM ou MRE (pour Magnetic Resonance Elastography en anglais).
- Imager les déplacements induits par la force de radiation acoustique dans des matériaux soumis à un faisceau ultrasonore focalisé. Dans ce cas, la séquence utilisée sera dénommée MR-ARFI (pour Magnetic Resonance Acoustic Radiation Force Imaging en anglais).

1.3.1.2. *Elastographie par IRM*

Vibration externe permanente en mode sinusoïdal monochromatique

Dans le cas de la séquence d'élastographie, la séquence est couplée à l'utilisation d'un vibreur externe à basse fréquence. Ce dernier engendre une onde mécanique monochromatique dans l'objet d'intérêt. Dans les expériences menées lors de ma thèse, sauf mention contraire (cas des expériences du protocole sclérose en plaque chez la souris dans le chapitre 2 et du protocole sein chez la femme dans le chapitre 3), il consiste en deux plaques piézoélectriques horizontales placées tête bêche, comme indiqué sur la figure 1.3. Le but est de doubler la force mécanique de vibration mais surtout d'éloigner les artefacts générés aux extrémités des plaques comportant les soudures. En effet, ces soudures métalliques dégradent considérablement le champ magnétique dans leur voisinage immédiat. Les principales caractéristiques techniques des plaques sont répertoriées dans le tableau 1.2. Les actuateurs piézoélectriques sont fabriqués par PiezoSystems, Inc (Cambridge, MA, USA) et plusieurs modèles ont été testés avant de choisir le D220-A4-303YB en raison d'un bon compromis entre compatibilité IRM, déflexion maximale, fréquence de résonance et dimensions.

Chacune des plaques est fixée à ses deux extrémités et oscille verticalement en son centre. Elles sont alimentées par le même signal, en dérivation l'une de l'autre, avec une tension maximale de 180Vpp et un signal sinusoïdal de fréquence comprise entre 100 et 1200Hz selon la longueur d'onde recherchée. Les centres des deux plaques (point d'élévation maximum) sont reliés par une barre rigide en bakélite et connectés à l'organe étudié par un piston collé sur cette barre et dont la forme est optimisée selon les applications. Le tout est placé dans un support en plexiglas qui protège les animaux de tout risque de choc électrique et les soudures de tout contact avec un quelconque liquide. Le design de ce support dans le cadre contraignant d'un IRM de 6cm de diamètre a été optimisé au fil du temps, avec l'aide de Frédéric Cudeiro et d'Abdel Souilah. Le setup complet est montré en vue 3D isométrique sur la figure 1.3.

Masse (g)	Raideur (N/m)	Capacitance (nF)	Tension (\pm Vp)	Fréquence de résonance (Hz)	Déflexion maximale (\pm μ m)	Force de blocage (N)
2.7	364	46	\pm 90	480	\pm 124	\pm .72

Tableau 1.2. Principales caractéristiques techniques des plaques piézoélectriques en flexion D220-A4-303YB (Piezo Systems, Inc). Ces données correspondent aux valeurs du constructeur pour un montage fixe aux deux extrémités comme dans notre application. L'utilisation conjointe de deux plaques permet d'attendre une force de blocage d'environ 145 grammes ce qui est supérieur au poids des organes posés sur les plaques.

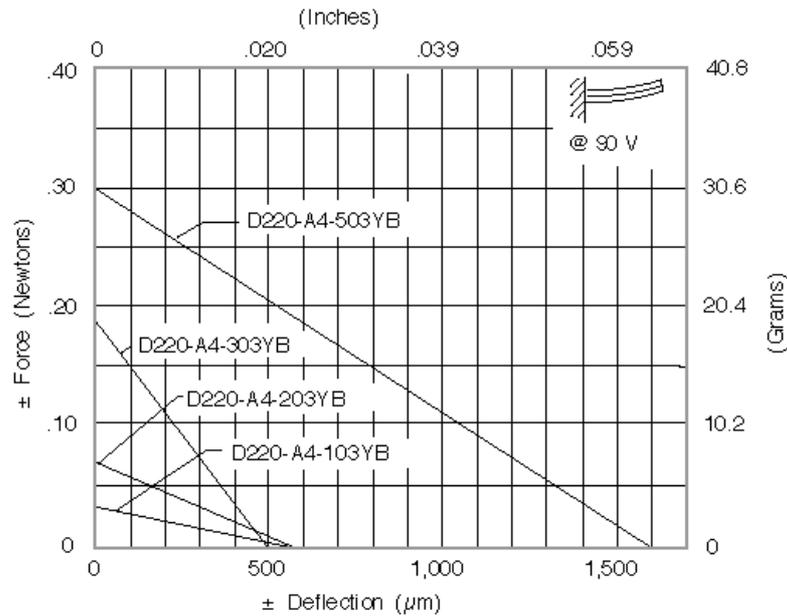


Figure 1.4 Données constructeur pour la relation Force-Déflexion des différentes plaques vibrantes en catalogue lorsqu'elles sont utilisées en fixation Cantilever (une extrémité fixe). Comparé à sa taille, la 303YB constitue un bon compromis avec une force de blocage relativement haute et une déflexion maximale sans contrainte comparable aux modèles 203YB et 103YB pouvant aussi entrer dans l'IRM.

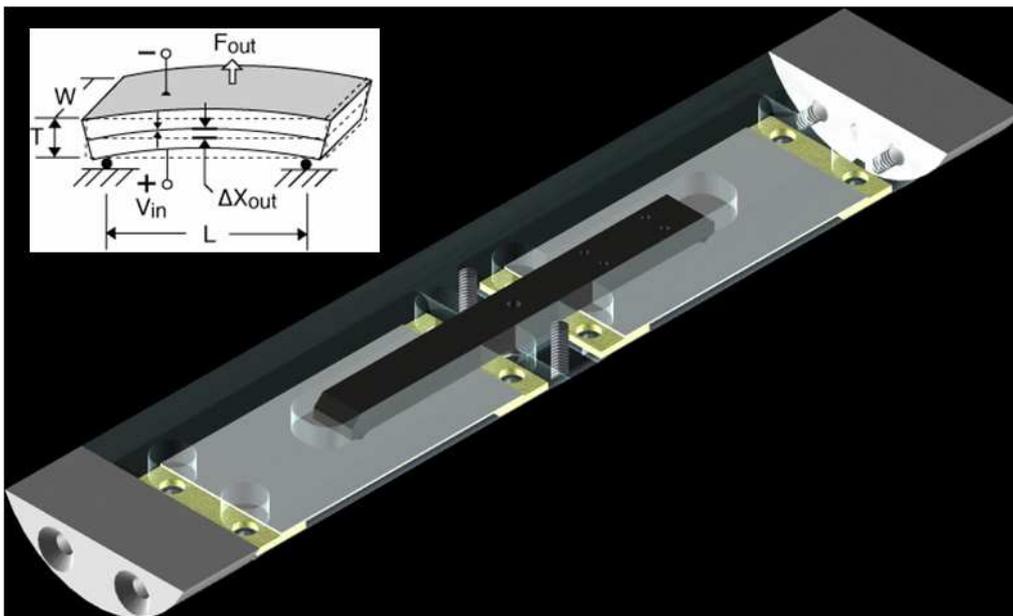


Figure 1.5 Vibreur piézoélectrique basse fréquence dédié à l'élastographie par IRM à 7T et son support. Deux plaques piézoélectriques (en gris) sont reliées en leur centre par un pont en bakélite (marron foncé). Un piston dont la forme est adaptée à chaque application est collé au milieu de ce pont et mis en contact avec l'organe dans lequel les ondes doivent pénétrer. Le mouvement du centre des plaques se fait de bas en haut.

Acquisition stroboscopique du film de déplacement 4D

Pour réaliser une acquisition d'élastographie complète, il faut enregistrer le film temporel de l'onde en régime stationnaire dans le volume considéré. Cela implique de synchroniser précisément l'acquisition IRM et l'excitation mécanique. Pour ce faire, le système IRM envoie un signal de TRIG au début de chaque TR vers le générateur de fonction alimentant les plaques piézoélectriques par le biais d'un amplificateur basses fréquences. La synchronisation est précise à quelques dizaines de μ s

près. Pour obtenir le film complet de l'onde, on choisit d'enregistrer le champ de déplacement à quelques temps équirépartis sur une période d'excitation. Sauf mention contraire (cas des expériences dans le foie des rats dans le chapitre 2), huit échantillons temporels ont été considérés. Le principe d'acquisition est stroboscopique et repose sur l'hypothèse d'un champ de déplacement stable dans le temps (absence de mouvements du sujet, absence de défaillance du vibreur au cours de l'acquisition,...) : pour le volume considéré, une composante de déplacement est enregistrée pour un certain décalage temporel entre excitations mécaniques et MSG. Puis la même acquisition est répétée en décalant le début de la séquence IRM d'un huitième de période par rapport à l'excitation mécanique et ainsi de suite jusqu'à obtenir une période complète de la composante du vecteur déplacement étudiée. La position des MSG glisse donc temporellement par rapport au cycle vibratoire. Ce dernier n'est jamais stoppé en cours d'acquisition afin de préserver le régime stationnaire. Ensuite, toute cette acquisition est répétée trois fois pour chacune des trois composantes spatiales du vecteur déplacement. Il suffit pour cela de changer l'axe de l'espace sur lequel sont placés les gradients de codage de mouvement.

Pour chaque direction d'encodage, dans le cas d'un déplacement sinusoïdal d'amplitude $A(r)$ (en mètres) et de gradients MSG sinusoïdaux à la même fréquence, l'intégrale (1.4) peut être calculée :

$$A(\vec{r}) = 2 \frac{\Delta\Phi(\vec{r})}{N\gamma GT} \quad (1.5)$$

où T est la période des MSG, γ le rapport gyromagnétique du proton, N le nombre total de périodes de MSG (6 sur la figure 1.2) et G l'amplitude des gradients MSG.

La durée totale pour une acquisition complète varie entre 12 minutes et 60 minutes selon le nombre de dynamiques souhaitées et les TR accessibles dans les organes. En raison des forts gradients oscillants répétés par la séquence, un échauffement significatif des animaux (quelques degrés) a pu être observé lors de cadences trop importantes dans l'application de ces gradients. Il provient de la dissipation des courants de Foucault dans le corps résistif. Parallèlement, dans le cas d'une imagerie d'un trop grand nombre de tranches, un échauffement de l'électronique des gradients se produit, résultant parfois dans des interruptions brusques de l'acquisition. En conséquence, ces deux phénomènes indésirables obligent souvent à augmenter le TR pour espacer au maximum deux applications successives des MSG. Il en résulte parfois des durées totales d'acquisition significativement augmentées (jusqu'à 30 minutes par direction d'encodage du mouvement).

Traitement des données

A partir de l'acquisition complète, les données d'IRM de phase sont extraites et réordonnées. Finalement, en chaque point du volume imagé, le vecteur déplacement complet est reconstruit pour huit temps répartis sur une période d'excitation mécanique.

Les cartes présentent par endroits des sauts de phase qui correspondent à des passages brusques de $+\pi$ à $-\pi$ en raison de la congruence des mesures d'angles. Les cartes de phases sont donc déroulées, dans le plan XY et dans le plan ZT. Pour cela, un algorithme 2D dérivé des méthodes de traitement des données radars par l'agence spatiale européenne est utilisé [Costantini 1996]. Idéalement, les mêmes méthodes numériques devraient être programmées en 4D pour faire un déroulement de phase conjoint tenant compte de tous les voisins dans l'espace à 4 dimensions (XYZT). Cependant, dans la grande majorité des cas, l'algorithme existant s'est avéré suffisant pour dérouler correctement nos jeux de données.

Un algorithme 3D d'inversion locale de l'équation d'onde dans un milieu viscoélastique permet ensuite de calculer le module de cisaillement complexe en chaque voxel du volume d'acquisition. Cet algorithme, bien qu'imparfait comme nous le verrons en 1.5, a montré sa capacité à quantifier de façon fiable l'élasticité des matériaux mous *in vitro* et des tissus *ex vivo* et *in vivo*. Il est actuellement utilisé dans des tests cliniques de la technique d'élastographie par IRM sur le sein et le foie [Sinkus *et al.* 2005a, Sinkus *et al.* 2005b, Sinkus *et al.* 2007, Huwart *et al.* 2008].

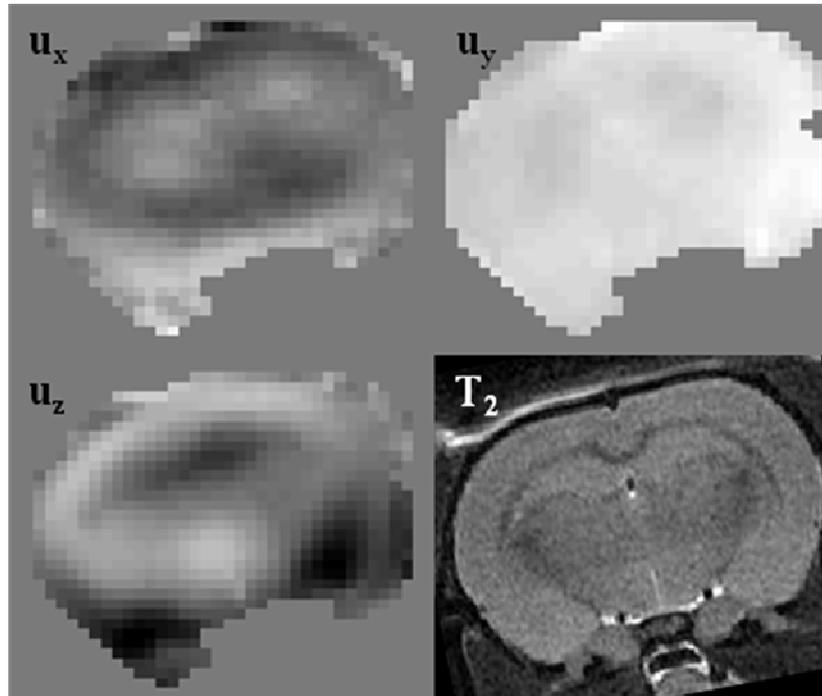


Figure 1.6. Exemple de données brutes obtenues à un instant du cycle d'excitation mécanique des ondes se propageant dans une tranche de cerveau de souris. Les trois composantes du vecteur déplacement sont présentées ainsi que la coupe anatomique T_2 correspondante. L'excitation mécanique est à 1000Hz. L'échelle de niveaux de gris est codée en μm et varie entre $-10 \mu\text{m}$ et $+10 \mu\text{m}$.

Dans la suite du manuscrit, chaque application de cette séquence précisera la fréquence des MSG (et donc de l'excitation mécanique), le nombre de périodes de MSG, le TR, le TE, les paramètres géométriques du volume d'acquisition (résolution, nombre de tranche, taille du champ de vue), éventuellement le nombre d'échantillons temporels par période (aussi appelé nombre de dynamiques) réglé à 8 par défauts et enfin le nombre de moyennes de l'expérience (par défaut pas de moyenne). On précisera aussi les précautions spécifiques à chaque expérience, comme l'utilisation d'une synchronisation respiratoire.

1.3.1.3. *Imagerie de la force de radiation acoustique*

Déplacement transitoire au sein du milieu

Dans le cas de l'imagerie de la force de radiation, la même séquence d'écho de spin modifiée est employée. Dans ce cas, les déplacements ne sont plus générés par un vibreur externe mais à l'intérieur du matériau par la force de radiation acoustique. Cette force volumique résulte d'un transfert de quantité de mouvement aux interfaces ou lorsque les ultrasons se propagent dans un milieu absorbant ou non linéaire [Torr 1984]. Elle est proportionnelle à l'intensité acoustique en chaque point et peut être à l'origine de déplacements de plusieurs micromètres lorsque les ultrasons sont focalisés [Sarvazyan *et al.* 1998]. Elle pousse le milieu vers l'avant. Dans une première approximation, sous

L'action de cette force, le déplacement croit de plus en plus lentement puis atteint un plateau dont la valeur est liée linéairement à l'intensité acoustique (ou puissance acoustique) au point considéré. Ce plateau correspond à l'équilibre entre la force de radiation et les forces de rappels viscoélastiques des tissus adjacents. A l'arrêt des ultrasons, le matériau relaxe vers sa position d'équilibre selon une loi approximativement exponentielle décroissante dont la constante de temps dépend de l'élasticité et de la viscosité du milieu. Ainsi, selon les matériaux et les intensités acoustiques, un tissu poussé pendant quelques centaines de microsecondes peut mettre jusqu'à plusieurs millisecondes à relaxer complètement.

Encodage IRM et optimisation

Il a été démontré récemment que les séquences IRM sensibles aux déplacements sont capables d'imager les effets de cette force [Sarvazyan *et al.* 1998, Souchon *et al.* 2008, Sinkus *et al.* 2008, McDannold et Maier 2008]. Pour ce faire, des MSG sont ajoutés sur le seul axe selon lequel se fait le déplacement, axe parallèle au faisceau ultrasonore. La plupart du temps, ce déplacement sera imagé dans une ou plusieurs tranches perpendiculaires au faisceau US et les gradients MSG seront donc placés sur l'axe de sélection de tranche, pour la même séquence d'écho de spin que précédemment. Ces gradients peuvent être de différentes formes. En raison de la difficulté d'utiliser des gradients rectangulaires (en réalité trapézoïdaux compte tenu des temps de montée) à 300mT/m sur notre système 7 Teslas, nous avons choisi de conserver des MSG sinusoïdaux. Pour utiliser tout le potentiel de la séquence spin-écho, il est possible de faire bouger le matériau à deux reprises : avant et après l'impulsion radiofréquence 180°. Pour chaque TR, deux signaux de déclenchement sont donc envoyés au générateur alimentant le système ultrasonore comme indiqué sur la figure 1.3. Ce dernier tire ensuite des trains d'onde d'une durée typique de quelques centaines de microsecondes.

Un encodage par des gradients monopolaires (une demie période de sinus de part et d'autre de l'impulsion 180°) est possible si la refocalisation des spins par la technique spin-écho est parfaite (temps bien contrôlés dans la séquence avant et après le 180°, impulsion 180° suffisamment large bande, absence de mouvement pendant le pulse 180°...). En pratique, à 7T, il est plus prudent d'utiliser des gradients bipolaires avant et après l'impulsion 180° car ils se compensent indépendamment l'un de l'autre. Nous avons pu vérifier que cela permet d'améliorer légèrement le rapport signal à bruit des acquisitions et donc la variance des cartes de phase.

Comme nous l'avons dit, des déplacements résiduels peuvent exister assez longtemps (en comparaison avec la durée d'un TR) après l'arrêt des ultrasons. Si les tirs ultrasonores interviennent au début de chacune des deux périodes de MSG, la phase accumulée pendant le premier lobe des gradients est partiellement compensée par le déphase opposé induit pendant le second lobe en raison des déplacements résiduels. Contrairement au cas de l'élastographie où il était cumulatif, l'effet du second lobe est ici destructeur puisque le gradient et le déplacement sont de signes opposés. Pour éviter cet effet, une astuce consiste à tirer les ultrasons non pas au début de chaque période de gradients MSG mais au milieu. La phase n'est ainsi pas affectée pendant le premier lobe de gradients tandis qu'elle encode le déplacement pendant le second lobe. Les déplacements résiduels ont ensuite tout le temps pour disparaître avant le MSG suivant. Cette configuration ne change rien pour les spins statiques.

La durée requise pour les tirs ultrasonores est déterminée par la sensibilité aux déplacements de la séquence. Il est inutile de tirer plus longtemps que la durée de la demi-période de MSG. La période du MSG est ajustée entre 75 et 600Hz selon les applications. Plus on encode longtemps et plus il sera facile de détecter la force de radiation par cette séquence. Par contre, comme nous le verrons

dans le quatrième chapitre de ce manuscrit, la durée d'encodage et la durée des tirs influe beaucoup sur la précision spatiale de la détection et sur la quantification de la force de radiation. En outre, pour éviter de chauffer le matériau, il est bon d'essayer de limiter au maximum la durée des tirs. En pratique, nous avons pu vérifier expérimentalement l'absence de différences significatives entre des tirs occupant une demi-période de MSG et des tirs moitié moins longs (un quart de période). En effet, les décroissances des courbes temporelles des déplacements dans les milieux étudiés (voir paragraphes 4.3 et 4.4) sont relativement lentes et assurent un déplacement assez important jusqu'à la fin du MSG pour des tirs durant le quart de période. Les MSG étant de forme sinusoïdale, il est surtout important d'avoir un déplacement fort au moment du sommet du lobe de gradient. En outre, des tirs trop longs (par exemple une demi-période) ont tendance à induire des déplacements résiduels forts pendant l'impulsion 180° ce qui détruit partiellement l'encodage de phase et le rapport signal sur bruit (refocalisation imparfaite).

Plusieurs configurations de gradients rectangulaires bipolaires et monopolaires ont été comparées par Chen *et al.* [Chen *et al.* 2008] à 1.5 Teslas. Après optimisation, les auteurs adoptent aussi un encodage avec deux gradients bipolaires et des tirs au milieu de chacun des gradients. A sensibilité d'encodage et durée d'acquisition égales, ils soulignent la robustesse aux mouvements, aux courants de Foucault et le SNR sensiblement augmenté de cette configuration par rapport aux autres.

Dans la suite du manuscrit, chaque application de cette séquence précisera la fréquence des MSG (75 à 600Hz), la durée des tirs ultrasonores, le TR, le TE, les paramètres géométriques du volume d'acquisition (résolution, nombre de tranche, taille du champ de vue), et éventuellement le nombre de moyennes de l'expérience (par défaut, pas de moyenne).

1.3.2. Séquence IRM d'imagerie de la température

Comme nous l'avons déjà rappelé, lorsqu'il est basculé hors de son orientation d'équilibre alignée sur le champ magnétique principal B_0 , le spin magnétique d'un proton commence à tourner autour de son axe d'équilibre avec une fréquence angulaire γB_0 connue sous le nom de fréquence de Larmor. Il a été mis en évidence que cette fréquence dépendait légèrement de la température [Quesson *et al.* 2000, de Senneville *et al.* 2007, Hynynen *et al.* 1995, Guilhon *et al.* 2003, Peters et Henkelman 2000]. En conséquence, les aimantations de voxels à températures différentes ne précessent pas à la même vitesse. Ils se déphasent donc l'un par rapport à l'autre au cours du temps. Il est possible de corriger cet effet parfois néfaste. Dans notre cas, nous allons tenter d'en tirer profit pour cartographier l'élévation de température d'un matériau à l'aide d'une séquence dédiée.

Une séquence standard FLASH (pour Fast Low Angle SHot en anglais) sans aucune modification particulière est utilisée pour l'imagerie de la température. Il s'agit d'une séquence dérivée de la séquence d'écho de gradient. Cette séquence ressemble à la séquence d'écho de spin vue précédemment mais elle ne comporte pas d'impulsion 180° permettant de refocaliser les aimantations. Il n'y a pas de correction des inhomogénéités de champ magnétique mais en contrepartie les séquences d'écho de gradient autorisent des TE relativement courts en comparaison avec les séquences d'écho de spin. Dans des tissus aux constantes T_2 courtes (par exemple, les tissus riches en fer comme le foie), cela permet de gagner du signal.

Dans une séquence d'écho de gradient, les aimantations sont simplement basculées dans le plan transverse et la décroissance du signal de précession libre est enregistrée dans l'antenne radiofréquence après un temps TE utilisé pour l'encodage de phase indispensable à la formation d'une

image IRM. La différence entre une séquence d'écho de gradient et une séquence FLASH est l'angle de basculement des spins. Dans le cas de l'écho de gradient, on passe la totalité des aimantations dans le plan transverse (impulsion d'excitation de 90°) tandis qu'en FLASH, l'angle de bascule peut être choisi et constitue un compromis entre quantité de signal voulu dans le plan transverse et vitesse de repousse des aimantations longitudinales espérée. En laissant une partie de l'aimantation alignée sur le champ magnétique principal, le temps nécessaire à la repousse complète des aimantations est significativement réduit et on peut espérer basculer les aimantations plus souvent. Le TR peut donc être réduit et la cadence d'imagerie accélérée. Pour les séquences FLASH des angles de bascule entre 30 et 50° sont courants. Dans le cas de l'imagerie de la température dans le cerveau du rat *in vivo*, un bon compromis a été trouvé avec un angle de 30°. Le TE vaut 3.5ms, le TR 15ms et l'imagerie d'une tranche de 64 par 64 voxels est réalisée toute les 518ms. La résolution est de 0.7mm par 0.7mm dans le plan avec une épaisseur de coupe de 3mm. Cette séquence est utilisée dans le dernier chapitre du manuscrit.

Du fait des fluctuations spatiales de la fréquence de Larmor sous l'effet de la température, la phase du signal IRM accumule l'information utile. Les cartes de phase IRM peuvent présenter des sauts de phase. Elles sont alors déroulées en utilisant un algorithme 2D programmé sous Matlab. Ensuite, une image de phase de référence (acquise préalablement à toute variation de température) est soustraite à chaque image de phase pour éliminer les fluctuations spatiales de la phase qui sont stationnaires (artefacts de susceptibilité de champ magnétique). Dans les expériences *in vivo* sur le petit animal, des artefacts dus aux mouvements respiratoires sont apparus sur les cartes de phase ce qui rendait toute quantification de l'élévation de température difficile. Pour corriger partiellement ce problème, une astuce consiste à considérer non plus une unique carte de phase de référence mais un jeu de cartes de phase (jusqu'à 8) correspondant à différents instants du cycle respiratoire de l'animal. Pour le traitement de chaque image de phase au cours de la variation de température, il suffit ensuite de rechercher dans cette bibliothèque de cartes de référence celle qui, une fois soustraite à l'image que l'on cherche à traiter, donne la carte d'élévation de température de moindre variance (mesurée par exemple dans une zone qui n'a pas chauffé). Cette méthode a permis d'améliorer de façon appréciable la quantification des élévations de température en réduisant les écarts types sur les courbes d'évolution temporelle de la température. Un filtre temporel passe bas a parfois été ajouté à cette procédure de traitement des données en cas de mouvements trop importants.

On peut montrer que la phase IRM $\Delta\Phi$ (en cycles!) ainsi traitée est linéairement reliée à l'élévation de température ΔT (en degrés) en tout point par l'équation suivante :

$$\Delta T = \frac{\Delta\Phi}{\alpha\gamma B_0 TE} \quad (1.6)$$

où α est le coefficient thermique de fréquence de résonance du proton apparente, γ la fréquence de Larmor du proton, B_0 le champ magnétique principal, et TE le temps d'écho de la séquence.

La sensibilité de cette séquence à 7T a été estimée à moins de 1 degré pour une valeur acceptable du rapport Signal à Bruit de l'acquisition.

La littérature donne une valeur d'environ 0.01ppm/°C pour le coefficient thermique α soit 3Hz/°C à 7T [Vykhodtseva *et al.* 2000]. Les résultats d'expériences préliminaires consistant à mesurer la variation de la fréquence de Larmor au cours du refroidissement d'eau libre entre 45°C et 25°C sont présentés sur la figure 1.4. La température absolue a été mesurée par un thermocouple compatible IRM. Le décalage fréquentiel est linéairement lié à la température avec une valeur expérimentale de

$3.10 \pm 0.03 \text{ Hz}/^\circ\text{C}$ pour α . Cette valeur est utilisée dans tous les traitements de données de température de la suite du manuscrit (chapitre 5).

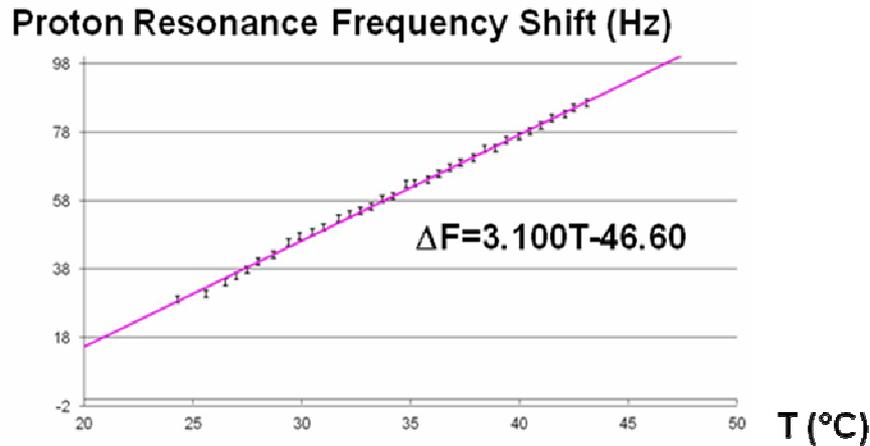


Figure 1.7 Courbe de calibration du coefficient de dépendance de la fréquence de résonance du proton en fonction de la température. Les données expérimentales ont été obtenues en suivant le refroidissement d'un échantillon d'eau préalablement chauffée. La température est mesurée à l'aide d'un thermocouple compatible IRM.

1.4. Techniques élastographiques

1.4.1. Principes généraux en élastographie

1.4.1.1. Généralités sur les mesures d'élasticité

L'imagerie des paramètres mécaniques, plus couramment appelée « élastographie » a pour but de fournir au médecin des renseignements fiables sur la dureté des tissus. En effet, un grand nombre de pathologies affectent la composition et l'organisation des zones affectées, en leur conférant des propriétés mécaniques différentes de celles des tissus sains correspondants. Dans l'histoire de la médecine, cette propriété des tissus pathologiques est exploitée depuis bien longtemps. Aujourd'hui encore, lors d'un examen clinique, les médecins palpent les organes à la recherche d'anomalies dures ou molles. Pour ce faire, ils pincent et font bouger un volume de tissus entre leurs doigts ou bien ils appliquent un mouvement de la main tangent à la surface de la peau. Sans le savoir, ils réalisent alors une mesure qualitative du déplacement du tissu situé en surface, sous la peau, lorsqu'il est soumis à une contrainte de cisaillement à basse fréquence. La palpation « aux doigts » est donc bien la première méthode, ancestrale, d'élastographie quasi-statique.

Les tissus mous sont des solides élastiques. Lorsqu'ils sont soumis à une contrainte, ils se déforment. Pour des déformations faibles, contrainte σ et déformation ϵ sont proportionnelles l'une à l'autre par le biais de la loi dite de Hooke :

$$\sigma = E\epsilon \quad (1.7)$$

. Le coefficient de proportionnalité E , appelé module d'Young, est la dureté du matériau. Dans une première approximation, les tissus mous peuvent être considérés comme isotropes. Deux modules élastiques suffisent alors pour décrire leur comportement mécanique : les modules de compressibilité K et de cisaillement G . Ces deux paramètres sont liés à la dureté E par la relation suivante :

$$E = \frac{9K.G}{3K + G} \quad (1.8)$$

D'une manière générale, le corps humain est un solide non compressible. Il réagit de façon isochore (à volume constant) à une contrainte extérieure. Nous nous déformons bien mieux que nous ne nous comprimons ou dilatons. Cela est dû à la très grande valeur du module de compressibilité K des tissus (10^9 - 10^{10} Pa). En outre, les organes ont des valeurs de module de compressibilité très proches ce qui rend difficile leur distinction par une mesure de ce paramètre (5% de variations). En revanche, les modules de cisaillement G sont plus faibles (kPa) et très différents d'un tissu à l'autre [Sarvazyan 1995]. Il est donc logique que les médecins aient intuitivement trouvé que ce type de mesure « en cisaillement » était pertinent pour le dépistage clinique.

Cette propriété $K \gg G$ implique que la relation (1.8) peut être simplifiée en $E=3G$, liant ainsi directement dureté et module de cisaillement. Les modules de compression et de cisaillement sont associés à deux types d'ondes mécaniques :

l'onde de compression qui se propage à une vitesse c_p donnée par

$$c_p = \sqrt{(K + (2/3)G)/\rho} \approx \sqrt{K/\rho} \quad (\text{de l'ordre de } 1500 \text{ m/s}), \text{ où } \rho \text{ est la densité du tissu}$$

et une vitesse de cisaillement se propageant à une vitesse plus faible c_s donnée par $c_s = \sqrt{G/\rho}$ (de 1 à 10m/s).

Ainsi la mesure de la vitesse d'ondes de cisaillement permet d'accéder au contraste de dureté dans les tissus. En raison de la forte viscosité de cisaillement dans les tissus, ces ondes ne se propagent sur des distances appréciables qu'à basses fréquence, entre 10 et 1000Hz.

Une introduction plus détaillée de la théorie de l'élasticité et du formalisme tensoriel de la loi de Hooke peut être trouvée dans les ouvrages de référence suivants : [Royer et Dieulesaint, Landau et Lifchitz].

Rappelons ci-après quelques définitions importantes :

DISPERSION

L'étude mécanique d'un matériau viscoélastique consiste en l'enregistrement de sa déformation sous contraintes. Dans tout système d'imagerie d'élasticité, il y a donc génération d'une contrainte dans le milieu imagé. Cette contrainte peut être statique (ie constante ou encore à fréquence nulle) ou bien dynamique. Dans le second cas, elle peut être monochromatique ou bien avoir un contenu fréquentiel riche et arbitraire. La réponse d'un matériau dépend bien souvent de la fréquence à laquelle il est sollicité, comme nous le verrons largement dans la suite de ce manuscrit. Dans le cas général, le module de cisaillement dépend donc de la fréquence à laquelle il est mesuré. Souvent oublié ou négligé, ce point est important car il interdit (ou du moins il rend difficile) toute

comparaison de données acquises par des modalités d'imagerie fonctionnant à fréquences différentes. La dépendance fréquentielle des modules élastiques est la dispersion. Son étude relève de la rhéologie.

ANISOTROPIE

Par ailleurs, comme on le voit dans l'écriture tensorielle de la relation de Hooke, les modules viscoélastiques dépendent *a priori* de la direction de l'espace. Pour un solide mou quelconque, il n'est pas dit que le cisaillement ne soit pas plus facile dans une direction plutôt que dans une autre. De même pour la compression. C'est ce que l'on appelle l'anisotropie. Dans l'idéal, pour décrire complètement le comportement élastique d'un matériau, 81 valeurs complexes sont requises en chaque point de l'espace. Sauf mention contraire (étude de l'anisotropie du module de cisaillement du corps calleux de la souris dans le chapitre 2), les résultats présentés dans le présent manuscrit ont été obtenus en faisant l'hypothèse de milieux localement isotropes. Chaque point est alors décrit par une seule valeur de module de cisaillement, éventuellement complexe pour tenir compte de la viscosité.

NON LINEARITE

Enfin, la loi de Hooke présentée plus haut (eq 1.7) est fautive, dans le cas général. La relation entre contrainte et déformation est *a priori* linéaire uniquement pour des contraintes faibles. A plus fortes contraintes, elle devient non linéaire, souvent compliquée et très différente selon les tissus. L'étude complète de cette courbe est très intéressante et souvent très discriminante entre les différents tissus. En revanche, peu de modalités d'imagerie permettent aujourd'hui de l'étudier. En outre, l'usage de fortes contraintes et conséquemment le risque d'obtention de forts déplacements des tissus en cisaillement rend l'enregistrement des paramètres non linéaires potentiellement dangereux en vue d'une utilisation *in vivo*. Dans le cadre des travaux de ce manuscrit, on veillera toujours à rester dans la gamme linéaire de contraintes, où l'équation de Hooke simplifiée est valable. Le lecteur intéressé par les mesures non invasives de non linéarité du module de cisaillement pourra se référer aux travaux de Jean-Luc Gennisson sur le sujet [Gennisson et al, 2007].

Dispersion, anisotropie, non linéarité des modules mécaniques...comme on le voit les compléments d'informations indépendants, disponibles en tout point de l'espace sont potentiellement très riches. Leurs mesures précises, souvent encore inaccessibles aux modalités d'imagerie actuelles, permettront très certainement dans le futur de mieux caractériser les tissus, en discriminant plus les tissus pathologiques par rapport aux tissus sains. Parallèlement, on peut espérer que l'amélioration des résolutions des différentes modalités permettra de réaliser cette discrimination de plus en plus tôt dans l'évolution de la pathologie.

1.4.1.2. Méthodes invasives de mesures des propriétés mécaniques

Traditionnellement, la détermination des propriétés mécaniques des matériaux solides ou mous est destructive ou invasive. Par exemple, des bancs d'essais de toutes sortes existent dans les laboratoires de mécanique pour établir les relations entre contrainte et déformation en compression, en élongation, en flexion,... Ces tests sont très précis et permettent d'accéder à la plupart des coefficients importants. Après la mesure, les matériaux sont détruits ou endommagés.

Dans le même esprit, des rhéomètres sont employés pour, par exemple, suivre dans le temps la relaxation d'un échantillon de polymère soumis à un dirac de cisaillement, ou de façon équivalente pour enregistrer la courbe de dispersion du module de cisaillement complexe. Plusieurs technologies

existent. Pour le cisaillement, le fonctionnement habituel consiste à maintenir l'échantillon entre deux plaques, avec ou sans précontrainte. L'une des plaques est animée d'un mouvement de rotation sinusoïdale à fréquence et amplitude contrôlée tandis que l'autre plaque, fixe, enregistre le couple de rotation transmis par l'échantillon. Tant qu'on peut négliger les phénomènes propagatifs c'est-à-dire tant que la longueur d'onde dans l'échantillon est grande par rapport à l'épaisseur de l'échantillon ou encore tant que l'on reste à suffisamment basse fréquence, le module de cisaillement complexe (G' et G'') peut être facilement calculé à chaque fréquence d'excitation à partir des données enregistrées. Ils nécessitent l'emploi d'un échantillon de matériau homogène ou considéré comme tel. Cette technique est intrinsèquement destructive et limitée aux très basses fréquences (jusqu'à quelques dizaines de Hz).

De nombreuses mesures rhéologiques ont été effectuées dans des matériaux biologiques [Hrapko *et al.* 2006], y compris *in vivo* [Goodyer *et al.* 2006]. La difficulté consiste à conserver les échantillons dans des conditions osmotiques, de température et d'humidité convenables. Souvent, les études sont faites dans des conditions très différentes et les résultats sont difficilement comparables [Cheng *et al.*, 2008, Kruse *et al.* 2008]. Leur généralisation en vue d'une conclusion sur les propriétés mécaniques *in vivo* et *in situ* est largement controversée.

A plus petite échelle, d'autres approches permettent de mesurer les coefficients mécaniques des milieux biologiques. Les membranes cellulaires sont par exemple étudiées en fixant des billes magnétiques à leur surface [Fabry *et al.* 2003]. Un champ magnétique oscillant est imposé pour contraindre le cytosquelette et le mouvement des billes peut être suivi par des techniques optiques. Cette mesure est aussi dépendante du milieu dans lequel baignent les cellules et les billes. Des expériences d'aspiration de membranes par des micropipettes, de microdéformations de cellules observées au microscope confocal, ou de suivi optique de particules naturelles en mouvement dans le cytoplasme sont autant de techniques employées pour sonder la rhéologie aux plus petites échelles du vivant.

Des mesures de forces sur les pointes des microscopes à force atomiques permettent même de caractériser mécaniquement des protéines [Alcaraz *et al.* 2003]. Une autre technique originale a été introduite pour retrouver localement la contrainte imposée sur les filaments d'actine dans la cellule par une simple observation du système. Les filaments sont naturellement comprimés dans le sens de la longueur [Käs *et al.* 1993]. Selon le nombre d'arches de sinusoides qui se créent lors de leur compression et selon leur évolution dans le temps, on peut retrouver la dureté du milieu alentours. En effet, à la manière d'une feuille de papier que l'on comprime par deux tranches, le mode de flexion correspond à une demi-période de sinusoides entre deux points fixes. Lorsque le milieu environnant devient plus dur, l'énergie du système est minimale avec un plus grand nombre d'arches de sinusoides....La mesure non invasive du profil du filament permet d'estimer localement l'élasticité du milieu environnant, sans même l'observer et sans excitation extérieure.

1.4.1.3. Différentes techniques pour mesurer certains des paramètres viscoélastiques de façon non invasive :

Ces 20 dernières années, différentes techniques ultrasonores de mesures du module de cisaillement des tissus mous ont été proposées et testées par différentes équipes de recherche. L'enjeu technologique principal a consisté à développer des outils d'imagerie capables de réaliser des mesures :

- Quantitatives ;

- En profondeur.

En outre, l'évolution des technologies a permis de passer des techniques à zéro dimension (une valeur moyenne) comme le Fibroscan vendu actuellement pour le diagnostic de la fibrose hépatique, à des cartes en 2D ou en 3D.

ELASTOGRAPHIE STATIQUE

Dans cette première approche, la plus simple à mettre en oeuvre, on cherche à évaluer la valeur du module de cisaillement à fréquence nulle ou très basse. Pour ce faire, une compression statique est appliquée sur l'organe à l'aide de la barrette échographique. Cette technique basée sur l'utilisation des ultrasons conventionnels fut introduite au début des années 1990 par J. Ophir *et al.* et est appelée « Elastographie Statique » [Ophir *et al.* 1991]. Des images Bmode classiques sont enregistrées au cours de la déformation de l'organe. Par un traitement d'image à base de corrélation 2D, des cartes de déformation du tissu dans le plan d'imagerie échographique sont calculées. Bien que non quantitatives en raison de l'inconnue sur la valeur de la force de compression appliquée par l'opérateur, ces cartes, appelées « élastogrammes » sont en théorie qualitativement proportionnelles au module de cisaillement quasi-statique en tout point lorsqu'on fait l'hypothèse forte d'une contrainte répartie de manière homogène dans le plan d'imagerie.

Testée avec succès *in vivo* sur des tumeurs mammaires [Garra *et al.* 1997, Itoh *et al.* 2006], cette technique est aujourd'hui disponible sur de nombreux échographes commerciaux récents, sous le nom de « emode » (Hitachi) ou de « eSie Touch Elastography Imaging » (Siemens).

Cependant, la contrainte imposée manuellement est très dépendante de l'opérateur et la qualité des images qui en découle aussi. La technique reste uniquement qualitative, limitée aux organes mous superficiels (sein). Néanmoins, elle apporte un contraste nouveau en échographie et permet déjà aux médecins d'affiner leurs diagnostics, en particulier dans le cadre du cancer du sein.

VIBROACOUSTOGRAPHIE

La vibroacoustographie est une méthode dynamique basée sur l'utilisation de la force de radiation ultrasonore. Deux faisceaux ultrasonores à des fréquences ultrasonores légèrement différentes sont focalisés au même point dans le tissu. Si l'on note δf la différence de fréquence entre les deux faisceaux, la force de radiation créée au point focal est modulée à δf , dans la gamme des fréquences sonores. Selon la dureté du milieu au point focal, le son émis change d'amplitude. Un hydrophone est placé au contact de l'organe pour enregistrer ce signal. Pour former une carte de dureté du milieu, il suffit de répéter l'excitation et l'enregistrement pour chaque point de l'espace.

L'inconvénient majeur de cette technique est le dépôt d'énergie important dans le milieu en raison de l'usage répété de la force de radiation. Une autre limitation est le temps d'acquisition long requis pour former une image, ce qui rend difficile l'application de la technique *in vivo* [Alizad *et al.* 2008]. Enfin, l'image obtenue n'est pas directement liée au module de cisaillement puisque le signal enregistré dépend aussi fortement de la géométrie des inclusions dans le milieu (phénomènes de résonance), de l'amplitude de la force de radiation générée, ... L'image finale mélange donc plusieurs informations, dont l'élasticité.

« ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE »

La technique d'Acoustic Radiation Force Impulse utilise aussi la force de radiation, avec un seul faisceau cette fois. Cette utilisation de la force de radiation en imagerie médicale est à mettre au crédit d'Armen Sarvazyan et de ses travaux de précurseur sur le Shear Wave Elasticity Imaging en 1998 [Sarvazyan *et al.* 1998]. Le tissu est déplacé de quelques microns au point de focalisation, puis il relaxe vers sa position initiale lorsque les ultrasons focalisés cessent. Une fois le faisceau d'excitation émis, l'échographe passe en mode d'imagerie classique et suit le déplacement axial dans la zone focale, par corrélation de speckle. Le film temporel du déplacement du point focal, aussi appelé réponse viscoélastique dépend de l'élasticité, de la viscosité, de la pression acoustique et de la forme du faisceau au point focal. En général, on s'intéresse simplement à l'amplitude du déplacement et au temps de relaxation. Là encore, ces paramètres sont liés aux propriétés viscoélastiques mais n'en sont pas des mesures quantitatives propres puisqu'ils intègrent d'autres informations. N'utilisant pas le phénomène de propagation d'ondes de cisaillement, la technique d'Acoustic Radiation Force Impulse peut être vue comme une technique d'élastographie quasi-statique où la contrainte manuelle est remplacée par une contrainte appliquée point par point dans le milieu grâce à l'utilisation d'un faisceau ultrasonore focalisé. Elle permet ainsi de s'affranchir de l'opérateur-dépendance de l'élastographie statique.

Malheureusement, cette technique ne permet d'accéder aux propriétés que d'un seul point à la fois. Pour accéder à une carte complète, un balayage analogue à celui effectué en vibroacoutographie doit être envisagé...avec les mêmes inconvénients en termes de dépôt d'énergie et de durée d'acquisition. Bien qu'ayant donné des résultats intéressants sur le sein et le foie *in vivo* [Nightingale *et al.* 2003], la technique reste parfois difficile à exploiter en clinique en raison de son fort dépôt énergétique dans les tissus qui limite très fortement la cadence d'imagerie d'élasticité, mais aussi en raison de sa sensibilité aux artefacts de mouvements des tissus.

1.4.2. Le « Supersonic Shear Imaging » ou l'approche large bande transitoire

1.4.2.1. Genèse de la technique

Depuis 15 ans, le laboratoire Ondes et Acoustique travaille sur les méthodes échographiques de mesures des propriétés mécaniques dans le domaine médical. A partir de 1995, l'idée de générer des ondes de cisaillement dans l'organe étudié et de suivre leur propagation par ultrasons pour en déduire la dureté des zones traversées a été mise en pratique. Initialement, un vibreur externe a été utilisé pour donner un bref coup à la surface de la peau, sous échographie. On parle de technique « impulsionnelle » ou encore d'« élastographie transitoire » [Catheline *et al.* 1999]. La vitesse de l'onde générée était ensuite mesurée par corrélation de signaux rétrodiffusés, enregistrés par un transducteur ultrasonore unique. Cette mesure quantitative donne une valeur moyenne de la vitesse de propagation d'une onde quasi-plane de cisaillement à partir de la surface. Bien qu'incapable de produire une image, cette technique est déjà informative sur la dureté du milieu traversé. Le Fibroscan® mentionné plus haut et développé par la société française Echosens, est le fruit de ces travaux.

Une seconde génération de prototypes utilise le même principe d'un vibreur externe avec cette fois un suivi de la propagation par imagerie échographique 2D classique. Pour pouvoir appliquer ce principe d'élastographie transitoire en 2D, des cadences d'imagerie échographique ultrarapides (> plusieurs milliers d'images par seconde) sont nécessaires. Une barrette échographique est montée sur un vibreur à basse fréquence, et frappe la surface du corps en générant une onde plane qui se propage dans l'organe à partir de la peau. L'évaluation des déplacements des tissus est réalisée par une corrélation du speckle ultrasonore d'images échographiques successives acquises à plus de 1000 Hz. Bien que permettant l'obtention de cartes d'élasticité en 2D, cette technologie est limitée par l'emploi du vibreur, lourd pour le médecin et difficile à employer en même temps qu'une barrette échographique [Bercoff *et al.* 2003].

L'idée majeure qui a permis l'apparition de la technique de Supersonic Shear Imaging est celle de l'imagerie ultrarapide d'une onde de cisaillement créée directement à l'intérieur de l'organe par le biais de la force de radiation acoustique. Dans cette technique, le seul emploi d'une barrette échographique est requis.

Dans un premier temps, elle est utilisée pour focaliser les ultrasons dans les tissus. Comme nous l'avons mentionné, la force de radiation acoustique devient alors suffisante pour déplacer les tissus de plusieurs micromètres au point focal. A partir de ce point, une onde de cisaillement se propage dans toutes les directions de l'espace. Pour générer une onde plane (ou quelque chose s'en rapprochant), le point focal est déplacé dans la profondeur du tissu, à une vitesse plus grande que la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement créée en chaque point. De la même façon que pour un avion de chasse en vol supersonique, les ondes de cisaillement créées en chaque point du tissu interfèrent constructivement pour créer un cône, analogue du cône de Mach, se propageant à partir de la ligne de points excités. Cette technique de génération d'ondes planes permet de réduire considérablement l'énergie envoyée dans les tissus en comparaison avec la vibroacoustographie et l'« Acoustic Radiation Force Impulse ».

Dans un second temps, une fois ce cône créé, l'échographe est capable de basculer dans un mode d'imagerie du plan de propagation de l'onde de cisaillement. Cette acquisition doit être ultrarapide pour pouvoir être répétée à une cadence compatible avec la vitesse de propagation du cisaillement dans les tissus mous (quelques m/s) c'est-à-dire quelques milliers d'images par seconde. En pratique, une des difficultés technologiques a été de développer des modes d'imagerie (échographie en onde plane avec ou sans « compound ») et des systèmes électroniques capables d'obtenir cette cadence et de traiter ce flux de données. En outre, la qualité d'image échographique en mode B ultrarapide doit rester suffisante pour permettre des corrélations de speckle donnant une évaluation fiable des déplacements. A partir des films de suivi de la propagation de l'onde de cisaillement dans le plan échographique, des cartes d'élasticité peuvent être calculées par l'emploi d'une procédure d'inversion simple basée sur l'estimation locale de la vitesse de groupe de l'onde. Ce point sera détaillé au paragraphe 1.5.

Comme on le voit, cette technique associe les avantages des techniques présentées précédemment (utilisation de la force de radiation permettant une palpation à distance), en trouvant des solutions pour pallier à leurs inconvénients (cône de Mach, imagerie ultrarapide).

Une description plus complète de la technique SSI et de ses utilisations peut être trouvée dans les manuscrits de thèse de Jérémy Bercoff et de Thomas Deffieux [Bercoff 2004, Deffieux 2008]. La société française SuperSonic Imagine commercialise aujourd'hui l'échographe Aixplorer exploitant cette technologie et dédié pour l'instant au diagnostic des pathologies du sein, de la thyroïde et du foie.

1.4.2.2. Approche large bande transitoire

L'onde de cisaillement générée dans la technique SSI est quasi plane (conique en réalité). Elle contient un spectre de fréquences relativement large bande puisqu'elle est créée par un déplacement très bref des tissus, communément appelé « push ». Selon la durée de ce push et la réponse viscoélastique des tissus excités, le spectre peut être plus ou moins étendu, typiquement entre 50Hz et quelques centaines de Hz. L'excitation est donc large bande et transitoire.

Par analogie, on peut considérer l'exemple classique d'une corde vibrante à une dimension subissant des conditions aux limites données. Disons par exemple que la corde est tendue avec ses deux extrémités fixes. L'approche analogue à la technique SSI pour la mesure de l'élasticité de cisaillement consiste à générer une onde à partir d'un point quelconque de la corde par un bref pincement déplaçant un peu la corde localement dans une direction transverse à son axe. Cette excitation transitoire génère des ondes mécaniques sur un spectre fréquentiel large. En tout point, la vitesse de propagation de l'onde à chaque fréquence (ou vitesse de phase) est alors directement liée à la constante d'élasticité de la corde dans la direction de polarisation de l'onde à cette même fréquence. La mesure de cette vitesse est effectuée localement par une mesure du temps de vol entre deux plus proches voisins. Elle ne contient qu'une information locale sur le module de cisaillement. En particulier, la vitesse trouvée en chaque point n'est pas dépendante des conditions de bords du système, l'onde n'ayant pas eu le temps d'atteindre les extrémités de la corde.

Par ailleurs, en raison de l'excitation large bande, l'information sur la dispersion de la vitesse de cisaillement sur une certaine gamme spectrale est aussi contenue dans les données d'une telle expérience. Une décomposition de Fourier permet facilement de retrouver la courbe de dépendance de la vitesse de phase en fonction de la fréquence en chaque point de l'axe de propagation.

En résumé, on peut dire que l'approche large bande transitoire permet d'accéder aux propriétés mécaniques locales et à leur dépendance en fonction de la fréquence.

1.4.3. L'élastographie par IRM ou l'approche monofréquence tridimensionnelle

Le principe de l'acquisition d'élastographie par IRM a été décrit plus haut (paragraphe 1.3.1.2). Dans ce cas, une excitation basse fréquence monochromatique est imposée au système imagé et le régime stationnaire est atteint.

Si l'on reprend l'exemple de la corde introduit plus haut, l'acquisition monochromatique en régime stationnaire consiste à imposer en un point de la corde une vibration sinusoïdale continue. Des modes dont la distribution spatiale est à la fois dépendante des conditions aux limites de la corde et de ses propriétés mécaniques locales s'installent le long de la corde. Il va de soi que la mesure d'élasticité issue de la mesure locale de la longueur d'onde en tout point dépend non seulement des propriétés de la corde au point considéré mais aussi de la géométrie (structure) et des conditions de bords de la corde. Le régime de déplacement stationnaire dans une cavité a eu le temps de sonder les conditions aux limites.

De surcroît, la mesure obtenue correspond à une seule fréquence, celle à laquelle l'excitation est effectuée et toute l'expérience doit être répétée pour pouvoir accéder à la dispersion des modules élastiques.

Ainsi l'expérience de MRE est intrinsèquement sensible aux réflexions pouvant intervenir dans le système et monofréquence. Dans un milieu non dissipatif possédant des bords parfaitement symétriques, les réverbérations d'onde monofréquence dans le milieu peuvent créer une distribution de vibrations présentant des nœuds parfaits où les déplacements deviennent nuls. Heureusement, de telles configurations n'apparaissent pas dans la majorité des cas et ce, pour deux raisons majeures : d'une part les organes ont des frontières peu symétriques et introduisent toujours une faible ou forte asymétrie, suffisante pour éviter l'apparition de nœuds parfaits de vibration ; d'autre part les organes sont partiellement absorbants pour les ondes de cisaillement et cette viscosité empêche l'apparition d'ondes contrapropagatives de même amplitude qui auraient pu engendrer des nœuds parfaits de déplacements.

Lors de l'inversion des données permettant de remonter à la cartographie d'élasticité du milieu, les limitations de l'élastographie par IRM (approche monochromatique, distributions spatiales de vibrations complexes,...) sont contrebalancées par la capacité de l'IRM à mesurer les 3 composantes de déplacement local des tissus dans un volume complet 3D. Il est donc possible de réaliser une inversion locale de l'équation du mouvement élastodynamique à partir de l'ensemble des données nécessaires.

Si l'on considère le cas de l'imagerie d'un milieu contenant des inclusions sphériques présentant un contraste d'élasticité, trois dimensions caractéristiques entrent en jeu dans le problème d'élastographie par IRM : la taille typique des inclusions (ici, leur diamètre) notée l , la longueur d'onde utilisée pour sonder la structure λ , et la résolution d'observation du phénomène, ou résolution du système d'imagerie, notée L . Six cas peuvent se présenter selon les valeurs relatives prises par ces dimensions typiques.

CAS 1 : $L \leq \lambda < L$

L'onde voit une structure effective aux propriétés moyennes dépendant de sa composition et de son architecture locale. L'instrument d'observation est incapable d'imager l'onde de façon satisfaisante. Les données sont inutiles.

CAS 2 : $L < L < \lambda$

L'onde voit une structure effective aux propriétés moyennes dépendant de sa composition et de son architecture locale. L'instrument d'observation permet d'imager l'onde de façon satisfaisante sans voir les détails de la structure.

CAS 3 : $\lambda < L < L$

L'onde voit tous les détails de la structure. L'instrument d'observation est incapable d'imager la structure et surtout l'onde de façon satisfaisante. Les données sont inutiles.

CAS 4 : $\lambda < L < l$

L'onde voit tous les détails de la structure. L'instrument d'observation voit la structure mais est incapable d'imager l'onde de façon satisfaisante. Les données sont inutiles.

CAS 5 : $L < \lambda < L$

L'onde voit tous les détails de la structure. L'instrument d'observation permet d'imager l'onde de façon satisfaisante en imageant aussi les détails de la structure.

CAS 6 : $L < \lambda < \lambda$

L'onde voit une structure effective aux propriétés moyennes dépendant de sa composition et de son architecture locale. L'instrument d'observation permet d'imager l'onde et les détails de la structure de façon satisfaisante.

Dans le cas de l'imagerie d'élastographie par IRM, les cas 1, 3 et 4 sont à éviter absolument puisqu'ils correspondent à des résolutions d'imagerie insuffisantes pour échantillonner correctement la longueur d'onde. En général, on choisit la fréquence d'excitation mécanique et la résolution d'imagerie de façon à être dans le cas 2 ou le cas 6, qui se présentent souvent ensemble sur une image. Le cas 5 est généralement inaccessible avec les résolutions d'imagerie et les fréquences disponibles.

Comme on le voit, le choix de la résolution et de la gamme de fréquence utilisées conditionne la qualité de l'acquisition d'élastographie par IRM.

1.5. Problèmes inverses – solutions perverses

1.5.1. Généralités sur les problèmes inverses

Les problèmes inverses désignent les méthodes algorithmiques permettant de retrouver le plus précisément possible les causes d'un phénomène physique à partir d'une connaissance, souvent lacunaire, des conséquences.

Dans le cas du problème de la propagation d'ondes mécaniques dans un milieu viscoélastique, les causes sont les propriétés mécaniques du système en tout point de l'espace et les conséquences sont les déplacements en tout point de l'espace qui résultent de cette distribution de paramètres lorsque le système est soumis à une excitation mécanique connue. La mesure des déplacements doit permettre de retrouver les tenseurs d'élasticité ayant pu les générer.

Le champ de recherche sur les problèmes inverses est immense et se développe très vite, avec des applications pour tous les problèmes régis par des équations différentielles. Chaque problème est unique et il n'y a pas vraiment d'approche générale. Selon le type et la quantité de mesures expérimentales accessibles, il est nécessaire de faire plus ou moins d'approximations et d'introduire plus ou moins de connaissances *a priori* pour pouvoir résoudre ces problèmes. En effet, ils sont généralement « mal posés » c'est-à-dire qu'il existe plusieurs (souvent une infinité) de solutions pour une situation donnée. Il faut donc faire appel à des hypothèses ou à des *a priori* pour « régulariser » ces problèmes. L'exemple typique d'un problème mal posé est celui d'un système d'équation linéaire à N équations pour $N+1$ inconnues. Les connaissances sur le système sont insuffisantes pour résoudre complètement le problème.

Concernant les dernières approches mathématiques pour la résolution du problème inverse de l'équation d'onde en milieux viscoélastiques inhomogènes, le lecteur intéressé pourra se référer aux travaux d'Habib Hammari, et en particulier au manuscrit de thèse de Pierre Garapon [Garapon 2009].

1.5.2. Inversion par temps de vol versus inversion complète

La propagation d'une onde acoustique dans un milieu viscoélastique localement homogène est décrite par l'équation aux dérivées partielles suivante :

$$\rho \partial_t^2 u = \mu \nabla^2 u + (\lambda + \mu) \nabla(\nabla u) + \zeta \partial_t \nabla^2 u + (\zeta + \xi) \partial_t \nabla(\nabla u) \quad (1.9)$$

où u est le champ de déplacement, ρ la densité du matériau, μ le module de cisaillement, λ la second coefficient de Lamé, ζ la viscosité de cisaillement et ξ la viscosité des ondes de compression.

1.5.2.1. Cas du Supersonic Shear wave Imaging

Dans le cas du Supersonic Shear wave Imaging, le procédé d'inversion retenu est assez simple : à partir du film de l'onde plane de cisaillement enregistré dans le plan d'imagerie, il est possible de mesurer le temps mis par le profil temporel de l'onde pour se propager d'un point du plan à tout autre point aligné avec le premier dans la direction de propagation du plan d'onde. La figure 1.8 donne un schéma explicatif de ce procédé. La vitesse de groupe ainsi trouvée est une moyenne des vitesses rencontrées dans le milieu entre les deux points considérés. Si ces deux points sont choisis au plus près l'un de l'autre, on peut dire que la valeur trouvée est locale en ce sens que c'est la valeur la plus locale accessible, compte tenu de la résolution finie de l'imagerie.

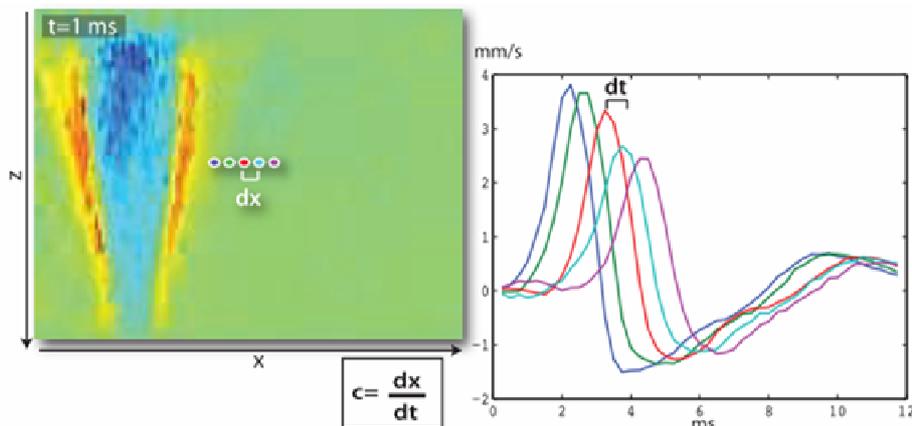


Figure 1.8. Principe d'inversion par temps de vol : Le décalage temporel dt entre deux points voisins à une distance dx l'un de l'autre est estimé par intercorrélation des images successives du film de l'onde. Cela permet d'estimer la vitesse de l'onde de cisaillement localement entre ces deux points. Tirée de [Deffieux 2008].

Ce procédé d'inversion ne nécessite aucune dérivation spatiale du champ de déplacement. Il est donc intrinsèquement robuste par rapport au bruit sur les données brutes. Cette simplicité extrême pour la résolution d'un problème inverse initialement complexe est obtenue grâce aux choix technologiques proposés. D'une part, l'aspect « transitoire » de l'excitation (permis par l'apport de l'imagerie ultrarapide et donc « temps réel » de la propagation) permet de négliger les ondes de compression et ainsi de fortement simplifier le problème inverse. D'autre part la possibilité de « façonner » la forme de l'excitation pour créer une onde quasi-plane dans le plan d'imagerie permet une seconde simplification du problème en réduisant la dimensionnalité spatiale. Sous ces hypothèses et en négligeant le terme visqueux, l'équation 1.9 simplifiée devient :

$$\rho \partial_t^2 u_x = \mu (\partial_x^2 u_x + \partial_z^2 u_x) \quad (1.10)$$

La simplicité, et donc la robustesse de l'inversion choisie, ne doit cependant pas masquer d'autres limitations :

- La vitesse locale trouvée est une vitesse de groupe et non une vitesse de phase : c'est une moyenne pondérée des vitesses de phase de tout un groupe de fréquences se propageant au sein du même paquet d'ondes.
- Les propriétés locales d'atténuation du milieu ne peuvent pas être facilement déduites de la baisse d'amplitude du paquet d'ondes avec la distance de propagation. En effet, cette baisse est due à deux phénomènes physiques mélangés :
 - la véritable dissipation d'énergie mécanique absorbée par les tissus;
 - et la diffraction des ondes au passage d'interfaces qui pourrait dévier une partie de l'énergie dans des directions différentes à celle du front d'onde plane.

Pour résoudre ces inconvénients, un traitement de données plus abouti a été proposé au cours de la thèse de Thomas Deffieux à l'Institut Langevin [Deffieux 2008]. Il consiste à considérer une ligne complète de points alignés le long de l'axe de propagation. Dans une fenêtre spatiale glissante de largeur raisonnable, on calcule la transformée de Fourier du champ de déplacement qui permet de séparer les ondes se propageant à différentes fréquences. Pour chaque fréquence, on obtient une amplitude et une phase. L'évolution de la phase avec la distance de propagation donne accès à la vitesse de phase à la fréquence donnée. La connaissance de cette vitesse de phase en fonction de la fréquence dans une fenêtre spatiale aussi petite que possible permet de créer des cartes de la dispersion, aboutissant ainsi à une sorte de spectroscopie des propriétés mécaniques locales (« Shear Wave Spectroscopy ») [Deffieux *et al.* 2009]. En négligeant la diffraction hors plan, la diminution de l'amplitude de l'onde à une fréquence donnée permet aussi d'accéder à l'atténuation locale.

1.5.2.2. Cas du MRE

Dans le cas du problème inverse de MRE, il n'est pas possible de suivre la propagation de l'onde dans une direction privilégiée. Par contre, la MRE fournit en chaque voxel d'un volume 3D les déplacements selon les trois directions X, Y et Z. L'option retenue pour la résolution du problème est donc celle d'une inversion locale complète de l'équation d'onde en régime isotrope (1.9).

Contrairement aux approches transitoires, la MRE repose sur une vibration monochromatique qui injecte en permanence des ondes de compression dans le milieu d'investigation. L'opérateur rotationnel permet d'éliminer du champ de déplacement la contribution, irrotationnelle, due à ces ondes de compression [Sinkus *et al.* 2005]. La composante de cisaillement est quant à elle à divergence nulle. L'utilisation du rotationnel est donc une condition indispensable à la résolution du problème inverse. En outre, elle simplifie l'équation utilisée pour l'inversion. En regroupant toutes les constantes viscoélastiques dans le module de cisaillement complexe G^* , on obtient en effet une équation d'Helmholtz pour le rotationnel du déplacement :

$$-\rho\omega^2 \underline{\underline{q}} = G^* \nabla^2 \underline{\underline{q}}, \quad \underline{\underline{q}} = \underline{\underline{\nabla}} \times \underline{\underline{u}} \in C^3 \quad (1.11)$$

Les étapes du traitement des données sont les suivantes :

- Filtrage passe-bas des données brutes en déplacement avec deux filtres ajustables : un filtre spatial gaussien de largeur contrôlée, et/ou un filtre FFT 2D avec fréquence de

coupure et ordre ajustables ; Ces filtrages sont nécessaires en raison des multiples dérivations très sensibles au bruit intervenant juste après (calcul du rotationnel et calcul des dérivées spatiales) ;

- Calcul du rotationnel du champ de déplacement q ;
- Calcul des dérivées de ce rotationnel nécessaires au calcul des différents termes de l'équation (1.11) ;
- Calcul direct du paramètre G^* par résolution de l'équation (1.11) après vérification du bon conditionnement de la matrice $\nabla^2 q$;
- Filtrage final des cartes obtenues pour éliminer les valeurs aberrantes.

Ce traitement de données est en théorie très complet puisqu'il considère toutes les composantes du champ de déplacement, à partir desquelles il réalise une véritable inversion de l'équation d'onde. Plusieurs points faibles sont intrinsèques à cette méthode :

- Nécessité de dériver 3 fois le champ de déplacement ce qui rend le résultat très sensible au bruit et impose de filtrer le déplacement et ses dérivées ;
- Dégradation de la résolution spatiale des cartes d'élasticité due aux filtrages et aux calculs de dérivées. Au final, le calcul des dérivées en chaque point utilise les valeurs du champ de déplacement jusqu'à 2 voxels de distance tout autour du point considéré. De l'information distante pollue donc les valeurs d'élasticité obtenues en chaque point. Cet effet est particulièrement grave dans les zones fortement hétérogènes. Ce point devrait être présent à l'esprit de la personne qui interprète les données. Il signifie que la résolution réelle des données d'élasticité calculées par le logiciel d'inversion n'est pas celle qu'il affiche c'est-à-dire une valeur par voxel d'acquisition du champ de déplacement...La résolution élastique n'est pas égale à la résolution d'imagerie.
- Danger d'utilisation automatique des filtres spatiaux qui peuvent par exemple mettre du signal là où il n'y en a pas lorsqu'ils sont appliqués sur les données brutes, élargir des structures anatomiques lorsqu'ils servent en fin de traitement, ou encore biaiser l'estimation de l'élasticité en modifiant les courbures spatiales du champ de déplacement local. Ce point est le seul sur lequel l'utilisateur puisse avoir une emprise lors de l'ajustement des filtres, ce qui peut s'avérer un danger, puisqu'en modifiant les filtres il peut agir sur le résultat final.

LONGUEUR D'ONDE – RESOLUTION D'IMAGERIE – RESOLUTION ELASTIQUE

La résolution de l'équation (1.11) ci-dessus consiste à calculer G^* comme le rapport de la fréquence temporelle locale sur la fréquence spatiale locale. Cette dernière est donnée par la courbure du rotationnel du champ de déplacement.

Si l'on s'intéresse à l'influence de la résolution d'imagerie sur l'évaluation de cette courbure et donc l'estimation de G^* , on peut voir que dans le cas général d'une acquisition d'élastographie par IRM bruitée, elle joue un rôle ambiguë:

- Si l'on augmente la résolution, alors le Rapport Signal à Bruit (RSB) diminue puisque les voxels sont plus petits. Il en résulte une plus grande incertitude sur l'estimation locale des dérivées secondes et augmentation de l'erreur sur la courbure locale du champ de déplacement, donc sur G^* ;

- Si l'on diminue la résolution, alors l'estimation devient plus robuste (tant qu'on reste dans le régime où la résolution d'imagerie est petite par rapport à la longueur d'onde) mais on perd la localisation spatiale de la valeur trouvée pour G^* . La résolution élastique diminue.

Ainsi, il y a pour chaque application un compromis à trouver entre précision des valeurs d'élasticité et localisation spatiale de celles-ci.

DE L'ORIGINE D'UNE DISPERSION INDUITE PAR LE PROBLEME INVERSE

Si l'on fixe maintenant la résolution d'imagerie du champ de déplacement et que l'on diminue la longueur d'onde en augmentant la fréquence temporelle, alors les propriétés élastiques changent pour deux raisons :

- Dans le cas général, le milieu est dispersif (dispersion physique vraie) ;
- Le problème inverse induit une dispersion artificielle en présence de bruit. En effet, à RSB fixé, les courbures faibles (basse fréquence) sont évaluées avec moins de précision que les courbures fortes (haute fréquence). Autrement dit, une petite erreur sur la courbure donne une plus grande erreur d'estimation de G^* pour les basses fréquences que pour les hautes fréquences. Il en résulte que les performances du problème inverse dépendent de la longueur d'onde. Idéalement, il faudrait adapter le RSB ou les étapes de filtrage pour maintenir les performances constantes en fonction de la fréquence.

Ce phénomène intervient aussi lorsque les changements de courbures sont dus à des variations d'élasticité dans le milieu, à fréquence temporelle fixe. Dans ce contexte, réaliser un filtrage spatial identique quelque soit la longueur d'onde locale n'est pas une solution optimale...il faudrait pouvoir adapter la largeur spatiale du filtre en fonction de l'élasticité locale...ce qui n'est pas possible puisque nous ne la connaissons pas...

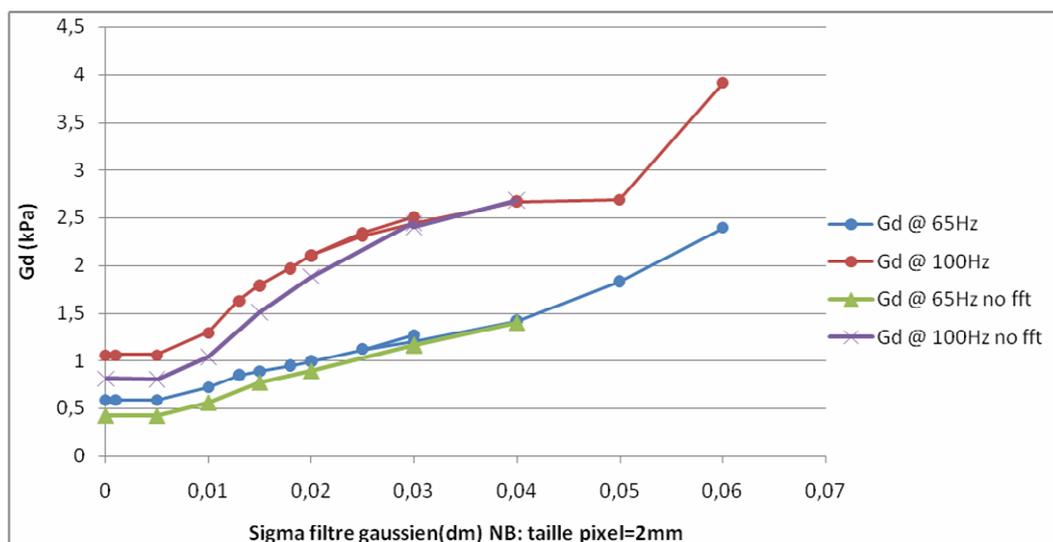


Figure 1.9. Etude de l'influence de la largeur du filtre spatial gaussien utilisé sur les données brutes et sur les champs des dérivées du déplacement sur la partie réelle du module de cisaillement G_d .

La figure 1.9 montre l'importance du choix des paramètres de filtrage sur le résultat de l'inversion. Elle présente des résultats obtenus *in vivo* sur des expériences dans le sein d'une

volontaire. La résolution de l'acquisition est de 2mm dans les 3 directions. Pour deux fréquences d'excitation différentes (65 et 100Hz), on peut voir une forte dépendance, plus importante à haute fréquence, de l'élasticité calculée en fonction de la largeur du filtre gaussien. La comparaison est effectuée avec ou sans filtrage FFT passe bas 2D additionnel sur les données. Ce filtre est réglé pour conserver 85% de l'énergie du champ de déplacement. Le filtrage FFT tend à limiter la sensibilité du résultat à la largeur du filtre gaussien puisqu'il se charge d'éliminer les contributions hautes fréquences à la place du filtre gaussien lorsque celui-ci est trop étroit. Le filtrage FFT devient inutile lorsque la largeur du filtre gaussien devient suffisamment large.

Deux plateaux sont visibles sur cette courbe. Le premier correspond à aucun filtrage et n'est pas vraiment intéressant. Le second semble correspondre à un seuil de filtrage pour lequel on élimine beaucoup de bruit et peu de données. Pour des filtres plus larges, on commence à couper sérieusement dans les données et le résultat devient faux. Un bon compromis pour le filtre gaussien correspond donc à choisir une largeur comprise entre 1 et 1.5 pixels (0.02-0.03dm dans le cas de la figure 1.9). C'est le choix qui est fait pour tous les traitements de données qui suivront.

1.5.3. Un exemple simple en simulation

Pour illustrer les limites du problème inverse programmé en élastographie par IRM, prenons l'exemple simple d'une sphère dure dans un milieu plus mou. Le diamètre de la sphère est de 2cm. La sphère n'est pas placée exactement au centre du milieu mou de façon à briser la symétrie du système. La vitesse de cisaillement est prise égale à 4m/s dans la sphère et 2m/s à l'extérieur. L'atténuation est nulle partout. Les données d'une expérience d'élastographie IRM à 200Hz sont simulées en 3D à l'aide d'Acel, un code de simulation aux différences finies disponible au laboratoire. Ce code modélise la propagation d'ondes de compression et cisaillement dans les milieux hétérogènes 3D présentant des contrastes de module de cisaillement, de module de compression, de leurs viscosités associées et enfin de densité. Aucun bruit additionnel n'est ajouté aux données. Cette absence de bruit permet de tester les limites intrinsèques de l'inversion. La résolution de la simulation est de 1mm isotrope ce qui correspond à la résolution des acquisitions expérimentales cliniques habituelles, dans le sein par exemple. Le champ de vue total est un cube de 5cm de côté.

Les images de la figure 1.10 montrent des exemples de cartes de déplacement ainsi simulées. Notons qu'ici la taille de l'inclusion est choisie exactement égale à une longueur d'onde dans le milieu mou. Nous sommes donc ici dans un cas intermédiaire entre les cas 2 et 6 présentés plus haut.

Les cartes obtenues pour les parties réelle G_d et imaginaire G_i du module de cisaillement, après inversion du champ de déplacement sont données sur la figure 1.11. Un filtrage gaussien sur un pixel a été utilisé dans toutes les directions.

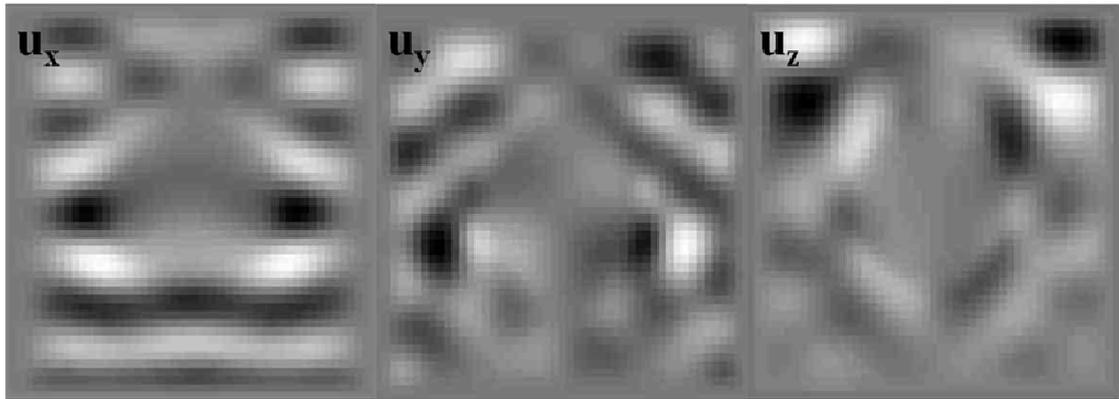


Figure 1.10. Composantes X, Y et Z du champ de déplacement simulé dans la tranche centrale de la sphère à un instant donné du cycle d'excitation sinusoïdal à 200Hz, une fois le régime permanent établi.

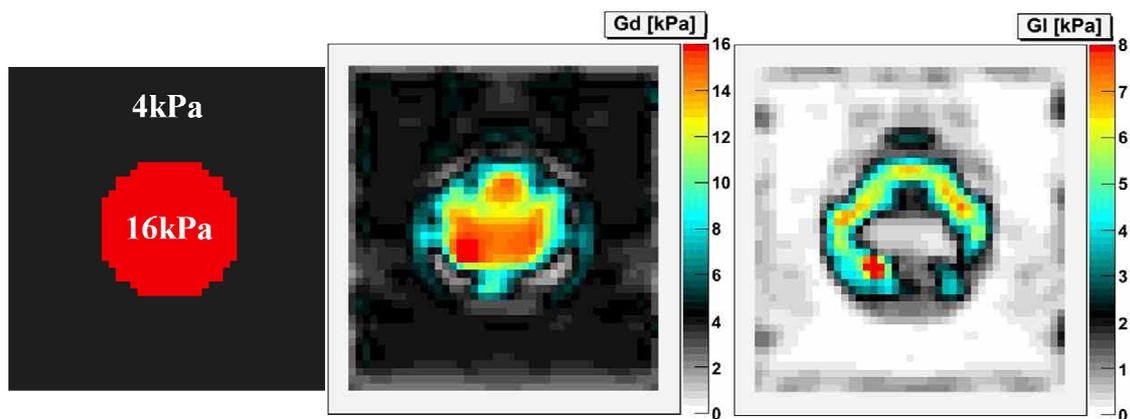


Figure 1.11. Résultats de l'inversion MRE pour une simulation 3D d'une onde à 200Hz dans un milieu non visqueux à 2m/s avec une inclusion sphérique non visqueuse à 4m/s.

Pour comparaison, la simulation d'une expérience SSI a été effectuée sur un milieu presque identique. La seule différence est la valeur de la vitesse dans le milieu mou qui est prise égale à 1m/s dans ce cas. La figure 1.12 présente la carte de vitesse utilisée, quelques échantillons temporels du film de la propagation d'une onde transitoire à travers l'inclusion ainsi que la carte de vitesse obtenue après inversion. La figure 1.13 présente enfin le résultat d'une acquisition réelle dans un gel contenant une inclusion sphérique. La concordance entre simulation et expérience est bonne.

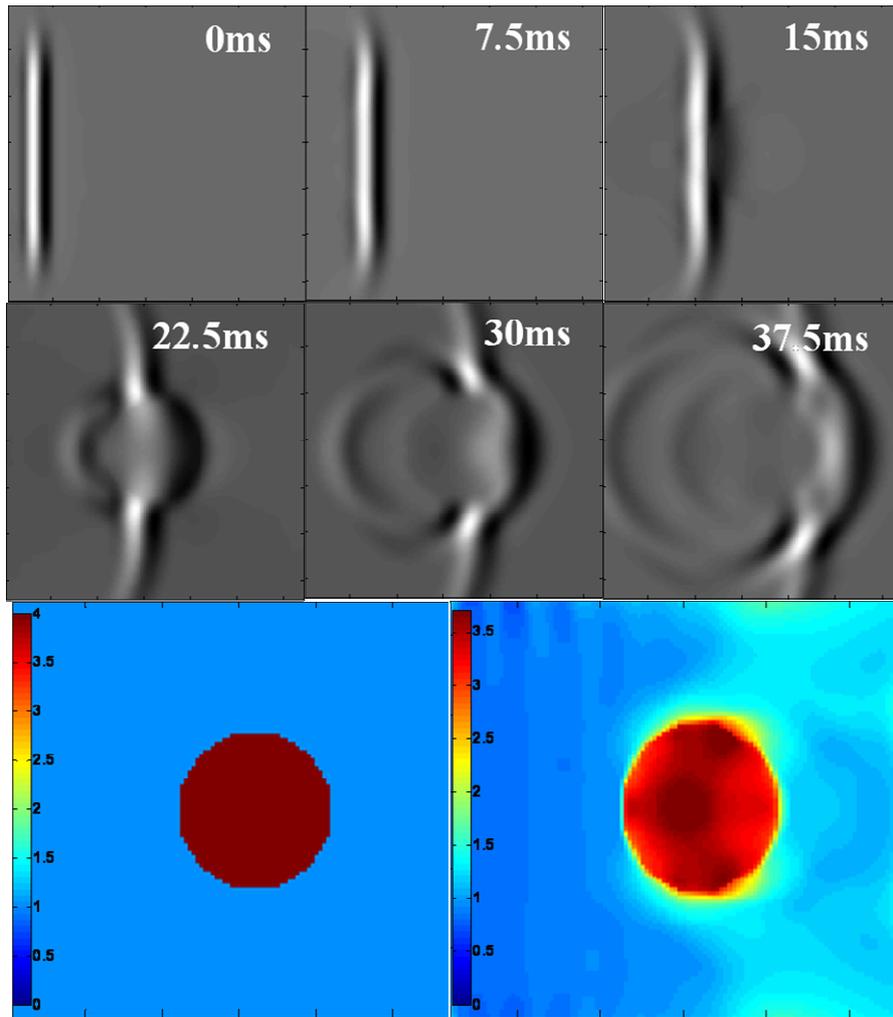


Figure. 1.12. Simulation d’une acquisition SSI dans un milieu à 1m/s contenant une inclusion à 4m/s. Après inversion, une vitesse de 3.7m/s est retrouvée dans l’inclusion.

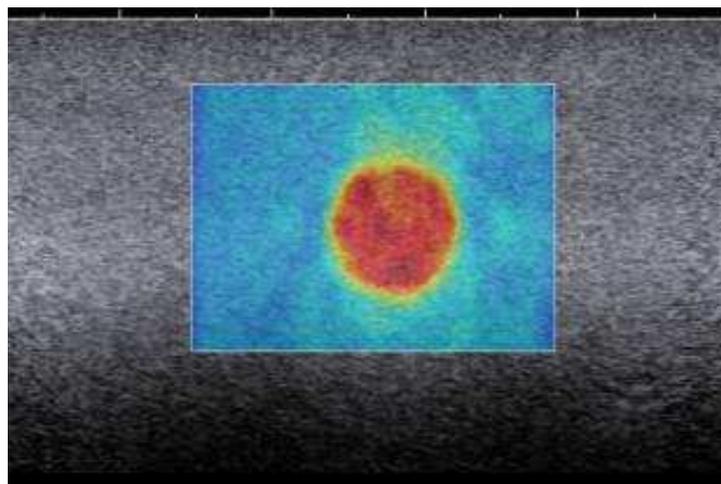


Figure 1.13. Carte de vitesse de groupe obtenue dans un gel mou contenant une inclusion sphérique dure par la technique SSI. La carte est superposée sur l’image BMode échographique.

A partir de ces résultats, il est clair que, même en l'absence totale de bruit expérimental, le problème inverse en MRE devient instable et faux lorsqu'il rencontre des hétérogénéités (ici les bords de la sphère). Basé sur l'hypothèse d'un milieu mécaniquement homogène sur le voisinage utile au calcul du module de cisaillement d'un point donné, l'algorithme est alors mis en échec. Cela est vrai sur au moins 2 voxels tout autour de la frontière entre les milieux de propriétés différentes. Dans notre exemple, la partie réelle du module de cisaillement est sous évaluée tandis qu'une partie imaginaire non nulle apparaît aux interfaces. L'algorithme tend donc à introduire une fausse viscosité aux interfaces des zones fortement hétérogènes. Cela explique aussi la présence de voxels plus mous sur le pourtour de la zone d'étude. Dans le cas plus général d'un milieu non localement homogène, il faudrait inverser l'équation d'onde suivante pour chaque composante du déplacement:

$$\rho \partial_t^2 u_i = \partial_{x_i} \left(\lambda \partial_{x_j} u_j \right) + \partial_{x_j} \left(\mu (\partial_{x_j} u_i + \partial_{x_i} u_j) \right) + \text{termes visqueux} \quad (1.12)$$

Cela suppose de trouver beaucoup plus de paramètres (les modules mécaniques et leurs gradients) à partir des mêmes données.

On peut toutefois noter que l'estimation du module dynamique est exacte dans les zones homogènes mais aussi dans la zone centrale de l'inclusion. L'algorithme d'inversion donne donc des résultats concordants lorsque l'on peut considérer le milieu localement homogène sur la zone où est réalisée l'inversion (typiquement une zone de 5 voxels).

En outre, le caractère permanent de l'excitation fait apparaître des zones de déplacements faibles. En ces points, le rapport signal à bruit est très faible et le problème inverse devient impossible. En raison du filtrage des champs, un signal est tout de même mesuré en ces points. Il est lié au champ sur les voxels voisins. Au final, le calcul de G^* en ces points revient à diviser une valeur q proche de zéro (car calculée avec une seule dérivée spatiale) par un $\nabla^2 q$ moins proche de zéro (car intégrant des données de voisins plus éloignés en raison des 3 dérivées spatiales). Il en résulte des zones de module de cisaillement artificiellement faible comme on peut le voir dans la zone molle homogène de la figure 1.11.

1.5.4. Du risque de sur-interpréter des artefacts

Comme on le voit, aucune solution d'inversion n'est parfaite. Plusieurs raisons expliquent cela : résolution d'imagerie finie, présence de bruit sur les données, milieux fortement inhomogènes localement... Toutes les techniques d'inversion peuvent être mises en échec plus ou moins facilement. Il en résulte des solutions à analyser avec précaution. Il faut bien connaître les hypothèses utilisées pour ne pas risquer de sur-interpréter des artefacts générés par l'inversion. Dans le cas du MRE notamment, les résultats sont faux lorsque les hétérogénéités (et leurs contrastes) deviennent importantes. Pour s'en sortir, il faut soit augmenter la résolution d'acquisition pour obtenir une taille de voxels petite devant les hétérogénéités typiques, soit pouvoir appliquer une théorie d'homogénéisation et considérer ainsi le milieu homogène effectif correspondant au milieu hétérogène étudié. Une analyse locale des valeurs d'élasticité n'est alors plus possible. Il faut passer par une moyenne statistique.

Finalement, en condition réelles, il semble que les algorithmes les plus sophistiqués ne donnent pas forcément les résultats les meilleurs et que d'un point de vue computationnel les algorithmes rapides tels que le temps de vol aient un avantage.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alcaraz J, Buscemi L, Grabulosa M, Trepas X, Fabry B *et al.* Microrheology of human lung epithelial cells measured by atomic force microscopy. *Biophysical Journal*, 2003
2. Alizad A, Whaley DH, Greenleaf JF, Fatemi M. Image features in medical vibro-acoustography: in vitro and in vivo results. *Ultrasonics*. 2008 Nov;48(6-7):559-62. Epub 2008 May 25.
3. Bercoff J, Chaffai S, Tanter M, Sandrin L, Catheline S, Fink M, Gennisson JL, Meunier M. In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Oct;29(10):1387-96.
4. Bercoff 2004 L'imagerie échographique ultrarapide et son application à l'étude de la viscoélasticité du corps humain. Thèse de doctorat. Université Paris 7. 2004.
5. Bhargavan M, Kaye AH, Forman HP and Sunshine JH. Workload of Radiologists in United States in 2006–2007 and Trends Since 1991–1992. *Radiology* August 2009 252:458-467;
6. Catheline S, Thomas JL, Wu F, Fink MA. Diffraction field of a low frequency vibrator in soft tissues using transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 1999;46(4):1013-9.
7. Chen *et al.* 2008 Proc of the 2008 ISTU conference.
8. Cheng S, Clarke, EC, Bilston LE. Rheological properties of the tissues of the central nervous system: a review. *Medical Engineering & Physics* 30 (2008) 1318-1337.
9. Costantini, M., 1996: A Phase Unwrapping Method Based on Network Programming, Proceedings of the "Fringe '96" Workshop, Zurich, Switzerland, 1996, ESA SP-406. <http://earth.esa.int/workshops/ers97/papers/costantini/>
10. de Senneville BD, Mougnot C, Quesson B, Dragonu I, Grenier N, Moonen CT. MR thermometry for monitoring tumor ablation. *Eur Radiol*. 2007 Sep;17(9):2401-10. Epub 2007 May 22. Review.
11. Deffieux T. Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo. Thèse de doctorat. Université Paris 7. 2008.
12. Deffieux T, Montaldo G, Tanter M, Fink M. Shear wave spectroscopy for in vivo quantification of human soft tissues visco-elasticity. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009 Mar;28(3):313-22.
13. Fabry B, *Phys. Rev. E* 68, 041914 (2003).
14. Garapon 2009. Imagerie d'élasticité multi-échelle. Thèse de doctorat. Ecole Polytechnique. 2009.
15. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zurbier RA, Magnant CM, Pennanen MF. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):79-86.
16. Gennisson JL, Rénier M, Catheline S, Barrière C, Bercoff J, Tanter M, Fink M. Acoustoelasticity in soft solids: assessment of the nonlinear shear modulus with the acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am*. 2007 Dec;122(6):3211-9.
17. Goodyer EN, Muller F, Bramer B, Chauhan D, Hess M. 2006. In vivo measurement of the elastic properties of the human vocal fold
18. Grenier *et al.* Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale 2005, Conférence de consensus de la Société Française de Radiologie
19. Guilhon E, Quesson B, Moraud-Gaudry F, de Verneuil H, Canioni P, Salomir R, Voisin P, Moonen CT. Image-guided control of transgene expression based on local hyperthermia. *Mol Imaging*. 2003 Jan;2(1):11-7.
20. Hrapko M, van Dommelen JAW, Peters GWM and Wismans JSHM. The mechanical behaviour of brain tissue: Large strain response and constitutive modeling *Biorheology* 43 (2006) 623–636 623

21. Huwart L *et al.* 2008 Jul; Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 135(1):32-40.
22. Hynynen *et al.* *J. Magn Reson Imaging*, 1995
23. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006 May;239(2):341-50. Epub 2006 Feb 16.
24. Jezzard P *et al.*, 1996. *Radiology* 199: 773-779.
25. Käs J *et al.* 1993 Direct Measurement of the Wave-Vector-Dependent Bending Stiffness of Freely Flickering Actin Filaments *Europhys. Lett.* 21 865-870
26. Kruse SA, Rose GH, Glaser KJ, Manduca A, Felmlee JP, Jack CR Jr, Ehman RL. 2008 Jan 1; Magnetic resonance elastography of the brain. *Neuroimage*. 39(1):231-7.
27. Landau et Lifchitz *Theory of elasticity, Course of Theoretical Physics, volume 7, 3rd edition.*
28. McDannold N, Maier SE, Magnetic resonance acoustic radiation force imaging, *Med. Phys* 35(8), aug 2008.
29. McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR. *MRI : From Picture to Proton*
30. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. 1995 Sep 29; Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*. 269(5232):1854-7.
31. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1715-23.
32. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasound Imaging*. 1991 Apr;13(2):111-34.
33. Peters RD, Henkelman RM. 2000; Proton Resonance Frequency Shift MR thermometry is affected by changes in the electrical conductivity of tissue, *MRM*, 43 :62-71.
34. Peters AM, *et al.* 2007. *Magnetic Resonance Imaging* 25 : 748-753.
35. Quesson B, de Zwart JA, Moonen CT. Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy. *J Magn Reson Imaging*. 2000 Oct;12(4):525-33. Review.
36. Robert 2009. Etude des propriétés viscoélastiques des tissus mous par élastographie IRM. Thèse de doctorat. Université Paris 7. Décembre 2009.
37. Robert B, Sinkus R, Gennisson JL, Fink M. Application of DENSE-MR-elastography to the human heart. *Magn Reson Med*. 2009 Nov;62(5):1155-63.
38. Rooney WD *et al.*, 2007. *Magnetic Resonance Imaging* 57: 308-318.
39. Royer D, Dieulesaint E, et de Gennes PG. *Ondes élastiques dans les solides, tome 1 : Propagation libre et guidée.*
40. Runge VM. *Clinical MRI Ed. Saunders, 2002*
41. Sarvazyan A, *et al.* 1995. Biophysical bases of elasticity imaging. *Acoustical Imaging*, vol 21, 232-241, 1995.
42. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol*. 1998 Nov;24(9):1419-35.
43. Sinkus R, Tanter M, Catheline S, Lorenzen J, Kuhl C, Sondermann E, Fink M. 2005 Feb; Imaging anisotropic and viscous properties of breast tissue by magnetic resonance-elastography. *Magn Reson Med*. 53(2):372-87.
44. Sinkus R, Siegmann K, Xydeas T, Tanter M, Claussen C, Fink M. 2007 Dec; MR elastography of breast lesions: understanding the solid/liquid duality can improve the specificity of contrast-enhanced MR mammography. *Magn Reson Med*. 58(6):1135-44.

45. Sinkus R, Tanter M, Xydeas T, Catheline S, Bercoff J, Fink M: Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by MR elastography. *Magnetic Resonance Imaging*; Vol. 23-2: 159-165, February 2005.
46. Sinkus, R. Tanter, M. Bercoff, J. Siegmann, K. Pernot, M. Athanasiou, A. Fink, M. Potential of MRI and Ultrasound Radiation Force in Elastography: Applications to Diagnosis and Therapy. *Proceedings of the IEEE*, 2008
47. Souchon et al., Transient MR Elastography using Ultrasound radiation force: theory, safety, and initial experiments in vitro, *Magnetic Resonance in Medicine* 60:871–881 (2008).
48. Torr GR, "The acoustic radiation force," *Amer. J. Phys.*, vol. 52, pp. 402–408, 1984.
49. Vykhodtseva N, Sorrentino V, Jolesz FA, Bronson RT, Hynynen K. 2000 Jun; MRI detection of the thermal effects of focused ultrasound on the brain. *Ultrasound Med Biol.* 26(5):871-80.
50. Vymazal J, Righini A, Brooks RA, Canesi M, Mariani C, Leonardi M, Pezzoli G. T1 and T2 in the brain of healthy subjects, patients with Parkinson disease, and patients with multiple system atrophy: relation to iron content. *Radiology.* 1999 May;211(2):489-95.
51. Wansapura et al., 1999. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 9 : 531-538.
52. Wright et al., 2008. *Magn Reson Mater Phy* (2008) 21 : 121-130.

Chapitre 2.

APPLICATIONS DE L'ELASTOGRAPHIE PAR IRM POUR LE DIAGNOSTIQUE DES PATHOLOGIES FIBROSANTES DU FOIE ET DES PATHOLOGIES DEMYELINISANTES DU CERVEAU

2.1.	CONTEXTE DE L'ETUDE DES PATHOLOGIES DU FOIE.....	55
2.1.1.	<i>Le foie sain et les pathologies du foie</i>	55
2.1.2.	<i>Présentation de l'étude et choix des modèles animaux</i>	56
2.1.3.	<i>Protocole d'imagerie IRM</i>	57
2.2.	RESULTATS SUR PLUSIEURS MODELES DE FIBROSE NON ALCOOLIQUE CHEZ LE RAT.....	58
2.2.1.	<i>Résultats d'élastographie par IRM</i>	58
2.2.2.	<i>Principaux résultats histologiques</i>	60
2.2.3.	<i>Analyse des résultats</i>	61
2.3.	LIMITES DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES	62
2.3.1.	<i>Limites de l'étude</i>	62
2.3.2.	<i>Perspectives de l'élastographie par IRM du foie</i>	63
2.4.	MESURER L'ELASTICITE DU CERVEAU, POUR QUOI FAIRE ?.....	65
2.4.1.	<i>Mieux connaître la réponse mécanique du cerveau</i>	65
2.4.2.	<i>Procurer un nouveau contraste pour l'imagerie des maladies neurodégénératives</i>	68
2.5.	VERS UN ATLAS VISCOELASTIQUE DU CERVEAU DU RONGEUR	68
2.5.1.	<i>Présentation de l'étude</i>	68
2.5.2.	<i>Résultats</i>	71
2.5.3.	<i>Discussion et limites</i>	75
2.6.	RESULTATS PRELIMINAIRES SUR UN MODELE DE SOURIS ALZHEIMER.....	75
2.6.1.	<i>Introduction sur la maladie d'Alzheimer</i>	75
2.6.2.	<i>Etat de l'art de l'imagerie IRM de la maladie d'Alzheimer</i>	76
2.6.3.	<i>Présentation de l'étude</i>	77
2.6.4.	<i>Modèle isotrope – Modèle anisotrope</i>	78
2.6.5.	<i>Résultat obtenus sur les souris doublement transgéniques</i>	79
2.6.6.	<i>Discussion et limites</i>	84
2.7.	ETUDE DU MODULE DE CISAILLEMENT DU CORPS CALLEUX EN COURS DE DEMYELINISATION DANS UN MODELE DE SCLEROSE EN PLAQUE CHEZ LA SOURIS	85
2.7.1.	<i>Introduction sur la sclérose en plaque</i>	85
2.7.2.	<i>Présentation de l'étude et du modèle animal</i>	85
2.7.3.	<i>Résultats</i>	87
2.7.4.	<i>Limites de l'étude</i>	89
2.8.	PERSPECTIVES POUR LES MESURES D'ELASTOGRAPHIE PAR IRM DANS LE CERVEAU.....	90
	BIBLIOGRAPHIE	93

Ce chapitre présente les résultats de l'application diagnostique *in vivo* de l'élastographie par IRM à 7T chez des modèles animaux, dans deux organes, le foie puis le cerveau.

Tout d'abord, le potentiel de la technique est évalué dans le contexte de la stéatose et de la fibrose hépatique. Différents modèles de pathologies du foie chez le rat sont testés dans le but de déterminer les modifications biologiques à l'origine des changements de propriétés viscoélastiques et ainsi d'exhiber des paramètres permettant une détection précoce des pathologies, une stadification et même une différenciation entre pathologies proches (stéatose simple versus stéatohépatite).

Dans sa seconde moitié, ce chapitre du manuscrit étudie le potentiel de la technique d'élastographie par IRM sur des pathologies du cerveau. Pour ce faire, différents modèles de maladies démyélinisantes sont étudiés chez la souris. L'hypothèse envisagée est l'existence d'une influence de la quantité de myéline sur les propriétés viscoélastiques de la substance blanche.

2.1. Contexte de l'étude des pathologies du foie

Cette étude a été réalisée à l'ESPCI en collaboration avec l'université catholique de Louvain. La présente étude chez le rat a eu lieu entre 2006 et 2008 au Laboratoire Ondes et Acoustique grâce au système d'élastographie IRM 7T du petit animal développé par mes soins. Après cette phase de développement, j'ai réalisé la préparation des animaux (entretien, nourriture, rasage) et les acquisitions IRM *in vivo* avec Najat Salameh de l'université de Louvain, dont le travail de thèse, à dominante plus clinique, portait sur la validation de l'élastographie pour le diagnostic des pathologies hépatiques chroniques. Une lecture du manuscrit de thèse de N. Salameh et en particulier des trois premiers chapitres est recommandée au lecteur intéressé par la thématique pour une introduction plus approfondie sur les pathologies du foie et les méthodes d'imagerie envisagées actuellement [Salameh 2009].

Après une introduction sur la problématique médicale générale, les expériences d'imagerie réalisées à l'ESPCI et leurs résultats clefs sont présentés ici. Les résultats biologiques et histologiques principaux sont aussi rappelés succinctement, bien qu'ils aient été obtenus sans ma participation expérimentale. Ils sont nécessaires à la bonne compréhension des conclusions de l'étude. L'étude complète a été publiée dans *Radiology* [Salameh *et al.* 2009].

2.1.1. Le foie sain et les pathologies du foie

La prévalence mondiale de la stéatose hépatique non alcoolique augmente [Farrell et Larter 2006]. Elle a atteint une proportion épidémique aux USA, en Europe et dans la plupart des zones urbaines des pays en développement [Pitt 2007] avec une incidence accrue chez les enfants [Nobili *et al.* 2008, Sagi *et al.* 2007, Imhof *et al.* 2007]. Bien qu'aucun traitement efficace n'ait encore été clairement trouvé contre la stéatohépatite, des approches thérapeutiques prometteuses sont testées actuellement dans des campagnes cliniques de grandes envergures [Oh *et al.* 2008, Siebler et Galle 2006]. La maladie a deux formes naturelles : stéatose hépatique simple qui couvre 80% des patients et suit un cours bénin. La deuxième forme de la maladie est la NASH (Non Alcoholic SteatoHepatitis en anglais) qui est plus grave et associée avec une morbidité et une mortalité bien plus élevées. NASH est caractérisé par la présence d'une inflammation et d'une fibrose du foie en plus de la stéatose. Elle peut donner une cirrhose du foie, un dysfonctionnement hépatique terminal et des carcinomes hépatocellulaires. Par conséquent, il est important de la distinguer de la stéatose le plus précocement

possible [Wieckowska *et al.* 2007]. Les tests biochimiques actuels et l'imagerie conventionnelle manquent de précision pour cela [Oh *et al.* 2008]. La biopsie reste donc actuellement la seule méthode fiable pour diagnostiquer et suivre le NASH.

L'imagerie IRM peut être utilisée pour aider à détecter et grader la stéatose hépatique [Hussain *et al.* 2005, Qayyum *et al.* 2005, Reeder *et al.* 2007]. Cependant, elle ne peut pas distinguer la stéatohépatite de la stéatose simple. L'élastographie par ultrasons et plus récemment par l'élastographie par IRM sont apparues comme des méthodes prometteuses pour aider au diagnostic précis et à la quantification de la fibrose. Il a été démontré que l'élasticité du foie augmente avec l'augmentation de fibrose [Huwart *et al.* 2006, Huwart *et al.* 2007, Huwart *et al.* 2008, Rouviere *et al.* 2006, Salameh *et al.* 2007, Yin *et al.* 2007a, Yin *et al.* 2007b, Ziol *et al.* 2005, Sandrin *et al.* 2003, Coco *et al.* 2007, Lupsor *et al.* 2008]. Les études préliminaires sur l'homme ont montré que l'élastographie ultrasonore transitoire 1D (Fibroscan®) pourrait aussi représenter un outil utile pour scorer le stade de fibrose dans NASH [Yoneda *et al.* 2007, Yoneda *et al.* 2008]. Cependant, la capacité à diagnostiquer NASH suffisamment tôt, avant l'apparition de fibrose reste impossible sans biopsie.

La rhéométrie *ex-vivo* a montré que l'élasticité du foie augmente au stade précoce avant la déposition de collagène fibrosant [Georges *et al.* 2007]. Une augmentation de l'élasticité sans fibrose a aussi été mesurée par élastographie transitoire ultrasonore chez des patients atteints d'hépatite virale aiguë [Arena *et al.* 2008]. L'inflammation et la fibrogenèse ont été suggérés comme cause potentielle de cette augmentation d'élasticité précoce. A notre connaissance, cette augmentation précoce, avant apparition de fibrose n'avait pas encore été démontré dans le cas des stéatoses non alcooliques, ni même mesuré par élastographie IRM. Par conséquent, des tests sur le rat ont été entrepris pour étudier la valeur de l'élastographie par IRM dans le cadre de la détection non invasive du NASH dans le foie.

2.1.2. Présentation de l'étude et choix des modèles animaux

L'étude a été approuvée par le comité éthique local pour l'expérimentation animale. Elle concerne 55 rats males Sprague Dawley (poids moyen $268\text{g} \pm 53$ (écart type), âge moyen $9 \text{ semaines} \pm 2$) hébergés individuellement dans des cages en acier inoxydable maintenues à une température moyenne de $21^\circ\text{C} \pm 1$. Les cages sont placées dans une pièce avec éclairage programmé sur des cycles de 12 heures. Parmi les 55 animaux, 15 ont un accès libre à la nourriture standard et à l'eau, dont 12 sont les animaux contrôles pour l'étude (groupe C). Les 3 autres ont servis pour le test de reproductibilité des mesures d'élastographie à 7T, consistant en 3 acquisitions chacun à quelques jours d'intervalle.

24 rats ont été nourris avec une diète déficiente en acide aminé L-choline, sans supplémentation de méthionine. La stéatohépatite non alcoolique est généralement simulée par une diète déficiente en choline-méthionine. Pour mieux étudier l'influence de la graisse sur les valeurs d'élasticité, un décalage temporel entre apparition de la stéatose et de la fibrose est nécessaire. Les modèles déficients en choline et méthionine ne présentent pas ce décalage contrairement au modèle choisi, uniquement déficient en choline [Ibanez *et al.* 2007, Leclercq *et al.* 2006]. De plus, l'inflammation et la fibrose apparaissent globalement plus tardivement chez les Sprague Dawley que chez d'autres rats d'où le choix de cette race. Le seul inconvénient du modèle choisi est que l'inflammation reste relativement faible par rapport aux valeurs réelles chez l'homme.

Pour atteindre différents stades de stéatohépatite, 8 rats ont suivi cette diète pendant 2 semaines (groupe CDD2), 8 autres pendant 5 semaines (groupe CDD5) et les 8 derniers pendant 8

semaines (groupe CDD8). Un rat du groupe 2 semaines est mort pendant l'induction de l'anesthésie avant imagerie IRM.

Pour étudier l'influence de l'inflammation sur les mesures viscoélastiques, l'étude d'un modèle simulant des lésions hépatiques aiguës a été envisagée. Aucun modèle parfait n'est connu à l'heure actuelle, c'est-à-dire un modèle induisant une inflammation sans endommager d'autres organes. Lors de tests préliminaires à notre étude, N. Salameh a finalement obtenu une inflammation maximale avec une nécrose minimale par injection intra péritonéale (IP) d'une dose unique de CCl_4 à 0.75mL/kg suivie d'une imagerie IRM exactement 48h post injection. 8 rats ont suivi ce traitement (groupe CCl4).

Enfin, la stéatose pure a été étudiée sur 8 autres rats. Le modèle généralement étudié dans ce contexte est celui du rat génétiquement modifié obèse qui présente une stéatose massive à l'âge adulte. En raison des contraintes d'encombrement dans l'IRM 7T, des rats de plus de 350g ne peuvent être imagés en élastographie. Des études précédentes ont montré qu'un régime enrichi à 5% d'acide orotique induisait uniquement une stéatose micro vésiculaire diffuse [Starkel *et al.* 2003]. Après un travail d'optimisation, N. Salameh a établi que 2 semaines d'une telle diète était une bonne durée pour éviter les lésions toxiques apparaissant ultérieurement.

2.1.3. Protocole d'imagerie IRM

Les rats ont été anesthésiés par injection IP d'un cocktail constitué de 80mg/kg de kétamine (Pfizer, Belgique) et 10mg/kg de xylazine (Bayer, Allemagne). Ils sont rasés sur l'abdomen pour établir un bon contact avec un piston vibrant de forme corrigée pour un meilleur couplage. Ils sont positionnés sur le vibreur d'élastographie (Figure 1.6), de façon à ce que toute la cage thoracique contribue à propager les ondes dans le foie. L'élastographie IRM décrite au 1.2 est acquise à 300Hz, fréquence optimisée pour avoir plusieurs longueurs d'ondes dans le foie et une profondeur de pénétration suffisante.

Compte tenu du contenu riche en fer du foie (T_2 tissulaires courts), il est nécessaire de réaliser toutes les séquences d'imagerie avec des TE courts (<20ms). Ce travail de préparation des séquences a été réalisé sur des animaux tests avant le début de l'étude.

Huit tranches anatomiques adjacentes sont acquises par une séquence gradient écho avec les paramètres suivants : TR=455ms, TE=3.8ms, angle de bascule=40°, 4 moyennes, champ de vue carré de 53mm de côté et taille des voxels 207 μm *207 μm *830 μm . La durée d'acquisition avec synchronisation respiratoire est de l'ordre de 8 minutes.

L'élastographie est ensuite acquise exactement dans les mêmes tranches avec le même champ de vue et une résolution isotrope de 830 μm . Quatre dynamiques temporelles sont acquises, équiréparties sur l'excitation sinusoïdale. Le TR est fixé à 350ms et le TE à 18.33ms. L'acquisition avec synchronisation respiratoire dure environ 6 minutes pour chacune des 3 directions d'encodage du mouvement.

Pour chaque rat, la préparation, le positionnement et l'imagerie ont duré environ une heure. La reconstruction des paramètres viscoélastiques est celle décrite au chapitre 1.5. Bien qu'imparfaite comme nous l'avons vu, cette inversion donne des résultats satisfaisants dans des milieux relativement « macroscopiquement homogènes » comme le foie lorsque la longueur d'onde est suffisamment courte. En outre, même si les cartes viscoélastiques obtenues contiennent des artefacts, le fait

d'analyser les données en faisant des moyennes sur tout l'organe permet de réduire l'influence de ces artefacts sur les valeurs mesurées. Comme nous allons le voir, les résultats MRE sont clairement corrélés à la pathologie ce qui est un signe de plus de l'origine physiologique des variations d'élasticité observées et du caractère non critique d'une présence limitée d'artefacts.

2.2. Résultats sur plusieurs modèles de fibrose non alcoolique chez le rat

2.2.1. Résultats d'élastographie par IRM

Les images de phase IRM montrent une bonne propagation des ondes à travers le foie comme en témoigne les exemples de la figure 2.1. La reproductibilité des acquisitions a été évaluée à 9% pour les valeurs de la partie réelle du module de cisaillement et à 10% pour sa partie imaginaire. Pour les rats contrôle, la valeur moyenne sur le foie de la partie réelle du module de cisaillement Gd est de $1.82\text{kPa}\pm 0.22$. Pour les rats ayant suivi la diète déficiente en choline, les valeurs de Gd après 2, 5 et 8 semaines étaient respectivement de $2.24\text{kPa}\pm 0.19$, $2.72\text{kPa}\pm 0.45$ et $2.90\text{kPa}\pm 0.49$ avec une différence significative pour chacun des groupes par rapport aux contrôles ($P < 0.005$). La partie imaginaire du module de cisaillement G_i suit la même augmentation avec $0.59\text{kPa}\pm 0.12$ pour le groupe contrôle et $0.86\text{kPa}\pm 0.10$ après 2 semaines, $1.08\text{kPa}\pm 0.20$ après 5 semaines et $1.14\text{kPa}\pm 0.19$ après 8 semaines de diète. Là encore, la différence avec le groupe contrôle était significative ($P < 0.005$) dans chaque cas. Le groupe nourris à l'acide orotique a un Gd moyen de $2.10\text{kPa}\pm 0.15$ sans différence significative avec le groupe contrôle ($P = 0.017$). A contrario, G_i augmente significativement à $0.77\text{kPa}\pm 0.11$ pour ce groupe. Dans le groupe ayant reçu une injection de tétrachlorure de carbone, les deux paramètres viscoélastiques augmentent significativement par rapport aux rats contrôles avec $G_d = 2.96\text{kPa}\pm 0.63$ et $G_i = 0.85\text{kPa}\pm 0.22$. Ces résultats sont résumés sur la figure 2.2.

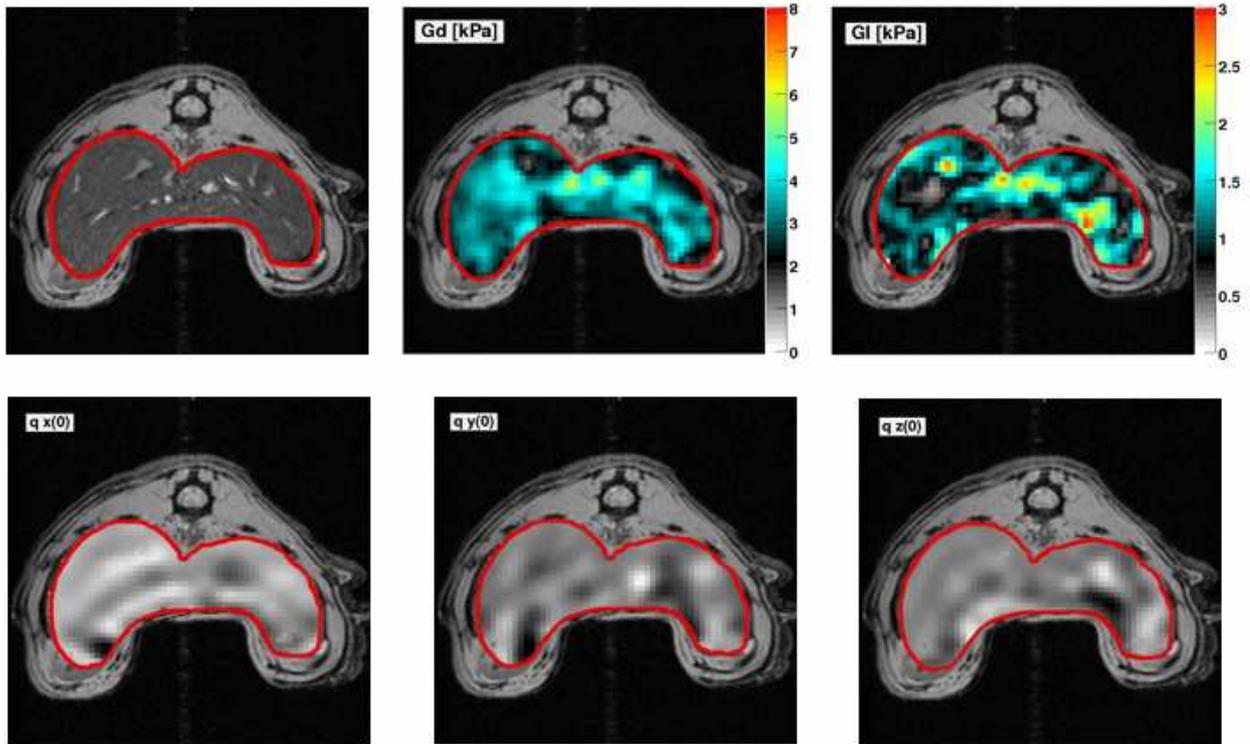


Figure 2.1 : Exemple d'images obtenues pour une tranche axiale d'un rat. Image anatomique haute résolution (en haut à gauche), superposition des cartes des parties réelle (au milieu) et imaginaire (à droite) du module de cisaillement, calculées dans la zone du foie segmentée en rouge. La ligne du bas présente les trois composantes du rotationnel du champ de déplacement à un instant du cycle d'excitation mécanique.

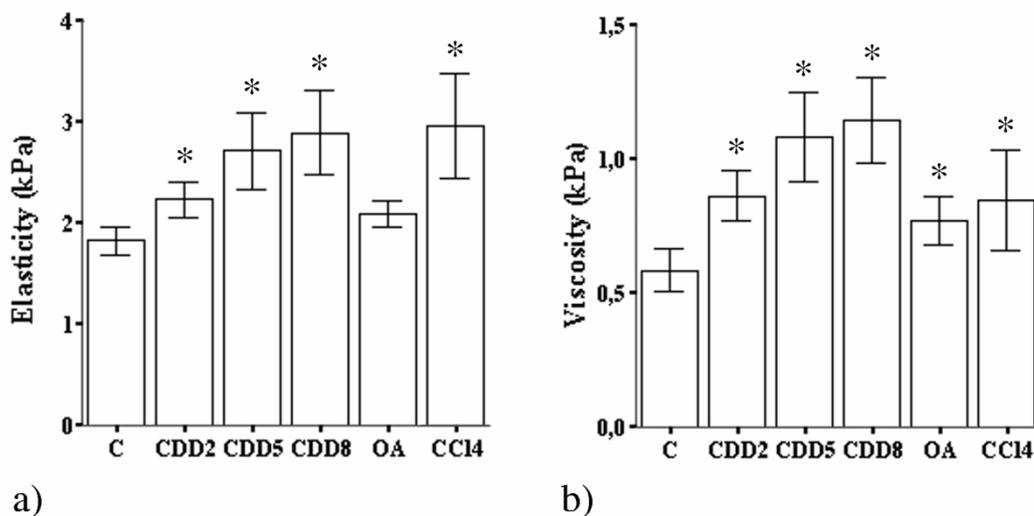


Figure 2.2 : Comparaison des valeurs de Gd et GI obtenues pour les différents groupes de rats : contrôles (C), déficients en choline après 2 (CDD2), 5 (CDD5) et 8 (CDD8) semaines de diète, nourris à l'acide orotique (OA), et ayant subi une injection de tétrachlorométhane (CCl4). Une augmentation significative des deux paramètres est observée pour tous les groupes malades sauf Gd pour le groupe traité à l'acide orotique. NB : La partie réelle du module de cisaillement est ici abusivement appelée « élasticité » et sa partie imaginaire « viscosité ». L'astérisque signifie un écart statistiquement significatif avec le groupe contrôle ($p < 0.005$).

2.2.2. Principaux résultats histologiques

Les résultats histologiques principaux sont présentés sur les figures 2.3 et 2.4. Des analyses biologiques ont aussi été effectuées et peuvent être trouvés, ainsi que l'analyse complète de l'histologie dans [Salameh *et al.* 2009].

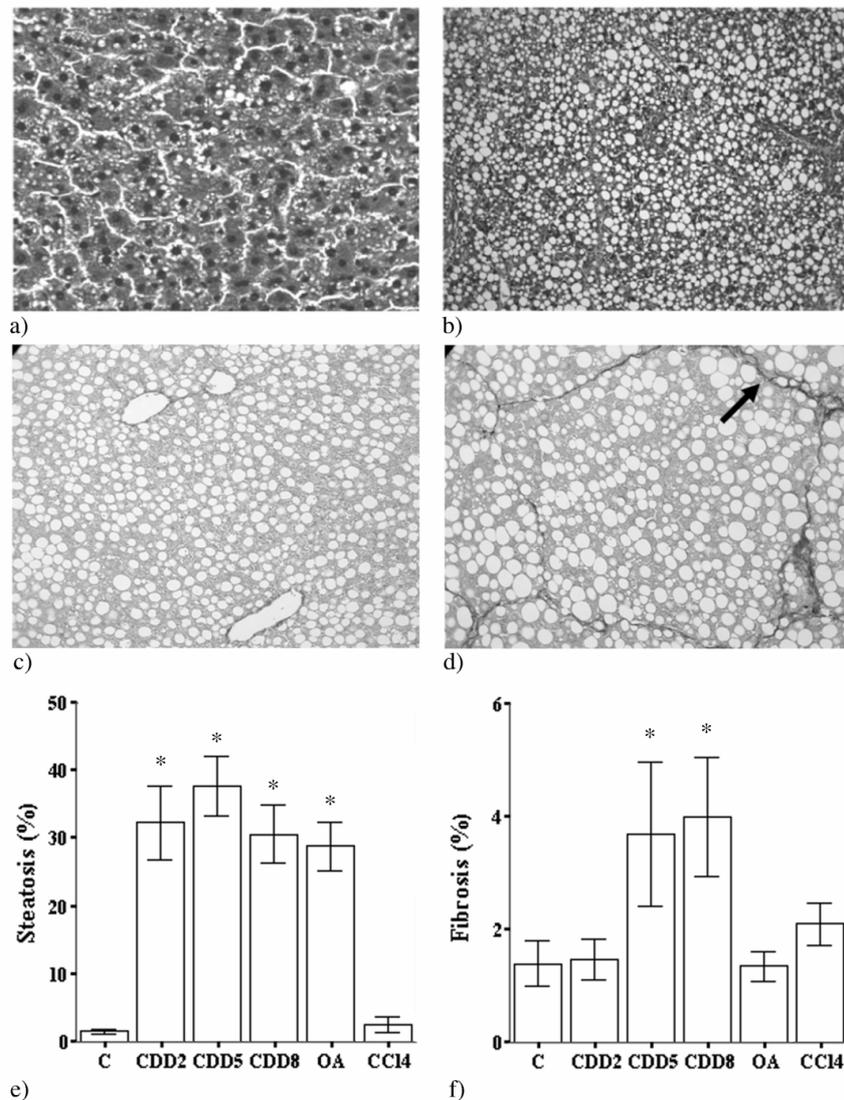


Figure 2.3 : Exemples d'images histologiques dans le foie de rats montrant une stéatose microvésiculaire (accumulation de lipides) chez les rats nourris à l'acide orotique (image a, x400), une stéatose macrovésiculaire sévère chez les rats déficients en choline (image b, x400). Chez ces derniers, la fibrose (collagène) est absente après 2 semaines de diète (image c, x200) tandis que des ponts fibreux apparaissent après 5 semaines (image d, x200, flèche). Une analyse morphométrique des données histologiques montre que la stéatose est significativement augmentée chez les rats déficients en choline et nourris à l'acide orotique (image e) tandis que la fibrose augmente uniquement chez les rats déficients en choline après 5 et 8 semaines, par rapport aux animaux contrôles (image f). * $p < 0.005$.

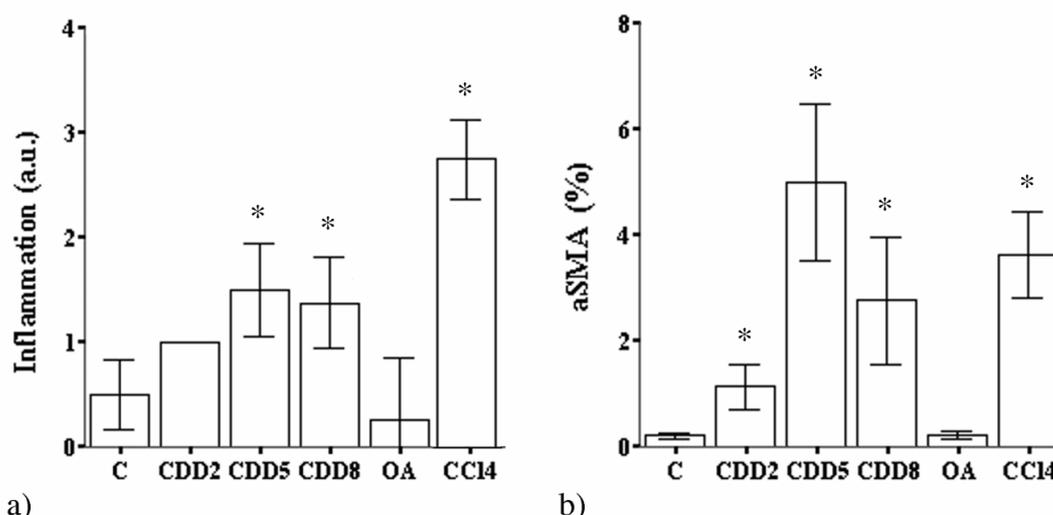


Figure 2.4 : Quantification de l'inflammation (image a) et des protéines α SMA (image b) pour les différents groupes de rats de l'étude. Une inflammation significative est mesurée pour les rats déficients en choline après 5 et 8 semaines et chez les rats ayant subi une injection de CCl₄. L'activation des myofibroblastes (mesurée par le marquage des α SMA) est observée chez les rats déficients en choline et CCl₄. * $p < 0.005$.

2.2.3. Analyse des résultats

Les résultats obtenus montrent que les paramètres viscoélastiques du foie des rats après 2 semaines de diète induisant la stéatohépatite augmentent avant l'apparition de fibrose. Chez les rats avec stéatose seule une augmentation de la viscosité sans augmentation de l'élasticité concomitante a été observée. Cela suggère que l'élastographie par IRM peut être utile pour détecter le NASH au stade précoce.

Une augmentation précoce de l'élasticité avant apparition de dépôts de collagène a été récemment observée dans plusieurs études *in vitro* et *in vivo* [Georges *et al.* 2007, Arena *et al.* 2008]. Dans notre cas, la même observation est faite chez les rats avec atteinte hépatique aigue. Par conséquent, l'augmentation d'élasticité en elle-même n'est pas forcément synonyme de stéatohépatite mais elle permet de faire la différence entre la stéatose simple et la stéatohépatite chez les patients pour qui l'imagerie IRM ou US suggère la présence de graisse infiltrée dans le foie.

Des variations de plusieurs paramètres tissulaires peuvent contribuer à l'augmentation précoce d'élasticité avant dépôt de collagène. Une analyse statistique poussée prenant en compte les mesures d'imagerie IRM et les quantifications histologiques et biologiques a permis d'évaluer les corrélations entre les paramètres mécaniques, les mesures histologiques et différents marqueurs biologiques de la fibrogenèse. Cette analyse fait principalement ressortir une corrélation forte entre l'activation des myofibroblastes et la partie réelle du module de cisaillement. Cela conforte l'hypothèse de l'existence d'une relation entre le durcissement de la matrice extracellulaire et l'activation des myofibroblastes. Il a été démontré que ces cellules peuvent « sentir » les augmentations de dureté de leur substrat et s'activer. Inversement, cette activation va aussi augmenter la dureté de la matrice et la contracter [Georges *et al.* 2007, Gaca *et al.* 2003, Demouliere *et al.* 2005, Wells 2005, Tomasek *et al.* 2002]. Il s'agit là d'un cercle vicieux.

Outre l'activation des myofibroblastes, différents autres mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'augmentation précoce d'élasticité dans les pathologies diffuses du foie [Georges *et al.*

2007]. Premièrement, l'inflammation pourrait générer de l'œdème responsable d'une compression du tissu augmentant son élasticité et/ou sa viscosité [Iredale 2007]. Cependant, dans le modèle déficient en choline, les rats présentent une inflammation modérée qui n'augmente pas significativement par rapport aux animaux contrôles. Cela suggère que l'inflammation n'est pas un des responsables principaux de l'augmentation d'élasticité observée. L'étude *ex vivo* par Georges *et al.* a montré que l'inflammation n'est pas un facteur important pour l'augmentation de la dureté du foie et la corrélation trouvée par Lupsor *et al.* dans une autre étude était significative mais très faible [Lupsor *et al.* 2008]. Deuxièmement, l'hypertension portale causée par le gonflement des hépatocytes remplis de graisse, la contraction des myofibroblastes perisinusoïdaux et la déposition de collagène dans l'espace perisinusoïdal a été suggérée comme mécanisme permettant d'expliquer l'élévation d'élasticité sans fibrose [McCuskey *et al.* 2004]. Cependant, l'hypertension ne peut sans doute pas expliquer cette augmentation à elle seule puisque des études *ex vivo* ont observé celle-ci en l'absence de changements hémodynamiques [Georges *et al.* 2007]. Troisièmement, il a été suggéré que la réticulation du collagène par la famille des lysyl-oxidase pouvait augmenter la dureté du foie avant même l'activation des myofibroblastes [Georges *et al.* 2007]. Finalement, plusieurs des causes répertoriées ici peuvent agir de concert. Quoiqu'il en soit, la détection de cette augmentation précoce par IRM, si elle se confirme chez les patients ouvre des horizons nouveaux pour la détection et le suivi du traitement de la stéatohépatite.

Aucune influence de la stéatose pure sur l'élasticité n'a été trouvée. Cela est en accord avec des études précédentes par élastographie US [Sandrin *et al.* 2003] et IRM [Huwart *et al.* 2008] sur des patients. Cependant, l'augmentation de la viscosité due à la stéatose est observée pour la première fois. L'élastographie transitoire par US (et en particulier le Fibroscan) ne peut pas détecter cette influence à l'heure actuelle faute de pouvoir mesurer proprement l'atténuation de l'onde *in vivo*. Comme nous l'avons dit au paragraphe 1.4.2, cette lacune pourrait prochainement être comblée par la technique SSI.

En conclusion, les résultats de cette étude [Salameh *et al.* 2009] montrent que chez les rats avec stéatose hépatique, l'augmentation d'élasticité est un marqueur précoce de la stéatohépatite, apparaissant avant la déposition de collagène dans la matrice et lié à l'activation des myofibroblastes. Si ces résultats sont confirmés chez les patients atteints de NASH, ils suggèrent que l'élastographie pourrait faire la distinction entre simple stéatose et stéatohépatite et donc jouer un rôle pour la détection et le suivi de traitement de cette pathologie.

2.3. Limites de l'étude et perspectives

2.3.1. Limites de l'étude

Les limites de l'étude présentée ici sont multiples. Premièrement, le meilleur modèle de rat pour NASH fait toujours débat. Le modèle déficient en choline utilisé ici est reconnu comme modèle de la pathologie [Arena *et al.* 2008, Ibanez *et al.* 2007] mais il peut aussi présenter une régénération hépatique par promotion des « oval precursor cells » [Nakae 1999]. Cela n'a pas été observé dans notre étude. Deuxièmement, toutes les causes possibles d'augmentation d'élasticité du foie n'ont pas été testées. L'activation des myofibroblastes n'est qu'une cause identifiée parmi d'autres. Troisièmement, les stéatoses induites par les différents modèles utilisés sont de nature différentes (macrovésiculaires pour la diète déficiente en choline et microvésiculaires pour l'acide orotique). Les résultats de l'étude doivent donc être confirmés chez les patients atteints de NASH. Quatrièmement, il

est à première vue surprenant que l'analyse statistique ne fasse pas apparaître de corrélation entre les mesures d'élasticité et la fibrose, mais seulement avec l'activation des myofibroblastes. Cela s'explique sans doute par la faible taille de l'échantillon d'animaux ayant présenté une fibrose importante. Dans la plupart des cas, une fibrose modérée a été observée. Cinquièmement, pour les raisons indiquées plus haut, seules les valeurs moyennes d'élasticité et de viscosité prises sur tout le foie ont dû être considérées dans cette étude. Aucune corrélation spatiale entre les paramètres viscoélastiques et l'évolution locale des différents marqueurs histologiques n'a pu être envisagée bien que cela présente certainement un grand intérêt potentiel.

Enfin, pour chercher à détecter précocement la stéatose et la corréler avec nos mesures de Gd et Gl, sans avoir à sacrifier les animaux, il aurait été intéressant de disposer d'une séquence de quantification de la graisse dans le protocole d'imagerie. Il faudra l'envisager pour les futures études sur le sujet.

2.3.2. Perspectives de l'élastographie par IRM du foie

2.3.2.1. *Confirmation sur des patients*

Les perspectives de cette étude des pathologies du foie sur le petit animal sont nombreuses. Tous d'abord, comme nous l'avons déjà mentionné, les conclusions obtenues dans ce travail l'ont été sur des modèles animaux reproduisant imparfaitement la pathologie. Dans ce contexte, la première perspective suggérée est de confirmer nos résultats sur des patients atteints de stéatose simple et de NASH. Cela est en cours dans l'équipe du professeur B. Van Beers à l'hôpital Beaujon.

2.3.2.2. *MRE multifréquence*

Une seconde perspective intéressante consiste en l'acquisition de données MRE multifréquences pour tester les hypothèses émises dans le chapitre 3 sur la sensibilité de la dépendance fréquentielle des modules élastiques en fonction des changements microstructuraux du foie. En particulier, un rapprochement entre dispersion, quantité de fibrose et de stéatose mesurées à l'histologie. Une hypothèse plausible serait que l'augmentation de la fibrose induise une élévation globale du module élastique (faiblement dépendante de la fréquence) tandis qu'une augmentation de la stéatose joue sur l'atténuation qui, par le biais des relations de Kramers Kronig, augmenterait la dispersion (pente de la dépendance fréquentielle des modules viscoélastiques). Ce dernier phénomène suppose l'existence d'une fréquence « pivot », possiblement nulle, à laquelle les changements d'atténuation n'impactent pas sur la valeur d'élasticité, et au dessus de laquelle les modules augmentent lorsque l'atténuation est accrue. Dans les cas actuels de mesures mono fréquences, il est donc impossible de faire la distinction entre les deux phénomènes susmentionnés.

L'acquisition de données à d'autres fréquences devrait donc être intéressante, que ce soit par l'apport d'informations additionnelles sur le milieu (si les données viscoélastiques à ces fréquences sont indépendantes des données à 300Hz) et/ou par le renforcement des effets vus sur les seules données à 300Hz (si les nouvelles données sont au moins partiellement corrélées aux données à 300Hz).

En outre, chez l'homme, même si des acquisitions à plusieurs fréquences restent aujourd'hui difficilement envisageables en routine compte tenu de la longueur des acquisitions, une étude clinique à plusieurs fréquences serait également intéressante. En effet, elle permettrait de déterminer la

meilleure fréquence unique souhaitable à laquelle les paramètres viscoélastiques sont les plus sensibles aux changements biologiques sous jacents. A priori, compte tenu de l'existence même de la dispersion, cette fréquence « la plus discriminante » devrait être la fréquence la plus élevée technologiquement accessible c'est-à-dire permettant une pénétration des ondes de cisaillement suffisamment profonde pour permettre l'inversion des données sur tout le foie.

2.3.2.3. Comparaison avec des acquisitions SSI

Enfin, une perspective intéressante de ce travail serait de comparer les résultats MRE avec ceux obtenus par US. L'élastographie ultrasonore transitoire par Fibroscan est d'une mise en œuvre plus simple que l'élastographie par IRM mais il a été montré sur un faible échantillon de patients qu'elle donne des résultats moins précis pour les mesures d'élasticité du foie, résultats nécessitant d'être confirmés sur une plus grande cohorte de patients. La question de la capacité des méthodes ultrasonores à détecter l'élévation précoce de l'élasticité dans le cas de la stéatohépatite non alcoolique reste ouverte, notamment avec les nouvelles approches 2D telles que le SSI [Muller *et al.* 2009].

Pour tester le potentiel du SSI, nous avons réalisé des acquisitions d'élastographie ultrasonore sur une partie des rats de l'étude (voir figure 2.5). Cela a été réalisé avec l'aide de JL. Gennisson et T. Deffieux. Compte tenu de la petite taille et de la faible profondeur de l'organe, une sonde échographique à haute fréquence (8MHz ou même 15MHz) aurait dû être utilisée pour pousser dans le foie avec une qualité optimale pour l'imagerie en mode B et le suivi de speckle (pour l'élastographie). Malheureusement, ces barrettes échographiques n'étaient pas disponibles au laboratoire à l'époque, et une sonde à 5MHz a été utilisée.

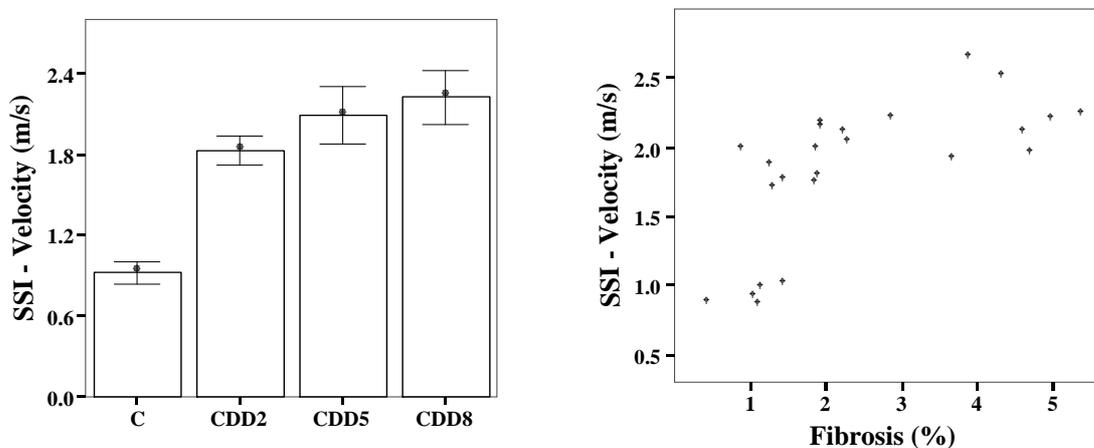


Figure 2.5 : Mesures de la vitesse de cisaillement par SSI pour les différents groupes de rats normaux et nourris avec une diète déficiente en choline. Corrélation des résultats avec le pourcentage de fibrose.

Ces résultats ultrasonores, obtenus dans des conditions sous optimales, sont bien corrélés aux observations faites en IRM. Ils montrent le potentiel de cette technique rapide et portable. Une comparaison plus poussée après optimisation du matériel et des séquences US serait souhaitable mais ces premiers résultats SSI chez le petit animal promettent déjà à la technique un bel avenir, non seulement sur le petit animal dans les laboratoires de recherche, mais aussi pour le diagnostic clinique des pathologies du foie dans les hôpitaux. Le lecteur intéressé par l'application de la technique SSI dans le foie chez l'homme pourra se référer au chapitre correspondant dans la thèse de Thomas Deffieux [Deffieux 2008].

Dans cette deuxième partie du chapitre, les résultats d'acquisitions d'élastographie obtenus dans les cerveaux de rongeurs sont présentés. Dans un premier temps, des animaux sains sont étudiés. Les résultats sont mis en perspectives de données simulées. Ensuite, les propriétés mécaniques de différentes structures du cerveau sont étudiées chez des souris atteintes de maladies neurodégénératives.

2.4. Mesurer l'élasticité du cerveau, pour quoi faire ?

2.4.1. Mieux connaître la réponse mécanique du cerveau

2.4.1.1. *Un grand nombre de traumatismes crâniens*

Les traumatismes crâniens restent une cause grandissante de mort et d'handicap sévère dans le monde. Dans les pays occidentaux, ils représentent en 2005 environ 15% du total des décès et des handicaps permanents (20% en 2020) et sont même la principale cause de décès chez les jeunes adultes [Finfer et Cohen 2001, Jennett 1996]. Les TBI (pour Traumatic Brain Injuries, en anglais) seront la 3^{ème} cause de décès et de handicap sur toute la population en 2020 [Finfer et Cohen 2001]. D'après une étude de l'EBIC (European Brain Injury Consortium, consortium européen sur les traumatismes cérébraux en anglais), 51% des traumatismes du cerveau sont liés à l'utilisation de véhicules motorisés [Murray *et al.* 1999], puis suivent les chutes, les attaques et l'usage d'armes à feu [Finfer et Cohen 2001, Thurman *et al.* 1999].

Les dommages au cerveau sont produits par des efforts de compression, de tension et/ou de cisaillement qui peuvent intervenir dans différentes directions et différentes zones du cerveau [Gurdjian et Webster 1958]. Depuis 1966, une attention particulière a été portée aux mécanismes de cisaillement, la cause la plus probable des blessures les plus sérieuses appelées lésions axonales diffuses (DAI pour Diffuse Axonal Injury, en anglais) [Baumgartner 2001, Gennarelli et Thibault 1982, Margulies et Thibault 1989, Ommaya *et al.* 1966].

2.4.1.2. *Des modèles ayant besoin de données mécaniques*

Depuis quelques années, des modèles 3D de tête humaine par éléments finis ont été utilisés pour comprendre et prédire les traumatismes cérébraux [Bandak et Eppinger 1994, Claessens *et al.* 1997, Baumgartner 2001, Zhang *et al.* 2001]. Bien que ces modèles peuvent être très précis au niveau anatomique, entre autre grâce à un recours aux données d'imagerie médicale, une amélioration des caractéristiques des composants du cerveau est toujours nécessaire. Des connaissances mécaniques fiables sur la tête humaine sont requises pour comprendre les mécanismes des chocs et pour apprendre comment améliorer les protections contre ces blessures.

Les modèles aux éléments finis sont particulièrement limités par le manque de données sur le comportement des tissus pour des déformations importantes (non linéarité) ainsi qu'aux hautes fréquences (100-1000Hz). Ces deux situations sont rencontrées lors d'accidents de la route ou d'incidents balistiques. En ce qui concerne la dépendance des propriétés en fonction du taux de déformation, la question est étudiée par plusieurs équipes [Nicolle *et al.* 2004, Bilston *et al.* 2001, Darvish et Crandall 2001, Donnelly et Medige 1997, Mendis *et al.* 1995, Prange *et al.* 2000]. Elle n'est pas accessible par l'élastographie qui reste dans la gamme des petites déformations pour laquelle la linéarité entre déformation et contrainte est observée.

Lors d'un choc, la tête est soumise à des accélérations angulaires et linéaires importantes et soudaines, résultant en la génération d'ondes mécaniques pénétrant dans le crâne et couvrant un spectre fréquentiel large. Typiquement, toutes les fréquences entre 0-1000Hz sont présentes dans un choc lors d'un accident de la route [Peters *et al.* 1997]. Sauf exception [Arbogast et Margulies 1998], les mesures rhéométriques classiques donnent accès à des données *ex situ* jusqu'à 100Hz seulement. Comme nous verrons dans le chapitre 3, la dépendance fréquentielle des vitesses de cisaillement est importante dans le cerveau pour des fréquences typiques de quelques centaines de Hz. Il est donc difficile d'extrapoler les données rhéométriques basses fréquences pour les utiliser dans le cadre des simulations sur modèles de tête, comme cela est souvent fait actuellement.

2.4.1.3. *Les données à disposition actuellement*

Jusqu'à maintenant, peu de données reproductibles peuvent donc être trouvées dans la littérature sur l'élasticité et la viscosité de cerveaux animaux ou humains, encore moins au dessus de 100Hz. Nicolle *et al.* [2005] utilise un rhéomètre jusqu'à 6kHz, dans la gamme de réponse mécanique linéaire, sur des échantillons de substance blanche fraîchement excisés (Corona Radiata de porc). Il exhibe une bonne cohérence des données à relativement haute fréquence (>100Hz) et étudie leur robustesse par rapport à la dégénérescence des échantillons, la force de pré compression et les glissements de l'échantillon sur le support. Il trouve une forte dépendance de la partie réelle et imaginaire du module de cisaillement avec la fréquence, G' passant de 2.1 ± 0.9 kPa à 16.8 ± 2.0 kPa et G'' de 0.4 ± 0.2 kPa à 18.7 ± 2.3 kPa entre 0.1 et 6310 Hz. Plus récemment, Cheng passe en revue les données de la littérature sur la rhéologie des structures du système nerveux central, ainsi que les différentes techniques existantes [Cheng *et al.* 2008]. Cet article exhaustif souligne la difficulté d'accès aux données *in vivo*, aux données hautes fréquences et à des données reproductibles.

D'une manière générale, les données de la littérature ne s'accordent pas bien les unes avec les autres, que ce soit sur la valeur du module de cisaillement ou sur sa dépendance en fonction de la fréquence, principalement à cause de la diversité des techniques de mesure employées et de leurs paramètres. Pour les données rhéométriques, l'espèce considérée, la bande de fréquence acquise, le compartiment cérébral mesuré, les conditions de température et d'humidité des échantillons, l'âge des animaux et même le temps écoulé après leur mort pour les mesures *ex vivo* varient d'une étude à une autre. En ce qui concerne l'élastographie par IRM, la fréquence d'excitation, la séquence d'imagerie des déplacements et l'algorithme d'inversion sont les principales origines des discordances entre les jeux de données publiés. Du fait de la forte dispersion, il n'est en particulier pas possible de comparer des données acquises à différentes fréquences.

Le cerveau est un système physiologique complexe et équilibré qui se dérégule immédiatement après la mort. Des modifications rapides des propriétés mécaniques interviennent [Vappou *et al.* 2008], liée à la perte de vascularisation et aux différents processus de dégénérescence tissulaire. Il devient dès lors difficile de faire confiance aux mesures post-mortem pour rendre compte de la viscoélasticité cérébrale de façon quantitative. Cela restreint beaucoup le nombre d'études disponibles pour estimer de façon fiable les paramètres acoustiques à insérer dans les modèles pour simuler correctement l'ensemble de la tête par éléments ou différences finies. Les valeurs de ces paramètres influencent gravement le résultat des simulations, en particulier les seuils de contrainte dits « de von Mises », au-delà desquels le matériau sort du régime élastique pour devenir plastique. Ces seuils sont considérés par plusieurs auteurs comme des critères importants pour la prédiction de l'obtention de lésions cérébrales [Baumgartner 2001, Schreiber *et al.* 1997, Ueno *et al.* 1995].

Dans ce contexte, une mesure des propriétés viscoélastiques des différents compartiments du cerveau humain (ou, dans un premier temps, mammifère) à haute fréquence serait très utile. En particulier, il serait bon de pouvoir les mesurer en condition de vie normale et crâne intact.

2.4.1.4. Etat de l'art de l'élastographie par IRM du cerveau

Contrairement à la majorité des organes, les avantages de l'élastographie par ultrasons (coût, portabilité, vitesse d'acquisition) ne suffisent pas pour supplanter l'IRM dans le cerveau. Les distorsions et l'atténuation subies à son franchissement font du crane une barrière infranchissable pour les ultrasons diagnostiques.

Récemment, la preuve de faisabilité de l'élastographie par IRM a été faite *in vivo* dans le cerveau chez l'homme [McCracken *et al.* 2005, Sack *et al.* 2008, Green *et al.* 2008, Kruse *et al.* 2008]. La technique a aussi été démontrée chez le rongeur [Larrat *et al.* 2007, Vappou *et al.* 2008, Atay *et al.* 2008]. Elle permet la cartographie 3D du module de cisaillement complexe dans tout le cerveau.

NOTE IMPORTANTE SUR LE TRAITEMENT DES DONNEES MRE DANS LE CERVEAU

Les ventricules sont remplis de Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) dans lequel le cisaillement ne peut pas se propager. Par conséquent, en tant que liquide pur, le module de cisaillement complexe doit être très petit (idéalement nul) dans ces régions. Ceci est en contradiction avec certaines des données publiées chez l'homme [Kruse *et al.* 2008, Klatt *et al.* 2007]. La mesure erronée d'ondes de cisaillement non nulles dans les ventricules peut généralement s'expliquer par des erreurs de traitement du signal ou par des hypothèses trop fortes pour l'inversion des données comme celle d'une propagation purement bidimensionnelle.

Par exemple, seul un faible nombre de techniques d'inversion tiennent compte de la part de la compression dans le champ de déplacement et de la conversion de mode de la compression vers le cisaillement aux interfaces entre les structures. La suppression des contributions des ondes de compression dans le déplacement total est nécessaire dans la plupart des cas réels puisque cette conversion peut se produire n'importe où dans les milieux complexes. Même une onde incidente polarisée en cisaillement pur génère une énergie de compression dans le tissu. Malheureusement, cette énergie est rarement négligeable et se propage dans les liquides. Un autre exemple de biais dans la mesure rigoureuse du module de cisaillement dans les liquides vient du rapport signal à bruit limité des données de déplacement mesurées. Dans la plupart des cas, le traitement du signal implique de filtrer passe-bas les données bruitées. Que le filtrage consiste en la convolution de l'image avec une gaussienne 2D ou l'élimination des hautes fréquences du spectre de Fourier, il faut garder à l'esprit que ce traitement augmente artificiellement la longueur d'onde locale dans les tissus très mous ce qui résulte en une surestimation de l'élasticité de ces régions. De plus et plus gravement, cela adoucit les frontières entre structures anatomiques et fait faussement apparaître du cisaillement dans des compartiments remplis de liquide...ou même d'air !

Dans ce contexte, l'amélioration de l'inversion des données d'élastographie par IRM dans le cerveau fait l'objet de nombreuses recherches [Van Houten *et al.* 1999, Manduca *et al.* 2003, Braun *et al.* 2001, Hamhaber *et al.* 2007].

2.4.2. Procurer un nouveau contraste pour l'imagerie des maladies neurodégénératives

Récemment, différentes études ont montré que les maladies neurodégénératives affectaient la dureté de certaines structures cérébrales [Wuerfel *et al.* 2009]. Par ailleurs, ces pathologies restent souvent difficile à détecter tôt ou à grader (sclérose en plaque, Alzheimer). Par conséquent, la mesure non invasive des propriétés mécaniques du cerveau pourrait être d'une grande utilité pour le diagnostic ou le suivi de la récupération au cours d'un traitement. Par son caractère non invasif, l'élastographie par IRM a un potentiel unique pour cette application. Toutefois, des variations naturelles d'élasticité des structures cérébrales en fonction de l'âge et du sexe ont été observées dans des expériences pionnières chez l'homme [Sack *et al.* 2009]. L'élastographie par IRM ne pourra donc être un outil efficace pour la détection des maladies neurodégénératives que si ces dernières induisent des modifications des paramètres mécaniques plus importantes que les fluctuations non pathologiques.

2.5. Vers un atlas viscoélastique du cerveau du rongeur

Dans ce paragraphe, les cartes viscoélastiques haute résolution obtenues expérimentalement chez le rongeur sont présentées et comparées avec des simulations aux différences finies. Ce travail permet de valider le procédé d'inversion, d'optimiser les techniques d'acquisitions MRE et de montrer la faisabilité d'une cartographie des propriétés mécaniques *in vivo*.

2.5.1. Présentation de l'étude

2.5.1.1. Protocole d'imagerie

Les expériences qui suivent ont été réalisées sur rats et souris sains à 7T. Une antenne RF volumique de diamètre 6cm a servi pour les rats et une antenne de 3cm pour les souris. Les animaux sont placés sur le dos, la tête contre un piston de forme adapté au cerveau, relié au vibreur externe. La surface du piston n'est pas régulière de façon à convertir un maximum d'énergie compressive en cisaillement lors de la pénétration dans le crâne. Les animaux sont placés sous anesthésie gazeuse à l'isoflurane (2-3% pendant 10 minutes pour l'induction puis 1-1.5% ensuite) transporté par un flux air/oxygène (2/1). La respiration, l'ECG et la température rectale sont suivis pendant la durée complète des acquisitions. Un lit chauffant électrique est placé sur le ventre de l'animal pour maintenir la température rectale supérieure à 30°C. La circulation d'air chaud (air d'un sèche-cheveux conduit vers l'IRM par un tube en carton) ou froid (*idem* avec ventilateur) s'est révélé être une méthode efficace pour contrôler la température des animaux. Les expériences sont effectuées dans le respect des règles d'éthique d'expérimentation sur le petit animal.

Deux vibreurs différents ont été utilisés pour obtenir les résultats dans le cerveau du rongeur. Pour les expériences chez le rat, le système piézoélectrique présenté précédemment (2 plaques en flexion reliées) a été utilisé à 500Hz. Pour les expériences chez la souris, la nécessité d'adapter la longueur à la taille des structures impose d'augmenter la fréquence à 1000Hz au moins (limite technologique de notre système de gradients). A cette fréquence, les vibreurs piézoélectriques deviennent moins efficaces (leur fréquence de résonance est bien plus basse). Un pot vibrant a alors été placé hors de l'aimant. La vibration est transmise à la tête de l'animal par une tige rigide en

plastique et une petite pièce en plexiglas chargée de convertir la vibration de la tige dans la direction pieds-tête en une oscillation verticale (antéropostérieure) (voir figure 2.6)

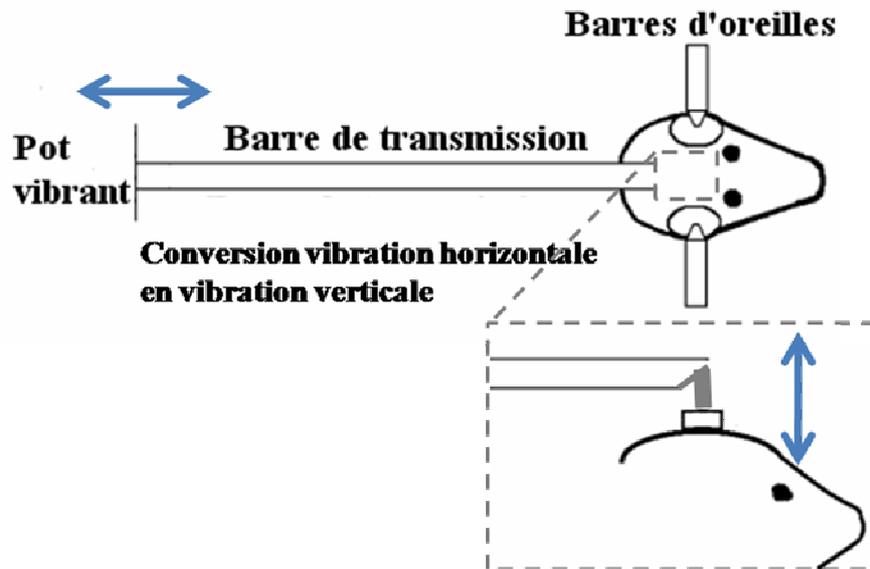


Figure 2.6. Système de vibration utilisé chez la souris à haute fréquence (1000Hz).

Le protocole d'imagerie consiste en :

- une acquisition T_2 haute résolution (TurboRare, facteur Rare : 8) avec pour les souris : $TE=56ms/TR=3000ms$, 24 moyennes, matrice de $128*128$ voxels donnant une résolution de $150*150$ sur 20 tranches adjacentes de $0.3mm$ d'épaisseur.
- Les 3 acquisitions d'élastographie (une par direction de déplacement). La géométrie des voxels est choisie pour correspondre à celle de l'anatomie. La résolution isotrope est de $300\mu m$ chez la souris et de $500\mu m$ chez le rat. Le TE est maintenu autour de $20ms$ et le TR entre 400 et $1000ms$ selon les études.

L'acquisition complète dure une heure par animal.

2.5.1.2. Simulations

Des simulations aux différences finies dans le domaine temporel (FDTD en anglais) ont été réalisées à $1kHz$ dans un modèle de tête de souris, dans le but de valider l'algorithme d'inversion d'élastographie à haute fréquence et de montrer que les variations mesurées *in vivo* n'étaient pas dues à des artefacts. Cela permet aussi de rechercher les structures anatomiques principales pouvant être à l'origine des fortes élasticités observées *in vivo*.

Pour ce faire, un jeu de données haute résolution T_2 dans le cerveau d'une souris (résolution isotrope de $150\mu m$ pour 44 tranches adjacentes) est segmenté manuellement en 3D grâce au logiciel libre ITK-snap [Yushkevich *et al.* 2006]. Les voxels identifiés comme contenant majoritairement de l'os crânien (pas de signal), du LCR (hypersignal), et de la substance blanche (hyposignal) sont localisés et labellisés (voir figure 2.7). Pour la substance blanche, les structures clairement visibles sont essentiellement le corps calleux et quelques noyaux plus profonds. Le reste du cerveau est considéré comme de la substance grise homogène. A partir des données ainsi segmentées, des cartes paramétriques sont préparées sous Matlab pour définir les paramètres de propagation acoustique à utiliser pour la simulation dans chacun des compartiments. Les valeurs utilisées sont regroupées dans

le tableau 2.1. Aucune anisotropie d'élasticité n'est prise en compte pour ces simulations. Pour des raisons de temps de calcul, l'atténuation est négligée dans cette étude. On ne s'intéressera pas à la partie imaginaire du module de cisaillement qui est de toute façon moins précise et plus encline à présenter des artefacts (fausse viscosité aux interfaces), comme nous l'avons vu au paragraphe 1.5.

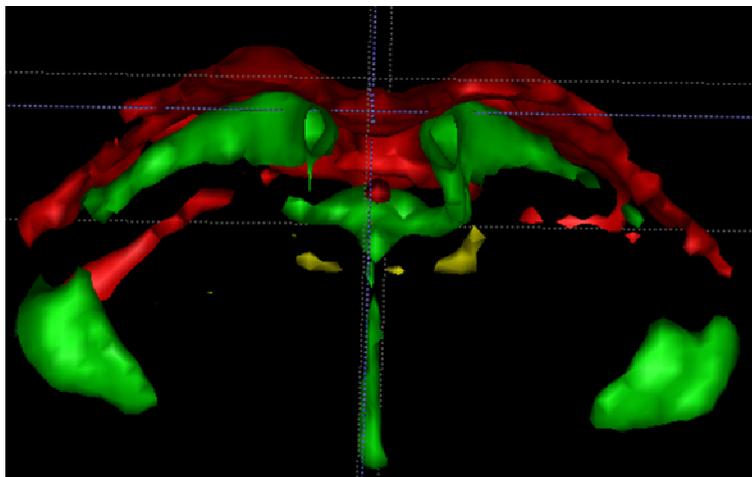


Figure 2.7. Rendu 3D de la segmentation effectuée sous ITK-Snap à partir d'images T_2 haute résolution. Vue selon l'axe pied-tête depuis l'arrière du cerveau. Les ventricules sont en vert, le corps calleux en rouge et d'autres structures hyposignal T_2 en jaune.

Paramètre acoustique / Structure cérébrale	Os	Ventricules	Substance blanche	Substance Grise
Vitesse de compression (m/s)	100	100	100	100
Vitesse de cisaillement (m/s)	40	0	9	2.3

Tableau 2.1: Paramètres acoustiques utilisés dans les simulations aux différences finies de la propagation d'onde à 1kHz lors d'une expérience d'élastographie par IRM dans le cerveau d'une souris.

La valeur prise pour la vitesse de compression n'est pas réaliste (réalité autour de 1540m/s) mais elle n'influe pas sur le résultat des simulations dans la mesure où elle reste très grande par rapport à la plus grande vitesse de cisaillement de la simulation (au moins deux fois sa valeur). La vitesse de compression détermine le pas temporel des différences finies et une vitesse réaliste augmente considérablement le temps de calcul. La valeur de vitesse de cisaillement dans la substance grise est prise égale à 2.3m/s, valeur correspondant en théorie à l'élasticité moyenne mesurée par l'expérience sur le cerveau à 1kHz. La valeur dans la substance blanche a été ajustée pour présenter un contraste fort avec le reste du cerveau avec une valeur après inversion proche de celle trouvée expérimentalement. L'effet de volume partiel dans les voxels identifiés comme des ventricules est négligé et ces derniers sont pris purement liquides.

Acel (http://www.loa.espci.fr/_michael/fr/accel/acceltest.htm) est ensuite utilisé pour simuler le champ de déplacement dans tout le volume du cerveau. Acel est un code développé au laboratoire par Mickael Tanter. Dans le mode utilisé, il résout l'équation d'onde viscoélastique en milieu 3D hétérogène. Les voxels du crane sont considérés comme des sources constantes de compression monochromatique à 1kHz. Les conditions de bord supposent que la surface extérieure du crane est entourée d'un milieu infini ne réfléchissant aucune onde vers le cerveau. Après une durée suffisante pour permettre l'établissement d'un régime vibratoire permanent dans la boîte crânienne (25ms, soit le temps nécessaire pour plus d'un aller-retour dans la cavité à la vitesse non nulle la plus faible de la

simulation), 8 champs de déplacements successifs sont enregistrés, également répartis pour couvrir un cycle d'excitation complet. Cela mime l'acquisition d'élastographie par IRM. La simulation 3D prend environ 1h30.

Ces champs 3D sont ensuite dégradés spatialement d'un facteur 2 dans toutes les directions afin de faire correspondre la résolution de la simulation avec celle de l'acquisition expérimentale. Finalement, les données ainsi obtenues sont traitées par l'algorithme de problème inverse comme des données expérimentales. Les cartes obtenues pour les modules élastiques peuvent ensuite être comparées aux cartes des propriétés élastiques utilisées pour la simulation ainsi qu'aux cartes élastiques obtenues à partir de l'acquisition MRE réalisée sur le même animal.

2.5.2. Résultats

2.5.2.1. Simulations et expériences *in vivo* chez la souris

La figure 2.8 montre le champ de déplacement tissulaire selon la direction X dans une tranche du cerveau de souris à un instant au cours de la vibration pour l'acquisition expérimentale *in vivo* et la simulation numériques 3D. La simulation 3D permet de modéliser de manière qualitative le type de vibrations induites par le vibreur externe à l'intérieur du cerveau. A partir du film de données acquises expérimentalement et numériquement, l'inversion de l'équation d'ondes permet de remonter à la cartographie des propriétés élastiques locales. Des exemples significatifs de cartes des valeurs absolues du module de cisaillement complexe obtenues par inversion des données sont présentés sur la figure 2.9. Deux tranches axiales différentes sont présentées parmi les 22 cartes reconstruites pour la pile 3D complète. Les cartes correspondantes pour les paramètres élastiques utilisés en simulation sont aussi fournies, superposées aux images hautes résolution T_2 ayant servi pour la segmentation des compartiments. Les données de propagation simulées étant non bruitées, elles permettent ainsi de quantifier l'erreur introduite par l'algorithme d'inversion. Parallèlement, les résultats expérimentaux obtenus *in vivo* pour les mêmes voxels sont aussi présentés pour comparaison.

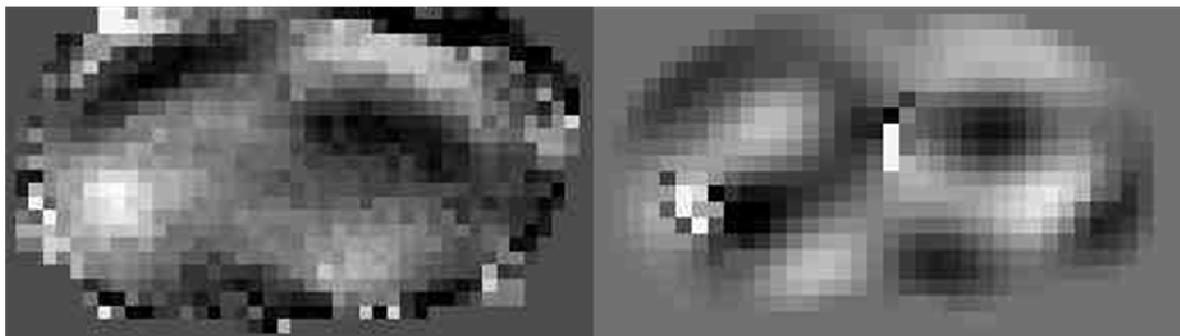


Figure 2.8 : Exemple de données brutes obtenues expérimentalement dans le cerveau de souris à un temps donné d'une excitation à 1000Hz (à gauche). Cette carte correspond au déplacement selon X dans la tranche 6. Carte de déplacement semblable obtenue dans la même tranche par simulation dans un modèle numérique créé à partir d'images anatomiques réelles (à droite).

Compte tenu des filtrages nécessaires au traitement de données, l'accord qualitatif entre cartes de paramètres et résultats simulés est satisfaisant. Les cartes obtenues à partir de l'inversion des données expérimentales et simulées présentent des valeurs très faibles dans les ventricules mais non nulles en raison de l'effet de filtrage passe-bas invoqué plus haut. La région dure au dessus des ventricules latéraux semble correspondre à la localisation du corps calleux, ce que l'inversion sur les

données de simulation confirme. Les cartes expérimentales sont en bon accord qualitatif avec les données simulées compte tenu de la simplicité de la segmentation effectuée, de la faible résolution de simulation ($150\mu\text{m}$ isotrope) et du faible nombre de structures considérées.

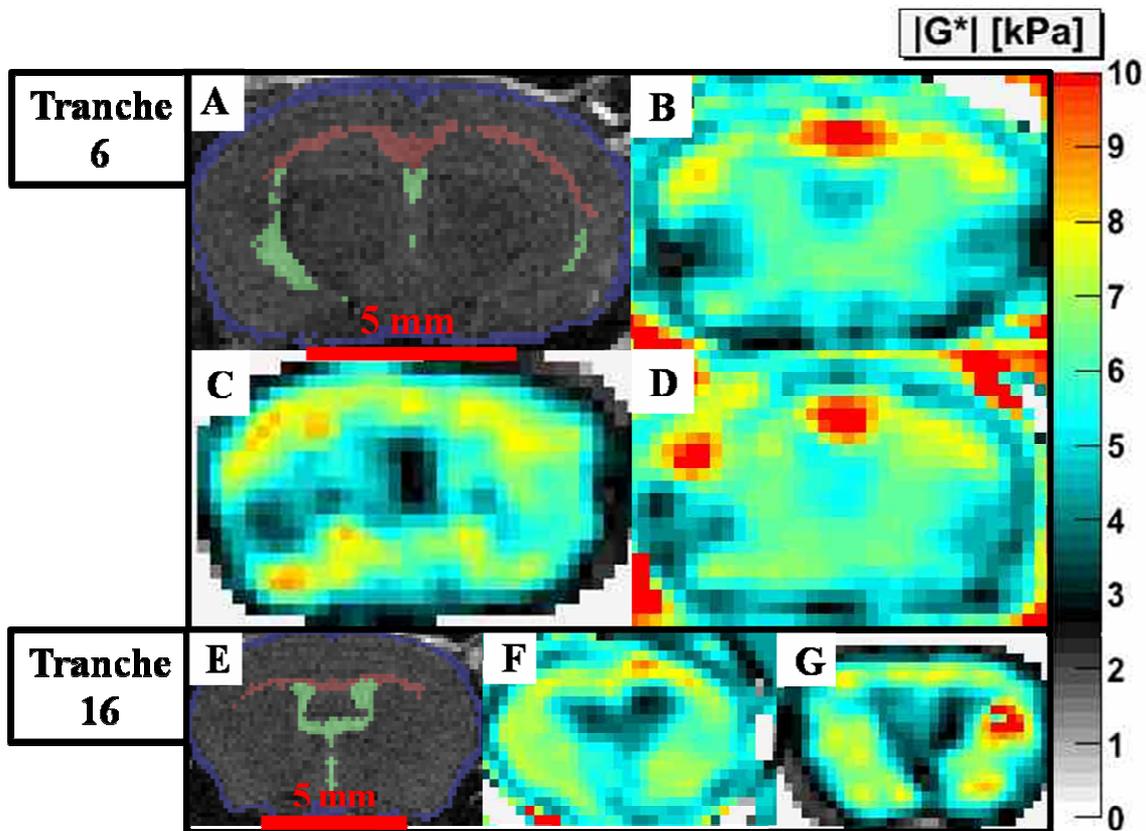


Figure 2.9: Quelques résultats de cartes du module de cisaillement G^* calculées à 1000Hz dans deux tranches du cerveau de souris (images A et E). A partir d'une segmentation 3D de l'os (bleu), des ventricules (vert) et du corps calleux (rouge), le champ de déplacement à 1000Hz est simulé puis inversé (images B et F). Ces résultats peuvent être directement comparés aux résultats expérimentaux pour le même animal (images C et G). L'image D correspond au résultat de la même simulation, dans la tranche 6, pour une vitesse de cisaillement du corps calleux considérablement augmentée (40m/s).

Sous le cortex, le corps calleux apparaît très dur...même si la longueur d'onde utilisée pour l'imager est trop grande (imprécision sur l'évaluation de la longueur d'onde locale) et la résolution d'imagerie trop faible (effet de filtrage passe-bas) pour pouvoir retrouver son élasticité exacte. Sa présence induit un artéfact sur les cartes d'élasticité sans doute lié à sa taille (son épaisseur en particulier) et au contraste d'élasticité qu'il présente aux ondes incidentes venant des structures adjacente plus molles.

Les cartes obtenues par inversion des données de simulation ne redonnent pas quantitativement les valeurs d'élasticité introduites dans le code de propagation visco-élastique 3D pour les structures trop fines et/ou présentant des contrastes élastiques importants avec les structures voisines. Ceci s'explique par la forte hétérogénéité du milieu image qui résulte en un inversion erronée des données dans les zones d'hétérogénéités fortes des cartes viscoélastiques...En effet, bien qu'une valeur puisse être calculée dans chaque voxel de $300\mu\text{m}$, il faut garder à l'esprit que la résolution réelle du problème inverse élastique est limitée par la nécessité de calculer des dérivées spatiales du champ de déplacement. Ceci impose d'inévitables étapes de filtrage passe bas pour éliminer une partie du bruit avant dérivation spatiale. Par exemple, l'utilisation des opérateurs rotationnel et laplacien

pour éliminer les contributions de la compression puis résoudre l'équation de Helmholtz (1.10) impose de différencier le champ de déplacement trois fois. Cela mélange l'information d'un voxel avec de l'information provenant de tous les voxels voisins au minimum jusqu'à 2 voxels de distance. En fait, lors de l'étape d'inversion, les dérivées spatiales sont réalisées dans chaque direction sur 5 points d'acquisition. Ceci impose normalement que les paramètres élastiques soient homogènes sur cette région, ce qui n'est plus le cas dans le cas d'un milieu fortement hétérogène présentant de brusques ruptures spatiales de contraste du module de cisaillement. Finalement, le filtrage passe-bas résulte en un adoucissement des cartes viscoélastiques qui devient critique lorsque des régions petites très différentes en élasticité se joutent. Dans le cas présent, ce phénomène est particulièrement visible pour le corps calleux qui est collé aux ventricules. En conséquence, dans ces régions hétérogènes, le module de cisaillement reconstruit ne peut pas atteindre les valeurs mises en entrée de la simulation (Tableau 2.1) mais sont qualitativement cohérentes avec celles-ci. Cela tend à prouver que le corps calleux est en réalité beaucoup plus dur que ce qui est mesuré par MRE et que la résolution limitée des acquisitions ne permet pas au problème inverse d'atteindre les bonnes valeurs d'élasticité. Ainsi, à titre d'exemple en figure 2.9, l'image D correspond à la même simulation numérique que celle permettant d'obtenir l'image B (paramètres du Tableau 2.1) sauf pour la vitesse de cisaillement dans le corps calleux qui est prise égale à 40m/s. Cette forte augmentation n'a presque plus aucune influence sur la valeur estimée par inversion des données. Pour des contrastes très forts, l'algorithme n'est pas capable de retrouver l'exacte valeur du contraste.

2.5.2.2. *Résultats in vivo sur le rat*

La figure 2.10 présente une reconstruction en 3D de la partie réelle du module de cisaillement G_d à 400Hz superposée sur le scan T_2 correspondant. La vue sagittale correspond à un plan légèrement décalé par rapport au plan inter-hémisphérique. La moelle épinière, le cervelet et le cerveau sont clairement identifiables. Les ventricules sont visibles comme des zones très molles, en particulier le 4^{ème} ventricule et l'aqueduc de Sylvius. Les bulbes olfactifs apparaissent légèrement plus durs que la moyenne du cerveau. Les autres structures dures coïncident avec les fibres de substance blanche comme le corps calleux et le tractus optique (figures 2.11 et 2.12). Les deux projections coronales sont prises à différentes profondeurs dans le cerveau, comme indiqué sur l'image sagittale. Elles présentent une bonne symétrie par rapport au plan inter-hémisphérique. Près du haut du cerveau (image B), le corps calleux apparaît significativement plus dur que les tissus alentours. Plus en profondeur (image C), le 4^{ème} ventricule est aussi clairement visible dans le cervelet ainsi que d'autres structures rigides comme le pédoncule cérébelleux.

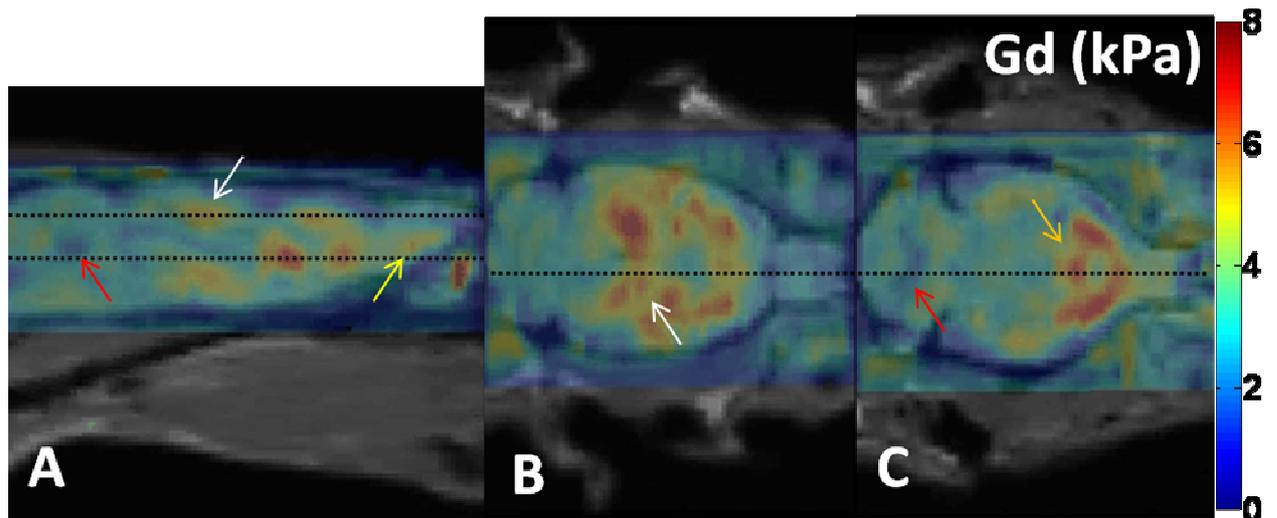


Figure 2.10: Superpositions des cartes de Gd à 400Hz avec l'anatomie du cerveau du rat pour une vue sagittale (A) et deux vues horizontales à différentes profondeurs (B et C). Les flèches indiquent le 4^{ème} ventricule dans le cervelet (en rouge), le corps calleux (en blanc), les bulbes olfactifs (en jaune), le tractus optique et le pédoncule cérébelleux.

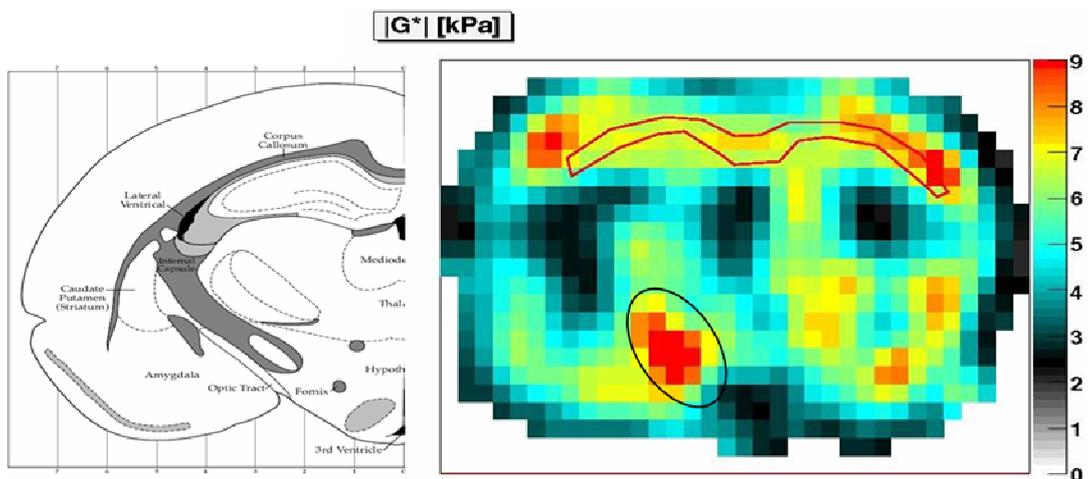


Figure 2.11 : Corps calleux et tractus optique sont visibles sur les cartes du module de G^* chez le rat. L'image de gauche est tirée de l'atlas anatomique [Paxinos et Watson 1998]

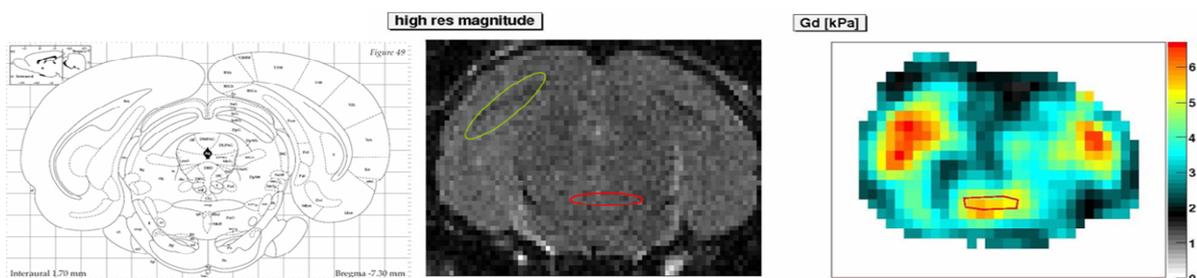


Figure 2.12 : Forceps majeur du Corps Calleux (en vert) et pédoncule cérébelleux supérieur (en rouge) chez le rat.

2.5.3. Discussion et limites

Un modèle numérique complet de simulation-inversion des données MRE dans le cerveau a été développé et fonctionne en 3D. Les résultats MRE simulés à 1000Hz dans le cerveau de la souris démontrent que les structures observées expérimentalement ne sont pas des artefacts dus au programme d'inversion mais elles sont liées, au moins qualitativement, aux valeurs de vitesse de cisaillement des tissus.

Ce travail a permis d'optimiser les paramètres des acquisitions d'élastographie dans le cerveau de la souris et du rat pour pouvoir couvrir tout le cerveau, avec une haute résolution adaptée à la taille de l'organe et à la longueur d'onde utilisée.

Cette étude sur le petit animal montre donc qu'une inversion 3D de l'équation d'onde associée à une bonne sensibilité aux déplacements et à une résolution d'imagerie suffisante permet de reconstruire des cartes cohérentes des modules élastiques. Elle met aussi clairement en évidence l'influence forte de la résolution de l'acquisition MRE sur l'estimation quantitative de l'élasticité dans les zones fortement hétérogènes. La distribution spatiale trouvée est cohérente avec les structures anatomiques principales, certaines d'entre elles apparaissant clairement plus dures que d'autres. Les ventricules apparaissent significativement plus mous ce qui est cohérent avec leur contenu liquide. A contrario, les principaux faisceaux de substance blanche comme le corps calleux sont significativement plus durs que le reste du cerveau. L'origine physiologique de cette propriété reste à confirmer.

L'hypothèse la plus probable est que la présence de myéline soit responsable de ce durcissement. Alternativement, une densité de cytosquelette accrue dans la substance blanche par rapport à la matière grise pourrait aussi expliquer ce résultat. Pour trancher cette question, l'étude de l'élasticité du corps calleux pendant l'évolution de pathologies démyélinisantes sur des modèles de rongeurs est nécessaire.

Ces données montrent la faisabilité d'atlas des propriétés mécaniques en cisaillement des structures du cerveau de rongeur, en fonction de la fréquence. Un tel atlas, extrapolé à l'homme, pourrait être utile pourrait servir de référence dans le cadre de simulations de chocs de tête. Par contre, nos résultats montrent aussi que les valeurs trouvées sont probablement non quantitatives dans les petites structures et sont donc à utiliser avec précaution.

2.6. Résultats préliminaires sur un modèle de souris Alzheimer

2.6.1. Introduction sur la maladie d'Alzheimer

Cent ans après avoir été identifiée par le médecin allemand qui lui a donné son nom, la maladie d'Alzheimer (AD, pour Alzheimer Disease en anglais) touche environ 25 millions d'individus dans le monde et les experts prédisent un doublement de leur nombre d'ici 20 ans. Aux états unis, le nombre de patients devrait tripler d'ici 2050, montant à 14 millions. En France, 1.3 millions seront touchés en 2020 contre 800000 aujourd'hui. Cette évolution est due au vieillissement général des populations des pays développés ainsi peut être qu'à une plus forte exposition à des facteurs de risque

environnementaux. Malgré les progrès récents dans tous les secteurs de recherche, cette maladie reste mal connue et sans traitement. Dans le cas où elle est détectée tôt, certaines molécules thérapeutiques ainsi que des techniques de stimulation cérébrale se sont révélées efficaces pour retarder ses conséquences.

Dans leur consensus de 2005 intitulé « Consensus sur la démence de type Alzheimer au stade sévère », les instances nationales de recherche recommandent que dans le futur proche des efforts soient entrepris pour développer des outils capables de détecter et grader la maladie [Vellas *et al.* 2005]. La neuroimagerie a une place importante dans cet effort. D'autres espoirs sont mis par exemple dans la détection de marqueurs sanguins précoces. A ce jour, le diagnostic définitif d'Alzheimer repose sur l'examen histopathologique post-mortem. Les tests cognitifs donnent des résultats tardifs dans l'évolution de la pathologie et ils ne sont pas toujours discriminants par rapport aux autres formes de démences.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une perte progressive des capacités cognitives avec un déclin des activités du quotidien et des symptômes neuropsychiatriques. C'est la principale cause de démence. Les modifications physiologiques intervenant dans le déroulement de la maladie, leurs enchainements et leurs origines (génétiques, environnementales) sont de mieux en mieux connues depuis une dizaine d'années même si des zones d'ombres subsistent. Le lecteur intéressé par les connaissances neurobiologiques actuelles sur le sujet pourra se référer à l'introduction très complète de la thèse de Nadine El Tayara soutenue à l'institut Curie en 2008 [El Tayara 2008]. Il y trouvera aussi une revue exhaustive de l'état de l'art de l'imagerie IRM de la maladie d'Alzheimer, domaine de publication intense depuis 10 ans.

Les étapes principales du développement de la maladie consistent en l'activation des protéines dites « Tau » puis en l'apparition de dépôts de plaques séniles β -amyloïdes dans plusieurs régions du cerveau. Ensuite commence la dégénérescence tissulaire avec perte de myéline dans la substance blanche puis atrophie progressive des structures, à commencer par l'hippocampe, structure impliquée dans le circuit de la mémoire. La production et le maintien de la myéline étant essentiels pour un fonctionnement cérébral normal, les troubles cognitifs apparaissent à ce stade de la maladie, c'est-à-dire à un stade déjà avancé de son évolution biologique.

2.6.2. Etat de l'art de l'imagerie IRM de la maladie d'Alzheimer

Aujourd'hui le seul moyen d'avoir la certitude que la démence dont souffrait une personne était bien la maladie d'Alzheimer est de retrouver des dépôts de plaques amyloïdes et des enchevêtrements « Tau » lors d'un examen histopathologique sur son cerveau après sa mort...Cela explique les efforts récents intenses pour imager directement la présence des plaques amyloïdes par IRM.

Ces travaux ont pris plusieurs directions comme le développement d'une imagerie *ex vivo* très spécifique aux plaques mais nécessitant des temps d'acquisition long excédant parfois 10 heures [Benveniste *et al.* 1999, Poduslo *et al.* 2002, Dhenain *et al.* 2002, Zhang *et al.* 2004, Helpert *et al.* 2004, Lee *et al.* 2004], l'imagerie des plaques après administration d'agents de contraste exogènes capables de se fixer sur les plaques [Wadghiri *et al.* 2003, Higuchi *et al.* 2005] et l'imagerie des plaques sans agent de contraste chez des modèles de souris AD [Jack *et al.* 2004, Jack *et al.* 2005, Vanhoutte *et al.* 2005], avec des temps d'acquisition minimum d'environ 2h. Ces durées sont toujours trop longues en vue d'une application chez l'homme.

Récemment, l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI pour Diffusion Tensor Imaging en anglais) est apparue comme une technique capable de quantifier l'anisotropie de la diffusion des molécules d'eau en tout point du cerveau, y compris chez l'homme. Elle permet aussi de cartographier le trajet des faisceaux de fibres de la substance blanche (Fiber Tracking). Un exemple tiré de la littérature est donné Figure 2.13.

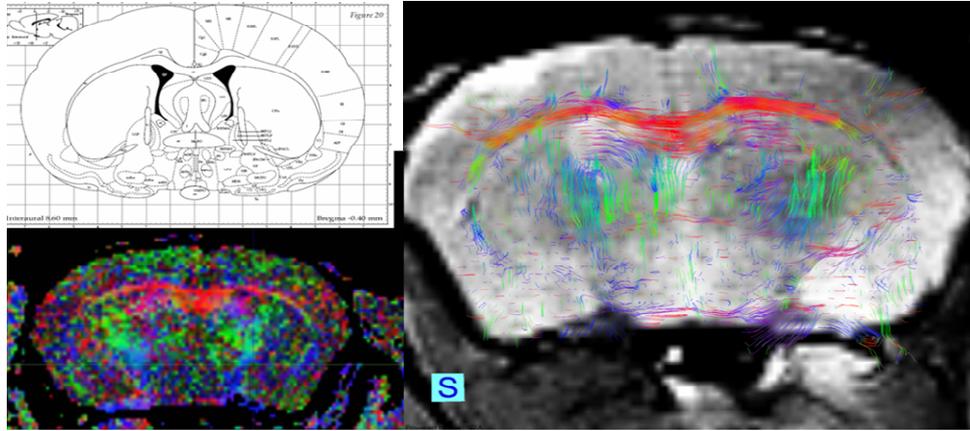


Figure 2.13 : Exemple de tracé des fibres de substance blanche obtenues dans le cerveau de souris. Tiré de Toussaint *et al.* 2007.

Pour la maladie d'Alzheimer, il a été démontré que la diffusion devient localement moins anisotrope dans les régions affectées par des pertes de myéline [Stahl *et al.* 2003]. Cependant, cette technique n'a pas encore prouvé sa valeur diagnostique.

Par nature, la maladie d'Alzheimer doit induire une altération microscopique des propriétés mécaniques en raison des dépôts de plaques dans la substance grise et de la démyélinisation des fibres de substance blanche. Les modifications de la structure et de la composition des tissus à des échelles inférieures à la résolution affectent les paramètres viscoélastiques macroscopiques. En particulier, une démyélinisation, même partielle, affecte à la fois l'élasticité effective d'un pixel et l'anisotropie de cette élasticité. Il est donc probable que l'information mesurée par élastographie par IRM soit pertinente pour détecter et suivre la maladie.

Cette hypothèse a été testée dans le cadre de l'ANR MAN pilotée par Ralph Sinkus et d'une collaboration avec l'université de Hong Kong qui a fourni les souris transgéniques.

2.6.3. Présentation de l'étude

Des souris transgéniques avec un fond génétique mixte (C3H/HeJ/C57BL/A2G) et co-exprimant un mutant du gène humain de presenilin 1 (PS1)-Leu235Pro et APP-swe ont été croisées par l'université de Hong Kong. Cela a permis d'obtenir 4 souches différentes : APP/PS1, APP, PS1 et type sauvage (WT pour Wild Type en anglais). Dans notre protocole, 4 souris femelles APP/PS1 et 3 souris femelles normales ont été utilisées. Elles étaient âgées de 19 à 22 mois avec un poids entre 25 et 40g. Cet âge avancé a été choisi pour maximiser nos chances d'avoir une démyélinisation du corps calleux détectable par MRE. Les souris étaient déjà très faibles et n'auraient pas pu développer la maladie plus longtemps. Leur souche génétique a été déterminée par PCR (Polymerase Chain Reaction, en anglais) avant d'être envoyées à Paris.

La validation de ce modèle de souris Alzheimer a été obtenue préalablement lors d'analyse immunohistologiques par l'équipe de Hong Kong. Des dépôts larges et denses de plaques β -amyloïdes sont mis en évidence dans l'hippocampe et le cortex chez les souris doublement transgéniques et sont absents chez les souris WT, comme illustré sur la figure 2.14.

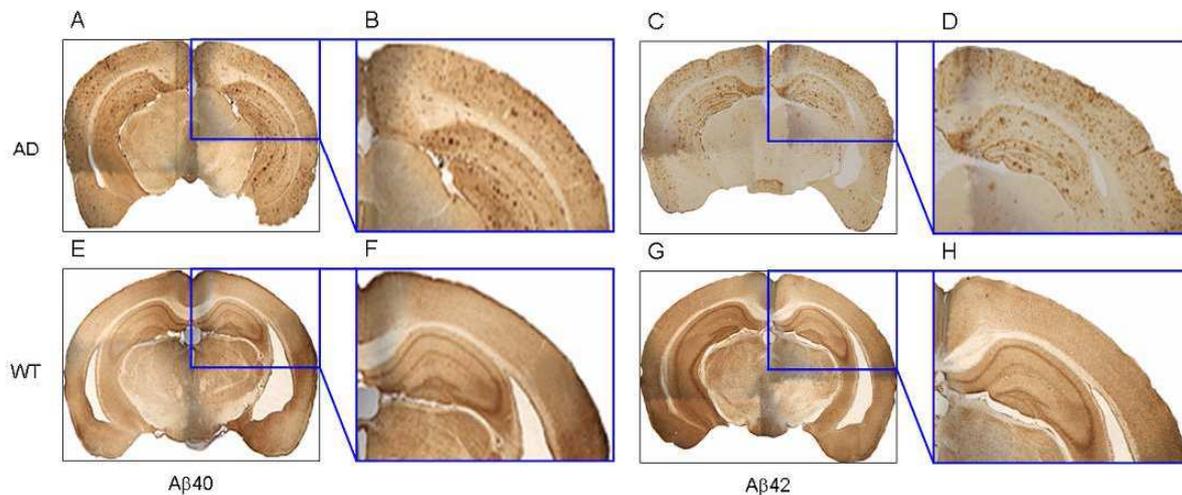


Figure 2.14 : Analyses histologiques avec des marquages des plaques amyloïdes (A β 40 et A β 42). La ligne du haut montre le cas de souris AD doublement transgéniques (données Pr , Hong Kong) tandis que celle du bas correspond aux souris normale (WT).

Les animaux sont anesthésiés à l'aide d'un mélange gazeux air-isoflurane (3% du volume pour l'induction puis 1% ensuite). La respiration, la température rectale et l'ECG sont mesurés pendant toute la durée de l'imagerie.

Le protocole d'imagerie MRE à 1kHz présenté dans l'étude précédente est à nouveau utilisé, avec une résolution isotrope de 300 μ m pour l'élastographie et de 192 μ m*192 μ m*300 μ m pour la séquence T₂ FLASH. Les tranches anatomiques et élastographiques se correspondent géométriquement. 15 tranches axiales adjacentes choisies pour couvrir une grande partie du corps calleux sont acquises. La plupart des souris sont imagées plusieurs fois à quelques semaines d'intervalle.

On notera que dans ce paragraphe, l'amalgame est fait respectivement entre partie réelle du module de cisaillement et élasticité, partie imaginaire du module de cisaillement et $\omega\eta$, η étant la viscosité dite de Voigt. Cette appellation postule l'utilisation implicite du modèle de Voigt mais ne change rien aux résultats.

2.6.4. Modèle isotrope – Modèle anisotrope

Deux modèles ont été utilisés pour l'évaluation des paramètres viscoélastiques du cerveau. Le premier modèle, utilisé jusqu'ici dans mes travaux, fait l'hypothèse de paramètres isotropes dans toutes les directions de l'espace.

Lors du calcul des paramètres viscoélastiques par inversion de l'équation d'onde, nous avons 6 équations (une liant les parties réelles et une autre pour les parties imaginaires pour chacune des 3 directions de l'espace). Dans le modèle isotrope, nous utilisons ces 6 équations en chaque point pour trouver 2 inconnues G_d et G_l. La redondance dans les données est mise à profit pour stabiliser la

solution en présence de bruit. En réalité, à partir des mêmes données brutes, il est théoriquement possible de résoudre un problème plus compliqué demandant d'estimer jusqu'à 6 paramètres en tout point.

Un autre modèle élastique bien connu est le modèle dit hexagonal ou transverse isotrope [Royer et Dieulesaint, Landau et Lifschitz]. Il fait l'hypothèse de paramètres viscoélastiques localement isotropes dans un plan et différents dans la direction perpendiculaire au plan. Ce modèle semble parfaitement adapté dans le cas de fibres parallèles entre elles au sein du voxel. On peut donc supposer qu'un tel modèle est plus proche de la réalité mécanique de tissus comme la substance blanche composés de longs faisceaux de fibres très orientées.

Dans ce modèle transverse isotrope (voir figure 2.15), 6 paramètres doivent être estimés en tout point de l'espace : deux angles permettant d'orienter le plan isotrope dans l'espace, une élasticité et une viscosité parallèles aux fibres ($\mu_z + i\omega\eta_z$), et une élasticité et une viscosité perpendiculaires aux fibres ($\mu_{xy} + i\omega\eta_{xy}$). Plus de détails sur ce modèle peuvent être trouvés dans [Sinkus *et al.* 2005].

Dans le cas du traitement des données transverse isotrope, l'orientation locale des fibres peut donc aussi être estimée, à l'image de ce qui se fait en imagerie du tenseur de diffusion.

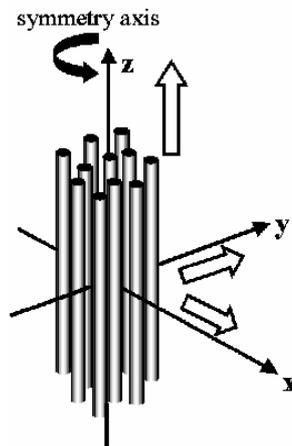


Figure 2.15 : Représentation schématique du modèle transverse isotrope.

Cette approche est analogue en élasticité à l'imagerie du tenseur de diffusion qui consiste à enregistrer la constante de diffusion des molécules d'eau pour différentes directions de diffusion.

2.6.5. Résultat obtenus sur les souris doublement transgéniques

Dans un premier temps, les données ont été traitées par un algorithme prenant l'hypothèse de paramètres viscoélastiques isotropes. Le module de cisaillement complexe est calculé en chaque point du volume d'imagerie et le corps calleux apparaît toujours plus dur que les tissus alentours. La viscosité présente aussi des valeurs plus importantes dans cette région (voir figure 2.16).

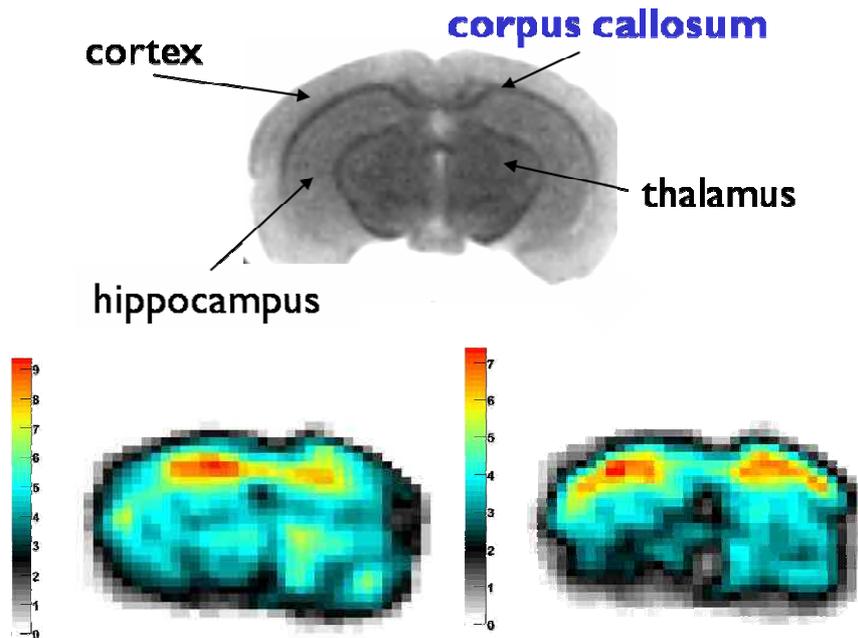


Figure 2.16 : Image axiale T_2 haute résolution obtenues *ex vivo* montrant la position de plusieurs structures (en haut). Exemple de carte de partie réelle de module de cisaillement isotrope μ (en bas à gauche) et de sa partie imaginaire $\omega\eta$ (en bas à droite) montrant une augmentation d'élasticité dans le corps calleux. Les valeurs sont en kPa.

Cependant, en utilisant uniquement ces deux paramètres moyennés sur le corps calleux, aucune distinction significative n'a été vue entre les groupes AD et WT (voir figure 2.17). Les variations des paramètres viscoélastiques causées par la maladie, si elles existent, sont masquées par un double effet de moyennage :

- Moyennage par volume partiel puisque des zones plus ou moins atteintes sont mélangées dans la région d'intérêt mesurée.
- Moyennage par approximation isotrope puisque les paramètres calculés sont une moyenne des valeurs qu'ils prennent dans chaque direction de l'espace. Dans le cas où la pathologie affecte plus la valeur dans une direction plutôt que les autres il est évident que l'effet sur le paramètre moyen est limité alors qu'il sera plus fort si l'on peut séparer la valeur anisotrope/réelle.

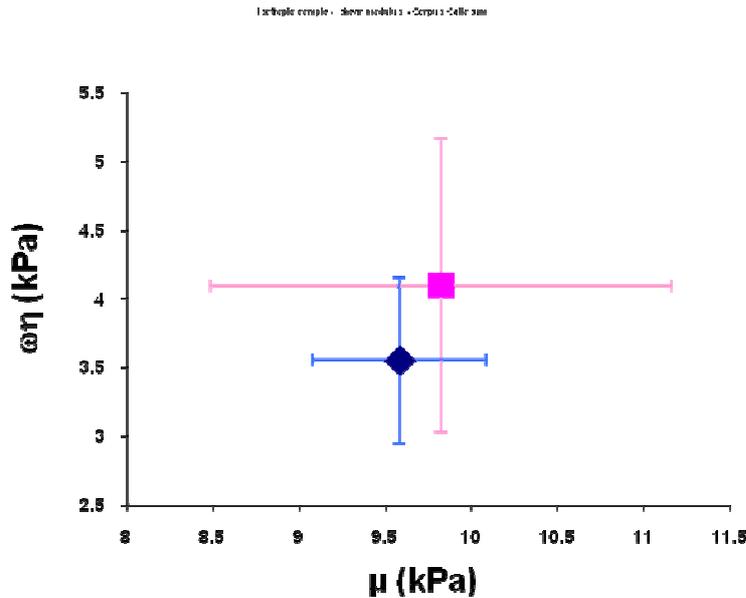
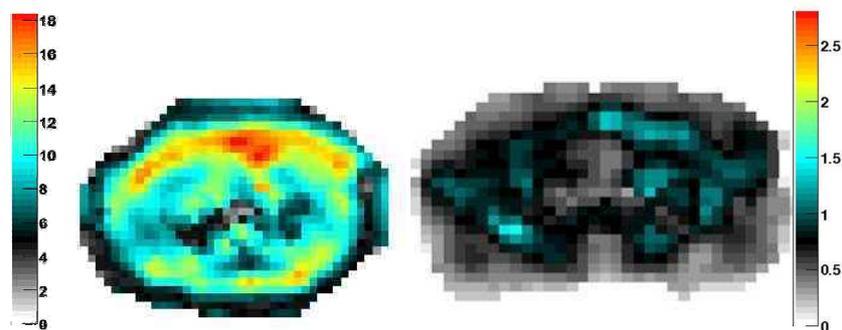


Figure 2.17 : Partie réelle (μ) et imaginaire ($\omega\eta$) du module de cisaillement complexe calculé dans le cadre du modèle isotrope sur une région d'intérêt couvrant le corps calleux. Les souris Alzheimer (diamant bleu, $n=4$, 7 scans) ne peuvent pas être proprement distinguées des souris de type sauvage (carré rose, $n=3$, 8 scans).

Dans un second temps, à partir des mêmes données brutes, le modèle transversalement isotrope est considéré. Les deux élasticités anisotropes (μ_z , μ_{xy}), les 2 viscosités anisotropes (η_z , η_{xy}) et les 2 angles d'Euler (θ , ψ) qui fixent l'orientation locale des fibres sont calculés en chaque voxel du volume d'imagerie. Les meilleurs angles sont trouvés par une procédure de recherche par balayage des valeurs de façon à minimiser localement l'écart quadratique entre données mesurées et projection directe. Des exemples de cartes paramétriques en coupe axiale sont donnés sur la figure 2.18. Comme attendu, μ_z apparaît bien plus élevé que μ_{xy} (figure 2.18, à gauche). Cela signifie que la vitesse des ondes de cisaillement le long des axones est plus grande que dans la direction transverse. Inversement, η_z apparaît plus faible que η_{xy} (figure 2.18, à droite). Cela peut se comprendre puisque l'onde qui se propage perpendiculairement aux fibres rencontre de nombreuses interfaces ce qui l'atténue fortement (diffusion). La propagation est donc globalement plus rapide et moins atténuée le long des axones que dans toutes les directions orthogonales.



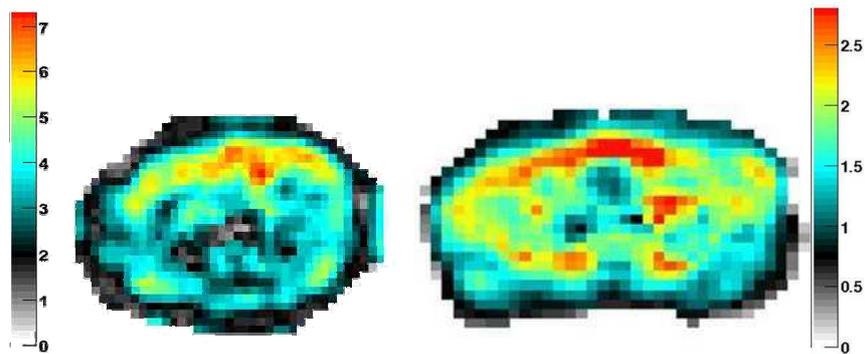


Figure 2.18 : Exemple de cartes d'élasticité (colonne de gauche en kPa) et de viscosité (colonne de droite en Pa.s) anisotropes le long des fibres (en haut) et perpendiculairement aux fibres (en bas).

Ici encore, le corps calleux apparaît plus dur et plus visqueux que le reste du cerveau. Comme attendu, l'anisotropie d'élasticité $(\mu_z - \mu_{xy})/\mu_z$ est plus importante aussi dans cette région ce qui laisse à penser que l'utilisation d'un modèle transverse isotrope apporte quelque chose pour le traitement des données dans une telle zone.

Le groupe de souris AD présente une chute conjointe de μ_z et de μ_{xy} . La viscosité transverse tend aussi à diminuer ce qui suggère une propagation d'onde facilitée dans la direction transverse aux fibres de myéline après démyélinisation.

En utilisant uniquement les données d'élasticité parallèles et perpendiculaires moyennées sur les mêmes régions d'intérêt que précédemment, une séparation beaucoup plus nette des deux groupes est visible (voir figure 2.19). En outre, une diminution de la viscosité perpendiculaire est observée dans le corps calleux des souris Alzheimer.

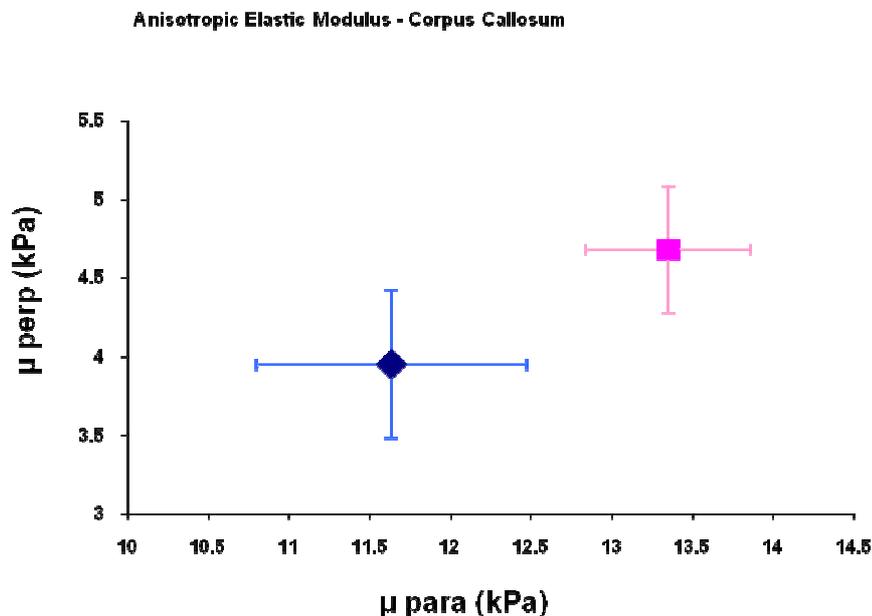


Figure 2.19: Partie réelle du module de cisaillement dans le cadre d'un modèle anisotrope, le long des fibres (μ_z ou « μ para ») et dans le plan transverse (μ_{xy} ou « μ perp »). Les valeurs sont moyennées sur une région d'intérêt couvrant le corps calleux sur la base d'une segmentation des images T_2 . Les souris Alzheimer (diamant bleu, $n=4$, 7 scans) et les souris de type sauvage (carré rose, $n=3$, 8 scans) sont clairement séparées.

La prise en compte de l'information additionnelle apportée par les 4 autres paramètres non utilisés (2 parties imaginaires de modules de cisaillement et 2 angles d'Euler) devrait améliorer encore la séparation entre les deux groupes. Faute de temps, nous n'avons pas vérifié cela. En outre, ces cartes sont plus bruitées et les différences entre AD et WT moins évidentes à première vue.

Enfin, une partie des souris de l'étude a pu être sacrifiée dans des conditions permettant le prélèvement et la fixation du cerveau. Ceux-ci ont ensuite été envoyés à B. Delatour à Orsay (UMR 8620) qui a accepté de réaliser le marquage de la myéline sur quelques coupes histologiques. La figure 2.20 présente ces images. Bien que le nombre d'animaux soit faible et qu'aucune quantification n'ait pu être réalisée, on observe qualitativement une baisse de coloration dans le corps calleux des souris AD (colonne de gauche) par rapport aux souris WT (colonne de droite).

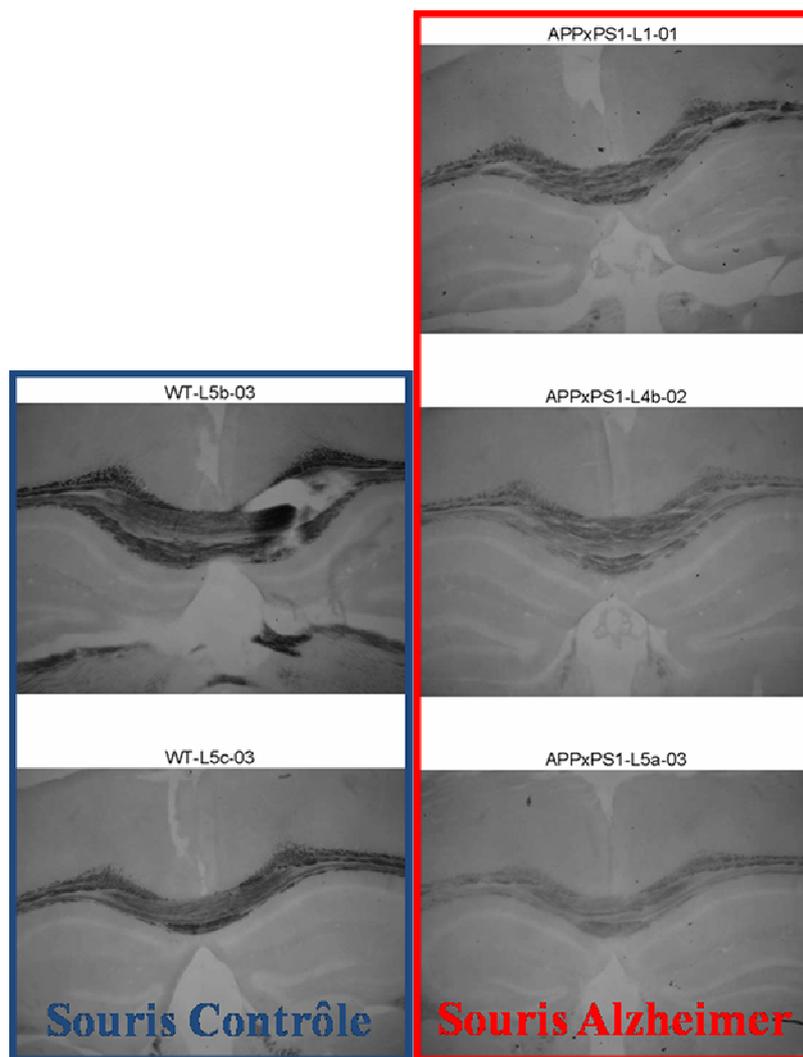


Figure 2.20 : Baisse visible de la quantité de myéline dans le corps calleux des souris doublement transgéniques (à droite) en comparaison avec des souris normales de même âge et de même souche génétique (à gauche).

2.6.6. Discussion et limites

2.6.6.1. Discussion

Dans cette étude, deux modes d'inversion sont comparés (isotropie locale et isotropie transverse locale). Pour la première fois, un modèle viscoélastique anisotrope est utilisé pour l'analyse des données MRE dans le cerveau. Les cartes obtenues sont cohérentes avec nos attentes.

Les résultats préliminaires, obtenus sur un faible nombre d'individus, tendent à montrer que les propriétés du corps calleux en cisaillement sont significativement altérées dans le modèle transgénétique de souris Alzheimer utilisé. Ces variations ne sont pas détectables si l'inversion des données est faite en postulant une isotropie locale des propriétés mécaniques. L'importance de la prise en compte de l'anisotropie pour faciliter la détection de changements structuraux intra-voxels faibles est donc suggérée par ces résultats.

2.6.6.2. Limites du protocole

L'effet observé sur les souris transgéniques est relativement faible, malgré leur âge avancé qui laissait espérer une démyélinisation importante du corps calleux. Sur une population réelle, la variabilité naturelle des mesures entre individus et en fonction de l'âge risque d'être supérieure aux effets observés ici. Les souris utilisées ici avaient le même âge et le même génome.

L'origine biologique des modifications observées semble être la diminution du contenu en myéline dans la substance blanche. Ceci ne peut néanmoins pas être affirmé avec certitude, faute d'une corrélation propre avec l'histologie et par manque d'une population statistiquement suffisante. Par exemple, d'autres phénomènes comme une mort neuronale importante pourraient affecter la densité des tissus et leurs propriétés mécaniques (y compris l'anisotropie). Aucune analyse des données n'a été faite dans d'autres structures du cerveau pour déterminer si l'évolution observée était uniquement présente dans la substance blanche.

Finalement, dans le cadre d'une détection précoce de la maladie d'Alzheimer, l'emploi de l'élastographie ne semble donc pas tellement pertinent puisque :

La démyélinisation à laquelle nous semblons être sensibles intervient tard après l'apparition de la maladie et reste d'ampleur modérée. Cette technique ne semble pas assez sensible pour une détection précoce, même si notre étude n'a pas cherché à déterminer à partir de quel stade la maladie devenait détectable. L'imagerie directe des dépôts de plaques amyloïdes est une approche sans doute plus pertinente.

D'autres techniques plus faciles à mettre en œuvre (par ordre de « précocité » : recherche de marqueurs sanguins, imagerie de la diffusion, quantification du volume de l'hypothalamus sur les clichés anatomiques, tests cognitifs) semblent plus adaptées.

D'autres pathologies du système nerveux central affectent les gaines de myéline. Dans la sclérose en plaque, par exemple, ce phénomène est plus fort et plus précoce que dans la maladie d'Alzheimer. En outre, l'induction de cette pathologie chez des modèles animaux est bien caractérisée et relativement facile à mettre en œuvre. Enfin, selon les formes de la maladie, il existe des phases de remyélinisation partielle qu'il serait intéressant de suivre par une technique d'imagerie dédiée.

Dans ce contexte, l'étude d'un modèle animal plus simple ne faisant intervenir que la perte de myéline semble être une étape indispensable pour confirmer l'hypothèse de la sensibilité de nos données à la démyélinisation.

Ce travail a constitué le projet d'Elsa Diguët, postdoctorante à l'Institut Langevin dans le cadre de l'ANR MAN. Ayant réalisé les expériences présentées jusqu'ici, j'ai contribué à la mise en œuvre de son protocole et à l'acquisition des données, bien que n'étant pas l'investigateur principal de l'étude qui suit.

2.7. Etude du module de cisaillement du corps calleux en cours de démyélinisation dans un modèle de sclérose en plaque chez la souris

2.7.1. Introduction sur la sclérose en plaque

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie neurologique invalidante et progressive, due à une démyélinisation de certaines parties du système nerveux périphérique et central. Elle touche plus de 500 000 jeunes en Europe. Du fait d'une diversité des zones cérébrales affectées, il existe une grande diversité des symptômes chez les patients : cette maladie se traduit par des poussées, avec une perte progressive des performances sensorielles, motrices et cognitives. Certaines formes de la maladie comportent des phases de rémissions partielles.

D'un point de vue neurobiologique, cette pathologie est associée à de discrètes lésions de la substance blanche, avec des infiltrats inflammatoires, une démyélinisation, une activation gliale et une lésion axonale précoce. La sclérose en plaque est considérée comme une maladie auto-immune démyélinisante, dont l'étiologie de base reste encore inconnue.

Depuis les années 1920, de nombreux modèles animaux de SEP (*Experimental Auto-immune Encephalomyelitis*, EAE) reproduisant les changements immunitaires, inflammatoires et comportementaux associés à cette pathologie ont été développés.

Cette étude a pour but d'étudier les modifications des propriétés viscoélastiques dans un modèle de démyélinisation connu chez la souris et de tester l'hypothèse selon laquelle ces modifications résultent de la disparition partielle des gaines de myéline dans les régions affectées par la maladie.

2.7.2. Présentation de l'étude et du modèle animal

L'étude des effets de différents processus pathologiques du cerveau comme la neurodégénération, l'agrégation de protéines ou la démyélinisation sur les propriétés viscoélastiques du tissu cérébral est essentielle pour évaluer l'intérêt de l'élastographie par IRM comme aide au diagnostic ou suivi des effets thérapeutiques. Le but de l'étude qui suit est de mesurer l'intérêt du MRE pour la détection des processus de démyélinisation dans le système nerveux central.

Les effets sur les propriétés viscoélastiques du corps calleux d'une exposition à la cuprizone ont été étudiés chez des souris C57Bl/6. Les animaux sont suivis dans une étude longitudinale. La

cuprizone est connue pour induire une forte démyélinisation du corps calleux après environ 9 semaines de diètes, avec une remyélinisation partielle ensuite [Matsushima et Morell 2001]. La figure 2.21 tirée de cette référence présente l'évolution du contenu en myéline du corps calleux des souris traitée à la cuprizone. L'imagerie IRM de ces souris a déjà été menée par plusieurs équipes [Wu *et al.* 2008, Sun *et al.* 2006, Yu *et al.* 2004].

Une référence complémentaire intéressante fait le point sur l'imagerie IRM de la remyélinisation du système nerveux central [Merkler *et al.* 2005].

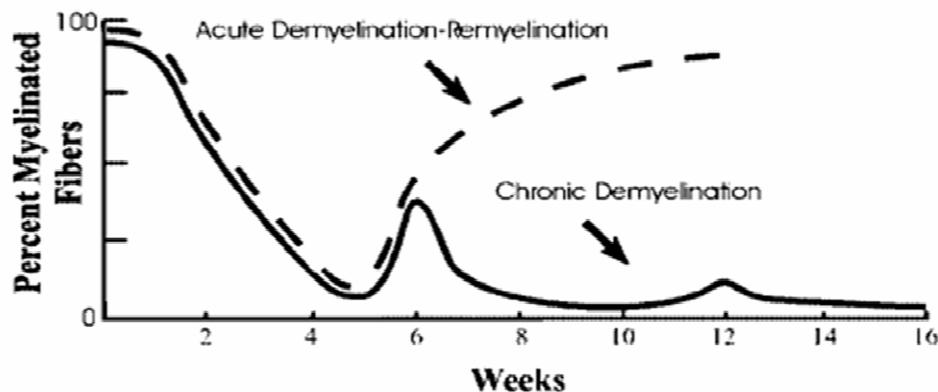


Figure 2.21 : Caractérisation de l'évolution du contenu en myéline dans le corps calleux de souris subissant une diète riche en cuprizone. Dans notre cas, la démyélinisation chronique a été suivie. Des épisodes de remyélinisation partielle interviennent. Ce graphique est tiré de Matsushima et Morell 2001.

Dans notre étude, des souris C57BL/6 âgées de 8 semaines sont nourries avec un régime constitué de 0.2% de cuprizone intimement mélangé à leur nourriture habituelle. Les souris sont soumises à cette diète pendant 12 semaines (n=6). Leurs cerveaux sont ensuite prélevés, fixés par perfusion et envoyés à l'analyse histologique au bleu de luxol (marquage de la myéline). Un groupe contrôle composé de souris C57BL/6 âgées de 8 semaines (n=6) nourries normalement est étudié parallèlement pendant 12 semaines.

Des acquisitions IRM après 0, 3, 6, 9 et 12 semaines de diète sont réalisées, à la fois en imagerie T₂ et en MRE. L'élastographie est toujours acquise à 1kHz, sur 20 tranches, avec une résolution isotrope de 300µm tandis que la résolution du scan T₂ est de 150µm*150µm*300µm dans les mêmes tranches.

Dans un premier temps, l'algorithme d'inversion est utilisé en un mode isotrope, plus rapide et plus robuste (6 équations pour 2 inconnues). Si, comme nous le supposons, la diète à la cuprizone induit une perte de myéline violente bien supérieure à celle attendue chez les souris transgéniques Alzheimer (figure 3.21), alors le modèle isotrope doit suffire pour observer des variations significatives.

Les parties réelles et imaginaires moyennes du module de cisaillement sont calculées sur 6 tranches adjacentes présentant clairement le corps calleux sur les images anatomiques. Les régions d'intérêt sont segmentées à la main sur les images T₂. La reproductibilité, testée sur un groupe de 5 souris C57BL/6 scannées 3 fois chacune sur une période de 3 semaines, est en moyenne de 7% pour Gd et de 25% pour G1 dans le corps calleux. La stabilité de l'amplitude de vibration dans le cerveau au cours de l'étude a aussi été vérifiée.

Après 12 semaines, les animaux seront anesthésiés et sacrifiés. Les cerveaux seront prélevés, post-fixés, cryoprotégés et enfin coupés (microtome, cryostat) pour analyse histologique.

2.7.3. Résultats

La figure 2.22 présente quelques exemples d'images axiales obtenues ainsi que la région d'intérêt étudiée.

Au cours de la diète, Gd décroît fortement en fonction du temps dans le corps calleux des souris cuprizone (voir figure 2.23) tandis qu'elle ne change pas significativement pour le groupe contrôle. L'étude d'une région d'intérêt prise dans la substance grise (ici le thalamus) montre que l'effet observé dans le corps calleux ne s'y produit pas : l'élasticité moyenne reste constante dans les deux groupes (figure 2.24). Cela renforce l'hypothèse selon laquelle l'élasticité serait modifiée par la perte de myéline.

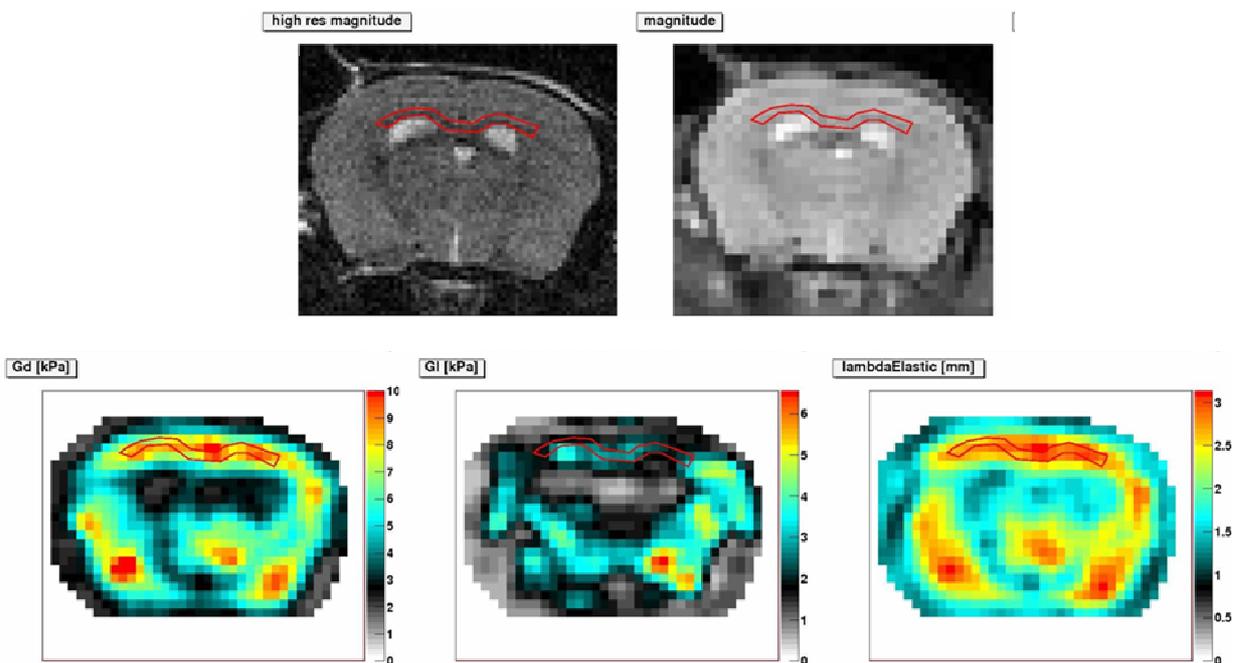


Figure 2.22 : Images axiale T₂ haute résolution permettant de segmenter manuellement le corps calleux (en haut à gauche), image de magnitude de l'acquisition d'élastographie correspondante (en haut à droite) et cartes calculées de Gd (en bas à gauche), G1 (en bas au milieu) et de la longueur d'onde locale (en bas à droite).

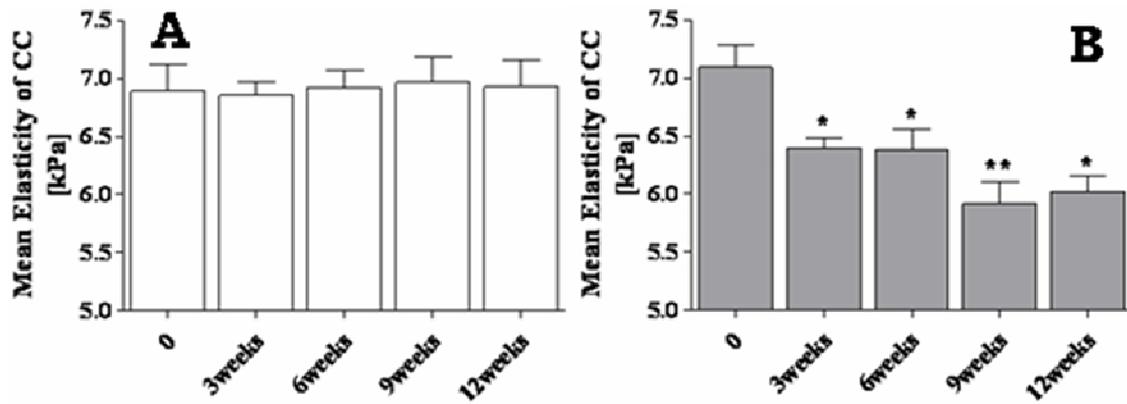


Figure 2.23 : Comparaison des valeurs moyennes de Gd dans le corps calleux pour le groupe contrôle et le groupe traité à la cuprizone. Une chute significative est visible pour les souris malades (* pour les $p < 0,05$ et ** pour les $p < 0,005$).

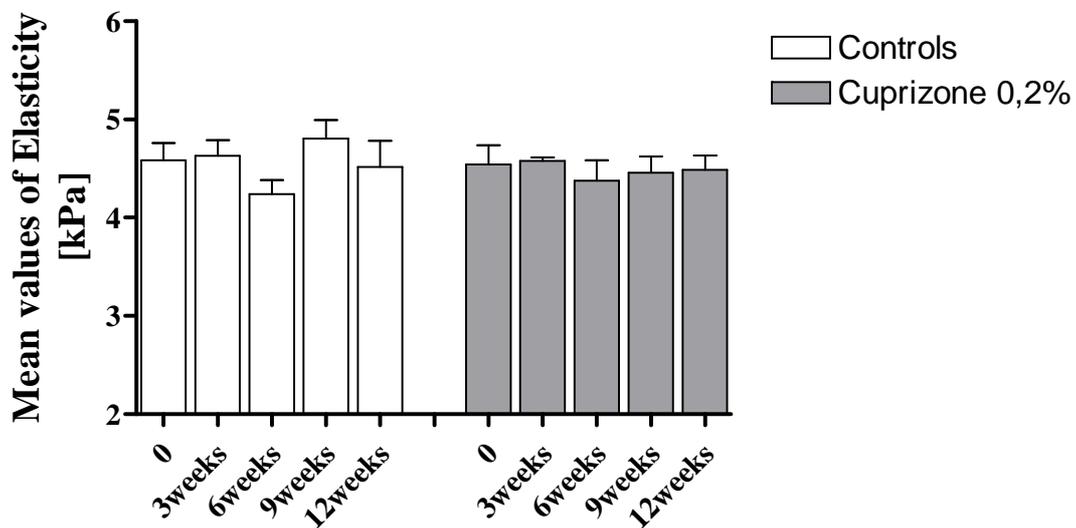


Figure 2.24 : Mesures de Gd dans le thalamus pour le groupe contrôle et le groupe traité à la cuprizone. La diminution au cours du temps observée dans le corps calleux des souris cuprizone n'est pas visible dans le thalamus.

Les corrélations avec les images histologiques ne sont pas encore toutes disponibles. Néanmoins, les premières données montrent une très forte perte de myéline dans le corps calleux des souris nourries à la cuprizone par rapport aux souris contrôles. La pertinence de ce modèle pour tester notre hypothèse semble donc établie. La figure 2.25 présente deux exemples de coupes histologiques avec un marquage de la myéline.

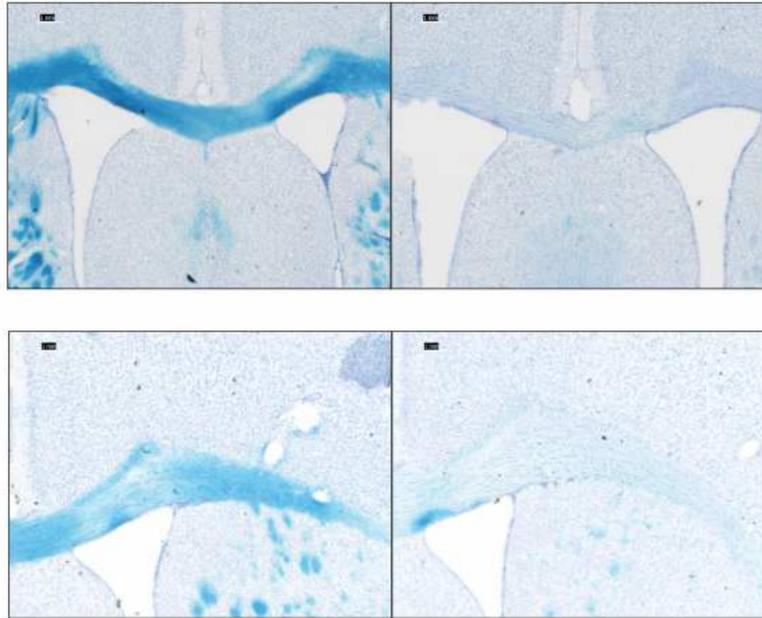


Figure 2.25 : Résultats histologiques préliminaires montrant le corps calleux de souris normale (colonne de gauche) et traitées à la cuprizone (à droite) après marquage au bleu de Luxol (marquage de la myéline).

En conclusion, cette étude montre que l'élasticité du cerveau par élastographie IRM à 1000Hz avec notre équipement actuel est mesurée de façon reproductible (7% d'écart type dans le corps calleux). Le modèle cuprizone, bien connu pour induire une démyélinisation sévère a pu être utilisé dans une étude IRM longitudinale. La chute du contenu en myéline semble affecter de façon significative les paramètres MRE. Une telle méthode de mesure non invasive des propriétés mécaniques des structures cérébrales pourraient donc ouvrir de nouvelles possibilités pour la détection précoce et le suivi des pathologies démyélinisantes du système nerveux central comme la sclérose en plaque.

2.7.4. Limites de l'étude

D'autres vérifications histologiques devraient bientôt permettre d'éliminer les autres causes possibles de variation des propriétés mécaniques dans le modèle cuprizone : marquage des axones, marquage de l'inflammation tissulaire, marquage de l'activation astrocytaire.

Les données de cette dernière étude n'ont pas été analysées avec le mode d'inversion anisotrope. A la lumière des résultats obtenus sur les souris Alzheimer, cela constitue sans doute un travail à faire pour améliorer la sensibilité de la détection.

Aucun test de comportement (motricité, cognition...) n'a pu être réalisé. Cela constituerait pourtant un complément intéressant à ces premiers résultats pour corrélérer la démyélinisation avec les données d'élasticité et les signes cliniques de la maladie (score moteur global par exemple). Cela permettrait de déterminer si les changements observés en IRM peuvent constituer un élément prédictif ou un élément de suivi de l'évolution de la maladie.

En outre, ne disposant pas d'un rapport signal à bruit suffisant avec l'antenne volumique souris utilisée pour ces acquisitions, aucune acquisition de d'IRM de diffusion n'a été faite. Une

comparaison des techniques MRE et diffusion reste indispensable pour confronter leurs résultats et comparer leurs sensibilités à détecter les modifications de la concentration en myéline.

Enfin, le fait de faire un suivi longitudinal des animaux empêche d'avoir accès à l'histologie aux différents stades du développement de la pathologie et donc de corrélérer de façon quantitative la perte de myéline avec la chute d'élasticité observée.

2.8. Perspectives pour les mesures d'élastographie par IRM dans le cerveau

Comme nous l'avons dit, la technique MRE a déjà été démontrée *in vivo* chez l'homme. Les acquisitions sont même plus rapides que chez le petit animal et donc compatibles avec une application clinique. Techniquement parlant, une limitation rend toutefois difficiles les acquisitions de bonne qualité chez l'homme, même avec une résolution dégradée, en vue d'une implémentation en routine clinique : la pénétration des ondes en profondeur dans le parenchyme cérébral est limitée par l'atténuation importante des structures alentours. Cela mène généralement à une sous-estimation dramatique du module de cisaillement dans ces zones profondes. En effet, sans précaution, les mesures bruitées du champ de déplacement y sont interprétées à tort comme des fluctuations spatiales à hautes fréquences dues à des structures très molles. Différentes idées sont actuellement testées par plusieurs équipes pour pallier cet inconvénient : diminuer la fréquence d'excitation (et donc l'atténuation), augmenter la force des gradients pour détecter des déplacements plus faibles, améliorer le couplage entre le vibreur mécanique externe et le crane. Sur ce dernier point, un mors serré dans la mâchoire semble être à ce jour la méthode la plus efficace pour faire pénétrer des ondes dans tout le cerveau mais pose le problème de la stabilité de l'excitation au cours de l'acquisition dans la mesure où le patient peut serrer ou desserrer la mâchoire...

Si ce problème de pénétration est résolu, il deviendra effectivement possible d'envisager l'extension à l'homme des études réalisées ici sur le petit animal. L'étude des paramètres viscoélastiques pourraient être alors utilisée comme outil diagnostique dans la SEP ou la mise en évidence de traitements bénéfiques pour les patients souffrant de pathologie de la myéline (SEP, atrophies multi systématisées, Alzheimer). Néanmoins, comme nous l'avons déjà dit, la plus value de la technique d'élastographie par rapport aux séquences établies en clinique, en particulier l'imagerie de diffusion qui a montré sa sensibilité aux modifications de l'anisotropie de la substance blanche reste à démontrer. L'imagerie ciblée des plaques amyloïdes est une approche en développement avancé également prometteuse. En comparaison, l'élastographie reste plus compliquée à mettre en œuvre et moins confortable pour le patient en raison des vibrations. Bien qu'intéressante d'un point de vue conceptuel et pour approfondir la connaissance des pathologies, l'avenir de l'élastographie par IRM pour l'imagerie de routine des maladies neurodégénératives me semble compromis.

Par contre, en tant qu'outil unique pour caractériser la réponse mécanique des différentes structures cérébrales, et affiner les simulations de chocs, la technique a sans doute un bel avenir. Une des perspectives de ce travail est par exemple de simuler la propagation d'ondes de cisaillements à partir de données scanner X et IRM d'un patient ayant développé une lésion diffuse de la substance blanche en profondeur dans le cerveau suite à un choc frontal en deux roues. Les valeurs du module de cisaillement trouvées chez le rat dans ce chapitre sont utilisées dans une modélisation simple de la tête du patient. Ce travail est en cours et les résultats préliminaires montrent que la génération d'ondes de

compression à l'impact sur le crâne pourrait résulter en une dangereuse propagation d'ondes de cisaillement dans tout le cerveau avec possibilité d'interférences constructives dans la région lésée.

Enfin, comme nous le verrons dans le chapitre 5, l'élastographie par IRM du cerveau pourrait avoir une utilité pour le monitoring de la thérapie transcrânienne par ultrasons focalisés et aussi pour la caractérisation des lésions tumorales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arbogast KB and Margulies SS, Material characterization of the brainstem from oscillatory shear tests, *J. Biomech.* 31(9) (1998), 801–807.
2. Arena U, Vizzutti F, Corti G, *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47(2):380–384.
3. Atay SM, Kroenke CD, Sabet A, Bayly PV. 2008 Apr; Measurement of the dynamic shear modulus of mouse brain tissue *in vivo* by magnetic resonance elastography. *J Biomech Eng.* 130(2):021013.
4. Bandak FA and Eppinger RH, A 3D finite element analysis of the human brain under combined rotational and translational acceleration, in: *Proceedings of the 38th Stapp Car Crash Conference*, SAE 942215, Ft Lauderdale, FL, USA, 1994, pp. 145–163.
5. Baumgartner D, Mécanismes de lésions et limites de tolérance aux chocs de la tête humaine – Simulations numériques et expérimentales de traumatismes crâniens. Thèse de doctorat. Université Louis Pasteur – Strasbourg, 2001.
6. Benveniste H, Einstein G, Kim KR, Hulette C, Johnson GA. Detection of neuritic plaques in Alzheimer's disease by magnetic resonance microscopy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Nov 23;96(24):14079-84.
7. Bilston LE, Liu Z and Phan-Thien N, Large strain behaviour of brain tissue in shear: some new experimental data and differential constitutive model, *Biorheology* 38(3) (2001), 335–345.
8. Braun J, Buntkowsky G, Bernarding J, Tolxdorff T, Sack I. Simulation and analysis of magnetic resonance elastography wave images using coupled harmonic oscillators and Gaussian local frequency estimation. *Magn Reson Imaging.* 2001 Jun;19(5):703-13.
9. Cheng S, Clarke EC, Bilston LE. Rheological properties of the tissues of the central nervous system: a review. *Med Eng Phys.* 2008 Dec;30(10):1318-37.
10. Claessens M, Sauren F and Wismans J, Modeling of the human head under impact conditions: A parametric study, in: *Proceedings of the 41st Stapp Car Crash Conference*, SAE 973338, Lake Buena Vista, FL, USA, 1997, pp. 315–328.
11. Coco B, Oliveri F, Maina AM, *et al.* Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14(5): 360–369.
12. Darvish KK and Crandall JR, Nonlinear viscoelastic effects in oscillatory shear deformation of brain tissue, *Med. Eng. & Phys.* 23(9) (2001), 633–645.
13. Deffieux 2008, Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : applications à la caractérisation tissulaire *in vivo*. Thèse de doctorat. Université Paris 7 – Denis Diderot. UFR de Physique.
14. Desmouliere A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen* 2005;13(1):7–12.
15. Dhenain M, Privat N, Duyckaerts C, Jacobs RE. Senile plaques do not induce susceptibility effects in T2*-weighted MR microscopic images. *NMR Biomed.* 2002 May;15(3):197-203.
16. Donnelly B and Medige J, Shear properties of human brain tissue, *J. Biomech. Eng.* 119 (1997), 423–432.
17. El Tayara N 2008. Caractérisation par IRM *in vivo* d'un modèle murin de la maladie d'Alzheimer : Evaluation de biomarqueurs de la pathologie. Thèse de doctorat. Université Paris Sud – Orsay. Institut Curie.

18. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(2 suppl 1):S99–S112.
19. Finfer SR and Cohen J, Severe traumatic brain injury, *Resuscitation* 48 (2001), 77–90.
20. Gaca MD, Zhou X, Issa R, Kiriella K, Iredale JP, Benyon RC. Basement membrane-like matrix inhibits proliferation and collagen synthesis by activated rat hepatic stellate cells: evidence for matrix-dependent deactivation of stellate cells. *Matrix Biol* 2003;22(3):229–239.
21. Gennarelli TA and Thibault LE, Acceleration damage to the brain, *AGARD Proceedings* (1982).
22. Georges PC, Hui JJ, Gombos Z, et al. Increased stiffness of the rat liver precedes matrix deposition: implications for fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293(6):G1147–G1154.
23. Green MA, Bilston LE, Sinkus R. 2008 Aug; In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography. *NMR Biomed.* 21(7):755-64.
24. Gurdjian ES and Webster JE, *Head Injuries*, Churchill, J. & A., Boston, Little, Brown, 1958, 482 pp.
25. Hamhaber U, Sack I, Papazoglou S, Rump J, Klatt D, Braun J. Three-dimensional analysis of shear wave propagation observed by *in vivo* magnetic resonance elastography of the brain. *Acta Biomater.* 2007 Jan;3(1):127-37. Epub 2006 Oct 25.
26. Helpert JA, Lee SP, Falangola MF, Dyakin VV, Bogart A, Ardekani B, Duff K, Branch C, Wisniewski T, de Leon MJ, Wolf O, O'Shea J, Nixon RA. MRI assessment of neuropathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 2004;51(4):794-798.
27. Higuchi M, Iwata N, Matsuba Y, Sato K, Sasamoto K, Saido TC. 19F and 1H MRI detection of amyloid beta plaques *in vivo*. *Nature Neuroscience* 2005;8(4):527-533.
28. Hussain HK, Chenevert TL, Londy FJ, et al. Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display—early experience. *Radiology* 2005;237(3):1048–1055.
29. Huwart L, Peeters F, Sinkus R, et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed* 2006;19(2):173–179.
30. Huwart L, Sempoux C, Salameh N, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology* 2007;245(2):458–466.
31. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135(1):32–40.
32. Ibanez P, Solis N, Pizarro M, et al. Effect of losartan on early liver fibrosis development in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(6):846–851.
33. Imhof A, Kratzer W, Boehm B, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver and characteristics in overweight adolescents in the general population. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(12):889–897.
34. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest* 2007; 117(3):539–548.
35. Jack CR Jr, Garwood M, Wengenack TM, Borowski B, Curran GL, Lin J, Adriany G, Grohn OH, Grimm R, Poduslo JF. In vivo visualization of Alzheimer's amyloid plaques by magnetic resonance imaging in transgenic mice without a contrast agent. *Magn Reson Med* 2004;52(6):1263-1271.
36. Jack CR Jr, Wengenack TM, Reyes DA, Garwood M, Curran GL, Borowski BJ, Lin J, Preboske GM, Holasek SS, Adriany G, Poduslo JF. In vivo magnetic resonance microimaging of individual amyloid plaques in Alzheimer's transgenic mice. *J Neurosci.* 2005 Oct 26;25(43):10041-8.
37. Jennett B, Epidemiology of head injury, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 60 (1996), 362–369.

38. Klatt D, Hamhaber U, Asbach P, Braun J, Sack I. Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity. *Phys Med Biol*. 2007 Dec 21;52(24):7281-94. Epub 2007 Nov 23.
39. Kruse SA, Rose GH, Glaser KJ, Manduca A, Felmlee JP, Jack CR Jr, Ehman RL. 2008 Jan 1; Magnetic resonance elastography of the brain. *Neuroimage*. 39(1):231-7.
40. Landau et Lifchitz Theory of elasticity, Course of Theoretical Physics, volume 7, 3rd edition.
41. Larrat B, Chan QC, Yang XF, Li G, Yang ES, Fink M, Sinkus R. Anisotropic viscoelastic properties of the Corpus Callosum - Application of High-Resolution 3D MR-Elastography to an Alzheimer Mouse Model proc. Of the IEEE Ultrasonics International conference, NewYork., Oct 2007, VOLS 1-6 Pages: 676-679
42. Leclercq IA, Sempoux C, Starkel P, Horsmans Y. Limited therapeutic efficacy of pioglitazone on progression of hepatic fibrosis in rats. *Gut* 2006;55(7):1020–1029.
43. Lee SP, Falangola MA, Nixon RA, Duff K, Helpem JA. Visualization of beta-amyloid plaques in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease using MR microscopy without contrast reagents. *Magn Reson Med* 2004;52(3):538-544.
44. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C: results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17(2):155–163.
45. Manduca A, Lake DS, Kruse SA, Ehman RL. Spatio-temporal directional filtering for improved inversion of MR elastography images. *Med Image Anal*. 2003 Dec;7(4):465-73.
46. Margulies SS and Thibault LE, An analytical model of traumatic diffuse brain injury, *J. Biomech. Eng.* 111 (1989), 241–249.
47. Matsushima and Morell, 2001-Brain Pathology 11: 107-116 (review)
48. McCracken PJ, Manduca A, Felmlee J, Ehman RL. Mechanical transient-based magnetic resonance elastography. *Magn Reson Med* 2005;53(3):628-639.
49. McCuskey RS, Ito Y, Robertson GR, McCuskey MK, Perry M, Farrell GC. Hepatic microvascular dysfunction during evolution of dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2004; 40(2):386–393.
50. Mendis KK, Stalnaker RL and Advani SH, A constitutive relationship for large deformation finite element modeling of brain tissue, *J. Biomech. Eng.* 117 (1995), 279–285.
51. Merkler D, Boretius S, Stadelmann C, Ernsting T, Michaelis T, Frahm J, Brück W. Multicontrast MRI of remyelination in the central nervous system. *NMR Biomed*. 2005 Oct;18(6):395-403.
52. Muller M, Genisson JL, Deffieux T, Tanter M, Fink M. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary *in vivo* feasibility study. *Ultrasound Med Biol*. 2009 Feb;35(2):219-29.
53. Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Dearden M, Iannotti F *et al*. The European Brain Injury Consortium Survey of Head Injuries, *Acta Neurochir*. 141 (1999), 223–236.
54. Nakae D. Endogenous liver carcinogenesis in the rat. *Pathol Int* 1999;49(12):1028–1042.
55. Nicolle S, Lounis M and Willinger R, Shear properties of brain tissue over a frequency range relevant for automotive impact situations: new experimental results, *Stapp Car Crash Journal* 48 (2004), 239–258.
56. Nicolle S, Lounis M, Willinger R, Paliere JF. Shear linear behavior of brain tissue over a large frequency range. *Biorheology*. 2005;42(3):209-23.
57. Nobili V, Manco M, Devito R, *et al*. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;48(1):119–128.
58. Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(5):503–522.

59. Ommaya AK, Hirsch AE and Martinez JL, The role of whiplash in cerebral concussion, in: Proceedings of the 10th Car Crash Conference, SAE 660804, Holloman Air Force Base, NM, USA, 1966, pp. 314–324.
60. Paxinos et Watson 1998, The rat brain in stereotaxic coordinates, 4th edition, Academic Press
61. Peters GWM, Meulman JH and Sauren AAHJ, The applicability of the time/temperature superposition principle to the brain tissue, *Biorheology* 34(2) (1997), 127–138.
62. Pitt HA. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford)* 2007;9(2):92–97.
63. Poduslo JF, Wengenack TM, Curran GL, Wisniewski T, Sigurdsson EM, Macura SI, Borowski BJ, Jack CR Jr. Molecular targeting of Alzheimer's amyloid plaques for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Neurobiol Dis.* 2002 Nov;11(2):315-29.
64. Prange MT, Meaney DF and Margulies SS, Defining brain mechanical properties: effects of region, direction and species, *Stapp Car Crash Journal* 44 (2000), 205–213.
65. Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley FV. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques—initial experience. *Radiology* 2005;237(2):507–511.
66. Reeder SB, McKenzie CA, Pineda AR, *et al.* Water-fat separation with IDEAL gradient-echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25(3):644–652.
67. Rouviere O, Yin M, Dresner MA, *et al.* MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 2006;240(2):440–448.
68. Royer D et Dieulesaint, Ondes élastiques dans les solides, Volumes 1 et 2. Ed. Masson, 1996.
69. Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Braun J. 2008 Mar; Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. *NMR Biomed.* 21(3):265-71.
70. Sack I, Beierbach B, Wuerfel J, Klatt D, Hamhaber U, Papazoglou S, Martus P, Braun J. The impact of aging and gender on brain viscoelasticity. *Neuroimage.* 2009 Jul 1;46(3):652-7. Epub 2009 Mar 10.
71. Sagi R, Reif S, Neuman G, Webb M, Phillip M, Shalitin S. Nonalcoholic fatty liver disease in overweight children and adolescents. *Acta Paediatr* 2007;96(8):1209–1213.
72. Salameh 2009. Développement et validation de l'élastographie pour le diagnostic des pathologies hépatiques chroniques. Thèse de doctorat. Université Catholique de Louvain – Faculté de médecine.
73. Salameh N, Larrat B, Abarca-Quinones J, Pallu S, Dorvillius M, Leclercq I, Fink M, Sinkus R, Van Beers BE. Early detection of steatohepatitis in fatty rat liver by using MR elastography. *Radiology.* 2009 Oct;253(1):90-7. Epub 2009 Jul 8.
74. Salameh N, Peeters F, Sinkus R, *et al.* Hepatic viscoelastic parameters measured with MR elastography: correlations with quantitative analysis of liver fibrosis in the rat. *J Magn Reson Imaging* 2007;26(4):956–962.
75. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1705–1713.
76. Schreiber DI, Bain AC and Meaney DF, In vivo thresholds for mechanical injury to the blood–brain barrier, in: Proceedings of the 41st Stapp Car Crash Conference, SAE 973335, Lake Buena Vista, FL, USA, 1997, pp. 277–291.
77. Siebler J, Galle PR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(14):2161–2167.
78. Sinkus R, Tanter M, Catheline S, Lorenzen J, Kuhl C, Sondermann E, Fink M. Imaging anisotropic and viscous properties of breast tissue by magnetic resonance-elastography. *Magnetic Resonance Medicine* 2005 Feb;53(2):372–87
79. Stahl R, Dietrich O, Teipel S, Hampel H, Reiser MF, Schoenberg SO. Assessment of axonal degeneration on Alzheimer's disease with diffusion tensor MRI. *Radiologe.* 2003 Jul;43(7):566-75.

80. Starkel P, Sempoux C, Leclercq I, *et al.* Oxidative stress, KLF6 and transforming growth factor- β up-regulation differentiate non-alcoholic steatohepatitis progressing to fibrosis from uncomplicated steatosis in rats. *J Hepatol* 2003; 39(4):538–546.
81. Sun SW, Liang HF, Trinkaus K, Cross AH, Armstrong RC, Song SK. Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magn Reson Med*. 2006 Feb;55(2):302-8.
82. Thurman D, Alverson C, Dunn K, Guerrero J and Sniezek J, Traumatic brain injury in the United States: a public health perspective, *J. Head Trauma and Rehabilitation* 14 (1999), 602–615.
83. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechanoregulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3(5):349–363.
84. Toussaint *et al.* Proc. of MICCAI07 Workshop on Interaction in medical image analysis and visualization, Brisbane, Australia, 2007.
85. Ueno K, Melvin JW, Li L and Lighthall JW, Development of tissue level brain injury criteria by finite element analysis, *J. Neuro.* 12(4) (1995), 695–706.
86. Van Houten EE, Paulsen KD, Miga MI, Kennedy FE, Weaver JB. An overlapping subzone technique for MR-based elastic property reconstruction. *Magn Reson Med*. 1999 Oct;42(4):779-86.
87. Vanhoutte G, Dewachter I, Borghgraef P, Van Leuven F, Van der Linden A. Noninvasive *in vivo* MRI detection of neuritic plaques associated with iron in APP[V717I] transgenic mice, a model for Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 2005;53(3):607-613.
88. Vappou J, Breton E, Choquet P, Willinger R, Constantinesco A. Assessment of *in vivo* and post-mortem mechanical behavior of brain tissue using magnetic resonance elastography. *J Biomech*. 2008 Oct 20;41(14):2954-9.
89. Vellas B, Gauthier S, Allain H, Andrieu S, Aquino J-P, Berrut G, *et al.* Conférence de consensus sur la démence de type Alzheimer au stade sévère. *Rev Neurol (Paris)* 2005 ; 161 : 868-77.
90. Wadghiri YZ, Sigurdsson EM, Sadowski M, Elliott JI, Li Y, Scholtzova H, Tang CY, Aguinaldo G, Pappolla M, Duff K, Wisniewski T, Turnbull DH. Detection of Alzheimer's amyloid in transgenic mice using magnetic resonance microimaging. *Magn Reson Med*. 2003 Aug;50(2):293-302.
91. Wells RG. The role of matrix stiffness in hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4 suppl 2): S158–S161.
92. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007;46(2):582–589.
93. Wu QZ, Yang Q, Cate HS, Kemper D, Binder M, Wang HX, Fang K, Quick MJ, Marriott M, Kilpatrick TJ, Egan GF. MRI identification of the rostral-caudal pattern of pathology within the corpus callosum in the cuprizone mouse model. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Mar;27(3):446-53.
94. Wuerfel J, Paul F, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Papazoglou S, Zipp F, Martus P, Braun J, Sack I. MR-elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2009 Jun 16.
95. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, *et al.* Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1207–1213.
96. Yin M, Woollard J, Wang X, *et al.* Quantitative assessment of hepatic fibrosis in an animal model with magnetic resonance elastography. *Magn Reson Med* 2007;58(2):346–353.
97. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Tamano M, Hiriishi H, Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007;56(9):1330–1331.
98. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, *et al.* Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40(5):371–378.

99. Yu O, Steibel J, Mauss Y, Guignard B, Eclancher B, Chambron J, Grucker D. Remyelination assessment by MRI texture analysis in a cuprizone mouse model. *Magn Reson Imaging*. 2004 Oct;22(8):1139-44.
100. Yushkevich, P.A.; Piven, J.; Hazlett, H.C.; Smith, R.G.; Ho, S.; Gee, J.C.; Gerig, G. (2006). "User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability". *Neuroimage* 31 (3): 1116–28.
101. Zhang J, Yarowsky P, Gordon MN, Di Carlo G, Munireddy S, van Zijl PC, Mori S. Detection of amyloid plaques in mouse models of Alzheimer's disease by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2004;51(3):452-457.
102. Zhang L, Yang KH, Dwarampudi R, Omori K, Li T, Chang K *et al*. Recent advances in brain injury research: A new human head model development and validation, *Stapp Car Crash Journal* 45 (2001), 369–393.
103. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, *et al*. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(1): 48–54.

Chapitre 3.

APPLICATIONS DE L'ELASTOGRAPHIE POUR LA CARACTERISATION RHEOLOGIQUE DES TISSUS MOUS

3.1.	LE CORPS HUMAIN : UN COMPOSITE SOLIDE-LIQUIDE	101
3.1.1.	<i>Modèle simple biphasique</i>	101
3.1.2.	<i>Propriétés des briques de base microscopiques</i>	102
3.2.	PERCOLATION MECANIQUE ET UNIVERSALITE AU VOISINAGE DU SEUIL DE PERCOLATION	103
3.2.1.	<i>Rappels sur la percolation</i>	103
3.2.2.	<i>Modèle expérimental</i>	105
3.2.3.	<i>Résultats expérimentaux</i>	107
3.3.	STRUCTURES MULTI-ECHELLES ET APPROCHES D'IMAGERIE MULTI-FREQUENCES.....	110
3.3.1.	<i>Réseaux multi-échelles dans les organes</i>	110
3.3.2.	<i>Pertinence d'une approche multi-fréquence pour l'étude de la structure</i>	114
3.3.3.	<i>Un exemple illustratif simple</i>	114
3.4.	PRINCIPE DE CAUSALITE ET MODELES RHEOLOGIQUES.....	116
3.4.1.	<i>Conséquences mathématiques de la causalité pour l'équation d'onde</i>	116
3.4.2.	<i>Implications pour un modèle en loi de puissance</i>	119
3.4.3.	<i>Note sur la validité de la transformation de Hilbert "locale"</i>	121
3.4.4.	<i>Modèles rhéologiques à analogues mécaniques</i>	122
3.5.	RÉSULTATS MRE <i>IN VIVO</i> ET <i>IN VITRO</i>	124
3.5.1.	<i>Données chez le rat dans le cerveau</i>	124
3.5.2.	<i>Données dans le sein sur des volontaires</i>	124
3.5.3.	<i>Questions soulevées par ces données in vivo</i>	126
3.5.4.	<i>Recherche d'un modèle expérimental pour répondre à ces questions</i>	127
3.5.5.	<i>Résultats in vitro</i>	129
3.6.	DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....	132
3.6.1.	<i>Discussion et limites</i>	132
3.6.2.	<i>Perspectives</i>	133
	BIBLIOGRAPHIE	137

Au chapitre précédent, nous avons pu appréhender l'intérêt d'estimer *in vivo* les propriétés mécaniques des tissus que ce soit dans le cadre du diagnostic de pathologies hépatiques ou neurologiques. La nécessité d'estimer ces propriétés à l'échelle d'un organe impose une limite de la résolution de notre imagerie à un niveau macroscopique (de l'ordre de du millimètre). Pourtant, dans chaque voxel, cette information sur la dureté des tissus est liée à l'organisation structurelle sous-jacente des tissus à des échelles plus petites pouvant aller jusqu'au niveau microscopique. Dans ce chapitre, nous nous intéressons au moyen de déduire des informations sur cette structure et la composition microscopique des organes imagés à partir des mesures macroscopiques d'élasticité finalement effective obtenues par élastographie.

Sur une large gamme de longueurs typiques, certains composants des organes vivants comme les réseaux vasculaires ou fibreux présentent des architectures multi-échelle [Jain 2001, Risser *et al.* 2007]. Ces structures complexes sont souvent impliquées dans la progression de pathologies et sont d'un grand intérêt pour les médecins. La rhéologie apporte une information quantitative unique sur la connectivité des différentes échelles entre elles. En suivant cette approche, il semble donc clair que l'étude des propriétés de dispersion des tissus biologiques devrait présenter un intérêt majeur pour identifier des nouveaux paramètres pertinent pour les cliniciens.

3.1. Le corps humain : un composite solide-liquide

Un matériau composite est un assemblage d'au moins deux matériaux non miscibles ayant une forte capacité d'adhésion. Le nouveau matériau ainsi constitué possède des propriétés que les éléments seuls ne possèdent pas.

3.1.1. Modèle simple biphasique

A l'échelle macroscopique, les tissus mous peuvent être décrits comme des matériaux hautement hétérogènes avec des composants très différents en taille et en dureté. Par exemple, à différentes échelles, des volumes très liquides comme les lumens des vaisseaux ou les compartiments intracellulaires coexistent respectivement avec des quasi-solides comme les parois des vaisseaux ou le cytosquelette. L'arrangement global ne se comporte ni comme un liquide ni comme un solide dans une grande gamme d'échelles d'espace et de temps. Les propriétés mécaniques de tels systèmes ne sont pas bien connues encore [Fabry *et al.* 2003, Gazit *et al.* 1995].

En conséquence, les matériaux vivants peuvent être considérés comme des composites complexes. Dans une première approche, on peut les décrire comme étant principalement constitués de liquide aqueux (40 à 90%) remplissant les fins interstices d'un filet tridimensionnel très dur et compliqué. Ce squelette dur est présent à des échelles spatiales couvrant plusieurs ordres de grandeur (de 10nm à 10cm). Sa composition varie selon l'échelle à laquelle on s'intéresse. Dans les noyaux, les protéines histones lient les chromosomes à l'enveloppe du noyau. Dans les cellules, le réseau dur est constitué de toutes les molécules structurales comme les microtubules, les filaments d'actine, ...mais aussi des nombreuses membranes rigides d'organites liés entre eux par ces éléments structuraux : mitochondries, appareil de Golgi, vésicules, ...Hors de la cellule, la matrice extracellulaire, les dépôts de collagène créent un réseau rigide intimement lié aux réseaux plus petits. Ce réseau est lui même interpénétré par des capillaires sanguins qui sont eux même reliés à tout l'arbre vasculaire multi-

échelle. Finalement, à l'échelle macroscopique, les articulations et les os sont aussi couplés mécaniquement les uns aux autres.

Le corps humain peut ainsi être décrit comme un matériau composite multi-échelle mêlant dans une première approximation deux phases : l'une liquide ne conduisant pas du tout le cisaillement et l'autre extrêmement rigide le conduisant très vite, avec éventuellement des pertes par absorption.

3.1.2. Propriétés des briques de base microscopiques

Dans une revue très complète, C. Verdier dresse une liste des modèles rhéologiques développés pour l'analyse des tissus vivants à toutes les échelles et des résultats expérimentaux obtenus, de la cellule à l'organe [Verdier 2003]. Il pose le problème de la détermination des propriétés de l'ensemble à partir de la connaissance des briques de base.

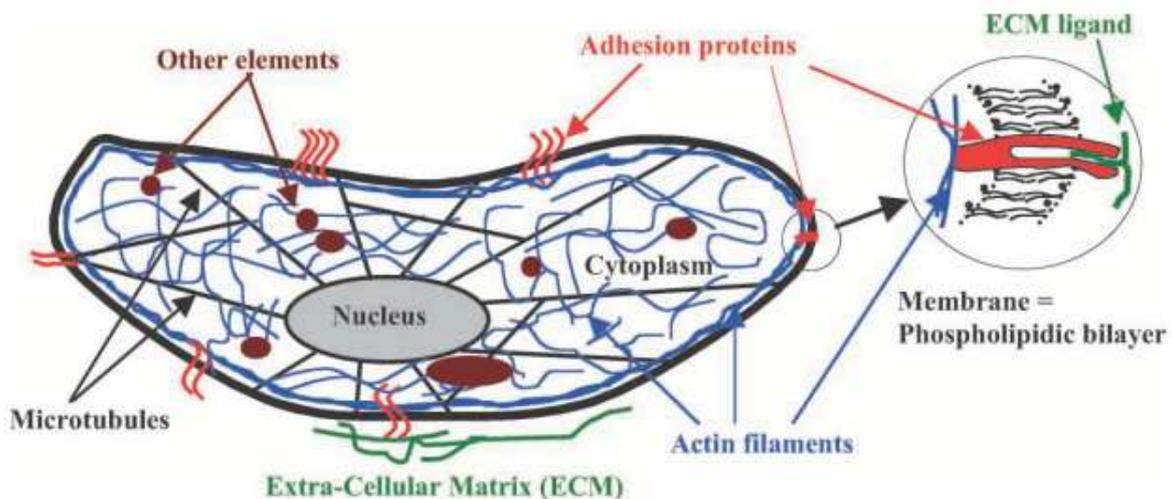


Figure 3.1 : Tirée de [Verdier 2003], schéma des constituants d'une cellule eucaryote. A cette échelle microscopique, des constituants extrêmement rigides (actine, microtubules, membranes, matrice extracellulaire) baignent dans des liquides (cytoplasme, liquide interstitiel).

Les propriétés mécaniques individuelles de chacun des composants de la matrice rigide sont très élevées en comparaison avec les propriétés macroscopiques du milieu effectif auquel elles prennent part (100kPa à 10GPa contre quelques kPa).

De nombreux travaux ont permis par différentes techniques de réaliser des mesures de rigidité des filaments constituant le cytosquelette lorsqu'ils sont isolés. Que ce soit pour les filaments intermédiaires, pour les filaments d'actines [Kreplak et Fudge 2007, Gittes *et al.* 1993, Kojima *et al.* 1994], ou pour les microtubules [Gittes *et al.* 1993, Felgner *et al.* 1996, Kurachi *et al.* 1995], des modules d'Young allant de 1 à quelques GPa sont trouvés. En ce qui concerne la membrane du noyau [Rowat *et al.* 2005, Rowat *et al.* 2008], des expériences d'aspiration à l'aide de micropipettes montrent que ses modules élastiques sont de l'ordre de quelques kPa, suffisant pour protéger l'ADN des contraintes de cisaillement importantes. Les expériences de rhéologie et d'étude des déformations des cellules uniques montrent que la membrane cellulaire a un module de cisaillement compris entre 0.1 et 1kPa, selon le type de cellule et les conditions [Drochon *et al.* 2003, Hochmuth 2000]. Enfin, les fibres de collagène ont été mesurées par des expériences de cisaillement à haute fréquence avec un module de l'ordre de 3GPa [Cusack et Miller 1979]. Une autre source donne plutôt 3 à 100MPa [Bergel 1961]. A une échelle supérieure, une littérature riche nous renseigne sur les valeurs d'élasticité des parois des

vaisseaux, constitués eux même d'élastine et de collagène. Sans être exhaustifs, Bergel donne par exemple des valeurs variant entre 0.1 et 2MPa selon la pression de liquide circulant et le type d'artères [Bergel 1961]. Marque *et al.* mesure plus récemment des valeurs concordantes de 1 à 2MPa [Marque *et al.* 1999].

Ainsi, ces exemples montrent qu'aux échelles microscopiques et mésoscopiques, les constituants élémentaires des tissus sont dans l'ensemble très durs. Leur assemblage, peu dense, donne au niveau macroscopique des élasticités moyennes de l'ordre du kilopascal.

3.2. Percolation mécanique et universalité au voisinage du seuil de percolation

3.2.1. Rappels sur la percolation

La percolation est un processus physique critique qui décrit pour un système, une transition d'un état vers un autre. C'est un phénomène de seuil associé à la transmission d'une « information » par le biais d'un réseau de sites et de liens qui peuvent, selon leur état, relayer ou non l'information aux sites voisins. Ainsi, il faut noter que des phénomènes comme le passage d'un courant électrique dans un mauvais conducteur, la propagation d'un feu à travers une forêt ou la traversée d'un liquide à travers une poudre dense ont des points communs intéressants : ils se propagent à travers un matériau bi-phasique dont une phase laisse parfaitement passer le phénomène tandis l'autre le bloque (conducteur-isolant, arbre-vide, air-poudre). Le fait que le matériau pris dans sa globalité laisse passer le phénomène ou pas dépend de façon cruciale de la proportion relative de chacune des phases [Laguës et Lesne 2003]. Il existe des valeurs seuils en deçà desquels la probabilité de propagation est quasi nulle tandis qu'au-delà elle devient très importante.

3.2.1.1. *La percolation mécanique*

Dans les années 80, Alexander, Orbach et plusieurs autres chercheurs (dont Pierre Gilles de Gennes, directeur de l'ESPCI de 1976 à 2002) se sont intéressés à l'application de la théorie de la percolation dans le domaine des propriétés mécaniques [DeGennes 1979, p140]. Ils ont entre autre développé une théorie sur les modes vibratoires des réseaux fractaux (« fractons ») qui ne sera pas exposée ici mais dont le lecteur peut trouver un exposé détaillé dans [Nakayama *et al.* 1993].

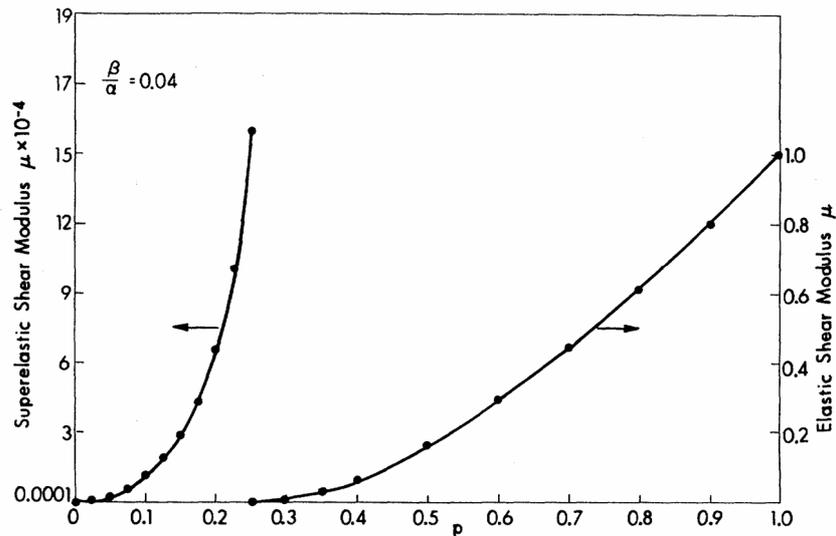


Figure 3.2 : Tirée de Sahimi et Arbabi [1993a], cette figure présente les résultats de simulations 3D du module de cisaillement normalisé, pris à fréquence nulle sur un réseau cubique de liens. Dans le cas d'un réseau élastique (courbe de droite), p désigne la proportion de liens élastiques dans un milieu d'élasticité initiale nulle. Le réseau est élastique uniquement pour une densité de liens rigides supérieure à 25%. La courbe de gauche correspond à un matériau élastique mou et homogène pour $p=0$ dans lequel on ajoute des liens parfaitement rigides dans une proportion p . Ce type de réseau est dit « superélastique ». On observe cette fois une divergence lorsque p atteint 25% par valeur inférieure.

En mécanique, des études théoriques, numériques et expérimentales ont démontré l'existence de densités critiques d'occupation du milieu par des sites rigides au-delà desquelles au moins un chemin mécanique infini apparaît dans l'échantillon. Ce seuil dit « de percolation mécanique » correspond à la concentration requise en structures « conductrices » de contraintes mécaniques (les structures dures dans notre cas) pour que toute excitation mécanique puisse être transmise d'un point pris au hasard dans le milieu à un autre point n'importe où ailleurs. La longueur de corrélation mécanique qui est la distance typique sur laquelle se relaxe une contrainte tend alors à diverger autour de cette concentration critique. Cela signifie qu'au-delà du seuil, des ondes peuvent se propager à travers le milieu et que, pour des contraintes statiques, des voisins très éloignés d'un point donné peuvent contribuer aux propriétés d'atténuation et de propagation de ce point. Les contraintes sont relaxées sur tout le réseau avec bien sûr une importance accrue pour les voisins les plus proches, dans la plupart des cas.

Ainsi, la théorie et les simulations ont montré que la valeur théorique des concentrations critiques pour ce seuil se situe entre 15 et 25% dans un réseau de percolation tridimensionnel à liaisons. La valeur exacte dépend du type de maille considérée pour le réseau, la plupart des mailles 3D servant en simulation étant anisotropes (la maille cubique par exemple) [Arbabi et Sahimi 1988, 1990, 1993, Sahimi et Arbabi 1993a, 1993b, Lorenz et Ziff 1998].

Il a de plus été montré par Gennisson *et al.* que le suivi de la gélification d'un gel d'Agar-Gélatine pouvait être réalisé en utilisant une technique d'élastographie transitoire ultrasonore 1D mettant en œuvre des vibreurs externes. [Gennisson *et al.* 2006].

3.2.1.2. Lien entre percolation et mécanique du corps humain

Du point de vue de la biomécanique, il est intéressant de mettre en perspective ce seuil avec le contenu en eau des organes. Si l'on suit le développement embryonnaire, pendant les premiers mois de

la vie du fœtus, la grande majorité des réseaux structuraux mentionnés au paragraphe 3.1.1 n'existent pas. Il est composé de 97% d'eau. D'un point de vue mécanique, ce corps presque liquide n'est pas prêt pour subir les charges mécaniques du quotidien, à commencer par son propre poids ou les vibrations du monde environnant. C'est en partie pour cela qu'il doit être protégé par un ballon d'eau dans lequel il flotte. Cette « carapace liquide » filtre la plupart des ondes mécaniques incidentes, en particulier les ondes de cisaillement, polarisées transversalement plus dangereuses. Heureusement, elle laisse par contre passer les ondes de compression nécessaires à l'échographie ainsi que la voix des parents, quelque peu appauvrie en hautes fréquences néanmoins.

La plupart des réseaux rigides, du moins les plus grands, grossissent pendant le développement en suivant des lois non aléatoires. Par exemple, la ramification du réseau vasculaire répond à une double optimisation de la fourniture en nutriments des cellules et de la limitation de la puissance totale requise pour la pompe cardiaque.

Dans une première approximation, il est possible de considérer que la matrice rigide mentionnée ci-dessus est remplie d'eau pure et que l'eau ne prend pas part dans la constitution du réseau rigide. Cette hypothèse paraît raisonnable tant que le volume occupé par les molécules et les ions en solution dans l'eau des compartiments liquides reste négligeable par rapport au volume total de liquide ou qu'il est compensé par le volume de matrice rigide occupé par des molécules d'eau. En supposant l'hypothèse correcte, il est intéressant de voir que des études ont montré que le contenu en eau d'un nouveau né était autour de 75 à 80% [Guyton 1991]. De façon prévisible mais néanmoins digne d'intérêt, la nature semble avoir optimisé les choses de façon à ce que nous naissons lorsque notre corps, considéré comme un tout, est mécaniquement bien connecté et prêt pour affronter l'environnement de façon autonome. En moyenne, le corps n'est plus un liquide, mais bien un solide mou, ce qui implique des relaxations collaboratives de contraintes sur tout le réseau. C'est une configuration sécurisée dans un environnement mécanique hostile. Pendant la vie, le pourcentage global d'eau dans le corps continue à décroître avec environ 60% pour les adultes et 55% pour les personnes du troisième âge.

Bien entendu, tous les organes ne sont pas à loger à la même enseigne pour la quantité d'eau qu'ils contiennent. Par exemple, les os sont presque purement solides avec seulement 30% d'eau tandis que le cerveau reste l'organe le plus liquide du corps avec 80%. Cette dernière valeur est sans doute sous le seuil de percolation. Cela explique pourquoi à l'âge adulte, le cerveau doit toujours rester protégé par une double coque protectrice composée d'une part d'un os rigide et d'autre part par une fine couche de liquide céphalo-rachidien jouant le rôle d'atténuateur liquide quasi parfait pour les ondes de cisaillement. Cette optimisation mécanique est le fruit de l'évolution.

Sans surprise, il y a donc un lien entre le développement de l'embryon, l'adaptation évolutive de certains organes et la mécanique des tissus mous.

3.2.2. Modèle expérimental

Un modèle simple a été imaginé pour étudier la percolation des ondes de cisaillement dans un milieu biphasique conducteur-isolant. Un injecteur automatique (pousse seringue) a été utilisé pour éjecter une solution aqueuse d'alginate de sodium (1% en masse) à partir d'une seringue dans une solution de chlorure de calcium (2% en masse). Lorsque les deux solutions entrent en contact, des sels d'alginate de calcium insolubles dans l'eau se forment (voir figure 3.3). Le flux d'éjection à vitesse constante permet de créer des filaments durs dont le diamètre est contrôlé par la vitesse d'éjection et le

diamètre de l'aiguille. Le volume total de filaments est estimé à partir du volume d'alginate de sodium éjecté de la seringue. Cette approximation est partiellement erronée dans la mesure où les sels piègent une quantité d'eau difficilement mesurable. Par exemple, une perte d'eau par les filaments est observée dans les heures suivants leur fabrication. Cela résulte en une compression de leur volume. Les fractions volumiques indiquées ci après sont donc des estimations à considérer relativement les unes aux autres et non de façon absolue. La densité des fibres d'alginate de calcium est proche de l'unité en raison de leur contenu riche en eau, ce qui permet de ne pas avoir de ruptures d'impédances importantes dans le milieu composite obtenu. Cela facilite aussi l'obtention d'une dispersion aléatoire et statistiquement homogène des filaments dans le volume d'imagerie. Les filaments obtenus sont purement élastiques dans notre gamme de fréquence. Le module de cisaillement complexe d'un bloc d'alginate de calcium homogène a été estimé par la technique de Supersonic Shear Imaging (SSI) à 64kPa ce qui en fait un milieu homogène dur.

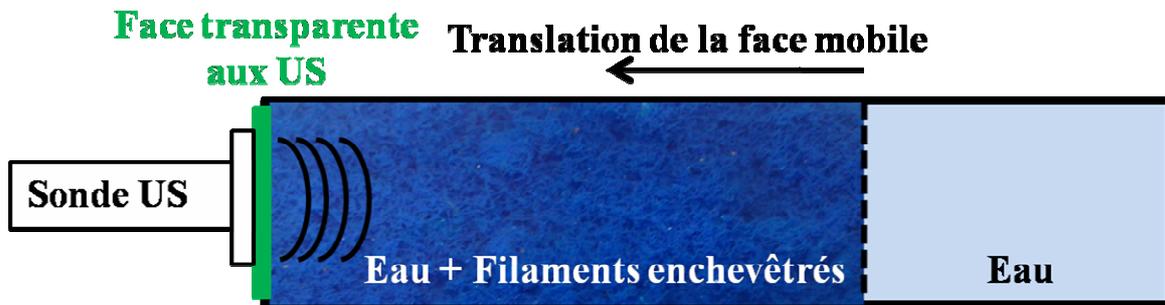
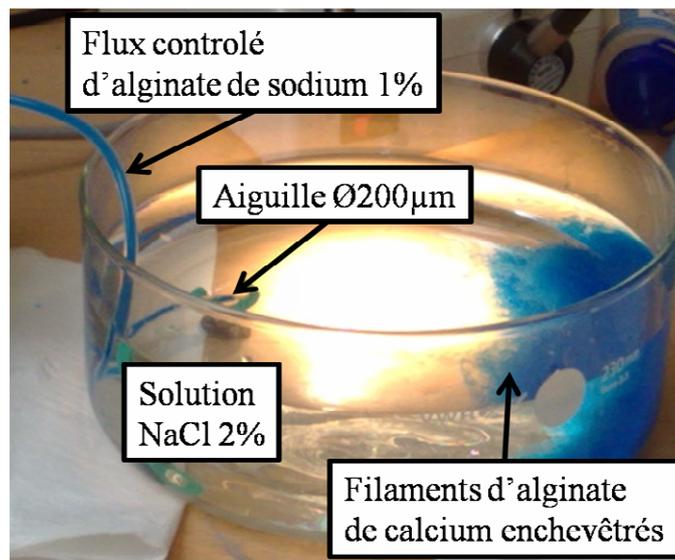


Figure 3.3: Photographie du système de production des filaments d'alginate de calcium (en haut). Schéma du montage expérimental (en bas) avec la barrette échographique imageant un milieu composite eau-filaments dans une cuve dont une face mobile permet d'augmenter la fraction de phase élastique.

L'enchevêtrement 3D de filaments élastiques obtenus est ensuite placé dans un volume contrôlé d'eau pure. La cuve expérimentale a été conçue pour pouvoir imager le milieu par une des faces fermée par une membrane transparente aux ultrasons (figure 3.3). Le volume initial du contenant est pris grand par rapport au volume total des filaments. La fraction volumique de ces derniers est alors négligeable. Une face de la cuve d'imagerie est conçue pour être mobile en translation de façon à pouvoir réduire graduellement le volume total de la cuve. Cette face laisse uniquement sortir l'eau lors de la réduction du volume de la cuve, permettant d'augmenter la fraction volumique des filaments au fil des acquisitions.

Le milieu composite obtenu doit être statistiquement homogène en terme de distribution spatiale de la quantité de phase solide et aussi d'isotropie statistique de l'orientation des filaments. Le diamètre des fibres est choisi comme le plus petit diamètre techniquement réalisable avec notre système (200 μ m confirmé au microscope optique). En effet, pour un volume total d'alginate de calcium, plus le diamètre des fibres est faible, et plus les filaments sont longs et enchevêtrés. Le réseau 3D résultant est plus aléatoire et le milieu vu par une onde de cisaillement est plus effectif (=milieu statistique moyen, avec faible risque de mesurer des anomalies locales de composition ou de structure).

L'échographe Aixplorer™ (SuperSonic Imagine, Aix en Provence, France) a été utilisé pour effectuer des acquisitions SSI sur ce milieu pour des fractions volumiques de filaments variant de 0% à 80%. Les films d'ondes planes de cisaillement sont enregistrés à haute cadence d'imagerie puis la vitesse de phase est extraite à chaque fréquence à partir d'une transformée de Fourier des champs de déplacements [Deffieux *et al.* 2008]. L'atténuation peut aussi être calculée grâce à un bon rapport signal à bruit des films de déplacement. Elle résulte de deux phénomènes : l'absorption c'est-à-dire la perte réelle d'énergie mécanique (transformée en chaleur) et la diffusion c'est-à-dire la perte de directivité de la propagation pour une partie de l'énergie pénétrant dans le milieu.

Pour chaque fraction volumique de sels d'alginate, le protocole d'imagerie a consisté en l'acquisition de plusieurs films de propagation d'onde pour différentes positions de la barrette échographique en face du milieu. Avant tout traitement des données de déplacement, les différents films sont moyennés pour accéder aux propriétés effectives d'un milieu statistique. Puis le volume de la cuve est restreint et l'acquisition est répétée.

Les acquisitions sont stoppées lorsqu'il n'est plus possible de faire sortir d'eau résiduelle du système biphasique. Cela correspond à une fraction volumique globale d'environ 80% puisqu'il reste toujours des volumes d'eau difficiles à éjecter, isolés dans les coins de la cuve par exemple. Notons que lorsque le réseau de filaments devient très dense (alginate de calcium presque homogène), nous veillons à ne pas pré-comprimer le milieu avant de mesurer son élasticité afin de rester dans la partie linéaire de la courbe de contraintes-déformations.

3.2.3. Résultats expérimentaux

En dessous d'environ 17-20% de fraction volumique, aucune onde ne se propage dans le milieu effectif, nous sommes sous le seuil de percolation mécanique en cisaillement. Il faut noter que la détermination exacte de ce seuil n'est pas possible sur la base de nos données. Aucune valeur théorique de ce seuil n'est disponible non plus en raison de la spécificité de notre modèle expérimental : la structure en filaments enchevêtrés induit une non indépendance des occupations des sites voisins en raison de la forte directivité des filaments. Ce type de structure n'a pas à ma connaissance été étudié théoriquement ou en simulation.

La figure 3.4 présente 3 exemples de données enregistrées pour des fractions volumiques de filaments d'alginate croissantes. Juste au dessus du seuil (22%), l'onde se propage à faible vitesse (cône serré) et avec une forte dispersion (élargissement du paquet d'onde au cours du temps). A mesure que l'on densifie le milieu en filaments élastiques, la vitesse augmente (le cône s'ouvre) et la dispersion diminue (les bords du cône ne s'élargissent pas au cours du temps).

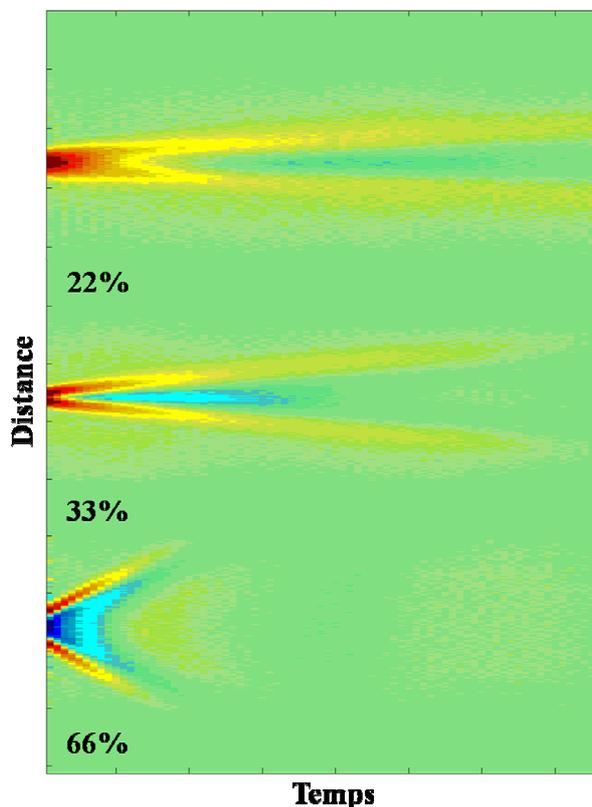


Figure 3.4: Représentation spatio-temporelle de l'amplitude de l'onde $u(x,t)$ pour trois fractions volumiques occupées par les filaments : 22%, 33% et 66%.

Au dessus de 20%, les contraintes de cisaillement se propagent bien à travers le milieu. Il existe au moins un chemin de filaments (« infinite cluster » en anglais) reliant les limites du domaine d'étude entre elles. La figure 3.5 présente les résultats obtenus pour l'atténuation (50-1200Hz) et la vitesse (50-700Hz). Globalement, la vitesse tend à augmenter avec la densification du réseau de filaments tandis que l'atténuation diminue. Plus finement, une dépendance fréquentielle très forte est observée pour la vitesse comme pour l'atténuation. Cette dépendance semble être linéaire pour l'atténuation et plutôt quadratique pour la vitesse à faible fraction volumique. Cette dépendance baisse à mesure que la fraction volumique de la phase solide augmente. Elle devient nulle pour la vitesse aux fractions volumiques supérieures à 50% (dépendance en ω^0). Elle devient quadratique pour l'atténuation aux fortes concentrations en phase solide. L'origine de ces dispersions, l'interprétation de leurs évolutions conjointes et leur accord éventuel avec la théorie de la percolation présentée plus haut n'ont pas encore été finement étudiées même si des éléments de réponses sont donnés dans la suite de ce chapitre.

La figure 3.5 présente aussi les valeurs de la vitesse de cisaillement extrapolée (par un polynôme d'ordre 4) à fréquence nulle en fonction de la fraction volumique d'alginate. Les valeurs sont normalisée par la valeur mesurée dans l'alginate pure (8m/s). Le seuil de percolation est mis en évidence. Cette courbe est à comparer avec la figure 3.2 présentée plus haut. Le seuil de percolation semble être de l'ordre de 10% dans notre cas. La courbe est très bien ajustée par une loi de puissance d'exposant 1.9 environ, ce qui est compatible avec les données de la littérature ($G(0) \sim c^2$ évolue comme $(p-p_c)^{3.7}$ selon les auteurs).[Arbabi et Sahimi 1993].

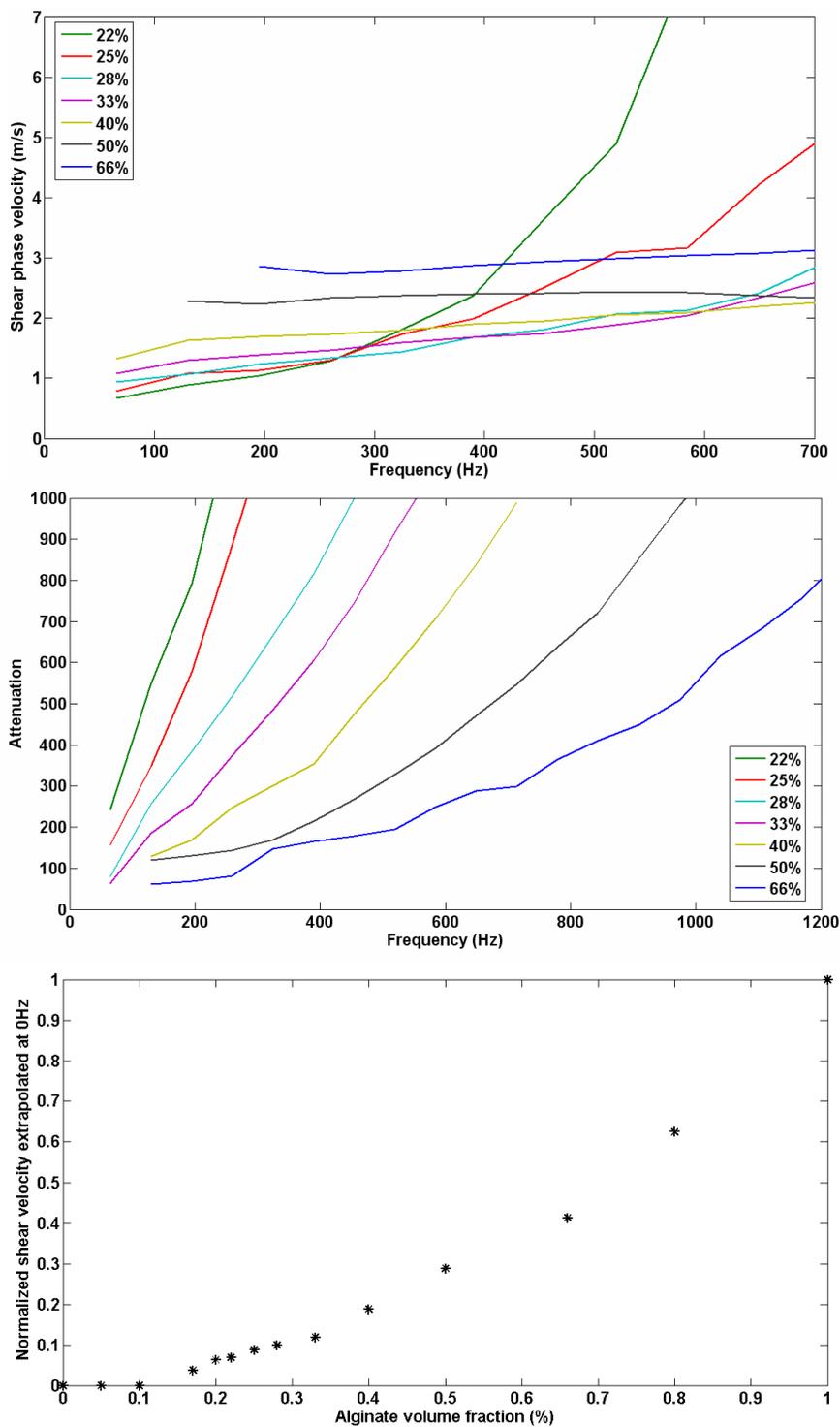


Figure 3.5: Dispersion pour la vitesse de phase (en haut) et atténuation (au milieu) de l’onde de cisaillement pour différentes fractions volumiques d’enchevêtrements de filaments d’alginate de calcium. Ces données sont obtenues par imagerie d’élasticité SSI. La courbe du bas donne l’évolution de la vitesse de cisaillement, extrapolée à fréquence nulle, en fonction de la fraction volumique d’alginate en %.

Cette expérience de « principe » simple mettant en œuvre un matériau biphasique à très fort contraste en module de cisaillement, montre ici clairement que les ondes de cisaillement n’apparaissent qu’à partir du seuil de percolation. Le module de cisaillement du milieu effectif final et sa dépendance fréquentielle dépendent fortement de la fraction volumique du réseau dur immergé dans le liquide.

3.3. Structures multi-échelles et approches d'imagerie multi-fréquences

L'objet de ce paragraphe est maintenant de démontrer la pertinence d'une approche d'imagerie d'élastographie à plusieurs fréquences pour devenir sensible à des paramètres de structures du réseau rigide conducteur des ondes de cisaillement.

3.3.1. Réseaux multi-échelles dans les organes

Comme nous l'avons dit, la matrice rigide constituant nos organes est distribuée en taille sur une grande gamme d'échelles spatiales. Parmi les constituants principaux de la matrice rigide, il faut noter le rôle particulier du réseau vasculaire dont les tailles caractéristiques (diamètres des vaisseaux, distance entre deux embranchements de vaisseaux) sont très souvent bien inférieures ou égales à la résolution typique des acquisitions d'élastographie (<1mm). Cela signifie que les parois des vaisseaux sont des bons candidats pour influencer fortement les mesures viscoélastiques que nous réalisons. Si cette hypothèse s'avère exacte, soulignons dès à présent qu'une sensibilité de l'élastographie à ces modifications en ferait un outil extrêmement intéressant. En effet, l'ampleur des modifications structurales subies par le réseau vasculaire lors du développement des cancers n'est plus à démontrer (voir par exemple le modèle de croissance vasculaire tumorale détaillé dans [Bartha *et al.* 2006]).

Dans le cas du réseau vasculaire, la figure 3.6 donne deux exemples d'images du réseau à des échelles très différentes, illustrant ainsi son caractère « multi-échelles » c'est-à-dire dont la distribution de tailles s'étend sur plusieurs ordres de grandeur. On peut aller au-delà de ce qualificatif puisqu'il est connu depuis longtemps que le réseau vasculaire sain est même invariant d'échelle ou plutôt auto-similaire, c'est-à-dire invariant par dilatation. Cette propriété est possédée par de nombreux réseaux d'échanges de flux, comme illustré avec quelques exemples sur la figure 3.7. De tels réseaux sont décrits par leurs propriétés d'échelles qui définissent comment passer quantitativement d'une échelle à l'échelle inférieure. Une de ces propriétés est la dimension fractale. Pouvoir en obtenir une mesure non invasive, même indirecte, serait très utile.

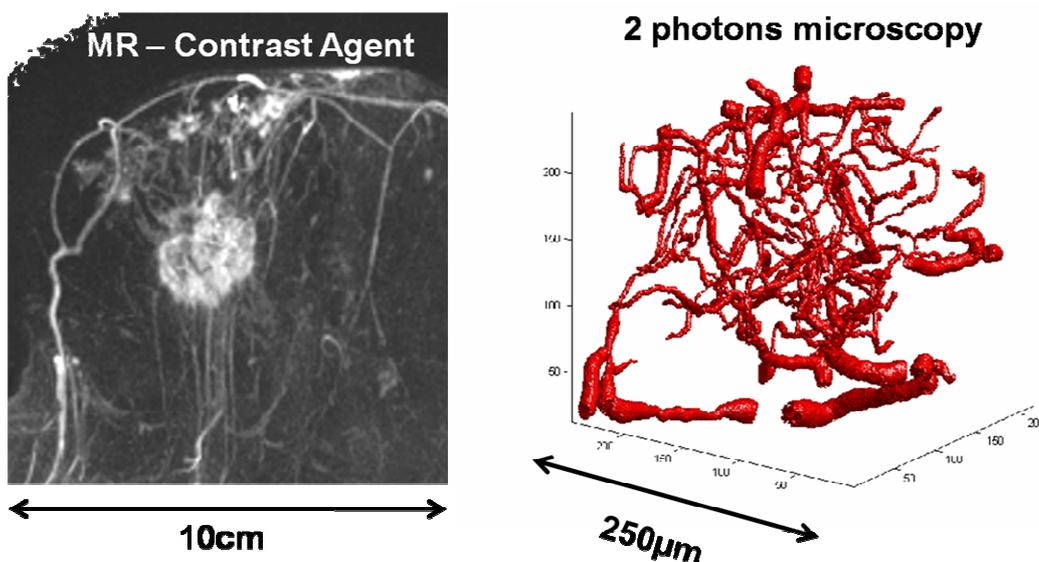


Figure 3.6 : Deux exemples d'imagerie des réseaux vasculaires à des échelles différentes: à gauche, soustraction d'images IRM T_1 avant et après injection d'un agent de contraste au gadolinium dans le réseau vasculaire du sein d'une patiente atteinte d'un cancer (résolution ~ 1 mm) et à droite, rendu 3D de données volumiques obtenues sur

le bulbe olfactif de rat par microscopie biphoton avec une résolution de $0.24\mu\text{m}$ (courtoisie J. Lecoq et S. Charpak).



Figure 3.7 :Les réseaux de transports de flux que l'on trouve dans la nature ont des topologies qui se ressemblent. Ils sont auto-similaires sur une certaine gamme d'échelles (source FlickrR, GoogleEarth).

Depuis 15 ans, le concept de fractal est apparu dans la littérature médicale. Dans un premier temps, il s'agissait de démontrer que bien des objets biologiques présentent des propriétés auto-similaires sur une large gamme d'échelles spatiales. La revue écrite par Cross [Cross 1997] rappelle les techniques utiles pour l'analyse fractale et présente les différentes pathologies impliquant des objets invariants d'échelles et pour lesquelles cette analyse peut servir. Depuis quelques années, l'analyse fractale en tant qu'outil mathématique pour l'analyse des données a été de plus en plus employée dans le but d'exhiber des paramètres nouveaux, complémentaires des paramètres habituels. Ces nouveaux indicateurs apportent une plus value en vue de l'évaluation de la bonne intégrité du tissu considéré [Reljin et Reljin 2002]. On peut citer l'exemple de l'os [Lin *et al.* 1999] ou des tumeurs cancéreuses [Velanovich 1998, Piantanelli *et al.* 2005]. Avant d'aller plus loin, il faut cependant noter que la fractalité est un concept mathématique qui n'existe pas à proprement parler dans le monde physique qui nous entoure. Tout au plus devrait on parler de comportement fractal sur une certaine gamme d'échelle. Dans la suite de ce chapitre, nous préférons faire référence à des structures « auto-similaires » ou « invariantes par changement d'échelle ». La confusion vient du fait qu'il est possible de mesurer une dimension fractale sur des « fractales physiques » c'est-à-dire des objets simplement auto-similaires. En physique, il existe toujours une taille caractéristique qui sert de borne supérieure au dessus de laquelle l'objet n'est plus fractal. De même, il existe toujours une taille caractéristique basse en dessous de laquelle un « zoom » sur l'objet ne donne plus un objet semblable à l'objet initial. Par exemple sur un arbre, la limite basse est atteinte au niveau des plus fines ramifications des feuilles et la limite haute lorsqu'on regarde l'arbre entier et que l'on s'aperçoit que l'autosimilarité cesse au niveau de la connexion du tronc dans la terre. Enfin, dans la plupart des cas, les réseaux naturels auto-similaires présentent plusieurs gammes d'échelles avec des dimensions fractales différentes : on parle alors d'analyse multi-fractale.

Par ailleurs, de nombreux auteurs omettent de préciser qu'une dimension fractale n'est pas une caractéristique intrinsèque d'un tissu ou d'un organe. C'est un paramètre géométrique permettant de quantifier la complexité de la topologie architecturale d'un certain objet. Il faut donc préciser systématiquement de quel objet l'on parle. Pour une tumeur, ce peut être par exemple le réseau vasculaire, le contour délimitant la tumeur du tissu sain, la carte du signal FDG18 détecté en PET, la distribution spatiale des microcalcifications sur des clichés mammographiques,... Enfin, il est nécessaire de préciser dans quelle dimension d'espace euclidien on se place pour l'analyse fractale. Il est évident que la dimension fractale du contour d'une tumeur sera différente que l'on se base sur son contour réel en 3D (mesure la plus pertinente et informative mais la plupart du temps inaccessible par l'expérience) ou sur une photo de lame microscopique (coupe en 2 dimensions). Ce second cas est celui rencontré aussi pour les projections de structures 3D en 2D comme l'imagerie optique de réseaux vasculaires en transparence à travers la peau ou les clichés radiographiques. Dans le premier cas, la dimension fractale maximale est 3 tandis que dans le second elle est bornée à 2.

Les travaux de Grizzi *et al.* illustrent le propos précédents puisqu'ils s'intéressent à la dimension fractale de la surface vasculaire mesurée après segmentation automatique sur des lames histologiques marquant les parois des vaisseaux [Di Ieva *et al.* 2007, Grizzi *et al.* 2007]. Dans ce cas, l'objet étudié par analyse fractale est l'aire des vaisseaux sur une coupe 2D. Ils montrent que tissus sains et carcinomes hépatocellulaires donnent des valeurs différentes.

Le problème ainsi posé, il est clair que la comparaison entre les quelques données expérimentales publiées depuis 15 ans sur l'analyse fractale des tissus tumoraux est rendue difficile par la variété des objets mesurés (réseaux vasculaires, contours des lésions,...) et des techniques utilisées pour les observer (optiques, histologiques, radiographiques). En outre, il existe plusieurs méthodes « mathématiques » pour évaluer expérimentalement la dimension fractale (DF) d'un objet (« Box Counting », « Sand Box », IFFT...pour ne citer que les plus connues), chacune donnant des valeurs légèrement différentes. Dans un objet fractal mathématiquement idéal, c'est-à-dire parfaitement auto-similaire et dont l'autosimilarité s'étend sur une gamme d'échelle infinie, ces mesures convergent toutes vers une même valeur. En physique, on peut donc tout au plus accéder à un estimateur de la dimension fractale de la structure fractale idéale la plus proche de celle que l'on étudie.

Les travaux de Baish, Gazit et Jain sur l'architecture des réseaux vasculaires font référence [Gazit *et al.* 1995, Gazit *et al.* 1997, Baish *et al.* 1996, Carmeliet *et al.* 2000, Jain 2005]. Dans le cortex, les informations tirées de différentes techniques d'observations histologiques sont regroupées dans « The vascular system of the cerebral cortex » par Bär [Bär 1980]. Il faut aussi noter les mesures de Craciunescu sur des tissus sains et tumoraux de rongeurs [Craciunescu *et al.* 2000] ainsi que les données 3D de haute qualité obtenues en μ CT par Jorgensen *et al.* [1998].

Enfin, parmi les mesures expérimentales de l'architecture vasculaire 3D, signalons les travaux récents de Risser et Plouraboué [Plouraboué *et al.* 2004, Risser *et al.* 2007] qui ont réussi à fixer les réseaux vasculaires intacts de volumes macroscopiques (cube de 5mm de côté) de tissus cérébraux sains et tumoraux, chez le rat et le primate. Leurs échantillons sont ensuite passés au synchrotron pour une imagerie μ CT permettant de reconstruire le réseau tridimensionnel avec une résolution de l'ordre du μ m c'est-à-dire la taille des plus petits capillaires. Ils montrent que le réseau vasculaire sain est invariant d'échelle pour des échelles allant de 1.4 μ m à 40-65 μ m tandis que le réseau tumoral l'est toujours à des échelles plus grandes. La dimension fractale du réseau sain est comprise entre 1.5 et 1.7 selon les échantillons tandis que celle des réseaux tumoraux est entre 1.9 et 2.2.

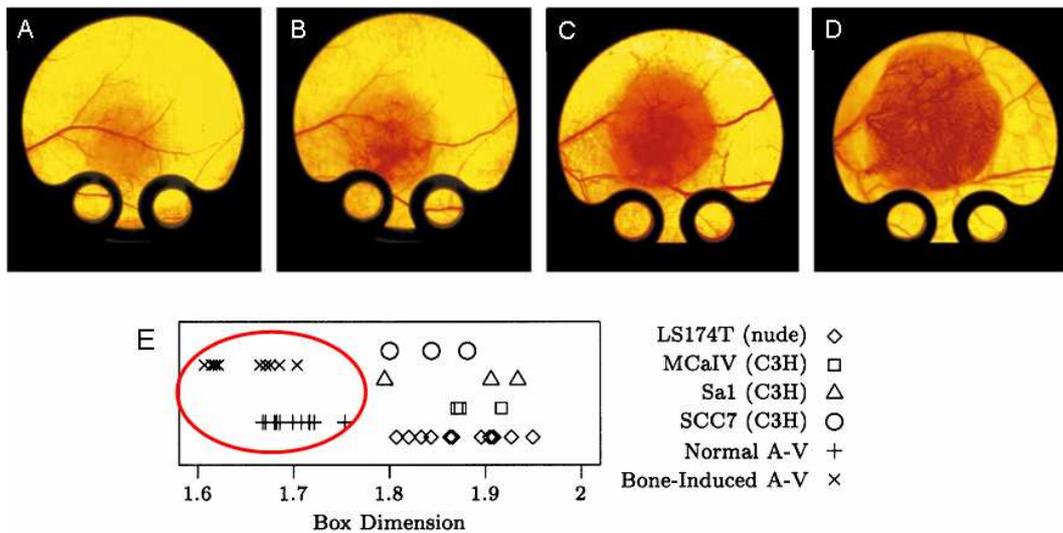


Figure 3.8: En haut, croissance d'un adénocarcinome du colon humain greffé sous la peau du dos tendue d'une souris tiré de [Carmeliet *et al.* 2000] (vue en microscopie optique en transmission). Le développement de la microvascularisation de la tumeur est observé après 5 (A), 10 (B), 15 (C) et 20 (D) jours. Le flux sanguin tumoral est chaotique et inhomogène ce qui induit l'apparition de zone hypoxiques. Sur la ligne du bas, les dimensions fractales des réseaux artério-veineux normaux (E, cercle rouge) apparaissent significativement plus faibles que les réseaux tumoraux (image tirée de [Gazit *et al.* 1995]).

Malgré la dispersion des données expérimentales publiées, il est néanmoins possible de voir converger les études vers quelques conclusions communes :

La prise en compte de la complexité géométrique structurelle des organes ou des tissus exhibe des nouveaux paramètres qui peuvent apporter un gain en termes de discrimination entre tissus pathologiques et sains. C'est donc une bonne démarche de tenter de s'intéresser à de tels paramètres pour créer de nouveaux outils diagnostiques. Pour illustrer ce propos, on peut citer une meilleure corrélation entre propriétés mécaniques de l'os et la BMD (Bone Mineral Density pour densité minérale osseuse, en anglais) associée à une mesure de la dimension fractale qu'avec la BMD seule [Lin *et al.* 1999]. Il y a aussi une meilleure séparation bénin/malin avant biopsie sur des lésions mammaires dont les clichés mammographiques ont fait l'objet d'une analyse fractale. [Velanovich 1998]

D'autre part, il paraît clair que dans le cas des réseaux vasculaires tumoraux, la DF augmente par rapport au tissu sain environnant (voir figure 3.8). Cette conclusion est logique tant on connaît l'importance de l'apport en nutriments et en oxygène nécessaire à la croissance rapide et anarchique des cellules tumorales. La densité globale du réseau vasculaire tend à augmenter autour de la tumeur, entraînant, si l'on considère un milieu autosimilaire, une augmentation de la dimension fractale. Ces observations sont donc compatibles avec les connaissances actuelles sur la réorganisation du réseau vasculaire tumoral par les mécanismes de la néo-angiogenèse.

Pour ces deux raisons, il est raisonnable de chercher à mesurer de façon fiable un paramètre physique, accessible par l'élastographie, qui soit corrélé, même indirectement, aux propriétés d'échelles du réseau vasculaire 3D. Ce paramètre pourrait permettre de mieux séparer tumeurs bénignes et malignes, évitant ainsi des biopsies inutiles à la fois traumatisantes pour la patiente et onéreuses pour la collectivité. On peut même penser que ce type de paramètres de structure permettrait de différencier différentes familles de lésions cancéreuses n'ayant pas les mêmes dynamiques de restructurations vasculaires ou encore de suivre l'efficacité d'un traitement anti-néoangiogénique...

Tirer de l'élastographie des paramètres plus sensibles à la structure qu'à la composition est donc un objectif médicalement pertinent. L'exemple du réseau vasculaire le montre pour la problématique du cancer mais d'autres réseaux jouent probablement des rôles similaires dans d'autres pathologies, le réseau de fibrose du foie par exemple. Quelle est la bonne démarche en élastographie pour mesurer des grandeurs sensibles à la structure ?

3.3.2. Pertinence d'une approche multi-fréquence pour l'étude de la structure

Il est bien connu des physico-chimistes qu'un bon outil pour l'analyse de la structure des polymères (taux de réticulation, longueur de chaîne,...) est l'étude rhéologique c'est-à-dire le suivi de la relaxation d'un échantillon après lui avoir appliqué une contrainte mécanique transitoire (i.e. au contenu fréquentiel riche) ou alternativement la mesure des contraintes transmises par l'échantillon lorsqu'il est soumis à une déformation sinusoïdale imposée, la mesure étant répétée à plusieurs fréquences entre 0 et 10Hz environ. L'acquisition d'élastographie à plusieurs fréquences est une approche identique. Elle donne accès aux mêmes modules élastiques. Vappou a montré récemment qu'il y avait continuité entre des données acquises au rhéomètre sur des échantillons biologiques *ex vivo* jusqu'à 60Hz et ses données MRE acquises entre 45 et 120Hz [Vappou *et al.* 2007].

Les lois de dispersion des modules élastiques sont des lois d'échelle qui quantifient la manière dont les échelles sont liées les unes aux autres.

D'une manière générale, il est donc plus informatif sur la structure de s'intéresser à la manière dont un paramètre élastique change en fonction de la fréquence d'excitation que de regarder la valeur absolue d'un paramètre pour une fréquence donnée. Dans le cas d'une onde, la longueur d'onde change avec la fréquence d'excitation et la taille et la quantité des structures à laquelle l'onde est « sensible » change aussi. Changer la longueur d'onde revient à sonder la structure à une échelle différente.

3.3.3. Un exemple illustratif simple

Pour illustrer la pertinence d'une démarche multifréquence pour exhiber des paramètres sensibles à la structure et à la topologie des matériaux, considérons l'exemple ci-dessous :

Analyse de données ultrasonores simulées dans l'os entre 1 et 25MHz

Les données utilisées dans cette étude ont été fournies par Cécile Baron, postdoctorante au LOA en 2007. Elles ont été obtenues dans le cadre de sa thèse au Laboratoire d'Imagerie Paramétrique dirigé par P. Laugier.

A partir d'échantillons d'os corticaux humains, des acquisitions μ CT 3D ont permis de modéliser très finement l'os. A l'aide de ces données 3D sur la structure osseuse, des simulations 3D aux différences finies de la propagation ultrasonore dans les échantillons avaient été réalisées par C. Baron dans le cadre de sa thèse. A partir de ces simulations, les coefficients élastiques du tenseur C_{ii} ont pu être calculés à plusieurs fréquences ultrasonores. Parallèlement, les données micro-CT ont servi à quantifier la porosité moyenne p de chaque échantillon. Les auteurs de l'étude se sont intéressés à

l'évolution des valeurs des paramètres effectifs C_{ii} en fonction de la porosité à une fréquence ultrasonore donnée (1MHz) et trouvent une relation quadratique entre les deux paramètres avec des coefficients de régression satisfaisants ($R^2 > 0.9$) [Baron *et al.* 2007].

Notons qu'en toute rigueur, la porosité n'est pas strictement un paramètre décrivant la structure du milieu. C'est un indice composite, c'est-à-dire à la fois un paramètre de composition (c'est une mesure de la quantité totale de matière) et de structure (le gain ou la perte de matière dans l'os se fait en suivant des règles physiologiques de renforcement ou de destruction propre à l'architecture de la structure...donc la quantité totale de matière renferme aussi un peu d'information sur la structure).

En utilisant le même jeu de données, j'ai cherché à étudier la variation des coefficients C_{ii} en fonction de la fréquence au lieu de leurs valeurs à une certaine fréquence. Ces variations étaient visiblement bien ajustées par des lois de puissance (figure 3.9). Pour chaque échantillon, nous avons donc cherché la meilleure loi de puissance pour chaque courbe $C_{ii}(\omega)$. Puis, ne conservant que les exposants de ces lois de puissance notés n , nous traçons le nuage de points $n=f(p)$. La figure 3.10 présente les nuages de points ainsi obtenus pour tous les échantillons et pour les coefficients C_{11} et C_{55} . Une corrélation satisfaisante pour des données médicales est trouvée entre les exposants et les porosités.

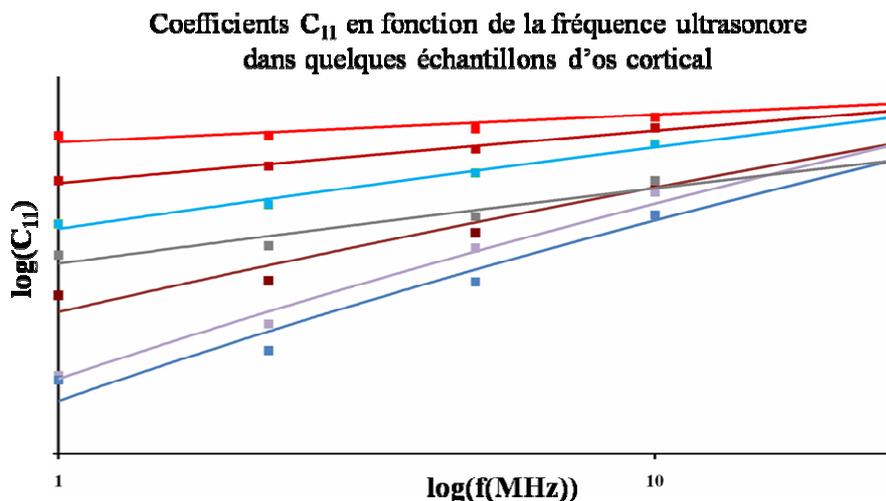


Figure 3.9: Dépendance fréquentielle du coefficient C_{11} calculé pour 7 échantillons d'os cortical à partir de données μ CT et de simulations aux différences finies. Des ajustements en loi de puissance sont réalisés.

Nos observations sur ces données simulées sur des modèles obtenus par l'expérience retrouvent une conclusion connue par les spécialistes de la caractérisation osseuse qui s'intéressent depuis longtemps au BUA (Broadband Ultrasound Attenuation pour atténuation ultrasonore sur une large bande de fréquence, en anglais) [Langton et Njeh 2008]. Il s'agit de la mesure de la pente de l'atténuation ultrasonore dans l'os en fonction de la fréquence sur un diagramme semi logarithmique...c'est-à-dire un indice de la vitesse de variation de l'atténuation avec la fréquence ultrasonore. Ce paramètre est connu pour être particulièrement bien corrélé avec l'endommagement osseux. Il sert pour le suivi de l'ostéoporose.

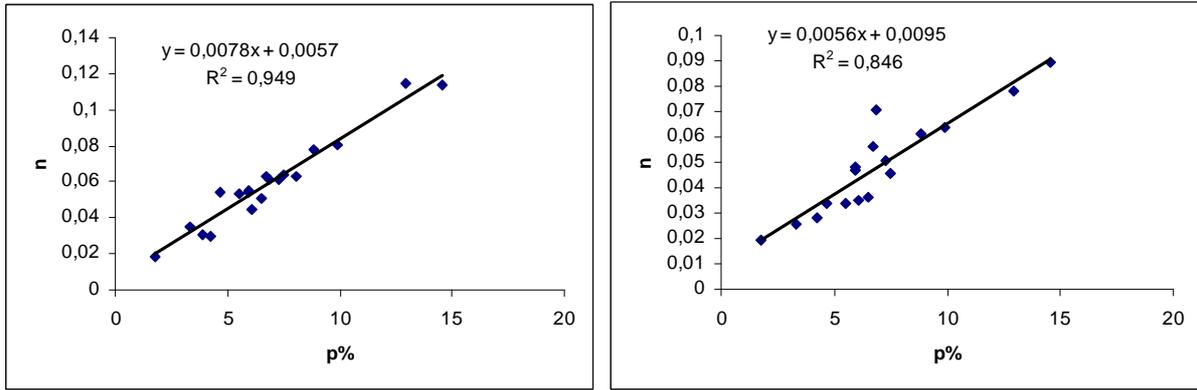


Figure 3.10 : Les exposants des lois de puissance des courbes $C_{ii}=f(\omega)$ entre 0.5 et 25 MHz dans l'os sont bien corrélés avec la porosité de l'échantillon. On retrouve comme Baron *et al.* que le paramètre transverse (C_{11} à gauche) varie plus fortement en fonction de la porosité que le paramètre axial (C_{55} à droite).

L'exemple précédent nous montre bien que la dépendance fréquentielle des propriétés mécaniques, en particulier de cisaillement, dans des milieux tels que l'os cortical est liée à la micro-structure. En utilisant la propagation d'ondes ultrasonores (dans le domaine du MHz), nous avons pu vérifier la corrélation entre l'exposant de loi de puissance des paramètres de cisaillement d'un solide extrêmement dur tel que l'os et l'organisation structurelle ici décrite par la porosité. Nous verrons dans la suite de ce chapitre comment nous pouvons aboutir au même type de résultats pour les tissus mous, en utilisant cette fois des ondes de cisaillement dans le domaine audible (< quelques kHz).

En conclusion, la bonne démarche à adopter pour espérer exhiber des paramètres sensibles à l'architecture de la matrice rigide transmettant le cisaillement est d'étudier la variation des modules mécaniques en fonction de la fréquence d'excitation et donc de travailler à plusieurs fréquences.

3.4. Principe de causalité et modèles rhéologiques

Dans ce paragraphe, nous cherchons à déduire les relations théoriques reliant entre elles les données mesurées par élastographie ultrasonore et IRM, en fonction de la fréquence d'excitation, avant de s'intéresser à la cohérence des données expérimentales multi-fréquences avec ces équations.

3.4.1. Conséquences mathématiques de la causalité pour l'équation d'onde

Comme nous l'avons déjà écrit au chapitre 1, la propagation d'une onde acoustique dans un milieu viscoélastique localement homogène est décrite par l'équation aux dérivées partielles suivante :

$$\rho \partial_t^2 u = \mu \nabla^2 u + (\lambda + \mu) \nabla(\nabla u) + \zeta \partial_t \nabla^2 u + (\zeta + \xi) \partial_t \nabla(\nabla u) \quad (3.1)$$

où \mathbf{u} est le champ de déplacement, ρ la densité du matériau, μ le module de cisaillement, λ la second coefficient de Lamé, ζ la viscosité de cisaillement et ξ la viscosité des ondes de compression.

L'utilisation de l'opérateur rotationnel est nécessaire pour éliminer les contributions de contributions (irrotationnelles) du champ de déplacement mesuré [Sinkus *et al.* 2005]. En regroupant

toutes les constantes viscoélastiques dans le module de cisaillement complexe G^* , on obtient une équation d'Helmoltz pour le rotationnel du déplacement :

$$-\rho\omega^2 \underline{q} = G^* \nabla^2 \underline{q} \quad , \quad \underline{q} = \underline{\nabla} \times \underline{u} \in C^3 \quad (3.2)$$

Rappelons ici que G^* a une partie réelle notée G' ou G_d et dénommée « module élastique » ou « module dynamique » qui rend compte des propriétés élastiques ; et une partie imaginaire notée G'' ou G_l et dénommée « module de perte » qui rend compte des propriétés visqueuses.

En régime stationnaire monochromatique, le champ de déplacement peut être considéré localement comme une onde plane locale :

$$\underline{u} = u_0 e^{i(kx - \omega t)} \quad (3.3)$$

où k est le vecteur d'onde local et ω la pulsation de l'onde.

Le vecteur d'onde peut être écrit de la manière suivante:

$$k = \beta + i.\alpha \quad \text{avec} \quad \beta = \frac{\omega}{c(\omega)} \quad (3.4)$$

β étant le terme propagatif, α l'atténuation et c la vitesse de phase.

Contrairement à ce qui pourrait paraître dans cette description mathématique, les parties propagatives et atténuatives du vecteur d'onde ne sont pas indépendantes l'une de l'autre. Elles sont liées par une relation de dispersion dont l'origine est la causalité de la propagation d'onde. Le principe de causalité, dans sa forme la plus générale stipule que « Rien ne peut se produire avant l'événement qui en est la cause ». Les fondements physiques de la causalité et leurs dérivations mathématiques ont été étudiés pour la première fois par Kronig en 1926 [Kronig 1926] puis Kramers en 1927 [Kramers 1927]. Dans son article de 1956, Toll reprend le lien logique entre causalité et relation de dispersion puis dérive cette dernière dans le cas général [Toll 1956].

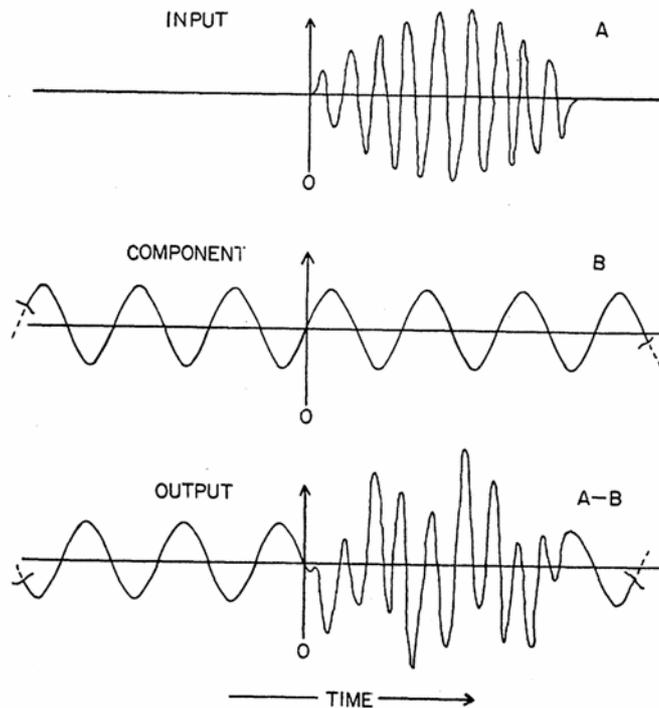


Figure 3.11: Extraite de [Toll 1956]. Illustration du lien logique entre causalité et relation de dispersion : l'absorption d'une fréquence doit s'accompagner d'un décalage de phase à d'autres fréquences pour que le signal de sortie reste causal.

La figure 3.11 illustre très simplement la nécessité de l'existence de relations fortes liant absorption et vitesse de phase dans un système causal. La preuve de suffisance de ces relations pour créer un système causal est moins facile mais peut être trouvée dans l'article de Toll. Considérons le signal d'excitation A, par exemple une onde de cisaillement transitoire, envoyé dans le système à un temps $t=0$. Le signal A est nul pour $t < 0$. Le spectre de Fourier de ce signal contient de nombreuses fréquences. Il peut être décomposé comme la somme de sinusôides entre $-\infty$ et $+\infty$ dont par exemple le signal B. Pour $t < 0$, les interférences destructives de toutes ces composantes produisent un signal nul. Il n'est pas possible de trouver un système causal qui absorbe uniquement la fréquence du signal B sans affecter l'amplitude ou la phase des autres fréquences du spectre. En effet, pour un tel système, le signal en sortie du système A-B ne serait pas nul pour les temps négatifs c'est-à-dire avant le début de l'excitation. Pour éviter cette brisure de causalité, force est de conclure que l'absorption d'une fréquence donnée doit s'accompagner de décalages de phase pour d'autres fréquences. La relation de dispersion prescrit les valeurs de décalages de phase nécessaires.

Sous l'hypothèse d'onde plane locale faite ci-dessus, l'équation (3.2) permet de lier le vecteur d'onde complexe au module de cisaillement complexe.

$$G^* = \rho \cdot \frac{\omega^2}{k^2} \quad (3.5)$$

Du fait de cette relation, il y a fondamentalement équivalence à utiliser les paramètres acoustiques (c, α) ou les paramètres mécaniques (G', G'') pour la caractérisation viscoélastique d'un matériau donné à une fréquence donnée. La technique SSI s'attache à mesurer c et α tandis que la technique MRE mesure G' et G'' .

Le principe de causalité stipule que β soit lié à α par les relations de Kramers-Kronig (KK) suivantes:

$$\beta(\omega) - \frac{\omega}{c_\infty} = H[\alpha(X)] \text{ où } H \text{ désigne la transformée de Hilbert c'est-à-dire :}$$

$$\beta(\omega) - \frac{\omega}{c_\infty} = \frac{1}{\pi} PV \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\alpha(X)}{X - \omega} \cdot dX \quad (3.6)$$

où PV désigne la valeur principale de Cauchy de l'intégrale. c_∞ désigne la vitesse asymptotique de l'onde pour les fréquences infinies. Cette convention a été discutée par [Szabo 1995, Szabo et Wu 2000] de façon à ce que la vitesse de phase augmente avec la fréquence (dispersion anormale). On note au passage que la transformée de Hilbert inverse est l'opposée de la transformée de Hilbert.

Pour maintenir l'atténuation et la direction de propagation d'une onde plane aux fréquences négatives, les relations suivantes doivent aussi être satisfaites :

$$ik(-\omega) = \overline{ik(\omega)} \text{ ce qui donne:}$$

$$c(-\omega) = c(\omega) \text{ et } \alpha(-\omega) = \alpha(\omega) \quad (3.7)$$

α est donc une fonction paire et β impaire.

3.4.2. Implications pour un modèle en loi de puissance

Pour aller plus loin dans les calculs, nous allons nous intéresser au cas particulier dans lequel les quatre paramètres c , α , G' et G'' dépendent de la fréquence selon une loi de puissance. Comme nous le verrons au paragraphe suivant, ce choix est motivé par les mesures expérimentales obtenues *in vivo*. C'est aussi un modèle pratique d'un point de la résolution des calculs qui vont suivre. Enfin, nous verrons que c'est un choix particulièrement justifié pour l'étude des propriétés d'objets auto-similaires puisque la loi de puissance est la traduction mathématique de l'invariance d'échelle.

Prenons donc l'hypothèse que l'atténuation, partie imaginaire du vecteur d'onde k suit une loi de puissance de la forme :

$$\alpha = \alpha_0 \cdot \omega^y \quad , \quad y \in]0,0.5[\quad (3.8)$$

Notons au passage qu'un tel comportement a déjà été observé expérimentalement pour des ondes de compression dans de nombreux milieux avec l'exposant y variant de 0 à 3 selon les cas [Szabo 1995, Waters *et al.* 1999].

L'origine de cette atténuation peut être double : absorption d'énergie mécanique par le tissu c'est-à-dire transformation en chaleur et/ou diffusion de l'onde par des structures hétérogène. Nous verrons que ce second phénomène semble être majoritairement responsable de l'atténuation apparente observée pour les ondes de cisaillement à basse fréquence dans les tissus. L'apparition d'une

atténuation en loi de puissance pour une onde diffusant à travers une inclusion fractale a déjà été observée en géophysique [Rok *et al.* 2003].

En considérant le modèle proposé, il vient à partir de (3.6), (3.7) et (3.8):

$$\beta(\omega) = \frac{\omega}{c_\infty} + \alpha_0 \cdot \frac{2}{\pi} \cdot \omega \cdot \int_0^{+\infty} \frac{X^y}{X^2 - \omega^2} \cdot dX \quad (3.9)$$

Pour $y \in]0, 0.5[$, les tables d'intégrales ou encore une rapide interrogation de Mathematica® donnent:

$$\beta(\omega) = \frac{\omega}{c_\infty} + \alpha_0 \cdot \tan\left(\frac{\pi y}{2}\right) \cdot \omega \cdot |\omega|^{y-1} \quad (3.10)$$

Il faut noter que l'intégration n'est en théorie possible que si le théorème de Paley-Wiener est vérifié c'est-à-dire si $\alpha(\omega)$ est dominé par ω à fréquence infinie :

$$\lim_{\omega \rightarrow +\infty} \frac{\alpha(\omega)}{\omega} = 0 \quad (3.11)$$

Waters *et al.* précise que l'intégration est aussi possible pour des exposants y supérieurs à 1 tant que la loi de puissance change d'exposant pour être dominée par ω à haute fréquence [Waters *et al.* 1999].

Notons ici que la dépendance fréquentielle trouvée par ce modèle est en exposant $(1-y)$ pour la vitesse de phase des ondes.

Considérons qu'à basses fréquences et pour des valeurs faibles de y , le terme $\frac{\omega}{c_\infty}$ peut être négligé (ω^y domine ω). Cela signifie que dans notre gamme de fréquence, la dispersion trouve son origine principale de l'atténuation. A partir de (3.5) et (3.10), il vient par des calculs simples :

$$G^* = \rho \cdot \frac{\omega^{2-2y}}{\alpha_0^2} \left[\frac{\chi^2 - 1 - 2i\chi}{(1 + \chi^2)^2} \right] \text{ avec } \chi = \tan\left(\frac{\pi y}{2}\right) \quad (3.12)$$

Pour la vitesse de phase, la référence a été prise pour une fréquence infinie. L'exposant de la loi de puissance est maintenant supérieur à un pour G^* . En conséquence et comme discuté précédemment par Szabo *et al.*, il est nécessaire de changer fréquence de référence pour avoir toujours G^* croissant avec la fréquence. On doit toujours considérer que la formule obtenue pour G^* doit être interprétée comme une variation de G^* par rapport à sa valeur à fréquence nulle.

De ce point de vue, (8) devient :

$$G^*(\omega) = G_0^* + \rho \cdot \frac{\omega^{2-2y}}{\alpha_0^2} \left[\frac{1 - \chi^2 + 2i\chi}{(1 + \chi^2)^2} \right] \quad (3.13)$$

Cette dernière relation semble plus consistante avec la physique puisque dans notre gamme de valeurs de y , elle mène à des valeurs positives à la fois pour la partie réelle et imaginaires de G^* .

L'équation (3.13) prédit deux propriétés intrinsèques notables pour le module dynamique et le module de perte :

Les deux modules doivent croître avec la même loi de puissance ;

Le même paramètre y définit l'exposant de cette loi de puissance et la valeur du rapport G''/G' , c'est-à-dire :

$$\frac{G''}{G'} = \frac{2\chi}{1-\chi^2} = \tan(\pi \cdot y) \quad (3.14)$$

Ces relations physiques montrent que pour des valeurs de y prises entre 0 et 0.5, l'exposant de la loi de puissance pour les deux modules est supérieur à un. Considéré comme non physique dans certains papiers [Pritz 2004], nos données expérimentales tendent à montrer que dans une gamme de fréquences limitée, cette situation se produit *in vivo* dans plusieurs types de tissus. Pour les ondes de cisaillement, les données publiées obtenues dans des matériaux variés donnent plutôt y dans l'intervalle]0.5,1[.

Certaines relations dérivées ci-dessus ont déjà été publiées par plusieurs équipes pour des applications dans des domaines divers [Horton 1974, He 1998, Cobbold *et al.* 2004, Pritz 2004, Aki et Richards 2002, Meza Fajardo 2005, Wismer 2006]. Le lien entre les paramètres acoustiques (c, α) et rhéologiques (G', G'') n'a à ma connaissance jamais été fait dans ces publications, les communautés de la rhéologie et de l'acoustique ayant chacune leur propre langage.

La démonstration réciproque partant de G' et G'' , paire de fonctions elles aussi liées par une transformée de Hilbert, pour aboutir aux parties réelles et imaginaires du vecteur d'onde k est fournie en Annexe 1.

3.4.3. Note sur la validité de la transformation de Hilbert "locale"

L'application des relations de KK est souvent sujette à caution dans la mesure où les tests de causalité qu'elles permettent requièrent la connaissance de la partie réelle ou de la partie imaginaire du vecteur d'onde sur la totalité du spectre ce qui est incompatible avec une acquisition expérimentale. Dans notre cas, la gamme de fréquence accessible est même particulièrement restreinte puisqu'elle couvre une décade environ. Dans quelle mesure peut-on se servir du principe de causalité dans ces conditions ? O'Donnell *et al.* puis Waters et Mobley traitent de cette question dans la gamme ultrasonore [O'Donnell *et al.* 1981, Waters *et al.* 2000, Mobley *et al.* 2003, Waters et Hoffmeister 2005].

Une réponse partielle est aussi fournie par Milton *et al.* dans un article dans lequel il démontre qu'une connaissance partielle du spectre permet tout de même de fournir des intervalles de confiance [Milton *et al.* 1997]. En somme, si l'on connaît imparfaitement $\alpha(\omega)$, alors on ne peut pas déduire $\beta(\omega)$ mais on peut donner une loi de dispersion supérieure et une loi inférieure entre lesquelles les points expérimentaux pour $\beta(\omega)$ doivent se situer (à l'erreur de mesure près). Bien sûr, plus la gamme de fréquence sur laquelle $\alpha(\omega)$ est connu est large et plus l'écart entre ces deux lois de dispersion extrêmes diminue.

Un second élément de réponse, lié au premier quand on y réfléchit, consiste simplement à observer que la transformation de Hilbert comporte une division par $(X^2 - \omega^2)$, ce qui réalise une somme pondérée des valeurs de $\alpha(X)$. Le coefficient de pondération est grand voire très grand près de ω et il devient négligeable dès que l'on s'éloigne de ω . On peut donc réécrire l'équation (3.9) comme :

$$\int_0^{+\infty} \frac{X^y}{X^2 - \omega^2} \cdot dX = \int_0^{\omega - \varepsilon} \frac{X^y}{X^2 - \omega^2} \cdot dX + \int_{\omega - \varepsilon}^{\omega + \varepsilon} \frac{X^y}{X^2 - \omega^2} \cdot dX + \int_{\omega + \varepsilon}^{+\infty} \frac{X^y}{X^2 - \omega^2} \cdot dX \quad (3.15)$$

Plus la gamme de fréquence accessible à l'expérience, de largeur 2ε , est grande et plus l'intégrale du milieu devient un bon estimateur de l'intégrale générale. On peut montrer que sous certaines conditions sur α (qui sont *a priori* satisfaites par la physique), les deux autres intégrales sont bornées et négligeables par rapport à celle du milieu. Ce raisonnement « à la main » peut être écrit rigoureusement.

Tout cela est bien physique : le comportement de $\alpha(X)$ au voisinage de ω importe plus que loin de ω dans le calcul de la valeur de $\beta(\omega)$. Cette condition est un gage de continuité des évolutions de α et β .

Cet argument de « presque localité » de la transformée de Hilbert peut aussi être invoqué pour justifier de l'application d'une loi de puissance pour α qui ne peut pas être suivie sur tout le spectre. Cela signifie aussi que le modèle en loi de puissance considéré n'a pas besoin d'être vérifié sur tout le spectre (c'est même contraire à la physique avec cet exposant là) mais il doit l'être localement au moins. C'est un modèle, pratique pour le calcul des intégrales et bien vérifié par nos points expérimentaux.

Généralisation :

Une extension du modèle proposé pourrait consister en une application de fluctuations lentes de y en fonction de la fréquence (sorte loi de puissance d'exposant variable...) permettant dans une première approximation de considérer les relations exactes obtenues pour la meilleure loi de puissance locale. Par continuité, on peut probablement décrire ainsi les comportements de G' , G'' , c et α sur tout le spectre si l'on connaît la loi $y(\omega)$.

3.4.4. Modèles rhéologiques à analogues mécaniques

Des modèles rhéologiques ont été proposés pour expliquer le comportement en fréquence du module de cisaillement complexe avec un nombre limité de paramètres indépendants (figure 3.12). Ils reposent sur des analogues mécaniques consistant en des arrangements simples de ressorts et d'amortisseurs. Ces modèles ne prêtent pas attention au sens physique des composants de l'analogie et de la manière dont ils sont connectés. Pour cette raison, ils violent parfois le principe de causalité qui impose certains liens entre les propriétés de propagation et les propriétés d'atténuation.

Une présentation détaillée des modèles rhéologiques est donnée dans le paragraphe 2.2 du manuscrit de thèse de Benjamin Robert [Robert 2009].

Le modèle de Maxwell décrit bien le comportement des liquides tandis que le modèle de Voigt est adapté aux solides visqueux. En particulier, ce dernier décrit bien les expériences d'élastographie

menées dans les gels homogènes dans la bande de fréquence 50 Hz à 500 Hz. Il est intensivement utilisé pour analyser les données d'élastographie en raison de sa simplicité mais il n'est pas capable de modéliser totalement la rhéologie des tissus mous [Catheline *et al.* 2004]. Il est souvent possible de trouver des paramètres de Voigt modélisant de façon satisfaisante les données expérimentales pour l'un ou l'autre des modules G' ou G'' . Malheureusement, avec ces mêmes paramètres, le modèle obtenu prédit une loi très éloignée des points expérimentaux pour le second module viscoélastique. Dans la plupart des cas, les expérimentateurs n'ont accès qu'à G' ou à la vitesse c et ne peuvent donc pas se rendre compte de cet écart. Voigt est un modèle difficile à éliminer si l'on a accès qu'à la partie réelle du vecteur d'onde ou du module de cisaillement. D'une manière générale la mesure de la partie imaginaire permet souvent de valider ou d'invalider un modèle établi.

Seul le modèle spring-pot, plus complexe, est apte à décrire une évolution en loi de puissance avec des exposants identiques et non entiers pour G' et G'' (voir figure 3.12C). Il consiste en un arrangement infini de ressorts et d'amortisseurs (sans grande justification physique) ce qui fait intervenir des dérivées fractionnaires dans son écriture mathématique [Schiessel et Blumen 1993, Schiessel *et al.* 1995, Pritz 1999, Pritz 2003]. Ce modèle donne des relations très proches de celle obtenues ci-dessus. La seule différence est que l'exposant de la loi de puissance pour G' et G'' doit être compris entre 0 et 1.

Notons ici que lorsqu'on parle d'élasticité ou de viscosité, on se place implicitement dans le cadre de l'un ou l'autre de ces modèles. Il serait plus rigoureux de parler d'élasticité de Voigt ou de Maxwell. Pour un même jeu de données, ces deux valeurs seront différentes puisqu'elles correspondent à un fit des données sur deux systèmes d'équations différents. Pour éviter de recourir à cette projection, nous nous intéresserons dans la suite à G' et G'' , grandeur physique non interprétées par un modèle.

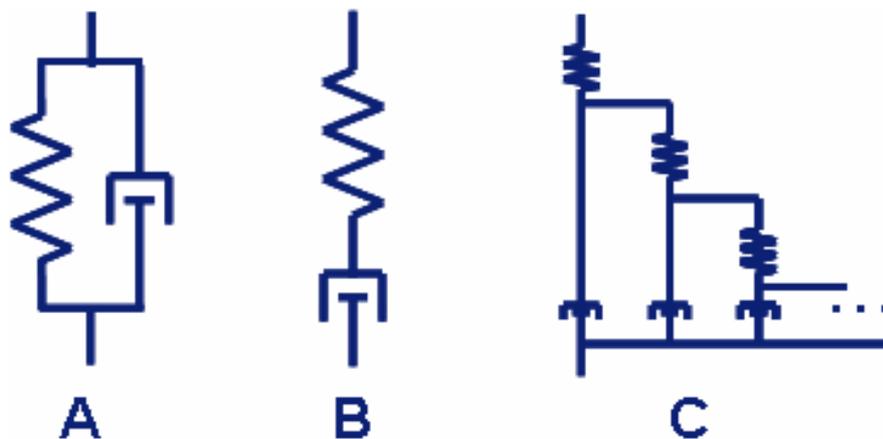


Figure 3.12 : Les modèles de Kelvin-Voigt (A) et de Maxwell (B) sont les plus connus parce qu'ils consistent simplement en l'association d'un ressort en série ou en dérivation avec un amortisseur. Le seul modèle donnant des lois de puissance pour les modules visco-élastiques est l'arrangement infini (C), appelé modèle spring-pot.

Le modèle proposé au 3.3.2 est cohérent avec la physique et ne fait pas appel à un analogue mécanique pour l'analyse des données. Il est basé sur l'équation d'onde isotrope dans un milieu viscoélastique, l'observation expérimentale d'une croissance en loi de puissance, au moins locale, des paramètres (G' , G'') ou (c , α) et du principe de causalité. La présence de comportement en loi de puissance dans les milieux multi-échelle comme les tissus mous est plutôt en accord avec l'intuition.

La suite de ce chapitre confronte maintenant les données expérimentales avec ce modèle en loi de puissance.

3.5. Résultats MRE *in vivo* et *in vitro*

3.5.1. Données chez le rat dans le cerveau

Des acquisitions MRE ont été répétées à plusieurs fréquences dans différents matériaux. A 7T, les expériences *in vitro* et *in vivo* (cerveau de rat et foie de rat) ont été faites entre 100 et 1000Hz. La figure 3.13 présente les valeurs obtenues dans le cerveau de rat *in vivo* entre 200 et 900Hz. Les modules de cisaillement sont moyennés sur tout le volume du cerveau. Ces résultats tendent à montrer que le module dynamique comme le module de perte croissent avec la fréquence selon la même loi de puissance. Les valeurs calculées pour le rapport G_I/G_d sont cohérentes avec la valeur déduite du fit en loi de puissance et de l'équation (3.14).

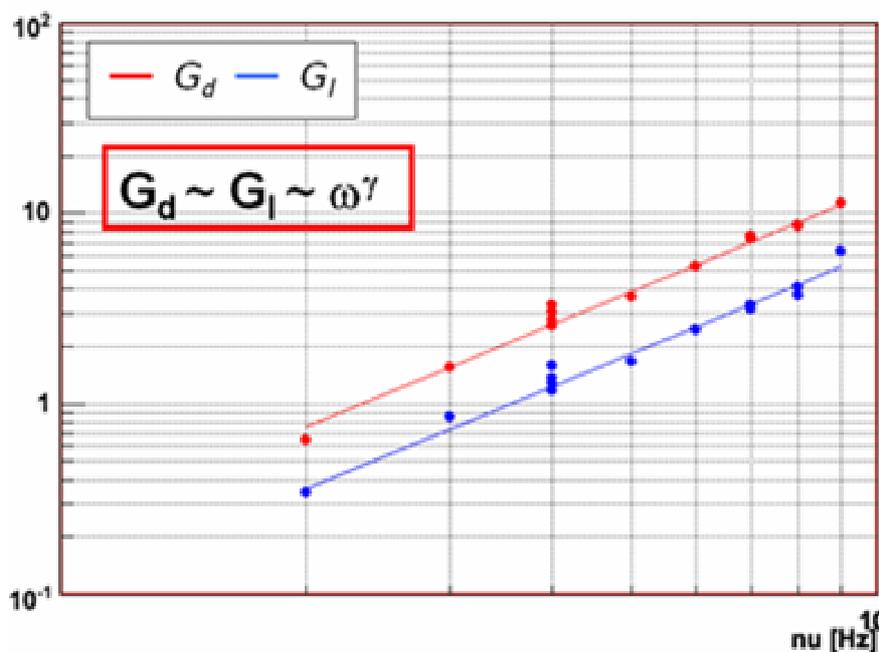


Figure 3.13 : Résultats MRE multifréquence dans le cerveau de rat entre 200 et 900Hz. G_d et G_I augmentent avec la fréquence d'excitation en suivant la même loi de puissance.

3.5.2. Données dans le sein sur des volontaires

A 1.5T (scanner clinique Philips Achieva), les expériences *in vivo* (sein) ont été réalisées entre 65 et 100Hz avec l'aide d'un vibreur dédié développé par Philips. Une photographie de ce vibreur est donnée sur la figure 3.14. Il repose sur l'effet électromécanique selon lequel une bobine placée dans un champ magnétique et parcourue par un courant oscillant à une certaine fréquence va vibrer à cette même fréquence. La vibration ainsi générée est transmise au sein par une plaque en plastique venant serrer légèrement le sein par en dessous.

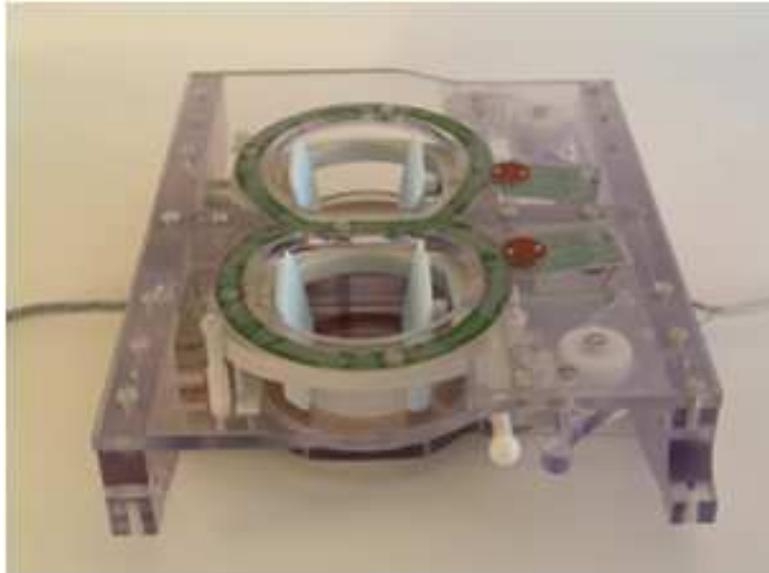


Figure 3.14 : Dispositif de vibration basse fréquence du sein utilisé pour les acquisitions d'élastographie dans une IRM clinique Philips à 1.5T.

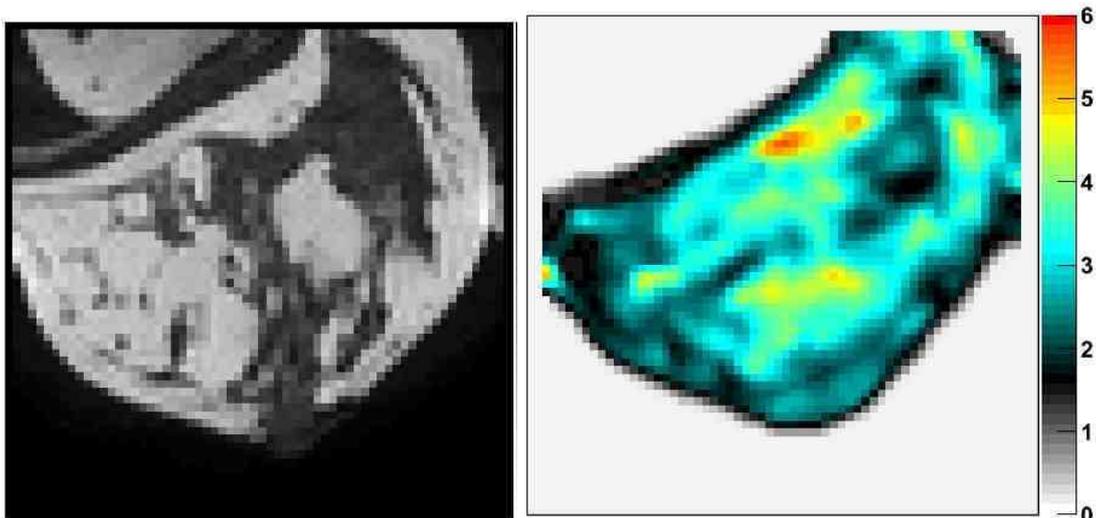


Figure 3.15 : Exemple d'images issues d'une acquisition MRE sur le sein d'une volontaire saine à 110Hz. L'image de magnitude (à gauche) et la carte reconstruite du module de G^* en kPa.

La figure 3.15 présente un exemple de carte du module de cisaillement obtenue chez une volontaire saine à 110Hz. Les résultats en fonction de la fréquence d'excitation mécanique sont fournis sur la figure 3.16. Les modules de cisaillement sont moyennés sur tout le sein. G_d et G_l suivent la même croissance en fonction de la fréquence. L'exposant de la meilleure loi de puissance modélisant les données dans la gamme de fréquence accessible vaut $\gamma=2-2y=1.67\pm 0.24$. D'après la théorie développée plus haut, le même exposant γ peut être estimé indépendamment à partir du calcul du ratio G_l/G_d à chaque fréquence (équation 3.14). Nos données fournissent dans ce cas $\gamma=1.74\pm 0.07$, en accord avec la valeur précédente. Des résultats similaires ont été obtenus pour 3 autres volontaires saines. La figure 3.17, tirée de [Tanter *et al.* 2008] présente des résultats obtenus par la technique SSI dans le sein d'une volontaire. Une forte dispersion est de nouveau mesurée. Le meilleur fit en loi de puissance donne un exposant aux alentours de 0.8 pour la dépendance de la vitesse en fonction de la fréquence. Cet exposant vaut $1-y$ c'est-à-dire que nous trouvons à nouveau une valeur proche de 1.6 pour l'exposant $\gamma=2-2y$. Les données obtenues par les deux modalités d'imagerie semblent donc

cohérentes. La forte dispersion observée en MRE n'est donc pas induite par l'algorithme de problème inverse.

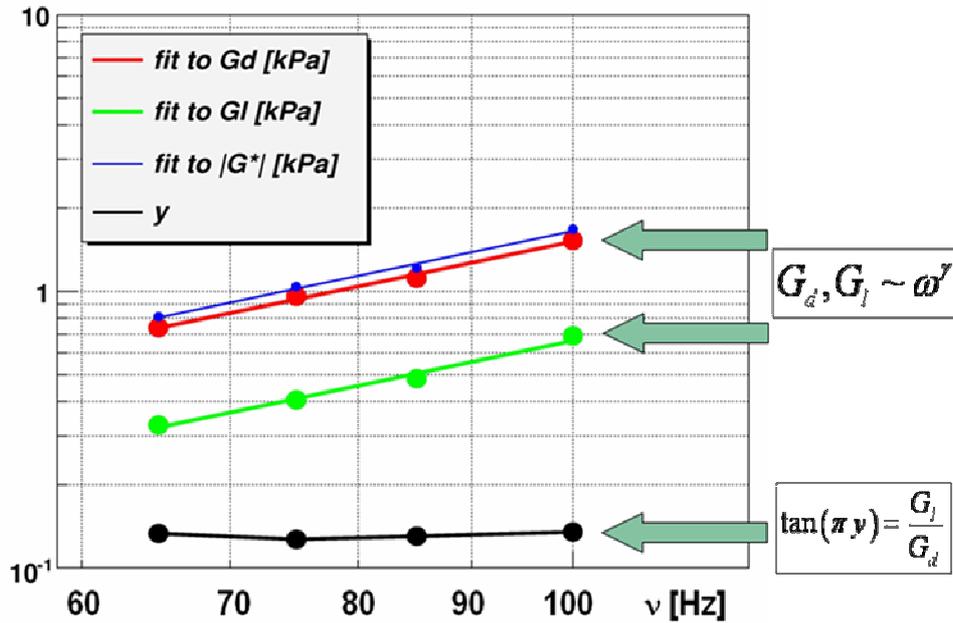


Figure 3.16 : Une dispersion en loi de puissance est aussi observée pour G_d et G_l dans le sein de volontaires saines entre 65 et 100Hz. Le rapport G_l/G_d est constant et sa valeur est en accord avec le lien théorique qu'il doit avoir avec l'exposant de la loi de puissance dans le cadre du modèle proposé au paragraphe 3.4.

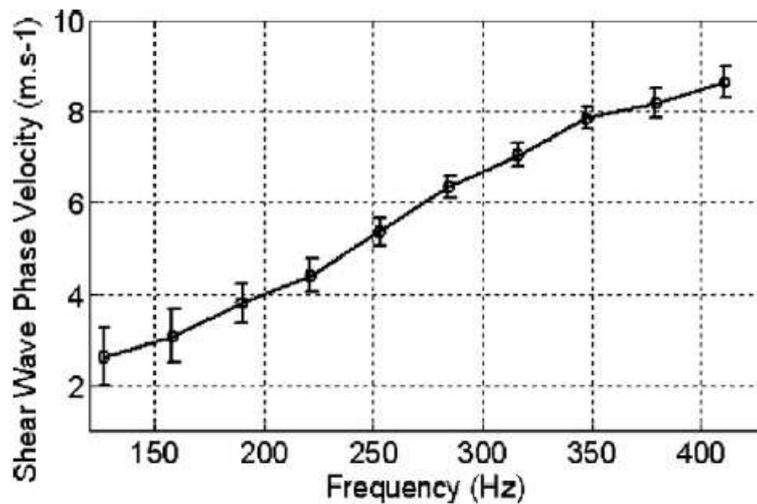


Figure 3.17 : Résultats d'une acquisition SSI dans le sein d'une patiente. La vitesse de phase est tracée en fonction de la fréquence en échelles linéaires. Image tirée de [Tanter *et al.* 2008].

3.5.3. Questions soulevées par ces données *in vivo*

Dans les deux cas *in vivo* du cerveau de rongeur et du sein humain, des exposants supérieurs à l'unité sont trouvés pour les lois de puissance, ce qui indique que y est compris entre 0 et 0.5. Cette observation n'est pas courante dans la littérature. Compte tenu de la faible largeur de spectre mesurée, la valeur des exposants est très incertaine et ne doit pas être surinterprétée.

- Dans quelle mesure la dispersion observée est-elle liée à l'algorithme d'inversion utilisé ?
- Sinon quelle est son origine physique ? Est-elle liée à la composition ou à la structure ?
- Comment se servir de cette information mesurée à l'échelle macroscopique pour suivre l'évolution de paramètres microscopiques ? C'est-à-dire quel est/sont le(s) paramètre(s) le(s) plus pertinent(s) à exhiber pour répondre au mieux à la problématique médicale ?

Il est particulièrement difficile de déterminer l'origine de la dispersion observée. L'observation de lois de puissance, bien que mesurées sur une gamme de fréquence très restreinte, laisse à penser que les paramètres élastiques mesurés sont directement influencés par une structure invariante d'échelle (ou plutôt auto-similaire) présente dans le milieu. Aux échelles de longueurs d'ondes utilisées (~mm), le réseau vasculaire semble être un bon candidat dans les tissus vascularisés. D'autres structures de la matrice rigide comme le réseau fibreux ou les fibres musculaires ou nerveuses peuvent jouer un rôle similaire le cas échéant.

L'essence même d'un système invariant d'échelle fait que si une de ses propriétés prend la valeur G lorsqu'on la mesure à l'échelle ω alors la même propriété prend la valeur $k^\gamma G$ lorsqu'elle est mesurée à l'échelle $k\omega$. La loi de puissance est la traduction mathématique de l'invariance d'échelle [Williams et Williams 1998]. En outre, le facteur γ est lié à la manière dont on passe d'une échelle à une autre. C'est un paramètre de structure, clairement lié à la dimension fractale pour des réseaux auto-similaires parfaits. Par exemple, en recherche pétrolière, au seuil de percolation hydraulique dans les roches fracturées, des relations en lois de puissances relient le flux de liquide à la distribution des fractures de la roche car celles-ci créent un système invariant d'échelle.

3.5.4. Recherche d'un modèle expérimental pour répondre à ces questions

Pour tenter d'apporter des réponses aux questions énoncées plus haut, il m'a paru indispensable de disposer d'un milieu expérimental modèle, facilement paramétrable, plus simple que les tissus mous, que nous puissions imager à la fois avec l'échographe en mode SSI et à l'IRM. Cela permettrait de s'affranchir des doutes sur la dispersion induite par le problème inverse propre à l'élastographie IRM par l'emploi de deux mesures par des modalités indépendantes.

Dans un premier temps, j'ai envisagé de mélanger des billes dures (verre, polymères) de différentes tailles dans des gels pour créer des matériaux comportant des inclusions dures et distribuées en taille. La difficulté à maintenir les billes en dispersion homogène dans le gel (PVA, polyacrylamide, gélatine) pendant sa prise en raison de la différence de densité entre les inclusions et l'eau n'a pas permis d'obtenir un gel satisfaisant. Une seconde idée fut de découper des morceaux de gels durs (PVA durci par recongélation, polyacrylamide très réticulé) et de les couler ensuite dans un gel plus mou de même densité comportant des diffuseurs acoustiques (gélatine à 3% avec un peu d'agar). Là encore, la sédimentation pendant la prise du gel mou ne permet pas d'obtenir une distribution homogène des inclusions. En outre, les contrastes d'élasticité entre les phases sont moins importants que dans la première tentative. Malgré cela, des acquisitions SSI ont pu être réalisées sur les gels composites et montrent que la présence des inclusions crée de la dispersion. Pour obtenir des films de déplacements de qualité, il faut se mettre dans les conditions du milieu effectif, c'est-à-dire que le nombre d'inclusions soit grand et leur taille petite par rapport à la longueur d'onde. Cela

implique un travail fastidieux pour la fabrication du gel qu'il est impossible de répéter à chaque fois que l'on veut changer un paramètre (la quantité totale d'inclusions ou leur dureté par exemple). En raison de ces limites, ce modèle expérimental a aussi été abandonné. A la réflexion, il m'est apparu plus astucieux de chercher à inclure dans un gel une structure complexe déjà existante. J'ai donc tenté de couler une éponge (naturelle et synthétique) dans de la gélatine. C'est un milieu idéal puisqu'il est microstructuré, multiéchelle. Le matériau « éponge pure sans air » est élastique et très dur. Au toucher, le matériau composite « gel-éponge » obtenu est très similaire aux tissus mous. Cependant, la difficulté à dégazer les pores de façon satisfaisante ainsi que la forte rupture d'impédance aux interfaces gel-éponge empêche la bonne propagation des ultrasons dans ce matériau. L'utilisation de la gélatine s'est révélée problématique en vue d'une utilisation en élastographie par IRM puisque les séquences ont tendance à chauffer les échantillons et à faire fondre le gel dans l'IRM... Une autre idée semblable (qui est restée au stade d'idée !) consiste à récupérer un réseau vasculaire perfusé avec un liquide durcissant puis le couler dans un gel...

Il est parfois utile de prendre un peu de recul pour réfléchir à la meilleure expérience pour avancer dans la résolution d'un problème. Appliquant ce précepte devant les échecs énoncés ci-dessus, il m'a paru intéressant de m'évader quelques jours sur les plages de la côte d'Azur, le soleil du mois de juin aidant... C'est donc tout naturellement à l'issue d'une baignade qu'est intervenue ma rencontre décisive avec l'algue commune *Cystoseira Mediterranea* présentée en photo sur la figure 3.18. De densité proche de l'unité, relativement microstructurée, dure mais toujours élastique, principalement constituée d'eau, elle m'est apparue comme l'inclusion presque parfaite pour nos gels !

L'une de ces algues a donc été coulée dans un gel chimique de polyacrylamide dont la recette est fournie en Annexe 2. Des diffuseurs acoustiques (cellulose) sont inclus dans le mélange, l'acrylamide ne présentant pas de speckle échographique. Le système obtenu est ensuite imagé à la fois en mode SSI (100-400Hz) et en MRE à plusieurs fréquences (100-800Hz ou 300-1000Hz selon les gels). Les acquisitions en mode SSI consistent en l'enregistrement de 10 propagations d'ondes planes dans la zone occupée par l'algue puis 10 propagations dans une zone homogène sans inclusion, de façon à obtenir des rapports signal à bruit suffisants sur les films de déplacement. Les acquisitions MRE sont réalisées avec une résolution isotrope de 700 μ m.

Dans un second temps, une séquence d'acquisition TurboRare 3D (TE=44ms/TR=1500ms, 3 moyennes, matrice 448*448*252) a été ajoutée au protocole et permet d'imager l'inclusion sur presque tout son volume avec une très bonne résolution isotrope (100 μ m). L'algue étant plus pauvre en eau que le gel, il est relativement facile de la segmenter sous Matlab à partir de ces images anatomiques.

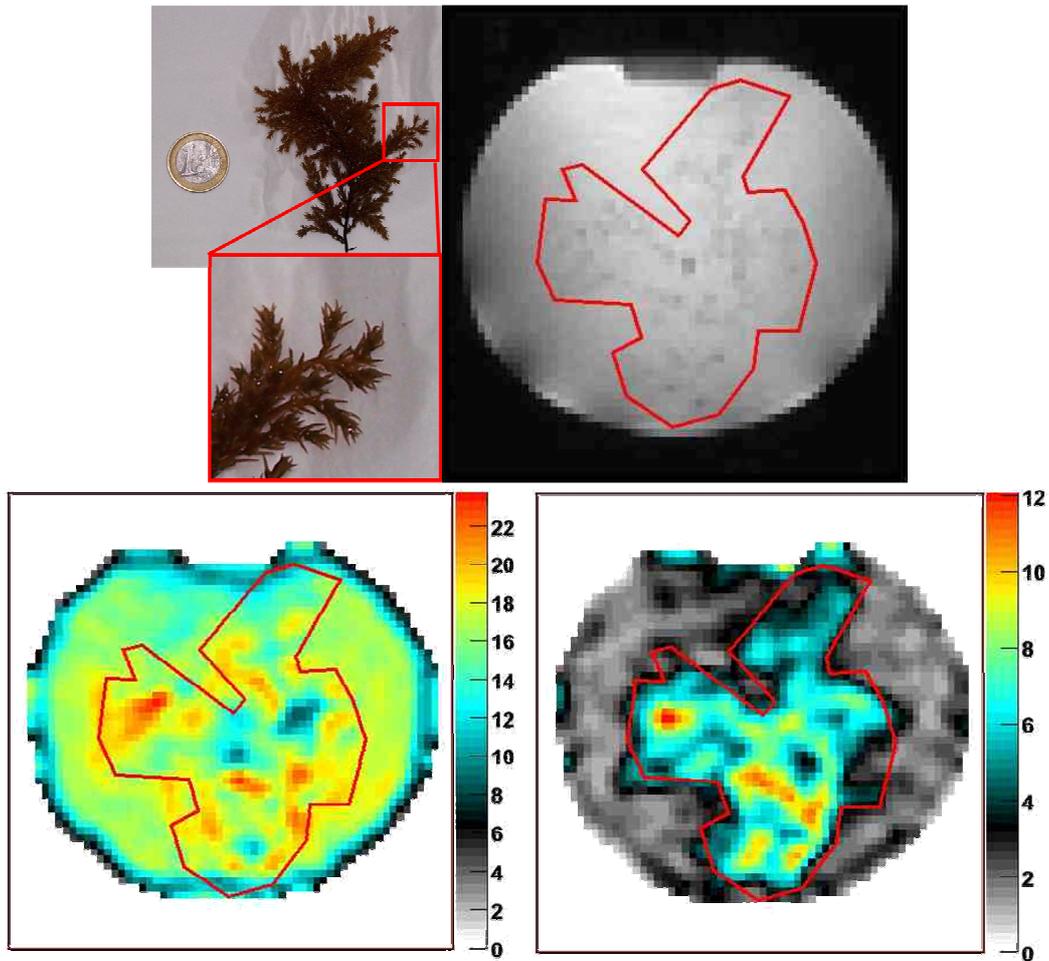


Figure 3.18 : Brin d'algue *Cystoseira Mediterranea* utilisée comme inclusion dans un gel cylindrique de polyacrylamide. La région d'intérêt contenant l'algue est détournée approximativement sur la base de l'image de magnitude MRE (en haut à droite). L'étude des modules Gd (en bas à gauche) et G1 (en bas à droite) en kPa montre une perturbation forte de les valeurs d'élasticité dans la zone de l'algue ainsi que l'apparition d'une viscosité importante.

3.5.5. Résultats *in vitro*

Les données SSI (figure 3.19) montrent bien une élévation globale de la vitesse de phase dans la zone de l'inclusion et une forte dispersion dans cette même zone alors que dans les zones non micro-structurées la vitesse et la dispersion reste beaucoup plus faible. Les données expérimentales SSI ne sont pas directement recalables spatialement par rapport aux données IRM et ne peuvent donc pas être corrélées aux données MRE ou à la densité locale de présence d'algue.

Dans un premier gel, les données MRE ont été analysées globalement c'est-à-dire que les paramètres reconstruits Gd et G1 ont été moyennés sur tout le volume de présence supposée de l'algue. La variation de ces paramètres moyens dans la zone composite a été comparée à la variation dans une zone de polyacrylamide pur. La figure 3.18 présente la région d'intérêt étudiée ainsi que deux exemples de cartes pour Gd et G1 à 600Hz. La figure 3.20 donne quant à elle les courbes obtenues pour les paramètres moyennés spatialement en fonction de la fréquence d'excitation. On observe l'apparition d'une forte dispersion pour Gd ainsi qu'une élévation importante (et indépendante de la fréquence) pour G1. L'interprétation de cette dernière est sujet à caution et a été discutée au paragraphe 1.5.

Compte tenu des variances importantes sur les données, il est difficile de quantifier proprement la dispersion pour comparer les résultats obtenus par SSI et MRE.

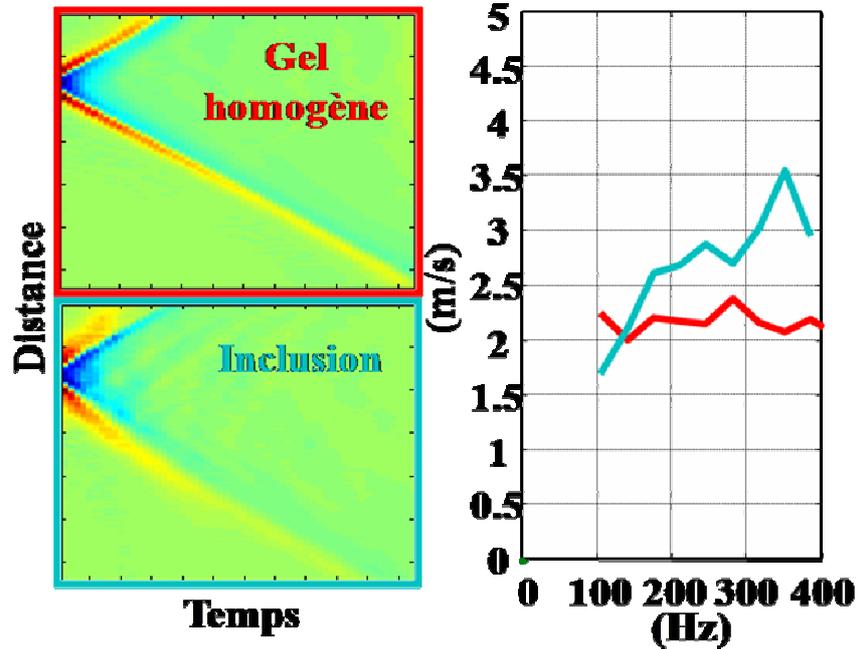


Figure 3.19 : Acquisition SSI dans un gel contenant une inclusion microstructurée (algue). La vitesse de cisaillement est calculée entre 100 et 400Hz. Dans la zone de l'inclusion, la dispersion est forte alors qu'elle est presque nulle dans la partie homogène du gel.

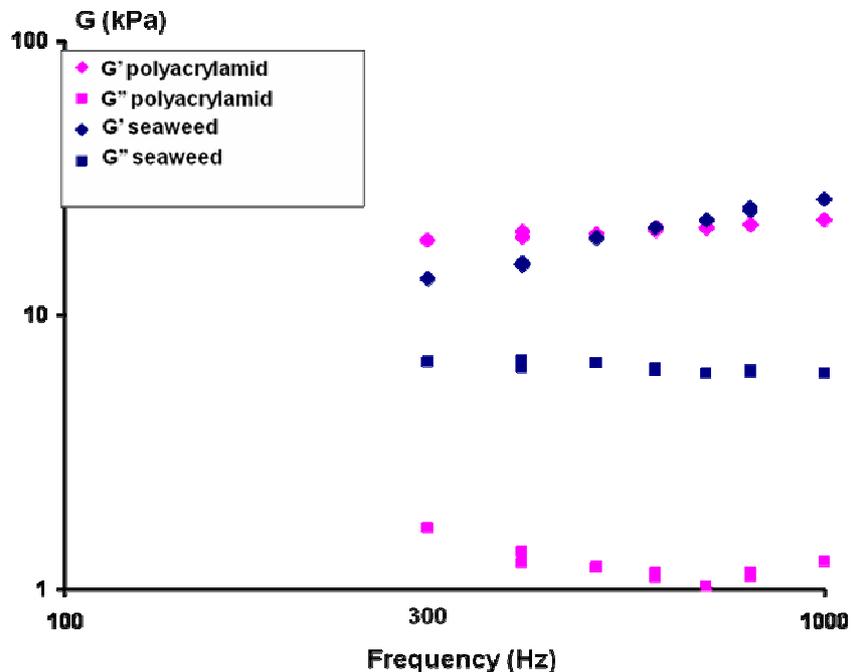


Figure 3.20 : Le polyacrylamide pur est non dispersif et non absorbant (G'' négligeable). La région d'intérêt contenant l'algue présente une dispersion en loi de puissance dans la gamme de fréquence étudiée et un module de perte considérablement augmenté.

Dans un second gel, l'acquisition 3D haute résolution a été ajoutée, permettant une analyse plus fine des données MRE, acquises cette fois entre 100 et 800Hz. Cette nouvelle étude a été réalisée

avec l'aide de Bastien Arnal dans le cadre de son stage au laboratoire. La figure 3.21 donne un exemple de rendu 3D de l'algue après segmentation sur les images 3D haute résolution. Il n'est pas vraiment raisonnable de chercher à déterminer une dimension fractale sur un tel objet, auto-similaire sur une trop petite gamme d'échelles. De toute façon, la dimension fractale serait ici un paramètre calculé sur toute la structure, à comparer par exemple avec la pente moyenne de la courbe de dispersion. Il ne serait pas possible de chercher des corrélations locales entre les cartes des paramètres viscoélastiques et une dimension fractale locale.

Il nous a paru plus utile de nous intéresser aux corrélations éventuelles entre la dispersion et la fraction volumique locale occupée par l'algue, grandeur analogue à la porosité dans l'os. A partir des données segmentées à haute résolution, une fraction volumique occupée par l'algue a été calculée pour chaque voxel d'imagerie MRE. Compte tenu des filtrages nécessaires pour le problème inverse, nous avons cherché à corréler la valeur absolue du module de cisaillement complexe en chaque point avec la fraction volumique moyenne calculée sur un voisinage sur un voisinage $3*3*3$ voxels autour de ce point. La figure 3.22 montre l'évolution du module de G^* en fonction de la fréquence d'excitation et de la fraction volumique occupée par l'algue. Les densités inférieures à 10% ne sont pas tracées.

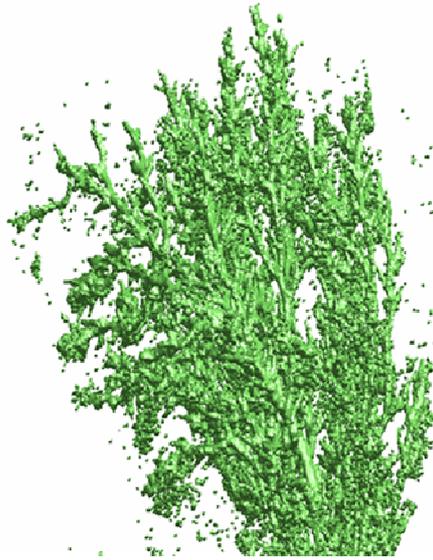


Figure 3.21 : Rendu 3D après segmentation de l'algue sur la base d'une acquisition TurboRare 3D résolue à $100\mu\text{m}$.

On observe une nette augmentation de la dispersion dans les endroits où la fraction volumique locale de la phase rigide est plus importante. A partir de cet exemple, il faut noter aussi que si l'on s'intéresse à la valeur de G^* à une seule fréquence, on voit qu'il existe des fréquences où cette valeur diminue avec l'augmentation de la fraction volumique (100-200Hz) et d'autres où elle augmente avec la fraction volumique (400-800Hz)...Pour une structure inconnue quelconque, on ne peut donc *a priori* pas facilement déduire d'un changement de la valeur de G^* l'évolution de la microstructure qui en est à l'origine. Nous avons besoin pour cela d'une approche multi-fréquence, capable de fournir de nouveaux indicateurs, la pente de courbe de dispersion par exemple, liés de façon monotone aux changements de la microstructure.

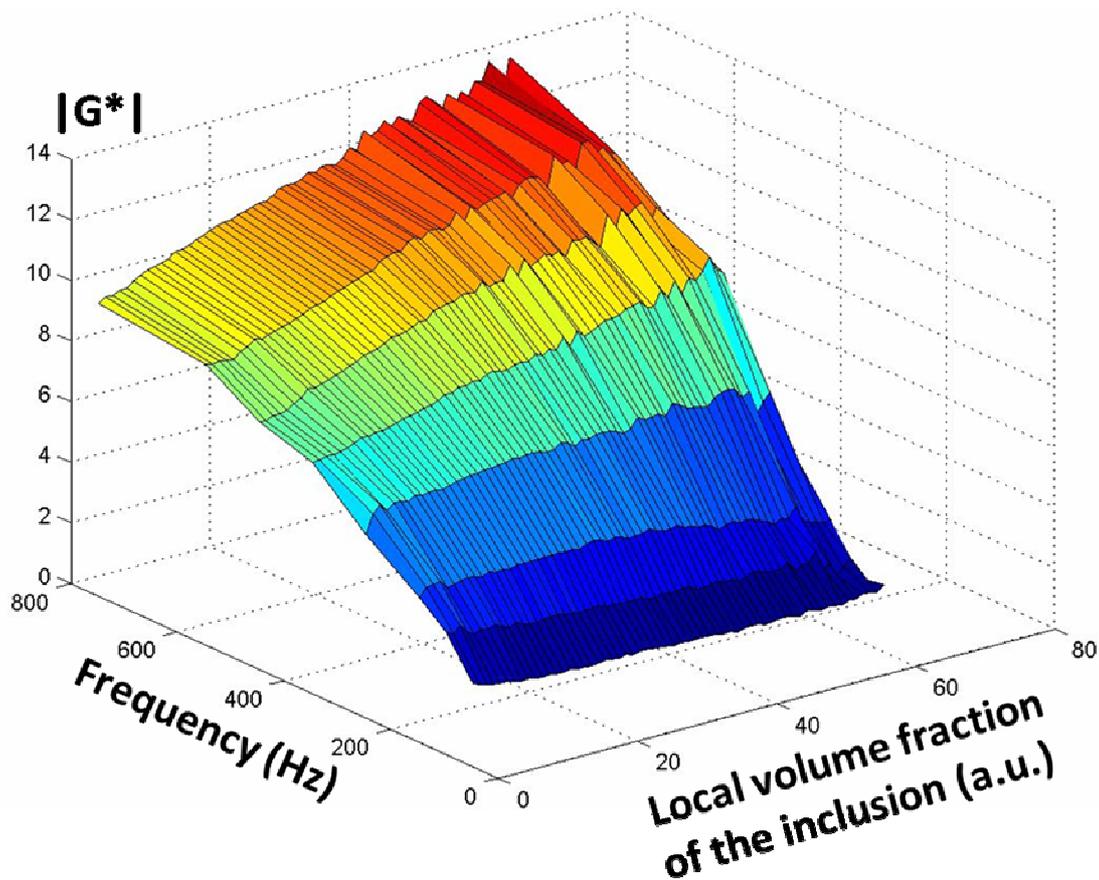


Figure 3.22: La dispersion dans un gel d'acrylamide contenant une inclusion dure (algue) est analysée en fonction de la fraction volumique locale occupée par l'inclusion.

3.6. Discussion et perspectives

3.6.1. Discussion et limites

L'élastographie par IRM à haut champ magnétique (et donc à haute résolution) est un outil quasi-unique pour étudier les propriétés rhéologiques hautes fréquences dans les organes vivants et chercher à comprendre leur lien avec la composition et la structure microscopique des tissus.

Les gels sont ressentis comme homogènes aux échelles spatiales auxquelles nos ondes sont sensibles. La longueur d'onde est très grande par rapport à leurs hétérogénéités, ils sont vus comme des milieux effectifs. S'ils ne sont pas absorbants, ils sont donc mesurés comme non dispersifs à nos fréquences.

A l'inverse, les travaux préliminaires présentés dans ce chapitre montrent par deux modalités indépendantes que les tissus mous sont fortement dispersifs *in vivo*. De plus, à la fois avec l'approche MRE et SSI, nous avons montré qu'une onde de cisaillement se propageant dans des milieux biphasiques présentant un fort contraste de cisaillement à une échelle bien inférieure à la longueur d'onde subit une forte dispersion et atténuation. Les données obtenues sont plutôt bien modélisées par des lois de puissance bien que cette modélisation soit sujette à caution au vu de la faible gamme de fréquences mesurée. En effet, une loi de puissance ne peut par nature être validée que si elle est mesurée sur plusieurs décades ce qui n'est pas le cas ici.

En outre, l'influence du problème inverse sur les mesures est inconnue. Cette dernière influence est certainement dépendante de la fréquence puisqu'elle est essentiellement due aux filtres spatiaux. Il est donc probable qu'elle ajoute une dispersion « d'inversion » à la dispersion physique.

La dispersion des tissus mous peut être expliquée par une atténuation de l'onde au cours de sa propagation. Cette atténuation pouvant elle-même provenir de deux causes peut être combinées : une absorption c'est-à-dire une transformation d'énergie mécanique en chaleur et une diffusion à l'échelle microscopique sur des structures à fort contraste d'élasticité.

Lorsque le premier phénomène est prépondérant, l'atténuation et les lois de dispersion qui en découlent sont essentiellement liées à la composition du milieu (concentration en phase absorbante). Ce pourrait être par exemple le cas dans la stéatose du foie puisque la graisse s'accumule dans les cellules sans grand changement structurel.

Lorsque le second phénomène est majoritaire, les lois de dispersion deviennent sensibles aux modifications de l'architecture des structures responsables de la diffusion des ondes. C'est certainement le cas lors de l'évolution du réseau vasculaire d'une tumeur.

Dans l'hypothèse où les paramètres mécaniques suivraient des lois de puissance en fonction de la fréquence et où la diffusion serait le phénomène prépondérant, l'implication d'un réseau dur auto-similaire expliquerait les lois de puissance pour l'atténuation et transitivement pour G' et G'' . Un bon candidat pour jouer le rôle de cette structure dure est l'arbre vasculaire qui représente des ruptures d'impédances fortes (fort contraste de module de cisaillement) sur le chemin des ondes de cisaillement.

Ce chapitre dérive un cadre de travail simple à partir de l'équation d'onde dans un milieu visco-élastique et des relations de dispersion de Kramers-Kronig dans le cas d'une dépendance en loi de puissance d'un des paramètres mécaniques en fonction de la fréquence. Cette approche physique permet de ne pas recourir à un équivalent mécanique pour analyser les données expérimentales. Le cadre théorique développé ici permet aussi de lier les comportements fréquentiels de la vitesse et de l'atténuation de cisaillement d'une part avec ceux des parties réelles et imaginaires du module de cisaillement d'autre part, notamment les valeurs des exposants (y et $2-2y$).

3.6.2. Perspectives

Les perspectives de ce travail sont nombreuses.

Tout d'abord, les résultats obtenus demandent à être confirmés, si possible par une modalité d'imagerie indépendante comme l'échographie en mode SSI, de façon à s'affranchir des doutes sur les artefacts dus au problème inverse en MRE. Cela permettra notamment d'affirmer ou d'infirmer la possibilité d'exposants largement supérieurs à 1 pour les fits en loi de puissance sur G' et G'' . Cet exposant est en désaccord avec la plupart des données publiées dans des matériaux non vivants [Szabo 1995]. La valeur expérimentale de l'exposant, estimée sur un spectre étroit (à la fois en MRE et en mode ultrasonore SSI), est très sensible à des erreurs faibles sur G_d ou G_l , quelque soit l'origine de celles-ci (problème inverse, bruit sur les données brutes,...). Toutefois les expériences comparées en MRE et SSI semblent concordante sur la gamme de valeur de y]0-0.5[.

Pour tenter de percer les mystères des origines de la dispersion des modules de cisaillement *in vivo*, plusieurs études complémentaires sont envisageables.

Du point de vue de l'application médicale, il faudra valider nos hypothèses en vérifiant par exemple que la dispersion est sensible au réseau vasculaire et pas à autre chose.

Pour ce faire, il serait intéressant de suivre la croissance tumorale (avec néo-angiogenèse, nécrose,...) par élastographie multifréquence puis sacrifice des animaux et imagerie 3D fine du réseau vasculaire, par exemple par microscopie bi-photon ou par μ CT (l'angiographie par IRM ne permet pas d'atteindre des résolutions suffisantes pour atteindre la limite basse du réseau vasculaire à savoir $1\mu\text{m}$). Les corrélations des propriétés architecturales du système vasculaire (i.e. densité des vaisseaux sanguins, tortuosité, dimension fractale et d'autres indicateurs mathématiques décrivant l'architecture) avec les mesures de dispersion locales pourraient permettre de comprendre l'origine des variations observées. Un tel protocole est néanmoins exigeant et incertain en ce qui concerne les résultats. En outre, il demande de réunir un grand nombre de compétences à la fois biologiques (greffes d'un modèle tumoral préalablement caractérisé, fixation et prélèvement des réseaux vasculaires), histologiques (quantification de la densité vasculaire par exemple) et d'imagerie (IRM *in vivo* puis imagerie μ CT 3D sur des échantillons de taille suffisamment grande pour représenter plusieurs voxels d'imagerie IRM et avec un repérage rigoureux du réseau *ex vivo* par rapport aux images IRM *in vivo*). Pour ces raisons, nous n'avons pas pu entreprendre d'étude de ce type à ce jour.

D'autres expériences sur des milieux modèles parfaitement connus sont requises, avec cette fois une comparaison propre des résultats obtenus par SSI et MRE.

Du point de vue théorique, il s'agit de pousser plus avant l'application de la théorie de la percolation sur les réseaux élastiques. En particulier, il serait intéressant de vérifier l'accord des données avec les prédictions de la théorie en ce qui concerne :

- L'exposant universel décrivant l'évolution du module d'Young statique en fonction de la quantité de phase solide au voisinage du seuil de percolation $G(0) \sim (p-p_c)^f$ avec $f \sim 3.75$ [Arbabi et Sahimi 1993a, Sahimi et Arbabi 1993] ;
- L'exposant de la loi de puissance pour la dépendance du module d'Young en fonction de la fréquence près du seuil de percolation et à basse fréquence. Celui-ci est évalué à 0.73-0.85 par un calcul rapide et semble donc contredire les exposants supérieurs à 1 observés ici si la théorie est applicable ($G' \sim \omega^{f/(f+k)}$ avec $f \sim 3.75$ et $k \sim 0.68-1.35$ selon [Arbabi 1990]).

Cependant l'application des prédictions de la percolation décrite au paragraphe 3.2 est certainement limitée par le fait que le modèle binaire simple manque de réalisme puisqu'il considère tous les éléments rigides comme ayant des propriétés égales. Une autre approximation majeure vient du fait que ce modèle considère la phase liquide comme parfaitement non conductrice pour le cisaillement. En réalité, dire cela consiste à négliger la conversion de mode aux interfaces liquide-matrice rigide. En effet, le liquide conduit les ondes de compression dont une partie de l'énergie réintègre le réseau rigide lorsqu'elle le rencontre.

Dans le cadre du modèle en loi de puissance, il reste à comprendre l'origine physique possible pour α_0 et γ , et le fait par exemple que les données en MRE dans le sein présentent une forte corrélation entre ces deux paramètres, supposés indépendants dans le modèle (voir Sinkus *et al.* 2007, par exemple).

Du point de vue technologique, il serait bien de réussir à élargir le spectre fréquentiel accessible à l'expérience de façon à affiner les modèles et à réaliser des fits plus robustes.

Finalement, si elle se révèle assez sensible, la technique d'élastographie multi-fréquence, que ce soit par IRM ou par échographie, pourrait devenir un outil d'imagerie de valeur pour obtenir de l'information sur la microvascularisation (ou d'autres changements micro-structuraux) à partir d'une imagerie clinique de résolution macroscopique. Dans cette perspective, un net avantage est donné à la technique SSI, intrinsèquement multi-fréquence et beaucoup plus rapide que l'IRM. Enfin, l'approche SSI en s'appuyant sur l'utilisation de la force de radiation ultrasonore, permettra d'atteindre des fréquences de cisaillement plus importantes en profondeur dans les organes et ainsi un spectre plus large que dans l'approche MRE. Les premières évaluations de l'apport des mesures de dispersion par cette technique sont déjà en cours sur le cancer du sein et la fibrose du foie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aki K and Richards PG 2002. Quantitative Seismology, 2nd edition, university science books, California.
2. Arbabi S and Sahimi M 1988. Elastic properties of three-dimensional percolation networks with stretching and bond-bending forces. Phys. Rev. B. 38(10). Oct 1988.
3. Arbabi S and Sahimi M 1990. Critical properties of viscoelasticity of gels and elastic percolation networks. Phys. Rev. Lett. 65(6). Aug 1990.
4. Arbabi S and Sahimi M. 1993. Mechanics of disordered solids. I. Percolation on elastic networks with central forces. Phys. Rev. B. 47(2). Jan 1993.
5. Bär T. The vascular system of the cerebral cortex. Springer-Verlag. 1980
6. Baron C, Talmant M, Laugier P Effect of porosity on effective diagonal stiffness coefficients (cii) and elastic anisotropy of cortical bone at 1 MHz: a finite-difference time domain study. J Acoust Soc Am. 2007 Sep;122(3):1810.
7. Bartha K and Rieger H 2006. Vascular network remodeling via vessel cooption, regression and growth in tumors. J. of Theoretical Biology. 241(2006) 903-918.
8. Baish *et al.* 1996. Role of tumor vascular architecture in nutrient and drug delivery: an invasion percolation-based network model.
9. Bergel DH, The static elastic properties of the arterial wall. J. Physiol. (1961),156, pp 445-457
10. Carmeliet P and Jain RK 2000. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature. 2000 Sep 14;407(6801):249-57. Review.
11. Catheline S, Gennisson JL, Delon G, Fink M, Sinkus R, Abouelkaram S, Culioli J. Measuring of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography: an inverse problem approach. J Acoust Soc Am. 2004 Dec;116(6):3734-41.
12. Cobbold *et al.* 2004. Transient propagation in media with classical or power-law loss. J. Acoust. Soc. Am. 116(6) pp 3294-3303.
13. Craciunescu O *et al.* 2000 Three dimensional microvascular networks fractal structure: potential for tissue characterization?
14. Cross SS 1997. Fractals in pathology. J. of pathology, 182;1-8.
15. Cusack S, Miller A. Determination of the elastic constants of collagen by Brillouin light scattering Journal of molecular biology, 1979
16. De Gennes PG, Scaling concepts in polymer physics; Cornell university press. 1979.
17. Deffieux T, Montaldo G, Tanter M, Fink M. Shear wave spectroscopy for *in vivo* quantification of human soft tissues visco-elasticity. IEEE Trans Med Imaging. 2009 Mar;28(3):313-22.
18. Di Ieva A *et al.* 2007. Fractal dimension as a quantitor of the microvasculature of normal and adenomatous pituitary tissue. J. Anat. (2007). 211 pp 673-680.
19. Drochon A Rheology of dilute suspensions of red blood cells: experimental and theoretical approaches- Eur. Phys. J. AP, 2003
20. Fabry B, Phys.Rev. E 68, 041914 (2003).

21. Felgner H, Frank R, Schliwa M. 1996. Flexural rigidity of microtubules measured with the use of optical tweezers. *J Cell Sci* 109:509–516.
22. Gazit Y, Scale-invariant behavior and vascular network formation in normal and tumor tissue. *Physical Review Letters*, Vol 75(29) Sept 1995, 2428-2431.
23. Gazit Y, Baish JW, Safabakhsh N, Leunig M, Baxter LT, Jain RK. Fractal characteristics of tumor vascular architecture during tumor growth and regression. *Microcirculation*. 1997 Dec;4(4):395-402.
24. Gennisson JL and Cloutier G 2006 . Sol-Gel Transition in Agar-Gelatin Mixtures Studied with Transient Elastography. *IEEE UFFC*. 53(4) Apr 2006.
25. Gittes F, Mickey B, Nettleton J, Howard J. 1993. Flexural rigidity of microtubules and actin filaments measured from thermal fluctuations in shape. *J Cell Biol* 120:923–934.
26. Grizzi F *et al.* 2007. Vascular architecture : is it a helpful histopathological biomarker for hepatocellular carcinoma? *J. Zhejiang Univ Sci. B*. 2007 8(4):217-220.
27. Guyton, Arthur C. (1991). *Textbook of Medical Physiology* (8th ed.). Philadelphia: W.B. Saunders. p. 274
28. He P, 1998. Simulation of ultrasound pulse propagation in lossy media obeying a frequency power law. *IEEE Trans. On Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 45(1), jan. 1998.
29. Hochmuth RM. Micropipette aspiration of living cells. *Journal of Biomechanics*, 2000. review
30. Horton CW, 1974. Dispersion relationships in sediments and sea water. *J. Acoust. Soc. Am.* 55(3).
31. Jain RK, *Nature Medicine*, Vol 7(9) Sept 2001, 987-989.
32. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 307(58). 2005.
33. Jorgensen *et al.* 1998. Three-dimensional imaging of vascular and parenchyma in intact rodent organs with X-ray micro-CT. Special communication. *Am. J. Physiol.* 275 (Heart Circ. Physiol. 44). H1103-H1114.
34. Kojima H, Ishijima A, Yanagida T. 1994. Direct measurement of stiffness of single actin filaments with and without tropomyosin by in vitro nanomanipulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:12962–12966.
35. Kramers HA, 1927. La diffusion de la lumière par les atomes. *Atti del Congresso Internazionale dei Fisici*, Como, 2, 545-557.
36. Kreplak L, Fudge D. Biomechanical properties of intermediate filaments: from tissues to single filaments and back. *Bioessays*. 2007 Jan;29(1):26-35. Review.
37. Kronig R de L, 1926. On the theory of the dispersion of X-rays. *Journal of the Optical Society of America*, 12, 547-557.
38. Kurachi M, Hoshi M, Tashiro H. 1995. Buckling of a single microtubule by optical trapping forces: direct measurement of microtubule rigidity. *Cell Motil Cytoskeleton* 30:221–228.
39. Lagües et Lesne, *Invariance d'échelles, des changements d'états à la turbulence*. Coll Echelles. Ed Belin. 2003.
40. Langton CM, Njeh CF. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone--a review of the science and technology. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2008 Jul;55(7):1546-54.
41. Lin JC *et al.* 1999. Fractal analysis of proximal femur radiographs: correlation with biomechanical properties and bone mineral density. *Osteoporosis Int.* (1999) 9:516-524.
42. Lorenz CD and Ziff RM, Precise determination of the bond percolation thresholds and finite-size scaling corrections for the sc, fcc, and bcc lattices, *Physical Review E*, 57(1), Jan 1998.

43. Marque V *et al.* 1999. Elastic Properties and Composition of the Aortic Wall in Old Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*. 1999 Sep;34(3):415-22.
44. Meza Fajardo Dec 2005, Closed-form solutions of the Kramers-Kronig dispersion relations in linear dissipative continua. Thèse de doctorat. Università degli Studi di Pavia.
45. Milton GW, Eyre DJ, Mantese JV, 1997. Finite Frequency Range Kramers-Kronig Relations: Bounds on the Dispersion. *Phys. Rev. Lett.* *Phys. Rev. Lett.* 79, 3062 - 3065 (1997)
46. Mobley J, Waters KR, Miller JG, 2003. Finite-bandwidth effects on the causal prediction of the ultrasonic attenuation of the power-law form. *J. Acoust. Soc. Am.* 114(5) Nov. 2003. pp 2782-2790.
47. Nakayama, Yakubo and Orbach, *Reviews of Modern Physics*, vol.66, n°2, 1994.
48. O'Donnell, Jaynes ET, Miller JG, 1981. Kramers-Kronig relationship between ultrasonic attenuation and phase velocity. *J. Acoust. Soc. Am.* 69(3) pp696-701.
49. Piantanelli A *et al.* 2005. Fractal characterization of boundary irregularity in skin pigmented lesions. *Medical&Biological Engineering&Computing* 2005. Vol 43.
50. Plouraboué *et al.* 2004. X-rays high resolution vascular network imaging. *J. of Microscopy*. 215(2). Aug 2004. pp 139-148.
51. Pritz T, Frequency power law of material damping. *Applied Acoustics* 65 (11), 1027–1036 (2004).
52. Pritz T. 1999, Verification of local Kramers-Kronig relations for complex modulus by means of fractional derivative model. *Journal of Sound and Vibration*, 228(5), 1145-1165.
53. Pritz T. 2003. Five-parameter fractional derivative model for polymeric damping materials. *Journal of Sound and Vibration* 265(2003) 935-952.
54. Reljin IS and Reljin BD, 2002. Fractal geometry and multifractals in analyzing and processing medical data and images. *Archive of Oncology*. 2002; 10(4):283-93.
55. Risser L *et al.*, From homogeneous to fractal normal and tumorous microvascular networks in the brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 27 2007, 293–303.
56. Rok V, Druzhinin A, Evans JR, Li XY, 2003. Frequency power law attenuation scattering by fractal inclusions. *Proc of the 65th EAGE Conference – Stavanger, Norway, June 2003*.
57. Robert 2009. Etude des propriétés viscoélastiques des tissus mous par élastographie IRM. Thèse de doctorat. Université Paris 7. Décembre 2009.
58. Rowat AC, Foster LJ, Nielsen MM, Weiss M, Ipsen JH. 2005. Characterization of the elastic properties of the nuclear envelope. *J R Soc Interface* 2:63–69.
59. Rowat AC, Lammerding J, Herrmann H, Aebi U. Towards an integrated understanding of the structure and mechanics of the cell nucleus. *Bioessays*. 2008 Mar;30(3):226-36. Review.
60. Sahimi M. and Arbabi S. 1993a. Mechanics of disordered solids. II. Percolation on elastic networks with bond-bending forces. *Phys. Rev. B.* 47(2). Jan 1993.
61. Sahimi M. and Arbabi S. 1993b. Mechanics of disordered solids. III. Fracture properties. *Phys. Rev. B.* 47(2). Jan 1993.
62. Schiessel H *et al.*, Generalized viscoelastic models: their fractional equations with solutions. *J. Phys. A: Math. Gen.* 1995; 28:6567-6584.
63. Schiessel H and Blumen A, 1993. Hierarchical analogues of fractional relaxation equations. *J. Phys. A: Math. Gen.* 1993; 26:5057-5069.

64. Sinkus R, Siegmann K, Xydeas T, Tanter M, Claussen C, Fink M. 2007 Dec; MR elastography of breast lesions: understanding the solid/liquid duality can improve the specificity of contrast-enhanced MR mammography. *Magn Reson Med.* 58(6):1135-44.
65. Sinkus R, Tanter M, Xydeas T, Catheline S, Bercoff J, Fink M. 2005. Viscoelastic shear properties of *in vivo* breast lesions measured by MR elastography. *Magn Reson Imaging.* 2005 Feb;23(2):159-65.
66. Szabo TL, *Journal of the Acoustical Society of America* 97, 14}24 (1995).
67. Szabo TL et Wu 2000. A model for longitudinal and shear wave propagation in viscoelastic media. *J. Acoust. Soc. Am.* 107(5).
68. Tanter *et al.* 2008. Quantitative Assessment of Breast Lesion Viscoelasticity: Initial Clinical Results Using Supersonic Shear Imaging Ultrasound in *Medicine & Biology*, Volume 34, Issue 9, Pages 1373-1386.
69. Toll JS, 1956. Causality and the dispersion relation : logical foundations. *Physical review.* 104(6). Dec. 1956. 1760-1770.
70. 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. *MAGMA.* 2007 Dec;20(5-6):273-8. Epub 2007 Dec 15.
71. Velanovich V 1998. Fractal analysis of mammographic lesions: A prospective, blinded trial. *Breat Cancer Research and Treatment.* 49: 245-249. Report.
72. Verdier C 2003. Rheological Properties of Living Materials. From Cells to Tissues. *Journal of Theoretical Medicine,* June 2003 Vol. 5 (2), pp. 67-91. Review.
73. Waters *et al.* 2000. On the applicability of the Kramers-Kronig relations for ultrasonic attenuation obeying a frequency power law. *J. Acoust. Soc. Am.* 108(2) Aug 2000.
74. Waters KR *et al.* 1999. Kramers-Kronig dispersion relations for ultrasonic attenuation obeying a frequency power law. *Proc of the IEEE Ultrasonic Symposium.* 1999. pp537-541
75. Waters KR and Hoffmeister BK, 2005. Kramers-Kronig analysis of attenuation and dispersion in trabecular bone. *J. Acoust. Soc. Am.* 118(6), 3912-3920.
76. Williams PR and Williams RL, 1998. Shear wave dispersion in mechanically self-similar gel networks. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 31(1998) 1083-1091.
77. Wismer M 2006. Finite element analysis of broadband acoustic pulses through inhomogenous media with power law attenuation. *J. Acoust. Soc. Am.* 120(6) pp 3493-3502.

Chapitre 4.

FOCALISATION ADAPTATIVE DES ULTRASONS PAR MESURES IRM DE LA FORCE DE RADIATION ACOUSTIQUE

4.1.	INTRODUCTION	143
4.1.1.	<i>Quelques généralités sur les ultrasons focalisés</i>	<i>143</i>
4.1.2.	<i>Une brève histoire des ultrasons thérapeutiques dans le cerveau.....</i>	<i>144</i>
4.1.3.	<i>La correction d'aberrations en thérapie ultrasonore : état de l'art</i>	<i>145</i>
4.1.4.	<i>Une méthode non invasive de focalisation adaptative basée sur la maximisation d'énergie</i> <i>148</i>	
4.2.	THEORIE	150
4.3.	DESCRIPTIF EXPERIMENTAL	154
4.3.1.	<i>Emissions ultrasonores.....</i>	<i>154</i>
4.3.2.	<i>Imagerie de la force de radiation par IRM</i>	<i>155</i>
4.3.3.	<i>Simulations complète de l'expérience.....</i>	<i>158</i>
4.4.	PREUVE DE CONCEPT SUR 64 VOIES A 7T.....	158
4.4.1.	<i>Etude de l'influence de la fréquence des MSG</i>	<i>158</i>
4.4.2.	<i>Résultats expérimentaux avec aberrateur programmé</i>	<i>161</i>
4.4.3.	<i>Résultats expérimentaux avec aberrateur physique.....</i>	<i>163</i>
4.4.4.	<i>Etude de l'influence du nombre de voies utilisées pour l'acquisition des données - analyse</i> <i>spectrale de l'aberrateur et optimisation de l'acquisition.....</i>	<i>166</i>
4.4.5.	<i>Dégradation de l'échantillonnage spatial avant ou après l'application de la technique de</i> <i>focalisation adaptative : Influence sur la focalisation finale</i>	<i>168</i>
4.5.	PERSPECTIVES DE TRANSFERT SUR LE SYSTEME CLINIQUE 1.5T AVEC 512 VOIES.....	170
4.5.1.	<i>Imagerie du push à 1.5T.....</i>	<i>170</i>
4.5.2.	<i>Sensibilité aux déplacements</i>	<i>172</i>
4.5.3.	<i>Durée d'acquisition</i>	<i>172</i>
4.5.4.	<i>Spectres de Walsh 2D.....</i>	<i>173</i>
4.5.5.	<i>Longueur de corrélation de l'aberrateur et pas inter-éléments.....</i>	<i>173</i>
4.6.	DISCUSSION ET CONCLUSION.....	175
	BIBLIOGRAPHIE.....	177

Au cours des vingt dernières années, les applications thérapeutiques des ultrasons se sont développées très rapidement. L'application de faisceaux ultrasonore de forte intensité pour la thérapie du cerveau est depuis longtemps un domaine de recherche important au Laboratoire Ondes et Acoustique avec notamment les travaux de thèses de Mickael Tanter, Jean-François Aubry, Mathieu Pernot et Fabrice Marquet. Ces travaux sont basés sur le guidage de la focalisation ultrasonore adaptative par une imagerie rayons X préalable de la structure osseuse de chaque patient. Les expériences présentées dans les deux derniers chapitres de ce manuscrit se situent à la suite de ces travaux. Comme nous le verrons au fil du présent chapitre, j'ai développé et validé au cours de ma thèse une nouvelle technique de focalisation adaptative transcrânienne guidée par IRM. Cette nouvelle approche de la focalisation à travers la paroi osseuse permettra sans doute dans un avenir proche d'éviter le recours à une séquence d'imagerie par rayons X du patient avant le traitement. Elle permet de lever de nombreux verrous et contraintes technologiques actuelles et simplifiera énormément le protocole de traitement des patients.

4.1. Introduction

4.1.1. Quelques généralités sur les ultrasons focalisés

Les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU pour High Intensity Focused Ultrasounds en anglais) sont apparus ces dernières décennies comme une technologie non invasive fiable pour déposer de l'énergie dans des organes vivants. La technique consiste à concentrer dans le corps un faisceau ultrasonore de haute puissance, généré par un ou plusieurs transducteurs piézoélectriques opérant entre 300kHz et 10 MHz selon les applications (voir figure 4.1).

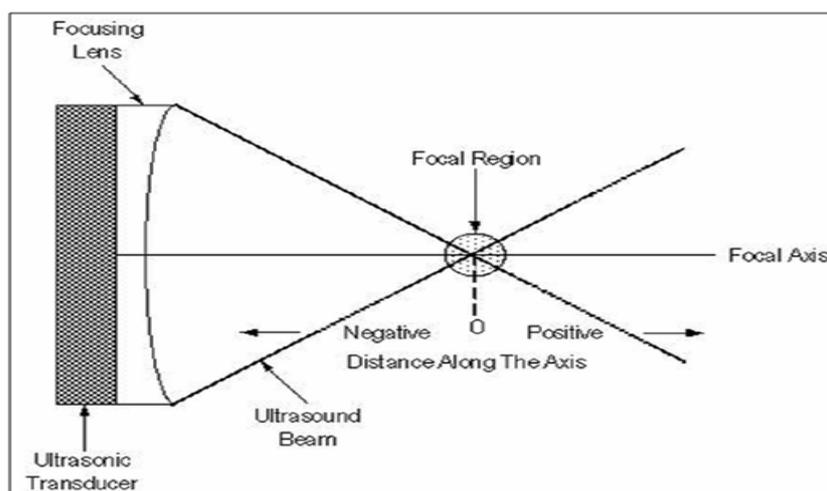


Figure 3.1. La focalisation des ultrasons : un transducteur unique focalisé ou un réseau de transducteur émettent des ondes qui interfèrent constructivement dans une zone focale de forme oblongue et de taille millimétrique.

Les ultrasons focalisés interagissent avec les tissus selon plusieurs mécanismes souvent combinés :

- Un dépôt de chaleur : l'absorption acoustique chauffe les tissus. L'hyperthermie ultrasonore peut être modérée et résulter en un échauffement non destructif (utilisation

en rhumatologie); ou bien forte et résulter en la dénaturation des structures microscopiques des tissus et leur nécrose (notamment en oncologie).

- Des effets mécaniques :
 - Le passage d'une onde ultrasonore intense crée des dépressions locales importantes, induisant la libération des gaz dissous dans les liquides des tissus. C'est le phénomène de cavitation. Les bulles ainsi formées réfléchissent fortement les ultrasons (détection échographique possible), les absorbent (effet thermique amplifié mais difficilement contrôlable). Elles voient aussi leurs rayons osciller sous l'action des ultrasons et peuvent même exploser sous certaines conditions. Ces derniers phénomènes, relativement violents, peuvent être utilisés pour augmenter la porosité de parois endothéliales (ouverture de la barrière hémato-encéphalique) ou détruire des cellules. La cavitation apparaît d'autant plus facilement que la fréquence ultrasonore est basse (dépendance en $\omega^{0.5}$) avec, par exemple, un seuil sur la pression acoustique de l'ordre du MPa à 1MHz.
 - La pression acoustique crée une force dite de radiation orientée vers l'avant, et proportionnelle au carré de l'intensité acoustique. Forte au point focal, elle y déplace les tissus de plusieurs microns et peut être détectée. Elle est utilisée en imagerie d'élasticité comme nous l'avons vu précédemment dans la technique de « supersonic shear imaging » [Bercoff *et al.* 2004a] ou en élastographie transitoire par IRM [Souchon *et al.* 2008], par exemple. Les deux derniers chapitres du manuscrit en présentent quelques applications pour le monitoring de la thérapie HIFU.

4.1.2. Une brève histoire des ultrasons thérapeutiques dans le cerveau

En 1880, les frères Pierre (directeur de l'ESPCI en 1894) et Jacques Curies découvrent l'effet piézoélectrique (conversion réciproque par certains cristaux d'une différence de potentiel électrique en déplacement) à la base des transducteurs ultrasonores. Puis en 1916, pendant la première guerre mondiale, Paul Langevin (9^{ème} promotion de l'ESPCI, directeur de 1926 à 1947) met au point le « SONAR » (de l'anglais SOund NAvigation and Ranging), appareil destiné à détecter les sous-marins en utilisant la réflexion des ondes ultrasonores sur leurs surfaces. Les applications médicales, diagnostiques puis thérapeutiques, ne tardent pas.

Dès les années 1940, plusieurs études montrent que des faisceaux ultrasonores focalisés sont capables de créer une lésion précise dans le cerveau animal et humain au prix d'une craniotomie (ouverture de la boîte crânienne). En effet, de par sa structure hautement hétérogène, le passage du crane distord le front d'onde ultrasonore et empêche une bonne focalisation, que ce soit à des fins d'imagerie ou de thérapie [Fry et Barger, 1978]. Citons Lynn *et al.* qui en 1942 rapportent des lésions bien localisées dans le cerveau de chats et de chiens [Lynn *et al.* 1942].

En 1950, les frères William et Francis Fry sont les premiers à utiliser un système avec 4 transducteurs pour focaliser les ultrasons après craniotomie, chez le primate. Ils démontrent la possibilité de créer une lésion bien délimitée dans les noyaux gris centraux sans endommager les tissus voisins [Fry *et al.* 1954, Fry *et al.* 1955, Barnard *et al.* 1956]. Entre 1950 et 1970, les frères Fry

traitent avec leur dispositif des malades parkinsoniens [Fry et Fry, 1960] et atteints de tumeurs cérébrales diverses, toujours après craniotomie.

Puis les années 1970 à 1990 marquent un abandon relatif des HIFU dans le cerveau en raison de la difficulté à contrôler le traitement, de résultats thérapeutiques incertains et du développement rapide de la radiothérapie, technique non invasive, plus facile à mettre en œuvre et plus mature.

Avec l'arrivée de nouveaux matériaux piézoélectriques, de l'électronique miniaturisée, de l'informatique à bas coût et des réseaux multiéléments permettant de contrôler électroniquement la position du point focal, la recherche sur les HIFU reprend dans les années 90. La découverte de méthodes de correction d'aberrations pour s'affranchir du passage du crâne réveille depuis 15 ans l'intérêt pour les HIFU transcrâniens.

Aujourd'hui, parmi les nombreux usages des ultrasons thérapeutiques recensés par Gail ter Haar dans une récente revue [ter Haar 2007], on peut citer l'ablation des tumeurs par hyperthermie [Illing *et al.* 2005, Pauly *et al.* 2006, Fennessy et Tempny 2006, Gombos *et al.* 2006], l'ouverture réversible ou irréversible de la barrière hémato-encéphalique [Hynynen *et al.* 2001, Mesiwala *et al.* 2002], la libération de molécules actives stimulée par ultrasons [Deckers *et al.* 2008], la sonotrombolysse [Daffertshofer et Hennerici 2003], la lithotripsie extracorporelle (destruction des calculs) ou encore la modulation locale de l'expression génique thermo-sensibilisée [Guilhon *et al.* 2003, Deckers *et al.* 2009]. Ces applications sont toujours en développement mais certaines ont déjà atteint le stade clinique, comme l'ablation des tumeurs de la prostate ou de fibromes utérins. Les organes concernés sont très variés : foie, rein, prostate, sein, utérus, cerveau.

Pour devenir une technique largement adoptée, deux étapes clefs du traitement doivent encore être améliorées :

- Pour les organes comme le cerveau situés derrière une barrière osseuse, il est nécessaire de corriger les aberrations pour focaliser les ultrasons sans recourir à une craniotomie. C'est l'objet du présent chapitre.
- Pour tous les organes, il est nécessaire de contrôler précisément le traitement à différentes phases, par une modalité d'imagerie. Le chapitre 5 traite des méthodes IRM permettant ce contrôle.

4.1.3. La correction d'aberrations en thérapie ultrasonore : état de l'art

Des études récentes ont montré que la thérapie par hyperthermie HIFU à travers le crâne humain intact était faisable à condition d'utiliser des techniques de correction adaptative nécessitant l'emploi de réseaux de transducteurs.

La focalisation adaptative des ondes ultrasonores est un problème difficile dans le domaine médical. Les hétérogénéités des densités, des vitesses de propagation et des atténuations des ondes dans les tissus biologiques induisent une distorsion du front d'onde et donc une éventuelle perte de la focalisation (ou parfois même un dangereux déplacement du point de focalisation...). Pour restaurer cette focalisation, les techniques dites de « correction adaptative » cherchent à estimer l'avance de phase vécue par l'onde émise par chaque transducteur lorsqu'elle traverse l'aberrateur. A l'émission, un retard de phase équivalent est ensuite appliqué à chaque transducteur, pour anticiper cette avance. Si les corrections de phase sont correctes pour tout élément du réseau relativement aux autres, il est

possible de restaurer non seulement la position, mais aussi la forme et l'intensité de la tache focale [Thomas et Fink 1996, Tanter *et al.* 1998, Hynynen et Sun 1999].

Dans certains cas, lorsque le réseau ultrasonore a des capacités en émission et en réception, il est possible de tirer profit de l'écho d'un réflecteur acoustique fort (bulle, structure hyper-échogène) ou du signal émis par une source active présents dans le tissu au point de focalisation désiré. A partir des signaux reçus sur le réseau de transducteurs, correspondant à la fonction de Green liant le point de focalisation avec les transducteurs, il est possible de focaliser au point initial en émettant le retourné temporel (signal lu à rebours) des signaux reçus. Au passage, l'hypothèse de la linéarité de la propagation ultrasonore permet d'amplifier le signal pour augmenter considérablement l'énergie acoustique au point focal. Basée sur l'invariance par renversement du temps de l'équation d'onde sans atténuation, la focalisation par retournement temporel [Fink *et al.* 2000, Fink *et al.* 2003] a remporté un franc succès dans la communauté ultrasonore, grâce à la capacité des transducteurs piézoélectriques à servir à la fois d'émetteurs et de récepteurs, avec une grande précision et sur des bandes passantes larges. Initialement valide pour les milieux non absorbants, le concept a été étendu aux milieux dissipatifs et hétérogènes [Tanter *et al.* 2000, Tanter *et al.* 2001, Aubry *et al.* 2001].

En l'absence de réflecteur intense au point de focalisation, la mesure directe de la fonction de Green devient difficile. Dans certaines configurations, les échos rétrodiffusés par les hétérogénéités du milieu sont trop faibles pour être détectés par le réseau. Dans le cas de la propagation dans les tissus mous, les signaux rétrodiffusés correspondent à l'interférence des échos réfléchis par des diffuseurs beaucoup plus petits que la longueur d'onde et répartis aléatoirement dans l'espace (notion de « speckle ultrasonore »). Etant donné que le coefficient de rétrodiffusion sur ces hétérogénéités est faible, on se place dans le cadre de la diffusion simple. On peut alors tirer partie de la cohérence spatiale des signaux échographiques rétrodiffusés dans le cas d'un aberrateur fin et à fluctuations spatiales lentes [O'Donnell et Flax 1988, Mallart et Fink 1994, Astheimer *et al.* 2006].

Dans le cerveau, la grande différence entre les vitesses de propagation dans l'os (jusqu'à 4000m/s) et dans les tissus mous (1500m/s) détruit complètement la focalisation. De plus, l'utilisation de signaux rétrodiffusés est impossible en raison de la forte atténuation au passage du crane [Pernot *et al.* 2003]. Dans une moindre mesure, ces problèmes sont les mêmes dans le foie, partiellement caché derrière les côtes [Aubry *et al.* 2008]. Dans d'autres configurations, pour des raisons technologiques mais aussi des raisons de coût, le réseau de transducteurs fonctionne uniquement en transmission, sans voie électronique de réception capable d'enregistrer d'éventuels signaux rétrodiffusés. C'est souvent le cas avec les réseaux HIFU qui, étant dédiés à la thérapie, ont des électroniques fonctionnant uniquement en transmission. Il n'est donc plus possible d'utiliser l'information sur les aberrations du milieu portée par les échos ultrasonores.

Pour s'affranchir de ce problème, deux méthodes d'apprentissage de la correction de focalisation transcrânienne ont successivement été testées *in vivo* à l'Institut Langevin depuis 10 ans :

- *Approche minimalement invasive* : Le signal émis par un hydrophone préalablement placé au point de focalisation recherché à l'occasion d'une biopsie est reçu sur le réseau de transducteurs (voir figure 4.2). Cela permet l'apprentissage des lois de retard à appliquer pour focaliser à l'emplacement de l'hydrophone. Une fois ce dernier retiré, les signaux sont retournés temporellement et amplifiés pour induire une nécrose. Cette technique minimalement invasive a été testée avec succès chez la brebis en 2003 [Pernot *et al.* 2007].

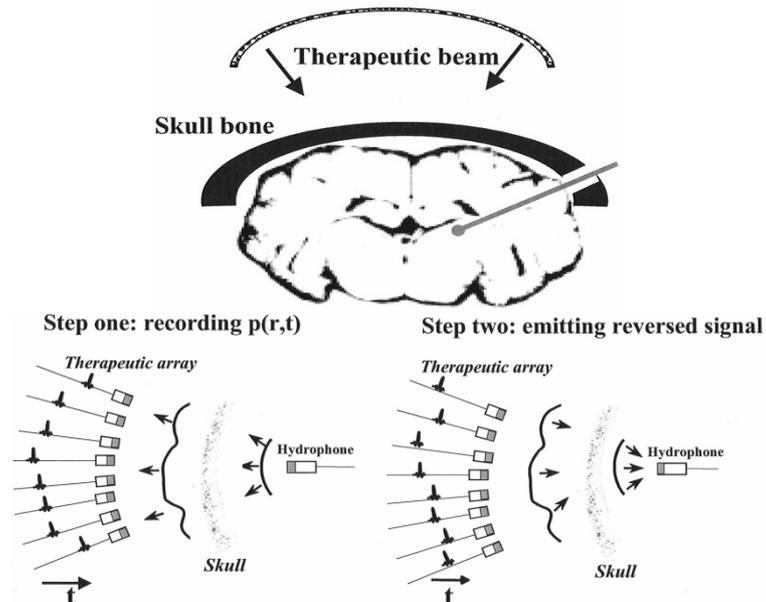


Figure 4.2. Focalisation transcrânienne par retournement temporel minimalement invasif : le signal d'un hydrophone implanté est reçu par les transducteurs et retourné temporellement. Les ondes réémises interfèrent constructivement à l'emplacement de la source initiale.

- *Approche entièrement non invasive* : Un scanner X 3D du crâne est acquis, à partir duquel des cartes sont déduites pour chacun des paramètres de propagation ultrasonore. L'étape de propagation directe depuis un point de focalisation arbitrairement choisi vers le réseau est simulée numériquement [Aubry *et al.* 2003, Marquet *et al.* 2009]. Les signaux virtuels reçus sur le réseau de transducteur sont ensuite retournés temporellement et réémis expérimentalement. Ce protocole non invasif a été testé avec succès chez le singe en 2007 (voir figure 4.3) [Tanter *et al.* 2007, Marquet *et al.* 2007 ISTU].

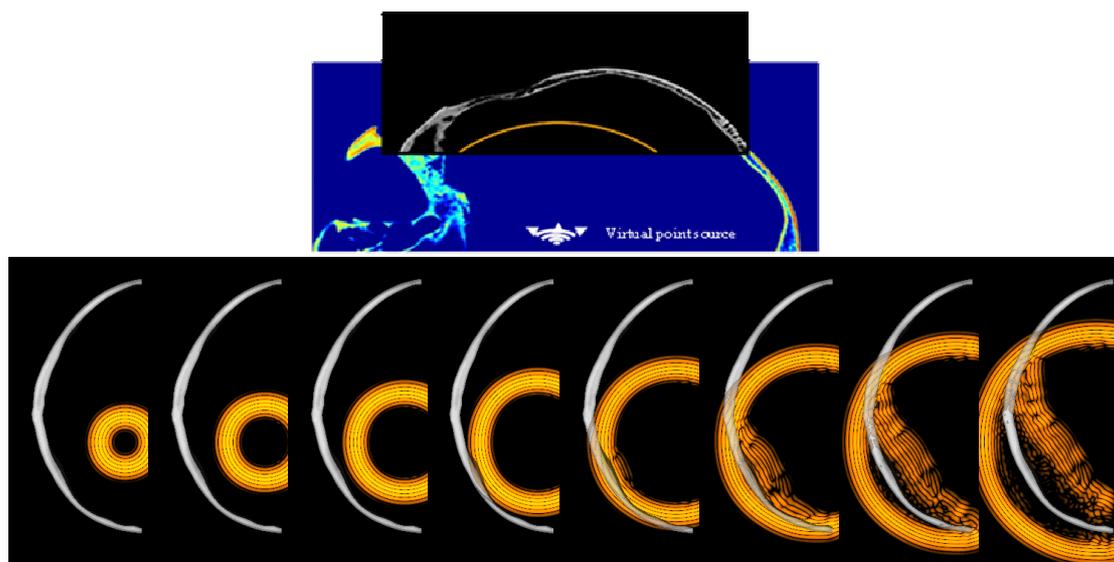


Figure 4.3. Focalisation par retournement temporel à l'aide d'une modélisation du crâne et d'une simulation de la propagation à travers l'os : les données scanner X (en haut) permettent de déduire les paramètres de propagation acoustique (vitesse, atténuation et densité) nécessaires à la simulation (en bas).

Cette dernière technique a été retenue par plusieurs équipes utilisant différents algorithmes de modélisation de la propagation transcrânienne en vue d'expérimentations précliniques [Hynynen *et al.* 2006] et très récemment cliniques pour le traitement des douleurs chroniques [Werner *et al.* 2009]. Très prometteuse, elle repose néanmoins sur l'emploi de rayonnements ionisants. L'approche choisie par l'Institut Langevin nécessite des temps de calcul relativement longs (quelques heures) afin de simuler la propagation des ondes ultrasonores dans tout le volume 3D du crâne. L'efficacité de cette approche a été démontrée par l'Institut Langevin à la fois *in vitro* et *in vivo* sur macaques [Tanter *et al.* 2007]. Elle est actuellement validée sur cadavres. En l'état actuel de la prise en charge diagnostique, les patients souffrant de tumeurs cérébrales subissent généralement un examen scanner X (l'IRM tend à prendre le relais là où il est suffisamment disponible). La démarche thérapeutique envisagée n'imposerait *a priori* donc pas d'examen supplémentaire. Toutefois, la nécessité d'obtenir un recalage précis entre l'acquisition CT-scan 3D et le repère réel de la sonde de thérapie ultrasonore impose pour l'instant de réaliser cette phase avec un cadre de stéréotaxie. L'examen rayons X doit donc être refait pour le planning du traitement. Par ailleurs, le temps de calcul ne constitue pas non plus en première approche un facteur limitant puisque le protocole d'ablation HIFU n'est *a priori* jamais envisagé immédiatement après l'examen scanner. L'ordinateur a donc le temps de faire les calculs. Cependant, certaines applications potentielles, tel que le traitement des accidents vasculaires cérébraux requièrent une intervention rapide et sont à l'heure actuelle inenvisageable avec l'approche de guidage par CT scan.

Cette démarche thérapeutique est actuellement mise en place et testée sur un prototype de sonde ultrasonore à 512 voies développé par l'entreprise SuperSonic Imagine. Ce système, entièrement compatible IRM permettra aussi d'utiliser un contrôle IRM avant, pendant et après le traitement. Dans cette optique, on peut se demander s'il n'est pas possible de se servir de l'IRM et en particulier de la mesure des déplacements que cette modalité autorise pour corriger les aberrations de phase. Il pourrait s'agir de parfaire la correction déjà obtenue à partir du scanner X ou bien même ultimement de la remplacer. Dans ce cas, les principales limitations de l'approche actuelle (examen supplémentaire et temps de calcul important) pourraient être levées.

4.1.4. Une méthode non invasive de focalisation adaptative basée sur la maximisation d'énergie

Une nouvelle méthode appelée « Energy Based Adaptive Focusing » a récemment été introduite par l'Institut Langevin [Herbert *et al.* 2009] et brevetée [Tanter *et al.* 21/02/2007]. Le principe général, qui peut s'appliquer à n'importe quel type d'ondes en Physique repose sur l'estimation, directe ou indirecte, de l'intensité de l'onde au point qui est ciblé par la focalisation (simplement nommé « point cible » ou foyer par la suite) pour différentes insonifications successives émises par un réseau d'antennes. A partir de ces données on va pouvoir déduire les retards à appliquer à chaque émetteur ultrasonore et qui corrigent de manière optimale les aberrations induites sur le faisceau par la propagation dans le milieu.

En émettant, avec le réseau de transducteurs, différents signaux codés sur la base de vecteurs d'Hadamard, et en estimant l'intensité du faisceau sur la cible, il a été démontré qu'il était possible de retrouver précisément la correction de phase à appliquer sur chaque voie électronique, sans avoir recouru à une mesure de phase des signaux. Pour les ultrasons médicaux, l'idée d'une méthode uniquement basée sur une mesure d'intensité est particulièrement séduisante puisque les ondes ultrasonores interagissent avec les tissus biologiques par des phénomènes liés à leur intensité comme

la force de radiation acoustique ou l'échauffement par absorption. Ainsi, la mesure quantitative des déplacements des tissus au point cible ou de l'élévation de leur température peut être utilisée comme estimation indirecte de l'intensité locale du faisceau.

Des travaux initiaux ont montré que des mesures des déplacements induits par la force de radiation créée par le faisceau ultrasonore peuvent être utilisées pour réaliser la méthode de focalisation adaptative par maximisation de l'énergie [Herbert *et al.* 2009]. Conséquence d'un transfert de quantité de mouvement de l'onde acoustique vers le milieu [Torr 1984], la force de radiation induite par un tir ultrasonore court ($\sim 100\mu\text{s}$) génère un déplacement local des tissus de quelques dizaines de micromètres au foyer d'un faisceau ultrasonore [Sarvazyan *et al.* 1998]. L'innocuité de cet effet a été démontrée *in vivo* et plusieurs techniques ont été développées pour imager quantitativement par ultrasons le déplacement local induit par cette force dans les tissus biologiques [Nightingale 2002, Tanter *et al.* 2008]. Jusqu'ici, la technique de correction d'aberration proposée a été démontrée avec une évaluation des déplacements réalisée par « speckle tracking ». Pour cela, des séquences pulse-écho ultrasonores fournissent des informations quantitatives et temps réel sur le mouvement des tissus. Le réseau utilisé est une barrette échographique capable de transmettre les excitations codées et d'estimer elle-même les déplacements résultants au point focal, apprenant ainsi à corriger les aberrations. C'est donc le même système qui à la fois estime l'énergie au foyer désiré et auto-corrige les aberrations du faisceau. Cependant, à part pour une preuve de concept, l'estimation de mouvements par ultrasons ne peut pas être utilisée précisément en présence d'aberrateurs très forts. En effet, dans ce cas, les distorsions de faisceau dégradent considérablement l'estimation du mouvement au point focal. En outre, dans des cas complexes comme la focalisation transcrânienne, il n'est plus possible d'utiliser les échos rétrodiffusés à cause de la forte atténuation des échos rétrodiffusés par les tissus du cerveau lors de leur passage à travers l'os. Dans ces cas, une autre modalité d'imagerie est requise pour fournir une estimation indirecte de l'intensité du faisceau au point cible.

L'imagerie par résonance magnétique est proposée ici pour quantifier l'intensité du faisceau ultrasonore. Des études récentes ont montré que les séquences sensibles aux déplacements étaient capables d'imager les mouvements induits par la force de radiation ultrasonore [Sarvazyan *et al.* 1998, Wu *et al.* 2000, Sinkus *et al.* 2008, McDannold et Maier 2008, Souchon *et al.* 2008, Chen *et al.* 2008, Huang *et al.* 2009]. En synchronisant des tirs ultrasonores courts à des temps précis de la séquence IRM, il est possible de détecter des déplacements de l'ordre du micron avec une résolution spatiale de l'ordre du millimètre. Cette approche est particulièrement intéressante pour l'HIFU, où les transducteurs sont utilisés en émission uniquement, et où beaucoup d'applications sont de toute façon déjà pratiquées sous guidage IRM. Dans ces traitements, l'IRM sert actuellement à définir et cibler la zone à nécroser, vérifier le bon positionnement du transducteur puis suivre l'élévation de température en cours de traitement.

Dans ce chapitre du manuscrit, nous démontrons que le guidage IRM peut aussi servir pour la correction adaptative de la focalisation du faisceau ultrasonore avant le traitement. Cette technique peut potentiellement améliorer la focalisation pour toutes les applications HIFU. Dans le cas de la thérapie du cerveau en clinique, elle pourrait prendre encore plus d'importance en devenant une méthode efficace, rapide, non invasive et non ionisante permettant une focalisation de qualité à travers le crâne juste avant le traitement.

Après avoir exposé les bases théoriques de la technique de correction adaptative par maximisation de l'énergie et démontré son optimalité, les résultats expérimentaux obtenus à 7 Teslas *in vitro* à travers des aberrateurs forts sont présentés. Les influences, d'une part de la vitesse d'encodage du mouvement par IRM, et d'autre part du nombre de transducteurs indépendants

disponibles pour la correction sont étudiées. Enfin, les perspectives d'application pour la thérapie du cerveau humain à plus bas champ magnétique sont discutées.

4.2. Théorie

L'IRM n'est pas assez sensible et n'a pas une résolution temporelle suffisante pour permettre la détection des très petits déplacements (de l'ordre du nm) correspondants aux fréquences ultrasonores (de l'ordre du MHz). Il peut en revanche détecter les mouvements plus importants (supérieurs au micron) tels que ceux induits par la pression de radiation acoustique générée dans un milieu dissipatif par des trains d'ondes ultrasonores plus longs (quelques centaines de μs) dont la durée correspond à des fréquences de modulations assez basses (quelques centaines de Hz). Cette force est due au transfert de quantité de mouvement de l'onde ultrasonore vers le milieu, causé par l'existence de phénomènes non linéaires, de réflexions ou de dissipation. Pour les applications médicales, le terme dissipatif de cette force domine et il est relativement facile d'induire des déplacements micrométriques dans les tissus avec des pressions acoustiques modérées (typiquement de l'ordre du MPa). Dans un milieu dissipatif, la force de radiation acoustique est une force volumique proportionnelle à l'intensité acoustique:

$$\vec{F} = \frac{2\alpha P^2}{\rho c^2} \vec{e} = \frac{2\alpha}{c} I \vec{e} \quad (4.1)$$

où P , c et α sont respectivement la pression, la vitesse et l'atténuation ultrasonores, ρ étant la masse volumique du milieu et \vec{e} le vecteur unitaire dans la direction de propagation des ultrasons. L'intensité acoustique s'exprime comme $I = P^2 / (2\rho c)$.

Cette force crée des ondes de compression et de cisaillement qui se propagent à des vitesses différentes dans le milieu selon ses propriétés élastiques. Le déplacement spatio-temporel généré par cette force est complexe et dépend de la taille et de la forme du champ de pression et des propriétés viscoélastiques du milieu [Bercoff *et al.* 2004b]. A l'application de cette force, le milieu est poussé vers l'avant puis atteint un déplacement maximum, situation dans laquelle la force de radiation est équilibrée par la tension de rappel des régions adjacentes. La valeur stationnaire du déplacement ainsi atteinte est linéairement liée à l'intensité acoustique au point considéré.

Si l'on travaille en ondes monochromatiques, il est plus clair de travailler avec les transformées de Fourier des signaux. En effet, dans le domaine de Fourier, la propagation des ondes entre le réseau ultrasonore et le plan focal peut être décrite très simplement par un formalisme matriciel décrit par Tanter *et al.* [Tanter *et al.* 2000]. Le signal émis par chaque transducteur du réseau X_i ($1 \leq i \leq N$) peut être exprimé comme un nombre complexe e_i rendant compte de l'amplitude et de la phase du signal d'émission. La pression totale reçue au point cible s'exprime alors comme un nombre complexe p contenant l'amplitude et la phase du champ local :

$$p = \sum_{i=1 \dots N} g_i e_i \quad (4.2)$$

où g_i sont les coefficients complexes qui lient l'émission de chaque élément X_i à la pression résultante au foyer en rendant compte des propriétés de propagation du milieu. Dans le domaine de

Fourier, ces coefficients sont une écriture de la fonction de Green entre les transducteurs placés en \mathbf{x}_i et le point focal \mathbf{r}_F , $g_i = Gr_{F, \mathbf{x}_i}(\omega)$.

En notation compacte, un vecteur émission $\mathbf{e} = [e_1 \dots e_N]^t$ et un vecteur propagation $\mathbf{g} = [g_1 \dots g_N]$ sont utilisés et l'équation (4.2) devient :

$$p = \mathbf{g} \cdot \mathbf{e} \quad (4.3)$$

Dans la technique proposée, la pression au foyer doit être maximisée en ajustant les phases et amplitudes des signaux d'émission pour qu'ils interfèrent constructivement au point cible. La seule information accessible pour cela est l'intensité (ou plutôt le déplacement) du point cible. La méthode la plus simple consiste à choisir un transducteur de référence et à faire l'optimisation de chaque autre transducteur avec le premier [Urban *et al.* 2007]. Pour cela, on recherche le meilleur décalage de phase à appliquer à un élément afin que l'émission de cet élément avec celui de référence donne une intensité maximale au point cible. Le vecteur émission est alors $\mathbf{e} = [1, 0 \dots 0, e^{j\varphi}, 0 \dots 0]$ et la meilleure phase φ doit être trouvée pour chaque élément du réseau.

Néanmoins, cette technique n'est pas applicable telle quelle, puisque, dans le cas d'un réseau de transducteurs, la force de radiation créée par seulement deux éléments est largement insuffisante pour induire un déplacement détectable. Pour résoudre ce problème, Herbert *et al.* proposent de conserver le même principe mais de réaliser les optimisations non plus entre deux éléments uniques mais entre deux sous réseaux (« éléments virtuels ») suffisamment grands pour induire une force de radiation mesurable. En pratique, tous les éléments peuvent être utilisés pour créer ces « éléments virtuels ». Le choix des sous réseaux successifs doit permettre de couvrir tous les degrés de liberté possibles sur la phase. Il s'agit finalement d'un changement de base et un jeu élégant de vecteurs d'émission indépendants est donné par la matrice d'Hadamard $\mathbf{H} = [\mathbf{h}_1, \mathbf{h}_2 \dots \mathbf{h}_n]$ constituée uniquement de -1 et de 1, et qui caractérise le passage de la base canonique à la base d'Hadamard. Chaque colonne de la matrice \mathbf{h}_i représente un vecteur d'émission (voir figure 4.4). La pression au point cible obtenue pour l'émission \mathbf{h}_i par le réseau est $P_i^H = \mathbf{g} \cdot \mathbf{h}_i$. Si l'on note le vecteur pression $\mathbf{p}^H = [p_1, \dots, p_n]$ décrivant le champ acoustique reçu au foyer pour toutes les N émissions successives \mathbf{h}_i , on peut écrire:

$$\mathbf{p}^H = \mathbf{g} \cdot \mathbf{H} \quad (4.4)$$

Le but de la correction d'aberration est d'estimer le vecteur \mathbf{g} qui décrit la propagation entre le réseau et le point focal. La connaissance de \mathbf{g} fournit une manière directe de corriger les aberrations.

Pour ce faire, de la même manière que précédemment, la phase de chaque émission \mathbf{h}_i doit être optimisée par rapport à celle d'une émission de référence \mathbf{h}_1 . Pour ce faire, les pressions résultant de l'interférence du signal \mathbf{h}_1 avec chaque signal \mathbf{h}_i sont mesurées et maximisées. Une méthode pratique pour cette maximisation est d'émettre successivement les quatre signaux particuliers suivants :

$$\begin{aligned}
 \mathbf{s}_i^a &= \frac{1}{2}(\mathbf{h}_1 + \mathbf{h}_i) \\
 \mathbf{s}_i^b &= \frac{1}{2}(\mathbf{h}_1 - \mathbf{h}_i) \\
 \mathbf{s}_i^c &= \frac{\sqrt{2}}{2}(\mathbf{h}_1 + j\mathbf{h}_i) \\
 \mathbf{s}_i^d &= \frac{\sqrt{2}}{2}(\mathbf{h}_1 - j\mathbf{h}_i)
 \end{aligned} \tag{4.5}$$

Ces émissions présentent plusieurs avantages: les déplacements induits peuvent être mesurés par IRM puisqu'au moins la moitié des éléments du réseau émettent simultanément ; l'amplitude relative requise pour chaque transducteur est soit 0 soit 1 donc seule la phase relative des voies doit être contrôlée par l'électronique (voir un exemple sur la figure 4.4). Cette dernière simplification pourrait s'avérer intéressante pour certaines applications comme la thérapie du cerveau pour lesquelles les systèmes électroniques haute puissance sont complexes. Il est difficile de contrôler séparément et avec précision la tension de chaque voie électronique. Cette base d'émission permet donc d'éviter la mise en place d'alimentation à tension variable indépendante sur chaque voie.

	\mathbf{s}_i^a	\mathbf{s}_i^b	\mathbf{s}_i^c	\mathbf{s}_i^d
$\mathbf{i}=1$	(1 1 1 1)	(0 0 0 0)	$e^{j\frac{\pi}{4}}(1 1 1 1)$	$e^{-j\frac{\pi}{4}}(1 1 1 1)$
$\mathbf{i}=2$	(1 0 1 0)	(0 1 0 1)	$(e^{j\frac{\pi}{4}} e^{-j\frac{\pi}{4}} e^{j\frac{\pi}{4}} e^{-j\frac{\pi}{4}})$	$(e^{-j\frac{\pi}{4}} e^{j\frac{\pi}{4}} e^{-j\frac{\pi}{4}} e^{j\frac{\pi}{4}})$
$\mathbf{i}=3$	(1 1 0 0)	(0 0 1 1)	$(e^{j\frac{\pi}{4}} e^{j\frac{\pi}{4}} e^{-j\frac{\pi}{4}} e^{-j\frac{\pi}{4}})$	$(e^{-j\frac{\pi}{4}} e^{-j\frac{\pi}{4}} e^{j\frac{\pi}{4}} e^{j\frac{\pi}{4}})$
$\mathbf{i}=4$	(1 0 0 1)	(0 1 1 0)	$(e^{j\frac{\pi}{4}} e^{-j\frac{\pi}{4}} e^{-j\frac{\pi}{4}} e^{j\frac{\pi}{4}})$	$(e^{-j\frac{\pi}{4}} e^{j\frac{\pi}{4}} e^{j\frac{\pi}{4}} e^{-j\frac{\pi}{4}})$

$$H = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 \\ 1 & -1 & -1 & 1 \end{bmatrix}$$

Figure 4.4. Exemple de la matrice d'Hadamard pour 4 transducteurs ainsi que les signaux \mathbf{s}_i utilisés pour la procédure d'optimisation avec un total de 16 émissions ultrasonores différentes. L'amplitude des signaux est toujours 0 ou 1.

La pression au point cible pour l'émission \mathbf{s}_i^a est $p_i^a = \mathbf{g} \cdot \mathbf{s}_i^a$ et l'intensité acoustique est $I_i^a = \frac{|\mathbf{g} \cdot \mathbf{s}_i^a|^2}{2\rho c}$. Les intensités générées pour les quatre excitations ci-dessus sont donc:

$$\begin{aligned}
 I_i^a &= \left[\frac{1}{4} |p_1^H|^2 + \frac{1}{4} |p_i^H|^2 + \frac{1}{2} \text{real}(\bar{p}_1^H p_i^H) \right] / (2\rho c) \\
 I_i^b &= \left[\frac{1}{4} |p_1^H|^2 + \frac{1}{4} |p_i^H|^2 - \frac{1}{2} \text{real}(\bar{p}_1^H p_i^H) \right] / (2\rho c) \\
 I_i^c &= \left[\frac{1}{2} |p_1^H|^2 + \frac{1}{2} |p_i^H|^2 - \text{imag}(\bar{p}_1^H p_i^H) \right] / (2\rho c) \\
 I_i^d &= \left[\frac{1}{2} |p_1^H|^2 + \frac{1}{2} |p_i^H|^2 + \text{imag}(\bar{p}_1^H p_i^H) \right] / (2\rho c)
 \end{aligned} \tag{4.6}$$

La pression au point focal est déduite de ce système d'équations :

$$\begin{aligned}
 \text{real}(\bar{p}_1^H p_i^H) &= 2\rho c(I_i^a - I_i^b) \\
 \text{imag}(\bar{p}_1^H p_i^H) &= \rho c(I_i^d - I_i^c)
 \end{aligned} \tag{4.7}$$

Puisque p_1^H est le signal de référence obtenu au foyer, posons qu'il a une phase nulle. Son amplitude est calculée en prenant $i=1$ dans l'équation (4.6) et vaut $\sqrt{2\rho c I_1^a}$. Les pressions p_i^H s'expriment alors comme:

$$\begin{aligned} \text{real}(p_i^H) &= 2\rho c(I_i^a - I_i^b) / p_1^H \\ \text{imag}(p_i^H) &= \rho c(I_i^d - I_i^c) / p_1^H \end{aligned} \quad (4.8)$$

A partir de ces valeurs p_i^H , l'équation (4.4) peut être inversée (avec $H^1=H^t$) et le vecteur de propagation (en amplitude et en phase) décrivant la fonction de Green entre le réseau et le point de focalisation est obtenu :

$$\mathbf{g} = \mathbf{p}^H \cdot \mathbf{H}^t \quad (4.9)$$

Une fois la fonction de Green estimée, il est simple de corriger les aberrations. Il a été démontré que la manière optimale de maximiser le ratio entre l'intensité acoustique reçue au foyer et l'intensité totale délivrée par le réseau est d'utiliser le retourné temporel de la fonction de Green. Cela consiste à émettre un signal ayant l'amplitude de la fonction de Green et la phase inversée c'est-à-dire le conjugué de la fonction de Green. La focalisation par retournement temporel réalise le filtre adapté spatial et temporel pour l'opérateur de propagation [Tanter *et al.* 2000].

Dans le domaine temporel, cette démonstration est immédiate comme indiqué ci-dessous. Pour un jeu de signaux transmis s , le rapport R entre l'intensité acoustique reçue au foyer et l'intensité émise totale est donné par

$$R = \frac{P^2}{|s|^2} = \frac{|\mathbf{g}s|^2}{|s|^2} \leq |\mathbf{g}|^2 \quad (4.10)$$

Du fait de la relation de Cauchy-Schwartz, le rapport R est maximal lorsque le signal transmis est proportionnel au conjugué de la fonction de Green :

$$\mathbf{s}_i = \overline{G}(\mathbf{r}_F, \mathbf{X}_i) = \overline{\mathbf{g}}_i \quad (4.11)$$

L'énergie émise est $|\mathbf{s}|^2$ et l'égalité dans l'inéquation est obtenue pour $\mathbf{s} = \overline{\mathbf{g}}$. Pour une énergie émise normée $|\mathbf{s}|^2 = 1$, la pression maximum que l'on peut obtenir au foyer est atteinte en utilisant le vecteur d'émission $\mathbf{s} = \mathbf{g}^* / |\mathbf{g}|$.

Le même type d'arguments peut être proposé pour démontrer la focalisation à la fois spatiale et temporelle et une démonstration complète peut être trouvée dans [Tanter *et al.* 2000]. Appliquer une amplitude $\|\mathbf{g}_i\|$ et une phase $-\varphi(\mathbf{g}_i)$ sur chaque élément i permet de maximiser le rapport R et donc l'efficacité du dépôt d'énergie acoustique au foyer. Cela correspond à la solution fournie par le retournement temporel. Il est néanmoins possible de réduire la correction d'aberration à la seule compensation de la phase (même amplitude sur tous les éléments mais phases inverses de la fonction de Green). Cette approche augmente le dépôt d'énergie au foyer mais peut résulter en des dépôts de chaleur non désirés le long du trajet, au passage de zones fortement absorbantes.

4.3. Descriptif expérimental

4.3.1. Emissions ultrasonores

La figure 4.5 présente un schéma du montage expérimental. Une barrette échographique linéaire (Vermon, France) à 128 éléments est utilisée à 6MHz dans l'IRM 7T. Son pitch est de 0.3mm. La barrette n'est théoriquement pas compatible IRM mais les artefacts générés sur les images sont très limités et localisés près du réseau. Une électronique dédiée 128 voies (Lecoeur Electronics, France) permet d'envoyer des signaux indépendants sur les 128 voies. Elle est entièrement programmée par ordinateur grâce à une interface sous Matlab. Le chargement vers la baie électronique des signaux à émettre est déclenché par l'ordinateur d'acquisition IRM via la connexion RS232. Les émissions ultrasonores sont directement déclenchées par le trigger externe de l'IRM pour une synchronisation très précise avec l'acquisition IRM. Un fantôme de gélatine à 4% est utilisé comme milieu d'investigation.

L'aberration de phase qui doit être corrigée est introduite entre le réseau et le gel. Selon l'expérience, elle peut être de deux natures : numérique ou physique. Dans le premier cas, la distorsion du front d'onde acoustique est obtenue par l'ajout de délais connus sur chacune des voies électroniques à l'émission. L'aberrateur physique utilisé consiste quant à lui en deux bandes de PolyDiMethylSiloxane (PDMS), d'épaisseurs et de largeurs variables, placées entre la barrette et le gel. Le PDMS a été choisi car il génère des aberrations de phase suffisamment fortes (la vitesse du son est de 1080m/s, significativement plus faible que dans le gel) sans grande rupture d'impédance ni forte atténuation. L'aberration d'amplitude reste donc modérée même pour une épaisseur de plusieurs millimètres.

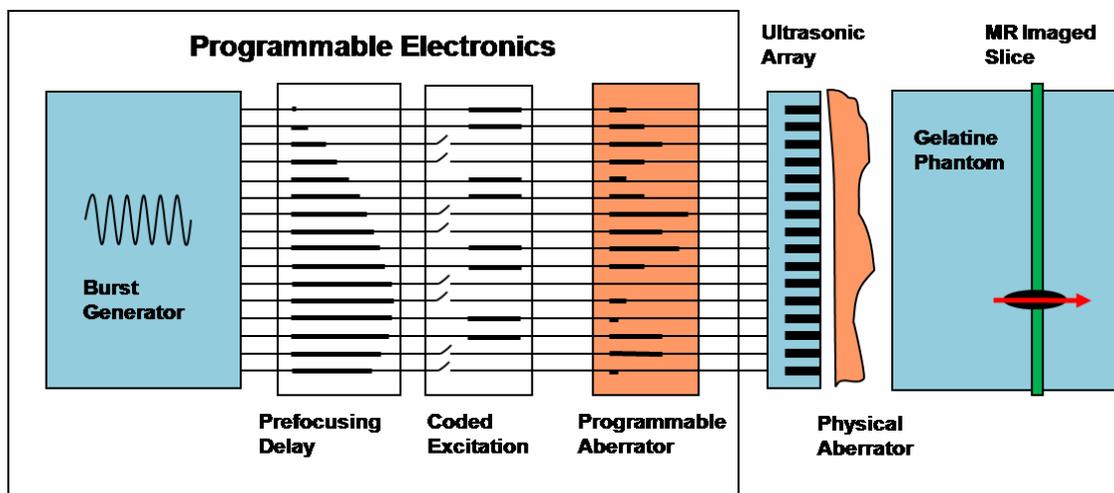


Figure 4.5. Schéma du montage expérimental. Un générateur haute puissance programmable envoie des signaux indépendants sur chacune des 64 voies. Trois délais distincts sont programmés depuis l'interface logicielle : 1/ une loi constante de pré-focalisation cylindrique vise à focaliser les signaux en phase au point cible ; 2/ puis un autre délai est nécessaire pour réaliser les émissions codées nécessaires à la procédure de correction ; 3/ enfin un aberrateur programmé consistant en l'ajout de délais connus peut être utilisé pour simuler une distorsion du front d'onde dans certaines expériences. Il peut être remplacé par un aberrateur réel placé entre la barrette échographique et la gélatine.

Des trains d'ondes ultrasonores de durée typique 400 μ s sont utilisés et génèrent des déplacements relativement modérés dans le gel (quelques μ m). Dès que les ultrasons sont coupés, le

milieu relaxe vers sa position initiale tandis qu'une onde de cisaillement se propage à partir du point déplacé pendant quelques millisecondes.

Sur les 128 voies disponibles, nous avons choisi de ne travailler qu'avec un demi-réseau. Plusieurs raisons motivent ce choix, faire des acquisitions dans des temps raisonnables étant la principale. De plus, compte tenu de la faible profondeur de focalisation adoptée entre 2.5 et 3 cm et du pitch de la barrette (0.3mm), les éléments latéraux émettent peu d'énergie lorsque toute la barrette est utilisée ce qui rend difficile l'évaluation de la phase correctrice par la méthode proposée pour ces éléments latéraux : l'argument du nombre complexe nul est en effet indéterminé.

Cependant, les 64 éléments non utilisés pour la correction adaptative ont servi lors de l'utilisation d'un aberrateur physique (inamovible en cours d'expérience donc). Ils ont permis d'évaluer la phase IRM maximale attendue au cours des émissions d'Hadamard. Cette valeur ne peut pas dépasser la valeur atteinte par la loi de focalisation idéale en absence d'aberrateur. Ce test permet donc d'ajuster la puissance électrique maximale avant la procédure de correction d'aberration. Cette précaution est prise afin d'éviter que phase ne dépasse trop 2π . En effet, tout repliement de phase excessif est assez difficile à dérouler ici compte tenu de la proximité spatiale des sauts de phase en raison de la finesse de la tache focale.

Pour faire simple, le point cible est choisi au milieu du demi-réseau aberré à une profondeur dans le gel variant entre 25 et 30mm selon les expériences. La tranche d'imagerie des déplacements est choisie parfaitement parallèle à la barrette, orthogonale à l'axe du faisceau. Une imagerie anatomique du gel et de la barrette permet de repérer la position du point cible sur les images pondérées en déplacement.

Les trois types de délais présentés sur la figure 4.5 permettent de décomposer le retard de phase total appliqué à chaque voie lors des émissions de la matrice d'Hadamard. Une loi de retard cylindrique a pour but de focaliser l'énergie au point cible qui peut être arbitrairement choisi dans le gel. Le second délai correspond aux $4n$ émissions codées nécessaires à la réalisation de la correction de phase. Cela consiste en l'extinction éventuelle de certaines voies et en l'application de retard de phase de $\pm \frac{\pi}{4}$ comme décrit par l'équation (4.5). Enfin, un aberrateur programmé peut être utilisé et ajouté comme un délai supplémentaire.

4.3.2. Imagerie de la force de radiation par IRM

Pour imager les déplacements, la séquence MR-ARFI présentée en 1.2 est utilisée. Cette séquence mixte US-IRM doit satisfaire deux exigences contradictoires:

- encoder vite pour bien résoudre les différents lobes (lobe principal et lobes secondaires) de focalisation qui tendent à se mélanger progressivement du fait de la propagation du déplacement sous la forme d'une onde de cisaillement;
- encoder suffisamment longtemps pour avoir des déplacements proprement quantifiables, condition sine quo non au bon fonctionnement de la technique proposée.

Ici, après des essais infructueux à différentes durée d'émission US et d'encodage IRM, un bon compromis a été trouvé avec des gradients sinusoïdaux à 600Hz et des tirs US de 400 μ s. Ce choix maximise la sensibilité au déplacement tout en minimisant la durée d'émission US. Les déplacements sont imagés dans une tranche transverse au faisceau US dont la position en profondeur est mesurée sur

une image sagittale T_2 pour qu'elle contienne le point cible pour lequel la correction d'aberration doit être obtenue. Les MSG sont placés sur l'axe de sélection de tranche puisque le déplacement majoritaire se fait dans le sens de la profondeur (voir figure 1.3). La matrice d'acquisition est de 32×256 voxels avec une résolution dans le plan de $300\mu\text{m}$ par $200\mu\text{m}$ et une épaisseur de tranche de 3mm . Le nombre d'encodage de phase est réduit au minimum pour gagner du temps sur l'acquisition. En théorie, une seule ligne est strictement nécessaire si elle contient la cible mais la séquence spin-écho sur l'IRM Bruker est bloquée à un minimum de 32 lignes. Lever cette limite n'était pas facile à mettre en œuvre. Pour éviter les artefacts de recouvrement dans la direction de codage de phase, des tranches de saturation sont utilisées de part et d'autre des 32 lignes acquises. La figure 4.6 montre deux exemples de cartes de phase IRM obtenues lors des tirs ultrasonores des émissions codées d'Hadamard numéros 36 et 99 en présence d'un aberrateur programmé. Ces résultats expérimentaux sont très proches des simulations obtenues pour les mêmes émissions et présentées figure 4.8. Les légères différences entre expérience et simulation sont dues à un aberrateur légèrement décalé vers la droite et une profondeur moyenne d'imagerie différente (30mm en simulation, 25mm en expérience). Une légère différence dans les vitesses de cisaillement (autour de 1.5m/s) peut aussi expliquer l'existence de différences entre simulation et expérience.

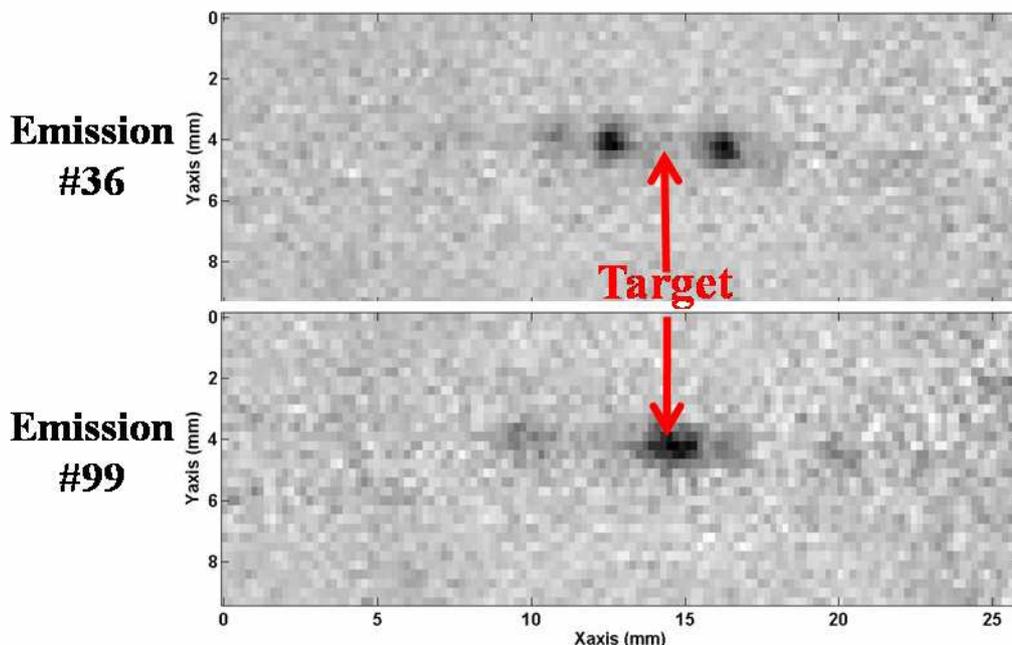


Figure 4.6. Exemple de cartes de phase IRM obtenues en présence d'un aberrateur devant la barrette pour deux des émissions de la procédure de correction d'aberration.

Deux tirs ultrasonores de $400\mu\text{s}$ sont émis exactement au milieu de chacune des deux périodes de MSG. Ainsi le déplacement croît pendant le 3^{ème} quart des MSG et décroît ensuite pour être négligeable lorsqu'il n'y a pas d'encodage du mouvement (et que les déplacements sont alors des parasites qui nuisent au bon fonctionnement de la séquence spin écho). Une telle configuration évite qu'il y ait du mouvement pendant les premiers lobes des MSG ce qui aurait pour effet de détruire au moins partiellement l'encodage de déplacement. Elle constitue donc la meilleure configuration en termes de sensibilité aux déplacements, et de rapport signal sur bruit IRM. Le rapport cyclique reste inférieur à 0.2% ce qui assure la sécurité du transducteur ainsi que l'absence de déposition de chaleur dans le gel. Après plusieurs heures d'acquisition, celui-ci ne présentait pas de trace de liquéfaction malgré la température de fusion faible de tels gels. La température ambiante à l'intérieur du tunnel IRM était maintenue à 14°C . Il est en effet très important pour le bon fonctionnement de la technique

que le gel ne change pas de propriétés viscoélastiques au cours du temps. Dans le cas contraire, un gel chauffé est plus mou et donc connaît des déplacements progressivement de plus en plus grands. Les intensités mesurées ne peuvent plus être comparées les unes aux autres au sein d'une acquisition complète de la matrice d'Hadamard.

L'hypothèse principale sur laquelle repose la technique de maximisation de l'énergie proposée dans ce chapitre est la linéarité du lien entre le signal mesuré au point cible et l'intensité acoustique (ou de façon équivalente la puissance électrique d'alimentation des transducteurs). Cela est vérifié par l'enregistrement de la carte de déplacement IRM pour différentes amplitudes d'émission ultrasonore. Cette vérification est faite préalablement à toute expérience de correction d'aberration. Le signal de phase IRM croît quadratiquement avec la tension d'alimentation U , comme démontré sur la figure 4.7 lors d'une expérience avec un aberrateur physique devant la barrette. L'intégration sur le temps de l'équation (1.4) donne une phase IRM linéairement liée à l'intensité acoustique : $\Delta\Phi \sim U^2 \sim I$. Toutes les acquisitions suivantes sont réalisées à la puissance maximum, c'est-à-dire dans le domaine linéaire de la courbe 4.7.

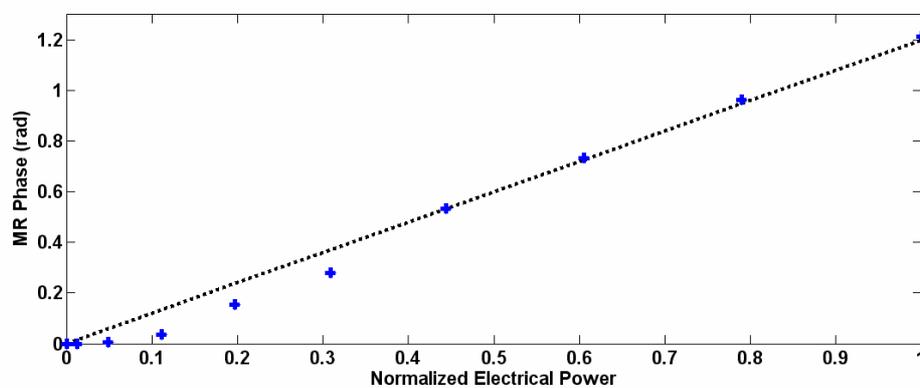


Figure 4.7. Courbe de calibration obtenue avec un aberrateur physique en PDMS devant la barrette échographique. La phase IRM est tracée en fonction de la puissance électrique normalisée avec les points expérimentaux en bleu et le meilleur fit linéaire en noir.

La séquence d'imagerie décrite précédemment est répétée 4×64 fois pour les 4 émissions (s^a , s^b , s^c et s^d) et les 64 vecteurs d'Hadamard. La tension électrique en émission est fixée à la valeur maximale acceptable et ne change pas en cours d'acquisition (80Vpp). Elle se situe dans la zone linéaire de la courbe 4.7. Pour les 256 émissions, l'acquisition dure 2h30 au total. Les images de phase IRM sont ensuite déroulées et une image de référence acquise sans ultrasons est soustraite à toutes les autres pour obtenir les images quantitatives pondérées en puissance acoustique. L'équation (4.10) est ensuite utilisée pour retrouver les délais et amplitudes optimales à appliquer à chaque voie pour une focalisation optimale. Il faut noter que l'information 2D ne sert pas. Seuls un point et éventuellement son voisinage direct sont nécessaires. Bien que responsable d'une perte de temps à l'acquisition, les avantages potentiels d'une imagerie 2D seront discutés en 4.6.

Dans une première expérience, une loi d'aberration connue avec des décalages de phase importants (amplitude supérieure à 4 radians) a été programmée sur les signaux émis. La correction de phase calculée est comparée aux valeurs programmées. Dans un second temps, un aberrateur physique est placé entre la barrette et le fantôme. Dans ce cas, la phase corrigée est comparée à la fonction de Green mesurée expérimentalement par une expérience de pulse écho (émission en onde plane et enregistrement des échos), après qu'une tige réflectrice ait été introduite aussi près que possible du point cible.

4.3.3. Simulations complète de l'expérience

Des simulations de la réponse élastique du gel ont aussi été réalisées pour déterminer l'influence sur le résultat de la vitesse de l'encodage IRM (*id est* la fréquence des MSG) ainsi que celle du nombre de voies utilisées pour l'acquisition. La réponse du milieu à la force de radiation ultrasonore est calculée à partir de la fonction de Green viscoélastique théorique calculée par Bercoff *et al.*

Le logiciel de simulation ultrasonore Field II [Jensen 92, Jensen 96] est utilisé pour simuler les champs de pression générés par la barrette en régime monochromatique (6 MHz) en fonction des signaux émis. A partir de ces champs, la force de radiation acoustique est calculée sur une grille de 4mm*4mm*4mm avec un pas spatial de 0.25 mm dans toutes les directions. Un code basé sur l'intégration 3D spatio-temporelle de la fonction de Green viscoélastique [Bercoff *et al.* 2004b] est utilisé pour simuler la réponse viscoélastique attendue $u(r,t)$ du gel soumis à un tir US de 400 μ s. Ce code calcule la réponse mécanique d'un milieu élastique et visqueux à une excitation de forme spatio-temporelle quelconque en tenant compte du cisaillement, de la compression et des termes de couplage et viscosité associés. La vitesse de cisaillement est prise égale à 1.5 m/s valeur mesurée par la technique Supersonic Shear Imaging [Bercoff 2004a]. La viscosité de cisaillement est négligée. La masse volumique est prise à 1kg/m³ et la vitesse des ultrasons 1540 m/s.

Enfin, la réponse spatio-temporelle complète $u(r,t)$ est utilisée pour simuler l'encodage de mouvement par IRM par la séquence proposée. La phase IRM est calculée par l'équation 1.4 avec des gradients sinusoïdaux à différentes fréquences et dégradée spatialement pour correspondre à la résolution expérimentale d'imagerie de 0.3mm*0.3mm*3mm. Cela permet d'étudier l'influence de la rapidité de l'encodage sur le résultat de la correction de phase, et de prouver qu'une fréquence de 600 Hz constitue un bon compromis entre l'encodage de mouvement et le rapport signal sur bruit.

4.4. Preuve de concept sur 64 voies à 7T

4.4.1. Etude de l'influence de la fréquence des MSG

Dans le but de démontrer la faisabilité de l'expérience et de déterminer l'influence de la fréquence des MSG sur les corrections de phase trouvée, le champ de pression est simulé pour chacune des 256 émissions avec une résolution de 0.25mm*0.25mm*0.25mm sur une région cubique de 4mm de côté. Les délais de pré-focalisation sont choisis pour concentrer l'énergie à 30mm de profondeur devant la barrette. Une aberration de phase est introduite numériquement avant le calcul des champs de pression. Les réponses viscoélastiques à un train d'onde ultrasonore de 400 μ s sont calculées et l'encodage IRM est simulé pour trois fréquences différentes de MSG. Les tirs US débutent toujours au milieu de chaque période de MSG (voir figure 1.3).

La figure 4.8 montre les cartes de phase IRM simulées pour deux différentes lois d'émission ultrasonores. Du fait des codages d'Hadamard et de la présence de l'aberrateur numérique devant la barrette, le faisceau ultrasonore n'est pas bien focalisé au foyer. La distribution spatiale du champ de pression (et de la force de radiation acoustique) est complexe et présente plusieurs lobes importants. La figure 4.8 montre par exemple, que pour certaines émissions comme l'émission #36, le pic de force de radiation n'est pas situé sur la cible en raison de la forme particulière de la fonction d'ouverture

pour cette émission. Pour estimer correctement l'intensité du faisceau au point de focalisation désiré, la carte de phase IRM doit être suffisamment semblable à la distribution de force de radiation qui l'a créé. Or, cette hypothèse n'est vérifiée que pendant un temps court après le début de l'excitation mécanique. Ensuite, la distribution spatiale de déplacement évolue rapidement en raison de la réponse viscoélastique du milieu. Ainsi, pour reprendre l'exemple de l'émission #36, un encodage trop lent fait apparaître un déplacement au point de focalisation désiré alors que la force de radiation y est nulle. La figure 4.8 compare trois MSG de fréquences différentes pour une même durée d'excitation (400 μ s). Des MSG courts (600Hz) sont requis pour reproduire fidèlement la distribution de force de radiation acoustique. A fréquence des MSG plus basse, l'évolution spatio-temporelle des déplacements due à la propagation du cisaillement introduit une mauvaise estimation de la force de radiation au point cible. Le signal mesuré par la séquence IRM sensible aux déplacements n'est alors plus directement proportionnel à l'intensité acoustique au point cible. Cet effet est d'autant plus gênant que le milieu est dur. Il ne doit pas être négligé pour espérer obtenir une évaluation correcte de l'aberrateur après inversion des données expérimentales.

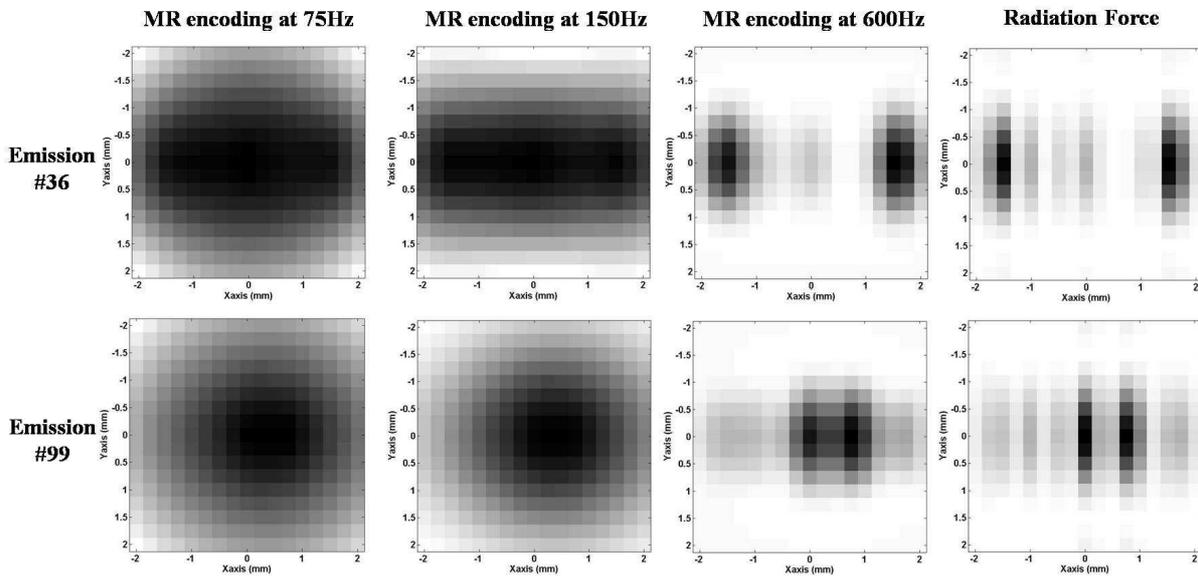


Figure 4.8. Cartes de phase IRM simulées dans le plan XY transverse au faisceau ultrasonore avec l'encodage de mouvement dans la direction hors plan. Trois fréquences des gradients MSG sinusoïdaux sont comparées : 75Hz (colonne de gauche), 150Hz (au centre-gauche) et 600Hz (au centre-droit) pour deux émissions ultrasonores (numéros 36 et 99) choisies arbitrairement parmi les 256 simulées. Pour comparaison, la distribution de la force de radiation normalisée est aussi donnée dans la colonne de droite.

L'inversion simple de l'équation (4.10) donne un profil de corrections de phase le long de la barrette, pour chaque fréquence de MSG. L'aberration arbitraire choisie est une combinaison linéaire de vecteurs d'Hadamard entre $-\pi$ et π . Son profil est tracé sur la figure 4.9, ainsi que les phases reconstruites à partir des données simulées pour des MSG à 75Hz, 150Hz et 600Hz. Du fait de la propagation d'ondes de cisaillement dans le gel, un encodage lent donne une mauvaise évaluation de la force de radiation au point cible [Callé *et al.* 2005] à cause de la pollution par la propagation à partir des lobes secondaires voisins (voir figure 4.8 pour deux émissions d'Hadamard différentes).

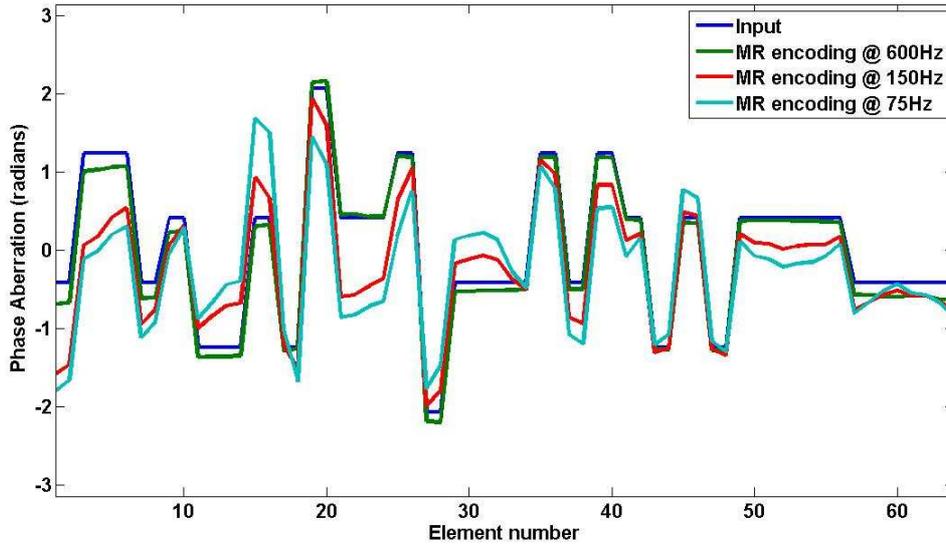


Figure 4.9. Aberrations de phase le long des 64 éléments de la barrette lors d’expériences entièrement simulées. Les valeurs retrouvées par la méthode de focalisation adaptative sur les données simulées avec des gradients d’encodage IRM à 600Hz (courbe verte), 150Hz (courbe rouge) et 75Hz (courbe bleue claire) sont comparées aux valeurs programmées en entrée tracées en bleu foncé.

Ces expériences entièrement simulées démontrent donc la faisabilité de la procédure de recouvrement de la phase aberrante par IRM et mettent l’accent sur l’importance du bon choix de la durée d’encodage : la plus courte...tant que les déplacements restent mesurables ! Ce travail préliminaire permet de choisir 600Hz comme fréquence de travail pour les expériences suivantes, ce qui correspond à un encodage pendant $833\mu\text{s}$. En théorie, avec un tir de $400\mu\text{s}$, un encodage plus rapide devrait encore améliorer les résultats en supposant un rapport signal à bruit infini (accessible uniquement en simulations). Cependant, dans les gels de gélatine à 4% avec une puissance acoustique limitée, 600Hz semble être la limite expérimentale pour avoir assez de sensibilité pour quantifier correctement les cartes de phase IRM pour toutes les émissions d’Hadamard. En général, le choix de la fréquence du MSG demeure donc un compromis entre la propagation du cisaillement et la sensibilité au déplacement.

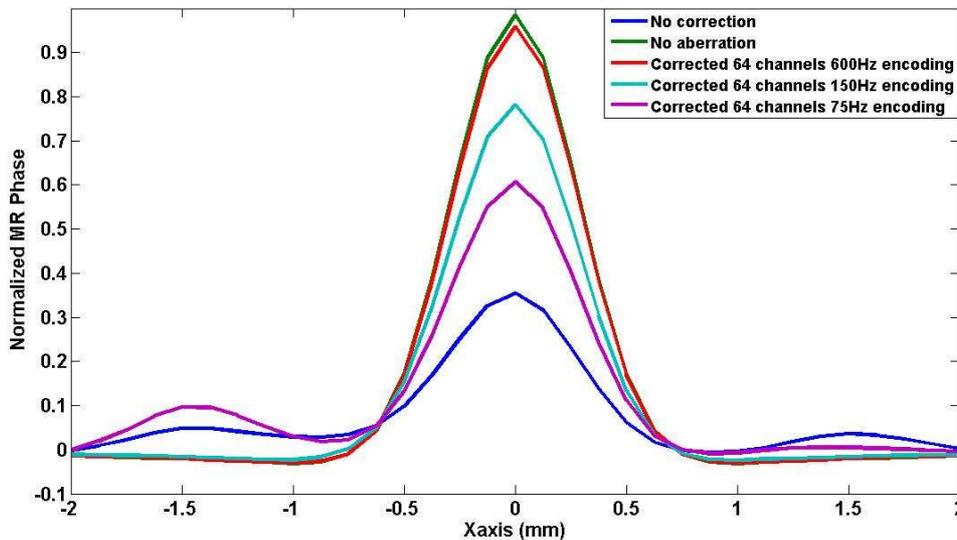


Figure 4.10. Profil de phase IRM simulé au point focal dans la direction X i.e. la direction de la barrette. Les phases IRM obtenues en utilisant les valeurs de phases corrigées obtenues par les expériences simulées avec MSG à 600Hz (courbe rouge), à 150Hz (courbe bleue claire) et à 75Hz (courbe violette) sont comparées à celles obtenues avec une correction idéale (courbe verte) et sans correction (courbe bleue).

Enfin, la repropagation numérique des faisceaux ultrasonores après correction a aussi été simulée et comparée à la focalisation parfaite. La figure 4.10 présente ces résultats. Comme on pouvait s'y attendre, la simulation à 600Hz est très proche du cas idéal tandis que l'énergie au foyer est considérablement dégradée par l'augmentation de la durée d'encodage. Les lobes latéraux sont même plus forts que dans le cas non corrigé pour une correction avec des MSG à 75Hz.

4.4.2. Résultats expérimentaux avec aberrateur programmé

Le même profil d'aberration que précédemment est utilisé pour simuler la présence d'un aberrateur entre la barrette et le gel. Il est ajouté comme délai additionnel à l'émission. Contrairement à un aberrateur physique, il est infiniment fin et non atténuant donc il ne génère aucune aberration d'amplitude. Après acquisition complète des 256 cartes de phase IRM dans la gélatine, le profil de phase reconstruite par la technique est comparé à l'aberration introduite pour les 64 éléments (voir figure 4.11A). Une erreur résiduelle faible est trouvée (écart type 0.30 radians). La technique complètement non invasive est donc validée expérimentalement.

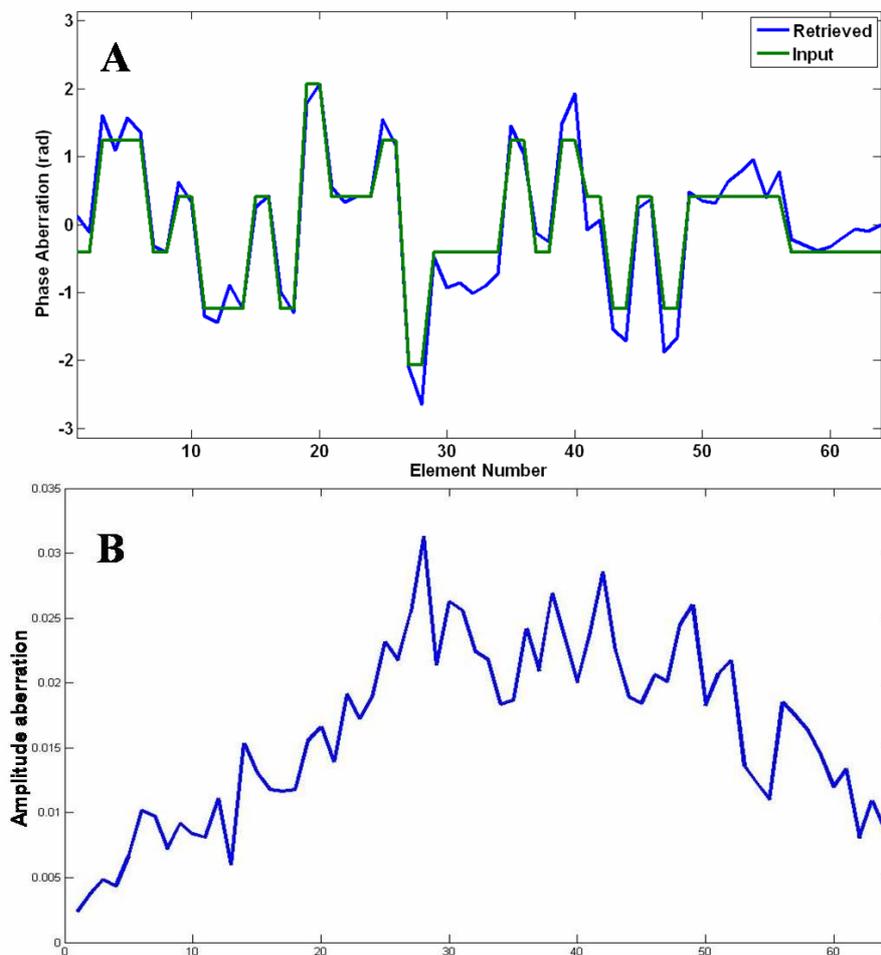


Figure 4.11. A) Aberrateur de phase programmé sur les 64 éléments de la barrette : valeurs entrées (courbe verte) et valeurs estimées par l'expérience de focalisation adaptative guidée par IRM pour une fréquence des MSG de 600Hz (courbe bleue). B) Aberration d'amplitude correspondante calculée par inversion des données expérimentales et montrant l'apodisation naturelle du réseau.

La correction d'amplitude est aussi calculée par la technique. Présentée figure 4.11B, elle montre l'apodisation requise des éléments de la barrette. Malheureusement, les 64 voies de l'électronique en émission ne sont pas exactement calibrées de la même manière (différences d'amplification des signaux selon les voies, différences de rendement des transducteurs) et on ne peut pas vraiment comparer les amplitudes des différentes voies les unes avec les autres. Cela pourrait être corrigé par une procédure de calibration préalable aux acquisitions. Cela illustre la difficulté à contrôler précisément l'amplitude des signaux haute puissance et l'intérêt d'une technique qui repose sur le seul contrôle de la phase des signaux émis.

La propagation du faisceau US après correction de la phase est ensuite comparée à la focalisation idéale ainsi qu'à la focalisation aberrée. La puissance acoustique au foyer augmente d'un facteur 10 après correction. La figure 4.12A montre le signal IRM le long d'une ligne parallèle à la barrette passant par le point cible pour la loi aberrée, la loi corrigée et la loi non aberrée. La focalisation après correction est comparable à la focalisation optimale obtenue en milieu homogène. Le point focal après correction reçoit même une énergie légèrement plus importante que lors de la focalisation idéale obtenue en milieu homogène. Ce paradoxe apparent est dû à la présence, imprévue, d'une faible aberration physique additionnelle due aux imperfections du réseau (non uniformité de la position des éléments du réseau de transducteurs, variation inter éléments de l'impédance électrique, impuretés...) qui ont aussi été corrigées par la procédure de focalisation adaptative.

Cette aberration additionnelle est différente sur les 64 voies n'ayant pas servies pour l'apprentissage de la correction de phase. Comme nous utilisons ici un aberrateur programmé, il est possible de refaire les tests précédents de repropagation du faisceau avec ces 64 éléments, en conservant la correction de phase apprise avec le premier demi-réseau. La figure 4.12B montre les résultats de la focalisation le long d'un axe pour les lois aberrée, non aberrée et corrigée. Cette fois, on retrouve une énergie très légèrement inférieure au cas idéal, comme on pouvait s'y attendre.

Dans tous les cas, la technique de focalisation adaptative permet de récupérer la forme et l'intensité de la puissance acoustique au point focal.

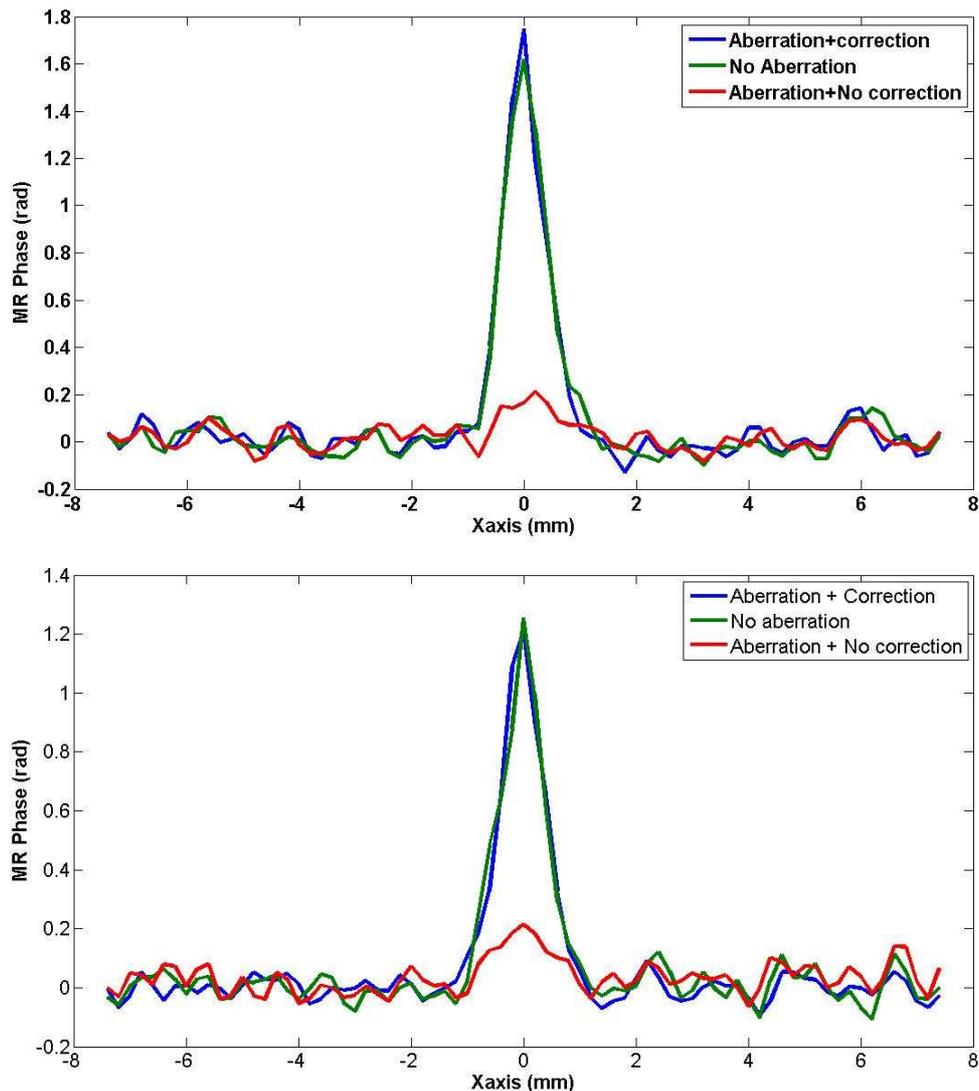


Figure 4.12 : A) Signal de phase IRM récupéré au foyer le long de l'axe de la barrette après émission du signal corrigé en phase (courbe bleue), du signal aberré non corrigé (courbe rouge) et du signal idéal sans aberration (courbe verte). L'ensemble de l'expérience est réalisée avec les 64 premiers éléments du réseau. B) Idem sauf qu'ici la loi de correction de phase est appliquée aux 64 éléments suivants en utilisant la même loi d'aberration numérique. La correction de phase trouvée permet de corriger totalement l'aberrateur, mais introduit une petite correction supplémentaire correspondant aux imperfections des 64 premières voies du réseau et donc inadaptée ici aux 64 nouveaux éléments.

4.4.3. Résultats expérimentaux avec aberrateur physique

La même démarche a été réalisée avec deux bandes de PDMS placées devant la barrette échographique (voir photographie figure 4.13). Le profil d'aberration retrouvé par la correction de phase est donné sur la figure 4.14. Les deux bandes de largeurs et épaisseurs différentes sont clairement visibles sur ce profil. Pour évaluer l'aberration de phase réellement induite par leur présence, le montage complet est retiré de l'IRM sans modifier la position de la barrette et du gel. Une fine tige métallique est introduite dans le gel au plus près possible du point cible pour jouer le rôle de réflecteur des ultrasons. Une expérience de pulse-écho estime la fonction de Green de la cible sur le réseau de 64 voies. Comme en témoigne la figure 4.14, une bonne concordance est trouvée entre la mesure de la loi de phase réelle (obtenue à partir de la fonction de Green) et la correction par la

technique de focalisation adaptative guidée par IRM. Les deux courbes sont très proches avec un écart type de la différence égal à 0.83 radians. Cependant, il n’y a pas vraiment de “Gold standard” permettant de savoir quelle mesure est la plus proche de l’aberration réelle. Il faudrait pouvoir comparer les taches focales après correction pour les deux lois correctives.



Figure 4.13. Photographie de la sonde échographique avec deux bandes aberrantes en PolyDiMethylSiloxane.

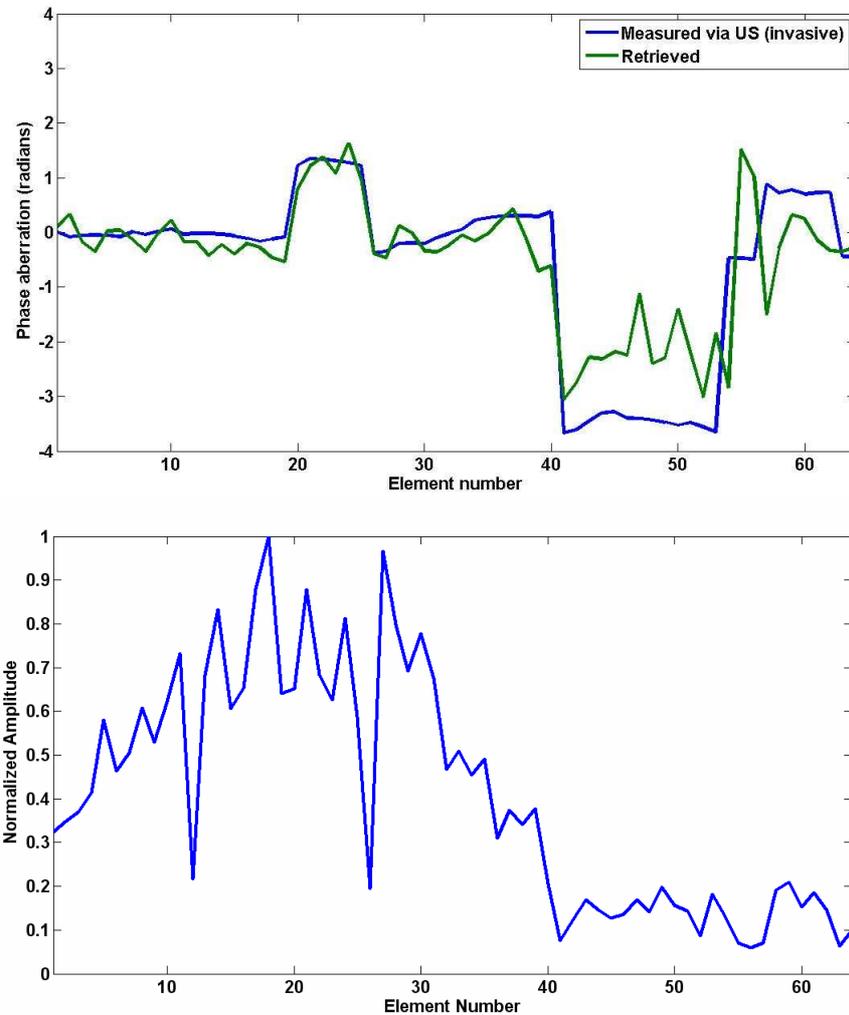


Figure 4.14 A) En bleu, correction de phase obtenue par la méthode proposée avec 2 bandes de PDMS aberrantes placées devant les éléments 23 et 48 de la barrette échographique. En vert, phase mesurée par une expérience de pulse écho ultrasonore sur un réflecteur placé au point cible pour le même gel et le même aberrateur. B) Aberration d’amplitude correspondante calculée par la technique. L’apodisation naturelle est visible ainsi que la faible énergie transmise dans la partie droite gravement aberrée.

Comme nous l'avons dit, la technique de correction adaptative est aussi capable de retrouver les amplitudes optimales à émettre sur tous les transducteurs pour éviter les structures absorbantes et maximiser l'énergie au foyer en minimisant l'énergie émise. La correction d'amplitude calculée ici (figure 4.14B) montre une énergie optimale à transmettre très faible sur la droite du réseau, là où l'aberration de phase est aussi la plus forte. Cela correspond à la bande épaisse de PDMS qui agit comme un aberrateur d'amplitude en réfléchissant et en absorbant une partie de l'énergie mécanique incidente. Cette faible amplitude explique l'erreur relativement élevée sur l'estimation de la correction de phase dans cette zone.

Malgré le fait que cette information nous soit accessible, nous nous sommes uniquement intéressés à la correction de phase. Pour toutes les propagations de faisceaux corrigés, aucune correction d'amplitude n'est prise en compte et la même puissance est envoyée sur toutes les voies. Seule la phase est corrigée, en ajoutant la phase corrective trouvée (figure 4.14A) au délai de pré-focalisation.

Pour vérifier la qualité de la correction, la phase IRM est tracée sur l'axe contenant le point cible et inclus dans le plan d'imagerie de la barrette. Les tâches de focalisation avant et après correction de phase sont comparées (figure 4.15A). Une augmentation d'un facteur 5 de la puissance est obtenue et les lobes latéraux disparaissent. La figure 4.15B montre les cartes de phase IRM 2D dans le plan focal pour la loi aberrée et la loi corrigée.

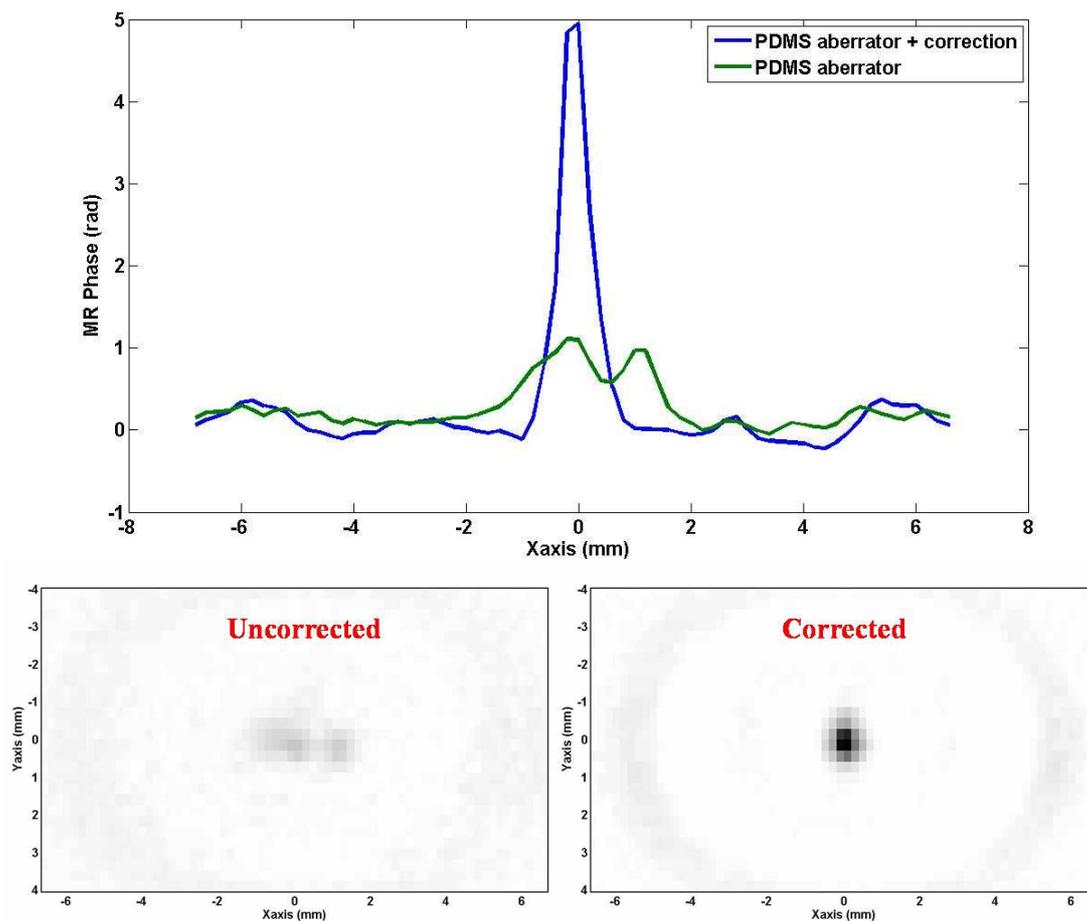


Figure 4.15 A) Phase IRM mesurée dans le plan focal selon l'axe du réseau (X) pour la loi non corrigée (courbe verte) et la loi corrigée (bleue) en présence d'un aberrateur PDMS devant la barrette échographique. B) Cartes expérimentales de phase IRM dans le plan focal (XY) avant correction (à gauche) et avec la loi corrigée par la procédure de focalisation adaptative (à droite).

4.4.4. Etude de l'influence du nombre de voies utilisées pour l'acquisition des données - analyse spectrale de l'aberrateur et optimisation de l'acquisition

Afin d'étudier l'influence du nombre de voies indépendantes utilisées pour l'acquisition des données nécessaires à la procédure de focalisation adaptative, l'expérience entièrement simulée avec l'aberrateur programmé présentée plus haut est de nouveau considérée.

A partir du jeu de données complet correspondant à 64 éléments (i.e. 256 cartes de phase IRM simulées), il est possible de tronquer le jeu pour ne conserver que les 4*32 cartes de phase IRM, correspondant à l'acquisition qui aurait été faite avec seulement 32 voies indépendantes. Cela correspond aux vecteurs d'Hadamard pour lesquels deux éléments voisins du réseau émettent toujours les mêmes signaux. De la même manière, il est possible de coupler les éléments par groupe de quatre éléments consécutifs et de conserver les émissions d'Hadamard correspondant à la procédure pour $N=16$. Ces dégradations (ou décimation) de l'acquisition ont forcément une influence sur le résultat final puisqu'elles réduisent la fréquence spatiale maximale du profil d'aberration que l'on peut corriger en élargissant chaque transducteur.

La figure 4.16A présente le profil de phase obtenue pour l'acquisition complète sur les 64 éléments et pour les dégradations à 32 et 16 éléments. L'ouverture totale du réseau reste identique dans tous les cas. Le résultat avec 32 éléments de largeur double est identique à celui obtenu avec toutes les 64 voies alors que le résultat sur 16 voies est hautement dégradé. L'aberration programmée est parfaitement retrouvée avec seulement la moitié des données. L'acquisition peut donc être raccourcie d'un facteur 2 dans un tel cas. Pour l'aberrateur choisi ici, le résultat optimal peut être atteint avec 32 voies de largeur double seulement, en raison de son spectre spatial particulier. En effet, les fluctuations de phase le long de la barrette ne contiennent pas de variations spatiales très rapides (d'un élément à un autre) correspondant à de hautes fréquences spatiales. Ces variations de phase sont suffisamment lentes pour assurer toujours une phase identique pour un élément et l'un de ses voisins.

La réduction de 64 à 32 éléments de largeurs doubles correspond à une réduction du rang de la procédure d'inversion. L'aberrateur particulier choisi pour l'expérience ne contient pas de hautes fréquences spatiales et le résultat n'est pas affecté dans le cas présent. En d'autres termes, la longueur de corrélation qui caractérise la distribution spatiale des aberrations est plus grande que le double de la largeur des transducteurs. Ce résultat souligne clairement l'intérêt d'une étude du contenu fréquentiel du milieu aberrant le long de l'ouverture.

Cette étude implique que la connaissance *a priori* du spectre spatial d'un aberrateur sur la base des vecteurs d'Hadamard détermine le nombre de voies nécessaires pour obtenir une correction optimale. Dans ce contexte, l'utilisation de la décomposition sur la base de Walsh du profil d'aberration est hautement informative pour optimiser l'acquisition des données. Les vecteurs de Walsh sont égaux aux vecteurs d'Hadamard mais sont ordonnés par nombre de changement de signes croissants c'est-à-dire des basses fréquences vers les signaux à fluctuation spatiale importante. La décomposition d'un aberrateur donné sur la base de vecteurs de Walsh renseigne donc sur le contenu fréquentiel du dit aberrateur et le nombre de degrés de liberté nécessaire pour la procédure d'inversion. Utiliser cette base va permettre d'estimer le nombre de degrés de liberté nécessaire pour modéliser l'aberration à corriger et ainsi limiter les émissions au strict minimum.

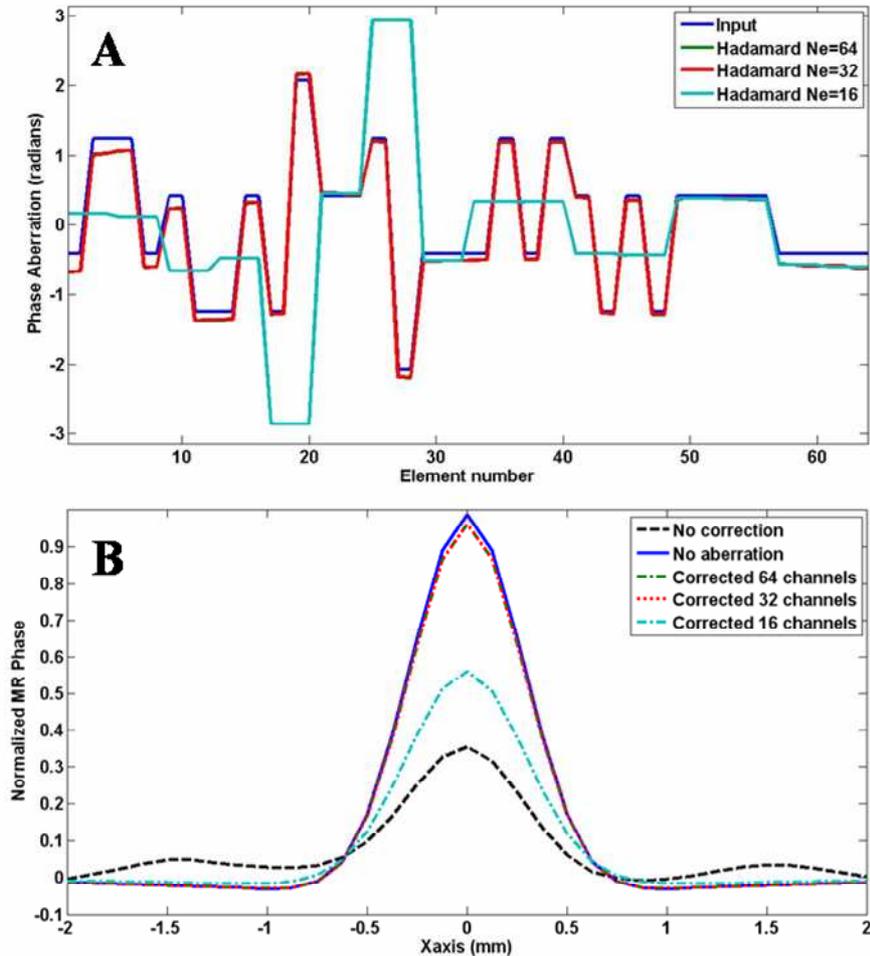


Figure 4.16 A) Profil de l'aberrateur de phase reconstruit à partir d'une expérience simulée avec 64, 32 ou 16 transducteurs indépendants ainsi que l'aberrateur programmé. B) Phase IRM simulée au point focal sans correction, sans aberration, et corrigés avec les lois de phase obtenus à partir du jeu de données complet (4×64 émissions), et des acquisitions tronquées à 32 et 16 éléments indépendants.

Le "spectre" de Walsh de l'aberrateur proposé est calculé pour les 64 voies ainsi que pour les simulations dégradées à 32 et 16 voies (voir figure 4.17). Ce spectre ne présente aucun pic supérieur au vecteur de Walsh numéro 32 mais il en a beaucoup entre 16 et 32. Cela indique le nombre minimum de voies indépendantes à utiliser pour l'apprentissage de l'aberrateur. L'effet de la dégradation sur les taches focales obtenues après correction est présenté sur la figure 4.16B. Les corrections à 64 et 32 voies sont identiques, très proches de la perfection tandis que la correction sur 16 voies est à peine meilleure que l'absence de correction.

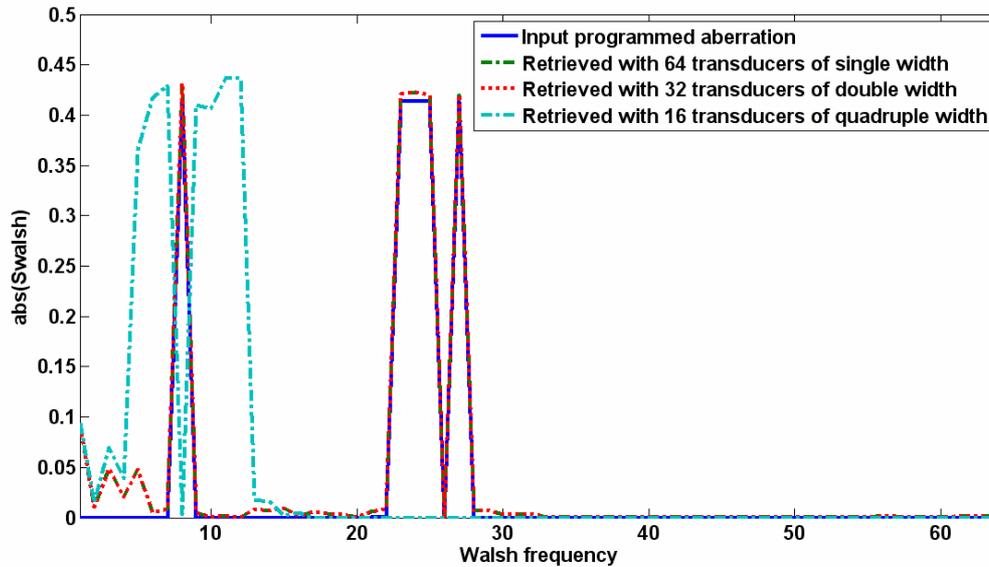


Figure 4.17. Norme du spectre de Walsh de l'aberrateur programmé ainsi que les spectres des profils d'aberration retrouvés à partir des expériences simulées à 64 éléments indépendants de largeur 0.3mm, 32 éléments indépendants de largeur 0.6mm et 16 éléments indépendants de largeur 1.2mm.

4.4.5. Dégradation de l'échantillonnage spatial avant ou après l'application de la technique de focalisation adaptative : Influence sur la focalisation finale

Il est intéressant de noter que le spectre retrouvé avec 16 voies ne correspond pas du tout à la troncature passe-bas du spectre complet. Il est plus riche, et n'est pas intuitivement déduit à partir du spectre entier, faisant même disparaître la seule fréquence de l'aberrateur inférieure à 16 présente dans le spectre complet. L'acquisition à 16 voies constitue un sous échantillonnage spatial de l'aberrateur. Il y a donc aliasing du spectre. Il peut être intéressant de comparer la tache focale obtenue en utilisant cette correction calculée sur 16 voies avec celle provenant d'une troncature au vecteur #16 du spectre complet. Dans le premier cas, cela revient à dégrader l'échantillonnage spatial du réseau émetteur avant d'apprendre à corriger les aberrations tandis que le second cas revient à apprendre la correction avec tout le réseau puis de réémettre la loi corrigée avec un réseau dégradé.

La figure 4.18 montre que l'énergie restaurée est alors plus forte pour la correction obtenue par la technique de focalisation adaptative que pour l'émission du contenu fréquentiel tronqué. Il semblerait que la méthode de correction, qui repose sur la physique du milieu, donne la meilleure correction de phase possible compte tenu de la quantité d'information limitée avec les transducteurs indépendants disponibles.

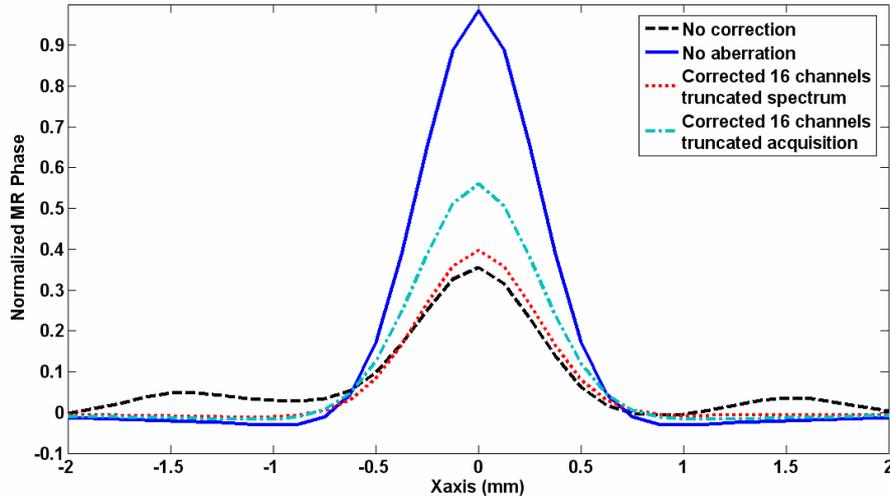


Figure 4.18. Comparaison de la refocalisation après correction par la loi de phase calculée à partir de l’acquisition tronquée à 16 voies et de la correction obtenue en considérant la troncature au vecteur numéro 16 du spectre de Walsh total de l’aberrateur programmé.

La même étude a été réalisée à partir des données acquises expérimentalement en utilisant presque le même aberrateur numérique. Les profils d’aberration obtenus sans dégradation et après dégradation à 32 et 16 éléments sont donnés sur la figure 4.19. On note cette fois une dégradation importante du résultat lors du passage à 32 éléments et une dégradation encore plus forte à 16 éléments.

La figure 4.20 donne le spectre de Walsh de cet aberrateur ainsi que ceux des profils reconstruits avec 64, 32 et 16 voies. Il est clair que l’acquisition à 32 voies ne peut pas accéder à certaines fréquences. Les spectres des acquisitions complète et tronquée (figure 4.20) montrent que la troncation de l’acquisition donne des spectres proches d’une troncature du spectre complet. Comme précédemment, il y a aussi du contenu fréquentiel à des fréquences non présentes dans l’aberrateur réel. Ce contenu additionnel augmente à mesure que l’on diminue le nombre d’éléments en les élargissant (élévation du niveau de base du spectre).

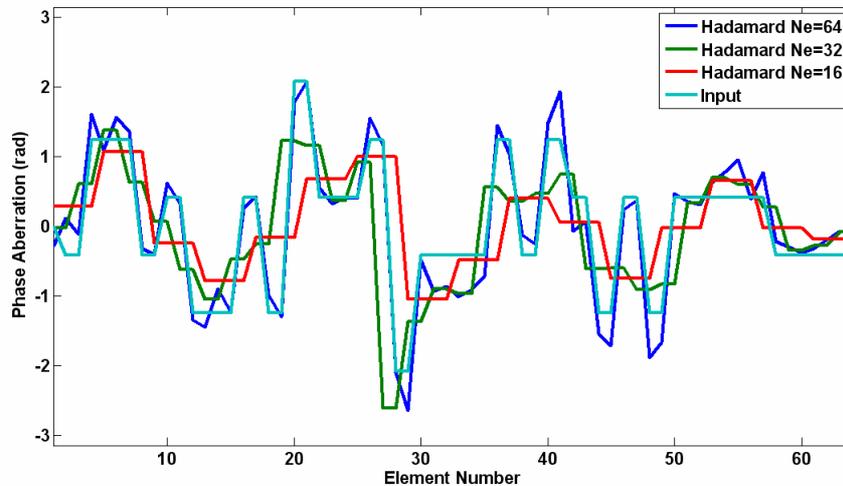


Figure 4.19. Profil de l’aberrateur de phase à partir des données expérimentales avec aberrateur programmé : profil programmé, profils retrouvés avec 64, 32 ou 16 éléments indépendants sur le réseau.

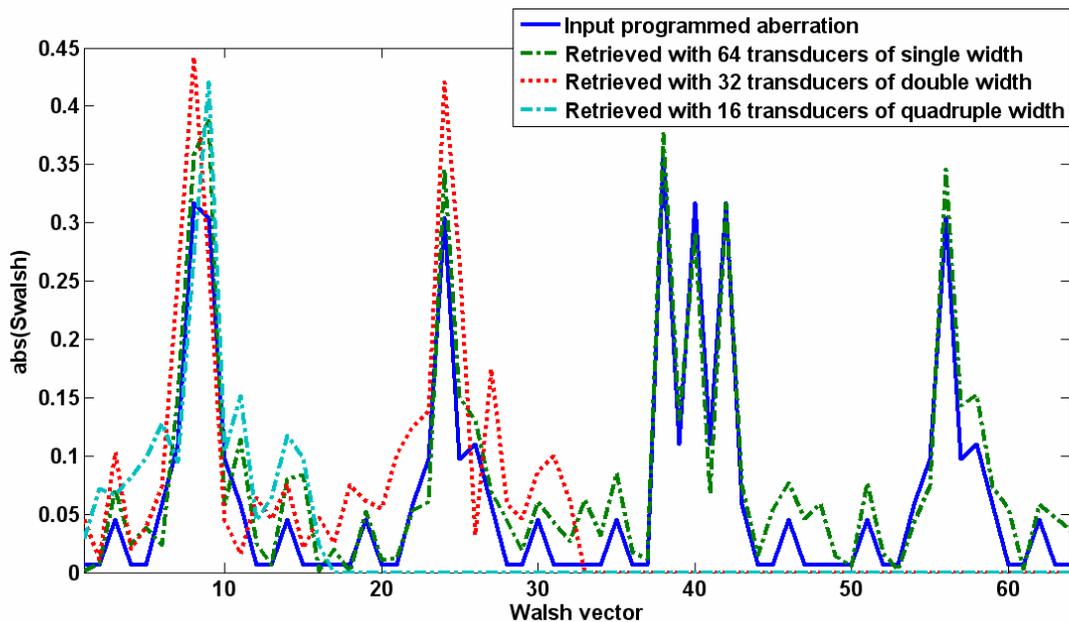


Figure 4.20. Spectre de Walsh de l'aberrateur programmé ainsi que les spectres des profils d'aberration retrouvés à partir des expériences réelles à 64, 32 et 16 éléments indépendants.

4.5. Perspectives de transfert sur le système clinique 1.5T avec 512 voies

4.5.1. Imagerie du push à 1.5T

Un réseau 512 voies adapté à la géométrie du crane humain et entièrement compatible IRM a été développé par l'entreprise SuperSonic Imagine en collaboration avec le laboratoire Ondes et Acoustique pour la thérapie ultrasonore transcrânienne des lésions cérébrales (voir figure 4.21). Ce système et son électronique sont actuellement installés au Centre Inter Etablissement de Résonance Magnétique (CIERM) à l'hôpital du Kremlin Bicêtre. Une fois l'installation et les tests finis, ce système devrait permettre de réaliser des nécroses thermiques sous contrôle IRM dans le cerveau humain.

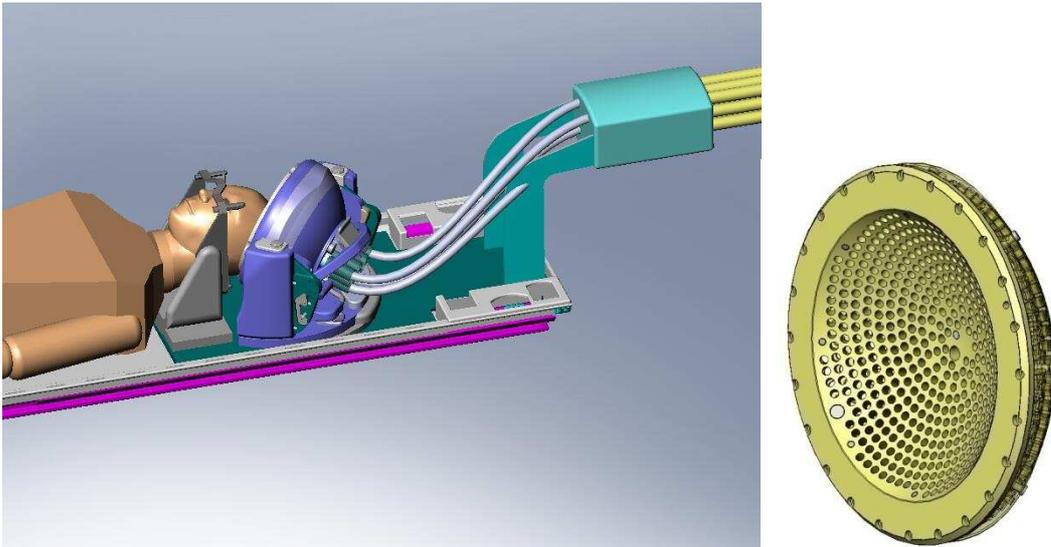


Figure 4.21. Prototype de sonde HIFU transcrânienne 512 voies compatible IRM développé par SuperSonic Imagine.

Dans la perspective d'appliquer la technique de correction d'aberrations à la focalisation transcrânienne chez l'homme, un gel avec une vitesse de cisaillement d'environ 1.5 m/s (soit 2.25kPa) a été employé pour toutes les expériences décrites précédemment. Cette valeur correspond à peu près aux valeurs connues pour le cerveau à basses fréquences [Nicolle *et al.* 2005].

Un gel identique a été introduit dans l'IRM 1.5T au foyer géométrique du réseau de transducteurs. L'objectif est de déterminer la capacité de ce nouveau système mixte US-IRM à imager les déplacements dus à la force de radiation. Avec l'aide de Benjamin Robert, la même séquence que celle utilisée à 7T est utilisée avec une fréquence de 100Hz pour les MSG et des tirs plus longs (quelques ms). La figure 4.22 présente une carte de phase IRM montrant nettement la tache focale au centre du gel, en l'absence de toute aberration. Pour obtenir ce résultat, une tension modérée est appliquée aux éléments piézoélectriques. Elle est 3 à 4 fois inférieure au maximum possible pour la sonde. A 1MHz, le crâne humain atténue l'amplitude ultrasonore d'un facteur 5 environ ce qui laisse espérer une détection derrière le crâne avant correction des aberrations. La technique semble donc applicable avec ce système dans le cadre d'une application transcrânienne clinique.

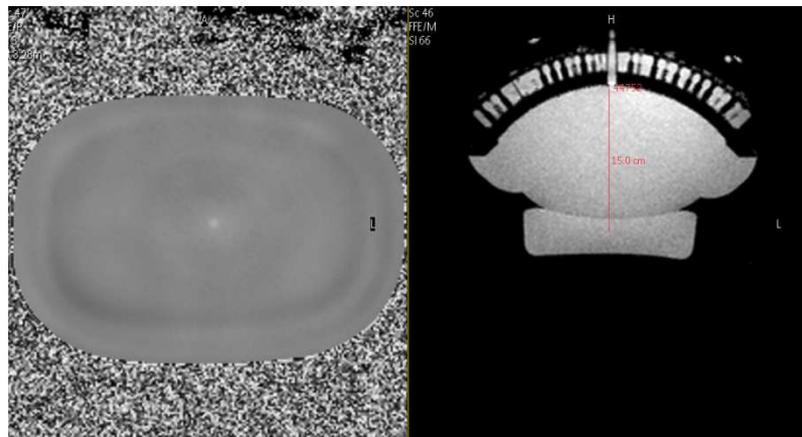


Figure 4.22. Imagerie de la force de radiation à 1.5T avec 512 transducteurs dans un gel de gélatine à 4% à travers le crâne.

4.5.2. Sensibilité aux déplacements

Pour le transfert de la technique dans des IRM cliniques (figure 4.21), le tableau 4.1 répertorie les valeurs des paramètres critiques pour l'expérience. Comme la fréquence ultrasonore est diminuée dans le système 1.5T, les taches focales sont plus larges et il est possible de tirer plus longtemps sans risquer de trop brouiller la carte de déplacements autour du point focal. Cela compense le fait que l'amplitude maximale des MSG est diminuée d'un facteur 7. Ainsi la sensibilité aux déplacements des deux systèmes reste du même ordre. Cependant, à cause d'une atténuation diminuée, la force de radiation est plus faible à 1MHz qu'à 6MHz. Si l'on considère que la gélatine à 4% et le tissu cérébral ont une élasticité semblable comme discuté plus haut, il est évident à partir de l'équation (4.1) que la baisse de l'atténuation doit être compensée par une augmentation de la puissance acoustique au foyer. Cela devrait être rendu possible par l'utilisation d'un réseau HIFU 512 voies. A cette condition, la technique devrait fonctionner sur le système corps entier 1.5 Teslas.

Champ magnétique	7T	1.5T
Sonde ultrasonore	Barrette échographique linéaire à 64 voies	Réseau HIFU sphérique à 512 voies
Milieu	Gélatine à 4%	Cerveau
Fréquence US	6MHz	1MHz
Pression maximale attendue au foyer	~3MPa	~6MPa
Amplitude maximale des gradients MSG	300mT/m	40mT/m
Fréquence d'encodage du mouvement	~600Hz	~100Hz
Sensibilité aux déplacements	~ μm	~ μm

Tableau 4.1. Comparaison des paramètres techniques principaux en vue de la transposition de la technique pour une utilisation clinique sur un IRM à 1.5T.

4.5.3. Durée d'acquisition

La durée d'acquisition n'a pas été optimisée dans cette étude. Elle restait d'environ 2h30 pour les 64 voies corrigées. Cela vient essentiellement de limitations de l'électronique qui prend beaucoup de temps à charger les émissions les unes après les autres. Cela double le temps d'acquisition. Une autre limitation vient des 32 lignes obligatoires imposées par Bruker sur la séquence spin écho. A plus bas champ, cette limite peut être contournée pour réaliser une imagerie unidimensionnelle. En outre, une approche EPI (Echo Planar Imaging) est envisageable et pourrait réduire les temps d'acquisition de façon importante. Un temps de répétition plus court peut aussi être envisagé selon la qualité du signal IRM. Enfin, seulement 3N émissions sont théoriquement nécessaires pour retrouver l'aberration de phase par notre technique, sans perte de précision. Globalement, une réduction de la durée d'acquisition d'un facteur 40 peut facilement être envisagée ce qui donnerait une durée raisonnable de 30 minutes pour l'acquisition complète sur 512 voies.

4.5.4. Spectres de Walsh 2D

La faisabilité technique de la méthode proposée pour la correction de phase à travers le crane semble donc acquise.

En outre, les performances atteintes à 7T sont suffisantes pour corriger de façon acceptable des aberrations fortes typiques du crane. Il est bien connu en théorie de la diffraction qu'une correction suffisante pour atteindre une focalisation optimale est atteinte lorsque l'erreur résiduelle sur la phase est inférieure à un huitième de période soit environ 0.8 radians [Goodman 2005]. L'erreur résiduelle reste ici inférieure à ce seuil tolérable dans la grande majorité des cas. On peut donc espérer corriger les aberrations de l'os crânien de façon très satisfaisante, du moins celles qui fluctuent avec des fréquences spatiales assez faibles pour être corrigées par les transducteurs de taille finie.

En effet, la fréquence maximale que l'on peut espérer corriger est donnée par l'inverse de la distance minimale séparant deux éléments indépendants de la coupole de transducteurs. Sur la sonde présentée figure 4.21, cette distance est de 8mm.

Pour évaluer le contenu fréquentiel de l'aberration de phase créée par un crane humain, il suffit de calculer la transformée de Walsh 2D de la carte d'aberrations à travers le crane. Pour un crane humain, cette carte d'aberration a été obtenue avec une résolution de 0.342mm (> diamètre des transducteurs) à partir d'une simulation sur la base des données scanner X. Ces données sont présentées sur la figure 4.23 (à droite). Les simulations ont été effectuées par Gianmarco Pinton, postdoctorant à l'Institut Langevin dans l'équipe « Physique des Ondes pour la Médecine ». La carte présentée est une projection gnomonique (qui préserve les distances) des phases simulées au niveau de la coupole sphérique de transducteurs. Elles sont comprises entre $-\pi$ et π .

4.5.5. Longueur de corrélation de l'aberrateur et pas inter-éléments

Le spectre de Walsh 2D de cette carte d'aberrations donne le contenu fréquentiel complet de ce crane. Sa norme est présentée dans la partie gauche de la figure 4.24 en mm^{-1} . On peut noter qu'il est riche en aberrations basses fréquences. A partir de ce spectre, il est possible de déterminer un seuil au-delà duquel on estime que les aberrations sont suffisamment faibles pour ne pas être corrigées. Par exemple, sur la figure 4.23, la norme du spectre des aberrations devient faible pour $k > 0.15 \text{ mm}^{-1}$ environ. Cela correspond à un diamètre de 6.6 mm pour la distance entre les transducteurs. Le diamètre des éléments utilisés sur la sonde 512 voies est de 6 mm et la distance minimale inter-éléments légèrement supérieure. Ces premiers résultats sont en accord avec des analyses précédentes par Aubry *et al.* lors de la conception du système. Ils suggèrent la possibilité de corriger la grande majorité des aberrations du crane à l'aide du système.

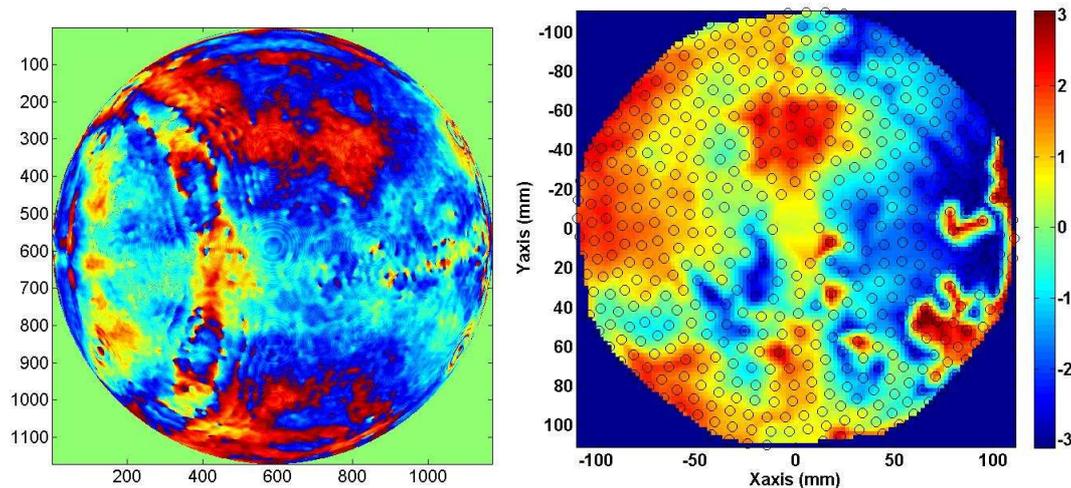


Figure 4.23. A gauche : valeurs simulées des aberrations du crane sur la base d’une acquisition scanner X 3D à haute résolution. A droite : sur un autre crane, interpolation des déphasages mesurés expérimentalement sur la coupole de transducteurs avec le système 512 voies.

Pour avoir une idée de la proportion du spectre spatial des déphasages que l’on peut corriger avec le nouveau système 512 voies, une expérience simple est réalisée : un hydrophone placé au foyer géométrique de la sonde émet un train d’ondes qui est enregistré sur chacun des éléments après la traversée d’un crane humain. Le crane utilisé ici est différent de celui utilisé plus haut en simulation mais les contenus fréquentiels des aberrations des deux cranes peuvent être comparés. Le déphasage de chacune des voies est calculé par rapport à une voie de référence. La distribution spatiale des aberrations de phase sur les transducteurs est projetée sur un plan par une projection gnomonique puis interpolée par un algorithme de plus proches voisins pour avoir des valeurs en tout point du plan. La carte obtenue est donnée sur la partie droite de la figure 4.23 avec les positions des transducteurs indiquées en surimpression par des cercles noirs. Il faut noter que sur cette représentation, les distances entre les centres des transducteurs sont préservées.

De la même manière que précédemment, le spectre de Walsh 2D de cette carte est calculé (voir partie droite de la figure 4.24). On retrouve le même type de distribution statistique des aberrations avec plus de basses fréquences. Ce spectre correspond aux aberrations mesurables par le réseau... Il est donc limité par la taille des transducteurs et l’on peut voir que l’essentiel de l’amplitude du spectre reste inférieur à $0.15\text{-}0.20\text{ mm}^{-1}$ ce qui correspond à la distance minimale inter-éléments. Il représente ce que l’on peut espérer corriger parmi le spectre complet présenté à gauche sur la figure 2.24.

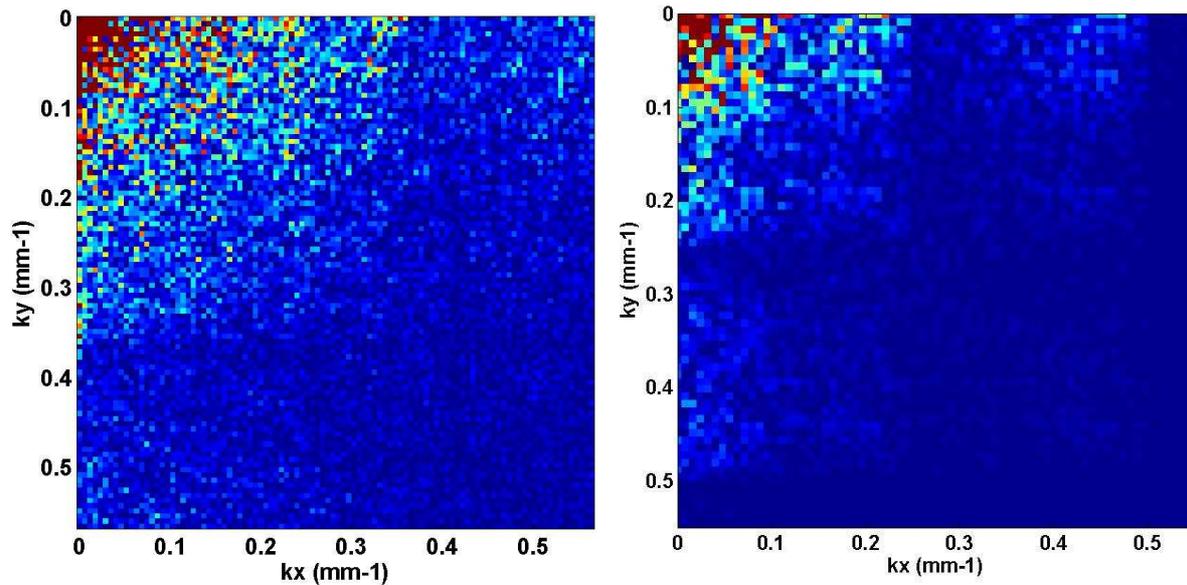


Figure 4.24. Norme des spectres de Walsh 2D pour les aberrations au niveau de la coupole de transducteurs, simulées à haute résolution à gauche et mesurée expérimentalement à droite. Le seuil sur la norme du spectre est identique pour les deux images.

4.6. Discussion et conclusion

Dans ce chapitre, une nouvelle technique de focalisation adaptative a été testée avec succès pour corriger des distorsions de phase du front d'onde acoustique. Seule la mesure de la puissance acoustique au point de focalisation voulu est nécessaire. Celle-ci est réalisée indirectement par imagerie du signal de phase IRM, grâce aux déplacements induits par la force de radiation. La technique est basée sur la maximisation de l'intensité acoustique au foyer et ne repose pas sur une optimisation itérative. Elle est testée avec succès *in silico* et *in vitro* avec des aberrateurs programmés ou physiques très forts (jusqu'à 2π radians). L'énergie restaurée au point focal est mesurée et la valeur maximale possible est atteinte après correction. Des études *in vitro* à travers le crane [Marquet *et al.* 2009] ont déjà montré que les corrections par renversement temporel donnent une augmentation d'un facteur 5 de la puissance au foyer, à énergie émise constante. Les mêmes performances sont atteintes ici. Le rapport cyclique ultrasonore nécessaire à la mise en pratique de la technique de correction adaptative reste très limité ce qui assure un dépôt thermique négligeable dans le milieu.

Le travail de simulation démontre l'influence de la rapidité de l'encodage de mouvement sur la correction de phase trouvée. En raison de la propagation des ondes de cisaillement, les trains d'ondes US ainsi que l'encodage IRM doivent être aussi brefs que possible pour maintenir une résolution spatiale suffisante de la distribution de la force de radiation dans la zone du point cible. La limitation expérimentale vient de la sensibilité aux déplacements de la séquence qui est liée au rapport signal à bruit de la séquence et aux gradients d'encodage. A 7 Teslas dans des gels relativement mous, avec les contraintes techniques US et IRM rencontrées, un compromis a été trouvé avec des tirs de $400\mu\text{s}$ et des gradients MSG à 600Hz.

L'imagerie IRM de la force de radiation ultrasonore a été obtenue dans des plans. Cette capacité d'imagerie 2D, bien que consommatrice de temps d'acquisition, pourrait être exploitée pour apprendre directement les lois de correction correspondants à plusieurs points de focalisation en

parallèle. Par exemple, il est théoriquement possible de focaliser en deux points distincts dans le même plan d'imagerie avec deux sous réseaux et de restaurer une focalisation en deux endroits à la fois, un par sous réseau. En poussant plus loin, si l'imagerie de déplacements en IRM s'avère suffisamment sensible, le réseau pourrait émettre une loi non pré-focalisée. A partir de toutes les émissions codées, la connaissance de l'intensité acoustique en chaque point du plan d'imagerie devrait permettre d'utiliser la méthode introduite ici pour trouver les lois de retard correctes pour focaliser en chaque point du plan. Un test préliminaire de cette idée été réalisé avec une barrette échographique 128 voies dans l'IRM 7T. En l'absence d'aberrateur, une émission en onde plane au maximum de puissance possible donne une force de radiation mesurable à 2.5 cm de la barrette comme en témoigne la figure 4.25.



Figure 4.25. Emission en onde plane par une barrette de 128 éléments sans aberration – 6MHz, 7Teslas. La phase IRM permet de voir l'énergie acoustique le long de la propagation.

Par ailleurs, l'analyse spectrale par décomposition des aberrateurs sur la base de Walsh donne une méthode d'optimisation de l'acquisition. Par exemple, elle permet de connaître le nombre de transducteurs nécessaires pour réaliser une correction d'une qualité donnée. Sans connaissance du spectre *a priori*, il est possible de commencer l'acquisition par les émissions codées ayant des fluctuations basses fréquences (premiers vecteurs de la base de Walsh) et d'exhiber un critère d'arrêt permettant de stopper les acquisitions lorsque les émissions codées génèrent des forces de radiation peu différentes des forces attendues en l'absence d'aberrateur pour le même réseau. Cette approche pourrait aider à optimiser le temps d'acquisition. Elle peut s'avérer utile aussi pour réaliser une optimisation en deux étapes : une correction grossière des fluctuations basse fréquence (plus importantes dans le spectre) est réalisée ; cette précorrection permet de restaurer une force de radiation mesurable pour les émissions codées à hautes fréquences qui peuvent être corrigées dans un second temps.

D'un point de vue fondamental, il pourrait être intéressant de comparer la robustesse expérimentale de la technique pour des émissions décomposées sur des bases différentes que celles de Walsh-Hadamard. Dans cette base, des aberrations dont les profils ressemblent à des créneaux sont une combinaison linéaire de peu de vecteurs. Il suffit donc d'une défaillance lors de l'une de ces quelques émissions critiques pour que le résultat soit dégradé. Pour ces mêmes aberrations, s'il est possible d'utiliser une autre base de vecteurs d'émission, peut être moins adaptées aux systèmes ultrasonores, il est probable qu'un plus grand nombre d'acquisitions soient importantes pour la reconstruction de l'aberrateur et donc que l'acquisition soit moins sensible à une erreur ponctuelle.

Enfin, la transposition de la technique pour des applications cliniques sur un système HIFU transcrânien semble envisageable sous guidage IRM 1.5T. Elle devrait être démontrée prochainement et constituera une grande aide. D'une part, elle permettrait à moyen terme d'éviter de recourir à l'imagerie rayons X pour le planning du traitement (et aux problématiques de recalage entre modalités IRM/CT afférentes). D'autre part, les durées d'acquisitions pour la correction d'aberrations devraient rester raisonnables (inférieures à 30 minutes) permettant ainsi d'envisager des applications cliniques nécessitant une intervention rapide, tel que le traitement des accidents vasculaires cérébraux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Astheimer JP, Pilkington WC, Waag RC. Reduction of variance in spectral estimates for correction of ultrasonic aberration. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2006 Jan;53(1):79-89.
2. Aubry JF, Tanter M, Gerber J, Thomas JL, Fink M. Optimal focusing by spatio-temporal inverse filter. II. Experiments. Application to focusing through absorbing and reverberating media. *J Acoust Soc Am*. 2001 Jul;110(1):48-58.
3. Aubry J-F, Tanter M, Thomas J-L, Pernot M, Fink M: Experimental demonstration of non invasive transskull adaptive focusing based on prior CT scans. *Journal of the Acoustical Society of America*; 113 (1): 84-94, 2003.
4. Aubry JF, Pernot M, Marquet F, Tanter M and Fink M. Transcostal high-intensity-focused ultrasound: *ex vivo* adaptive focusing feasibility study, 2008 *Phys. Med. Biol.* 53 2937-2951
5. Barnard JW, Fry WJ, Fry FJ, and Brennan JF. Small localized ultrasonic lesions in the white and gray matter of the cat brain. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 75(1) :15–35, Jan 1956.
6. Bercoff J, Tanter M, Muller M, Fink M. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004 Nov;51(11):1523-36. The role of viscosity in the impulse diffraction field of elastic waves induced by the acoustic radiation force.
7. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004 Apr;51(4):396-409.
8. Callé S. et al., Temporal analysis of tissue displacement induced by a transient ultrasound radiation force, *JASA* 118(5), november2005.
9. Chen J, Watkins R, Butts Pauly K, MR Acoustic Radiation Force Imaging: Comparision of encoding gradients, *proc ISMRM* 2008.
10. Deckers R, Rome C, Moonen CT. 2008 Feb; The role of ultrasound and magnetic resonance in local drug delivery. *J Magn Reson Imaging*. 27(2):400-9. Review.
11. Daffertshofer M, Hennerici M. 2003 May; Ultrasound in the treatment of ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2(5):283-90. Review.
12. Deckers R, Quesson B, Arsaut J, Eimer S, Couillaud F, Moonen CT. 2009 Jan 21; Image-guided, noninvasive, spatiotemporal control of gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*.
13. Fennessy FM, Tempany CM. 2006; A review of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids, *Top Magn Reson Imaging*, 17(3):173-179.
14. Fink M, Cassereau D, Derode A, Prada C, Roux P, Tanter M, Thomas JL, and Wu F, “Time-reversed acoustics,” *Reports On Progress In Physics*, vol. 63, no. 12, pp. 1933–1995, Dec. 2000.
15. Fink M, Montaldo G, and Tanter M, “Time-reversal acoustics in biomedical engineering,” *Annual Review Of Biomedical Engineering*, vol. 5, pp. 465–497, 2003.
16. Fry F J and Barger J E 1978 Acoustical properties of the human skull *J. Acoust. Soc. Am.* 63 1576–90
17. Fry W, Barnard J, Fry F, Krumins R, Brenan J: Ultrasonic lesions in the mammalian Central Nervous System. *Science*; vol. 122: 517-518, 1955
18. Fry WJ, Mosberg WH, Barnard JW, and Fry FJ. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg*, 11(5) :471–478, 1954.

19. Fry WJ and Fry FJ. Fundamental neurological research and human neurosurgery using intense ultrasound. *Ire Trans Med Electron*, 7(3) :166–181, 1960.
20. Gombos EC, Kacher DF, Furusawa H, Namba K. 2006; Breast focused ultrasound surgery with magnetic resonance guidance. *Top Magn Reson Imaging*, 17(3):181-188.
21. J.W. Goodman. 2005 Introduction to Fourier Optics.
22. Guilhon E *et al.* 2003; Spatial and temporal control of transgene expression *in vivo* using a heat-sensitive promoter and MRI-guided focused ultrasound. *J Gene Med*, 5(4) :333–342.
23. Hynynen K, McDannold N, Vykhodtseva N, Jolesz FA. 2001; Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits. *Radiology* 220:640–646.
24. Hynynen K, Sun J. 1999; Transskull ultrasound therapy: the feasibility of using image derived skull thickness information to correct the phase distortion. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Contr* 46:752-755.
25. Pre-clinical testing of a phased array ultrasound system for MRI-guided noninvasive surgery of the brain--a primate study. Hynynen K, McDannold N, Clement G, Jolesz FA, Zadicario E, Killiany R, Moore T, Rosen D. *Eur J Radiol*. 2006 Aug;59(2):149-56. Epub 2006 May 23.
26. E Herbert, M Pernot, G Montaldo, M Fink and M Tanter “Energy based adaptive focusing: application to non invasive aberration correction of ultrasonic wavefield”, *IEEE transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* (to be published)
27. Huang Y, Curiel L, Kukic A, Plewes DB, Chopra R, Hynynen K. MR acoustic radiation force imaging: *in vivo* comparison to ultrasound motion tracking. *Med Phys*. 2009 Jun;36(6):2016-20.
28. Illing RO, Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, Protheroe AS, Friend PJ, Gleeson FV, Cranston DW, Phillips RR, Middleton MR. 2005 Oct 17; The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population. *Br J Cancer*. 93(8):890-5.
29. Jensen JA: Field: A Program for Simulating Ultrasound Systems, Paper presented at the 10th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Imaging Published in *Medical & Biological Engineering & Computing*, pp. 351-353, Volume 34, Supplement 1, Part 1, 1996.
30. Jensen JA and Svendsen NB: Calculation of pressure fields from arbitrarily shaped, apodized, and excited ultrasound transducers, *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelec., Freq. Contr.*, 39, pp. 262-267, 1992.
31. Lynn J, Zwemer R, Chikc A, Miller A: A new method for generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *Journal of General Physiology*; 20: 179-193, 1942
32. MALLART R and FINK M, “Adaptive focusing in scattering media through sound-speed inhomogeneities - the vancittert-zernike approach and focusing criterion,” *Journal Of The Acoustical Society Of America*, vol. 96, no. 6, pp. 3721–3732, Dec. 1994.
33. Marquet F, Pernot M, Aubry JF, Montaldo G, Marsac L, Tanter M, Fink M: Non-invasive transcranial ultrasound therapy based on a 3D CT scan: protocol validation and *in vitro* results. *Phys Med Biol*; 54(9): 2597-613, 2009
34. Marquet, F; Pernot, M; Aubry, JF, Non-invasive transcranial brain therapy guided by CT scans: an *in vivo* monkey study , *et al.* 6th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, AUG 30-SEP 02,2006OxfordENGLAND Volume: 911 Pages: 554-560 2007
35. McDannold N, Maier SE, Magnetic resonance acoustic radiation force imaging, *Med. Phys* 35(8), aug 2008.
36. Mesiwala AH, Farrell L, Wenzel HJ, Silbergeld DL, Crum LA, Winn HR, Mourad PD. 2002 Mar; High-intensity focused ultrasound selectively disrupts the blood-brain barrier *in vivo*. *Ultrasound Med Biol*. 28(3):389-400.
37. Nicolle S, Lounis M, Willinger R, Paliarne JF. 2005; Shear linear behavior of brain tissue over a large frequency range, *Biorheology* 42, pp209–223.

38. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, and Trahey G, "Acoustic radiation force impulse imaging: In vivo demonstration of clinical feasibility," *Ultrasound In Medicine And Biology*, vol. 28, no. 10, pp. 227–235, Feb. 2002
39. O'DONNELL M and FLAX SW, "Phase aberration measurements in medical ultrasound - human studies," *Ultrasonic Imaging*, vol. 10, no. 2, pp. 1–11, Jan. 1988.
40. Pauly KB, Diederich CJ, Rieke V, Bouley D, Chen J, Nau WH, Ross AB, Kinsey AM, Sommer G. 2006 Jun; Magnetic resonance-guided high-intensity ultrasound ablation of the prostate. *Top Magn Reson Imaging*. 17(3):195-207. Review.
41. Pernot M, Aubry JF, Tanter M, Thomas JL, and Fink M, "High power transcranial beam steering for ultrasonic brain therapy," *Physics In Medicine And Biology*, vol. 48, no. 3, pp. 2577–2589, Aug. 2003.
42. Pernot M, Aubry J.-F, Tanter M, Boch A.-L, Kujas M, Seilhean D, Fink M: In vivo transcranial brain surgery with an ultrasonic time reversal mirror. *J Neurosurg*; 106: 1061–1066, 2007
43. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol*. 1998 Nov;24(9):1419-35.
44. Sinkus, R. Tanter, M. Bercoff, J. Siegmann, K. Pernot, M. Athanasiou, A. Fink, M. Potential of MRI and Ultrasound Radiation Force in Elastography: Applications to Diagnosis and Therapy. *Proceedings of the IEEE*, 2008
45. Souchon et al., Transient MR Elastography using Ultrasound radiation force: theory, safety, and initial experiments *in vitro*, *Magnetic Resonance in Medicine* 60:871–881 (2008).
46. Tanter M, Thomas JL, and Fink M, "Time reversal and the inverse filter," *Journal Of The Acoustical Society Of America*, vol. 108, no. 1, pp. 223–234, Jul. 2000.
47. Tanter M, Aubry JF, Gerber J, Thomas JL, and Fink M, "Optimal focusing by spatio-temporal inverse filter. i. basic principles," *Journal Of The Acoustical Society Of America*, vol. 110, no. 7, pp. 37–47, Jul. 2001.
48. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson JL, Montaldo G, Muller M, Tardivon A, Fink M. Quantitative Assessment of Breast Lesion Viscoelasticity: Initial Clinical Results Using Supersonic Shear Imaging Ultrasound in Medicine and Biology - September 2008 Vol. 34, Issue 9, Pages 1373-1386,
49. Tanter M, Thomas JL, Fink M: Focusing and steering through absorbing and aberrating layers: Application to ultrasonic propagation through the skull. *Journal of Acoust. Soc. of America*; 103 (5): 2403-2410, May 1998.
50. Tanter M, Pernot M, Aubry JF, Montaldo G., Marquet F., Fink M. 2007 Mar; Compensating for bone interfaces and respiratory motion in high-intensity focused ultrasound. *International Journal Of Hyperthermia*. 23(2),pp141-151.
51. ter Haar G. 2007 Jan-Apr; Therapeutic applications of ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol*. 93(1-3):111-29. Review.
52. Thomas JL, Fink M: Ultrasonic beam focusing through tissue inhomogeneities with a time reversal mirror: Application to transskull therapy. *IEEE Trans. UFFC*; Vol. 43 (6): 1122-1129, 1996.
53. Torr GR, "The acoustic radiation force," *Amer. J. Phys.*, vol. 52, pp. 402–408, 1984.
54. Urban MW, Bernal M, Greenleaf JF. Phase aberration correction using ultrasound radiation force and vibrometry optimization. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2007 Jun;54(6):1142-53.
55. Werner, B; Morel, A; Jeanmonod, D, *et al.* Functional Neurosurgery in the Human Thalamus by Transcranial Magnetic Resonance Guided Focused Ultrasound 8th International Symposium on Therapeutic Ultras, SEP 10-13, 2008 Minneapolis ULTRASOUND Volume: 1113 397-399, 2009
56. Wu T, Felmler JP, Greenleaf JF, Riederer SJ, Ehman RL. MR imaging of shear waves generated by focused ultrasound. *Magn Reson Med*. 2000 Jan;43(1):111-5.

Chapitre 5.

GUIDAGE PAR IRM DE LA THERAPIE DU CERVEAU PAR ULTRASONNS FOCALISES

5.1.	INTRODUCTION	183
5.1.1.	<i>Contexte médical de l'HIFU transcranien.....</i>	183
5.1.2.	<i>Quels sont les besoins et l'état de l'art pour le guidage ?.....</i>	185
5.2.	APPORTS COMPLEMENTAIRES DE L'IMAGERIE IRM AVANT, PENDANT ET APRES HIFU.....	188
5.2.1.	<i>Système combiné IRM-US</i>	188
5.2.2.	<i>Localisation du point focal et quantification de la pression acoustique avant HIFU</i>	190
5.2.3.	<i>Simulations et mesures de l'élévation de température pendant HIFU.....</i>	192
5.2.4.	<i>Mesure de l'élasticité des tissus avant et après HIFU</i>	194
5.2.5.	<i>Protocole complet d'imagerie.....</i>	195
5.3.	RESULTATS	195
5.3.1.	<i>Simulations de la réponse viscoélastique des tissus.....</i>	195
5.3.2.	<i>Démonstration de principe in vitro</i>	198
5.3.3.	<i>Démonstration de principe in vivo chez le rat sain</i>	200
5.4.	DONNEES EXPERIMENTALES CHEZ LE RAT AVEC TUMEURS IMPLANTEES.....	204
5.4.1.	<i>Méthodes de Greffe et types cellulaires.....</i>	204
5.4.2.	<i>Premiers résultats</i>	207
5.5.	AMELIORATIONS TECHNOLOGIQUES ENVISAGEES.....	209
5.5.1.	<i>Conception d'un nouveau cadre de stéréotaxie à 3 points</i>	209
5.5.2.	<i>Limitation de l'échauffement du crane et optimisation du design du transducteur.....</i>	210
5.6.	DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....	214
5.6.1.	<i>Imagerie de la force de radiation.....</i>	215
5.6.2.	<i>Imagerie de la température</i>	217
5.6.3.	<i>Imagerie d'élasticité.....</i>	217
5.6.4.	<i>Conclusion et perspectives</i>	218
BIBLIOGRAPHIE.....		221

Le travail présenté dans ce dernier chapitre s'intègre dans le cadre du projet multidisciplinaire « Thérapie Ultrasonore non invasive du Cerveau Contrôlée par Imagerie en Résonance Magnétique » (ANR TUCCIRM). Le but du projet est la réalisation et la validation d'un prototype de thérapie non invasive du cerveau par faisceaux ultrasonores focalisés de forte intensité, chez l'homme. Pour ce faire, le réseau de 512 transducteurs piézoélectriques présenté à la fin du chapitre précédent est intégré dans un IRM clinique 1.5T. Le passage sur l'homme demande le développement d'outils d'imagerie avancés permettant le guidage de la thérapie transcrânienne, ainsi que l'acquisition de bonnes connaissances sur les effets biologiques des ultrasons sur les tissus. Pour atteindre ces deux objectifs préliminaires, des tests sur cerveaux humains *post mortem* sont envisagés. Compliqués et coûteux, ceux-ci ne peuvent pas être nombreux. Parallèlement et de façon complémentaire, la création d'un banc d'essai complet sur le petit animal est donc envisagée. Il permet de mettre au point des techniques transposables en clinique, de réaliser des tests nombreux, bon marché et rapides, avec une mise en œuvre relativement aisée.

5.1. Introduction

5.1.1. Contexte médical de l'HIFU transcranien

A l'heure actuelle, les tumeurs intracrâniennes constituent une source importante de morbidité et de mortalité. On distingue :

- les tumeurs primitives (10 par 100 000 habitants et par an) dont les deux tiers sont bénignes et qui se répartissent en 40% de méningiomes, 30% de gliomes et 10% d'adénomes hypophysaires ;
- et les tumeurs secondaires ou métastases cérébrales (8 par 100 000 habitants et par an), complications présentées par 25% des cancers systémiques.

Les tumeurs cérébrales malignes demeurent donc un problème majeur en oncologie, par leur fréquence, leur gravité et les difficultés de traitement. Chez l'adulte, elles représentent de 1 à 2% de l'ensemble des cancers. Actuellement, leur traitement est basé principalement sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie et il dépend du grade histologique, de la taille, de la localisation, de la multiplicité et de l'état général du patient. La chirurgie occupe une place importante dans la prise en charge de la plupart des tumeurs cérébrales avec le but de réaliser une cyto-réduction par exérèse complète ou partielle de la masse tumorale. La radiothérapie est une méthode utilisée principalement dans le traitement des tumeurs malignes et de certaines tumeurs bénignes. Elle améliore le taux de survie qu'elle soit utilisée seule ou en complément d'une chirurgie, mais son usage est limité d'une part par la radiorésistance de la tumeur avec le temps et d'autre part par les effets des rayonnements ionisants sur le cerveau sain. La chimiothérapie, administrée par différentes voies, peut être utilisée seule, mais plus souvent en complément de la chirurgie et de la radiothérapie. Son efficacité est globalement altérée par le franchissement difficile de la barrière hémato-encéphalique.

Malgré des progrès récents importants pour ces modalités thérapeutiques, le pronostic des patients porteurs de tumeurs cérébrales malignes reste sombre. C'est pourquoi la recherche de modalités alternatives de lutte contre ces cancers représente un enjeu majeur de santé publique. Les avancées en biologie moléculaire, en biotechnologie et surtout une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs ont permis le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques anti-

tumorales comme : l'immunothérapie, la thérapie anti-angiogénique, l'utilisation des cellules souches,...qui sont encore en phase expérimentale. Ces dernières années, le développement des technologies a permis l'émergence de nouvelles sources d'énergie capable de cibler de façon minimalement invasive des lésions intracérébrales pour les détruire. Citons par exemple le développement de l'ablation par radiofréquence, par ondes ultrasonores, sous l'effet thermique d'un rayonnement laser [Carpentier *et al.* 2008], ou même de lumière blanche. Ces techniques sont appliquées directement ou avec des agents sensibilisants permettant de moduler la réponse biologique des tissus. Elles profitent directement de l'expérience acquise par la radiothérapie ainsi que de la bonne acceptabilité actuelle de cette dernière dans l'environnement thérapeutique.

Dans ce contexte, la thérapie transcranienne par HIFU présente de nombreux avantages sur les outils actuels ou en développement :

- C'est une méthode totalement non invasive, crâne intact ;
- Elle permet d'accéder à des zones inaccessibles à la chirurgie classique, en particulier les zones cérébrales profondes ou proches de zones fonctionnelles sensibles;
- Les ondes ultrasonores, par leur nature mécanique, ne présentent pas de danger pour les tissus sains traversés, hors de la zone focale;
- La zone focale a une taille millimétrique ce qui confère une grande précision spatiale à la technique;
- L'absence de rayonnements ionisants évite les effets secondaires dangereux et autorise l'utilisation pédiatrique ainsi que des répétitions du traitement en cas d'échec ou de succès partiel de l'intervention ; Cela permet aussi d'envisager une intervention chirurgicale après le traitement HIFU, interdite après la radiothérapie en raison d'une sclérose des tissus ;
- Idéale pour détruire des lésions bien circonscrites, elle peut être utilisée pour traiter des lésions de toutes tailles et des lésions multiples en déplaçant le point focal dont la position peut être choisie électroniquement;
- L'effet thérapeutique est immédiat contrairement à la radiothérapie où l'effet est attendu après plusieurs mois et généralement plusieurs séances.

Les applications des HIFU en neurochirurgie pourraient donc constituer une alternative à la radiothérapie stéréotaxique (radiochirurgie) par gamma-knife ou accélérateur linéaire, notamment en cas de récurrence tumorale. Différents types de tumeurs cérébrales sont susceptibles de bénéficier de cette approche.

En outre plusieurs autres applications pourraient s'avérer prometteuses pour les ultrasons focalisés dans le cerveau (par hyperthermie ou par d'autres effets) :

- Traitement de la douleur, alternatif aux radiofréquences ou à l'implantation d'électrodes (névralgies du trijumeau) en tirant dans certaines aires du thalamus ;
- Traitement des tremblements, mouvements anormaux, maladie de Parkinson en tirant dans les noyaux subthalamiques ;
- Traitement de certaines épilepsies lésionnelles (conséquences d'hématomes, d'accidents vasculaires cérébraux, de tumeurs,...) ou non lésionnelles en tirant dans l'hippocampe (siège des foyers épileptiques) ;
- Traitement des malformations artério-veineuses responsables des hémorragies méningées ;

- Traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques par sono-trombolyse des caillots ;
- Ouverture de la barrière hémato-encéphalique pour la délivrance ciblée de médicaments par des effets mécaniques.

5.1.2. Quels sont les besoins et l'état de l'art pour le guidage ?

Pour qu'elle atteigne un niveau de maturité suffisant à un passage en clinique, la technique de thérapie par ultrasons focalisés transcrâniens doit encore être améliorée sur trois points principaux :

- La correction des aberrations dues au franchissement du crâne. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 4, cet objectif est en train de se réaliser de façon satisfaisante grâce à différentes techniques de plus en plus performantes et rapides.
- Le contrôle par IRM de la procédure à toutes ses étapes. C'est l'objet du travail présenté dans ce chapitre ;
- La connaissance approfondie des effets biologiques des HIFU sur les tumeurs et les tissus sains. Nous discuterons de ce point dans les perspectives du présent travail.

En ce qui concerne le contrôle de la procédure par IRM, il faut rappeler les besoins de la technique en termes de guidage au cours de l'intervention sur un patient. Ils sont triples :

- Vérifier de façon non dangereuse la position du foyer des ultrasons avant de commencer à chauffer les tissus ; on peut aussi éventuellement être intéressé par une quantification de la pression acoustique au point focal ;
- Mesurer les variations de température des tissus pendant les tirs HIFU pour vérifier que tout se passe comme prévu et savoir à quel moment s'arrêter ; cela peut aussi servir à évaluer le volume que l'on s'attend à avoir traité ;
- Contrôler la présence et la taille de la nécrose par une modalité d'imagerie suffisamment sensible.

Les travaux précédents sur le guidage IRM des HIFU dans le cerveau se sont principalement concentrés sur le second point, et dans une moindre mesure sur le troisième [Hynynen *et al.* 1997, Vykhodtseva *et al.* 2000, Chen *et al.* 2001, McDannold *et al.* 2003]. Le développement d'un système de thérapie ultrasonore transcrânienne guidé par IRM pour le petit animal va nous permettre d'étudier ces trois points dans le cadre de ce chapitre.

5.1.2.1. Vérification de la focalisation avant HIFU

Bien que les techniques de correction de phase semblent efficaces pour restaurer une bonne focalisation [Pernot *et al.* 2003, Hynynen *et al.* 2006, Tanter *et al.* 2007, Cohen *et al.* 2007, Pernot *et al.* 2007], il est important de pouvoir vérifier la qualité de la correction avant toute émission ultrasonore haute puissance pouvant potentiellement endommager des tissus sains. En effet, des erreurs de modélisation du crâne ou de positionnement des transducteurs, des imperfections dans le code de propagation, ou plus simplement une erreur d'origine humaine lors d'une étape du protocole de thérapie pourraient introduire des variations de la position du point focal ou diminuer l'énergie déposée dans la zone cible. Par conséquent, il serait utile d'avoir une méthode permettant de vérifier la

position et la forme du point focal juste avant le traitement, si possible avec le système ultrasonore dans sa position finale pour l'HIFU.

Selon la durée de l'émission, un faisceau US de forte intensité peut avoir différents effets sur les tissus biologiques. Pour des temps de l'ordre de la seconde, l'effet dominant est le dépôt de chaleur. Cependant, lors d'une utilisation en mode pulsé, le faisceau acoustique induit une force de radiation sans dépôt de chaleur significatif. Les tissus sont poussés vers l'avant et ils retrouvent leur position d'équilibre lorsque les ultrasons focalisés sont coupés. Cette force de radiation acoustique est d'autant plus forte que l'intensité acoustique est grande. Par conséquent, les déplacements des tissus sont importants au point focal et atteignent typiquement quelques dizaines de microns.

Différentes techniques ultrasonores ont été proposées pour mesurer ce déplacement de façon non invasive : la vibroacoustographie [Fatemi et Greenleaf 1998], l'« Acoustic Radiation Force Imaging technique (ARFI) » [Nightingale *et al.* 2002], le « Supersonic Shear Imaging » [Bercoff *et al.* 2004a, Tanter *et al.* 2008]. En raison des fortes aberrations et de l'atténuation vécues par les ondes ultrasonores au passage du crâne, ces techniques ne sont pas applicables au cerveau. Récemment, les séquences IRM sensibles au mouvement ont été proposées pour imager les déplacements induits par cette force de radiation acoustique dans des gels et des tissus *ex vivo* [Sarvazyan *et al.* 1998, Sinkus *et al.* 2008, McDannold et Maier 2008, Souchon *et al.* 2008]. Un des grands avantages de cette technique est son aptitude à cartographier la tache focale *in situ* à partir d'une énergie totale suffisamment faible pour ne pas induire de changements irréversibles des tissus. Dans ce chapitre, l'application de cette technique est démontrée *in vivo* dans le cerveau de rats non crâniotectomisés. La position, la forme et l'intensité de la tache focale générée par un monoélément ultrasonore compatible IRM sont imagés *in vivo*. Une approche concurrente pour la vérification de la position du point focal par IRM avant l'insonification HIFU est la technique du « siting shot ». Elle consiste à émettre pendant suffisamment longtemps pour générer une élévation de température détectable au point focal sans endommager le tissu. Le point chaud ainsi créé est détecté par des séquences de thermométrie IRM. La technique de localisation du faisceau de thérapie par imagerie de force de radiation sera ici comparée à l'approche par thermométrie IRM.

5.1.2.2. *Mesure de la température pendant HIFU*

Pendant le traitement HIFU, la quantification en temps réel de l'élévation de température aide les médecins à prévoir la zone traitée, à décider du bon moment pour arrêter les ultrasons, de vérifier qu'aucune zone saine n'est en train de chauffer. Différentes techniques ultrasonores ont été testées pour suivre le traitement pendant ou juste après l'émission HIFU. L'imagerie B mode conventionnelle a été proposée pour suivre l'hyper-échogénéicité du nuage de bulles induit par la cavitation ultrasonore [Ribault *et al.* 1998, Vaezy *et al.* 2001]. Cependant, cet écho très fort disparaît vite et des études montrent le manque de reproductivité de la technique [Melodelima *et al.* 2007]. Une autre technique est basée sur les modifications des signaux RF rétrodiffusés dues à la dilatation thermique et aux changements locaux de vitesse du son [Seip et Ebbini 1995, Le Floc *et al.* 1999, Simon *et al.* 1998, Pernot *et al.* 2004, Souchon *et al.* 2005, Miller *et al.* 2005, Abolhassani *et al.* 2007]. L'estimation de température reste difficile derrière les régions chauffées [Arthur *et al.* 2003] et la technique est sensible aux déplacements [Arthur *et al.* 2008] ce qui limite son application *in vivo*.

Bien que ces techniques tout ultrasons présentent un potentiel important dans certaines situations comme le traitement du foie ou de la prostate, elles ne constituent pas encore des outils fiables pour le contrôle des HIFU. Elles sont de plus inenvisageables à travers le crâne. L'imagerie par résonance magnétique a des capacités uniques pour la planification de l'intervention et la

quantification de la chaleur déposée dans tout un volume [Jolesz et Hynynen 2002, Jolesz et Hynynen 2007]. Les séquences de thermométrie dédiées utilisent la dépendance de la fréquence de résonance du moment magnétique de spin du proton (ou PRFS pour Proton Resonance Frequency Shift en anglais). Elles ont été testées *in vivo* avec succès dans des protocoles HIFU guidés par IRM [de Senneville *et al.* 2005, McDannold *et al.* 2006]. Ces séquences donnent accès à des cartes de température dans une ou plusieurs tranches avec une résolution de l'ordre du millimètre et une cadence d'images de quelques secondes. Sur la base des variations de température prévues ou mesurées, la dose thermique peut être calculée en tant qu'indice permettant la prédiction de la nécrose tissulaire pour une certaine élévation de température pendant une certaine durée [McDannold *et al.* 2004, Cohen *et al.* 2007]. Bien sûr, la dose thermique est un indicateur de la présence d'une nécrose qui devient beaucoup plus fiable lorsque son calcul est basé sur des mesures réelles de températures plutôt que sur une simulation de l'élévation de température attendue.

5.1.2.3. *Contrôle de la nécrose après HIFU*

Peu de moyens d'imagerie existent pour confirmer la nécrose du tissu après traitement. La plupart des techniques IRM actuelles donnent une information anatomique avec des contrastes indirectement liés aux changements physiologiques ayant eu lieu dans le tissu [Leslie *et al.* 2008]. La confirmation de la nécrose et la délimitation fiable de la zone traitée restent difficile en post interventionnel. Par exemple, la réponse inflammatoire augmente le signal des images pondérées T_2 mais il est difficile de pronostiquer la réponse à la thérapie à partir de telles images. Il faut souvent attendre quelques jours ou semaines et suivre en imagerie la zone traitée avant de décider du succès du traitement ou de la nécessité à recommencer, avec les contraintes que cela impose dans le cadre du traitement en HIFU transcranien des tumeurs cérébrales : nouveau scanner X et positionnement du cadre de stéréotaxie, nouveau rasage des cheveux, ... Il serait plus facile de pouvoir imager des effets précoces des ultrasons focalisés sur les tissus et pouvoir conclure alors que le patient est encore en position de traitement. La recherche de séquences donnant un bon contraste entre tissus nécrosés par hyperthermie et tissus sains est donc nécessaire. Les techniques d'imagerie d'élasticité ont été proposées pour confirmer la nécrose tissulaire dans la mesure où la dureté des tissus coagulés change significativement. Cette approche prometteuse a été proposée initialement avec l'élastographie ultrasonore statique [Kallel *et al.* 1999] et démontrée *in vivo* avec l'élastographie dynamique [Shi *et al.* 1999, Souchon *et al.* 2003]. Récemment, la technique de « Supersonic Shear Imaging » a démontré de belles capacités *ex vivo* [Bercoff *et al.* 2004b] et *in vivo* [Tanter *et al.* 2008]. Cette dernière technique est maintenant implémentée en temps réel avec des données quantitatives et indépendantes de l'opérateur. Comme présenté dans le chapitre 1, la preuve de faisabilité de l'élastographie par IRM a été faite récemment *in vivo* dans le cerveau chez l'homme en l'absence de traitements ultrasonores [Sack *et al.* 2008, Green *et al.* 2008, Kruse *et al.* 2008] et *ex vivo* combinée à un traitement HIFU [Wu *et al.* 2001]. La technique a aussi été démontrée chez le rongeur [Larrat *et al.* 2007, Atay *et al.* 2008]. Elle fournit une cartographie 3D des propriétés viscoélastiques du cerveau avant et après HIFU pour suivre les dommages éventuels. En raison du peu de données disponibles et des effets méconnus des HIFU sur les propriétés viscoélastiques du cerveau, il est important de tester le potentiel de cette technique *in vivo* et de déterminer si elle peut ou non constituer une solution pour le contrôle de l'efficacité de traitement HIFU.

Dans le cadre du travail présenté dans ce chapitre, la conception d'un système de traitement HIFU du cerveau, compatible IRM, et dédié au rat a été réalisée. Un tel système permet de mettre au

point et de tester les différentes séquences IRM pouvant servir au guidage de l'HIFU transcrânien. Un système mécanique complet intégré dans l'IRM a été construit.

Trois séquences complémentaires toutes basées sur l'imagerie de la phase du signal IRM ont été développées et utilisées successivement pour le guidage de la thérapie. Une première séquence est implémentée pour détecter et quantifier les déplacements micrométriques induits par la force de radiation ultrasonore acoustique dans le parenchyme cérébral. L'énergie acoustique totale reste faible comparée à la phase HIFU et les propriétés des tissus ne sont pas affectées. Cette méthode permet donc de voir le profil du champ acoustique *in situ* avant traitement. La force de radiation étant directement liée à l'intensité acoustique, la quantification de l'intensité acoustique *in situ* est possible. Ceci est très important pour estimer la pression au foyer et planifier la durée du traitement. Ensuite, une séquence conventionnelle de mesure de température par IRM est utilisée sur le même animal et dans la même position. L'élévation de température est quantifiée dans le plan focal du transducteur US pendant la session HIFU. Enfin, l'élastographie par IRM est utilisée pour mesurer l'élévation de dureté du tissu traité. Ce protocole complet d'imagerie-thérapie est enfin évalué sur le petit animal. Il est complètement transposable à l'homme.

Les expériences sont conduites *ex vivo* et *in vivo* dans l'IRM haut champ (7T) dédié aux petits animaux avec un transducteur unique 1.5MHz compatible IRM. Nous avons choisi de travailler avec des rats en raison de la grande variété et disponibilité de modèles tumoraux bien caractérisés sur cet animal. Le présent chapitre présente tout d'abord le système HIFU développé ainsi que son utilisation sous monitoring IRM sur des rats sains. Dans une seconde partie, les premiers résultats obtenus sur des rats greffés avec 3 souches tumorales distinctes sont présentés. Enfin, le travail de simulation en vue du développement d'un nouveau transducteur plus adapté que le précédent est présenté.

5.2. Apports complémentaires de l'imagerie IRM avant, pendant et après HIFU

5.2.1. Système combiné IRM-US

Toutes les expériences ont été réalisées dans l'IRM 7T de l'ESPCI ParisTech (Pharmascan, Bruker, Allemagne) équipé de bobines de gradients de 300mT/m (voir figure 1.1). L'antenne RF corps entier de 6cm de diamètre intérieur est utilisée en émission et réception. Un transducteur US préfocalisé compatible IRM a été spécialement étudié et commandé à Imasonic (France) au début de notre étude. Il fonctionne à 1.5MHz avec un F/D égal à 1 et une focale de 25mm. Ses dimensions sont ajustées pour entrer dans l'antenne en laissant suffisamment de place pour la tête de l'animal. Ce transducteur peut chauffer les tissus avec une puissance maximale de 1900W/cm² au foyer.

Un système mécanique dédié a été fabriqué pour positionner le transducteur vis-à-vis de l'échantillon à traiter dans le lit de l'IRM. Il est constitué d'un tube de plexiglas ouvert avec un rail horizontal permettant une translation et une rotation du transducteur dans la direction tête-pieds. Le maintien de la tête des animaux est assuré par un cadre stéréotaxique à deux points fixes conçu pour les besoins de l'expérience (voir figure 5.1). La tête est fixée et peut être translaturée dans la direction gauche-droite. Ce système complet permet un positionnement manuel du cerveau du rat relativement au transducteur avec une précision millimétrique dans toutes les directions nécessaires. Il limite aussi les mouvements de la tête dus à la respiration.

Une membrane en latex (0.2mm d'épaisseur) transparente aux ultrasons ferme le réservoir d'eau devant la partie active du transducteur. Ce réservoir est rempli d'eau dégazée circulant en circuit fermé commandé depuis l'extérieur de l'IRM. Cette circulation assure un refroidissement de la partie active après HIFU mais le flux est arrêté pendant les acquisitions IRM pour prévenir tout artefact de mouvement sur les images. La membrane en latex peut être plus ou moins gonflée en changeant la pression d'eau depuis l'extérieur de la machine. Cela permet de contrôler un peu la distance entre l'élément actif et la surface du crâne de l'animal et ainsi d'optimiser la position du point focal en profondeur dans le cerveau.

Les animaux utilisés sont des rats Fischer 344, males, âgés de cinq à huit semaines (poids : 140-200g) au début de l'expérience. L'âge et la taille sont imposés par la place disponible dans le tunnel IRM en présence du transducteur et du cadre de stéréotaxie, certains rats devant être imagés pendant près de 2 mois (suivi de la greffe puis expérience HIFU et suivi des lésions avant sacrifice).

Pour les acquisitions d'élastographie, les rats sont sur le dos avec la tête maintenue au contact du vibreur à 400Hz. Pour l'imagerie de la force de radiation et l'étape HIFU, les animaux sont sur le ventre. Leurs têtes sont rasées à la crème dépilatoire préalablement au protocole et couplées avec attention à la membrane flexible. Du gel échographique est utilisé pour ce couplage. La figure 5.1 montre l'animal en position dans le lit IRM. Les rats sont anesthésiés par un mélange d'air médical et d'isoflurane (3% en volume pour l'induction puis 1.5% ensuite, Baxter, France). Le circuit d'anesthésie (TEM, France) est couplé à la tête de l'animal par un conduit plastique dédié. Un régime anesthésique stable s'instaure dans la cavité représentée par l'antenne IRM. La température rectale et la respiration sont mesurées et surveillées pendant toute la durée de l'acquisition IRM. Une couverture électrique chauffante compatible IRM est utilisée pour maintenir la température corporelle au dessus de 30°C. Les expérimentations animales ont été effectuées en accord avec les règlements éthiques nationaux.



Figure 5.1: Un premier prototype de stéréotaxie du rat et de positionnement du transducteur US (A) a été conçu et fabriqué. Il donne 3 degrés de liberté (2 translations et une rotation). Il permet un positionnement relatif du monoélément sur la tête de l'animal (B et C) avec une précision millimétrique et prévient des mouvements de la tête dus à la respiration.

5.2.2. Localisation du point focal et quantification de la pression acoustique avant HIFU

Pour vérifier la position du point focal, la force de radiation est cartographiée dans 1 à 5 tranches adjacentes avec la séquence décrite au paragraphe 1.2.2 (figure 1.3) et utilisée au chapitre 4. La résolution est prise égale à $0.78\text{mm} \times 0.78\text{mm} \times 3\text{mm}$. Cette résolution est choisie comme le meilleur compromis permettant de conserver un RSB acceptable pour pouvoir quantifier la phase avec une erreur acceptable. Elle reste suffisamment fine par rapport à la taille de la région déplacée pour limiter l'effet de moyennage spatial des valeurs de déplacements. La fréquence des gradients de codage du mouvement est fixée à 75Hz. Deux tirs ultrasonores sont synchronisés au début du second lobe de chacun des gradients de codage de mouvement de la séquence. Le TE vaut 40ms et le TR 1080ms. Chaque acquisition est répétée avec et sans ultrasons afin d'enregistrer une carte de phase de référence. Après déroulement de la phase 2D, les différences entre les deux acquisitions donnent les cartes réellement pondérées en déplacement.

En outre, le rapport cyclique global du transducteur reste inférieur à 5% ce qui assure un faible échauffement du cerveau et une procédure sûre.

Le logiciel de simulation ultrasonore Field II [Jensen et Svendsen 1992, Jensen *et al.* 1996] a été utilisé pour simuler le champ de pression généré par le monoélément sphérique préfocalisé. La figure 5.2 montre la pression normalisée dans le plan médian sagittal. La taille de la tache focale correspond parfaitement à celle mesurée en cuve à l'aide d'un hydrophone : $1\text{mm} \times 1\text{mm} \times 8\text{mm}$ à -6dB. Compte tenu de la géométrie du cerveau du rat, le centre du point focal se situera entre 5 et 7mm de profondeur sous le crâne. Compte tenu de l'extension de la tache focale en profondeur et de l'atténuation relativement faible des ultrasons dans le cerveau à 1.5MHz, il est probable que des réverbérations aient lieu entre les deux surfaces d'os en vis-à-vis. Cela crée des interférences difficiles à prévoir et justifie le besoin d'une mesure expérimentale *in situ* de la pression au foyer avant HIFU.

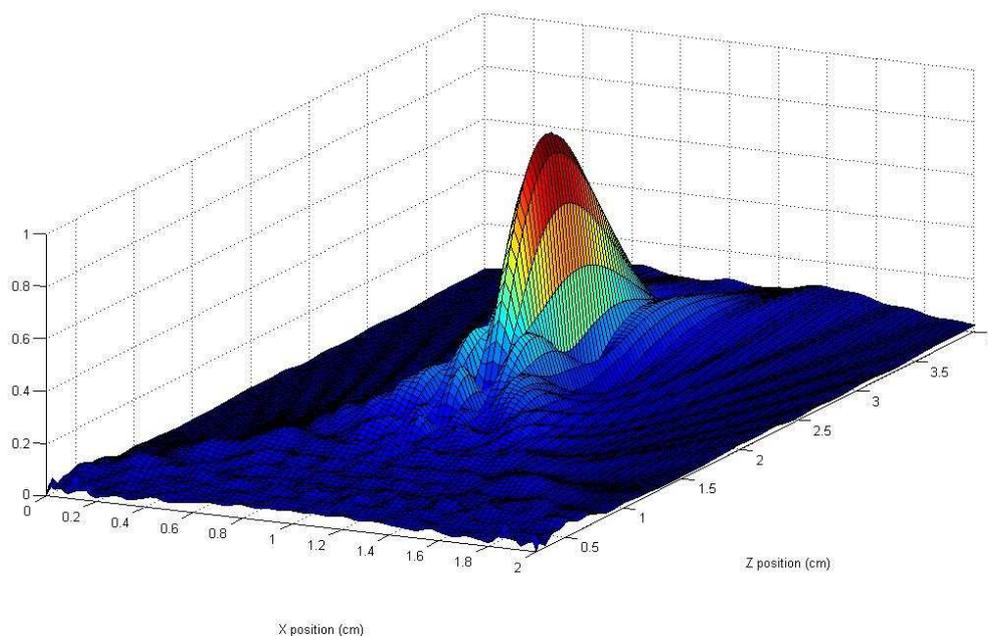


Figure 5.2: Champ de pression normalisé du transducteur HIFU à 1.5MHz avec $F=D=25\text{mm}$, simulé par le logiciel Field II. La tache focale à -6dB mesure 1mm par 1mm par 8mm.

A partir du champ de pression simulé pour notre transducteur, un code dédié calcule la réponse viscoélastique attendue du tissu lorsqu'il est soumis à une émission US de 3ms. Ce code développé par J. Bercoff dans le cadre de sa thèse [Bercoff *et al.* 2004c] est basé sur la dérivation explicite de la fonction de Green 3D du milieu. Il permet d'estimer le déplacement local $u(r,t)$ des tissus en réponse à une force volumique de forme spatio-temporelle quelconque. L'amplitude de la force de radiation f dans le cas d'une réponse linéaire est :

$$f = \frac{\alpha P^2}{\rho c^2} \quad (5.1)$$

où ρ est la densité prise égale à 1000kg/m³, c la vitesse des ultrasons 1540m/s, l'atténuation ultrasonore des tissus prise égale à 6Np/m/MHz [Goss *et al.* 1978, Goss *et al.* 1980] et P le champ de pression simulé sous Field II.

La pression positive maximale au foyer est calibrée en cuve à l'aide d'un hydrophone (Onda Corporation, CA, USA). La loi linéaire entre voltage appliqué et pression focale est vérifiée jusqu'à 8MPa. Le coefficient de transmission au passage du crâne est aussi mesuré sur 2 demi cranes postérieurs prélevés sur des rats du même âge que ceux de l'étude. La transmission est similaire pour les 2 crânes et peu dépendante de la partie du crâne intersectée par le cône US. Qualitativement, elle est plus dépendante de l'angle d'incidence du faisceau à la surface du crâne. Le coefficient global reste cependant stable autour d'un facteur 0.5 en amplitude (0.49±0.08). Cette étape de calibration permet de déterminer qu'en présence du crâne de rat, le coefficient de proportionnalité liant pression maximale et tension appliquée est de 3.33e-2 MPa/V. Cependant, en situations concrètes *in vivo*, cette valeur ne peut pas être utilisée pour estimer précisément la pression attendue. En effet, la pression peut être affectée par un nombre important de facteurs imprévisibles comme l'évolution de l'adaptation d'impédance électrique ou du facteur de conversion électro-acoustique du capteur, la valeur exacte du coefficient de transmission transcrânien mesuré plus haut, l'imperfection du couplage entre le transducteur et le crane, la présence éventuelle d'ondes stationnaires dans la boîte crânienne. Cela motive un peu plus le besoin d'une mesure quantitative *in situ* de l'intensité acoustique au foyer. Une nouvelle méthode pour atteindre cette mesure quantitative sera présentée et illustrée par la figure 5.6.

Pour le calcul de la fonction de Green, le code utilisé postule des relations de dispersion suivant un modèle de Voigt c'est-à-dire un module dynamique indépendant de la fréquence et un module de perte en $\omega\eta$. La vitesse de cisaillement est prise à 1.5 m/s ($\mu=2.25$ kPa) et la viscosité de cisaillement η à 1 Pa.s. Ces valeurs sont en bon accord avec les données de la littérature [Nicolle *et al.* 2005]. Elles sont à mettre en perspective avec les valeurs mesurées par élastographie IRM à 400Hz moyennées sur tout le cerveau et sur 5 rats avant HIFU : $\mu=2.38$ kPa ±0.32 (écart-type) et $\eta=0.71$ Pa.s ±0.11 (écart-type). La figure 5.4 montre les déplacements simulés dans le plan focal le long d'une ligne passant par le point focal, pour différents temps pendant et après le tir ultrasonore.

A partir du champ de déplacement simulé $u(r,t)$, la phase IRM est calculée en utilisant l'équation 1.4, dans l'hypothèse d'un déplacement orienté parfaitement sur l'axe d'encodage de mouvement.

Par rapport à l'encodage de phase, le déplacement idéal donnant le maximum d'encodage serait en tout point un rectangle temporel entre $T/2$ et T pendant le MSG sinusoïdal. Cela correspond à la courbe simulée sur la figure 5.4 dans le cas d'un temps de montée infiniment court et d'un temps de descente infini ou encore à un tissu hypothétique ayant une vitesse de cisaillement nulle et une

viscosité infinie. Dans un tel cas, le lien théorique entre phase IRM $\Delta\Phi_{\max}(r)$ et amplitude locale du déplacement rectangulaire $A(r)$ peut être dérivé de l'équation 1.4 :

$$\Delta\Phi_{\max}(\vec{r}) = \frac{2}{\pi} \gamma GT \cdot A(\vec{r}) \quad (5.2)$$

avec G l'amplitude du gradient d'encodage sinusoïdal.

Il est alors possible d'introduire un facteur de sensibilité S quantifiant l'écart entre un cas général de profil de déplacement temporel et le cas idéal décrit ci-dessus.

$$\Delta\Phi(\vec{r}) = S \cdot \Delta\Phi_{\max}(\vec{r}) = S \cdot \frac{2}{\pi} \gamma GT \cdot A(\vec{r}) \quad (5.3)$$

S représente la sensibilité aux mouvements et dépend du profil temporel de déplacement au point r . Pour un déplacement donné, plus S est grand et meilleur est l'encodage de mouvement.

5.2.3. Simulations et mesures de l'élévation de température pendant HIFU

Pour simuler l'élévation de température induite par le faisceau ultrasonore, un code dédié développé par M. Pernot a été utilisé pour résoudre l'équation de diffusion de la chaleur dans les tissus :

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q - \omega_b \rho_b c_b \rho (T - T_b) \quad (5.4)$$

où T est la température, fonction du temps et de l'espace, ρ la densité du tissu, c la capacité calorifique du tissu en J/kg/K, k sa constante de diffusion de la chaleur en W/m/K, Q la chaleur déposée par HIFU, ω_b le flux sanguin en s^{-1} , ρ_b la densité du sang, c_b la capacité calorifique du sang et T_b la température du sang.

Pour tester la fiabilité du code de simulation, une comparaison a été faite d'une solution numérique avec la solution analytique connue dans un cas simple, celui de la diffusion dans un milieu infini à température initiale T_0 à partir d'une plaque maintenue à température fixe.

La solution théorique est donnée par :

$$T(x, t) = \frac{T_0}{\sqrt{\pi D t}} \int_0^x \exp\left(-\frac{u^2}{4Dt}\right) du = T_0 \operatorname{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}}\right) \quad (5.5)$$

où erf désigne la fonction d'erreur de Gauss et D la diffusivité thermique définie comme le rapport de la conductivité thermique sur le produit de la masse volumique et de la capacité thermique. Compte tenu des valeurs de ces paramètres *in vivo*, D est pris égal à $1.28e-7 \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ dans notre cas. Le résultat sur un axe perpendiculaire à la plaque chaude après simulation par différences finies en 3D est comparé à cette solution sur la carte d'erreur en fonction du temps présentée figure 5.3. La température fixe de la plaque est de 0°C et la température initiale de 37°C . Même après 100 secondes, l'erreur maximale reste inférieure à 0.5°C . Il est donc possible d'avoir confiance en le code proposé.

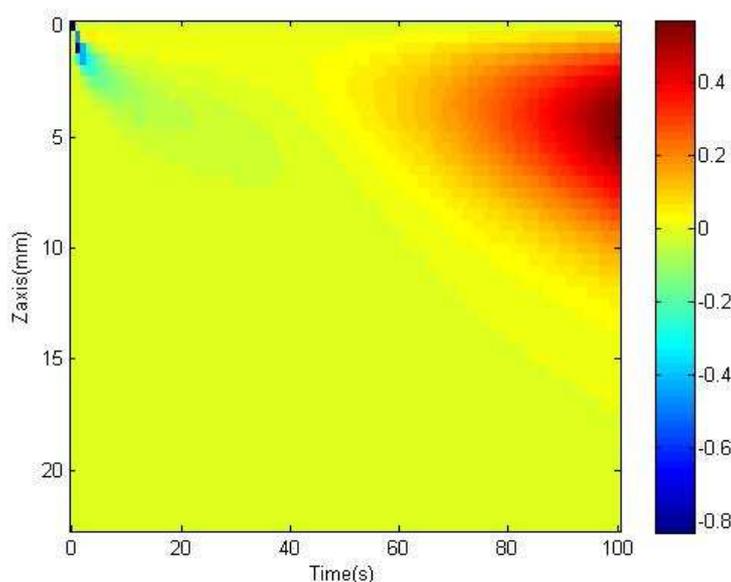


Figure 5.3. Erreur entre solution théorique et simulée pour le problème 1D de la diffusion thermique d'une plaque dans un milieu infini. Un axe orthogonal à la plaque est étudié en fonction du temps. La plaque est placée à $z=0$ mm. L'axe des couleurs est en degrés.

La procédure de quantification de la force de radiation décrite plus haut donne une bonne estimation de la pression maximale au foyer. A partir du champ de pression simulé (figure 5.2) et des propriétés thermiques du tissu, des simulations par différences finies simulent le champ de température 3D attendu pendant la séquence HIFU. Cela permet de déterminer à l'avance les paramètres optimums pour la chauffe (puissance électrique et durée) afin de maximiser le dépôt de chaleur au point focal tout en minimisant l'échauffement du crâne. A partir des résultats des simulations par différences finies de l'équation de diffusion thermique, la dose thermique dans la zone chauffée peut aussi être prédite. Elle est définie comme:

$$D_{43} = \int R^{(43-T)} dt \quad (5.6)$$

L'intégrale portant sur toute la durée de la chauffe (exprimée en minutes), T étant la température ($^{\circ}\text{C}$) et R une constante valant 0.5 lorsque T dépasse 43°C et 0.25 sinon. D est la durée équivalente en minutes à une chauffe constante à 43°C du point de vue du dommage causé aux tissus par le traitement. La littérature donne un seuil de 240 minutes équivalentes à 43°C pour obtenir une nécrose dans le muscle et 25 minutes équivalentes à 43°C pour le tissu cérébral [Sapareto et Dewey 1984, Dewey 1994, Daum et Hynynen 1998]. Notons enfin qu'une condition de bord à température constante froide permet de simuler l'effet de la présence d'eau froide à l'interface entre le crâne et le transducteur.

Dans la littérature, les paramètres thermiques des tissus mous prennent les valeurs suivantes : 0.52 W/m/K pour la constante de diffusion, proche de la valeur de l'eau pure (0.6) et 3700 J/kg/K pour la capacité calorifique [Sekins *et al.* 1982, Chato 1985, Duck 1990]. Les valeurs de la constante de diffusion dans le cerveau diffèrent beaucoup d'une source à l'autre et entre les différents compartiments (substance blanche, grise,...) variant de 0.16 à 0.57 W/m/K avec une valeur moyenne autour de 0.35 W/m/K [Johansson *et al.* 2006]. La valeur considérée influence beaucoup le résultat des simulations. Le terme de perfusion $-\omega_b \rho_b c_b \rho (T - T_b)$ a été ajouté dans l'équation 7.6 pour les simulations des expériences *in vivo* avec les paramètres suivants tirés de Elwassif *et al.* [Elwassif *et al.* 2006]: densité du sang 1050kg/m^3 , température du sang 36°C , capacité calorifique du sang 3600

J/kg/K et flux sanguin $4.10^{-3}s^{-1}$. Les valeurs des autres paramètres ne changent pas par rapport aux simulations de la réponse viscoélastique.

Cette étape de planification du traitement permet d'optimiser les paramètres HIFU. Elle repose sur une estimation correcte de la pression dans le cerveau et donc de la fiabilité de l'étape d'imagerie de la force de radiation. Les résultats simulés seront comparés aux températures mesurées expérimentalement par la séquence présentée au paragraphe 1.2.

La séquence FLASH présentée au paragraphe 1.2.3 a été utilisée pour l'imagerie de la température dans une tranche. L'angle de bascule est fixé à 30° , le TE à 3.5ms, et le TR à 15ms. L'imagerie d'une tranche de 64 par 64 voxels est réalisée toute les 518ms avec une résolution de 0.7mm par 0.7mm dans le plan et une épaisseur de coupe de 3mm. A partir des courbes expérimentales de température, la dose thermique est calculée dans le plan d'imagerie.

5.2.4. Mesure de l'élasticité des tissus avant et après HIFU

Des acquisitions d'élastographie sont répétées avant et après HIFU afin d'étudier les évolutions des propriétés viscoélastiques de la zone traitée. L'acquisition de référence est nécessaire pour faire la distinction entre les structures naturellement dures telles que les zones riches en fibres myélinisées de la substance blanche et les zones qui ont durci du fait de la nécrose. La séquence décrite en 1.2.2 est utilisée avec un encodage du mouvement par deux groupes de trois périodes de MSG à 400Hz. Le champ de vue est divisé en 64 par 64 par 46 voxels avec une résolution isotrope de $500\mu\text{m}$ dans les trois directions. Le TE vaut 26ms et le TR 468ms. Les plaques piézoélectriques en flexion (figure 1.5) assurent l'excitation mécanique sinusoïdale à 400Hz.

Cependant, en raison des contraintes d'espace au centre de l'aimant lors des expériences *in vivo*, le vibreur utilisé pour l'élastographie IRM et le transducteur HIFU ne pouvaient pas être mis simultanément dans la machine. Le protocole d'imagerie n'a pas pu être réalisé avec un seul positionnement des animaux. Ainsi, dans un premier temps, des scans anatomiques et une acquisition MRE de référence sont enregistrés. Puis, le vibreur externe utilisé pour l'élastographie est enlevé du lit d'imagerie. Il est remplacé par le transducteur ultrasonore placé sur le dessus de la tête du rat. La procédure thérapeutique est ensuite effectuée, en commençant par une visualisation du point focal ultrasonore à des niveaux non thérapeutiques, suivie d'une nécrose des tissus au même endroit. Enfin, l'acquisition d'élastographie est répétée avec le rat de nouveau dans une position proche de sa position initiale.

Les animaux ont donc été repositionnés dans le lit d'imagerie à chaque changement d'équipement. Ce dernier point rend difficile le recalage des cartes d'élasticité calculées avant et après traitement les unes par rapport aux autres. En particulier, cela empêche toute comparaison voxel à voxel et tout calcul d'une carte différentielle des changements d'élasticité au cours des HIFU. Cependant, des acquisitions anatomiques T_2 haute résolution sont réalisées à chaque changement de position. Les voxels de ces acquisitions sont parfaitement recalés sur les images d'élasticité. Il en résulte la possibilité de segmenter les structures anatomiques et d'étudier l'évolution de l'élasticité d'une même structure avant et après HIFU. En outre, une attention particulière a été accordée pour que le repositionnement et le choix des tranches d'imagerie soit le plus reproductible possible d'une acquisition à l'autre.

5.2.5. Protocole complet d'imagerie

Le protocole complet d'imagerie pour le contrôle des HIFU transcâniens dans l'IRM haut champ intègre les 3 séquences décrites précédemment de la façon suivante :

- Acquisitions anatomiques standards T_1 et T_2 avant nécrose (durée : 30 minutes),
- Acquisition des données d'élastographie par IRM de référence (durée : 45 minutes),
- Localisation et quantification de la force de radiation sur 1 à 5 tranches orthogonales ou parallèles au faisceau US (durée : 10 minutes),
- Suivi de l'élévation de température dans le plan focal pendant l'émission HIFU (durée : 3 minutes),
- Acquisition de nouvelles données d'élastographie par IRM dans l'heure suivant le traitement (durée : 45 minutes),
- Acquisitions anatomiques standards T_1 et T_2 après nécrose (durée : 30 minutes),

Les scans T_1 ont été réalisés sans agent de contraste gadoliné, sauf sur les derniers animaux.

L'examen complet MRgFUS dure 3 heures. Ce protocole a été conduit sur des échantillons de muscle de dinde *in vitro* pour préparer et tester les séquences dans des conditions faciles. Ensuite, des expériences ont été réalisées sur rats post-mortem, trépanés ou non, pour optimiser la détection du faisceau acoustique en conditions réelles. Le cadre de stéréotaxie a été repensé plusieurs fois avec une complexité croissante au niveau des degrés de liberté et des contraintes d'espace dans l'aimant (voir paragraphe 5.4). Ces expériences préliminaires ont aussi permis de vérifier qu'il y avait une chute d'un facteur 4 de la puissance acoustique au foyer en présence de l'os comme prévu par les expériences en cuve. Finalement, le protocole a été testé sur des rats sains puis sur des rats avec tumeurs implantées.

La durée des tirs HIFU et le nombre de sessions varié d'un animal à l'autre pour tester différentes doses thermiques et stratégies de chauffe. Cela va d'un tir unique de 10s à 3 sessions de 20s ou encore une de 100s. La puissance électrique maximale pour l'étape d'imagerie de la force de radiation comme pour l'HIFU est restée limitée à 40W.

L'épaisseur du crâne du rat reste faible par rapport à la longueur d'onde utilisée (moins d'un mm) et génère donc peu d'aberration de la phase. Par conséquent la forme et la position du point focal n'est pas affectée par la présence du crâne et l'usage d'un transducteur US unique est justifié.

La procédure de suivi des animaux a consisté en la répétition de l'élastographie, et des acquisitions T_1 et T_2 tous les 4 à 7 jours pendant au maximum 3 semaines selon l'état de santé de l'animal.

5.3. Résultats

5.3.1. Simulations de la réponse viscoélastique des tissus

La figure 5.4 montre le profil temporel et spatial du déplacement généré par force de radiation tel qu'il est simulé au foyer pour des tirs de 3ms. Les profils spatiaux à plusieurs temps montrent qu'une onde se propage à partir de la focale sous l'effet des ultrasons. Cela résulte en une dégradation de la précision de localisation pour des durées d'encodage de mouvement longues. Le profil temporel

montre qu'un déplacement résiduel est présent au point focal longtemps après l'arrêt des ultrasons. Cela doit être pris en compte dans l'optimisation des durées pour les MSG.

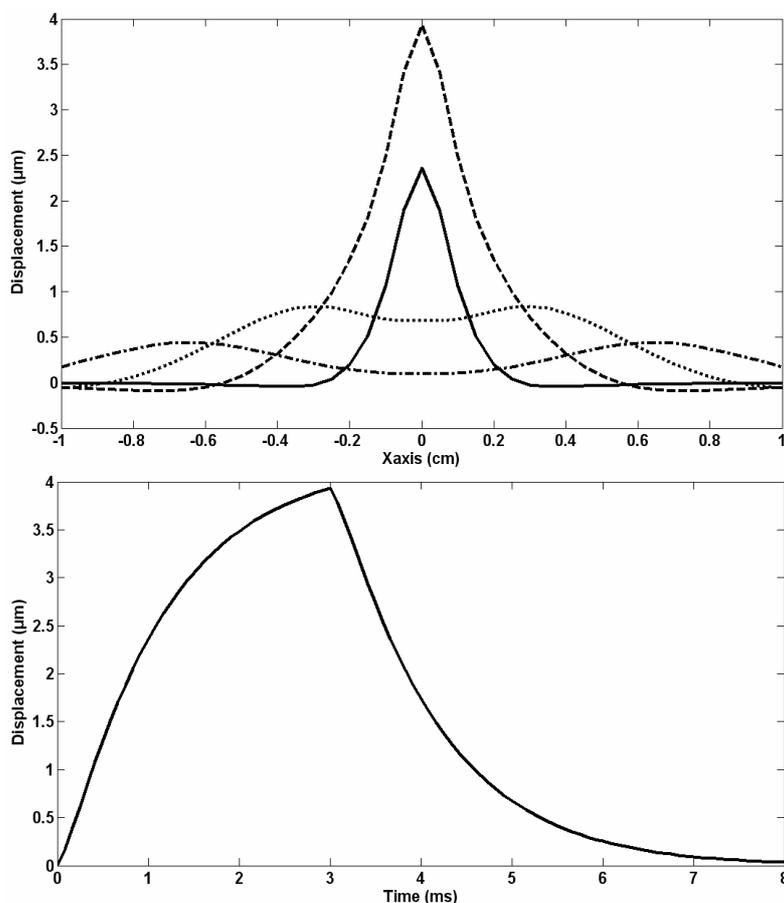


Figure 5.4. Profils de déplacements simulés le long d'un axe traversant la tâche focale dans le plan focal (A), à quatre temps successifs après le début d'un tir US de 3ms : à 1ms (trait plein), à 3ms (tirets), 5ms (pointillés), et 7ms (trait mixte). Les simulations considèrent un tissu de densité égale à 1000kg/m^3 , de vitesse du son à 1540m/s , d'atténuation de 6Np/m/MHz , de vitesse de cisaillement de 1.5m/s et viscosité de cisaillement de 1Pa.s avec un pic de pression à 2.66MPa . L'évolution temporelle du déplacement maximum au foyer pour le même tir de 3ms est donnée sur la courbe (B).

La figure 5.5 présente les résultats de simulations pour différentes durées de « push » ultrasonore. Même lorsque les pulses US durent une demie période de gradient d'encodage, le facteur S (voir paragraphe 5.2.2) reste inférieur à sa valeur maximale en raison de temps de montée finis sur la courbe de déplacement. La valeur du déplacement normalisé en fin de gradient d'encodage est tracée sur le même graphique. Ce déplacement résiduel génère un rephasage imparfait des spins magnétiques pendant le pulse RF 180° de la séquence spin écho. Il dégrade le rapport signal sur bruit et la qualité d'encodage. Il y a donc un effet contradictoire des tirs US plus longs permettant au début une meilleure détection du déplacement jusqu'à un optimum au-delà duquel les propagations d'ondes hors périodes d'encodage de mouvement nuisent à la qualité de l'acquisition. Cet optimum a été approché expérimentalement par tâtonnement successifs. Si l'on considère que les deux effets sont d'importance égale, l'optimum devrait être atteint pour une durée de tir maximisant l'écart entre les 2 courbes de la figure 5.5. Expérimentalement cependant, l'optimum semble être atteint pour des tirs plus courts ce qui permet aussi de minimiser le rapport cyclique global d'émission ultrasonore. Une durée de 3ms est choisie pour toutes les expériences ce qui donne un facteur S de 0.55.

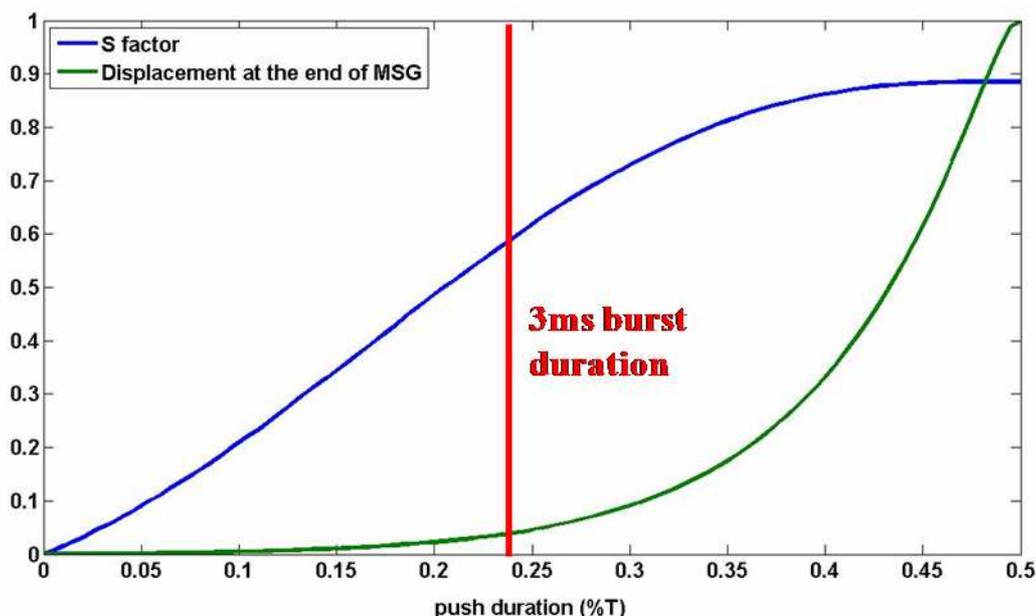


Figure 5.5. Evolution de la sensibilité aux déplacements S (courbe bleue) et de l’amplitude normalisée du déplacement en fin de gradients de codage de mouvement (courbe verte) en fonction de la durée des tirs US (donnée en fraction de période de MSG). Un tir de 3ms (correspondant à une durée de 0.225T) semble être un bon compromis expérimental, indiqué par la barre verticale rouge. Les simulations ont été effectuées en considérant un tissu de densité égale à 1000kg/m³, de vitesse du son à 1540m/s, d’atténuation de 6Np/m/MHz, de vitesse de cisaillement de 1.5m/s et viscosité de cisaillement de 1Pa.s. avec un pic de pression à 2.66MPa.

A partir des déplacements simulés, le signal de phase IRM est calculé par le biais de l’équation 1.4 en prenant en compte l’effet de volume partiel. Ceci a été fait pour différentes valeurs de pression maximale jusqu’à 3 MPa avec les valeurs données précédemment pour tous les paramètres de simulation. La figure 5.6 présente le tracé de la pression au foyer en fonction de la phase IRM ainsi simulée.

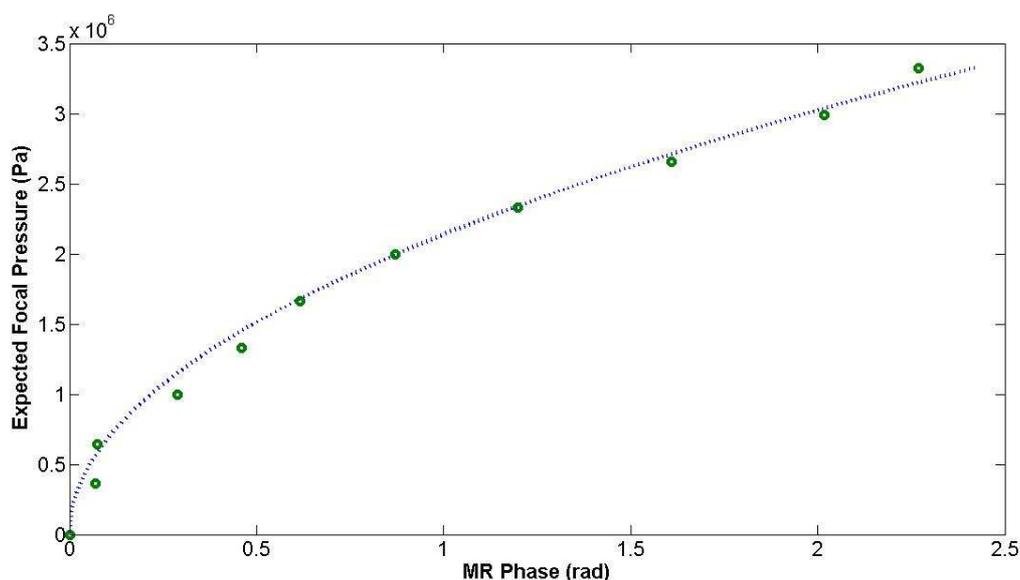


Figure 5.6. Phases IRM expérimentales (points verts) mesurées au point focal *in vivo* dans le cerveau de rat pour différentes tensions appliquées au transducteur. Les valeurs de pressions sont estimées à partir de la calibration du transducteur dans une cuve d’eau. Signal de phase simulé au point focal pour différentes pressions acoustiques (ligne bleue pointillée). Les simulations considèrent un tissu de densité égale à 1000kg/m³, de

vitesse du son à 1540m/s, d'atténuation de 6Np/m/MHz, de vitesse de cisaillement de 1.5m/s et viscosité de cisaillement de 1Pa.s. Les simulations sont en très bon accord avec les données expérimentales.

Pour vérifier la concordance entre des données expérimentales idéales et cette courbe simulée, la mesure de la phase IRM a été effectuée *in vivo* dans le cerveau de rat, juste après une calibration du transducteur en milieu homogène (cuve d'eau). Une attention spéciale est prise pour assurer un bon couplage mécanique entre le transducteur et la tête et pour éviter les réverbérations. Les acquisitions sont répétées dans le plan focal pour différentes tensions appliquées au transducteur. On s'assure aussi que le point focal ne contient pas de ventricules afin de pouvoir utiliser les valeurs visco-élastiques considérées jusqu'ici. Dans des conditions aussi idéales, la pression focale attendue peut être calculée à partir de l'expérience de calibration dans l'eau en supposant simplement un facteur 2 d'atténuation au passage du crane. Ce facteur 2 a pour sa part été obtenu plus haut en mesurant l'atténuation d'un faisceau ultrasonore lors de la traversée d'un crâne de rat immergé en cuve d'eau. Ces pressions attendues sont tracées sur la figure 5.6 en fonction du signal IRM mesuré expérimentalement. Le bon accord entre les courbes expérimentales et simulées tend à montrer d'une part la précision des simulations et d'autre part que le signal IRM expérimental est lié à la pression focale par la bonne loi quadratique. Dans les cas généraux où la connaissance de la puissance électrique ne suffit pas pour déduire la pression de façon fiable, le signal MR-ARFI, une fois reporté sur la courbe bleue simulée permet d'estimer la pression maximale ayant pu induire un tel signal IRM, en faisant l'hypothèse (dans une première approximation) que la forme de la tache focale n'a pas changé par rapport au cas idéal. La technique MR-ARFI peut donc non seulement être utilisée pour vérifier la cible atteinte mais aussi comme un outil de quantification.

Cette méthode d'estimation de la pression *in situ* pourrait avoir des applications pratiques importantes pour détecter des effets inattendus avant toute insonification à haute puissance (mauvais couplage, réverbérations fortes, changement d'impédance ou du rendement de conversion électromécanique du transducteur,...). Dans de tels cas en effet, le signal IRM est très différent de ce qu'il aurait dû être.

5.3.2. Démonstration de principe *in vitro*

Le protocole décrit plus haut a été réalisé avec succès sur des échantillons de poitrine de dinde. Quelques images clefs sont données figure 5.7. Le plan focal est déterminé en comparant la force de radiation dans 5 tranches adjacentes orientées transversalement au faisceau. La tranche présentant le plus fort encodage de déplacement est supposé contenir le plan focal. Dans la mesure où la tache focale est longue dans la direction de propagation du faisceau (~8mm), l'effet de volume partiel sur des tranches épaisses de 3mm n'est pas significatif, ni pour la détection du maximum de déplacement ni pour les estimations de température. Dans la tranche focale, l'élévation de température est cartographiée 2 fois par seconde pendant 35s de tirs HIFU à pression maximale de 3.67MPa d'après la procédure de calibration. La température d'équilibre de la viande au centre de l'aimant est mesurée à l'aide d'un thermocouple et vaut 21°C. La figure 5.7 donne le résultat de la simulation aux différences finies de la chauffe (capacité calorifique 3700 J/kg/K, conductivité thermique 0.52 W/m/K). Elle est en accord avec les points expérimentaux. La résolution a été dégradée pour correspondre à la taille des voxels de l'acquisition de thermométrie IRM. Une température maximum de 56°C est atteinte et une dose thermique de 412 minutes équivalentes à 43° est calculée à partir des points expérimentaux au foyer.

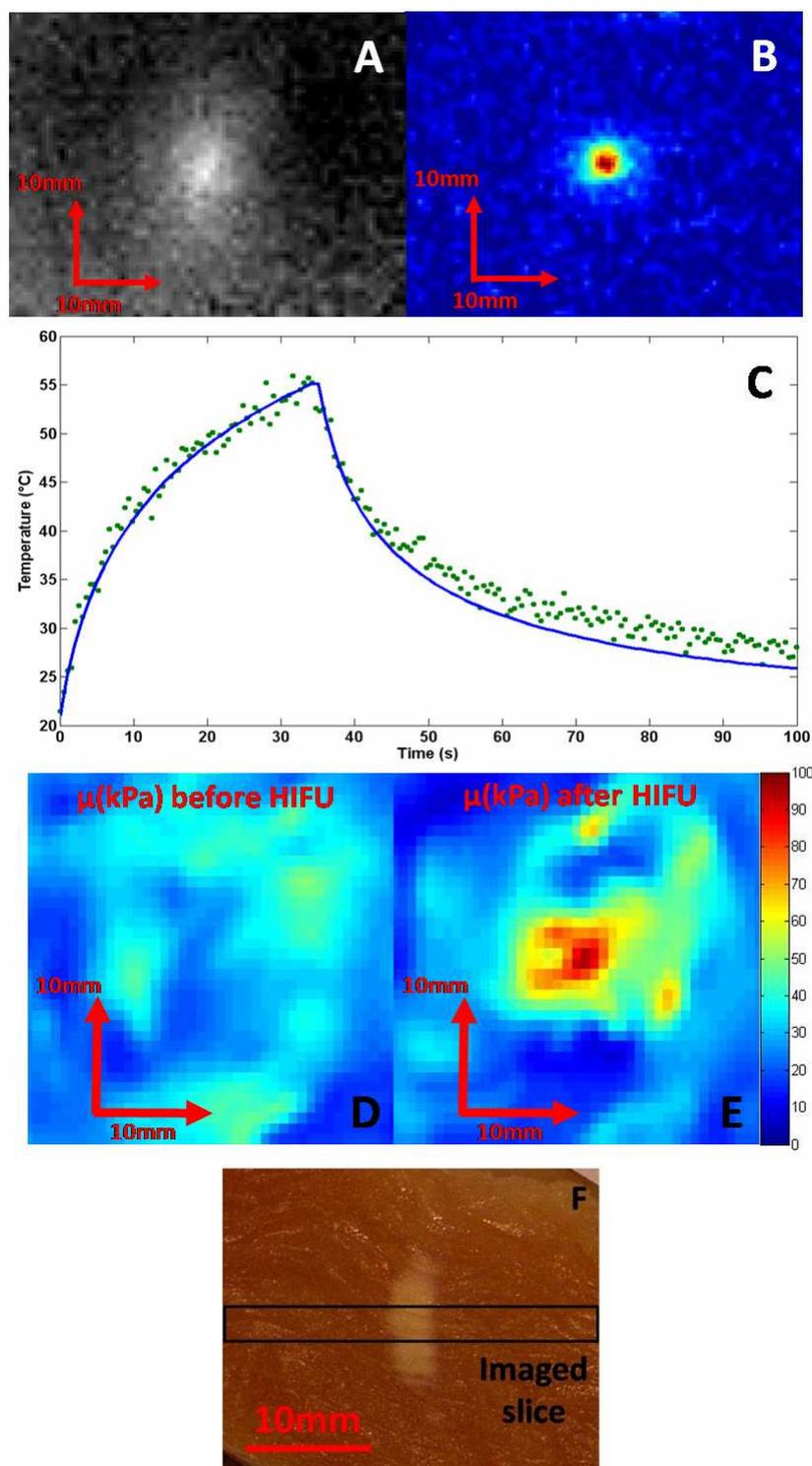


Figure 5.7. Le protocole complet est réalisé sur des morceaux de poitrine de dinde. Le point focal correspond au point de déplacement maximum sur la coupe coronale correspondant au plan focal (A). La carte d'élévation de température (B) à la fin d'un tir HIFU de 35s est clairement corrélée avec la carte de force de radiation (A). La courbe temporelle de la température absolue au foyer est donnée sur la figure C (cercles verts) avec la courbe simulée correspondante (courbe bleue). Les cartes d'élasticité avant (D) et après (E) la session HIFU montrent une élévation de la dureté de la zone focale quelques minutes après HIFU. L'échelle des cartes d'élasticité est en kPa. La photographie F montre une coupe longitudinale de la lésion thermique après traitement.

Une élévation significative de l'élasticité de la zone insonifiée est observée après HIFU. L'élasticité moyenne augmente de $27.0 \pm 0.8 \text{ kPa}$ à $75.7 \pm 2.7 \text{ kPa}$ dans une région d'intérêt de 5mm par

5mm autour du point focal. Ces valeurs sont consistantes avec les valeurs précédemment publiées [Wu *et al.* 2001]. La nécrose ainsi que sa forme et sa position sont confirmées à la découpe de l'échantillon en fin d'expérience. La figure 5.7-F est une photo du tissu thermocoagulé en fin de protocole avec un plan de coupe parallèle à l'axe du faisceau US.

5.3.3. Démonstration de principe *in vivo* chez le rat sain

Cinq rats Fisher type sauvage sont soumis avec succès au même protocole MRgFUS, *in vivo*. Des images clefs sont données sur la figure 5.8. La composante longitudinale du déplacement est enregistrée dans 5 tranches coronales adjacentes avec une sensibilité de l'ordre du micron. La même composante de déplacement est plus dure à imager parallèlement au faisceau US c'est-à-dire en orientation axiale ou sagittale. Cela est dû à l'effet de volume partiel qui est bien plus critique lorsque la direction de sélection de tranche coïncide avec une direction où la tache focale est fine. Ceci dit, on peut tout de même réussir à imager le push du faisceau longitudinalement (figure 5.8, image F) avec une puissance acoustique suffisante.

Chez tous les rats, une élévation de température significative donne lieu à une réponse inflammatoire du cortex parfois importante (figure 5.9). Elle est visible comme un hypersignal T_2 du cortex en contact avec le crâne dans le cône d'ultrasons. Trois rats présentent aussi des brûlures de la peau sur le passage des US (figure 5.10). En effet, du fait de la longueur importante de la tache focale, l'os est insonifié avec une puissance relativement importante et du fait de son absorption il chauffe. Une méthode efficace pour lutter contre la surchauffe du scalp a été de refroidir l'eau circulante du transducteur à 10° (minimum possible compte tenu de la longueur de tuyaux). En outre, l'adoption d'une stratégie de chauffe lente (puissance modérée pendant 103s) permet de laisser du temps à l'eau d'évacuer la chaleur du crâne. Cette mesure a été testée sur un rat. Il ne présentait plus de brûlure de la peau, une inflammation du cortex limitée au contact de l'os et tout de même une élévation de température au foyer théoriquement suffisante pour induire une nécrose (figure 5.8). Pour cet animal, la pression maximale est estimée à 1.69MPa à partir de l'imagerie de la force de radiation. L'élévation de température attendue est simulée avec et sans perfusion dans l'hypothèse de cette pression au foyer. Les résultats sont dégradés spatialement pour correspondre à la géométrie des voxels de l'acquisition IRM. Il convient ici de noter qu'une conductivité thermique de 0.31W/m/K donne des résultats plus en accord avec l'expérience que la valeur de 0.52 précédemment employée pour le muscle *in vitro*. De manière rassurante, cette valeur de conductivité est concordante avec la valeur moyenne publiée dans le cerveau et égale à 0.35 W/m/K [Johansson *et al.* 2006].

Enfin, les températures expérimentales mesurées par IRM donnent une dose thermique de 560 minutes équivalente 43°C au point de chauffe maximum.

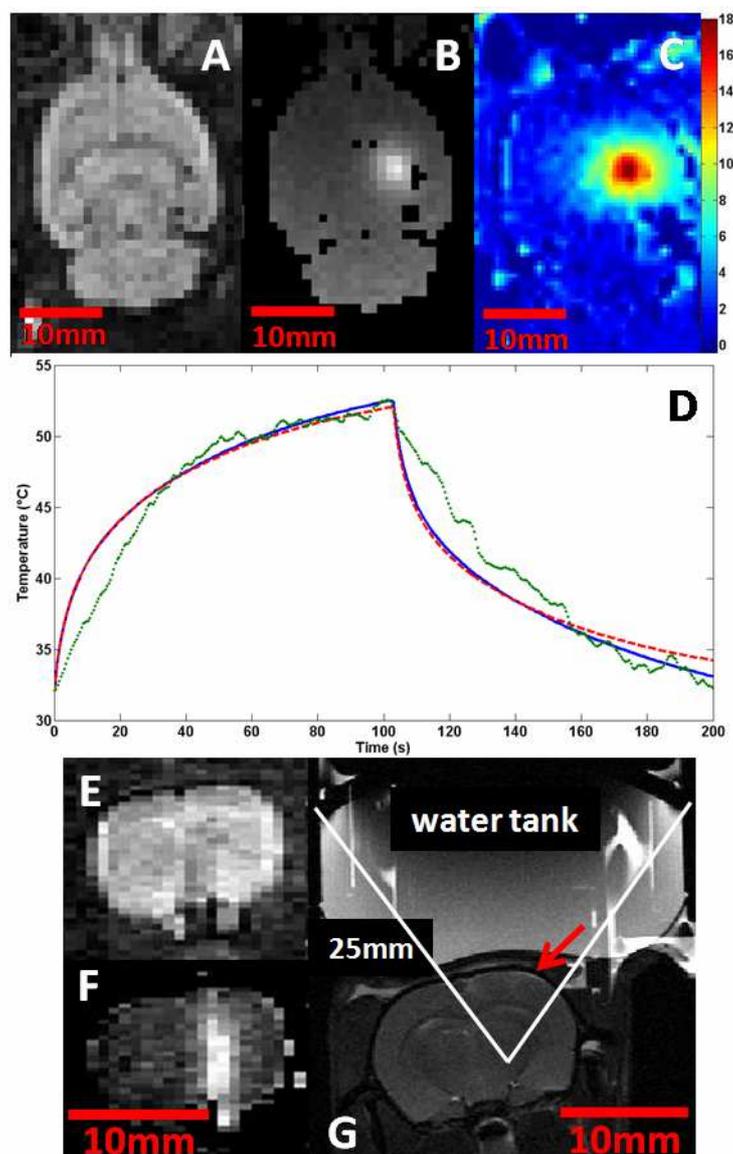


Figure 5.8. Validation du protocole proposé dans le cerveau de rat *in vivo*. Image de magnitude de la séquence MR-ARFI dans une coupe coronale correspondant au plan focal du transducteur HIFU (A). L'image de phase correspondante pondérée en déplacement permet de localiser précisément le point focal US et de quantifier la pression avec une énergie émise limitée (B). La tache focale peut aussi être imagée le long du faisceau comme démontré sur des coupes axiales (magnitude E, phase F). Carte de l'élévation de température (C) dans la même tranche que (B) pendant un tir HIFU après 100s. L'évolution temporelle de la température en °C au foyer est tracée (cercles verts) avec les résultats de simulations aux différences finies de la même expérience avec (tirets rouges) et sans (trait bleu) prise en compte de la perfusion. Images T₂ axiales immédiatement après la session HIFU (G). La flèche rouge indique une réponse inflammatoire précoce sur le cortex et la peau au contact avec l'os du crane chauffé.

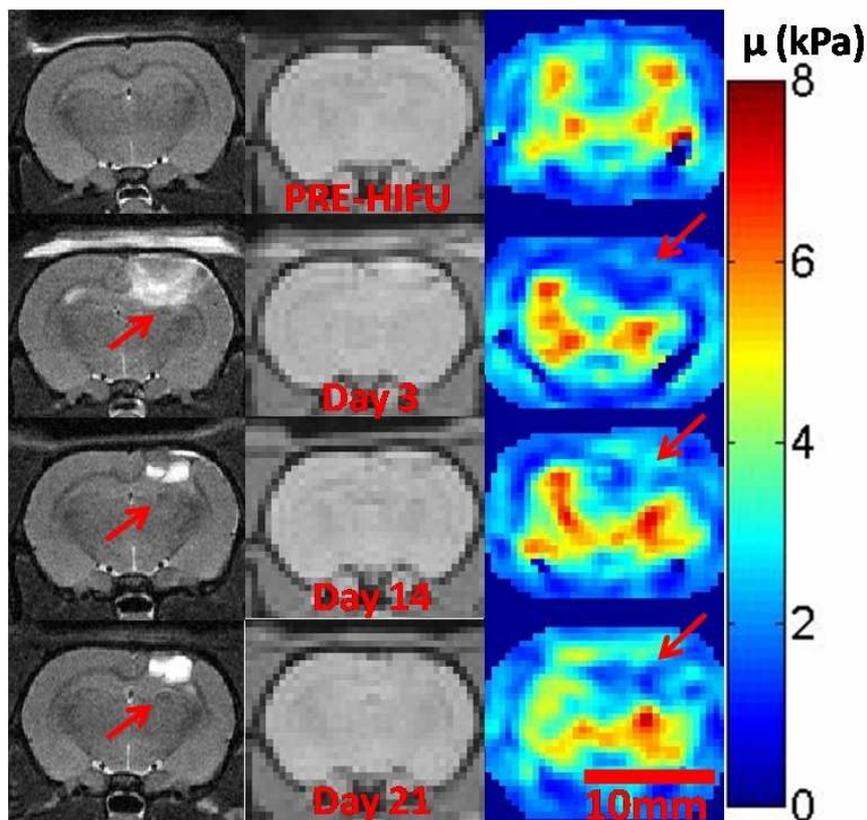


Figure 5.9. Evolution de l'hyper-signal T_2 et de l'élasticité dans les zones chauffées. Colonne de gauche : images axiales T_2 à quatre temps : avant HIFU, après 3, 14 et 21 jours. Les flèches rouges indiquent des hyposignaux T_2 situées au point focal. Colonnes du milieu et de droite: images de magnitude de la séquence MRE et cartes d'élasticité reconstruites en kPa. Les flèches rouges indiquent la région anormalement molle.

Chez deux rats, la dose thermique mesurée est suffisante pour atteindre la nécrose. Dans les deux cas, un échauffement excessif du crane résulte une réaction inflammatoire forte diffusant à partir de l'os pour finalement donner une structure dont la forme en cône épouse presque le trajet des ultrasons. Elle est clairement visible comme un hypersignal T_2 . Pour ces animaux, les cartes d'élasticité apparaissent significativement plus molles dans la zone traitée qu'avant HIFU, jusqu'à 3 semaines après traitement. La figure 5.9 compare les cartes d'élasticité correspondantes en orientation axiale à 4 temps : avant HIFU, 3, 14 et 21 jours plus tard pour le même animal que celui de la figure 5.8. Les images T_2 correspondantes (exactement recalées sur les cartes élasto) sont dans la colonne de gauche de la figure 5.9.

Bien que l'élévation de température mesurée au foyer situé sous les ventricules c'est-à-dire sous la région hypersignal T_2 soit suffisante pour espérer une nécrose thermique, les cartes d'élasticité n'en montrent aucun signe. Un hyposignal T_2 est toutefois observé à l'extrémité de la zone inflammatoire (voir les flèches sur la figure 5.9 colonne de gauche). L'hypothèse la plus probable à ce stade, qui sera confirmée par l'histologie est la présence d'une nécrose que l'on ne peut pas bien voir puisque l'œdème perturbe complètement les cartes viscoélastiques. Nous n'avons pas mesuré l'élévation de température dans les régions présentant une réaction inflammatoire forte mais il est fort probable qu'elle ait été encore plus importante qu'au point focal, ce qui explique l'absence d'hypersignal T_2 au niveau du point focal.

La réponse inflammatoire en surface du cerveau semble décroître avec le temps et devient localisée dans le cortex après 3 semaines. L'élasticité reste significativement plus basse qu'avant

HIFU à 3 semaines et cela pourrait s'expliquer uniquement par la forte présence d'œdème. Une discussion sur ce point est apportée à la fin de ce chapitre.

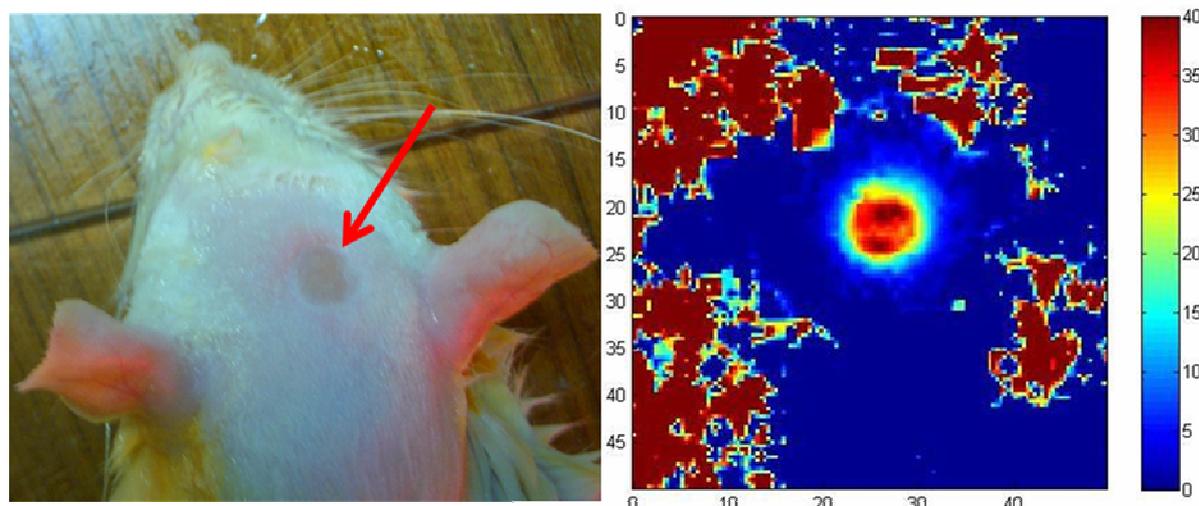


Figure 5.10. Brulure de la peau due à l'échauffement du crane pendant le tir HIFU (à gauche, flèche). La mesure de thermométrie par IRM dans une tranche horizontale de 3mm d'épaisseur contenant le crane confirme une forte élévation de température pendant la chauffe (à droite).

En fin de protocole d'imagerie, les rats sont sacrifiés et leurs cerveaux fixés pour investigation histologique. La figure 5.11 présente une coupe histologique du rat pris en exemple pour les figures 5.8 et 5.9. La position de la tranche horizontale correspond approximativement à la profondeur dans le cerveau à laquelle les lésions hyposignal T₂ sont observées sur la figure 5.9 (colonne de gauche, flèches rouges). Une nécrose macrophagique est confirmée dans la zone de focalisation du faisceau ultrasonore avec des signes de gliose astrocytaire.

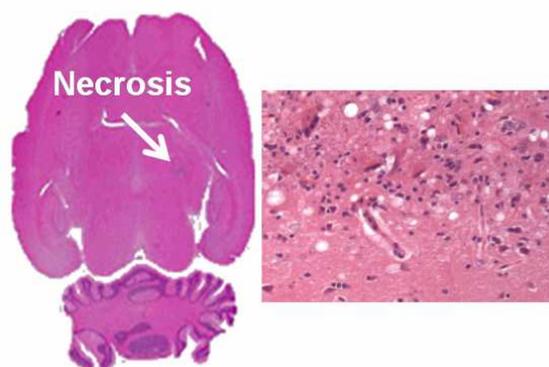


Figure 5.11. A Gauche: Coupe histologique macroscopique incluant la zone hyposignal T₂ visible sur la figure 5.9, orientation horizontale. A Droite : vue microscopique (x100) de la nécrose thermo-induite.

Un rat est mort durant l'imagerie juste après HIFU, probablement en raison d'un mauvais positionnement de la tête et d'une obstruction partielle de ses voies respiratoires. Un autre animal, sacrifié après 72h, présente une hémorragie avec une augmentation globale de l'élasticité du cerveau. Cela peut s'expliquer par une augmentation de la pression de liquide dans la boîte crânienne donnant une compression du cerveau. La lésion hémorragique sur le dessus du cervelet est confirmée à l'examen anatomopathologique (figure 5.12). La zone ciblée était sous une zone très vascularisée.

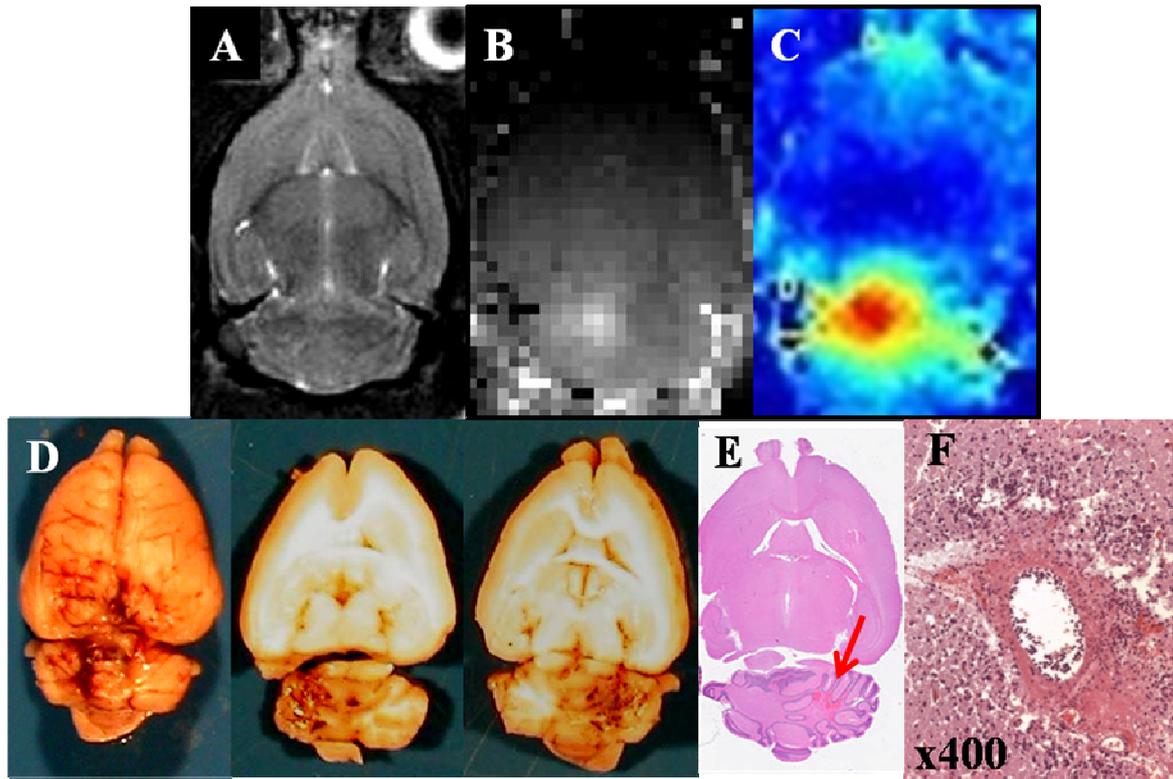


Figure 5.12. Cas présentant une hémorragie après un tir de 35s à environ 1.7MPa au foyer. L'imagerie de la force de radiation (B, déplacement max de $6\mu\text{m}$ environ) puis l'imagerie de température (C, élévation max de 15° environ) indiquent que le point focal est dans le cervelet. Le faisceau traverse alors une zone fortement vascularisée. L'examen visuel du cerveau prélevé (D) indique une hémorragie, confirmée à l'examen histologique (E, F).

5.4. Données expérimentales chez le rat avec tumeurs implantées

Les travaux décrits ci-après ont été réalisés avec l'aide d'Elvis Dervishi, neurochirurgien, dans le cadre de son projet de master 2 recherche, en collaboration avec le Dr Anne Laure Boch du département de neurochirurgie de la Pitié-Salpêtrière et de Yannick Marie du laboratoire de Neuro-oncologie expérimentale (INSERM UMRS 975, Pr Delattre). L'histologie a été faite par le Dr Danielle Seilhean et ses collaborateurs du département de neuropathologie de la Pitié-Salpêtrière.

Les travaux décrits dans ce paragraphe consistent en la recherche d'un modèle fiable et reproductible de tumeur cérébrale greffée chez le rat pouvant servir pour des tests d'HIFU transcranien. L'objectif final est d'étudier les effets biologiques des ultrasons focalisés sur les tumeurs et les tissus sains avoisinants et de tester l'efficacité thérapeutique de l'hyperthermie ultrasonore sur des modèles de gliomes du rat.

5.4.1. Méthodes de Greffe et types cellulaires

Parmi les nombreux modèles de tumeurs cérébrales existants chez le rat, l'équipe du laboratoire de Neuro-oncologie expérimentale connaît bien les cellules de gliomes de rat 9L, RG2 et

C6. La technique de greffe orthotopique de cellules tumorales en culture est elle aussi bien maîtrisée chez le rat. Cependant, les contraintes spécifiques de l'expérience HIFU ont nécessité :

De trouver une nouvelle technique de greffe permettant de placer les cellules suffisamment profond dans le cerveau, dans une région accessible aux HIFU en utilisant notre dispositif, et surtout n'induisant pas de cicatrice sur le trajet des ultrasons.

De tester les différents types tumoraux à disposition pour déterminer, par l'imagerie IRM, le nombre de cellules injectées et le temps de croissance optimum entre greffe et traitement HIFU.

5.4.1.1. Optimisation de la technique de greffe

Les greffes sont réalisées à l'aide d'un cadre stéréotaxique dédié (voir figure 5.13). Les rats sont anesthésiés avec un mélange Kétamine 4ml, Xylazine 2ml et 0.9% NaCl 9ml, avec une dose de 600 μ l/140g en intra péritonéal. Une petite incision d'environ 5mm est réalisée sur le scalp à droite, à 5mm de la ligne médiane.

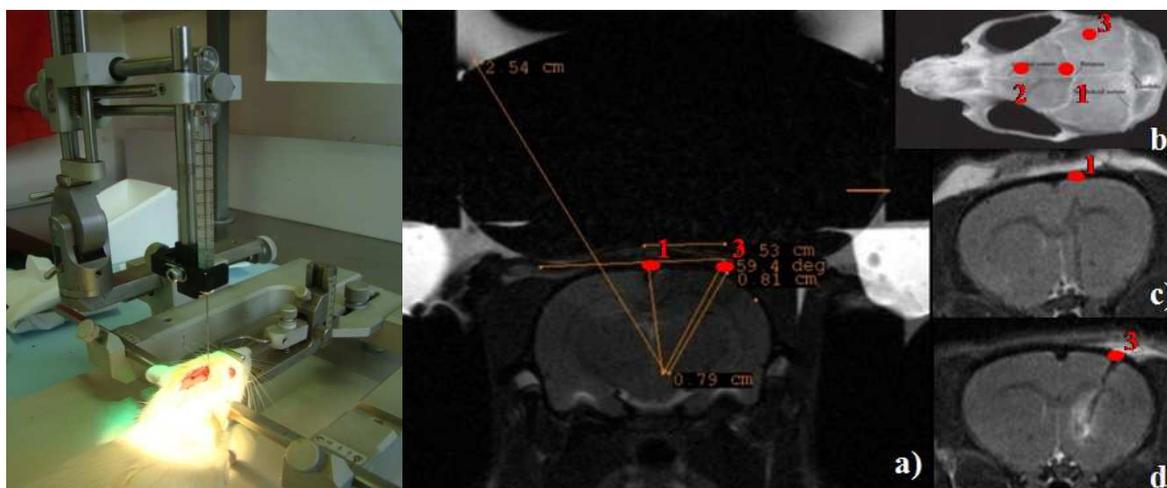


Figure 5.13 A gauche, système de stéréotaxie orthotopique pour l'injection des greffes dans le cerveau de rat. A droite, trois voies d'injection ont été testées pour éviter de passer par le dessus du crâne tout en atteignant une profondeur de 7mm sous la surface du crâne.

Pour optimiser l'implantation de la tumeur, trois axes d'abord de l'aiguille ont été testés, comme illustré sur la figure 5.13. Les difficultés d'injection inhérentes au protocole HIFU sont les suivantes :

Nécessité de choisir un angle d'injection permettant de créer une cicatrice hors de la surface de crâne traversée par les ultrasons. En effet, une cicatrice épaisse pourrait augmenter l'atténuation et pourrait piéger de l'air. Cela résulterait en une diminution de la pression au foyer et peut être aussi en une déformation de la tache focale.

Nécessité d'injecter les cellules très profondément dans le cerveau en raison de la distance focale du transducteur relativement grande (25mm). Idéalement, il faut faire croître la tumeur 7mm sous la surface du crâne c'est-à-dire presque au fond du cerveau.

La voie d'abord finalement retenue est la solution 3 sur la figure 5.13. Pour ce mode d'injection optimal, les coordonnées du cadre de stéréotaxie sont les suivantes : 2-4mm en arrière du

Bregma, 5mm à droite de la ligne médiane, 6-7mm en profondeur avec un angle de 60° environ par rapport à la ligne médiane.

5.4.1.2. *Choix de la souche tumorale en fonction de sa cinétique de croissance*

Trois lignées différentes de gliomes de rat ont été testées :

- 9L, lignée créant des tumeurs bien circonscrites mais avec une croissance très lente.
- C6, lignée présentant l'inconvénient d'être très immunogène (induit une réaction inflammatoire) et d'avoir aussi une croissance lente.
- RG2, lignée maligne ayant l'avantage d'évoluer rapidement. Bien maîtrisé par les biologistes, il est apparu comme le plus intéressant et le plus pratique en vue de réaliser une nécrose thermique dans la tumeur. Il ressemble beaucoup aux glioblastomes humains (tumeurs malignes de haut grade).

Les cellules de gliome sont cultivées en milieu spécifique DMEM + 10% sérum. La quantité de cellules greffées est établie à $1.5 \cdot 10^4$ après différents tests. Les cellules sont injectées avec 5 μ l de PBS dans le parenchyme cérébral à l'aide d'une seringue Hamilton.

La vérification de la localisation des greffes et le suivi de leurs croissances a été effectuée par IRM tous les 3 jours. Le volume tumoral nécessaire pour pouvoir cibler facilement la tumeur est établi à $50 \pm 5 \text{mm}^3$. Il est calculé à partir des images anatomiques selon la formule approximative suivante $V = (D \cdot d^2) / 2$, où D est le plus grand diamètre mesuré et d le plus petit diamètre. Dans le cas des tumeurs RG2, il est atteint 14 jours environ après la greffe (voir figure 5.15).

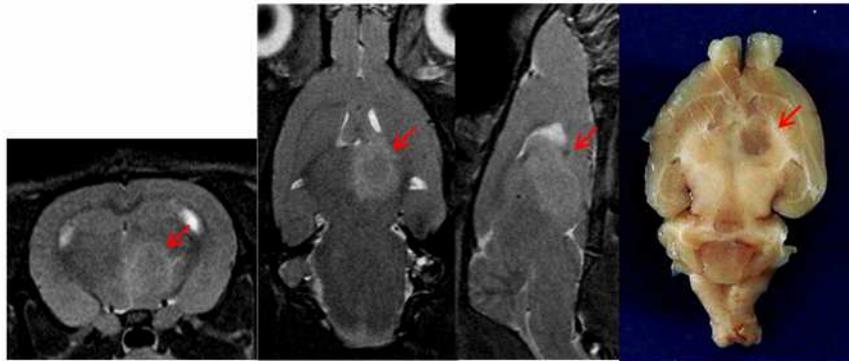


Figure 5.14 Vue trois axes du gliome RG2 en imagerie T₂ (en présence de Gadolinium). On observe un hypersignal plus important sur le pourtour de la tumeur. Photographie après prélèvement, fixation et découpe.

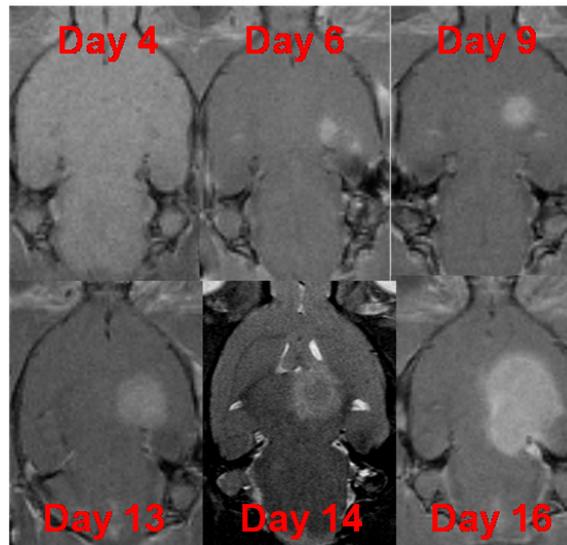


Figure 5.15 Cinétique de croissance du modèle tumoral RG2. Images T_1 après injection de Gadolinium ($TE=TR=$) sauf en bas au milieu où il s'agit d'une image T_2 . Une taille optimale pour traitement HIFU est trouvée aux alentours de 13-14 jours après la greffe.

5.4.2. Premiers résultats

Sur les rats tumeurs, des images T_1 avec injection de produit de contraste gadoliné (DOTAREM 0.5mmol/mL) ont parfois été réalisées (voir figure 5.15). L'injection est effectuée après anesthésie, par un cathéter 27G (0,40x13) inséré dans une veine de la queue du rat, ou en intra péritonéal. La quantité injectée est 0,3 ml/140gr en bolus. L'acquisition des images est réalisée 5 min après l'injection. La prise de contraste de la tumeur est visible pendant plus d'une heure. Si besoin, l'injection peut être répétée depuis l'extérieur de l'aimant pendant l'examen IRM.

Les images de la figure 5.16 présentent les résultats du protocole sur un rat greffé avec une tumeur L9. La tumeur est clairement visible à l'histologie. Elle est de petite taille donc difficile à cibler. Le point de chauffe maximum obtenu est légèrement décalé par rapport à la tumeur. En outre, pour éviter de créer des brûlures de la peau et du cortex au contact du crâne, la puissance acoustique a été limitée pour ce cas. La température au point focal reste insuffisante pour créer une nécrose mais une réaction inflammatoire due à l'hyperthermie est visible à l'examen histologique.

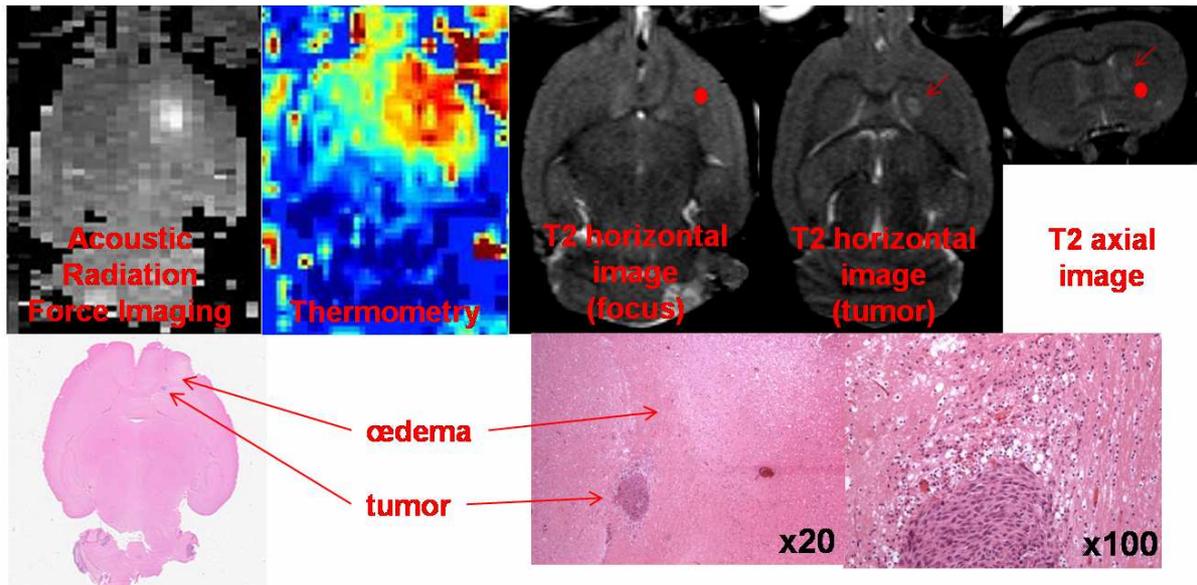


Figure 5.16 Exemple de données obtenues sur un rat tumeur 9L (voir flèche rouge). L'hyperthermie due aux ultrasons focalisés génère de l'œdème dans la zone focale visible à l'histologie.

Un autre exemple, figure 5.17, montre le cas d'une tentative de traitement d'une tumeur RG2. Le couplage du transducteur sur le crane de l'animal n'était pas optimal comme en témoigne la force de radiation relativement faible mesurée dans le cerveau. La chauffe ne permet pas d'atteindre une température de nécrose et la position du foyer est trop en avant de la tumeur. La carte de température suggère un étalement spatial de la chauffe en raison d'un léger mouvement relatif de la tête par rapport au transducteur. A l'examen histologique, une gliose du corps calleux est tout de même relevée, signe d'une réaction inflammatoire sans doute attribuable à l'hyperthermie induite par les ultrasons dans cette zone. Ce cas illustre les difficultés expérimentales restantes pour la réalisation de traitements reproductibles. La technique de greffe tumorale et le choix du gliome permettent maintenant une bonne maîtrise de la position et de la taille de la tumeur. En revanche, le positionnement relatif du transducteur par rapport à la tumeur et le maintien stéréotaxique de la tête de l'animal pendant l'examen IRM peuvent encore être améliorés. Dans ce contexte plusieurs modifications du matériel sont proposées dans le paragraphe 5.4. Elles devraient permettre de résoudre une grande partie de nos problèmes dans un futur proche.

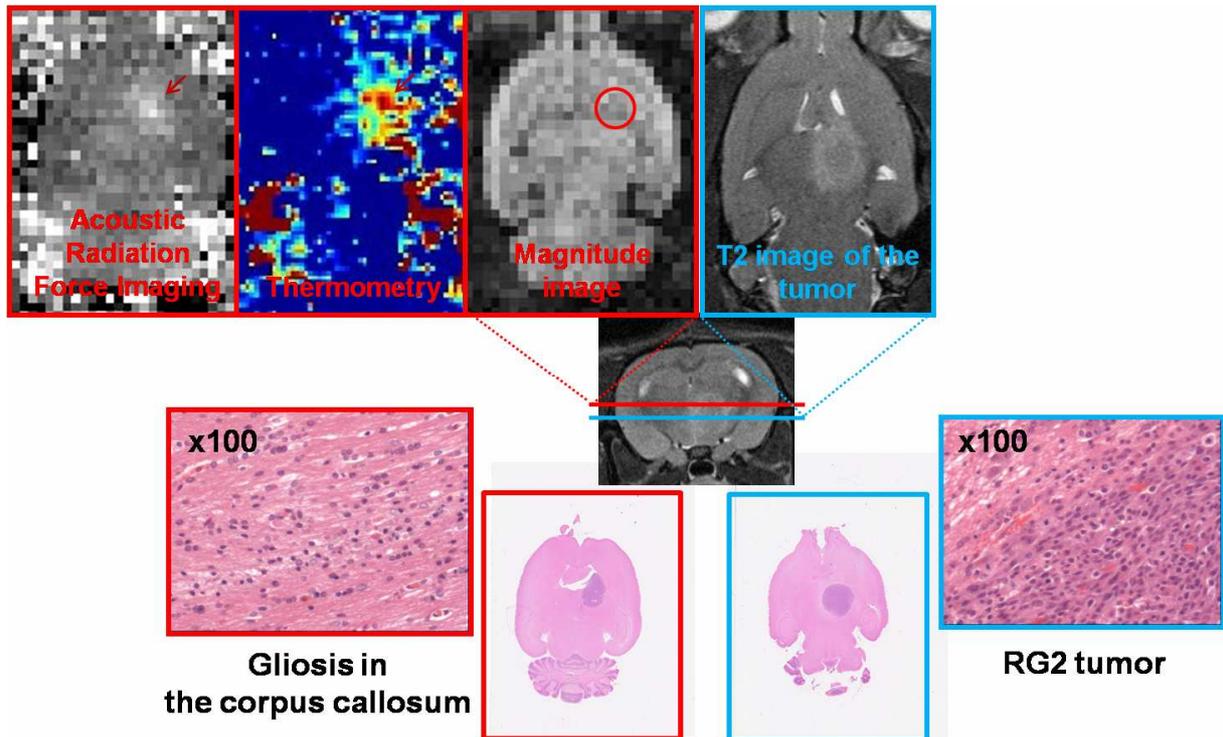


Figure 5.17 Exemple de protocole réalisé sur un rat greffé d'une tumeur RG2. L'échauffement du aux ultrasons focalisés induit une gliose du corps calleux. La position du point focal (cercle rouge) est légèrement décalée par rapport à la tumeur.

5.5. Améliorations technologiques envisagées

5.5.1. Conception d'un nouveau cadre de stéréotaxie à 3 points

Avec l'aide d'abdel Souilah, technicien mécanique de l'Institut Langevin, un nouveau cadre de stéréotaxie a été conçu et fabriqué (voir figure 5.18). Par rapport au précédent, il dispose d'un point fixe additionnel au niveau de la bouche (mors). Le mécanisme de translation dans la direction droite-gauche a aussi été amélioré. Ce système devrait permettre de limiter encore les mouvements de la tête liés à la respiration. En effet, en présence de 2 barres d'oreille sans troisième point de fixation la tête a tendance à tourner autour de l'axe des tempes (rotation avant-arrière). Cela ne se produira plus avec le mors.

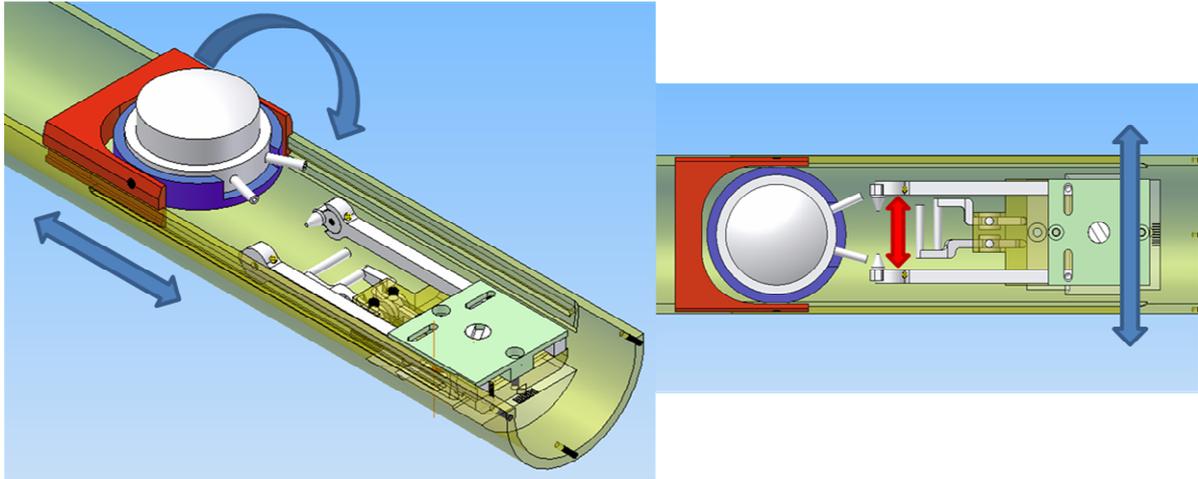


Figure 5.18 Vue 3D isométrique (à gauche) et vue de dessus (à droite) du nouveau système de stéréotaxie du rat comportant 3 points fixes (2 barres d'oreille et un mors). Ce système est plus efficace pour limiter les mouvements de la tête dus à la respiration. En outre, il permet une translation droite-gauche plus ample que son prédécesseur. Les flèches bleues indiquent les 2 translations et la rotation possibles pour le positionnement relatif de la tête par rapport au transducteur. Les barres d'oreilles peuvent être écartées ou rapprochées l'une de l'autre (flèche rouge).

5.5.2. Limitation de l'échauffement du crâne et optimisation du design du transducteur

Comme en témoignent les brûlures et inflammations de la peau et du cortex rapportées précédemment, il est difficile de trouver un scénario de chauffe permettant de chauffer plus au point focal qu'au niveau du crâne avec le transducteur utilisé jusque là. La tache focale est longue ce qui entraîne un échauffement significatif du crâne. Pour vérifier cela et rechercher les modifications à apporter au transducteur, des simulations ont été entreprises. Cette étude d'optimisation cherche aussi à rapprocher le point focal de la surface du crâne pour éviter de tirer trop profondément dans le cerveau comme c'est le cas actuellement.

5.5.2.1. Optimisation des paramètres géométriques et de la fréquence du transducteur

Quatre transducteurs sphériques préfocalisés différents ont été considérés en simulations:

- Un transducteur identique à celui utilisé jusqu'ici c'est-à-dire un monoélément 1.5MHz avec une distance focale de 25mm et un nombre d'ouverture égal à 1 ;
- Un monoélément 1.5MHz avec une focale réduite à 20mm et un nombre d'ouverture toujours unitaire ;
- Un monoélément 1.5MHz avec une focale réduite à 20mm et un F/D égal à 0.8 ;
- Un monoélément 2.5MHz avec une focale réduite à 20mm et un F/D égal à 0.8.

Pour chacun de ces transducteurs, le champ de pression 3D a été simulé avec une résolution isotrope de 0.25mm à l'aide de Field II. A partir des champs de pression, le code aux différences finies introduit plus haut a été utilisé pour suivre l'évolution de la température de l'os et du point focal au cours de deux scénarii de chauffe différents :

Un scénario plutôt défavorable à savoir une chauffe avec une pression acoustique focale de 2.66MPa pendant 30 secondes avec une température initiale du cerveau de 32°C et un refroidissement par circulation d'eau à 15°C au contact de la tête. Les résultats sont présentés sur la figure 5.19.

Un scénario plus facile avec une pression acoustique au point focal de 1.73MPa pendant 50 s avec un refroidissement actif à 5°C et une température initiale de 35°C. Les résultats sont présentés sur la figure 5.20.

Les autres paramètres utilisés dans les simulations sont identiques pour toutes les simulations :

La tête est modélisée relativement grossièrement par un volume infini séparé de l'eau de refroidissement par un plan d'os de 0.5mm d'épaisseur et un plan de peau d'un millimètre d'épaisseur. Les conditions initiales imposent un gradient de 2°C/mm entre l'eau et le cortex.

La dose thermique équivalente à 43°C est calculée sur toute la durée de chauffe et de relaxation dans un plan de symétrie des mono-éléments.

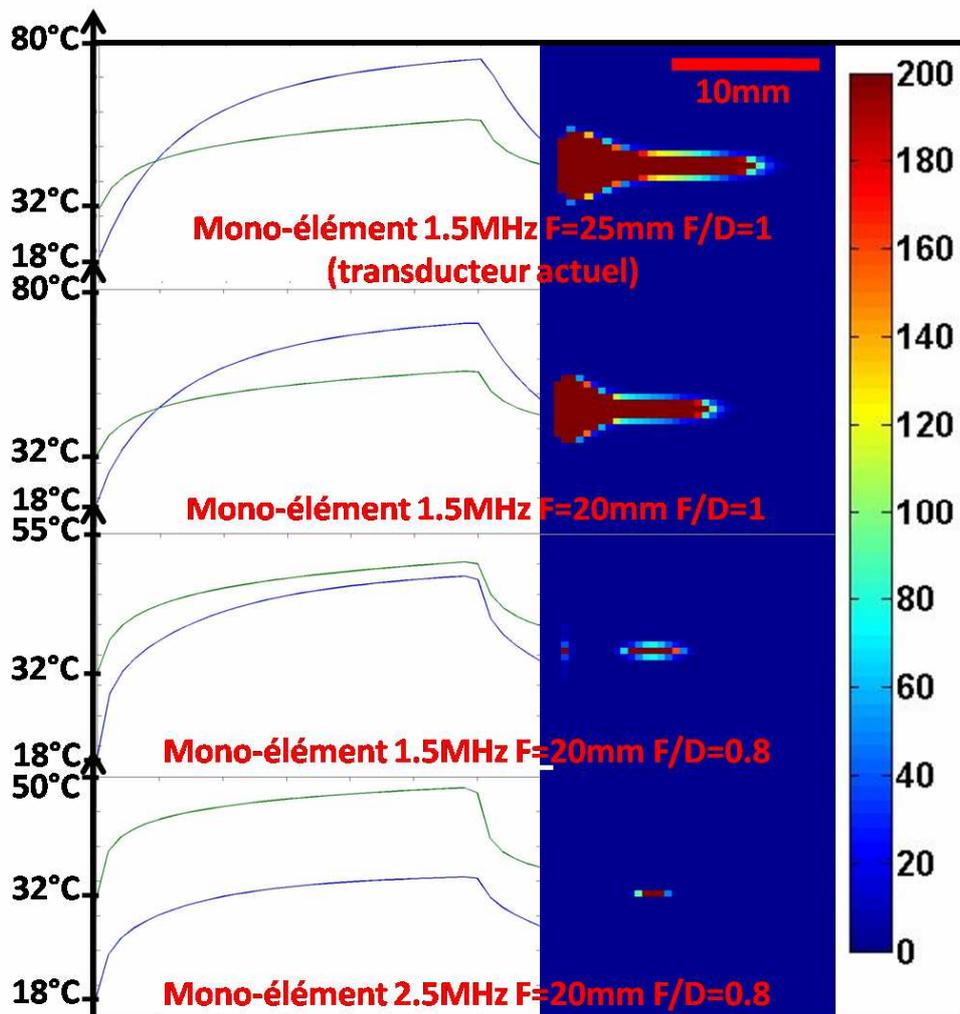


Figure 5.19. Simulations thermiques dans un scénario de chauffe plutôt défavorable : Les courbes de température de l'os (bleu) et du point focal (vert) sont données en fonction du temps dans la colonne de gauche (30s de chauffe avant relaxation). La colonne de droite présente la dose thermique saturée à 200 minutes équivalentes 43°C dans un plan de symétrie du transducteur.

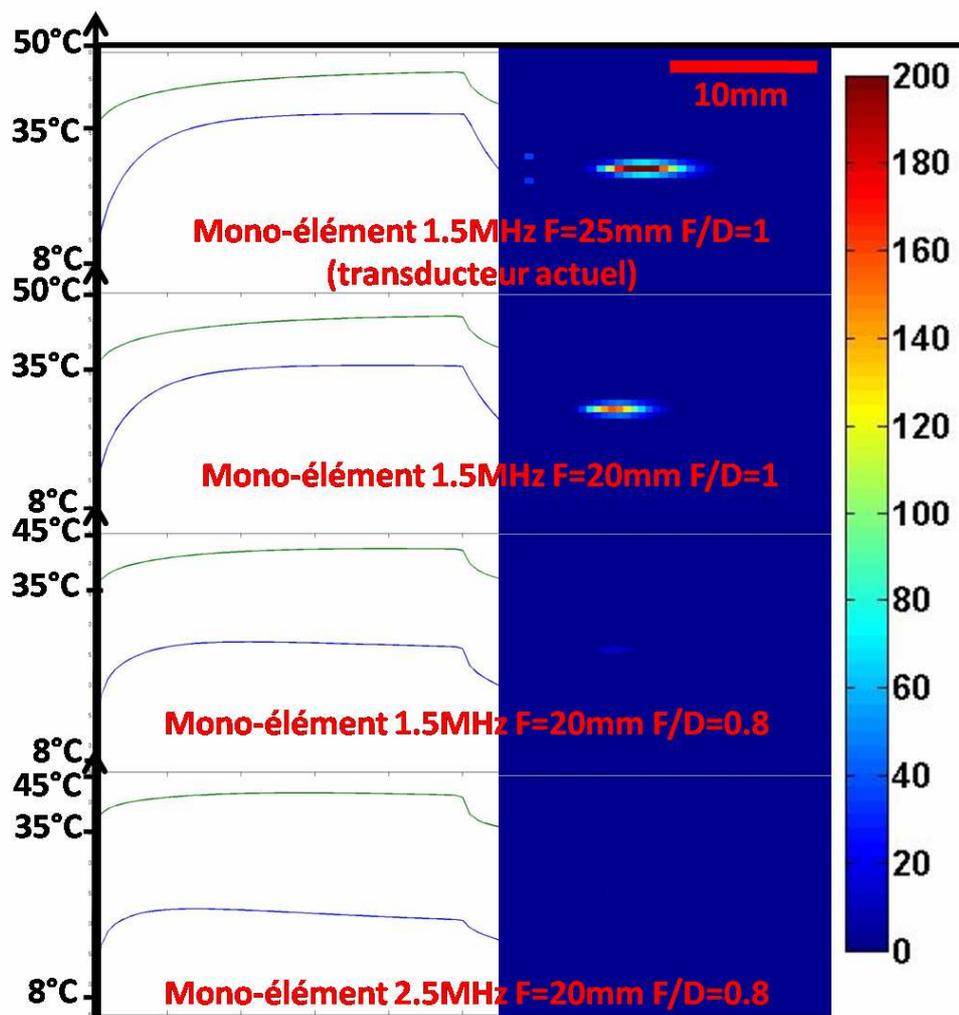


Figure 5.20. Simulations thermiques dans un scénario de chauffe plutôt favorable : Les courbes de température de l'os (bleu) et du point focal (vert) sont données en fonction du temps dans la colonne de gauche (50s de chauffe avant relaxation). La colonne de droite présente la dose thermique saturée à 200 minutes équivalentes 43°C dans un plan de symétrie du transducteur.

La diminution du nombre d'ouverture permet au faisceau d'intersecter une plus grande surface d'os. La densité surfacique d'énergie acoustique absorbée est donc réduite. Une diminution plus importante du nombre d'ouverture n'est pas possible puisque la focale idéale est de 20mm et une augmentation plus importante du diamètre du transducteur est rendue impossible par l'anatomie du rat.

Cette étude a permis de confirmer que l'os, par son échauffement, semblait bien être responsable de l'inflammation en entonnoir observée en IRM dans le cerveau. Elle démontre aussi qu'une diminution du nombre d'ouverture et une augmentation de la fréquence réduit considérablement l'échauffement sur l'os. Deux nouveaux transducteurs compatibles IRM ont donc été commandés auprès d'Imasonic avec les spécifications des transducteurs 3 et 4 ci-dessus.

5.5.2.2. *Compatibilité électromagnétique des matériaux*

Le transducteur utilisé jusqu'ici n'est pas parfaitement compatible IRM comme en témoignent les artefacts de susceptibilité très importants sur les images de la figure 5.21. Une optimisation de la correction du champ (« shimming ») et de la séquence T_2 elle-même a permis de restreindre la zone

affectée au seul compartiment d'eau. En outre, un anneau porte-membrane en aluminium était initialement vissé en face avant du transducteur pour fermer hermétiquement ce compartiment d'eau. Il a été remplacé par un anneau identique en plexiglas, confectionné au laboratoire. Ces mesures ont permis de réaliser les expériences présentées précédemment dans des conditions satisfaisantes. D'autres matériaux utilisés par le fabricant ont été identifiés comme générant des pertes de signal sur les images (figure 5.22). Par conséquent, les modifications suivantes ont été décidées pour la fabrication des nouveaux éléments :

- Remplacement de l'anneau porte membrane en aluminium par un anneau compatible IRM (plexiglas) avec le même système de vissage en face avant ;
- Changement de matériau pour les arrivées d'eau (plastique) ;
- Soudures compatibles IRM (voir figure 5.22).

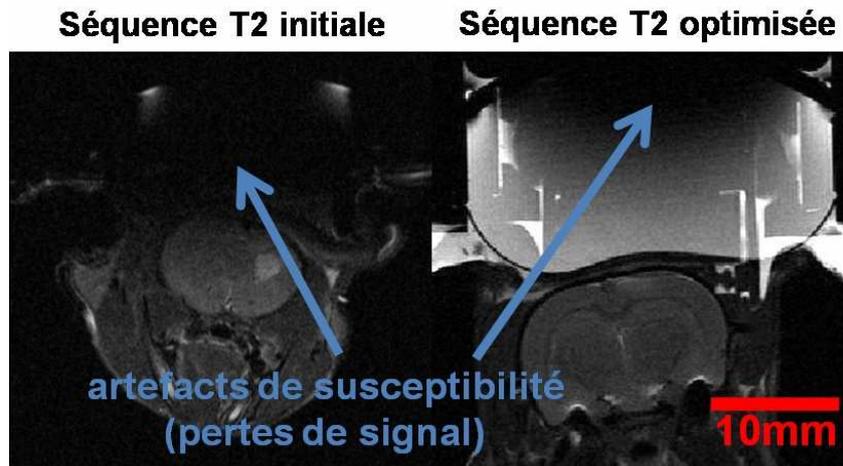


Figure 5.21 Un travail sur les séquences a permis de réduire l'influence des artefacts de susceptibilité magnétiques générés par la surface active du transducteur et ses soudures, l'anneau porte membrane, et les arrivées d'eau.

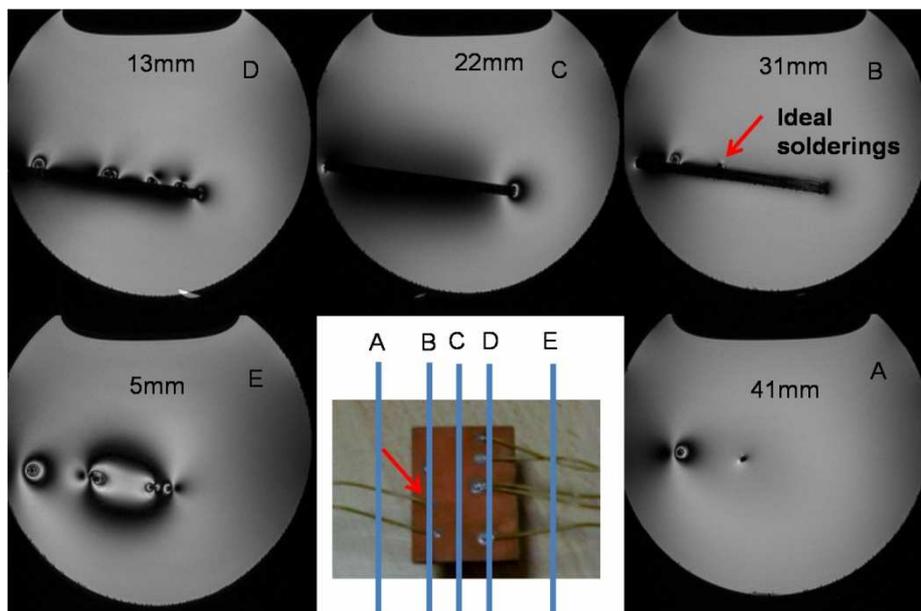


Figure 5.22 En collaboration avec le fabricant Imasonic, différents matériaux pour les soudures sont testés dans un réservoir d'eau avec une séquence T_2 TurboRARE. La meilleure solution génère très peu d'artefacts et est adoptée pour la fabrication de nouveaux transducteurs (flèche rouge).

5.5.2.3. Autres améliorations pour la seconde génération de transducteur HIFU

Pour cette commande, plusieurs autres améliorations ont été apportées lors du design des nouveaux éléments. Elles concernent notamment la réduction de la taille du corps en plastique afin d'augmenter les degrés de liberté pour le positionnement du transducteur dans l'aimant (axes droite-gauche et haut-bas).

- Réduction de la hauteur totale H (voir le dessin de gauche sur la figure 5.23) : 24.8mm deviennent 18mm maximum ;
- Réduction au maximum du diamètre extérieur L (passage de 45mm à 40mm) ;
- Suppression du thermocouple qui ne nous sert pas et complique l'installation du système ;

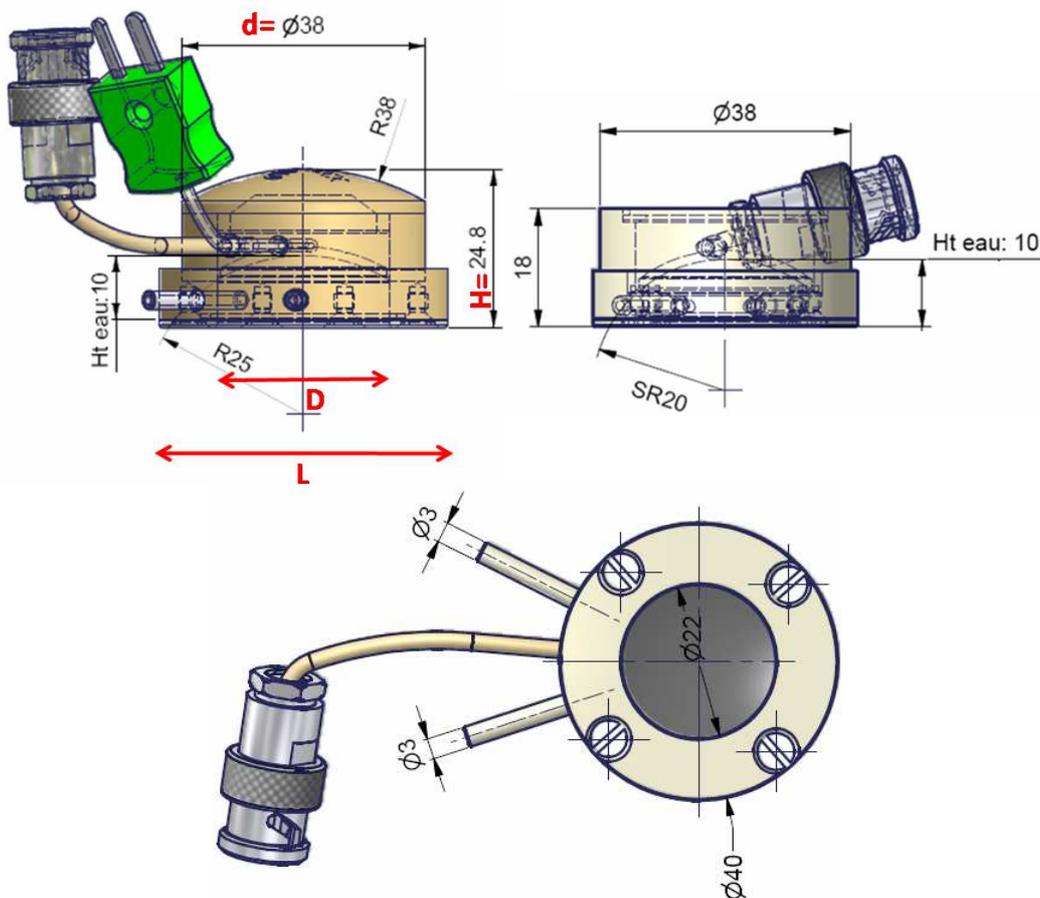


Figure 5.23 En haut à gauche : ancien transducteur en vue de profil. Le thermocouple est en vert. Nouveau transducteur en vue de profil (en haut à droite) et en vue de dessus (en bas).

5.6. Discussion et perspectives

Dans ce travail, trois séquences IRM complémentaires sont utilisées les unes après les autres sur les mêmes animaux. Elles répondent à trois besoins de guidage de l'HIFU du cerveau à trois étapes du traitement. Avant le tir HIFU, la capacité à localiser la tache focale ultrasonore et vérifier sa forme a été démontrée *ex vivo* et *in vivo* dans le cerveau du rat avec crane intact. Une nouvelle méthode de quantification de la pression acoustique dans le cerveau est introduite, réalisée dans la position finale

pour le traitement, avec le même émetteur ultrasonore. Cela permet de vérifier et si besoin de corriger le ciblage de la thérapie. Pendant le traitement HIFU, le suivi du dépôt de chaleur est aussi réalisé en quasi temps réel (2 images par secondes), avec une haute résolution spatiale. Enfin, des changements d'élasticité induit par les HIFU sont observés *ex vivo* et *in vivo*. Les trois techniques utilisées encodent l'information dans la phase du signal IRM. Au delà du cas particulier du guidage de l'HIFU du cerveau, ce travail démontre, s'il en était besoin, les multiples potentialités de l'imagerie de phase en IRM.

5.6.1. Imagerie de la force de radiation

La séquence développée pour la localisation de la force de radiation acoustique a permis la détection de déplacements faibles ($<1\mu\text{m}$) avec une énergie déposée très faible. Pour vérifier l'innocuité des tirs ultrasonores pendant cette séquence IRM, un échantillon de poitrine de dinde a été soumis à une insonification ultrasonore identique (en termes de rapport cyclique, de puissance et de durée totale). Pendant ce temps, la séquence de thermométrie a été utilisée pour suivre l'élévation de température au foyer. Dans le scénario le plus défavorable, c'est à dire lorsque le rapport cyclique (« duty cycle ») ultrasonore était de 5% et la puissance acoustique supérieure à toutes les valeurs utilisées pour nos tirs HIFU, l'élévation de température est restée inférieure à 1.5°C après 2 minutes de trains d'ondes répétés. L'incertitude sur cette valeur est grande compte tenu de la relativement faible précision de la séquence de température ($\sim 1^{\circ}\text{C}$). Cette même vérification a été effectuée *in vivo* et l'élévation de température maximale est restée difficilement mesurable (niveau de bruit de 1°C environ). Finalement, le rat ayant servi pour ce test a été sacrifié sans subir de tir HIFU. Ni l'observation macroscopique de son cerveau après prélèvement et découpe, ni l'examen histologique n'ont trouvé de dommages du tissu cérébral, au point focal et autour.

« Les séquences sensibles aux déplacements sont elles plus pertinentes que les séquences sensible à la température pour la vérification de la bonne focalisation ? »

En ce qui concerne la localisation du foyer et la quantification de la pression, aucune comparaison quantitative et systématique n'a été effectuée avec la technique thermique dite de « siting shot » [terHaar et Coussios, 2007]. Cette question intéressante n'est donc pas tranchée par le présent travail. Cependant, quelques éléments peuvent être avancés. Le système IRM haut champ utilisé dans l'étude est très sensible aux déplacements grâce aux très forts gradients disponibles mais l'acquisition de MR-ARFI est lente. Au contraire, la séquence FLASH utilisée en thermométrie est rapide avec un rapport signal sur bruit dégradé ce qui limite sa sensibilité en température. Le temps d'écho est un paramètre clef de cette séquence puisqu'il joue un rôle ambigu : si on l'augmente, l'encodage de la température dans la phase augmente (voir équation 1.6) mais le RSB diminue donc la phase est bruitée et l'estimation de la température devient imprécise ; et vice versa. Il faut trouver un compromis expérimental propre au matériau que l'on cherche à imager.

En tout cas, il est difficile de comparer les capacités des séquences ARFI et FLASH pour la quantification de la pression acoustique puisque ces séquences ont été conçues pour remplir deux objectifs différents. Du fait de sa grande sensibilité, la séquence MR-ARFI devrait tout de même être plus adaptée pour la quantification d'émissions acoustiques à basse énergie.

En ce qui concerne les performances des deux séquences pour la localisation de la tache focale, il faut noter que la résolution de la séquence de thermométrie est limitée par la diffusion

thermique et est donc fixée par la cadence d'imagerie et la vitesse de chauffe. Pour des tirs US relativement longs (3ms), la séquence MR-ARFI est quant à elle limitée par le volume de tissu déplacé par la force de radiation, lorsque le régime permanent est établi. Pour comparer les performances des deux séquences dans des conditions réalistes, ces deux phénomènes ont été simulés dans le plan focal du transducteur (épaisseur 3mm) avec les outils numériques 3D utilisés précédemment:

L'élévation de température normalisée a été calculée pour un tir de 5s à 1.69MPa donnant une chauffe détectable avec notre RSB (6°C) dans un matériau ayant une conductivité thermique de 0.31W/m/K.

La phase IRM normalisée a été calculée pour une expérience d'ARFI dans un matériau à $\mu=1.5\text{m/s}$ et $\eta=1\text{Pa.s}$.

La figure 5.24 compare les profils spatiaux des deux signaux. On observe que la distribution spatiale des changements de température doit théoriquement fournir un outil de positionnement de la tache focale plus précis (cf figure 5.7). Cette conclusion ne prend pas en compte le fait que les mouvements respiratoires n'impactent pas de la même manière sur les deux séquences et que l'expérience montre que la séquence ARFI y est moins sensible. De ce fait, les cartes de déplacements induits par la force de radiation montrent donc souvent des taches de tailles comparables à celles données par la thermométrie.

Finalement, il faut considérer que le fait de devoir chauffer de plusieurs degrés pour localiser la tache focale n'est pas sans danger en vue d'une application clinique. L'approche par thermométrie impose de tirer en continu avec des risques accrus de surchauffe imprévue au foyer ou ailleurs, ou de cavitation. A contrario, la séquence MR-ARFI repose sur un usage très sage et sûr des ultrasons puisque la détection, la localisation et la quantification sont obtenues avec des puissances acoustiques et des rapports cycliques faibles. De ce point de vue, l'approche par détection de mouvement est plus sereine.

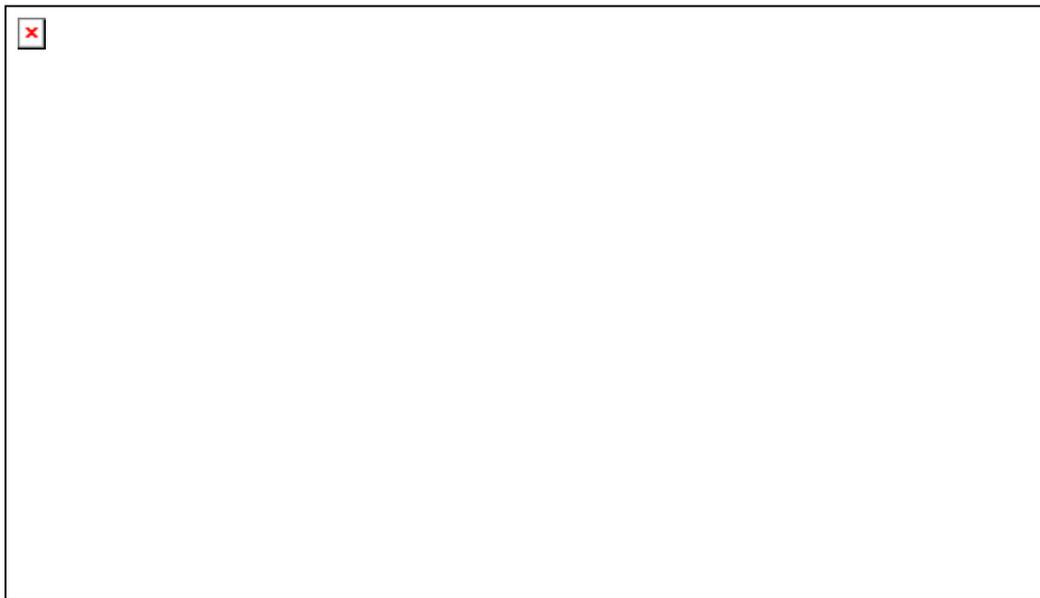


Figure 5.24 Comparaison des performances de localisation spatiale des approches thermiques (« siting shot ») et en déplacement (ARFI) dans nos conditions expérimentales *in vivo*. Les largeurs à mi-hauteur des pics sont respectivement de 1.5mm et de 3mm environ.

5.6.2. Imagerie de la température

En ce qui concerne les mesures de température *in vivo*, plusieurs explications peuvent expliquer les légers écarts entre courbes expérimentales et simulations (figure 5.8). Comme mentionné plus haut, les mouvements respiratoires résiduels créent des artefacts sur les images de phase et obligent à filtrer passe bas les courbes de température. La respiration a deux autres effets sur l'estimation de température. Premièrement, le point focal bouge légèrement dans le plan et en profondeur pendant la chauffe. Cela élargit la zone chauffée, diminue la température maximale et ralentit la chute de température après HIFU en raison de gradients thermiques plus faibles. Cela explique pourquoi l'élévation de température au début des HIFU et sa décroissance à la fin du traitement sont plus lentes qu'en simulation. Cela peut aussi expliquer le plateau horizontal que l'on semble atteindre en fin de chauffe. Deuxièmement, les mouvements parasites génèrent des réflexions du faisceau ultrasonore entre le crane et le matériau piézoélectrique qui varient dans le temps. Cela change légèrement l'impédance électrique du transducteur et fait varier la puissance acoustique en cours de chauffe.

Le modèle de simulation thermique utilisé dans ce travail est imparfait. Une limitation importante vient du fait que le thermostat du corps du rat n'est pas imposé comme condition aux limites. Notre modèle considère que la diffusion de la chaleur déposée par les HIFU se fait en milieu ouvert, infini, au lieu de considérer le cerveau comme isolé thermiquement dans la boîte crânienne. Une autre source d'erreur vient du manque de données de perfusion fiables dans la littérature. La valeur de ces paramètres influe sur les simulations aux temps longs, en particulier lors de scénarii de chauffe lente.

5.6.3. Imagerie d'élasticité

En ce qui concerne les mesures d'élasticité, l'élastographie par IRM du cerveau entier a été réalisée *in vivo*, en 3D.

Comme nous l'avons déjà mentionné, les images pre et post traitement ne peuvent être parfaitement recalées l'une sur l'autre puisqu'un repositionnement de l'animal a dû être effectué entre les deux acquisitions. Les voxels ne se correspondent donc pas exactement et ne peuvent pas être strictement comparés, ce qui représente un des inconvénients de la technique en l'état actuel.

Cela dit, le cerveau présente des modifications significatives de module de cisaillement complexe après la session HIFU. Les premières observations semblent différentes des coagulations thermiques dures vues dans le muscle *in vitro*. Pour comprendre ces données, peu d'informations sont disponibles dans la littérature au sujet de l'élasticité des nécroses thermiques du cerveau. La zone traitée présente un œdème important, visible en hypersignal T₂ même après 3 semaines. Cette réponse inflammatoire augmente fortement la quantité de liquide dans la zone chauffée et pourrait entrer en compétition avec la nécrose elle-même dans les propriétés mécaniques effectives de la zone. En effet, comme nous l'avons vu au chapitre 2, l'élastographie est très sensible à la présence d'eau liquide qui ne peut pas être cisailée. Il est donc possible que la forte présence d'œdème suffise à expliquer les faibles élasticités observées. Cette présence de liquide pourrait malheureusement masquer les changements d'élasticité plus localisés dus à la nécrose elle-même.

Néanmoins, d'autres éléments biologiques pourraient expliquer nos observations plus directement. Le contenu en graisses du cerveau varie entre 40 et 80% selon les structures considérées,

avec une concentration accrue dans la substance blanche riche en myéline [O'Brien et Sampson 1965]. Une stratégie de chauffe lente et atteignant des températures modérées (55°C) pourrait simplement faire fondre les lipides sans diminuer de façon significative la quantité d'eau. Cela résulterait en des lésions presque liquides. De façon intéressante, des articles rapportent des observations de nécroses liquides induites par les ultrasons focalisés [Lake *et al.* 2008, Pauly *et al.* 2006]. Il est même connu des médecins que les nécroses des tissus cérébraux peuvent être de deux types en fonction des phénomènes physiques ou biologiques à l'origine de la dégénération tissulaire : les nécroses coagulatives et les nécroses liquéfactives. Ces dernières proviennent d'une dégradation de l'architecture des tissus créant des zones liquides contenant des débris nécrotiques. Dans le même ordre d'idées, des travaux récents à l'Institut Langevin par Emilie Sapin et Bastien Arnal montrent que dans plusieurs tissus *ex vivo*, l'hyperthermie dégrade les structures cellulaires progressivement, les unes après les autres, à mesure que la température augmente. Il en résulte des courbes Elasticité-Température présentant souvent des chutes de dureté à basses températures suivies d'augmentations d'élasticité au-delà de certaines températures seuils. L'hypothèse d'un tel mécanisme dans notre cas reste à étudier dans le futur.

L'imagerie de température est d'une grande utilité pour garder un œil sur la température des régions sensibles du cerveau et pour mesurer la dose thermique en temps réel. L'élastographie ne peut pas rivaliser en termes de cadence d'imagerie et les deux techniques doivent donc être vues comme complémentaires plutôt que concurrentes. Elles apportent des informations très différentes aux médecins. Dans la perspective d'un passage sur le cerveau humain, il paraît de toute façon profitable de ne pas se satisfaire des images anatomiques et de la dose thermique mesurée pour conclure sur le succès du traitement. Parallèlement à l'élastographie, d'autres techniques comme l'imagerie T_1 avec agents de contrastes et l'imagerie pondérée en diffusion ont été testées pour le contrôle final des nécroses HIFU [Funaki *et al.* 2007, Jacobs *et al.* 2005]. Récemment, une nouvelle technique basée sur le transfert de magnétisation entre les macromolécules et l'eau des tissus a montré un bon contraste entre tissus coagulés et non traités [Carasso *et al.* 2008]. Dans une approche prospective, l'élastographie doit être comparée avec ces techniques. Toutes doivent encore être corrélées avec les données histopathologiques pour déterminer le meilleur outil pour contrôler la nécrose. Pour devenir compétitive, l'élastographie peut être améliorée au niveau de l'acquisition des données (i.e. la résolution des cartes qui est liée au rapport signal sur bruit, ainsi que la précision en élasticité qui est liée à la longueur d'onde choisie) et du traitement des données (l'algorithme d'inversion local fait actuellement l'hypothèse d'un tissu localement homogène et isotrope). Il se pourrait alors que la mesure d'élasticité devienne un détecteur précoce de la présence de nécrose. Il est cependant peu probable que la résolution et la précision de l'élastographie deviennent suffisantes pour espérer contourner le volume traité sur la base des cartes d'élasticité.

5.6.4. Conclusion et perspectives

Finalement, considérée comme un tout, la procédure d'imagerie proposée met à profit la complémentarité des trois techniques de façon intéressante : l'élastographie avant traitement permet d'évaluer les paramètres viscoélastiques utilisés ensuite dans les simulations pour calculer la courbe de calibration attendue. Cette courbe permet une estimation fiable de la pression à partir des mesures expérimentales au foyer apportées par la séquence MR-ARFI. Cette quantification *in situ* permet à son tour d'exécuter des simulations fiables de l'équation de la chaleur et de planifier les bons paramètres de chauffe pour le traitement. La dose thermique ainsi simulée est aussi plus fiable que si elle était basée sur la pression acoustique attendue par rapport à la puissance électrique émise. Enfin, la courbe

de température expérimentale permet de valider les simulations effectuées en confirmant a posteriori les valeurs de pression acoustique et de paramètres mécaniques utilisés.

Le but de ce travail était de développer des séquences, et un protocole de thérapie-imagerie pour la réalisation d'expériences d'HIFU transcrânien chez le rat transposable sur l'homme. Le rat a été choisi en raison de la grande disponibilité de modèles de tumeurs du cerveau bien connues chez cet animal. En outre, un système de positionnement et de maintien de la tête des animaux ainsi qu'un transducteur HIFU capable d'émettre suffisamment d'énergie pour nécroser les tissus ont été conçus en tenant compte des contraintes magnétiques et stériques de l'IRM. Le développement de ce protocole et de ce setup est primordial pour évaluer l'interaction des ultrasons focalisés avec les tissus sains et le bénéfice de la thérapie par ultrasons sur les modèles tumoraux. Les corrélations avec l'histologie devraient être riches d'enseignements directement profitables au système clinique développé parallèlement. Différentes conditions de tirs HIFU pourront être facilement testées sur un tel banc d'essai. Cela sera l'objet de nos prochaines expériences, dans le cadre du projet de thèse d'Elvis Dervishi. A termes, une comparaison entre le traitement des gliomes du rat par ultrasons et par radiothérapie devrait être envisagée. Pour ces expériences, l'acquisition de nouveaux transducteurs, à la géométrie et à la fréquence centrale optimisées, devraient permettre de tirer moins profondément dans le cerveau, de limiter les réflexions dans la boîte crânienne et d'éviter l'échauffement du crâne. Le ciblage manuel des tumeurs restera délicat et demandera une bonne expérience.

Enfin, toutes les techniques développées ici sont transposables sur des scanners cliniques pour le MRgFUS du cerveau humain. Elles doivent être associées à l'utilisation d'un réseau de transducteurs multi-éléments pour corriger les aberrations dues au passage du crane. Ce transfert est actuellement en cours dans le cadre de l'ANR « TUCCIRM ».

Les résultats présentés dans ce chapitre sont partiellement publiés dans [Larrat *et al.* 2008, Larrat *et al.* 2010].

BIBLIOGRAPHIE

1. Abolhassani MD, Norouzy A, Takavar A, Ghanaati H. 2007 Feb; Noninvasive temperature estimation using sonographic digital images. *J Ultrasound Med.* 26(2):215-22.
2. Arthur RM, Straube WL, Starman JD, Moros EG. 2003 Jun; Noninvasive temperature estimation based on the energy of backscattered ultrasound. *Med Phys.* 30(6):1021-9.
3. Arthur RM, Straube WL, Trobaugh JW, Moros EG. 2008 Aug; In vivo change in ultrasonic backscattered energy with temperature in motion-compensated images. *Int J Hyperthermia.* 24(5):389-98.
4. Atay SM, Kroenke CD, Sabet A, Bayly PV. 2008 Apr; Measurement of the dynamic shear modulus of mouse brain tissue *in vivo* by magnetic resonance elastography. *J Biomech Eng.* 130(2):021013.
5. Bercoff J, Tanter M, Fink M. 2004a; Supersonic shear imaging : a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 51, no. 4, pp.396–409.
6. Bercoff J, Pernet M, Tanter M, Fink M. 2004b Apr; Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging. *Ultrason Imaging.* 26(2):71-84.
7. Bercoff J, Tanter M, Muller M, Fink M. 2004c Nov; The role of viscosity in the impulse diffraction field of elastic waves induced by the acoustic radiation force. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 51(11):1523-36.
8. Carasso D, Hanannel A, Navon G. 2008 Jul; A new MRI method, tested *in vitro* for the assessment of thermal coagulation and demonstrated *in vivo* on focused ultrasound ablation. *NMR Biomed.* 21(6):637-43.
9. Carpentier A, McNichols RJ, Stafford RJ, Itzcovitz J, Guichard JP, Reizine D, Delalogue S, Vicaut E, Payen D, Gowda A, George B. Real-time magnetic resonance-guided laser thermal therapy for focal metastatic brain tumors. *Neurosurgery.* 2008 Jul;63(1 Suppl 1):ONS21-8; discussion ONS28-9.
10. Chato JC. 1985; Selected thermophysical properties of biological materials In: Shitzer A, Eberhart R (eds) *Heat transfer in medicine and biology: analysis and applications*, vol 2. Plenum Press, New York, pp 413–418.
11. Chen L, Bouley D.M, Harris B.T, Butts K: MRI study of immediate cell viability in focused ultrasound in the rabbit brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 13: 23-30, 2001
12. Cohen ZR, Zaubermann J, Harnof S, Mardor Y, Nass Dvora, Zadicario E, Hananel A, Casterl D, Faibel M, Ram Z. 2007; Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound For Thermal Ablation in the Brain: A Feasibility Study in a Swine Model, *Neurosurgery*, 60(4):593-600.
13. Daum DR, Hynynen K. 1998; Thermal dose optimization via temporal switching in ultrasound surgery. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 45(1):208-15.
14. Dewey WC. 1994 Jul-Aug; Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *Int J Hyperthermia.* 10(4):457-83. Review.
15. de Senneville BD, Quesson B, Moonen CT. 2005 Sep; Magnetic resonance temperature imaging. *Int J Hyperthermia.* 21(6):515-31. Review.
16. Duck FA.1990; *Physical properties of tissue : a comprehensive reference book.* Academic Press.
17. Elwassif MM, Kong Q, Vazquez M, Bikson M. 2006 Aug; Bio-Heat Transfer Model of Deep Brain Stimulation Induced Temperature changes. 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. pp580–3583.

18. Fatemi M, Greenleaf J. 1998; Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography. *Science*, vol. 280, no.5360, pp. 82–85.
19. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y, Maruo T. 2007; Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery For Uterine Fibroids: Relationship Between The Therapeutic Effects And Signal Intensity Of Preexisting T2-Weighted Magnetic Resonance Images, *Am J Obstet. Gynecol.*, 196(2):184.E1-6.
20. Goss SA, Johnston RL, Dunn F. 1978 Aug; Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues. *J Acoust Soc Am.* 64(2):423-57. Review.
21. Goss SA, Johnston RL, Dunn F. 1980 Jul; Compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues. II. *J Acoust Soc Am.* 68(1):93-108. Review.
22. Green MA, Bilston LE, Sinkus R. 2008 Aug; In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography. *NMR Biomed.* 21(7):755-64.
23. Hynynen K, Vykhodtseva N.I, Chung A, Sorrentino V, Collucci V, Jolesz F.A: Thermal effects of focused ultrasounds on the brain: Determination with MR imaging. *Radiology.* 204: 247-253, 1997
24. Hynynen K, McDannold N, Clement G, Jolesz FA, Zadicario E, Killiany R, Moore T, Rosen D. 2006 Aug; Pre-clinical testing of a phased array ultrasound system for MRI-guided noninvasive surgery of the brain--a primate study. *European J of Radiology.* 59(2):149-56.
25. Jacobs MA, Herskovits EH, Kim HS. 2005; Uterine Fibroids: Diffusion-weighted MR Imaging for Monitoring Therapy with Focused Ultrasound Surgery Preliminary Study, *Radiology*, 236(1):196-203.
26. Jensen JA, *et al.* 1996; Field: A Program for Simulating Ultrasound Systems, *Medical & Biological Engineering & Computing*, 34, supplement 1, part 1, pp351-353.
27. Jensen JA, Svendsen NB. 1992; Calculation of pressure fields from arbitrarily shaped, apodized, and excited ultrasound transducers, *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelec., Freq. Contr.*, 39, pp. 262-267.
28. Johansson JD, Eriksson O, Wren J, Loyd D, Wårdell K. 2006 Sep; Radio-frequency lesioning in brain tissue with coagulation-dependent thermal conductivity: modelling, simulation and analysis of parameter influence and interaction. *Med Biol Eng Comput.* 44(9):757-66.
29. Jolesz FA, Hynynen K. 2002; Magnetic Resonance Image-guided Focused Ultrasound Surgery, *Cancer J*, 8 Suppl 1:S100-12.Review.
30. Jolesz A, Hynynen K. MRI guided Focused Ultrasound Surgery. 2007.Informa healthcare.
31. Kallel F, Stafford RJ, Price RE, Righetti R, Ophir J, Hazle JD. 1999 May; The feasibility of elastographic visualization of HIFU-induced thermal lesions in soft tissues. Image-guided high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 25(4):641-7.
32. Kruse SA, Rose GH, Glaser KJ, Manduca A, Felmlee JP, Jack CR Jr, Ehman RL. 2008 Jan 1; Magnetic resonance elastography of the brain. *Neuroimage.* 39(1):231-7.
33. Lake AM, Hall TL, Kieran K, Fowlkes JB, Cain CA, Roberts WW. 2008. Histotripsy: minimally invasive technology for prostatic tissue ablation in an *in vivo* canine model. *Urology* 72(3):682–86.
34. Larrat *et al.* Anisotropic viscoelastic properties of the Corpus Callosum - Application of High-Resolution 3D MR-Elastography to an Alzheimer Mouse Model. B. Larrat*, QC. Chan, XF. Yang, G. Li, ES. Yang, M. Fink, R. Sinkus. Proc of the IEEE International Ultrasonic Conference. 2007. NewYork.
35. Larrat B, Pernot M, Aubry J-F, Dervishi E, Sinkus R, Marie Y, Boch A-L, Tanter M, Fink M: MR-guided transcranial brain HIFU in small animal models. Accepted in *Physics in medicine & biology*. 2010
36. Larrat B, Pernot M, Aubry J-F, Sinkus R, Tanter M, Fink M: Radiation force localization of HIFU therapeutic beams coupled with Magnetic Resonance-Elastography treatment monitoring. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Contr*;43(6):1122-1129, 2008

37. Le Floch C, Tanter M, Fink M. Self-defocusing in ultrasonic hyperthermia: Experiment and simulation APPLIED PHYSICS LETTERS. Volume: 74. Issue: 20. Pages: 3062-3064. MAY 17 1999.
38. Leslie TA, Kennedy JE, Illing RO, Ter Haar GR, Wu F, Phillips RR, Friend PJ, Roberts IS, Cranston DW, Middleton MR. 2008 Jul; High-intensity focused ultrasound ablation of liver tumours: can radiological assessment predict the histological response? Br J Radiol. 81(967):564-71.
39. McDannold N, Moss M, Killiany R, Rosene D.L, King R.L, Jolesz F.A, Hynynen K: MRI-guided focused ultrasound surgery of the brain: Tests in a primate model. Magnetic Resonance in Medicine. 49: 1188-119, 2003
40. McDannold N, Vykhodtseva N, Jolesz FA, Hynynen K. 2004 May; MRI investigation of the threshold for thermally induced blood-brain barrier disruption and brain tissue damage in the rabbit brain. Magn Reson Med. 51(5):913-23.
41. McDannold N, Maier SE. 2008 Aug; Magnetic resonance acoustic radiation force imaging, Med. Phys 35(8).
42. McDannold N, Tempany CM, Fennessy FM, So MJ, Rybicki FJ, Stewart EA, Jolesz FA, Hynynen K. 2006; Uterine Leiomyomas: MR Imaging-based Thermometry and Thermal Dosimetry during Focused Ultrasound Thermal Ablation, Radiology, 240(1):263-272.
43. Melodelima D, N'Djin WA, Parmentier H, Chesnais S, Rivoire M, Chapelon JY. 2007; Ultrasound surgery with a toric transducer allows the treatment of large volumes over short periods of time. Applied Physics Letters 91, 193901.
44. Miller NR, Bograchev KM, Bamber JC. 2005 Mar; Ultrasonic temperature imaging for guiding focused ultrasound surgery: effect of angle between imaging beam and therapy beam. Ultrasound Med Biol. 31(3):401-13.
45. Nicolle S, Lounis M, Willinger R, Paliere JF. 2005; Shear linear behavior of brain tissue over a large frequency range, Biorheology 42, pp209-223.
46. Nightingale K, Bentley R, Trahey G. 2002; Observations of tissue response to acoustic radiation force : opportunities for imaging. Ultrasonic imaging, vol. 24, no. 3, pp. 129-38.
47. O'Brien JS, Sampson EL. 1965 Oct; Lipid composition of the normal human brain: gray matter, white matter, and myelin. Journal of Lipid Research, Vol. 6, 537-544.
48. Pauly KB, Diederich CJ, Rieke V, Bouley D, Chen J, Nau WH, Ross AB, Kinsey AM, Sommer G. 2006 Jun; Magnetic resonance-guided high-intensity ultrasound ablation of the prostate. Top Magn Reson Imaging. 17(3):195-207. Review.
49. Pernot M, Aubry JF, Tanter M, Thomas JL, Fink M. 2003 Aug 21; High power transcranial beam steering for ultrasonic brain therapy. Physics In Medicine And Biology, 48(16),pp2577-2589.
50. Pernot M, Aubry JF, Tanter M, Boch AL, Marquet F, Kujas M, Seilhean D, Fink M. 2007 Jun; In vivo transcranial brain surgery with an ultrasonic time reversal mirror. J Neurosurg. 106(6):1061-6.
51. Pernot M, Tanter M, Bercoff J, Waters KR, Fink M. 2004 May; Temperature estimation using ultrasonic spatial compound imaging. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 51(5):606-15.
52. Ribault M, Chapelon JY, Cathignol D, Gelet A. 1998 Jul; Differential attenuation imaging for the characterization of high intensity focused ultrasound lesions. Ultrason Imaging. 20(3):160-77.
53. Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Braun J. 2008 Mar; Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. NMR Biomed. 21(3):265-71.
54. Sapareto SA, Dewey WC. 1984 Jun; Thermal dose determination in cancer therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 10(6):787-800.
55. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. 1998 Nov; Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. Ultrasound Med Biol. 24(9):1419-35.

56. Seip R, Ebbini ES. 1995 Aug; Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound. *IEEE Trans Biomed Eng.* 42(8):828-39.
57. Sekins KM, Emery AF, Lehmann JF, MacDougall JA. 1982 Nov; Determination of perfusion field during local hyperthermia with the aid of finite element thermal models. *J Biomech Eng.* 104(4):272-9.
58. Shi X, Martin RW, Rouseff D, Vaezy S, Crum LA. 1999 Apr; Detection of high-intensity focused ultrasound liver lesions using dynamic elastometry. *Ultrasound Imaging.* 21(2):107-26.
59. Simon C, Vanbaren P, Ebbini ES. 1998; Two-dimensional temperature estimation using diagnostic ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 45(4):1088-99.
60. Sinkus R, Tanter M, Bercoff J, Siegmann K, Pernot M, Athanasiou A, Fink M. 2008 Mar; Potential of MRI and ultrasound radiation force in elastography: Applications to diagnosis and therapy. *Proc. of the IEEE.* 96(3),pp 490-499.
61. Souchon R, Rouviere O, Gelet A, Detti V, Ophir J, Chapelon JY: Visualisation of HIFU lesions using elastography of the human prostate *in vivo*: Preliminary results. *Ultrasound Med Biol*; 29(7): 1007-15, July 2003.
62. Souchon R, Bouchoux G, Maciejko E, Lafon C, Cathignol D, Bertrand M, Chapelon JY. 2005 Feb; Monitoring the formation of thermal lesions with heat-induced echo-strain imaging: a feasibility study. *Ultrasound Med Biol.* 31(2):251-9.
63. Souchon R, Salomir R, Beuf O, Milot L, Grenier D, Lyonnet D, Chapelon JY, Rouvière O. 2008 Oct; Transient MR Elastography using Ultrasound radiation force: theory, safety, and initial experiments *in vitro*, *Magnetic Resonance in Medicine* 60(4):871–881.
64. Tanter M, Pernot M, Aubry JF, Montaldo G., Marquet F., Fink M. 2007 Mar; Compensating for bone interfaces and respiratory motion in high-intensity focused ultrasound. *International Journal Of Hyperthermia.* 23(2),pp141-151.
65. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T., Gennisson J.L., Montaldo G., Muller M., Tardivon A., Fink M. 2008 Sep; Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: Initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound In Medicine And Biology.* 34(9),pp1373-1386.
66. ter Haar G, Coussios C. 2007 Mar; High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *Int J Hyperthermia.* 23(2):89-104.
67. Vaezy S, Andrew M, Kaczkowski P, Crum L. 2001; Image-guided acoustic therapy. *Annu Rev Biomed Eng.* 3:375-90. Review.
68. Vykhodtseva N, Sorrentino V, Jolesz FA, Bronson RT, Hynynen K. 2000 Jun; MRI detection of the thermal effects of focused ultrasound on the brain. *Ultrasound Med Biol.* 26(5):871-80.
69. Wu T, Felmlee JP, Greenleaf JF, Riederer SJ, Ehman RL. 2001 Jan; Assessment of thermal tissue ablation with MR elastography. *Magn Reson Med.* 45(1):80-7.

CONCLUSION GENERALE

Dans mon travail de thèse, différentes techniques IRM, certaines nouvellement introduites dans la littérature, ont été implémentées et testées, essentiellement sur le rongeur à haut champ magnétique. Les applications abordées couvrent un large spectre de pathologies dont l'importance en termes de santé publique n'est plus à démontrer : cancer, fibrose hépatique, maladie d'Alzheimer, sclérose en plaque... Ces examens pourraient être utilisés à différents stades de la prise en charge clinique : détection, caractérisation, thérapie, suivi post traitement.

En ce qui concerne les applications diagnostiques (chapitres 2 et 3), l'élastographie par IRM est réalisée pour la première fois à 7T. La résolution isotrope atteint 300 μ m dans les cas les plus favorables et les fréquences accessibles couvrent le spectre 100-1000Hz. Le potentiel de la technique est évalué sur des modèles animaux de différentes pathologies : stéato-hépatite non induite par la consommation d'alcool, maladie d'Alzheimer, sclérose en plaque. Dans le foie, nos résultats montrent que les données d'élastographie sont sensibles à l'activation des cellules produisant le collagène responsable de la fibrose hépatique avant l'apparition de celle-ci. Cela permet chez l'animal de distinguer la stéatose simple (accumulation de graisse) de la stéato-hépatite non alcoolique. Dans le cerveau, les pathologies affectant la myéline résultent en une modification significative des paramètres viscoélastiques des structures de la substance blanche telles que le corps calleux. Ces résultats, s'ils sont confirmés chez les patients, pourraient fournir des nouveaux contrastes aux médecins pour détecter, grader et évaluer la réponse à un traitement pour les pathologies concernées.

Dans une approche plus prospective, l'intérêt d'une mesure des paramètres viscoélastiques à plusieurs fréquences est démontré théoriquement et expérimentalement par élastographie IRM multi-fréquences et élastographie ultrasonore transitoire SSI, deux techniques indépendantes. Les tissus mous sont très dispersifs. L'origine de cette dispersion est l'atténuation, elle-même très probablement induite par la diffusion des ondes sur des structures dures aux échelles inférieures à notre résolution d'imagerie (~1mm). La dépendance des courbes de dispersion mesurées à l'échelle macroscopique vis-à-vis de modifications de composition et de structure à des échelles bien inférieures à la longueur d'onde et à la résolution d'imagerie est démontrée ici. Fort de ce résultat, il est possible de porter un nouveau regard sur les techniques d'élastographie, véritables outils de caractérisation rhéologique *in vivo*, qui peuvent être utilisées pour suivre des phénomènes biologiques intervenant aux échelles microscopiques donc invisibles par imagerie anatomique directe. Cette approche pourrait apporter beaucoup en routine clinique dans les années à venir, par exemple pour suivre les effets des évolutions du réseau vasculaire sur l'élasticité effective et sa dépendance fréquentielle lors de la croissance et de la chimiothérapie des tumeurs.

En ce qui concerne les applications thérapeutiques (chapitres 4 et 5), l'IRM est utilisé comme outil de guidage et de contrôle des ultrasons focalisés. Pour la première fois, une technique de focalisation adaptative basée sur des mesures IRM permet de corriger des aberrations fortes d'un faisceau d'ultrasons. Cette technique non invasive est basée sur la quantification et la maximisation de l'énergie acoustique au point focal par le biais de mesures de la force de radiation acoustique. Cela représente une avancée importante au niveau fondamental. Dans la perspective des HIFU transcraïens chez l'homme, l'intérêt clinique semble d'ores et déjà très pertinent.

Parallèlement, un protocole complet de guidage IRM des HIFU transcraniens avant, pendant et après le traitement est ici développé. Il associe un élément ultrasonore focalisé et un système de positionnement dans l'IRM 7T. Trois séquences utilisant la phase du signal IRM sont optimisées pour trois applications complémentaires : imagerie de la force de radiation acoustique, imagerie de la température, et élastographie. Le protocole proposé est testé avec succès *in vivo* sur des rats sans puis avec tumeurs implantées. Dans le futur proche, ce système de thérapie ultrasonore sous guidage IRM pour le petit animal sera très utile pour étudier les effets des ultrasons sur le cerveau sain et sur des modèles tumoraux. Associé à la technique de focalisation adaptative précédemment mentionnée, ce travail complète le protocole 100% IRM de planification, réalisation et suivi du traitement ultrasonore non invasif du cerveau. Ces techniques sont actuellement en cours de transfert sur l'homme.

Bien sûr, comme nous l'avons vu dans les conclusions partielles de chaque chapitre, de nombreuses études sont encore nécessaires pour optimiser certains paramètres, certains outils, les valider cliniquement et leur trouver une place pertinente. Un travail de comparaison avec d'autres méthodes existantes, parfois plus simples, plus anciennes, plus largement disponibles ou moins chères reste aussi à accomplir dans plusieurs cas. Enfin, il va de soi que la validation clinique d'une technique intéressante ne garantit pas son adoption par la communauté médicale, cette adoption dépendant de nombreux critères rationnels comme le coût de l'examen, son accessibilité, sa prise en charge par les systèmes d'assurances sociales, son essor commercial.

ANNEXE 1:

RELATIONS DE KRAMERS-KRONIG

APPLIQUEES AU MODULE DE CISAILLEMENT

POUR UN MODELE EN LOI DE PUISSANCE

Les relations démontrées au paragraphe 3.4 en partant d'une atténuation en loi de puissance peuvent être manipulées dans l'autre sens pour parvenir aux relations de dispersion pour (c,α) en partant de celles de G' ou G'' .

G' et G'' forment une paire de fonctions liées par la causalité via une transformée de Hilbert. G'' est généralement considérée comme une fonction impaire de la fréquence. Si tel est le cas, on peut montrer que G' est alors une fonction paire. Le module de cisaillement est donc purement réel à fréquence nulle, ce qui est en accord avec l'intuition de l'absence d'amortissement lors d'expériences quasi-statiques en cisaillement.

Nous avons donc $G''=H[G']$ et $G'=-H[G'']$ puisque $H^2=-Id$ où Id désigne la transformation Identitaire.

Considérons que G'' croît en fonction de la fréquence selon une loi de puissance:

$$G'' = b \cdot \omega \cdot |\omega|^{\alpha-1}, \quad \alpha \in]1,2[\quad (A.1)$$

avec b une constante réelle positive. En raison de la parité de G'' , la transformation de Hilbert donne :

$$G'(\omega) = G_0 - ctg\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right) \cdot b \cdot |\omega|^\alpha \quad (A.2)$$

Au passage, nous pouvons vérifier que cette expression donne un rapport $G''/G'=-1/ctg(\pi-\pi^*y)=\tan(\pi^*y)$ lorsque $\alpha=2-2y$. Ces expressions concordent avec les formes établies au paragraphe 3.4.

Le module de cisaillement complexe s'écrit donc :

$$G^* = G_0 + b \cdot \omega^\alpha \left(-ctg\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right) + i \right) \quad (A.3)$$

En négligeant le terme G_0 , ce qui est possible si nous sommes suffisamment loin du régime statique, on peut réécrire G^* avec une écriture polaire :

$$G^* = \tilde{b} \cdot \omega^\alpha \cdot e^{i\varphi} \quad \text{avec } \varphi \text{ défini comme:}$$

$$\begin{cases} \cos(\varphi) = \frac{-\operatorname{ctg}\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right)}{\sqrt{\operatorname{ctg}\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right)^2 + 1}} = \cos(\pi y) \\ \sin(\varphi) = \frac{1}{\sqrt{\operatorname{ctg}\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right)^2 + 1}} = \sin(\pi y) \end{cases} \quad (\text{A.4})$$

Cela implique $\varphi = \pi y$

A partir de l'équation (3.5), il vient alors :

$$k^2 = \frac{\rho}{b} \cdot \omega^{2-\alpha} \cdot e^{-i\varphi} \quad (\text{A.5})$$

qui admet deux solutions pour k :

$$k = \pm \sqrt{\frac{\rho}{b}} \cdot \omega^y \cdot e^{-\frac{i\varphi}{2}} \quad (\text{A.6})$$

Aucune de ces deux solutions ne donne des valeurs positives à la fois pour la partie réelle et pour la partie imaginaire de k . Cela est dû à la gamme d'exposant choisie pour α .

Pour finir le calcul en gardant la solution physique, nous devons considérer que $\varphi = \pi y + \pi$.

Cela revient à dire que la dépendance fréquentielle trouvée plus haut pour G^* représente un terme à retrancher à la valeur de G^* à fréquence infinie (fréquence de référence infinie) et non un terme à ajouter à sa valeur statique (fréquence de référence nulle).

Si l'on met de côté ce problème de signe en prenant $\varphi = \pi y + \pi$, les équations (A.5) et (A.6) ci-dessus restent inchangées mais les valeurs pour α et β sont maintenant systématiquement de même signe. On trouve alors pour le rapport $\beta/\alpha = \tan(\pi y)$ qui est conforme à l'intégration de Hilbert faite directement sur le couple (β, α) au paragraphe 3.4.

En effet, la solution (-) de l'équation (A.6) donne dans ce cas :

$$k = -\sqrt{\frac{\rho}{b}} \cdot \omega^y \cdot \left(-\sin\left(\frac{\pi y}{2}\right) - i \cos\left(\frac{\pi y}{2}\right) \right) \quad (\text{A.8})$$

$$k = \alpha_0 \cdot \omega^y \cdot \left(\tan\left(\frac{\pi y}{2}\right) + i \right)$$

Dans notre travail, nous nous intéressons principalement au lien entre les exposants des lois de puissance et au rapport des grandeurs entre elles. Le changement de signe discuté plus haut n'influence pas ces conclusions. La discussion est néanmoins intéressante. Le seul moyen de réaliser le calcul sans problème est de prendre y dans l'intervalle $]0.5-1[$. Les lois trouvées sont alors physiques sans recourt à aucun artifice de changement de fréquence de référence. De façon intéressante, cette gamme d'exposant est aussi imposée par la combinaison de la relation $\alpha = 2-2y$ et du

fait que les couples (G', G'') d'une part et (β, α) d'autre part évoluent avec un exposant inférieur à 1, c'est-à-dire satisfont tous les deux le théorème de Paley-Wiener.

ANNEXE 2 :

PROTOCOLE UTILISE POUR LA FABRICATION DES GELS DE POLYACRYLAMIDE

Attention : L'acrylamide non polymérisée est un neurotoxique. La forme pure en poudre est facile à inhaler. On utilisera donc de préférence une solution commerciale déjà diluée. Dans tous les cas, utiliser un masque et des gants et procéder sous hotte.

Produits nécessaires :

- Monomère : Solution d'acrylamide à 40% en masse. Pour 1000mL, mélanger 380g de poudre d'acrylamide, 20g de poudre de bis-acrylamide et compléter à 1000mL avec de l'eau ;
- Cross-linker : Solution de PerSulfate d'Ammonium (APS en anglais) à 10% en masse ;
- Tampon : Solution de Tris (1M, pH 8). Pour 250mL, mélanger 22.2g de Tris-HCl, 13.25g de Tris-base et compléter à 250mL avec de l'eau ;
- Générateur de radicaux libres : TEMED.

Protocole pour 1L :

- Mélanger 375mL de solution d'acrylamide à 40%, 100mL de solution de Tris, 520mL d'eau ;
- Ajouter 8.5mL de solution d'APS, tout en agitant;
- Ajouter 0.5mL de TEMED, mélanger et verser rapidement dans le moule. La polymérisation démarre en 1 à 30 minutes.

Notes :

- Le TEMED utilisé en faible quantité pour initier la réaction de polymérisation est toxique et très odorant. Tout objet à son contact doit être éliminé ou abondamment rincé à l'eau.
- L'APS peut être remplacé par un autre cross-linker. Faire varier sa quantité permet de durcir ou ramollir le gel dans une certaine mesure.
- Utiliser de l'eau chaude permet de faire démarrer la réaction plus vite. Celle-ci est exothermique et s'entretient ensuite.
- Une fois la réaction terminée, le gel a tendance à se contracter légèrement en se refroidissant ce qui facilite son démoulage.

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

Publications dans des revues internationales à comité de lecture

1. Gene expression signature of cerebellar hypoplasia in a mouse model of Down syndrome during postnatal development. Laffaire J, Rivals I, Dauphinot L, Pasteau F, Wehrle R, Larrat B, Vitalis T, Moldrich RX, Rossier J, Sinkus R, Herault Y, Dusart I, Potier MC. *BMC Genomics*. 2009 Mar 30;10:138.
2. Early Detection of Steatohepatitis in Fatty Rat Liver by Using MR Elastography. Salameh N, Larrat B, Abarca-Quinones J, Pallu S, Dorvillius M, Leclercq I, Fink M, Sinkus R, Van Beers BE. *Radiology*. 2009 Jul 8.
3. MR-guided transcranial brain HIFU in small animal models. Larrat B, Pernot M, Aubry JF, Dervishi E, Sinkus R, Marie Y, Boch AL, Fink M, Tanter M. *Accepté dans Phys Med Biol*.
4. MR-guided adaptive focusing of ultrasound. Larrat B, Pernot M, Montaldo G, Fink M, Tanter M. *Soumis dans IEEE UFFC*.

Communications orales en conférences internationales

2009

1. Energy Based Adaptive Focusing: Optimal Ultrasonic Focusing using Radiation Force MR Guidance. **B. Larrat***, M. Pernot, G. Montaldo, M. Fink, M. Tanter. *ISTU 2009*. Aix en Provence.
2. MR guidance, monitoring and control of Brain HIFU therapy in small animals: In vivo demonstration in rats at 7T. **B. Larrat***, M. Pernot, J.-F. Aubry, E. Dervishi, R. Sinkus, Y. Marie, A.-L. Boch, M. Fink, M. Tanter. *ISTU 2009*. Aix en Provence.
3. Energy Based Adaptive Focusing: Optimal Ultrasonic Focusing using Radiation Force MR Guidance. **B. Larrat***, M. Pernot*, G. Montaldo, M. Fink, M. Tanter. *IEEE IUS 2009*. Rome.
4. MR guidance, monitoring and control of Brain HIFU therapy in small animals: In vivo demonstration in rats at 7T. **B. Larrat***, M. Pernot*, J.-F. Aubry, E. Dervishi, R. Sinkus, Y. Marie, A.-L. Boch, M. Fink, M. Tanter. *IEEE IUS 2009*. Rome.
5. Monitoring Demyelinating Processes By High Resolution Magnetic Resonance Elastography In The Mouse Brain. E Diguët, **B Larrat***, R Sinkus*, M Fink. *Elasticity conference 2009*. Vlissingen. The Netherlands.
6. High Resolution MR-Elastography Mouse Brain Study: Towards a Mechanical Atlas. E Diguët, E van Houten, M Green, **B Larrat***, R Sinkus*. *ISMRM 2009*. Honolulu.
7. Anomalous Shear Wave Propagation Reveals Micro-Architectural Properties - Potential Implications for Diagnostic Imaging. R Sinkus*, **B Larrat***, N Salameh, K Siegmann, B Van Beers, M Fink. *ISMRM 2009*. Honolulu.

2008

8. Radiation force localization of HIFU therapeutic beams coupled with MR-Elastography treatment monitoring – In vivo application to the rat brain. **B Larrat***, M Pernot, JF Aubry, R Sinkus, M Tanter, M Fink. IEEE IUS 2008. Pekin.
9. Energy-based adaptive focusing of waves: Application to ultrasonic imaging and therapy. E Herbert, M Pernot*, **B Larrat**, G Montaldo, M Tanter, M Fink. IEEE IUS 2008. Pekin.
10. High resolution MR-Elastography : a unique tool to study the rheological properties of tissue *in vivo* and the origin of its multiscale behaviour. **B Larrat***, M Tanter, M Fink, R Sinkus. Xvth International Congress On Rheology 2008. Monterey.
11. MR elastography of dietary steatohepatitis in the rat. N Salameh*, **B Larrat**, J Abarea-Quinones, I Leclercq, R Sinkus, BE Van Beers. Conference Information: 43rd Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver, APR 23-27, 2008. Milan.

2007

12. Elastography As A Tool To Diagnose Liver Fibrosis - A Comparison Between Supersonic Shear Imaging And 3D MR Elastography For A Rat Model. J. L. Gennisson, N. Salameh, T. Deffieux, **B. Larrat**, M. Tanter, R. Sinkus*, B. van Beers, M. Fink. IEEE IUS 2007. NewYork
13. Anisotropic viscoelastic properties of the Corpus Callosum - Application of High-Resolution 3D MR-Elastography to an Alzheimer Mouse Model. **B. Larrat***, QC. Chan, XF. Yang, G. Li, ES. Yang, M. Fink, R. Sinkus. IEEE IUS 2007. NewYork.
14. Anisotropic viscoelastic properties of the Corpus Callosum - Application of High-Resolution 3D MR-Elastography to an Alzheimer Mouse Model. **B. Larrat***, QC. Chan, XF. Yang, G. Li, ES. Yang, M. Fink, R. Sinkus. Elasticity Conference 2007. Santa Fe.
15. Multifrequency MR-Elastography: A unique tool to study the rheological properties of tissue *in vivo*. **B Larrat***, M Tanter, M Fink, R Sinkus. Elasticity Conference 2007. Santa Fe.
16. High Resolution MR–Elastography of *in vivo* Rat Brain – Understanding the Scaling Behaviour of the Structures. **B Larrat**, R Sinkus*, M Tanter, M Fink. Proc. ISMRM. 2007;15:1255.

2006

17. From Macro-rheology to Micro-rheology using 3D-Elastography. B Robert, R Sinkus*, **B Larrat**, M Tanter, M Fink. IEEE IUS 2006. Vancouver.
18. A New Rheological Model Based on Fractional Derivatives for Biological Tissues. M Tanter, M Fink, B Robert, R Sinkus*, **B Larrat**. IEEE IUS 2006. Vancouver.
19. High Resolution Magnetic Resonance Elastography At 7T: Application To Rheology. **B. Larrat***, R. Sinkus, M. Tanter, M. Fink. Elasticity Conference 2006. Snowbird.
20. High Resolution Magnetic Resonance Elastography At 7T: Application To Rheology. **B. Larrat**, R. Sinkus*, M. Tanter, M. Fink. Workshop Flow and Motion ISMRM 2006. New York.

* indique la personne ayant présenté.