

**Identification expérimentale et numérique des propriétés mécaniques des
tissus biologiques avec la technique d'Elastographie par Résonance
Magnétique (ERM) : application au tissu hépatique**

Thèse présentée pour l'obtention du grade de
Docteur de l'Université de Technologie de Compiègne (UTC)

Champ disciplinaire : BioIngénierie, BioMécanique et BioMatériaux

Par Gwladys E. LECLERC

Soutenue le lundi 15 octobre 2012 devant le jury composé de :

Rapporteurs :

Monsieur Jos VANDER SLOTEN, *Professeur des universités*

Madame Valérie KROMER, *Maître de conférences*

Examineurs :

Monsieur Alain RASSINEUX, *Professeur des universités*

Monsieur Fabrice CHARLEUX, *Radiologue*

Directrices de thèse :

Madame Marie-Christine HO BA THO, *Professeur des universités*

Madame Sabine BENSAMOUN, *Chargée de recherches*

Thèse préparée et soutenue au sein du :

Laboratoire BioMécanique et BioIngénierie (BMBI)
UMR CNRS 7338

Université de Technologie de Compiègne (UTC)
Centre de Recherches de Royallieu
Rue Personne de Roberval
BP 20529
Compiègne Cedex
France

Description du jury :

Rapporteurs :

Monsieur Jos VANDER SLOTEN, *Professeur des universités, Université Catholique de Louvain, Belgique*
Madame Valérie KROMER, *Maître de conférences, Ecole Supérieure des Sciences et Technologies de l'Ingénieur de Nancy, France*

Examineurs :

Monsieur Alain RASSINEUX, *Professeur des universités, Université de Technologie de Compiègne, Laboratoire Roberval, UMR CNRS 7337, France*

Monsieur Fabrice CHARLEUX, *Radiologue, ACRIM-Polyclinique Saint-Côme de Compiègne, France*

Directrices de thèse :

Madame Marie-Christine HO BA THO, *Professeur des universités, Université de Technologie de Compiègne, Laboratoire Biomécanique et Bioingénierie, UMR CNRS 7338, France*

Madame Sabine BENSAMOUN, *Chargée de recherches, Université de Technologie de Compiègne, Laboratoire Biomécanique et Bioingénierie, UMR CNRS 7338, France*

Résumé

Mon travail de recherche a consisté à identifier expérimentalement et numériquement les propriétés mécaniques du foie avec la technique d'Élastographie par Résonance Magnétique (ERM).

Une première partie in vitro a consisté à développer un objet-test imitant les propriétés mécaniques du foie. Les propriétés hyper-viscoélastiques du fantôme ont été identifiées avec des tests de compression, et avec des tests ERM multifréquences réalisés avec un vibreur hépatique générant des ondes au sein du foie.

En parallèle à cette identification expérimentale, une analyse élément finis de la propagation des ondes a été faite sur un modèle 2D simplifié du fantôme composé, des conditions limites du test ERM (amplitude du déplacement de la membrane, fréquence), puis sur un modèle 3D.

Ensuite, une méthode inverse a été développée pour caractériser numériquement les propriétés élastiques du fantôme. Les résultats obtenus expérimentalement et numériquement sont similaires ($\mu = 4$ kPa), le processus d'identification a été validé et le fantôme a les propriétés élastiques d'un foie fibreux.

La deuxième partie in vivo a consisté à étudier les propriétés viscoélastiques du foie sain et fibreux avec des tests ERM multifréquences. L'élasticité augmente avec le stade de fibrose.

Une analyse des post-traitements (utilisation d'algorithme d'inversion, de modèles rhéologiques) a montré des résultats de la viscosité différents avec le stade de fibrose.

De plus, un modèle éléments finis 3D du foie a été reconstruit, avec des coupes anatomiques IRM, afin de simuler un test ERM et d'analyser le comportement des ondes de cisaillement. Ces simulations permettront d'adapter les protocoles ERM avant la phase clinique.

Mots-clés

Elastographie par Résonance Magnétique (ERM) ; Méthode des éléments finis ; Foie ; Fantôme ; Propriétés viscoélastiques ; Hyperélasticité.

Abstract

My research work was to identify experimentally and numerically the mechanical properties of the liver with Magnetic Resonance Elastography (MRE) technique.

The first in vitro part of this project was to in vitro develop a phantom mimicking the mechanical properties of the liver. Hyper-viscoelastic properties of the phantom were identified with compression tests, and MRE tests performed with a multifrequency protocol using a hepatic driver generating waves within the liver.

In parallel to this experimental identification, a finite element analysis of the propagation of the wave was made through a simplified 2D model, composed of the phantom, with the boundary conditions of MRE test (amplitude of displacement of the membrane, frequency), subsequently with a 3D model.

An inverse method was also developed to numerically characterize the elastic properties of the phantom. The results obtained experimentally and numerically were similar ($\mu = 4$ kPa), the identification process was validated and the phantom reveals the elastic properties of fibrotic liver tissue.

The second in vivo part has consisted to study the viscoelastic properties of healthy and fibrotic livers with multifrequency MRE tests. The elasticity increases with the stage of fibrosis.

An analysis of the post-treatment (inversion algorithm, rheological models) showed different results of the viscosity with the stage of fibrosis.

In addition, a 3D finite element model of the liver was reconstructed, with anatomical MRI slices, to simulate a MRE test and to analyze the behavior of the shear waves. These simulations enabled to adapt MRE protocols before the clinical phase.

Keywords

Magnetic Resonance Elastography (MRE); Finite Element Method; Liver; Phantom; Viscoelastic properties; Hyperelasticity.

Remerciements

Il n'est jamais évident d'écrire des remerciements, on pourrait même dire que l'écriture de la discussion de ce manuscrit a été plus aisée pour moi, alors c'est peu dire...

Je vais donc commencer par remercier Jos Vander Sloten et Valérie Kromer qui ont accepté de rapporter ma thèse, ainsi que Alain Rassineux et Fabrice Charleux qui feront parti de mon jury lors de ma soutenance.

Je souhaite également remercier mes directrices de thèses Sabine Bensamoun et Marie-Christine Ho Ba Tho qui ont su m'accompagner tout au long de la thèse à travers les hauts et les bas que constituent les trois années de thèse. Je ne pense pas avoir eu un parcours difficile, ni même chaotique comme certains peuvent avoir, ainsi leurs conseils ont toujours été bien entendus et j'ai essayé au maximum de les appliquer pour progresser, autant sur le plan professionnel que psychologique. Et merci également de m'avoir laissé partir visiter quelques pays par l'intermédiaire des congrès, où j'ai vraiment passé d'excellents moments en votre compagnie.

Je remercie les personnes qui ont fait que j'ai pu décrocher un contrat 1/6 trois années de suite pour avoir la chance d'enseigner. Les heures d'encadrements de travaux pratiques sont parfois fatigantes (à entendre des : madame comment on fait, madame je comprends rien... etc...) mais elles sont surtout enrichissantes d'un point de vue humain. La pédagogie ne s'apprend pas lors d'une formation, il est important de la vivre en direct, d'y être confronté et alors l'échange, avec une personne face à vous qui souhaite apprendre, n'a pas de prix. C'est pourquoi je remercie tous les enseignants qui m'ont donné l'opportunité de participer à leurs UVs et qui n'ont pas hésité à m'aider lors de ma demande de contrat ATER (avec attestations d'enseignements qui contiennent parfois des compliments). Je vais taire leurs noms, je ne souhaite pas faire de jaloux.

Je veux aussi remercier les personnes du corps administratifs qui ont toujours répondu à mes questions que ce soit au sein du laboratoire, de l'école doctorale, des ressources humaines, ou même de l'UTC directement. Merci à ceux qui m'accueillaient dans leurs

bureaux et où on ne faisait que discuter, parfois de la pluie et du beau temps, beaucoup mariage vers la fin, et énormément sur les autres... !

Je ne dois pas oublier tous mes collègues de bureau ou de couloir :

- Ceux du début de thèse qui maintenant ont principalement arrêté la recherche, ont fondé une famille et s'épanouissent dans leurs nouvelles vies loin des articles, des corrections et de la biblio.
- Ceux du milieu de thèse qui m'ont abandonné en cours de route pour partir continuer leurs vies à l'autre bout du monde, et oui ce n'est pas gentil ! Mais c'est le jeu ma pauvre Lucette ! Vous avez tellement raison, c'est juste que en partant moins loin, j'aurais pu venir en vacances chez vous, pas vrai Arthur ?
- Ceux de la fin de thèse qui me laissait déambuler devant leurs bureaux quand je faisais des pauses après avoir passés des heures sur une correction d'article, ou que j'attendais juste d'aller en réunion.

Certains auront aussi participé à mon business parallèle de produits normands (caramels, coquilles saint jacques, Perrier) ou de produits du nord (Léonidas, spéculoos, galettes), mais n'auront jamais voulu acheter ma C4 à vendre pendant un an, mais bon grâce à vous j'ai passé de bons moments et bien sur je tiens à préciser que je n'ai jamais fait d'argent sur votre dos, mais bon fallait bien financer les études de mes 16 futurs enfants...

Je finirais ces remerciements avec un petit mot pour ma famille (mes 2 parents, 3 grands-parents, 6+ oncles, 6+ tantes, 12+ cousin(e)s, belle-famille et mon poulet : ça fait beaucoup en fait). Ils n'ont pas bronché pendant que je passais mes coups de gueules en leurs présences, ils me laissaient juste parler, parler et parler et c'est ce qu'il fallait faire ! Je pense également à ceux qui étaient là pour moi au début de cette thèse, à ceux qui le sont toujours mais aussi à ceux qui sont maintenant partis, c'est parfois dur la thèse, mais ce n'est qu'une étape de la vie accompagné par les gens qui nous aiment et que l'on aime. Et cette vie n'a pas de prix, c'est pourquoi il faut toujours faire ce que l'on souhaite sans attendre indéfiniment le bon moment, il ne faut pas perdre de temps et profiter au maximum de tous les jours que Dieu ou Allah ou n'importe qui d'autre fait pour nous.

Bref. Bonne lecture à tous ceux qui liront ma thèse dans sa totalité.

Tables des matières

RESUME	5
ABSTRACT	6
REMERCIEMENTS	7
TABLES DES MATIERES	9
INTRODUCTION GENERALE	13
CHAPITRE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	15
A. TISSU HEPATIQUE.....	17
<i>I. Anatomie macroscopique</i>	17
<i>II. Anatomie microscopique</i>	20
<i>III. Pathologies hépatiques</i>	21
B. PROPRIETES VISCOELASTIQUES DU TISSU HEPATIQUE.....	23
<i>I. Théorie</i>	23
1. Comportement élastique	23
2. Ondes élastiques dans un matériau mou	26
3. Comportement viscoélastique	28
<i>II. Caractérisation expérimentale</i>	30
1. Méthodes in vitro	30
1.1. Tests de compression	30
1.2. Tests d'indentation.....	32
1.3. Analyse dynamique en mécanique (tests DMA).....	33
2. Méthodes in vivo invasives.....	34
2.1. Marqueurs sanguins / sériques	34
2.2. Biopsie	35
2.3. Technique d'aspiration.....	36
3. Méthodes in vivo non invasives.....	39
3.1. Palpation.....	39
3.2. Techniques d'élastographie.....	39
3.2.1. Le Fibroscan	40
a) Description de la technique	40
b) Propriétés mécaniques du tissu hépatique.....	42

3.2.2.	Supersonic Shear Imaging (SSI)	44
a)	Description de la technique	44
b)	Propriétés mécaniques du tissu hépatique.....	45
3.2.3.	Elastographie par résonance magnétique (ERM).....	46
a)	Description de la technique	46
i.	Application de l'excitation.....	46
ii.	Visualisation de la propagation de l'onde	48
iii.	Post-traitements des images phases	50
b)	Propriétés mécaniques.....	51
i.	Tissu hépatique	51
ii.	Autres organes investigués.....	54
III.	Caractérisation numérique	56
1.	Développement des objets-tests	56
1.1.	Utilisation des objets-tests	56
1.2.	Tests mécaniques	57
1.3.	Tests ERM.....	58
1.4.	Propriétés mécaniques.....	60
1.4.1.	Gel d'agarose.....	60
1.4.2.	Gel bovin	61
1.4.3.	Gel Wirosil	61
2.	Méthodes numériques : simulation par éléments finis.....	62
2.1.	Définition	62
2.2.	Exemple de simulations réalisées	63
2.2.1.	Tissu hépatique.....	63
2.2.2.	Objets-tests	65
	OBJECTIFS DE LA THESE.....	69
	CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES	71
A.	OBJETS-TESTS	73
I.	<i>Fabrication de différents fantômes</i>	<i>73</i>
II.	<i>Identification expérimentale des propriétés mécaniques des fantômes</i>	<i>74</i>
1.	Tests mécaniques appliqués au fantôme cylindrique.....	74
2.	Tests ERM appliqués au fantôme circulaire	76
2.1.	Description de la technique.....	76
2.2.	Caractérisation du comportement mécanique du vibreur.....	78

2.3. Caractérisation des propriétés élastiques	79
2.4. Caractérisation des propriétés viscoélastiques	80
<i>III. Identification numérique des propriétés mécaniques du fantôme circulaire : simulation de la propagation de l'onde de cisaillement par éléments finis</i>	81
B. TISSU HEPATIQUE	84
<i>I. Recrutement sujets sains et pathologiques</i>	84
<i>II. Identification expérimentale des propriétés mécaniques du tissu hépatique</i>	85
1. Test Fibroscan	85
1.1. Description de la technique	85
1.2. Caractérisation des propriétés élastiques	85
2. Test ERM	86
2.1. Description de la technique	86
2.2. Post-traitement des images phases	88
2.3. Caractérisation des propriétés élastiques	89
2.4. Caractérisation des propriétés viscoélastiques	89
<i>III. Identification numérique des propriétés mécaniques du tissu hépatique : simulation de la propagation de l'onde de cisaillement par éléments finis</i>	92
1. Reconstruction géométrique	92
2. Description du modèle éléments finis	93
CHAPITRE 3 : RESULTATS	97
A. OBJETS-TESTS	99
<i>I. Identification expérimentale des propriétés mécaniques des fantômes</i>	99
1. Tests mécaniques sur le fantôme cylindrique	99
2. Technique d'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM)	99
2.1. Comportement mécanique du vibreur en fonction de la fréquence	99
2.2. Propriétés élastiques du fantôme circulaire	101
2.3. Propriétés viscoélastiques du fantôme circulaire	102
<i>II. Identification numérique des propriétés mécaniques du fantôme circulaire : simulation de la propagation de l'onde de cisaillement par éléments finis</i>	103
1. Influence du maillage, du coefficient de Poisson et de la masse volumique sur le modèle éléments finis du fantôme circulaire	103
2. Optimisation du déplacement des ondes de cisaillement numérique	104

3. Comparaison des déplacements de l'onde de cisaillement obtenus expérimentalement (ERM) et numériquement (FE)	105
B. TISSU HEPATIQUE	106
<i>I. Identification expérimentale des propriétés mécaniques du tissu hépatique</i>	<i>106</i>
1. Propriétés élastiques du tissu hépatique.....	106
1.1. Comparaison de l'élasticité du foie obtenu par les deux techniques d'élastographie	107
1.2. Influence du modèle rhéologique.....	107
1.3. Influence de la méthode (M1 : avec algorithme d'inversion et M2 : sans algorithme d'inversion)	108
2. Propriétés viscoélastiques du tissu hépatique	109
2.1. Analyse de la tendance expérimentale de la viscosité (G'')	109
2.2. Influence du modèle rhéologique.....	110
2.3. Influence de la méthode	111
<i>II. Identification numérique des propriétés mécaniques du tissu hépatique : simulation de la propagation de l'onde de cisaillement par éléments finis</i>	<i>112</i>
CHAPITRE 4 : DISCUSSION	115
A. OBJETS-TESTS	117
B. TISSU HEPATIQUE	120
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	123
RÉFÉRENCES	127
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	139
A. PUBLICATIONS	139
B. COMMUNICATIONS INTERNATIONALES.....	140

Introduction générale

La fibrose hépatique liée à l'alcool est la cause la plus répandue de maladie avancée du foie en Europe. Cette disparité est reflétée par le score ETOH qui représente le ratio du taux de mortalité de la population estimée aux nombres d'études sur cette maladie en particulier. Le score ETOH pour l'alcool est de 358, comparativement à 1.4 pour l'hépatite B, 4.9 pour l'hépatite C, et 15.2 pour la cirrhose biliaire primitive (Shah, 2010). **L'alcool apparaît donc comme étant l'un des domaines prioritaires de santé publique.** En effet, même si seulement la moitié de la population mondiale boit de l'alcool, il s'agit de la troisième cause de maladies et de décès prématurés. En Europe, l'alcool est également le troisième facteur de risques après le tabac et l'hypertension artérielle, selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2009.

Lors de fibroses mineures ou majeures, les propriétés mécaniques du foie sont rapidement modifiées. Des méthodes invasives (biopsie) existent afin d'évaluer les stades de fibroses mais elles présentent de nombreux risques pour les patients. C'est pourquoi **des méthodes non-invasives ont été mises au point afin de prendre en charge le patient et de réaliser une évaluation précoce de la fibrose**, ainsi que de son stade ultime, la cirrhose (Balian and Barri-Ova, 2007; European Association for the Study of the Liver, 2012).

Parmi ces techniques non invasives afin d'évaluer et de comprendre la fibrose, **l'imagerie médicale prend toute son importance à travers les techniques d'élastographie** (par ultrason ou par résonance magnétique).

Ainsi, pendant mon travail de thèse, j'ai caractérisé expérimentalement les propriétés mécaniques du foie avec la technique ERM. En effet, **la particularité du laboratoire BioMécanique et BioIngénierie (BMBI)**, équipe Caractérisation Multiéchelle et Modélisation Mécanique (C3M), auquel ce projet de thèse appartient **est d'associer la recherche expérimentale et numérique.** Les données expérimentales vont servir au développement de modèles et de méthodes inverses qui permettront de simuler les essais in vivo et de caractériser les propriétés des tissus investigués.

Ainsi dans un premier temps, **le test d'Elastographie par Résonance Magnétique a été modélisé sur le foie car les propriétés mécaniques de ce tissu biologique ainsi que les conditions limites du test sont plus accessibles pour la modélisation** par rapport au tissu

musculaire qui nécessite un dispositif ergométrique pour les examens et qui présente une anisotropie due aux fibres musculaires.

Néanmoins, **les méthodes numériques ont déjà eu une application sur le tissu musculaire** lors d'un travail en collaboration avec Laëtitia Debernard sur la caractérisation des propriétés viscoélastiques, via le développement de programme Matlab qui ont été initialement mis au point sur le tissu hépatique. Par la suite, ces méthodes développées pendant cette thèse pourront être appliquées à d'autres tissus en modifiant les conditions limites dans le modèle en fonction du tissu biologique à analyser.

Ainsi le **premier chapitre** de cette thèse sera consacré à quelques **rappels anatomiques** sur le tissu hépatique, suivi d'un **état de l'art** des techniques expérimentales (in vivo et in vitro) et numériques de caractérisation des propriétés mécaniques des tissus mous.

Au sein du **second chapitre**, les différents matériels et méthodes utilisés seront explicités avec :

- Une **première partie in vitro** consacrée au **développement d'un objet-test** (ayant les mêmes propriétés mécaniques que le foie) et à la **caractérisation expérimentale et numérique** de ses propriétés mécaniques.
- Une **deuxième partie in vivo** dont l'objectif sera alors de **déterminer expérimentalement les propriétés mécaniques** du foie sain et fibreux (patients alcool-dépendants).

Le **troisième chapitre** présentera les **résultats** de ces différentes identifications expérimentales et numériques, et le **quatrième chapitre** proposera une **discussion** de l'ensemble des résultats.

Les **perspectives** associées à ce travail seront présentées, ainsi qu'une **liste des différentes communications** produites durant ces trois années de recherche.

Chapitre 1 : Etude bibliographique

A. Tissu hépatique

I. Anatomie macroscopique

Le foie (du grec hépar) est la glande la plus volumineuse du corps humain, il pèse environ 2 kg, lorsqu'il est gorgé de sang, et représente 1/40^e du poids corporel. Il occupe les quadrants supérieurs droit et gauche (surtout le droit) et il est caché et protégé par la cage thoracique et le diaphragme. Le bord inférieur d'un foie normal se trouve du côté droit à la face profonde du rebord costale (côtes 7 à 11), il franchit la ligne médiane en direction du mamelon gauche. Subissant l'effet de la gravité, le foie descend plus bas en position debout qu'en position couchée. (Moore and Dalley, 2006)

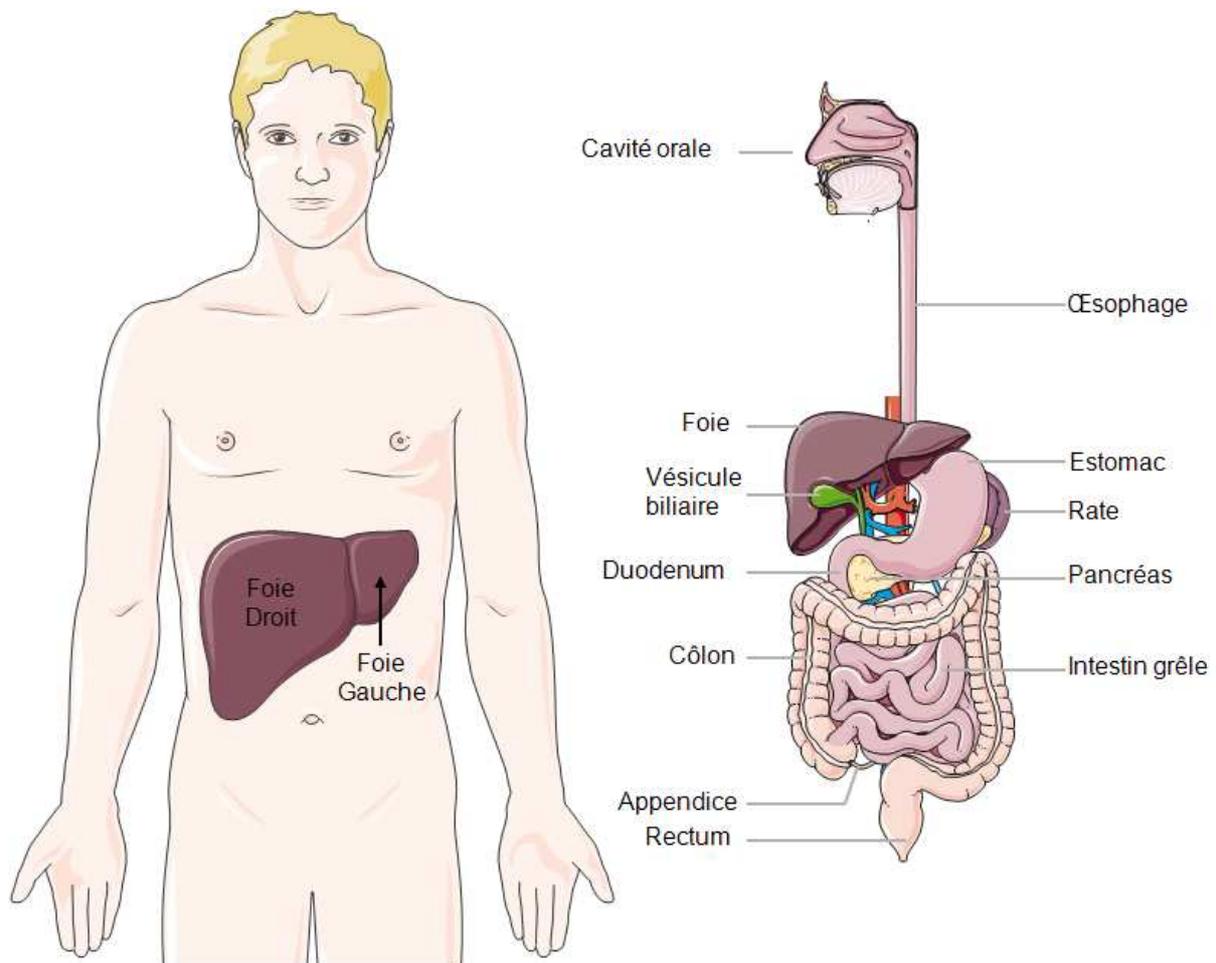


Figure 1 : Vue d'ensemble du système digestif. Extrait modifié de (Servier Medical Art, 2012)

Le foie peut être subdivisé en deux parties fonctionnellement indépendantes, l'une droite et l'autre gauche (les lobes portaux).

Sur la face viscérale (Figure 2A) (qui regarde vers le bas et vers l'arrière), le foie droit est séparé du foie gauche par la fosse de la vésicule biliaire (fossette cystique) en avant et le sillon de la veine cave inférieure en arrière. Cette face est revêtue de péritoine, sauf au niveau du lit vésiculaire (fossette cystique) et de la porte du foie où les vaisseaux et les conduits pénètrent dans le foie et en sortent. (Moore and Dalley, 2006)

Sur la face diaphragmatique (Figure 2B) (orientée vers l'avant, le haut et partiellement vers l'arrière), ils sont séparés par une ligne imaginaire qui s'étend du fond de la vésicule biliaire jusqu'à la veine cave inférieure. Cette face du foie est revêtue de péritoine viscéral (capsule de Laënnec), sauf en arrière au niveau de l'area nuda, une surface dénudée entrant directement en contact avec le diaphragme. (Moore and Dalley, 2006)

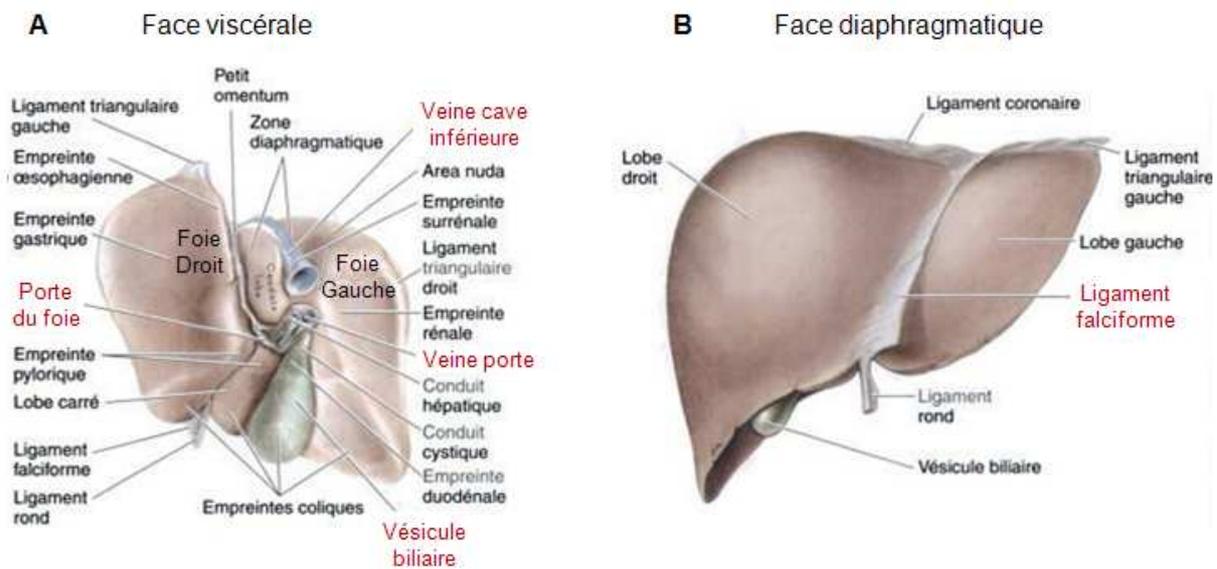


Figure 2 : Configuration superficielle et ligaments péritonéaux du foie. Extrait modifié de (Moore and Dalley, 2006)

Le sang qui arrive au foie provient de deux sources différentes : la veine porte (70%) et l'artère hépatique (30%) (Figure 2A). L'artère hépatique transporte du sang bien oxygéné en provenance de l'aorte tandis que la veine porte transporte vers les sinusoides (Figure 4B) du foie du sang pauvre en oxygène, mais riche en substances nutritives. Au niveau de la porte du foie (hile), l'artère hépatique et la veine porte se divisent chacune en branches gauche et droite qui irriguent les parties correspondantes du foie. Dans chaque partie, la distribution des branches primaires de la veine porte et de l'artère hépatique est suffisamment constante pour être à la base d'une subdivision du foie en segments vasculaires (Figure 3). Un plan horizontal

traversant le lobe droit et une subdivision latérale du lobe gauche permettent de diviser le foie en huit segments vasculaires. Le lobe gauche comprend les segments 1 à 4 et le lobe droit les segments 5 à 8. (Moore and Dalley, 2006)

Les veines hépatiques, formées par la réunion des veines centrales du foie, s'ouvrent dans la veine cave inférieure juste en dessous du diaphragme. Leur connexion à la veine cave contribue à assurer la fixité du foie. (Moore and Dalley, 2006)

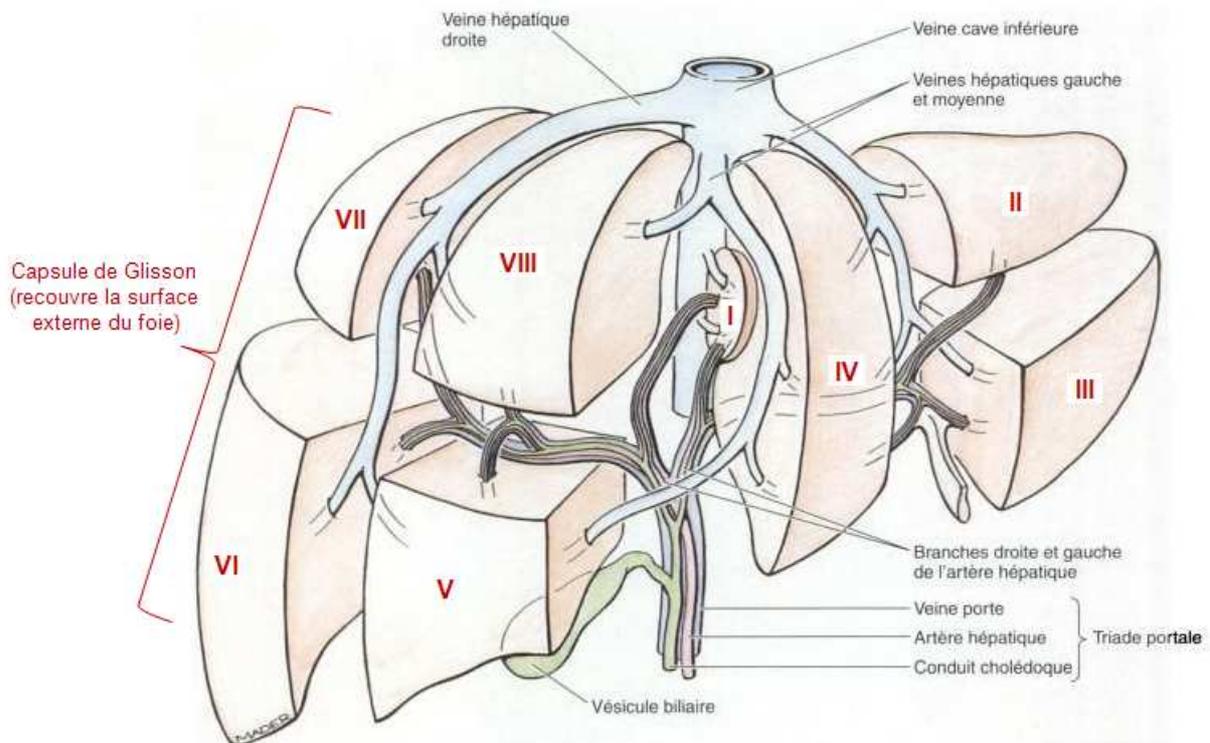


Figure 3 : Segmentation hépatique. Extrait modifié de (Moore and Dalley, 2006)

Le foie est également un important organe producteur de lymphe : 25 à 50 % de la lymphe drainée par le conduit thoracique provient du foie. Les vaisseaux lymphatiques du foie comprennent des lymphatiques superficiels situés sous la capsule fibreuse sous-péritonéale (capsule de Glisson) qui vient recouvrir la surface externe du foie et des lymphatiques profonds situés dans le tissu conjonctif entourant les ramifications de la triade portale et des veines hépatiques. (Moore and Dalley, 2006)

II. Anatomie microscopique

La fonction digestive du foie est de produire la bile, qui sera entreposée dans la vésicule biliaire.

Sur une coupe histologique, le tissu hépatique normal se présente classiquement sous la forme de lobules hépatiques hexagonaux (Figure 4A). Chaque lobule possède une veine centrale autour de laquelle des sinusoides (capillaires élargis) et des plaques ou travées d'hépatocytes (cellules hépatiques) irradient en direction d'un périmètre imaginaire que l'on extrapole à partir des triades portales interlobulaires (veine porte, artère hépatique, conduit biliaire) (Figure 4B). L'intérieur des sinusoides du foie renferme des macrophages stellaires (cellules de Kupffer) en forme d'étoile. (Marieb, 1999)

Les hépatocytes sécrètent la bile dans les canalicules (Figure 4C), qui rejoignent les plus gros conduits biliaries des triades portales, ces derniers s'assemblent progressivement pour former les conduits hépatiques droit et gauche. (Moore and Dalley, 2006)

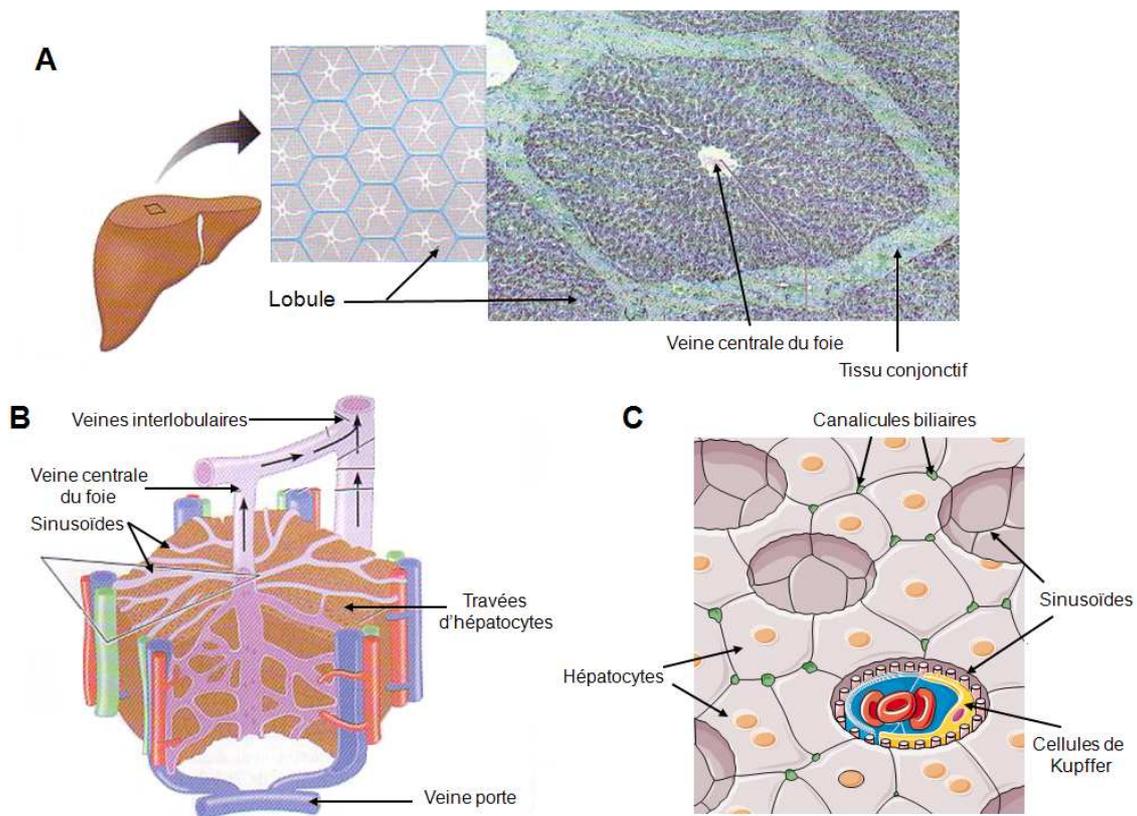


Figure 4 : (A) Coupe du foie montrant la structure hexagonale des lobules (62x). (B) Schéma tridimensionnelle d'un lobule hépatique. (C) Schéma agrandi d'une petite partie d'un lobule hépatique. Extraits modifiés de (Marieb, 1999; Servier Medical Art, 2012).

III. Pathologies hépatiques

Le foie peut être atteint par une inflammation (hépatite d'origine virale, alcoolique ou toxique), par une infection bactérienne globale ou localisée (abcès), par un parasite (amibiase, kyste hydatique), par une cirrhose, par une tumeur bénigne ou maligne (carcinome hépatocellulaire, métastases), par certaines maladies de stockage (hémochromatose, amylose) ou encore par des affections congénitales (anomalies du métabolisme, atresie des voies biliaires). (Larousse)

L'hépatite, ou l'inflammation du foie, est la plus souvent causée par une infection virale. Il existe six virus de l'hépatite, désignés par les lettres A à F. Deux de ces virus (A et E) sont transmis par voie entérique et produisent des infections généralement limitées. Les virus transmis par le sang (B, C et D) sont liés à l'hépatite chronique et à la cirrhose du foie. Celui du virus de l'hépatite D est un mutant qui a besoin du virus B pour devenir infectieux. Les causes non virales de l'hépatite aigue comprennent les médicaments toxiques et l'empoisonnement par des champignons sauvages. (Marieb, 1999)

La cirrhose (du grec kirros signifiant roux) est une inflammation chronique diffuse et progressive du foie habituellement causée par l'alcoolisme ou une hépatite chronique grave (Figure 5). Les hépatocytes affectés par l'alcool ou endommagés se régénèrent, cependant la régénération du tissu conjonctif est encore plus rapide. Le foie devient alors fibreux et son activité ralentit.

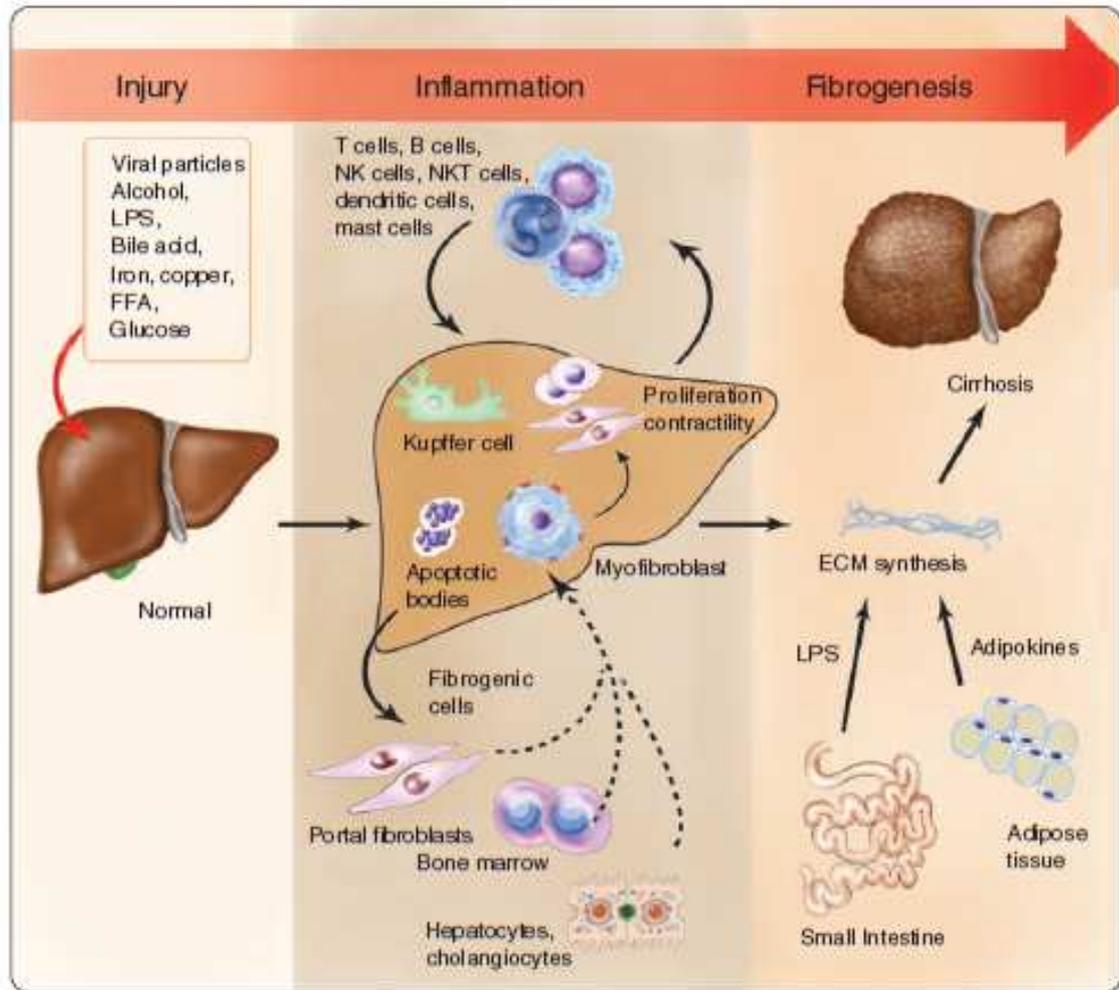


Figure 5 : Illustration de la progression de la fibrose au sein du foie. Extrait modifié de (Cohen-Naftaly and Friedman, 2011)

B. Propriétés viscoélastiques du tissu hépatique

I. Théorie

La mécanique des milieux continus est le domaine de la physique qui s'intéresse à la déformation des solides et à l'écoulement des fluides, et qui permet de décrire toutes les modifications mécaniques d'un milieu : compression ou extension statique, propagation d'ondes mécaniques de toute nature. (Robert, 2009)

Différentes hypothèses peuvent être ajoutées à la mécanique des milieux continus :

- L'hypothèse des milieux continus : consiste à considérer des milieux dont toutes les propriétés caractéristiques sont des fonctions continues.
- L'hypothèse d'homogénéité : permet de considérer que différentes propriétés du milieu sont constantes dans l'ensemble du milieu considéré (homogénéité globale) ou juste une zone (homogénéité locale).
- L'hypothèse d'isotropie : permet de considérer que les propriétés du milieu ne dépendent pas de la direction spatiale dans laquelle elles sont considérées.

1. Comportement élastique

La mécanique des milieux continus considère les objets comme continus mais leurs comportements sont régis par les structures internes au solide. Lorsqu'une déformation est appliquée au solide, des forces internes volumiques à l'objet vont se créer afin de ramener le solide à son état d'équilibre. Ces forces internes volumiques sont appelées des contraintes.

Robert Hooke a introduit une loi permettant de relier une contrainte (σ) (une force volumique), à une déformation (ε) (un allongement local), et à une élasticité (E) :

$$\sigma = E \cdot \varepsilon$$

La loi de Hooke peut être étendue à un problème tridimensionnel et en considérant un volume élémentaire, cette loi permet, dans l'approximation des petites déformations, de relier le tenseur des contraintes au tenseur des déformations grâce à un tenseur d'élasticité, les indices représentent les coordonnées dans la matrice :

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl} \cdot \varepsilon_{kl}$$

Comme le tenseur des déformations est symétrique par définition, il est possible de réduire le nombre de composantes indépendantes pour le tenseur de déformations et de contraintes à six. Dans le cas d'un solide isotrope, il est alors possible de réécrire le tenseur d'élasticité en fonction des coefficients de Lamé λ et μ .

$$\begin{pmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{33} \\ \sigma_{23} \\ \sigma_{13} \\ \sigma_{12} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda+2\mu & \lambda & \lambda & & & \\ \lambda & \lambda+2\mu & \lambda & & & \\ \lambda & \lambda & \lambda+2\mu & & & \\ & & & 2\mu & & \\ & & & & 2\mu & \\ & & & & & 2\mu \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \epsilon_{11} \\ \epsilon_{22} \\ \epsilon_{33} \\ \epsilon_{23} \\ \epsilon_{13} \\ \epsilon_{12} \end{pmatrix}$$

La somme des termes diagonaux du tenseur des déformations correspond aux changements de volume. Si ce volume change mais que la forme du solide reste inchangée, alors la déformation correspond à une compression hydrostatique. Dans le cas où la somme des termes diagonaux est nulle et qu'il y a déformation, seule la forme du solide change. Une telle déformation correspond à un cisaillement pur. De manière générale, il est possible d'exprimer toute déformation en fonction d'une déformation de compression et d'une déformation de cisaillement. A partir de cette décomposition, la loi de Hooke peut se réécrire en séparant les deux contributions :

$$\sigma_{ik} = K \cdot \delta_{ik} \cdot \epsilon_{ll} + 2\mu \left(\epsilon_{ik} - \frac{1}{3} \delta_{ik} \cdot \epsilon_{ll} \right)$$

Le coefficient K est alors appelé le module de compression puisqu'il va relier les déformations de compression à la contrainte. Ce module de compression permet de caractériser le changement de volume du solide lorsqu'une contrainte est appliquée, simultanément sur toutes ses faces, et perpendiculairement à tous les points de la surface qui entourent le solide (principe de la pression hydrostatique). Or, les tissus humains sont très peu compressibles. Le module de compressibilité K est donc très élevé : typiquement de l'ordre de 10⁹ pascals, c'est-à-dire 10 000 fois la pression atmosphérique. Le module de compressibilité des tissus mous varie très peu d'un tissu à l'autre et il a une valeur très proche du module de compressibilité de l'eau.

Le second coefficient de Lamé μ correspond quant à lui au module de cisaillement, qui va relier les déformations de cisaillement aux contraintes. Ce module de cisaillement traduit la difficulté à tordre (cisailer) le solide. Bien qu'il soit faible dans les tissus biologiques mous, il n'est pas négligeable. Ce module évolue beaucoup avec la pathologie des tissus, ce qui en fait un intérêt médical à le caractériser. Il dépend principalement des forces de liaisons intercellulaires, qui se modifient avec la pathologie. Le médecin peut cisailer les tissus entre

deux doigts et ainsi accéder au module de cisaillement. Il peut également exercer un effort sur une des faces de l'organe pour apprécier la résistance et la déformation du tissu et ainsi avoir le module de Young E , qui pour un tissu mou est proportionnel au module de cisaillement $E = 3\mu$ (Tanter et al., 2007). Dans la littérature, le module de cisaillement (μ) est défini comme « shear modulus » lorsqu'il est indépendant de la fréquence, et comme « shear stiffness » à une fréquence donnée (Dresner et al., 2001).

Cependant il est possible d'étudier les propriétés mécaniques d'un solide suivant une autre approche. Dans le cadre des déformations homogènes, telles que la compression hydrostatique, le tenseur des contraintes est constant dans l'ensemble du solide. **Le module de Young (E) et le coefficient de Poisson (ν)** étant deux grandeurs caractéristiques du solide, comme pour les modules de compression et de cisaillement, il est alors possible d'exprimer les deux coefficients de Lamé en fonction du module de Young E et du coefficient de Poisson ν :

$$\lambda = \frac{E\nu}{(1-2\nu)(1+\nu)} \text{ et } \mu = \frac{E}{2(1+\nu)}$$

De la même manière, il est possible d'exprimer la loi de Hooke en fonction de ces deux paramètres :

$$\sigma_{ik} = \frac{E}{1+\nu} \left(\varepsilon_{ik} + \frac{\nu}{1-2\nu} \delta_{ik} \cdot \varepsilon_{ll} \right)$$

Dans le cas d'applications biologiques, certaines simplifications peuvent être réalisées. Les tissus biologiques sont principalement constitués d'eau et sont donc quasiment incompressibles. Le module de compression K de ces tissus est de l'ordre de plusieurs GPa contrairement au module de cisaillement μ qui est de l'ordre de quelques dizaines de kPa. Pour les applications médicales, le coefficient de Poisson est proche de 0.5 puisque $K \gg \mu$. Par conséquent, l'expression du module de Young peut se simplifier :

$$E = 3\mu$$

2. Ondes élastiques dans un matériau mou

La technique d'élastographie, qui sera décrite par la suite, est basée sur l'étude de la propagation des ondes de cisaillement au sein des tissus mous afin de déterminer les propriétés mécaniques.

Dans le cas d'un solide élastique et en supposant que les déformations sont faibles, il est possible d'exprimer l'équation du mouvement en fonctions des propriétés mécaniques du solide et du déplacement (u) :

$$\rho \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = \frac{E}{2(1+\nu)(1-2\nu)} \text{grad}(\nabla \cdot u) + \frac{E}{2(1+\nu)} \Delta u$$

ρ est la masse volumique, t le temps, E le module de Young et ν le coefficient de Poisson.

Dans le cas d'une onde élastique plane se déplaçant suivant la direction des x , l'équation du mouvement devient :

$$\begin{cases} \frac{\partial^2 u_x}{\partial x^2} - \frac{1}{c_l} \frac{\partial^2 u_x}{\partial t^2} = 0 \\ \frac{\partial^2 u_y}{\partial x^2} - \frac{1}{c_t} \frac{\partial^2 u_y}{\partial t^2} = 0 \end{cases}$$

c_l est la vitesse des ondes longitudinales (ou ondes de compression, ondes sismiques P, ondes premières) et c_t celle des ondes transverses (ou ondes de cisaillement, ondes sismiques S, ondes secondes).

Les deux vitesses de propagation peuvent alors s'exprimer en fonction du module de Young et du coefficient de Poisson :

$$\begin{cases} c_l = \sqrt{\frac{E(1-\nu)}{\rho(1+\nu)(1-2\nu)}} = \sqrt{\frac{\lambda+2\mu}{\rho}} \approx \sqrt{\frac{K}{\rho}} \\ c_t = \sqrt{\frac{E}{2\rho(1+\nu)}} = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \approx \sqrt{\frac{E}{3\rho}} \end{cases}$$

Les **ondes longitudinales** correspondent à des déplacements le long de la propagation (Figure 6A) et les **ondes transversales** correspondent à des ondes se propageant suivant les x mais induisant des déplacements perpendiculaires à l'axe de propagation (Figure 6B).

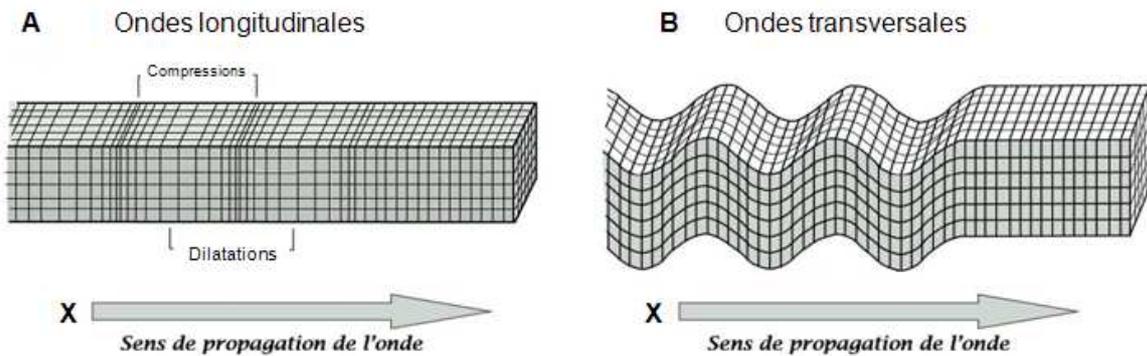


Figure 6 : Description des ondes longitudinales et transversales.

Les expressions des vitesses longitudinales et transversales en fonction des modules de compression et de cisaillement permettent de se rendre compte que la propagation des ondes longitudinales est gouvernée par le module de compression tandis que la propagation des ondes transversales est gouvernée par le module de cisaillement, qui est relié au module de Young.

Pour des tissus biologiques quasi incompressibles et mous, les vitesses de propagation des ondes de compression sont de l'ordre de 1500 m/s similaire à l'eau, et les vitesses de propagation des ondes de cisaillement s'échelonnent entre 1 m/s et 20 m/s. Bien que les tissus mous soient difficilement compressibles, ils sont facilement déformables et possèdent différents modules de cisaillement. (Robert, 2009)

3. Comportement viscoélastique

Les équations des ondes de compression (u_l) et de cisaillement (u_t) peuvent être reformulées :

$$\begin{cases} \frac{\partial^2 u_l}{\partial x^2} = K \frac{\partial^2 u_l}{\partial t^2} \\ \frac{\partial^2 u_t}{\partial x^2} = \mu \frac{\partial^2 u_t}{\partial t^2} \end{cases}$$

Cette équation suppose que les ondes qui vont se propager dans le milieu restent inchangées et elles peuvent se propager à l'infini si le solide considéré ne possède par de limite. Or les ondes de cisaillement s'atténuent rapidement au cours de leur propagation dans les tissus biologiques. Afin de prendre en compte dans l'équation des ondes cette atténuation, il est alors nécessaire de considérer que le module de cisaillement n'est pas un nombre réel mais un nombre complexe. Pour s'en convaincre, il peut être intéressant de déterminer la solution de l'équation des ondes de cisaillement lorsque le module de cisaillement est un nombre complexe (Robert, 2009). Il est possible d'aborder le problème uniquement en termes de cisaillement en considérant uniquement le module de cisaillement complexe (G^*) et la loi de Hooke ou l'équation des ondes devient :

$$\begin{aligned} \sigma &= G^* \cdot \varepsilon \\ \rho \cdot \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} &= G^* \cdot \Delta u \end{aligned}$$

Le module de cisaillement complexe (G^*) et son comportement mécanique sera caractérisé avec différents modèles rhéologiques dont la complexité varie suivant l'utilisation désirée. L'étude des caractéristiques des corps déformables (élasticité, viscosité, plasticité, fluidité) est mieux connue sous le nom de rhéologie. Ainsi l'objectif de la rhéologie est d'étudier l'écoulement des fluides et par extension pour les solides déformables les propriétés viscoélastiques. Les deux éléments de base utilisés en rhéologie sont le ressort et l'amortissement. Les modèles rhéologiques peuvent être caractérisés suivant leur comportement statique ou dynamique. La caractérisation statique est réalisée par le biais de deux types d'expérience : le fluage et la relaxation :

- Le fluage consiste à soumettre le système à une contrainte constante et à observer la déformation du système.
- La relaxation revient à libérer le système de sa contrainte et à observer son retour à l'équilibre.

La caractérisation dynamique consiste à exprimer le module de cisaillement en fonction des caractéristiques du modèle rhéologique considéré et à caractériser son comportement mécanique en fonction de la fréquence appliquée.

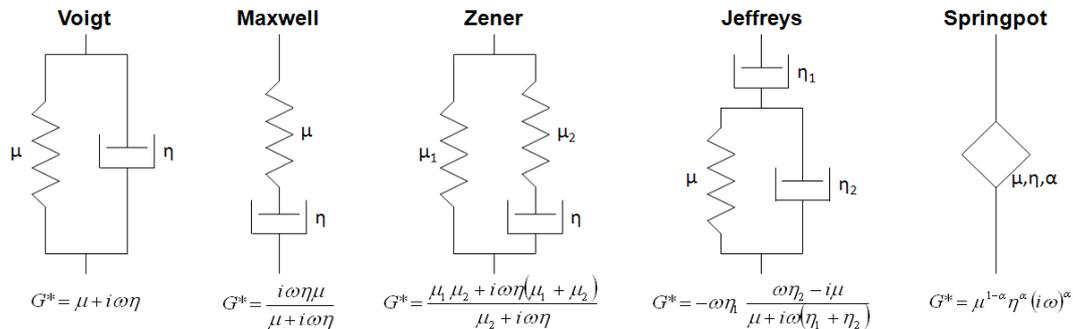


Figure 7 : Description des modèles rhéologiques les plus utilisés dans la littérature pour la caractérisation des tissus biologiques. G^* est le module de cisaillement complexe, μ le module de cisaillement, η la viscosité et ω la pulsation ($2\pi f$)

Le modèle de Voigt, aussi appelé Kelvin-Voigt, décrit le comportement viscoélastique des matériaux étant caractérisés à la fois par une élasticité (μ) et une viscosité (η). Ce modèle est constitué d'un ressort et d'un amortisseur en parallèle. Le comportement des objets décrit par un modèle de Voigt sera plus proche du comportement d'un solide plutôt que de celui d'un liquide. **Le modèle de Maxwell** décrit le comportement viscoélastique de matériaux étant caractérisés à la fois par une élasticité et une viscosité. Le modèle de Maxwell est constitué par un ressort placé en série avec un amortisseur. Ce modèle est ainsi particulièrement adapté à la modélisation des déformations de liquides. Dans le cas des modèles plutôt fluide, on trouve également **le modèle de Jeffreys** composé également d'un ressort et de deux amortisseurs. **Le modèle de Zener**, aussi appelé modèle standard linéaire, a été introduit afin de modéliser une réponse mécanique instantanée pour un solide modélisée par le modèle de Voigt. Ce modèle est composé de deux élasticités μ_1 et μ_2 . Une généralisation de la loi de Newton a été introduite afin de ne plus considérer la contrainte comme proportionnelle à la dérivée première de la déformation mais plutôt à une dérivée fractionnaire de celle-ci. Cette généralisation a été à l'origine de l'introduction d'une nouvelle brique élémentaire rhéologique : **le modèle de springpot**, un condensé entre le ressort (spring) et l'amortisseur (dashpot). Le comportement viscoélastique des tissus biologiques ne peut être modélisé parfaitement avec les différents modèles introduits précédemment. En effet, les tissus biologiques mous ont une structure à la fois liquide (modèle de Maxwell), puisqu'ils sont principalement composés d'eau, et solide (modèle de Voigt) puisqu'ils ne s'écoulent pas et ont une certaine tenue.

II. Caractérisation expérimentale

Dans cette partie, les techniques expérimentales *in vitro* et *in vivo* pour déterminer les propriétés mécaniques du foie ainsi que d'autres tissus biologiques sont présentées.

1. Méthodes *in vitro*

1.1. Tests de compression

Lors d'un test de compression (Figure 8B), l'échantillon est maintenu entre deux plaques (d'acier) pendant que la force normale (F) est mesurée en fonction de la compression (h), réalisée à une vitesse imposé après un pré-chargement. Ensuite à partir de la pente de la courbe force-déplacement, le module de Young peut être calculé :

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} = \frac{\frac{\Delta F}{A_0}}{\frac{\Delta h}{h_0}} = \frac{h_0}{A_0} \cdot \frac{\Delta F}{\Delta h}$$

Avec σ la contrainte uniaxiale de compression, ε la déformation longitudinale, ΔF la différence des forces de compression, A_0 la section initiale de l'échantillon, Δh est la différence de hauteur entre l'état initial h_0 et l'état compressé.

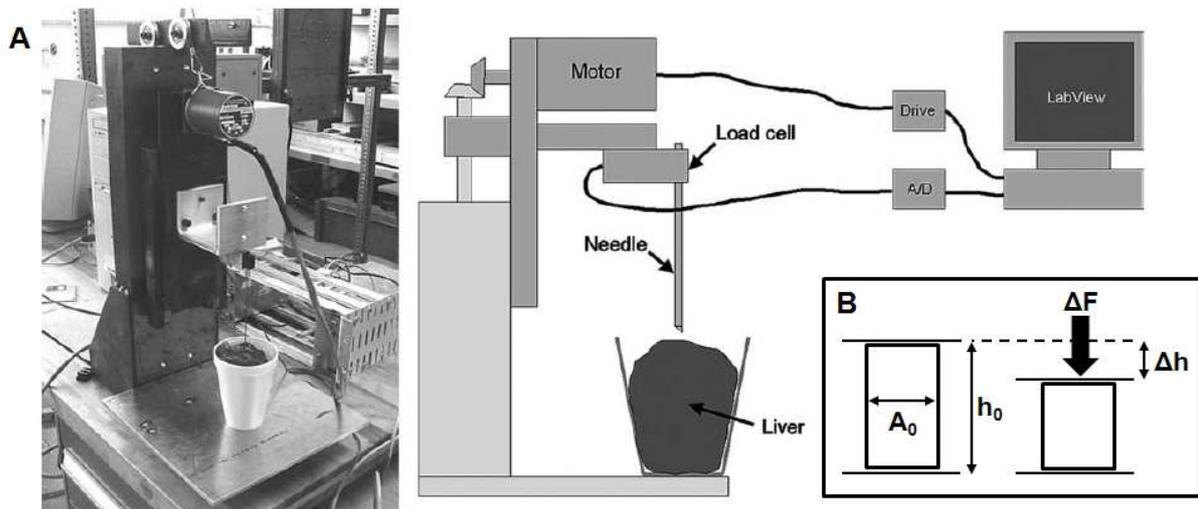


Figure 8 : A. Description de l'installation expérimentale pour la caractérisation des propriétés mécaniques du foie lors de tests avec une aiguille (Schwartz et al., 2005) B. Description d'un test de compression deux plaques.

Le tableau ci-dessous résume les différents tests de compression réalisés sur des tissus biologiques :

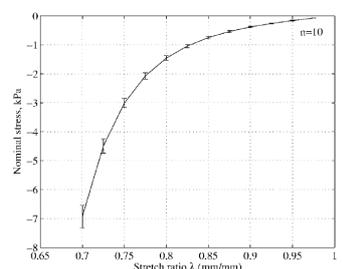
Auteurs	Echantillons	Paramètres appliqués	Paramètres mesurés
(Miller and Chinzei, 1997)	Cerveau (Porc) 30 mm x 13 mm	Force : 0.5 à 9 N Vitesses : 0.005 à 500 mm/min	Coefficients de Mooney-Rivlin $C_{10} = C_{01} = 0.8$ kPa
(Miller, 2000)	Foie et Rein (Singe) -	Vitesses : 5 à 500 cm/s	Coefficients de Mooney-Rivlin $C_{10} = C_{01} = 6.2$ kPa $C_{20} = C_{02} = 3.5$ kPa
(Schwartz et al., 2005)	Foie (Cervidé) -	Vitesses : 2 à 10 mm/s	Module de Young $E = 2.5$ kPa Viscosité $\eta = 600$ Pa.s
(Hollenstein et al., 2006)	Foie (Bovin) 15 mm x 50 mm	Preload : 0.2 N Strain rate : 0.5%/s	Séries de Prony Module de Young $E_1 = 1.1$ MPa $E_2 = 38.5$ MPa
(Roan and Vemaganti, 2007)	Foie (Bovin) -	Preload : 0.002 N Strain rate : 0.01/s	Courbe Contrainte Déformation 
(Gao et al., 2008)	Foie (Cochon) 51 mm x 11 mm	Vitesse : 1.3 mm/s	Contrainte – Déformation Modèle de Ogden $C_1 = 0.002$ kPa, $C_2 = 169$ kPa $\alpha_1 = 25$, $\alpha_2 = -16.63$ Modèle de Chui $C_1 = 60$ MPa, $C_2 = 1.55$ MPa et $C_3 = 100$ MPa

Tableau 1 : Etat de l'art des tests de compression sur tissus biologiques

1.2. Tests d'indentation

L'échantillon, de foie de porc ainsi que de foie humain, est placé sur une surface plane avec une pointe placée verticalement au dessus. Ensuite cette pointe descend pour venir en contact avec l'échantillon et la profondeur d'indentation est mesurée en fonction de la contrainte appliquée par la sonde afin d'en déduire les propriétés mécaniques de l'échantillon (Carter et al., 2001).

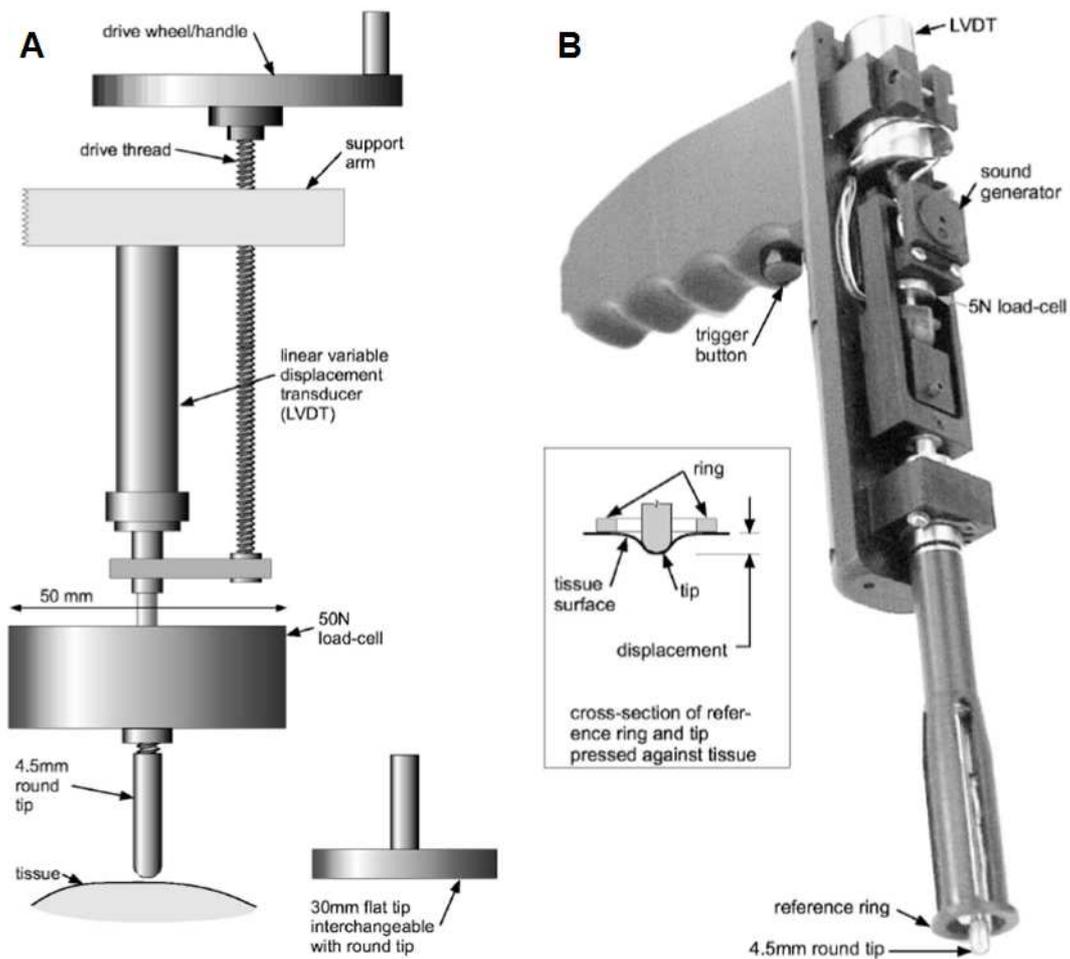


Figure 9 : Description du dispositif expérimental pour les tests par indentation sur échantillons de foie in vitro (Carter et al., 2001).

1.3. Analyse dynamique en mécanique (tests DMA)

L'analyse dynamique en mécanique (DMA) est un test non destructif permettant de mesurer le module de cisaillement d'un matériau sur un intervalle de fréquence. Le test DMA applique une contrainte sinusoïdale (σ) à l'échantillon et mesure la déformation (ϵ) ainsi que le déphasage (δ) qui en résulte. De ces paramètres on peut remonter au module de cisaillement complexe (G^*), composé d'une partie conservative réelle (G') et d'une partie imaginaire, dite de pertes (G'') :

$$G^* = G' + i \cdot G'' = \frac{\sigma}{\epsilon} \cos\delta + i \cdot \frac{\sigma}{\epsilon} \sin\delta$$

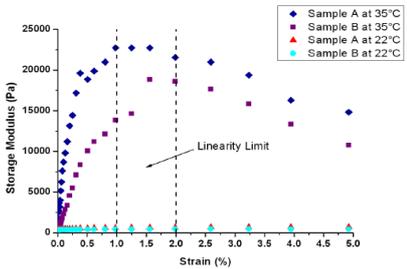
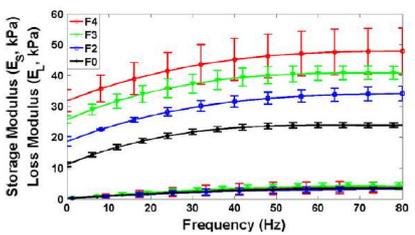
Auteurs	Echantillons	Paramètres appliqués	Paramètres mesurés
(Klatt et al., 2010)	Foie (Bovin) 50 mm x 2 mm	Strain : 0.1 à 2 %	Module de cisaillement complexe : $G' = 2.94$ kPa (62.5 Hz) $G'' = 1.27$ kPa (62.5 Hz)
(Marchesseau et al., 2010)	Foie (Porc) 20 mm x 4 mm	Pre-compression : 5 mN Strain : 0.01 à 20 %	<p>Courbe Module de cisaillement complexe / Déformation</p> 
(Umut Ozcan et al., 2011)	Foie (Humain) 81 mm	-	<p>Courbe Module de Young complexe / Fréquence</p> 

Tableau 2 : Etat de l'art des tests DMA appliqués sur tissus biologiques

2. Méthodes in vivo invasives

2.1. Marqueurs sanguins / sériques

L'exploration fonctionnelle du foie peut être faite par un dosage sanguin. En effet, **les marqueurs sériques** sont des molécules directement impliqués dans le processus de la fibrose. Ces différentes molécules, dérivées de la matrice extracellulaire, sont surtout la laminine, le collagène de type IV ou son fragment 7S, le propeptide N-terminal du procollagène de type III et l'acide hyaluronique. Des marqueurs indirects, qui ne font pas partie intégrante de la matrice extracellulaire, sont également utilisés tels que les transaminases, l'apolipoprotéine A1 (apo A1), les plaquettes, la gamma-GT, l'haptoglobine, l'albumine, l' α 2-macroglobuline, le cholestérol et la bilirubine. (Balian and Barri-Ova, 2007)

L'index APRI (Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index) est basé sur le nombre de plaquettes, le taux d'ASAT et le ratio ASAT/ALAT et établit un score capable de prédire à la fois la fibrose et la cirrhose.

L'Hepascore permet l'évaluation de la fibrose hépatique/cirrhose pour l'hépatite chronique C, en combinant 4 marqueurs sanguins (alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique, bilirubine totale, gamma-glutamyl transpeptidase), le sexe et l'âge.

Ensuite, **les Fibromètres** (BioLiveScale, Angers) permettent l'étude **des fibroses virales** (V), **alcooliques** (A) et **stéatoses non alcoolique** (S) d'après un score de fibrose établi par dosage de plusieurs marqueurs.

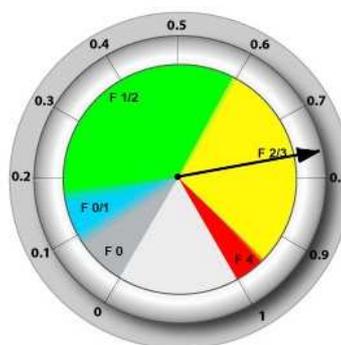


Figure 10 : Représentation du score de fibrose pour un Fibromètre de type alcool

Le **Fibrotest** (Biopredictive, Paris) a été développé initialement pour l'hépatite C, puis pour l'hépatite B, les maladies alcooliques et non-alcoolique du foie. Il correspond à un index de fibrose qui combine le dosage de 5 marqueurs indirects de la fibrose ainsi que l'âge et le sexe du patient.

Le **test PGA** (Prothrombin time; Gamma-glutamyl transpeptidase; Apolipoprotein AI) est également un indicateur fonctionnel de l'état de foie et ne peut pas classer en stade de fibrose.

2.2. Biopsie

La biopsie du foie, considérée jusque là comme **la technique de référence**, le « gold standard », permet de prélever du tissu hépatique dans le but d'établir un diagnostic. En général, l'aiguille de ponction traverse le 10^e espace intercostal droit. Avant de l'enfoncer, on demande au patient de retenir sa respiration en expiration profonde afin de réduire l'ouverture du récessus costo-diaphragmatique, cette précaution permet de réduire les risques de lésion pulmonaire et de contamination de la cavité pleurale. (Moore and Dalley, 2006)

Le score le plus utilisé en France est le **METAVIR** :

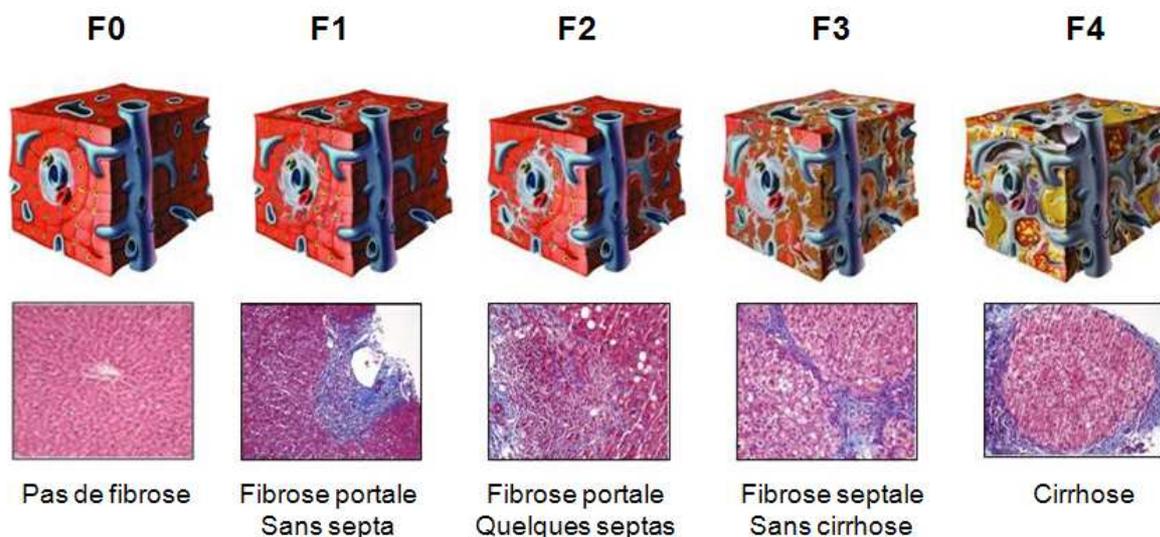


Figure 11 : Progression de la fibrose avec correspondance des stades de fibroses du classement METAVIR. Extrait modifié de (Marra, 2012)

En 2000, près de 15000 biopsies étaient pratiquées par an, soit moins d'un pour 1000 sujets à risque. La biopsie du foie présente des risques pour le patient, avec 3/1000 complications graves, une mortalité de 3/10000 et un coût élevé. Elle présente aussi des limites pour le diagnostic du grade de la fibrose. La première limite est liée à l'erreur d'échantillonnage. Une biopsie hépatique n'analyse que 1/50000 du volume hépatique (la taille moyenne du prélèvement observée est de 15 mm) (Fraquelli et al., 2007; Yin et al., 2007; Huwart et al., 2008; Rustogi et al., 2012). La seconde limite est la discordance entre anatomo-pathologistes, notée dans 25% des cas pour les stades intermédiaires de fibrose (Papastergiou et al., 2012)

2.3. Technique d'aspiration

La technique d'aspiration a principalement été appliquée au foie et est similaire à l'utilisation d'une pipette. Le matériel pour cette technique d'aspiration consiste en un tube dont la pression interne peut être contrôlée (Figure 12). A l'une de ses extrémités, le tube est fermé par une petite ouverture circulaire permettant l'aspiration du tissu. Tout d'abord, il faut presser le tube contre le tissu pour permettre un contact initial. Par la suite, un vide est créé dans le tube, ainsi le tissu subit une succion au travers du trou d'environ 10 mm de diamètre. Une fibre optique, qui est connectée à une source externe de lumière, éclaire la partie interne du tube. Les images sont obtenues grâce à un miroir et sont enregistrées à la fréquence de 25 Hz par une caméra numérique. La durée de la charge/décharge est d'environ 15 s et le vide effectué est choisi de manière à ne pas endommager les tissus par une déformation trop importante. Les mesures de pression et le profil de déformation permettent ensuite de remonter aux propriétés mécaniques du tissu (Mazza et al., 2008; Nava et al., 2008).

Un test complet ne dure pas plus de 5 minutes. 2 types de tests sont pratiqués (Nava et al., 2008) :

- 1 cycle, où la pression est à la pression atmosphérique, puis elle est rapidement descendue à 300 mbar et gardée constante pendant 8s. La pression est ensuite relâchée à la pression atmosphérique jusqu'à la fin du test, soit une durée totale de 24 s.
- 5 cycles, où le cycle précédent est répété 5 fois, soit une durée totale de 120 s.

Ces tests sont réalisés lors d'une chirurgie abdominale ouverte pour des patients devant être opérés pour d'autres raisons qu'une pathologie hépatique. Les tests sont faits au début de l'opération, avant que la chirurgie ne soit commencée (Mazza et al., 2008).

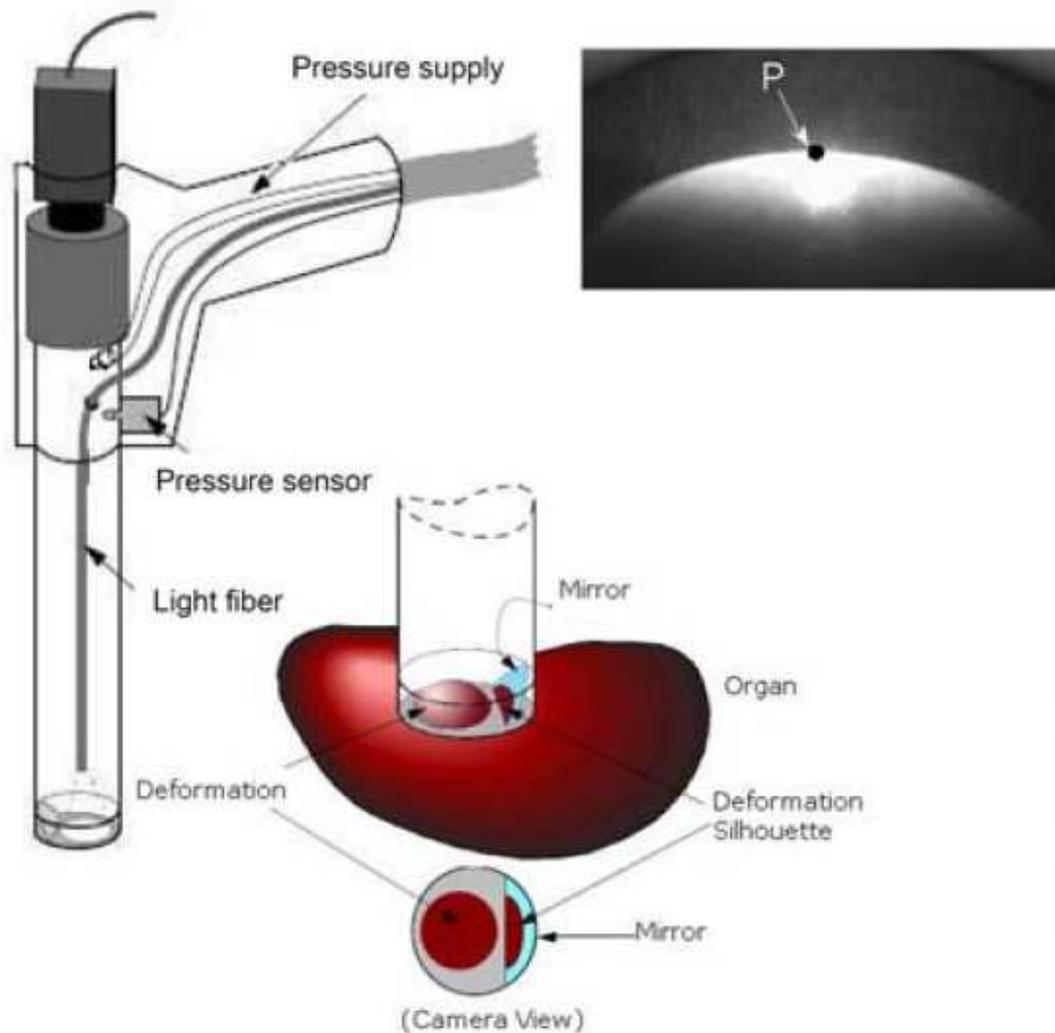


Figure 12 : Dispositif expérimental de la technique d'aspiration sur le foie in vivo.

Nava (Nava et al., 2008) a également réalisé des tests expérimentaux in vivo sur le foie (N = 6) avec cette méthode d'aspiration, afin de connaître les propriétés mécaniques du foie. En plus de l'expérimentation, une modélisation du test a été faite. Les valeurs moyennes pour le module de Young sont alors comprises entre 20 kPa et 60 kPa. Ces valeurs ont été

mesurées à la surface du foie (capsule de Glisson) et sont supérieures à celles obtenues dans la littérature avec des techniques non invasives (élastographie).

3. Méthodes in vivo non invasives

3.1. Palpation

La rigidité des tissus biologiques est d'une grande importance pour le diagnostic clinique et la palpation est actuellement utilisée par les cliniciens pour évaluer la rigidité des organes accessibles. En effet, cette information permet aux cliniciens d'identifier les tissus pathologiques (par exemple, les tumeurs) qui présentent une plus grande rigidité que les tissus sains. Toutefois, la palpation est une méthode subjective qui dépend de l'expérience du médecin et, souvent, le diagnostic doit être confirmé par d'autres procédures.

Sous l'action du diaphragme, le foie devient palpable sous le rebord costal lorsqu'on demande au patient d'inspirer profondément. (Moore and Dalley, 2006)

3.2. Techniques d'élastographie

Pour remplacer la main du clinicien, les techniques d'élastographie basées sur des méthodes non invasives comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'échographie ultrasonore ont été développées, depuis une quinzaine d'années, afin de caractériser les propriétés mécaniques des tissus mous.

Le diagnostic clinique établi à partir de tests d'imagerie (IRM, scanner, échographie) est principalement basé sur une analyse des propriétés structurales du tissu représenté par sa texture et sa morphologie (Zuberi et al., 1999; Van Beers et al., 2012). En plus de l'acquisition des images anatomiques, une seconde image peut maintenant révéler la cartographie de la rigidité des tissus, fournis par ces techniques d'élastographie utilisées en milieu clinique (Bensamoun et al., 2006; Bensamoun et al., 2008b; Shinohara et al., 2010; Niitsu et al., 2011). Ainsi, l'association des propriétés morphologiques et mécaniques du tissu a permis au clinicien de mieux diagnostiquer, d'une manière non-invasive, les pathologies et leurs influences sur les tissus biologiques.

3.2.1. Le Fibroscan

a) Description de la technique

En pratique, le Fibroscan totalement indolore, sans risque, durant au plus 5 minutes, s'effectue sur un malade en position allongée, dos à plat, le bras droit sous la tête. La sonde est positionnée au niveau d'un espace intercostal en regard du lobe droit (en pleine matité).

Le Fibroscan est une technique d'élastographie impulsionnelle par ultrasons qui utilise une sonde échographique, en mode A, placée entre 2 côtes sur la peau en regard du foie. La sonde est constituée d'un piston qui va générer une vibration mécanique (50 Hz) induisant la propagation des ondes de cisaillement au sein du foie. La société EchoSens (Paris, France) commercialise le Fibroscan, afin de réaliser des examens cliniques d'élastographie. (Oudry et al., 2009b)

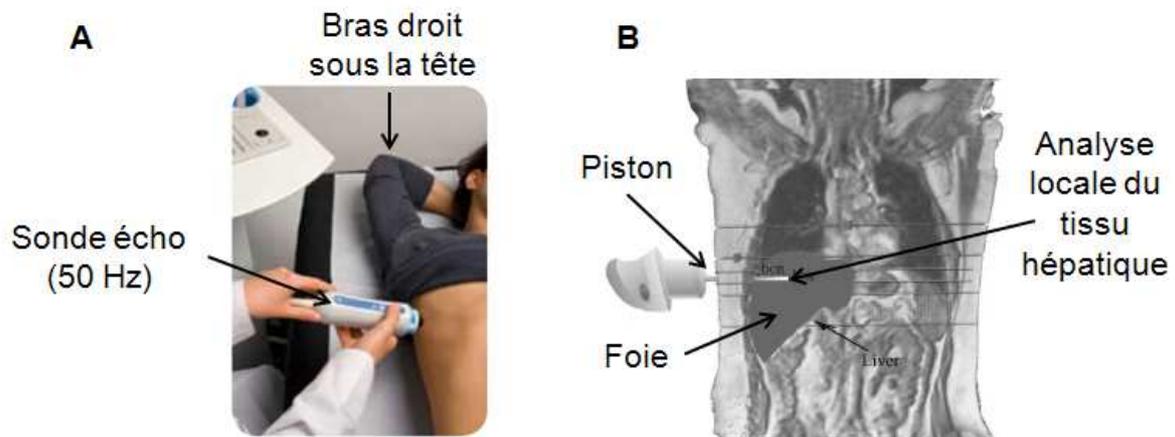


Figure 13 : A. Description d'un examen par Fibroscan, la sonde étant en contact avec la peau au plus proche de la glande hépatique. B. Coupe IRM du foie permettant de visualiser la zone locale analysée. Extraits modifiés de (www.echosens.com et Bensamoun et al., 2008b)

Le volume examiné correspond à un cylindre de 1 cm de diamètre sur 4 cm de long, débutant à 2.5 cm de profondeur (correspondant à un volume de plus de 100 fois celui obtenu par une biopsie hépatique).

Les déplacements induits par l'onde de cisaillement dans le foie sont calculés en effectuant une corrélation croisée entre deux lignes successives d'ultrasons acquises avec le Fibroscan.

De ces déplacements, on visualise la propagation de l'onde sur l'écran de l'échographe et la vitesse des ondes de cisaillement est calculée en utilisant la pente du front d'onde visualisée. Dis à vingt mesures valides de vitesse sont nécessaires.

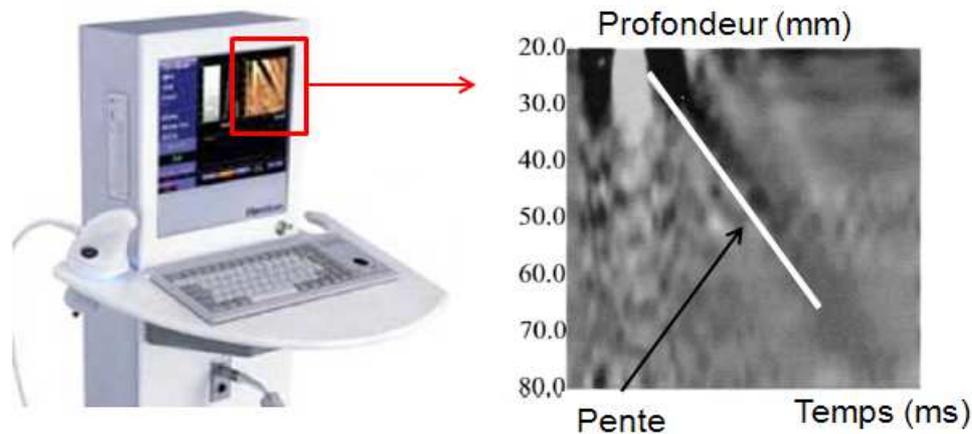


Figure 14 : Représentation de la vitesse de propagation de l'onde. Extraits modifiés de (www.echosens.com et Bensamoun et al., 2008b)

La vitesse de propagation à travers le tissu hépatique permet de calculer son élasticité grâce à une équation simple : $E = 3\rho V^2$, avec E l'élasticité (kPa), ρ la masse volumique qui est constante pour les tissus mous ($\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$), et V la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement. L'onde ultrasonore progresse d'autant plus rapidement que le milieu est dur, c'est-à-dire plus la fibrose est importante (Balian and Barri-Ova, 2007).

Les résultats de l'élasticité sont exprimés en kilo Pascals (kPa) et correspondent à la médiane des mesures valides. Les valeurs sont comprises entre 2.5 et 75 kPa. Lors de l'interprétation des résultats, il faut tenir compte de deux éléments : le taux de réussite (nombre de mesures valides par rapport au nombre de mesures effectuées) qui doit être supérieure à 60% et la variabilité des mesures valides appréciée par la valeur de l'interquartile range (IQR) qui doit être inférieur à 30% de la médiane.

Cette technique est limitée pour des sujets obèses (index de masse corporelle supérieur à 28 kg/m^2) ou atteints de stéatose hépatique. En effet les ondes sont très rapidement atténuées dans les couches adipeuses. (Bensamoun et al., 2008b)

b) Propriétés mécaniques du tissu hépatique

Les propriétés mécaniques du foie pour une population générale considérée comme saine de 429 sujets ont été étudiées lors d'une étude de 2008 (Roulot et al., 2008). Un échec de la technique Fibroscan a été observé dans seulement 4.6% des cas. Un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m² est un facteur d'échec. Cette étude a montré des valeurs plus élevées ($p = 0.0002$) du module de Young chez les hommes ($\mu = E/3 = 1.94 \pm 0.51$ kPa) que chez les femmes ($\mu = E/3 = 1.74 \pm 0.53$ kPa). Les valeurs sont également plus élevées ($p = 0.0003$) chez les personnes ayant un IMC supérieur à 30 kg/m² ($\mu = E/3 = 2.09 \pm 0.63$ kPa) que pour les autres ($\mu = E/3 = 1.79 \pm 0.50$ kPa).

L'élastographie par ultrason a également été appliqué à des sujets atteints d'hépatites ou d'autres maladies inflammatoires chroniques du foie, afin d'évaluer l'élasticité du foie en fonction des stades de fibroses. Grâce à ces études, des valeurs limites (« cut-offs values »), permettant de distinguer deux stades de fibroses successifs, ont été définies pour différentes pathologies hépatiques :

Origine de la fibrose		Cut-off F ≥ 2	Cut-off F ≥ 3	Cut-off F ≥ 4	Auteurs
Hépatite C	N = 183	7.1 kPa	9.5 kPa	12.5 kPa	(Castéra et al., 2005)
Hépatite B	N = 202	7.2 kPa	8.1 kPa	11.0 kPa	(Marcellin et al., 2009)
NAFLD	N = 246	5.8 kPa	7.9 kPa	10.3 kPa	(Wong et al., 2010)
PBC/PSC	N = 101	7.3 kPa	9.8 kPa	17.3 kPa	(Corpechot et al., 2006)

Tableau 3 : Valeurs limites du module de Young en fonction des stades de fibroses pour différentes étiologies obtenues par Fibroscan. (NAFLD : NonAlcoholic Fatty Liver Disease, PBC : Primary Biliary Cirrhosis, PSC: Primary Sclerosing Cholangitis)

D'autres études ont étudié la performance de l'élastographie par Fibroscan sur des patients alcooliques (Nahon et al., 2008; Gelsi et al., 2011) et ont constaté des changements dans la dureté du foie en fonction de la consommation ou de la privation d'alcool (Trabut et al., 2012). Dans la littérature, Nguyen-Khac et al. (2008) a établi les différentes valeurs limites correspondantes aux différents stades intermédiaires de la fibrose hépatique chez des patients alcooliques en utilisant la technique du Fibroscan. Il convient de noter que ces données sont maintenant utilisées en pratique clinique lors d'un examen Fibroscan pour des patients alcoolico-dépendants.

Origine de la fibrose (F)		Cut-off F ≥ 1	Cut-off F ≥ 2	Cut-off F ≥ 3	Cut-off F ≥ 4	Auteurs
Alcool	N = 103	5.9 kPa	7.8 kPa	11 kPa	19.5 kPa	(Nguyen Khac et al., 2008)

Tableau 4 : Valeurs limites du module de Young pour les stades de fibroses dans le cas d'une alcoolodépendance (utilisé au CH de Compiègne)

Ces valeurs limites ont ensuite été réévaluées par Mueller en 2010 (Mueller et al., 2010) afin de prendre en compte le taux de transaminase, appelé ASAT (Aspartate amino transférase) ou GOT (en anglais : Glutamic Oxaloacetic Transaminase) dans la littérature. En effet lors d'un sevrage d'alcool, le taux de ASAT dans le sang va diminuer au cours du temps, ainsi pour des personnes ayant un taux supérieur à 100 U/L, la valeur de l'élasticité obtenue par Fibroscan ne peut pas être prise en compte. Il faudra attendre que le sujet ait un taux de ASAT stable inférieur à 100 U/L. Lors de l'étude de Mueller, en excluant de l'étude les personnes avec un taux de ASAT trop élevés, les valeurs limites pour les stades F3 et F4 ont été établies à 8 et 12.5 kPa.

De plus lors d'une étude de 2008 (Bensamoun et al., 2008b), la technique du Fibroscan a été comparée à la technique d'élastographie par IRM sur 10 sujets sains afin de comparer le module de Young obtenus avec le Fibroscan à 50 Hz ($\mu = E/3 = 1.95 \pm 0.06$ kPa) et le module de cisaillement obtenu par ERM à 60 Hz ($\mu = 1.79 \pm 0.30$ kPa). Une étude similaire (Motosugi et al., 2012) a réalisé cette même comparaison sur 80 personnes souffrant de pathologies hépatiques variées. Les résultats montrent que les valeurs obtenus par Fibroscan sont plus élevées que celles mesurées en ERM pour un module supérieur à 5.6 kPa. Cependant dans le cas d'un module de cisaillement inférieur à 3.2 kPa, on constate l'effet inverse, c'est-à-dire que les valeurs d'élasticités mesurées avec la technique du Fibroscan sont inférieures à celles de l'ERM.

La technique du Fibroscan étant non invasive pour le patient, et facile à appliquer, elle est utilisée de plus en plus comme référence à la place de la biopsie, pour la répartition des différents stades de fibrose. Ainsi Kircheis et al. (2012) a utilisé le Fibroscan comme référence pour évaluer les valeurs limites dans le cas de la technique ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) sur 482 patients.

3.2.2. Supersonic Shear Imaging (SSI)

a) Description de la technique

La technique Supersonic Shear Imaging (SSI) utilise également un échographe dont l'électronique de commande des sondes échographiques est très souple. Il est possible de modifier à loisir la position de la source des ondes de cisaillement en modifiant électroniquement la position du point focal. On peut déplacer ces sources à une vitesse supersonique dans le corps humain et générer ainsi un champ d'ondes de cisaillement très intense se propageant dans un cône de Mach au sein des organes. Les déplacements des tissus atteignent plusieurs dizaines de microns et cette onde peut parcourir toute l'épaisseur d'un organe sans perdre trop d'amplitude. Cette technique permet de créer des ondes de cisaillement de grande amplitude dans les organes et de mesurer ainsi avec une très grande sensibilité les propriétés mécaniques du corps humain avec un appareil très compact. (Tanter et al., 2007)

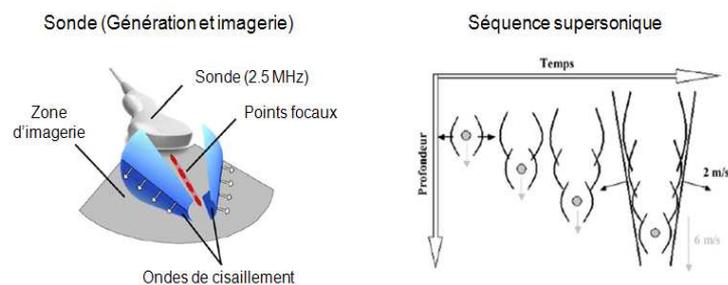


Figure 15 : Principe de la génération de l'onde de cisaillement à vitesse supersonique. Extraits modifiés de (Tanter et al., 2007; Bavu et al., 2011)

En utilisant un algorithme d'inversion on obtient alors une image quantitative de l'élasticité. On peut noter qu'à la cadence de 3000 images/s, il suffit de 30 ms pour enregistrer une série de 100 images successives qui correspondent au passage d'une onde de cisaillement de vitesse 2 m/s sur 6 cm de profondeur. L'accès à toutes les informations nécessaires pour faire une image d'élasticité est si rapide (30 ms), que les mouvements internes des organes dus au cycle cardiaque et à la respiration ne sont pas du tout gênant dans cette procédure (Muller et al., 2009). Cette technique repose également sur la capacité de la sonde échographique et ainsi l'épaisseur du tissu adipeux peut être une limite. Afin de construire une cartographie du module d'élasticité, la formule utilisée est la suivante, en considérant la masse volumique des tissus à 1000 kg/m^3 :

$$E = 3 \cdot \rho \cdot V^2$$

Ensuite pour chaque pixel, le groupe de vitesse local (V) est estimé par un algorithme de temps de vol (TOF), qui calcule le délai (dt) entre deux points séparés d'une distance (dx) par corrélation croisée.

$$U\left(x - \frac{dx}{2}, z, t\right) = s(t) \text{ et } U\left(x + \frac{dx}{2}, z, t\right) = s(t + dt)$$

Où U est le champ de déplacement, dx la distance entre deux points utilisés, s est le signal d'onde et dt est le temps entre deux points. On peut utiliser plusieurs distances dx afin d'estimer plusieurs vitesses pour un même pixel et ainsi obtenir une meilleure précision sur les résultats. Cinq essais sont réalisés systématiquement pour obtenir une valeur du module d'élasticité.

La société Supersonic Imagine commercialise un échographe « l'Aixplorer », qui permet de réaliser des examens cliniques d'élastographie de type SSI.

b) Propriétés mécaniques du tissu hépatique

Muller et al. (2009) a réalisé une étude sur 15 volontaires sains avec la technique supersonic shear imaging (SSI).

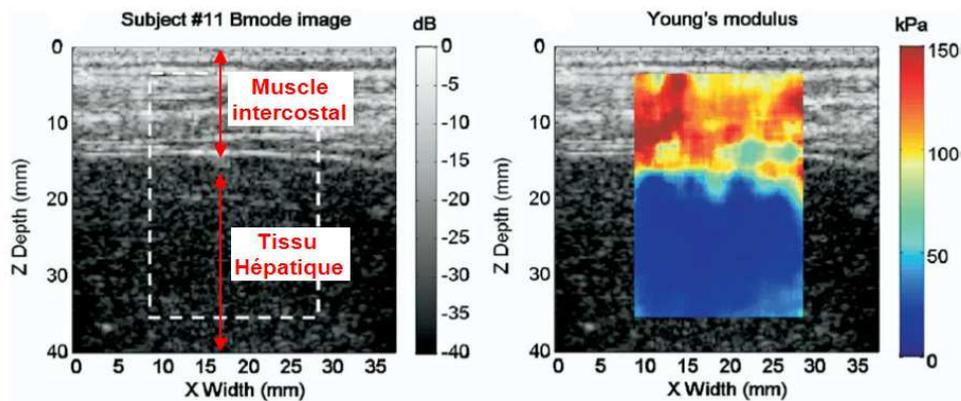


Figure 16 : Cartographie du module de Young obtenu par SSI sur un sujet sain. Extrait modifié de (Muller, Gennisson et al. 2009)

On remarque que les régions musculaires et hépatiques sont bien différenciées. La valeur moyenne du module de Young du foie pour tous les volontaires est de 6.61 ± 1.41 kPa. Le test de reproductibilité consistait à effectuer 50 mesures consécutives avec repositionnement de la sonde à chaque mesure (on obtient 0.33 kPa pour E). Le test de répétabilité consistait à effectuer 50 mesures sans repositionner la sonde entre les mesures sur un même patient (on obtient 0.37 kPa pour E).

3.2.3. Elastographie par résonance magnétique (ERM)

Les techniques précédentes d'élastographie par ultrason utilisent toutes une sonde échographique afin de générer une onde dans le tissu et la propagation de l'onde sera visualisée sur l'échographe. Dans le cas de l'élastographie par Résonance Magnétique (ERM), l'onde sera générée avec différents types de vibreurs adaptés au tissu biologique à caractériser.

a) Description de la technique

i. Application de l'excitation

Pour émettre ces ondes, des vibreurs de deux types sont utilisés : pneumatiques ou mécaniques.

Pour l'étude sur le foie d'Asbach et Huwart et al. (2008), les sujets sont en position allongée sur le dos, et les ondes de cisaillement sont introduites dans le foie via un vibreur mécanique. Celui-ci est positionné contre la cage thoracique, côté droit, effectuant des mouvements antérieur-postérieur. Dans ces études, les fréquences émises sont 25 Hz, 37.5 Hz, 50 Hz, 62.5 Hz et 65 Hz.

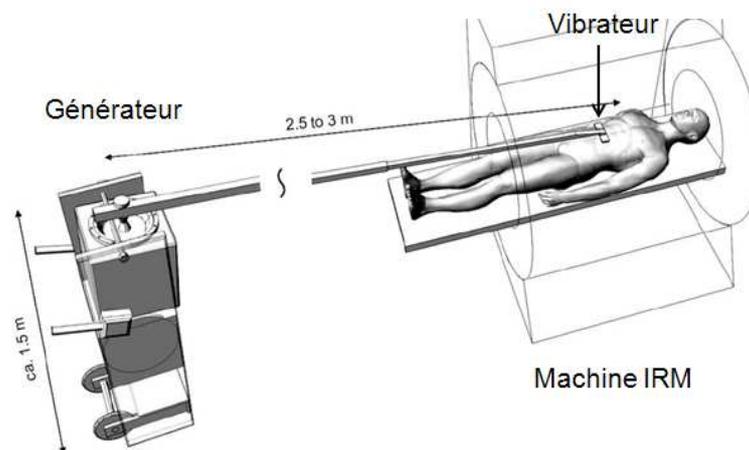


Figure 17 : Description de l'excitation induite lors de l'étude de Asbach. Extrait modifié de (Asbach et al., 2008)

Dans le cas des vibreurs pneumatiques, un générateur produit un signal sinusoïdal qui est amplifié. Celui-ci sert d'entrée à un haut parleur de 30 cm de diamètre (Model SE15,

Resonant Engineering, USA), situé à une distance de 3 m du champ magnétique induit par l'IRM. Le haut parleur est situé dans un boîtier en plastique dur (polycarbonate) dont le diamètre de sortie est de 2.5 cm. Sa fréquence de résonance est de 30 Hz. A cette sortie est connecté un tube en plastique (Tygon, Notron Company of Worchester, USA) de 6 m de long et de 2.5 cm de diamètre qui va permettre de propager l'onde jusqu'au tissu hépatique via l'utilisation d'un vibreur pneumatique circulaire. Ce vibreur est connecté à l'autre extrémité du tube en plastique et est composé d'une membrane flexible en polycarbonate (épaisseur : 10 à 20 μm) de 19 cm de diamètre.

Yin et al. (2007) utilise une nouvelle génération de vibreur pneumatique, développé à la Mayo Clinic par l'équipe du Dr. Ehman, qui est dorénavant utilisé en clinique afin de réaliser des tests ERM sur le foie. Ce vibreur peut alors transmettre des ondes allant de 20 à 200 Hz et les études réalisées sur le foie seront faites à une fréquence de 60 Hz.

Ce vibreur est actuellement commercialisé par General Electric Healthcare sous le nom de MR-touch.

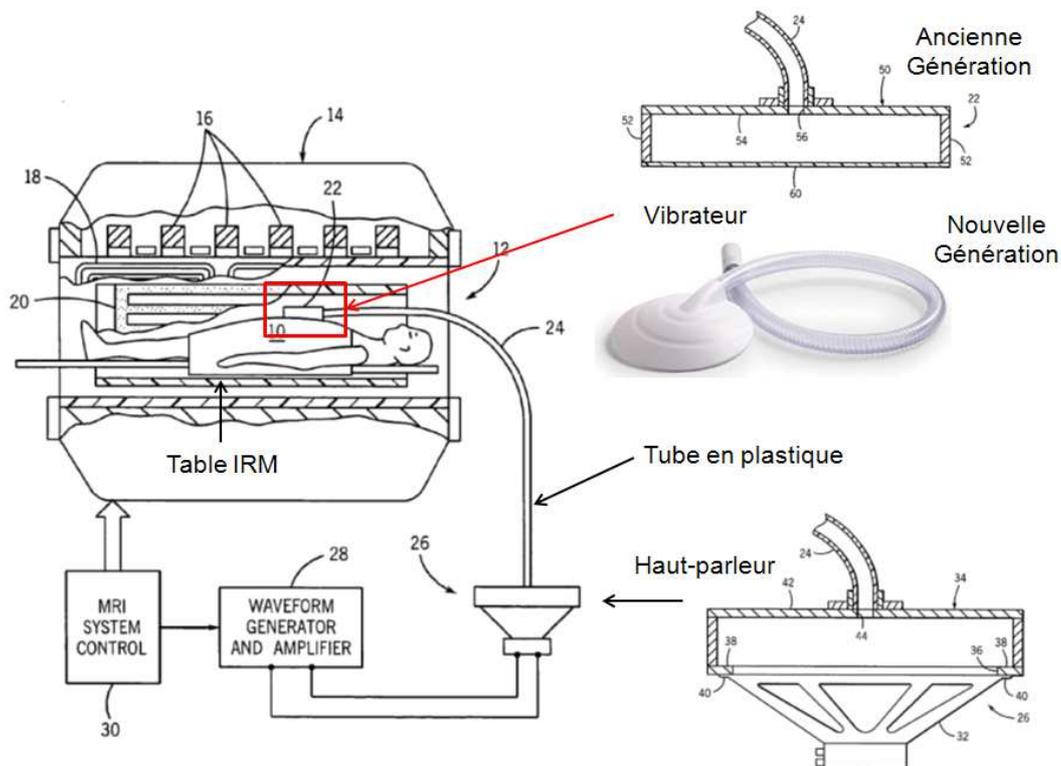


Figure 18 : Dispositif expérimental pour réaliser un test ERM in vivo sur le tissu hépatique. Extraits modifiés de (Ehman et al., 2005)

ii. Visualisation de la propagation de l'onde

Lorsque la surface d'un matériau oscille à une certaine fréquence, des ondes se propagent dans celui-ci et chaque point matériel va alors se mettre en mouvement avec un déplacement de l'ordre du micromètre. La technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est très sensible à ce mouvement et la technique d'élastographie par résonance magnétique va alors utiliser ce phénomène pour visualiser la propagation des ondes de cisailment générées par les précédents vibrateurs (Oida et al., 2004).

La séquence utilisée pour la technique ERM correspond à une séquence en écho de gradient à laquelle on a rajouté un gradient de sensibilisation au mouvement (MSG : Motion-Sensitizing Gradient). Ce gradient correspond à une série de gradients dont la polarité s'inverse périodiquement que l'on va placer dans la même direction que le gradient de lecture, qui lui sera appliqué avant le signal d'acquisition. On peut alors dire que le MSG est l'essence même de la méthode ERM, le point le plus important étant que la polarité du MSG soit synchronisée avec les oscillations de l'excitation externe.

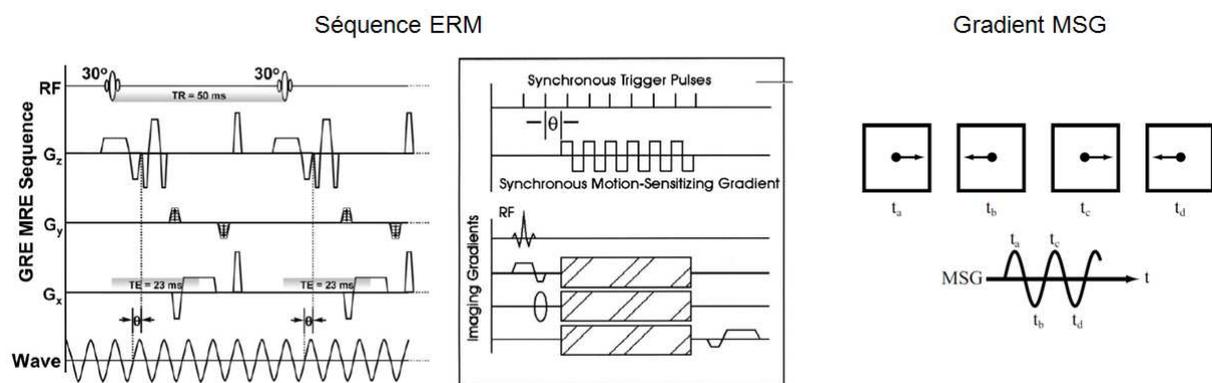


Figure 19 : Séquence ERM et gradient MSG. Extraits modifiés de (Manduca et al., 2001; Oida et al., 2004; Yin et al., 2007)

On considère un point matériel choisi de manière arbitraire dans un matériau élastique oscillant de droite à gauche comme sur la figure précédente, et un gradient MSG est appliqué dans cette même direction.

Si le gradient MSG a la même fréquence que l'excitation extérieure, alors un déphasage apparaît dans le signal de résonance magnétique et il est de la forme :

$$\varphi(\tau) = \frac{1}{2} \cdot \gamma \cdot N \cdot T \cdot \vec{G}_0 \cdot \vec{\xi}_0 \cdot \cos(\vec{k} \cdot \vec{r}_0 + \alpha)$$

Où γ est le taux gyromagnétique pour les protons, N est le nombre de cycle du gradient de champ oscillant, T est la période de l'excitation extérieure et du gradient d'oscillations, G_0 est le vecteur amplitude du gradient, ξ_0 est le vecteur amplitude du déplacement mécanique, k est le vecteur d'onde, r_0 est le vecteur position du spin central, et α est le déphasage entre l'excitation mécanique et le gradient d'oscillation (Hamhaber et al., 2003).

Grâce à ce déphasage, on peut calculer le déplacement de chaque voxel et ainsi obtenir directement une image de la propagation des ondes acoustiques dans le matériau : la visualisation des ondes est alors faite sur une image appelée « phase ».

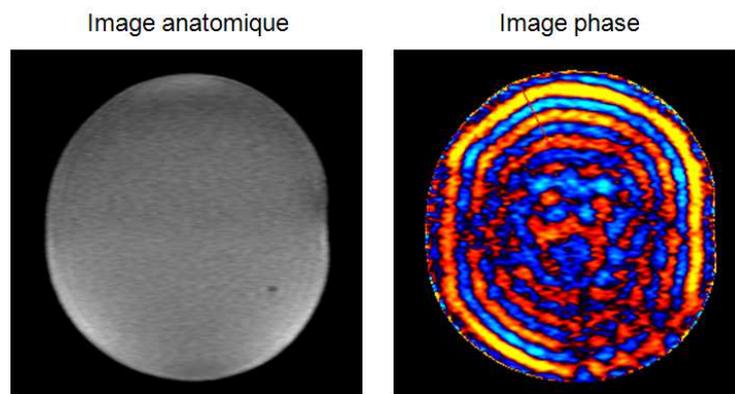


Figure 20 : Images obtenues lors d'une séquence ERM : image anatomique et image phase, l'exemple est pris dans le cas d'un fantôme.

iii. Post-traitements des images phases

A partir de ces images phases, on peut obtenir localement le module de cisaillement (μ) grâce à la vitesse de propagation des ondes de cisaillement (c) qui est liée à la longueur d'onde (λ) obtenue manuellement et à la fréquence (f) d'excitation :

$$c = \lambda.f$$

On considère que le matériau (foie) est incompressible, isotrope, linéaire élastique, avec une masse volumique pour les tissus mous de 1000 kg/m^3 . On a alors la relation :

$$\mu = \rho.c^2$$

Les propriétés matérielles du matériau peuvent également être obtenues à partir d'algorithmes d'inversions, qui à partir des déplacements, donnent les propriétés matérielles telles que le module de cisaillement.

Dans la littérature, plusieurs algorithmes ont été utilisés tels que l'algorithme LFE (Local Frequency Estimation), le MF (Matched Filter), le PG (Phase Gradient) et le DI (direct Inversion). Le PG extrait la composante harmonique de l'onde de cisaillement à différents offsets, permettant d'obtenir la phase et l'amplitude de la propagation d'onde.

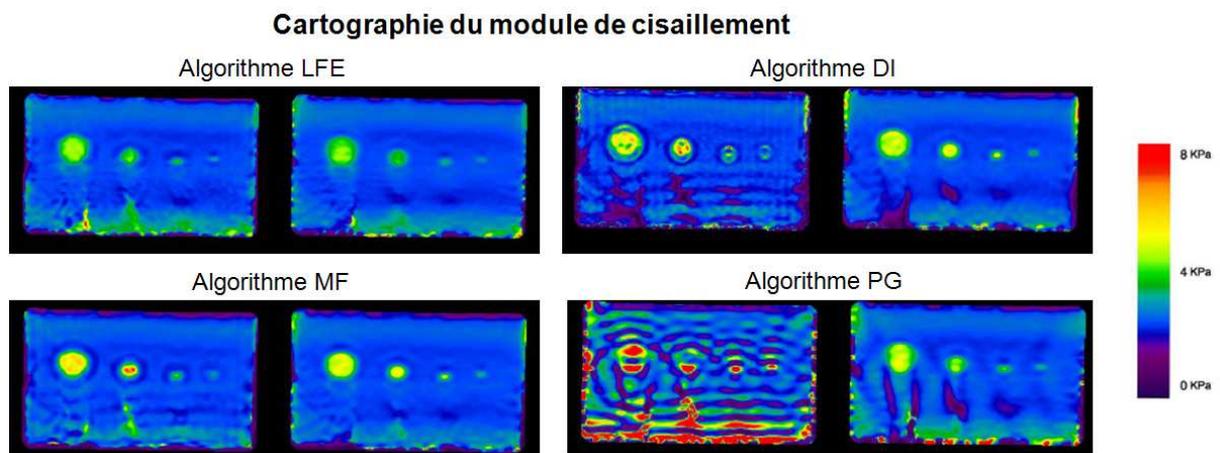


Figure 21 : Comparaison des cartographies obtenues à partir des images phases dans le cas d'un fantôme. Extraits modifiés de (Manduca et al., 2003)

Cette méthode est très sensible au bruit et à la superposition d'onde (onde de réflexion par exemple). L'algorithme LFE estime de manière locale la fréquence de la propagation des ondes de cisaillement et, il est insensible au bruit. Les algorithmes DI et MF utilisent l'équation de Helmholtz ainsi que des filtres. (Manduca et al., 2001; Ringleb et al., 2005).

b) Propriétés mécaniques

i. Tissu hépatique

La technique d'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM) permet de caractériser les propriétés mécaniques du foie pour des patients obèses et ayant de l'ascite (« liquide ») autour du foie. De plus l'ERM permet une caractérisation globale de l'élasticité du foie en comparaison aux mesures locales effectuées par les techniques d'élastographie ultrasonores (Bensamoun et al., 2008b). Il a été démontré que les modules d'élasticités mesurés avec la technique ERM étaient similaires à ceux obtenus avec le Fibroscan. De plus, notons que pour des patients alcoololo-dépendants de stade F4, l'écart type mesuré par Fibroscan est plus grand, ceci est dû à la variabilité des mesures enregistrés sur un même patient. (Motosugi et al., 2012).

L'une des première études a été faite en 2006 (Rouvière et al., 2006) sur 12 sujets sains et 12 patients avec différentes étiologies hépatiques et les modules de cisaillement étaient respectivement 2.7 kPa et 5.6 kPa, pour le foie sain à 90 Hz et pour les patients. Lors de l'étude de Yin et al. (2007), 35 sujets sains et 48 patients avec différentes étiologies ont effectués un test ERM. Le module de cisaillement moyen obtenu pour les foies sains est de 2.20 ± 0.31 kPa. Pour le groupe des 48 patients, le module moyen est 5.80 ± 2.57 kPa (intervalle 2.76-12.01 kPa). Pour un foie fibreux, la technique ERM a montré qu'il y a une augmentation de l'élasticité avec la progression de la maladie, et donc en fonction des stades de fibrose.

La technique ERM pour cette étude a une spécificité de 99 % et une sensibilité de 98 %. Le module de cisaillement augmente avec le degré de pathologie.

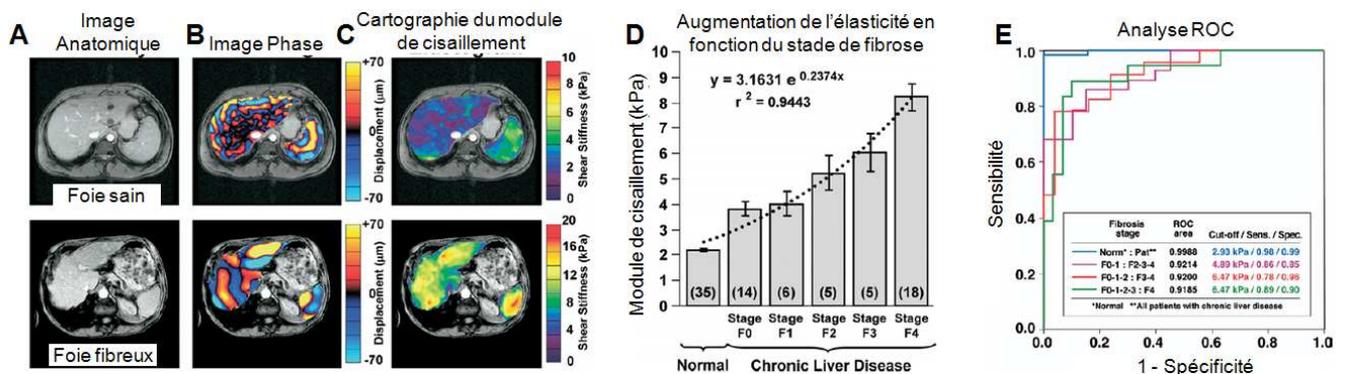


Figure 22 : Résultats ERM pour les 83 volontaires avec les images anatomiques (A), phases (B) et les cartographies du module de cisaillement (C). D : Valeurs moyennes des modules de cisaillement pour les stades de fibrose. E : courbe ROC permettant de définir la sensibilité et la spécificité de l'ERM. Extraits modifiés de (Yin et al., 2007)

En 2008, Huwart et al. a réalisé une étude sur 96 volontaires afin de montrer que l'ERM permet un meilleur diagnostic de la fibrose hépatique que l'élastographie ultrasonore (Fibroscan) et les analyses sanguines. Le coefficient de répétabilité est de 0.385 pour l'ERM et 8.149 pour les ultrasons.

Les résultats du module de cisaillement, en utilisant le classement METAVIR comme référence (Figure 11), sont pour les sujets :

- F0 : 2.15 ± 0.19 kPa (intervalle : 1.89-2.43 kPa)
- F1 : 2.41 ± 0.11 kPa (intervalle : 2.19-2.63 kPa)
- F2 : 2.85 ± 0.23 kPa (intervalle : 2.49 – 3.18 kPa)
- F3 : 3.49 ± 0.53 kPa (intervalle : 2.84-4.46 kPa)
- F4 : 5.25 ± 0.65 kPa (intervalle : 4.13-6.73 kPa).

Ensuite, les valeurs limites pour chaque stade de fibrose regroupant toutes les étiologies, ainsi que les valeurs de spécificité et sensibilité ont été déterminées par ERM :

	Cut-off F \geq 1	Cut-off F \geq 2	Cut-off F \geq 3	Cut-off F \geq 4
N = 96	$\mu = 2.42$ kPa	$\mu = 2.49$ kPa	$\mu = 3.13$ kPa	$\mu = 4.13$ kPa

Tableau 5 : Valeurs limites (cut-offs) du module de cisaillement pour les stades de fibroses par ERM. Extrait de (Huwart et al., 2008)

Récemment, une étude (Hines et al., 2010) a démontré la répétabilité de la technique ERM pour estimer l'élasticité du foie sur 20 sujets sains et 10 patients. Deux examens étaient effectués le même jour et deux examens étaient réalisés quelques jours après. Pour un même individu, l'écart type entre deux examens est de 12% et celui à des temps différents est de 17.4%.

En 2011, la même équipe (Hines et al., 2011) a étudié l'influence du repas sur les mesures par ERM sur 12 sujets sains, et aucune différence n'a été observée.

De plus, une étude a démontré la reproductibilité de la technique ERM à évaluer l'élasticité chez des patients souffrant d'hépatite C, ainsi que sa capacité à différencier les fibroses mineures ($F \geq 2$) (Shire et al., 2011).

Afin de mieux caractériser les changements micro-structuraux, la viscosité (η , Pa.s) a été analysée avec des tests ERM en multifréquences. Ensuite le post-traitement des images phases a été fait avec l'utilisation d'algorithmes d'inversion (Asbach et al., 2010) et des modèles rhéologiques (Salameh et al., 2007; Van Beers et al., 2012) afin de déterminer les propriétés viscoélastiques du tissu hépatique.

Klatt et al. (2007) a présenté la première étude utilisant l'ERM multifréquences pour déterminer les propriétés viscoélastiques du tissu hépatique sur 5 sujets sains (Klatt et al., 2007). Les modèles de Voigt, Maxwell, Zener, Jeffreys, et Zener fractionnaire ont été utilisés et il a été conclu que lors de cette étude le modèle de Zener était le plus adapté pour identifier les propriétés viscoélastiques du foie.

Asbach et al. (2008) a étudié la viscoélasticité du foie sur 8 volontaires sains et sur 8 patients avec le modèle de Zener composé pour rappel de 2 élasticités (μ_1 et μ_2) (Asbach et al., 2008). Pour un foie pathologique, la viscosité moyenne est de 14.4 ± 6.6 Pa.s et les valeurs moyennes des modules de cisaillement sont 2.91 ± 0.84 kPa (μ_1) et 4.83 ± 1.77 kPa (μ_2). Dans le cas des foies sains, la viscosité est de 7.3 ± 2.3 Pa.s et les modules μ_1 et μ_2 sont respectivement de 1.16 ± 0.28 kPa et 1.97 ± 0.30 kPa.

Par la suite, le modèle de springpot a été appliqué pour 18 sujets sains et 10 patients, mais la valeur de la viscosité a été fixée à 1 Pa.s et donc non déterminée à partir du test ERM expérimental (Klatt et al., 2008). De même, dans le cadre d'une étude sur 16 sujets sains et 74 patients, la viscosité a été aussi fixée à 7.3 Pa.s (Asbach et al., 2010) pour ces deux groupes, et par la suite lors d'une étude sur 17 sujets sains, Klatt et al. (2010) fixera également cette viscosité à 7.3 Pa.s.

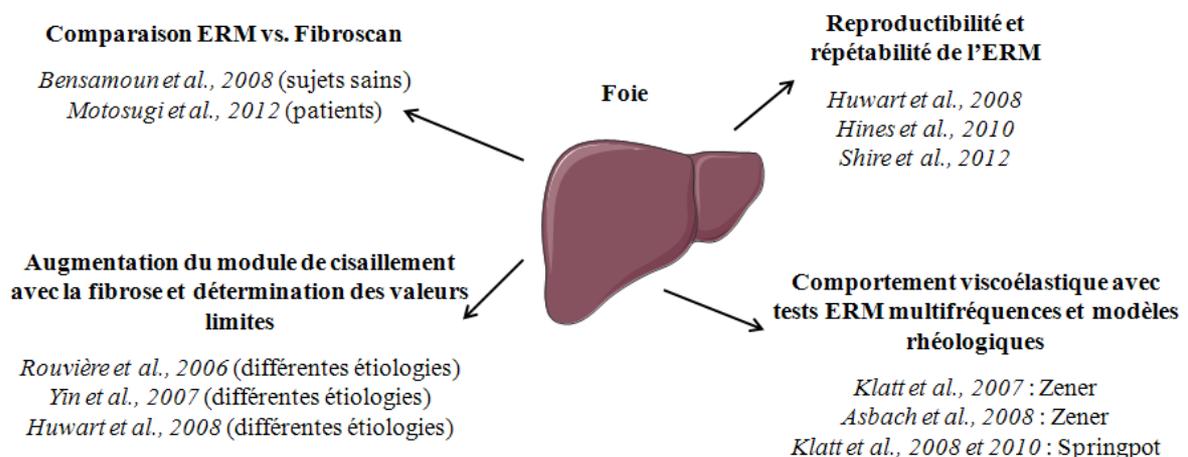


Figure 23 : Synthèse des différentes études réalisées sur le tissu hépatique avec la technique ERM.

ii. Autres organes investigués

La technique d'élastographie par Résonance Magnétique a également été appliquée à d'autres organes du corps humains afin d'en déterminer les propriétés mécaniques (Klatt et al., 2007; Talwalkar et al., 2009; Yin et al., 2009; Gruwel et al., 2010; Litwiller et al., 2010; Bensamoun et al., 2011; Zhang et al., 2011; Mariappan et al., 2011; McGrath et al., 2011; Thomas-Seale et al., 2011; Kolipaka et al., 2012).

La synthèse suivante présente ces différentes études, il s'agit d'une liste exhaustive :

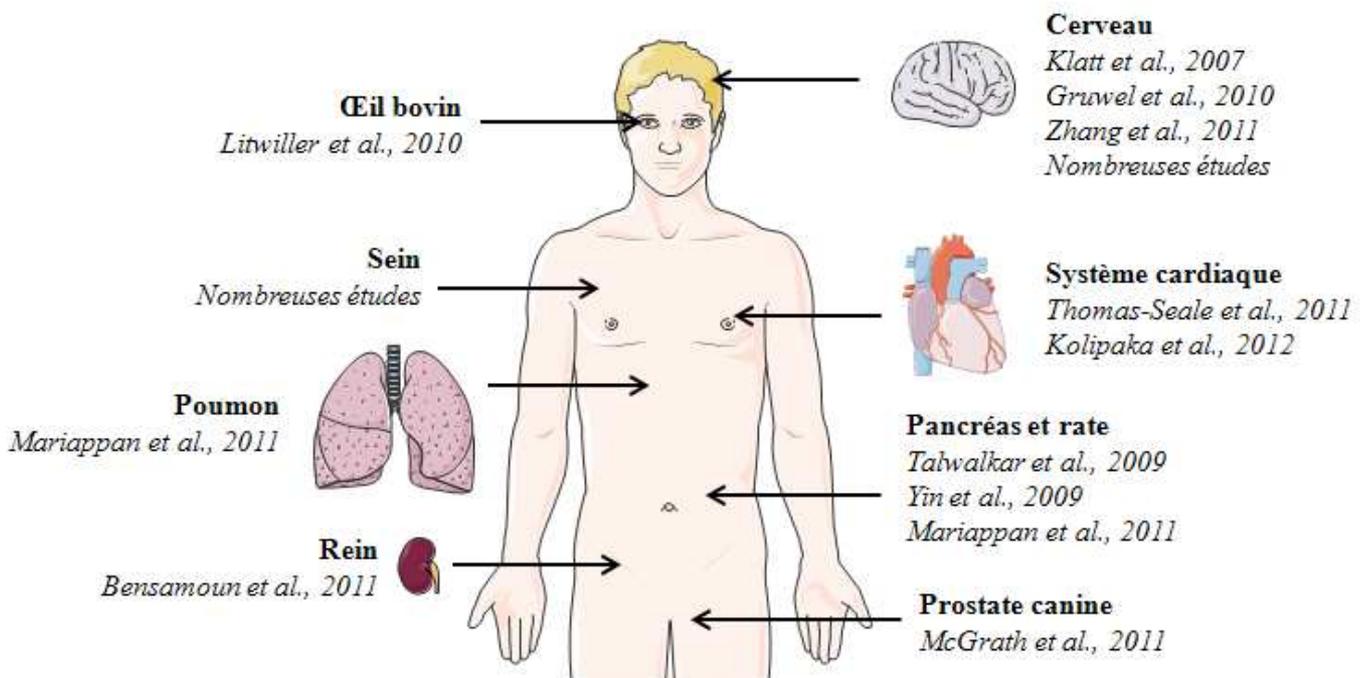


Figure 24 : Synthèse des différents organes investigués par la technique ERM.

Au sein du laboratoire BMBI, la technique ERM a été appliqué au tissu musculaire afin de déterminer les propriétés mécaniques des muscles lors de la contraction et en fonction de l'âge. D'autres études dans la littérature ont également étudié le tissu musculaire (Dresner et al., 2001; Bensamoun et al., 2006; Papazoglou et al., 2006; Chen et al., 2007, 2008; Bensamoun et al., 2008a; Domire et al., 2009; Klatt et al., 2010; Debernard et al., 2011; McCullough et al., 2011; Green et al., 2012) :

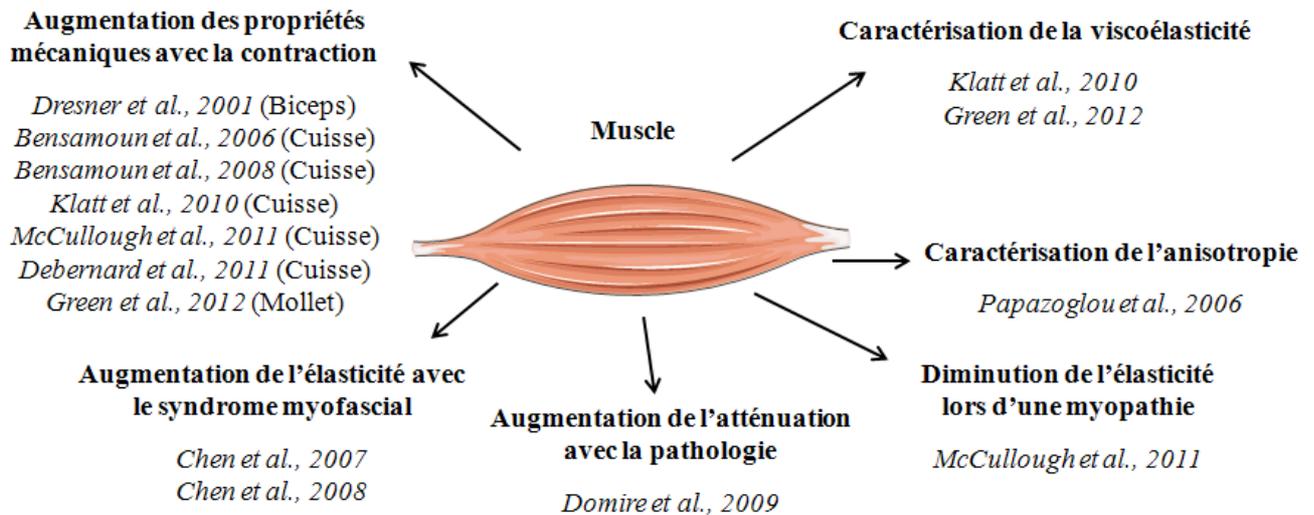


Figure 25 : Synthèse des différentes études sur le muscle avec la technique ERM.

III. Caractérisation numérique

L'émergence des techniques d'imagerie telle que l'ERM a entraîné le développement d'outils de simulation nécessitant une meilleure connaissance des propriétés mécaniques des tissus mous (Nava et al., 2008; Marchesseau et al., 2010). La validation des modèles numériques a été renforcée par la création d'objets-tests.

1. Développement des objets-tests

1.1. Utilisation des objets-tests

Le développement de la technique ERM a alors pu être amélioré par la production de fantômes imitant les propriétés mécaniques des tissus mous. La création des objets tests, souvent appelés fantômes (« phantoms » en anglais), a pour objectif de simuler un comportement mécanique de l'organe que l'on souhaite caractériser *in vivo*. Ainsi les paramètres expérimentaux de la technique utilisée pourront être testés *in vitro* avant de les appliquer *in vivo*. Dans la littérature, différents types de fantômes (gel d'agarose, gel bovin, Wirosil, fibrine gel, et Hydrogel PVA) avec différentes formes (circulaires, barres, ...) ont été étudiés.

Au sein de la littérature concernant la technique ERM, il apparaît que les fantômes ont été utilisés pour :

- Etudier l'optimisation du **protocole expérimental : fréquence** (Chen et al., 2005a; Chen et al., 2006; Leclerc et al., 2012), et les **conditions limites** (Chen et al., 2005a; Chen et al., 2006; Kolipaka et al., 2009b)
- Etudier l'optimisation d'un **vibrateur** (Van Houten et al., 2000; Hamhaber et al., 2003; Chen et al., 2005b; Yin et al., 2008; Mariappan et al., 2009a; Mariappan et al., 2009b)
- Etudier la capacité de l'ERM à détecter les **tumeurs** (Mariappan et al., 2009a) qui sont localisées, sous forme **d'inclusions** (Van Houten et al., 2000, 2001; Manduca et al., 2003; Chen et al., 2008)
- La mise au point d'**algorithmes d'inversion** utilisés pour l'obtention des cartographies des propriétés mécaniques (Van Houten et al., 2000; Manduca et al., 2003; Oida et al., 2004; Kolipaka et al., 2009a; Li et al., 2012)
- La mise au point des **séquences d'acquisition** (Kolipaka et al., 2009a).
- Le développement d'une méthode pour la caractérisation de **l'anisotropie** (Papazoglou et al., 2006; Namani et al., 2009)

- L'établissement d'une méthode pour la caractérisation de la **viscoélasticité** (Sinkus et al., 2010; Okamoto et al., 2011; Leclerc et al., 2012; Papazoglou et al., 2012)
- Evaluer la **corrélation** des propriétés mécaniques obtenues avec la **technique ERM** et **l'analyse mécanique dynamique** (Chen et al., 2005a; Ringleb et al., 2005; Okamoto et al., 2011)
- Déterminer la **corrélation** des propriétés mécaniques obtenues avec la **technique ERM** et les **essais de compression** (Hamhaber et al., 2003; Namani et al., 2009)
- **Comparer** les propriétés mécaniques obtenues avec la **technique ERM** et les **techniques d'élastographie ultrasonores** (Baghani et al., 2009; Oudry et al., 2009b; Oudry et al., 2009c)

1.2. Tests mécaniques

Différents tests mécaniques ont été appliqués à ces fantômes.

Auteurs	Echantillons	Paramètres appliqués	Paramètres mesurés
(Hamhaber et al., 2003)	Agar-agar 40 mm x 50 mm	Vitesse : 1 mm/s Pré-chargement : 0.1 N	Module de cisaillement $\mu = 4.5$ à 550 kPa
(Luo et al., 2006)	Agarose 15 mm x 25 mm	-	Module de Young $E = 10$ à 70 kPa

Tableau 6 : Etat de l'art des tests de compression sur fantôme

Auteurs	Echantillons	Paramètres appliqués	Paramètres mesurés
(Chen et al., 2005a; Chen et al., 2005b; Ringleb et al., 2005; Chen et al., 2006)	Agarose 5.5 x 10 x 2 mm	0.5%, 1% shear strain 10% clamping compressive strain 0.1 à 120 Hz	Module de cisaillement $G' = 10$ à 250 kPa
(Peters et al., 2005)	Gelatine 3 mm x 10 mm	Compression : 10 %	Module de Young $E = 10$ à 20 kPa
(Oudry et al., 2009a)	Copolymer-in-oil 20 mm x 3 mm	Pré-compression : 50 mN 1% strain	Propriétés viscoélastiques $\mu = 0.6$ à 11 kPa $\eta = 1$ à 258 Pa.s
(Hadj Henni et al., 2011)	Silicone Plastisol PVA-C Chitosan Hydrogel Agar-gelatin 5 à 14 mL	-	Propriétés viscoélastiques du plastisol $G' = 8$ à 10 kPa $G'' = 0.1$ à 2 kPa
(Okamoto et al., 2011)	Gelatine 100 mm x 5.8 mm	-	Propriétés viscoélastiques $G' = 0.7$ à 1.1 kPa $G'' = 0.1$ à 0.4 kPa

Tableau 7 : Etat de l'art des tests DMA sur fantôme

1.3. Tests ERM

Des vibreurs spécifiques ont été développés afin de pouvoir appliquer la technique ERM à ces fantômes.

Hamhaber utilise en 2003 un vibreur mécanique (Figure 28A) qui va générer à la surface d'un fantôme des ondes de cisaillement (Hamhaber et al., 2003). Le vibreur est composé d'une barre en Plexiglas, avec un aimant d'un coté et une plaque de l'autre en contact avec le fantôme. L'aimant est dirigé par un générateur associé à un amplificateur qui envoie alors des signaux sinusoïdaux d'une amplitude de 30 V à la fréquence désirée.

Lors de l'étude réalisée par Oida et al., un vibreur mécanique en contact avec la surface d'un fantôme (Figure 28B) a également été utilisé (Oida et al., 2004).

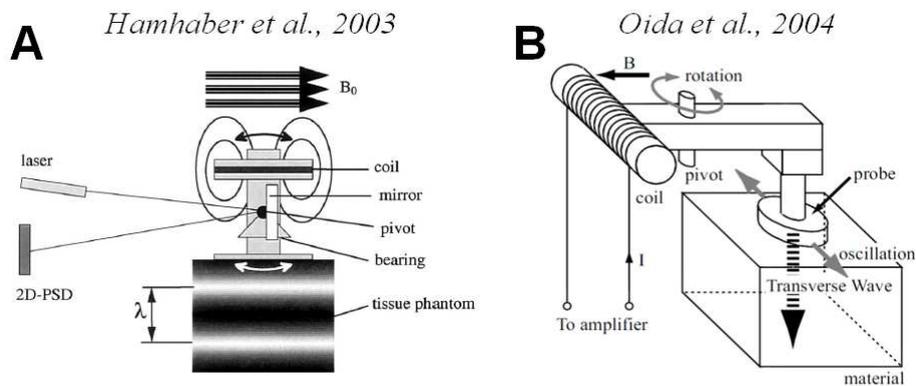


Figure 26 : Exemples d'excitations mécaniques avec mouvement en surface appliquées sur des fantômes.

Chen dans une seconde étude en 2006 a réalisé des tests sur des fantômes en Wirosil (Chen et al., 2006). Les excitations étaient dynamiques, une tige cylindrique de 2.7 mm de diamètre venait taper le centre de la surface supérieure du fantôme, générant ainsi des ondes de cisaillement dans la direction radiale (Figure 27).

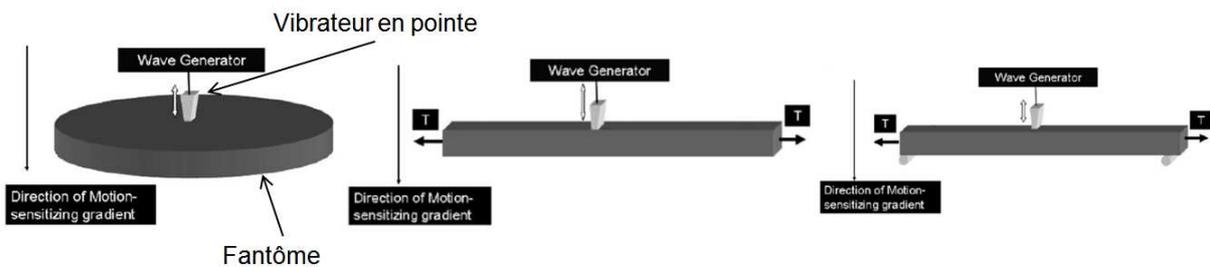


Figure 27 : Excitations dynamiques appliquées sur fantôme lors de l'étude de Chen et al. (2006)

Chen et al. utilise un vibreur mécanique (Chen et al., 2005b). Une tige est introduite au sein du fantôme (conteneur rempli de gel) et génère des ondes de cisaillement dans la direction radiale (Figure 28A).

Dans le cas de l'étude de Kolipaka de 2009, un vibreur acoustique a pour objectif de reproduire les battements d'un cœur sans pour autant que ces vibrations viennent perturber les tests réalisés par la technique ERM (Figure 28B). En effet des ondes mécaniques continues sont générées au même moment sur le fantôme par un vibreur acoustique en contact avec la partie inférieure du fantôme (Kolipaka et al., 2009a).

Un fantôme sphérique de 10 cm de diamètre et 1 cm d'épaisseur a été construit en silicone (Wirosil, BEGO, Germany). Ce fantôme était relié à une pompe remplie d'eau qui pouvait reproduire les variations de pression au sein de la cavité du fantôme. Un capteur de pression était utilisé pour connaître en temps réel la pression de la pompe qui devait alors être égale à celle au sein du fantôme.

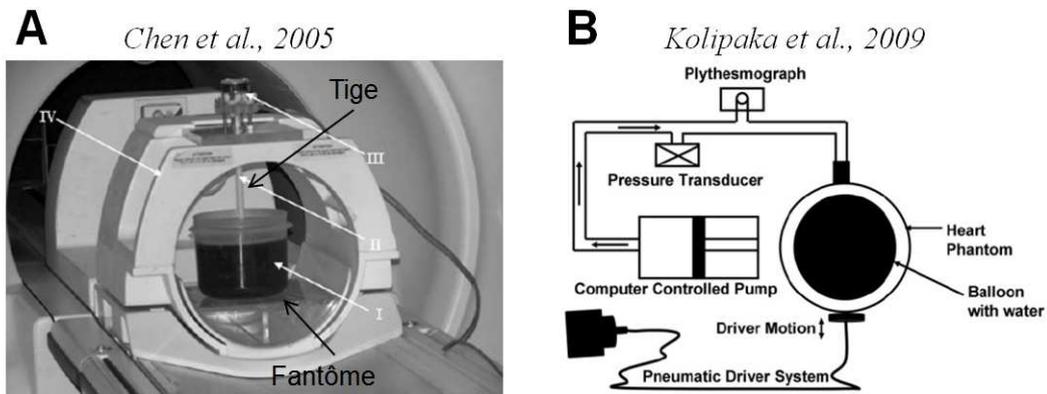


Figure 28 : Exemples de vibreur mécanique pour des tests ERM sur fantômes.

1.4. Propriétés mécaniques

Des objets-tests sont disponibles au sein de la société CIRS afin de faire différentes études directement en environnement clinique. Toutefois la plupart des fantômes présentés dans la littérature ont été conçus par les équipes de recherche elles-mêmes afin de correspondre au mieux aux tissus biologiques investigués.

1.4.1. Gel d'agarose

Hamhaber et al. en 2003 compare les propriétés mécaniques obtenus avec l'ERM et un test de compression (Hamhaber et al., 2003). Les résultats ont montré que le module de cisaillement était dépendant de la fréquence, ce qui démontre que le matériau est viscoélastique. Il émet l'hypothèse que les fantômes en gel d'agarose ne sont pas le plus approprié pour les tests ERM, en effet lors de ces premiers tests, un matériau élastique était privilégié au vu des hypothèses faites sur les tissus biologiques.

Auteurs	Concentration en gel d'agarose				
		0.5 %	1.0 %	1.5 %	2.0 %
(Hamhaber et al., 2003)	125 Hz	$\mu = 4.5 \pm 0.2$ kPa	$\mu = 16.8 \pm 0.82$ kPa	$\mu = 35.3 \pm 2.0$ kPa	$\mu = 57.3 \pm 7.6$ kPa
	250 Hz	$\mu = 4.7 \pm 0.2$ kPa	$\mu = 15.0 \pm 0.6$ kPa	$\mu = 35.0 \pm 1.7$ kPa	$\mu = 57.9 \pm 3.7$ kPa
	400 Hz	$\mu = 4.3 \pm 0.3$ kPa	$\mu = 15.1 \pm 0.8$ kPa		$\mu = 55.0 \pm 3.8$ kPa
	200 Hz				$\mu = 27.9$ kPa

Tableau 8 : Propriétés mécaniques (module de cisaillement en kPa) pour un fantôme en gel d'agarose

Pour Ringleb et al., l'élasticité augmente avec le niveau de concentration (Ringleb et al., 2005). Les résultats ont été trouvés indépendants de la fréquence, et différents algorithmes d'inversion LFE, PG, DI, et MF ont été étudiés. Ils constatent que les approches LFE et PG ne prennent pas en compte l'atténuation de l'onde et que le PG est sensible au bruit.

Auteurs		Concentration en gel d'agarose				
		1.5 %	2.0 %	2.5 %	3.0 %	3.5 %
(Ringleb et al., 2005)	100 Hz 150 Hz 200 Hz	$\mu = 14.3 \pm 1.3$ kPa	$\mu = 25.0 \pm 0.2$ kPa	$\mu = 49.3 \pm 1.4$ kPa	$\mu = 80.8 \pm 1.6$ kPa	$\mu = 108.3 \pm 4.4$ kPa

Tableau 9 : Propriétés mécaniques (module de cisaillement en kPa) pour un fantôme en gel d'agarose

1.4.2. Gel bovin

Chen et al. a créé un fantôme en gel bovin permettant de représenter le tissu musculaire (Chen et al., 2007, 2008). Le fantôme est constitué d'un milieu dur avec une concentration de 18% qui occupe une bande centrale de 4 cm de large, sur 30 cm de long et 7 cm de profondeur. Cette bande est comprise entre deux autres bandes de 5 cm de large dont la concentration est de 8%. Pour une fréquence d'excitation de 250 Hz, le milieu dur correspondant à la bande centrale avait un module de cisaillement (48.6 ± 10.8 kPa) plus élevé que les deux bandes latérales (13.5 ± 2.0 kPa et 13.4 ± 2.1 kPa).

Une étude similaire a obtenu un module de cisaillement pour un gel bovin de concentration 15% avec la technique ERM (90 Hz), de l'ordre de 2.67 ± 0.06 kPa à 20°C et de 23.7 ± 0.8 kPa à 4°C (Yin et al., 2008).

1.4.3. Gel Wirosil

Chen et al. a choisi d'utiliser en 2006 un fantôme en Wirosil (Bremer Goldschlägerei Wilh. Herbst GmbH & Co., Bremen, Germany) étant donné ses propriétés élastiques et sa bonne compatibilité avec l'IRM (Chen et al., 2006). Le premier test ERM consistait à étudier les propriétés mécaniques d'un fantôme circulaire de 300 mm de diamètre et 25 mm d'épaisseur. Le second test était réalisé sur un fantôme de type barre de 160 x 25 x 25 mm. Cette étude a été réalisée afin de faire une simulation par éléments finis d'un test ERM pour étudier l'influence des conditions aux limites et de la géométrie.

L'étude de Kolipaka et al. a été réalisée sur 3 fantômes en Wirosil de formes différentes : poutre, plaque et coque (Kolipaka et al., 2009b). L'objectif a été de montrer la limite des algorithmes d'inversions pour l'obtention des cartographies du module de cisaillement et de proposer une méthode analytique pour la technique ERM sur des milieux finis.

De plus cette même équipe a réalisé un fantôme en Wirosil afin de simuler le cœur, et ainsi d'étudier différentes séquences d'acquisition pour la technique ERM (Kolipaka et al., 2009a). Comme ce qui était attendu, le module de cisaillement évolue en fonction de la pression. Cette étude a démontré que la technique ERM permet de mesurer les propriétés mécaniques d'un objet en déformation dynamique.

2. Méthodes numériques : simulation par éléments finis

La modélisation par éléments finis (MEF) a été associée à des techniques d'imagerie cliniques telles que les techniques d'élastographie, qui sont basées sur la propagation des ondes de cisaillement dans les tissus mous, afin de simuler le déplacement des ondes.

2.1. Définition

La méthode des éléments finis est devenue un outil puissant pour la simulation numérique de nombreux problèmes d'ingénierie (Schwartz, 2003). Ses applications vont de l'analyse de structures mécaniques comme des ponts, des immeubles, des avions, à des problèmes de conduction thermique, d'écoulement de fluides, de flux gazeux ou magnétiques.

Son principe consiste à discrétiser une région continue complexe en éléments géométriques simples, qui sont appelés éléments finis. Les propriétés physiques sont interpolées sur chaque élément en fonction de leur valeur en certains points donnés. Puis un processus d'assemblage prenant en compte les interactions entre éléments voisins mène à la construction d'un ensemble d'équations.

La résolution de ce système d'équations, en tenant compte des conditions imposées aux limites du système, permet d'obtenir une approximation des propriétés physiques du milieu (Chandrupatla and Belegundu, 1997). Il s'agit de mettre en place, à l'aide de la formulation variationnelle, un algorithme discret mathématique permettant de rechercher une solution approchée d'une équation aux dérivées partielles sur le domaine.

La discrétisation passe par une redéfinition et une approximation de la géométrie, considérant ainsi le problème posé sur une géométrie approchée, un maillage composé d'éléments finis. Les éléments finis peuvent être de différentes formes : triangle, quadrilatère, tétraèdre ou hexaèdre. A chaque élément fini est associé un certain nombre de nœuds. Les nœuds forment l'ensemble discret des points du système en lesquels les propriétés physiques sont calculées.

Le principe de la méthode des éléments finis étant d'interpoler les champs physiques en tout point en fonction de leur valeur aux nœuds, diverses fonctions d'interpolation peuvent être choisies. La plus simple est une fonction d'interpolation linéaire, dans ce cas les seuls nœuds utilisés sont les sommets des éléments finis. En choisissant une fonction d'interpolation quadratique, un nœud additionnel est nécessaire sur chacune des arêtes. La précision du résultat est améliorée lorsqu'une fonction d'interpolation de degré plus élevé est utilisée (Schwartz, 2003).

2.2. Exemple de simulations réalisées

Afin de mettre en place de nouveaux protocoles cliniques utilisant la technique ERM, la modélisation par éléments finis a été utilisée pour déterminer la faisabilité dans le but de caractériser l'œil (Litwiller et al., 2010), le cerveau (Atay et al., 2008; Clayton et al., 2011) ou encore des plaques d'athérome (Thomas-Seale et al., 2011).

2.2.1. Tissu hépatique

Afin de modéliser la technique d'aspiration in vivo sur le foie, Mazza et al. en 2008 utilise des éléments finis axisymétrique avec le logiciel ABAQUS (Mazza et al., 2008). Le comportement non linéaire avec une dépendance en temps impose d'utiliser un modèle viscoélastique quasi-linéaire (QLV). Ce modèle comprend des équations hyperélastiques et une composante viscoélastique dissipative. Afin de modéliser la capsule de Glisson, c'est-à-dire la couche (épaisseur 40 μm) de collagène se trouvant à la surface du foie, un modèle utilisant deux matériaux a été mis au point : le parenchyme recouvert à sa surface du modèle de la capsule. Une procédure d'optimisation a été réalisée par la méthode de Nelder-Mead (fonction `fminsearch` dans Matlab 7). Le modèle réalisé était composé d'environ 1100 éléments soit environ 8000 degrés de liberté. La méthode inverse a permis d'obtenir les propriétés du parenchyme.

Une étude en 2010 a réalisé des simulations éléments finis afin de déterminer les propriétés mécaniques (module de Young) de la capsule de Glisson, par des tests d'indentation et de corrélérer ces résultats avec l'épaisseur de la capsule. Le modèle alors développé reste un modèle en deux dimensions (Roan, 2010).

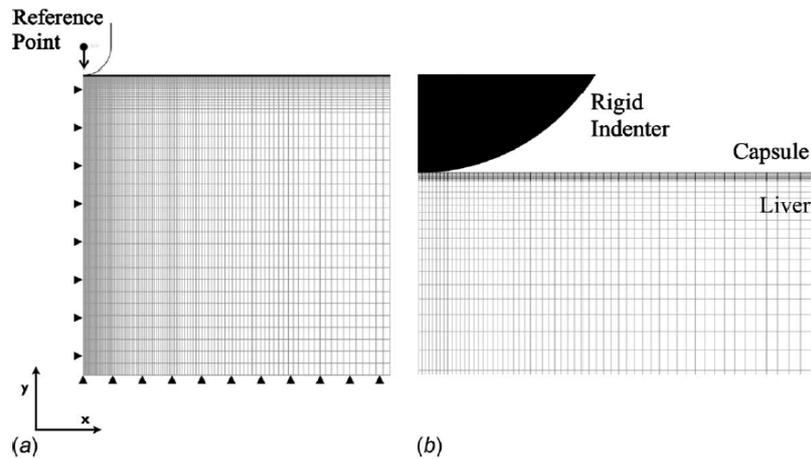


Figure 29 : Modèle éléments finis pour déterminer les propriétés mécaniques de la capsule de Glisson par tests d'indentation. Extrait de (Roan, 2010)

Nava et al. a également réalisé un modèle géométrique complet du foie, à partir de section obtenus en IRM (Visible Human Female Project) (Nava et al., 2008). La segmentation des images a été faite semi-automatiquement et une représentation 3D a été réalisée. Le maillage éléments finis a été fait avec le logiciel Marc Mentat (MSC Mentat). Le maillage final comporte 20 800 éléments tétraèdres à 4 nœuds. La partie supérieure du lobe droit a été encastée. Cela ne reflète alors pas les conditions limites réelles.

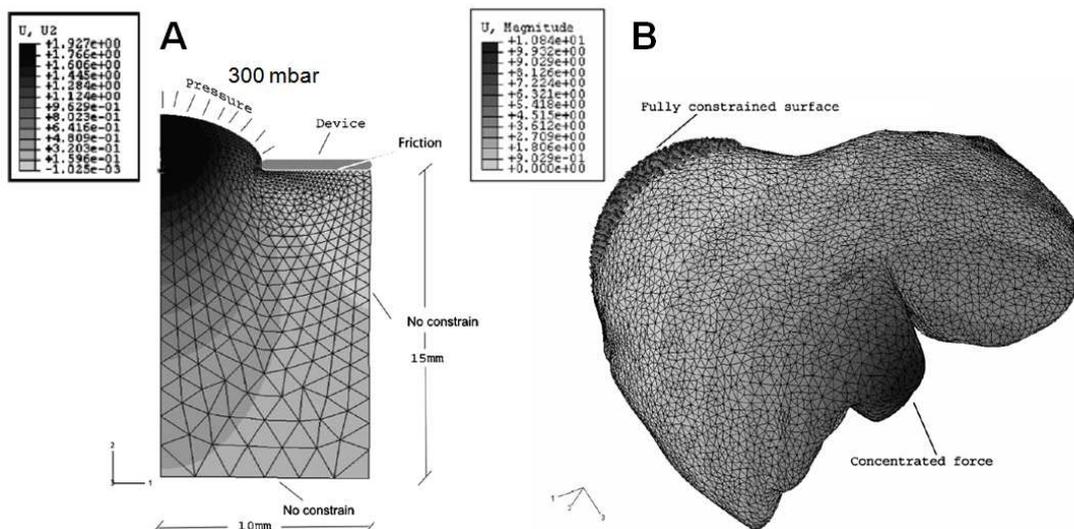


Figure 30 : Modèle complet d'un foie (B) ainsi que le modèle axisymétrique (A) pour déterminer les propriétés mécaniques par aspiration. Extraits de (Nava et al., 2008)

2.2.2. Objets-tests

Chen et al. a réalisé des simulations afin de reproduire par éléments finis un test ERM sur un fantôme. Il utilise le logiciel ABAQUS 6.4-1 Standard pour faire un modèle de prisme axisymétrique qui représente une section d'un fantôme cylindrique de 100 mm sur 20 mm (Chen et al., 2005b). Le dessous du modèle est encastré (Figure 31A).

Les éléments utilisés sont des éléments à 8 nœuds axisymétriques biquadratiques avec une intégration réduite (CAX8RH). La taille des éléments est de 2 mm de côté. Le modèle prend pour hypothèse un solide isotrope, élastique et homogène avec un coefficient de Poisson de 0.495. L'excitation sinusoïdale est dans la direction Y aux fréquences de 150 et 200 Hz qui sont appliquées sur le nœud se trouvant au centre de la face supérieure du modèle. Tout d'abord une analyse modale a été effectuée en utilisant la méthode de Lanczos. Les 30 premières fréquences ont été extraites, ce qui permet ensuite de faire une analyse dynamique de type modale au sein du logiciel ABAQUS. L'incrément de temps utilisé est alors de 3.3×10^{-4} s afin de suffisamment voir le mouvement de l'onde durant un cycle (Figure 31B). 80 itérations ont été appliquées dans le cas des tests à 150 Hz et 60 itérations dans le cas des tests à 200 Hz. Afin de calculer la longueur d'onde obtenue par éléments finis, les itérations finales ont été prises dans chacun des cas pour calculer cette longueur d'onde, directement comme étant la distance entre deux pics consécutifs (Figure 31C).

Pour l'étude numérique, les propriétés matérielles utilisées sont celles obtenus avec les tests mécaniques à savoir un module de cisaillement de 30 kPa.

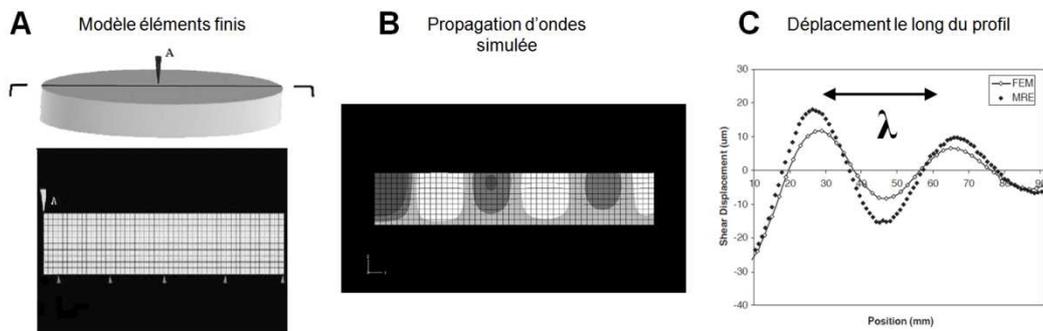


Figure 31 : Simulation éléments finis réalisés sur fantôme d'un test ERM. Extraits de (Chen et al., 2005b)

On remarque que le profil obtenu pour le fantôme par ERM ayant une concentration de 2% d'agarose et celui au pas 80 de la simulation donne des résultats très similaires (Figure 31C). Une étude sur la masse volumique a également été réalisée, ainsi qu'une étude sur le type d'éléments (Figure 32).

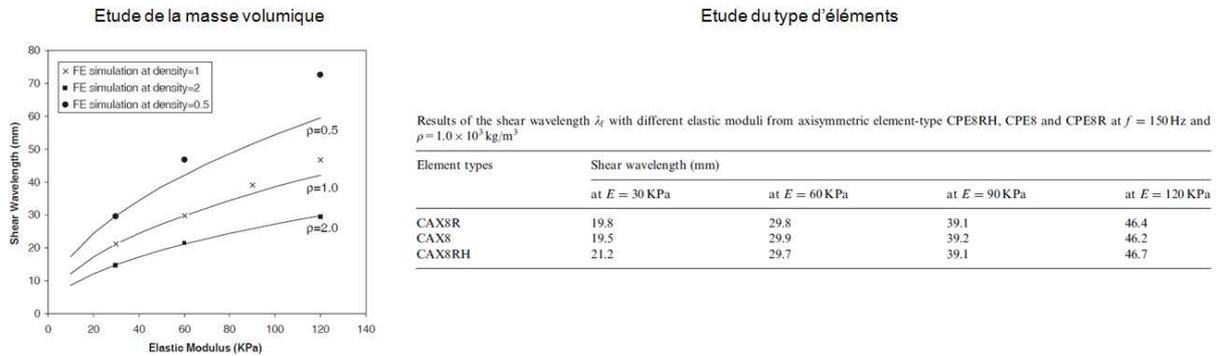


Figure 32 : Etude de la masse volumique et du type d'éléments sur le modèle EF du fantôme. Extraits de (Chen et al., 2005b)

Lors d'une seconde étude de Chen et al. (2006), deux autres représentations du fantôme ont été faites afin d'étudier l'influence des conditions aux limites. Les hypothèses utilisées sont un solide élastique isotrope homogène. Les éléments utilisés sont des éléments à 4 nœuds de type CPE4IH, de 1 mm de côté. Les variations de pression aux extrémités sont modélisées par des pressions surfaciques. L'excitation consiste à appliquer un déplacement au nœud se trouvant au centre de la surface supérieure dans la direction Y. L'analyse est alors une analyse dynamique avec la méthode d'intégration directe. Le pas de temps est de $3.3 \times 10^{-4} \text{ s}$ afin que l'on puisse bien suivre un cycle et un total de 6 cycles du mouvement a été appliqué comme lors de la technique ERM.

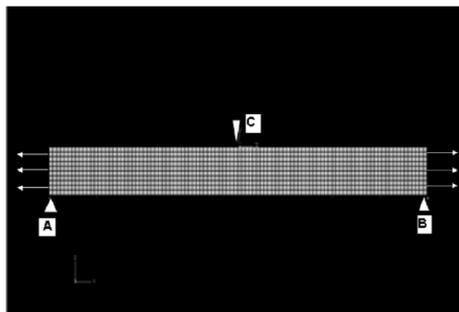


Figure 33 : Modèle 2D d'un fantôme soumis à de la traction. Extrait de (Chen et al., 2006)

Par la suite, Chen et al. a utilisé ABAQUS 6.4-1 afin de modéliser un fantôme en gel bovin qui représenterait les muscles des trapèzes (Chen et al., 2007, 2008). Des éléments à 8 nœuds (C3D8) ont été utilisés, et le modèle avait les mêmes dimensions que le fantôme. La surface inférieure était contrainte de manière verticale. Aucun amortissement n'a été pris en compte. Des ondes sinusoïdales à 250 Hz ont été appliquées à une extrémité du fantôme numérique. L'incrément de temps était alors de 4×10^{-4} s. Le module de cisaillement de la région centrale était deux fois plus élevé que celui des régions latérales.

Objectifs de la thèse

Le premier objectif de cette étude est de créer un fantôme imitant les propriétés mécaniques du foie. Le comportement mécanique du fantôme sera caractérisé par des tests d'Elastographie par Résonance Magnétique en Multifréquences (ERMM) et des tests de compression.

De plus, dans le but de simuler la propagation des ondes de cisaillement dans ce fantôme, un modèle éléments finis sera développé en utilisant les conditions aux limites (vibrateur, fréquence) correspondantes au test ERM pratiqué d'ordinaire pour les examens hépatiques.

Ensuite, un processus d'identification, basé sur la comparaison des résultats expérimentaux (ERM) et numérique (EF), sera développé pour calculer les propriétés élastiques du fantôme.

Le second objectif est alors de caractériser in vivo les propriétés viscoélastiques du tissu hépatique chez des sujets alcoolo-dépendants avec la technique ERM en multifréquences. Cette identification des propriétés matérielles sera également accompagnée d'une comparaison des différents post-traitements (algorithme d'inversion, modèles rhéologiques) appliqués aux images phases afin d'étudier leurs influences sur les résultats.

Pour finir, une étude numérique sur le tissu hépatique sera également réalisée avec la méthode des éléments finis. Un modèle 3D du foie sera reconstruit à partir d'images anatomiques obtenues par IRM afin de simuler la propagation des ondes de cisaillement au sein de la glande hépatique et ainsi de mieux comprendre et analyser leurs comportements.

Chapitre 2 : Matériels et méthodes

A. Objets-tests

I. Fabrication de différents fantômes

Deux fantômes cylindriques homogènes ont été fabriqués en avril 2010 en collaboration avec Laëtitia Debernard, qui était étudiante en 2^e année de thèse, et l'équipe du Dr. Richard Ehman de la Mayo Clinic (Rochester, USA) :

- Un grand fantôme circulaire de 25 cm de diamètre et 5 cm d'épaisseur (Figure 34C)
- Un petit fantôme cylindrique de 2.6 cm de diamètre et 3.8 cm de hauteur, uniquement destiné aux tests de compression (Figure 34D)

Les fantômes sont composés de plastique liquide (55%) et d'assouplissant (45%) (LureCraft, LaGrande, Etats-Unis). Ce choix de concentration a été fait afin de se rapprocher de l'élasticité d'un muscle sain au repos mais également d'un foie fibreux. Le plastique liquide est aussi appelé plastisol et correspond à une suspension de particules de PVC dans un solvant (Figure 34A). Il s'agit donc de fantômes inorganiques qui vont alors pouvoir se conserver à température ambiante, sans détérioration, contrairement aux fantômes composés de gel bovin ou d'agarose.

Le protocole de fabrication consiste à chauffer le mélange des deux produits jusqu'à 177°C (Figure 34B), ensuite de verser le contenu dans des moules en silicones qui résistent à la chaleur, et de laisser refroidir à température ambiante (23°C) jusqu'à ce que les fantômes se solidifient. La reproductibilité du processus de fabrication a induit une variabilité des propriétés élastiques d'environ 10%. Les fantômes sont ensuite conservés à température ambiante (23°C)

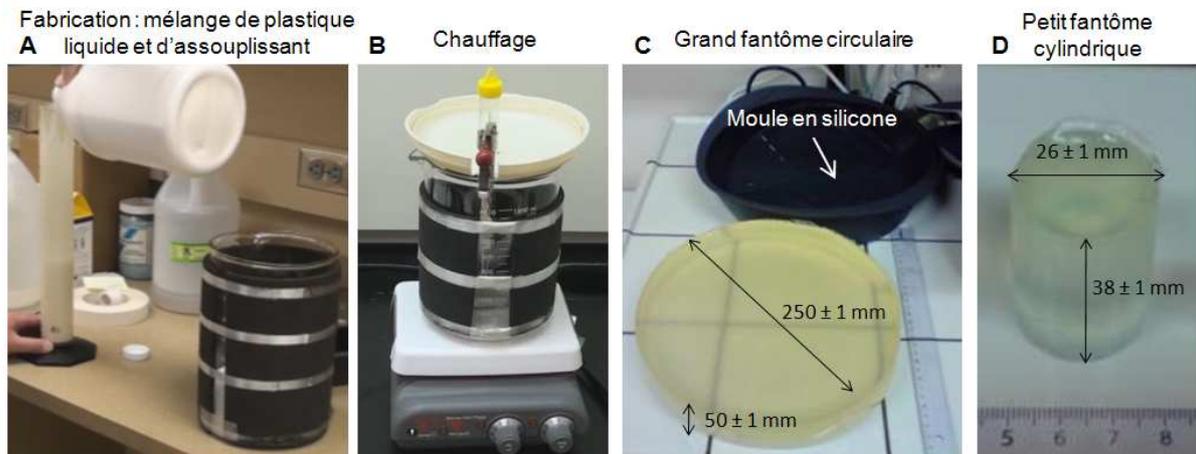


Figure 34 : Protocole de fabrication pour les deux fantômes

II. Identification expérimentale des propriétés mécaniques des fantômes

1. Tests mécaniques appliqués au fantôme cylindrique

Des tests de compression ont été effectués sur le petit fantôme cylindrique avec un Texturomètre : Texture Analyser XT Plus (Stable Micro Systems, Angleterre), en collaboration avec Jean-Louis Lanoisellé et Jihène Ben Ammar, du laboratoire EA 4297 : Transformation Intégrées de la Matière Renouvelable, basé à l'UTC.

L'échantillon a été placé entre un capteur de force et une plate-forme, puis une force de compression jusqu'à 3 N a été appliquée avec une vitesse de 0.5 mm/s. Le déplacement en fonction de la force a été enregistré et la courbe contrainte-déformation représentant le comportement mécanique du fantôme a été obtenue en normalisant la force par la surface de l'échantillon. Le test mécanique a été répété deux fois sur l'échantillon.

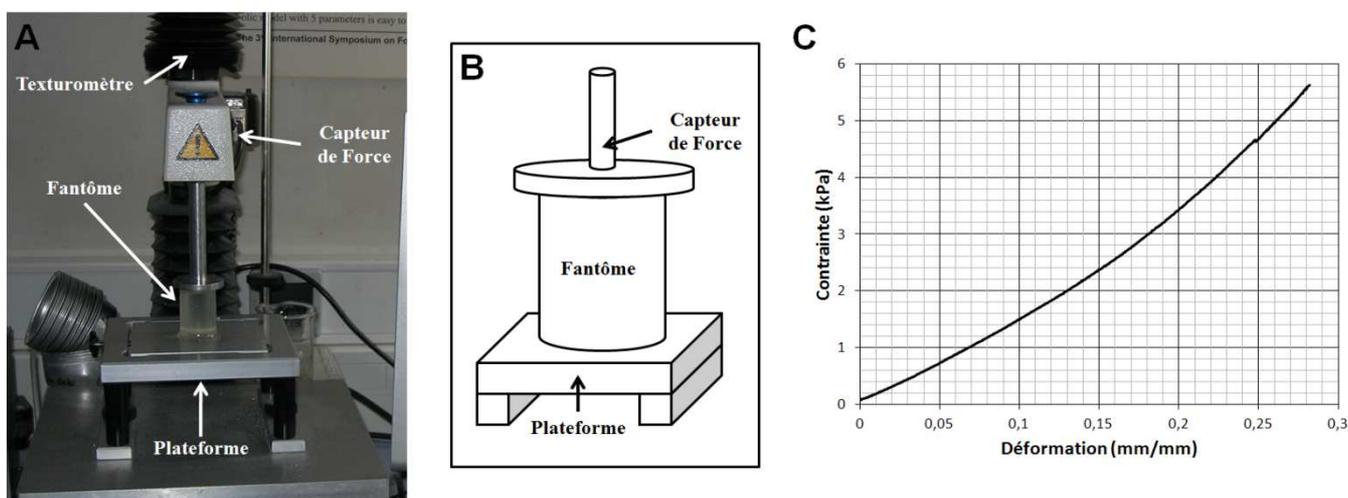


Figure 35 : Test de compression (A, B) et courbe contrainte déformation (C) enregistrée.

Comme prévu par la composition du fantôme, une courbe non linéaire correspondant au comportement du fantôme a été obtenue. La courbe contrainte-déformation a été traitée avec le logiciel ABAQUS 6.9-1 standard (SIMULIA Dassault Systèmes) afin de mieux caractériser les propriétés non-linéaires du fantôme. En effet, le comportement non linéaire pouvant être représenté par un modèle hyperélastique, le modèle de Mooney-Rivlin a été utilisé, en

supposant que le matériau était isotrope et incompressible. Ce modèle est basé sur l'énergie de déformation avec un développement polynomial de premier ordre. En cas de compression uniaxiale, la relation entre la contrainte et la déformation est définie par l'équation suivante, également utilisée dans l'étude de (Miller and Chinzei, 1997) :

$$\sigma = 2 \cdot \left(\lambda^2 - \frac{1}{\lambda} \right) \cdot \left(C_{10} + \frac{C_{01}}{\lambda} \right) \text{ avec } \lambda = \frac{L}{L_0}$$

Où σ est la contrainte (MPa), λ est la déformation, L est la longueur du fantôme pendant le test mécanique (mm), et L_0 la longueur initiale de l'échantillon (3.8 cm).

Les coefficients C_{10} et C_{01} sont les paramètres de Mooney-Rivlin (MPa). Le module de cisaillement (μ , MPa) a également été calculé en utilisant l'équation suivante :

$$\mu = 2 \cdot (C_{10} + C_{01})$$

2. Tests ERM appliqués au fantôme circulaire

Les tests ont tous été réalisés au Centre d’Imagerie Médicale Avancée (CIMA) du Centre Hospitalier de Compiègne, en collaboration avec Ludovic Robert, manipulateur IRM à la Polyclinique Saint Côme.

2.1. Description de la technique

Le grand fantôme circulaire a été placé à l’intérieur d’une antenne crâne au sein d’une machine IRM de 1.5T (Signa HDx, General Electric, Milwaukee, WI, USA).

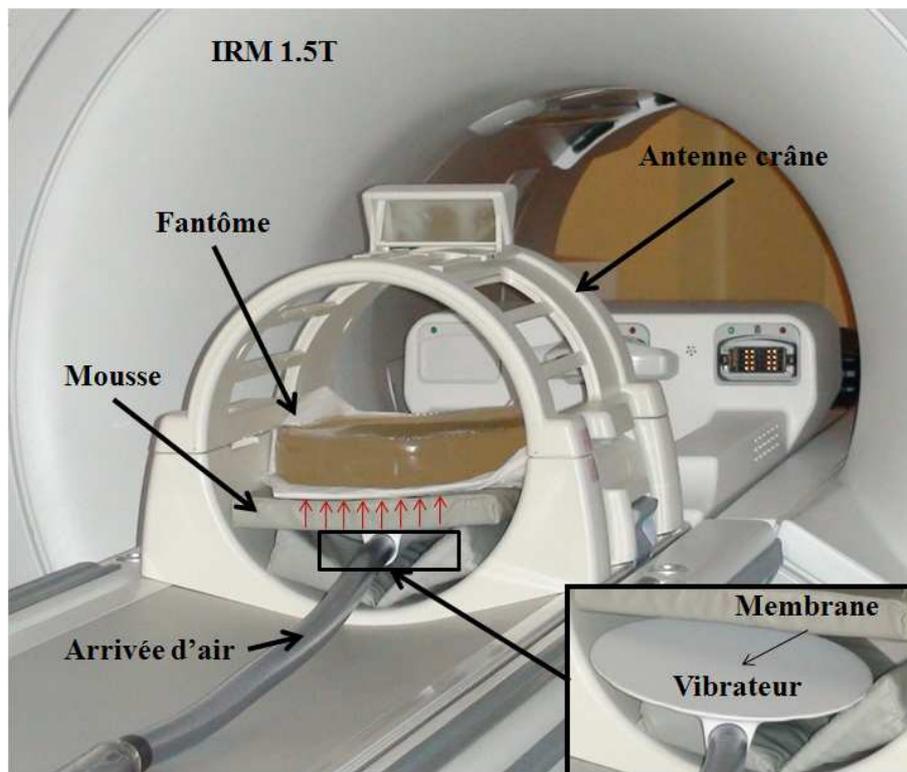


Figure 36 : Description du test ERM sur le grand fantôme

Le vibrateur présenté Figure 36 est celui actuellement utilisé pour les examens cliniques sur le foie. Celui-ci est placé en dessous du fantôme et une mousse est intercalée afin que l'ensemble soit stable. Ce vibrateur est relié par un long tube à un haut parleur, situé dans une pièce annexe, qui va générer des ondes de pression à basses fréquences.

Pour le placement de la coupe IRM, le choix a été fait de toujours se placer au milieu du fantôme et grâce à un repère présent au sein du fantôme et apparent sur les images IRM (Figure 37), le fantôme a pu être placé toujours de la même manière pour chaque test.

Les images phases ont été recueillies par une séquence « écho de gradient ». La matrice d'acquisition était de 256 x 64 (interpolée à 256 x 256), un angle (Flip Angle) de 45°, un champ de vue (Field of View) de 30 cm, un TR (Repetition Time) de 50 ms (pour 60 Hz) et un TE (Time Echo) correspondant à la durée minimum de l'écho qui a permis le codage de mouvement.

Les images phases obtenus par la console sont des images brutes. Il y a alors un post-traitement afin de lisser les images avec un masque pour enlever les parties bruitées, puis un filtre passe bas de type Butter (BP 10-25-4) est appliqué sur les images. Ce post-traitement est réalisé à l'aide du logiciel MRE_View, édité par la Mayo Clinic de Rochester.

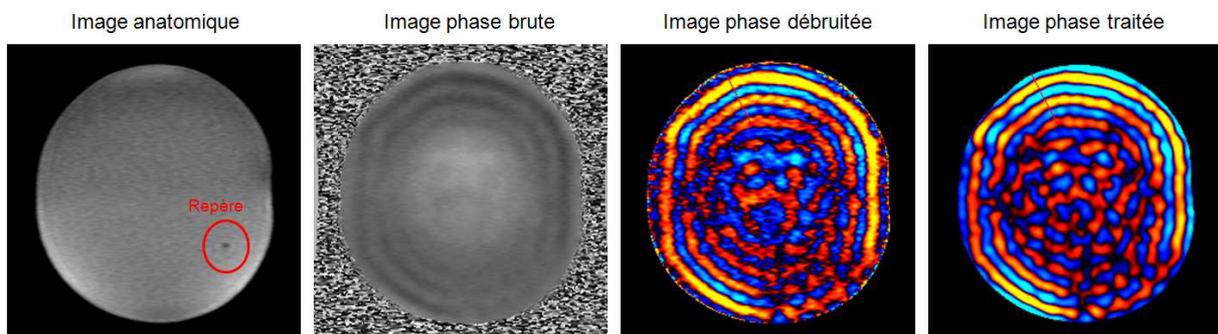


Figure 37 : Image anatomique avec repère pour le placement du fantôme, image phase brute, puis traitée

Le fantôme a subi un test ERM (test n°1) un mois après sa fabrication, et un suivi a été fait tous les mois pendant 11 mois.

Les propriétés mécaniques du fantôme seront analysées à différents temps :

- 1 mois après fabrication : essai #1
- 5 mois : essai #2
- 11 mois : essai #3

Le choix a été fait à ces mois pour étudier l'évolution des propriétés mécaniques du matériau en fonction du temps.

Les propriétés élastiques (module de cisaillement) seront caractérisées à une seule fréquence (60 Hz) et la détermination des propriétés viscoélastique (élasticité et viscosité) sera réalisée avec des tests multifréquences (60, 70 et 80 Hz). Le choix des fréquences a été fait en accord avec les résultats obtenus sur le comportement en fréquence de la membrane du vibreur (Leclerc et al., 2012). Cette caractérisation mécanique est détaillée par la suite (p.99).

2.2. Caractérisation du comportement mécanique du vibreur

Le vibreur utilisé pour les tests ERM sur le fantôme est le même que celui utilisé en routine clinique pour le tissu hépatique. Il est composé d'une membrane mince flexible de 10 à 20 μm d'épaisseur constituée en polycarbonate (Ehman et al., 2005). Ce vibreur n'a jamais été analysé dans la littérature afin de vérifier si les fréquences utilisées étaient optimales pour l'utilisation de ce vibreur.

Ainsi des tests avec un vibromètre laser à effet Doppler (Figure 38) (PSV 400, Polytec, France) ont été réalisés pour déterminer le comportement exact de la membrane du vibreur. Ces tests ont été faits en collaboration avec Félix Foucart et Pierre Feissel du Laboratoire Roberval (UMR CNRS 7337) de l'Université de Technologie de Compiègne.

Le vibreur a été fixé à une distance de 74,3 cm du vibromètre. Les tests ont été effectués de 0 Hz à 300 Hz pour observer la déformation de la membrane. Le laser permettait une résolution angulaire d'environ 0.002° , et un maillage sur la membrane de 171 nœuds a été réalisé par ce laser qui a scanné la surface de la membrane. Le déplacement maximal de la membrane (D) a été enregistré pour une gamme de fréquences de 60 Hz à 100 Hz, représentant les fréquences généralement appliquées aux tissus biologiques mous (foie, muscle) en utilisant la technique ERM.

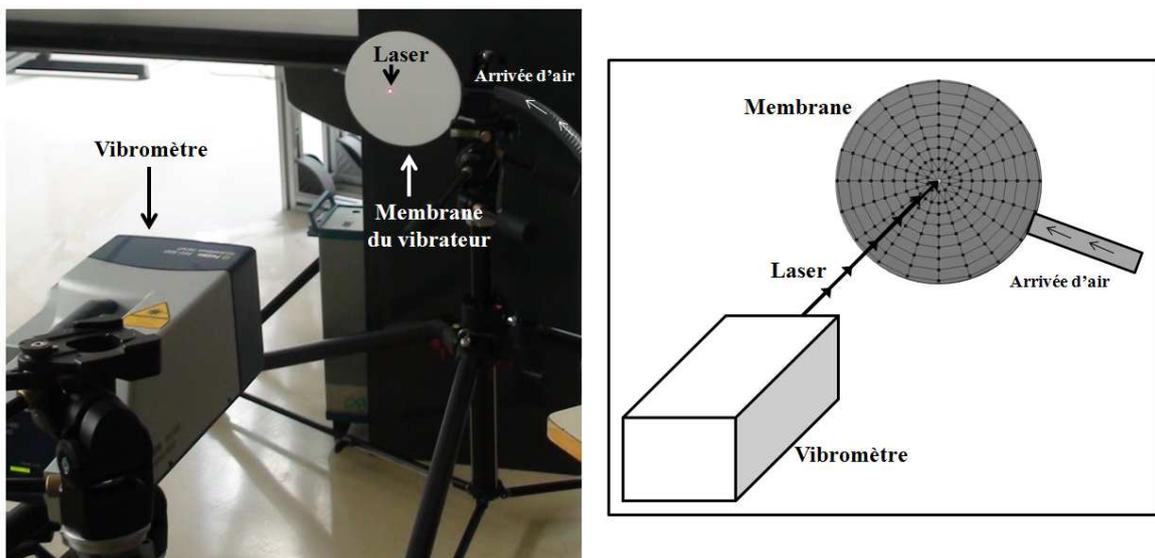


Figure 38 : Analyse de l'amplitude de déplacement de la membrane avec un vibromètre laser

2.3. Caractérisation des propriétés élastiques

A partir des images phases traitées, une analyse locale de l'élasticité peut être réalisée. En effet, un profil blanc (Figure 39) est tracé dans la direction de propagation des ondes de cisaillement (direction radiale) permettant ainsi une mesure locale le long du profil de la vitesse de l'onde de cisaillement en fonction de la longueur d'onde (λ) et de la fréquence appliquée (f) :

$$V = f \cdot \lambda$$

En faisant l'hypothèse que le fantôme est élastique linéaire, isotrope et homogène, alors le module de cisaillement (μ), représentant l'élasticité locale, peut être calculé pour chaque fréquence (f) à partir de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement (V) :

$$\mu = \rho \cdot V^2 = \rho \cdot (\lambda \cdot f)^2$$

Avec ρ la masse volumique, fixé à 1000 kg/m^3 .

Une seconde méthode consiste à appliquer un algorithme d'inversion (Local Frequency Estimation : LFE) aux images phases afin d'obtenir une cartographie du module de cisaillement, puis en traçant une région d'intérêt (ROI), on obtient directement une valeur moyenne du module de cisaillement (Manduca et al., 2001).

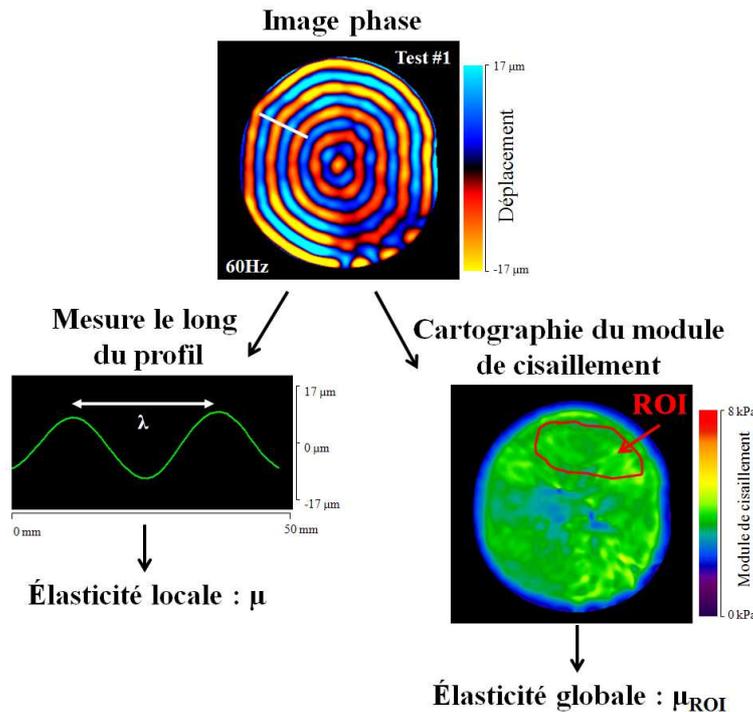


Figure 39 : Description des deux méthodes de post-traitement à partir d'une image phase.

2.4. Caractérisation des propriétés viscoélastiques

Pour déterminer les propriétés viscoélastiques, les tests ERM ont été réalisés en multifréquences c'est-à-dire à 60 Hz, 70 Hz et 80 Hz. Les TR correspondant à ces fréquences sont de 50 ms (60 Hz), 43 ms (70 Hz) et 38 ms (80 Hz).

La réalisation de tests multifréquences permet d'avoir la variation de la longueur d'onde en fonction de la fréquence, ce qui est un indicateur d'un comportement viscoélastique.

Le comportement viscoélastique étant représenté par une composant élastique (module de cisaillement: μ) et une composante visqueuse (la viscosité: η), quatre différents modèles rhéologiques (Voigt, Maxwell, Zener et springpot) ont été utilisés. Ces modèles sont composés de ressorts et d'amortisseurs, reflétant un module complexe de cisaillement (G^* , kPa) qui est liée au module de cisaillement (μ , kPa), à la viscosité (η , Pa.s), et à la pulsation (ω , Hz). Pour quantifier les coefficients rhéologiques (μ , η), une méthode d'identification a été effectuée en utilisant une analyse quadratique moyenne avec le logiciel Matlab R2008b (Mathworks, Inc, BioTechniques). Cette identification est basée sur une fonction coût (J) composée des vitesses expérimentales, obtenues avec les tests ERM multifréquences, et des vitesses théoriques tirées de l'équation de Helmholtz appliquée aux modèles rhéologiques.

$$J = \frac{1}{2}(V_{G^*} - V_{60\text{Hz}})^2 + \frac{1}{2}(V_{G^*} - V_{70\text{Hz}})^2 + \frac{1}{2}(V_{G^*} - V_{80\text{Hz}})^2 \text{ avec } V_{G^*}^2 = \frac{2 \cdot |G^*|^2}{\rho \cdot (|G^*| + \text{Re}(G^*))}$$

Une fois la fonction coût minimisée, les coefficients viscoélastiques (μ , η) caractérisant le comportement mécanique du fantôme peuvent être calculés et analysés en fonction du modèle rhéologique utilisé.

III. Identification numérique des propriétés mécaniques du fantôme circulaire : simulation de la propagation de l'onde de cisaillement par éléments finis

Durant ma thèse, toutes les simulations, utilisant la méthode des éléments finis, ont été réalisées avec le logiciel ABAQUS 6.9-1 (SIMULIA Dassault Systèmes).

Afin de simuler la propagation de l'onde de cisaillement à travers le fantôme circulaire au cours d'un examen ERM à 60 Hz, un modèle éléments finis 3D a été développé. Celui-ci est composé de deux modèles EF : la membrane du vibreur et le fantôme.

Le modèle EF de la membrane (Figure 40C) a été défini avec ses propriétés matérielles et physiques, ainsi que ses propres conditions aux limites qui sont similaires à celles qui constituent un examen ERM du foie. Ainsi, une membrane cylindrique de 16 cm de diamètre (R : rayon) et d'épaisseur 10 μm (e) a été numériquement générée. La membrane a été maillée avec des éléments de 10 mm de type S4R (coque à 4 nœuds) et les propriétés mécaniques ont été prises dans la littérature (Trotignon et al., 1982), c'est-à-dire 2400 MPa pour le module de Young (E), 0.37 pour le coefficient de Poisson (ν), et 1200 kg/m^3 pour la masse volumique (ρ). Des conditions aux limites réalistes ont été imposées au modèle de la membrane : encastree sur les bords, et une excitation mécanique de 60 Hz a été imposée en chaque nœud.

Le déplacement (U_z) a été obtenu à partir de la définition de flexion théorique pour une plaque cylindrique de rayon R , isotrope, homogène soumise à une pression uniforme (P , MPa) avec des bords encastres en coordonnées cylindriques (r), avec une rigidité de flexion (D , Nm):

$$U_z(r) = \frac{P}{64D} (r^4 - 2r^2R^2 + R^4) \text{ avec } D = \frac{E \cdot e^3}{12 \cdot (1 - \nu^2)}$$

Suite aux résultats obtenus avec le vibromètre laser, le déplacement de la membrane a été établi et il a été constaté au centre de la membrane ($r = 0$) un déplacement maximal de 39.2 μm (U_{max}), pour une excitation mécanique de 60 Hz. Par conséquent, l'équation peut être convertie comme suit :

$$U_z(r = 0) = U_{\text{max}} = \frac{P}{64D} (R^4)$$

En combinant les deux précédentes équations, le déplacement de la membrane (U_z) en chaque nœud peut être représenté par l'équation suivante :

$$U_z(r) = U_{\max} \left(2 + \frac{r^4}{R^4} - \frac{2r^2}{R^2} \right)$$

Le modèle éléments finis du fantôme circulaire (Figure 40D) a été modélisé comme un cylindre 3D homogène, isotrope (diamètre: 25 cm et hauteur: 5 cm). Différentes densités, proches de celle du foie, ont été testées (900 kg/m^3 à 1100 kg/m^3) afin d'obtenir la meilleure propagation de l'onde de cisaillement. Le maillage éléments finis est composé d'éléments C3D8R (Héxaèdre à 8 nœuds avec interpolation linéaire à intégration réduite) et différentes tailles (2 mm, 5 mm et 10 mm) ont été testées afin d'optimiser le temps de calcul. De plus, en raison de l'hypothèse d'incompressibilité ($\nu = 0.5$), différents coefficients de Poisson (0.49, 0.495 et 0.499) ont été analysés afin d'optimiser le déplacement des ondes de cisaillement. Les propriétés élastiques du fantôme, représentées par le module de Young (E), variaient de 0 kPa à 30 kPa ($E = 3\mu$ donc $0 < \mu < 10 \text{ kPa}$), avec un incrément de 0.1 kPa, ce qui correspond à la gamme de valeurs de l'élasticité du tissu hépatique dans la littérature.

Les modèles de la membrane et du fantôme ont été assemblés (Figure 40E) en utilisant une contrainte de type « tie » afin d'observer la propagation de l'onde de cisaillement à travers le fantôme circulaire. Pour réduire le temps de calcul (temps CPU) du modèle éléments finis 3D, un modèle 2D correspondant à une coupe transversale du modèle éléments finis 3D associé à une hypothèse axisymétrique a été réalisé. Les dimensions et les propriétés mécaniques du modèle 2D sont les mêmes que celles du modèle 3D, excepté pour la définition des éléments du maillage pour la membrane et pour le fantôme représenté par des éléments MAX1 (membrane linéaire axisymétrique à 2 nœuds) et des éléments CAX4R (brique linéaire axisymétrique à 4 nœuds), respectivement.

Afin de visualiser la propagation de l'onde de cisaillement, le modèle éléments finis a été utilisé avec une analyse dynamique implicite, un temps total de 200 ms et un pas de temps de 1 ms (Figure 40F). L'amortissement a été supposé nul (« damping ratio »), et la propagation de l'onde simulée a été visualisée après 9 périodes, pour obtenir une visualisation semblable à celle obtenue expérimentalement lors des tests ERM. Ensuite, comme pour le post-traitement ERM, un profil blanc a été placé le long de la propagation radiale des ondes de cisaillement

obtenue avec la simulation afin d'obtenir le déplacement simulé de l'onde le long de ce profil (Figure 40G).

Afin d'identifier les propriétés élastiques du fantôme circulaire, une fonction coût a été établie, basée sur l'erreur relative entre les deux courbes représentant les déplacements expérimentaux et ceux obtenus numériquement lors de la simulation par éléments finis (Figure 40H). En effectuant une boucle d'optimisation, les différentes valeurs de la fonction coût ont été relevées. Puis à partir de la valeur minimale de cette fonction coût, la valeur optimale des propriétés élastiques du fantôme circulaire a pu être calculée (Figure 40I).

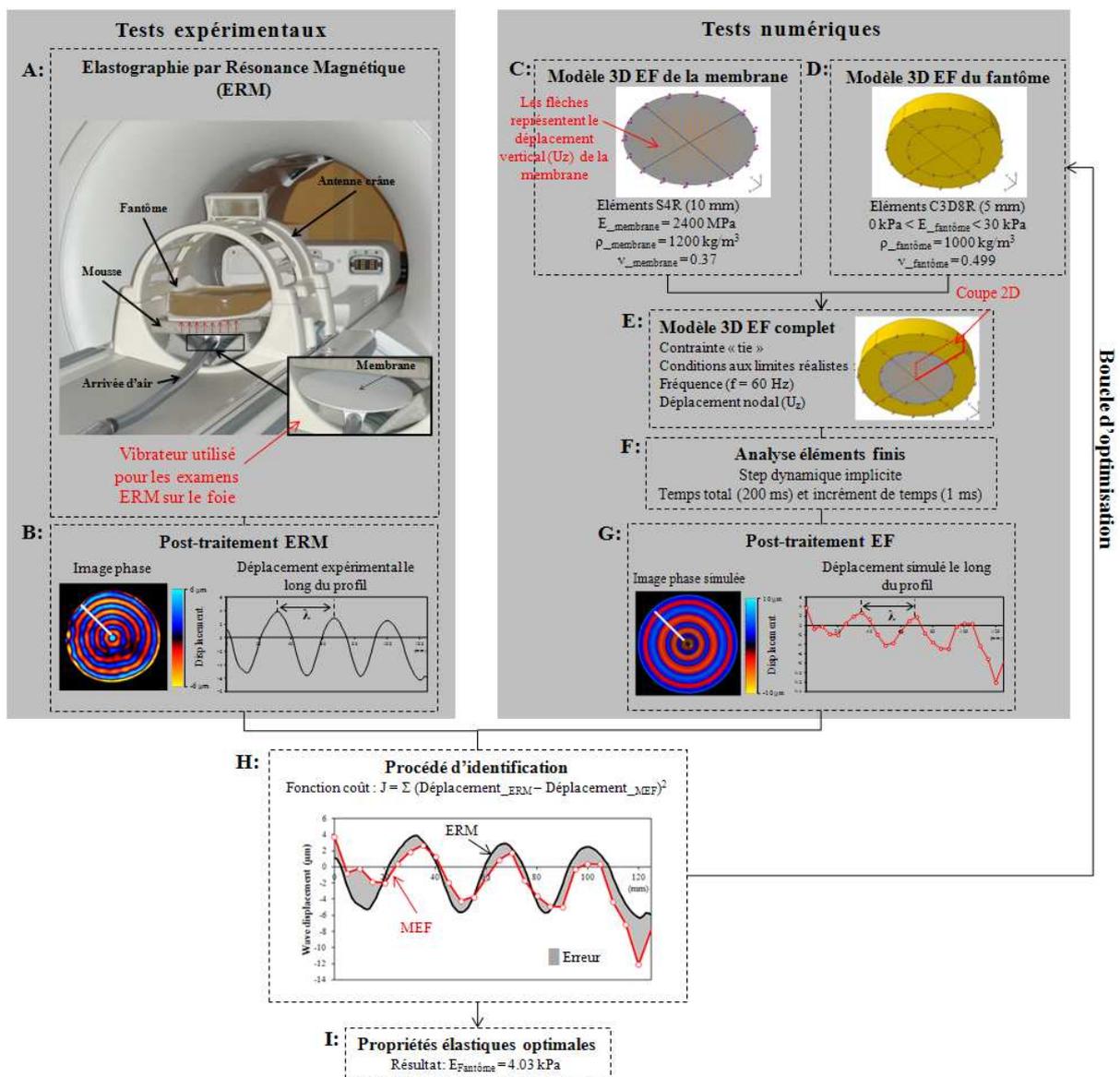


Figure 40 : Résumé du procédé d'identification basé sur la comparaison des déplacements de l'onde de cisaillement obtenus expérimentalement, par ERM, et numériquement avec un modèle éléments finis composé des conditions aux limites et des propriétés matérielles propres au vibrateur

B. Tissu hépatique

I. Recrutement sujets sains et pathologiques

Le recrutement des sujets a été fait en collaboration avec le Dr. Colette Rhein, médecin alcoologue au sein du centre d'addictologie du centre hospitalier de Compiègne, et avec le Dr. Jean-Paul Latrive, hépato-gastro-entérologue au service de gastro-entérologie du centre hospitalier de Compiègne. Les patients étaient hospitalisés pendant 3 semaines à des fins de désintoxication pour une addiction à l'alcool. A leur arrivée, le Dr. Rhein identifiait les patients pouvant participer à notre étude. Les critères d'exclusion étaient la claustrophobie, l'instabilité mentale, l'existence d'une hépatite, la suspicion d'hémochromatose.

Lors de leurs premières semaines d'hospitalisation, les sujets ont d'abord réalisé un test sanguin, ainsi qu'un examen par Fibroscan. Si l'examen échographique était valide, alors les sujets étaient sélectionnés pour faire un test d'Elastographie par Résonance Magnétique, la semaine suivante. Pour rentrer dans le protocole de l'étude, chaque sujet devait signer un consentement éclairé sur la nature des tests, suite à deux CPP obtenus pour l'étude (Comité de protection des Personnes, avis : 2008-A00524-51 MS1, 2012-A00524-51 MS1).

Une fois les examens réalisés, les résultats sont classés anonymement, et chaque sujet sera dorénavant nommé par un numéro précédé de la lettre M(ale) ou F(emale) en fonction de son sexe. Les numéros sont consécutifs à une étude précédente et sont donnés par ordre chronologique.

Un total de 43 sujets a été recruté entre janvier 2011 et juin 2012. Pour deux personnes, l'examen ERM a été réalisé mais les résultats n'ont pas pu être traités au vue de la mauvaise propagation dans le foie. Finalement le recrutement des sujets est le suivant :

	Sain (F0)	F1	F2	F3	F4
Nombre	N = 9	N = 10	N = 11	N = 5	N = 6
Age moyen	41.0 ± 7.4	43.5 ± 7.0	44.7 ± 6.9	37.3 ± 6.0	44.5 ± 10.5
IMC moyen	25.0 ± 7.0	24.6 ± 4.0	22.5 ± 2.0	22.5 ± 2.0	27.6 ± 4.2

Tableau 10 : Répartition et caractéristiques des différents sujets

IMC : Indice de masse corporelle

II. Identification expérimentale des propriétés mécaniques du tissu hépatique

1. Test Fibroscan

La biopsie étant un examen risqué et une procédure inutile chez des sujets alcoolo-dépendants, l'examen par Fibroscan (EchoSens, Paris, France) a été utilisé comme technique de référence pour déterminer le niveau de fibrose (F). Les examens ont tous été réalisés par le Dr. Rhein au Centre Hospitalier de Compiègne.

1.1. Description de la technique

Pour rappel, durant cet examen, le patient est allongé sur le dos, avec le bras droit replié derrière la tête, et une sonde à ultrason composée d'un vibreur est placée perpendiculairement entre les espaces intercostaux et directement en contact avec la peau. Des vibrations à basses fréquences (50 Hz) sont envoyées dans le lobe droit du foie, et cette sonde spécifique qui est un émetteur-récepteur va mesurer la vitesse des ondes de cisaillement propagées dans le tissu hépatique.

1.2. Caractérisation des propriétés élastiques

Le signal enregistré lors de l'essai est représenté par une cartographie reflétant la profondeur de propagation de l'onde en fonction du temps d'acquisition (Figure 14). L'élasticité du foie (module de Young, E) est obtenue par la pente de la droite, qui est caractéristique de la vitesse de propagation :

$$E = 3 \cdot \rho \cdot V^2$$

Avec ρ la masse volumique, fixée à 1000 kg/m^3 , les tissus étant principalement composés d'eau.

Le module de Young a été calculé comme la médiane de 20 mesures valides, ce qui correspond à un taux de réussite $\geq 60\%$ avec un intervalle (IQR) $< 30\%$. Le module de cisaillement peut alors être obtenu avec l'équation suivante:

$$E = 3 \cdot \mu$$

Avec les valeurs du module de Young obtenues par cette technique et d'après les valeurs limites établies par Nguyen-Khac et al. (2008), la classification des patients en fonction de leurs stades de fibrose a été réalisée.

2. Test ERM

Les examens ont tous été réalisés au Centre d’Imagerie Médicale Avancée (CIMA) du Centre Hospitalier de Compiègne, en collaboration avec Ludovic Robert, manipulateur IRM à la Polyclinique Saint Côme, et en la présence du Dr. Fabrice Charleux, radiologue à la Polyclinique Saint Côme.

Avant chaque examen, un questionnaire était distribué aux sujets afin de connaître leurs risques pour passer un examen IRM. Les critères d’exclusions étaient les suivants : présence d’un pacemaker, d’implants dans les oreilles, suspicion de réception d’objets métalliques (éclats métalliques, balles, éclats d’obus, plombs de chasse), métier lié au travail des métaux (tourneur, fraiseur, soudeur).

2.1. Description de la technique

Les sujets, en sous-vêtements, sont installés dans une antenne abdomen au sein d’une machine IRM de 1.5T (Signa HDx, General Electric, Milwaukee, WI, USA) et une antenne abdomen est placée au dessus du foie.

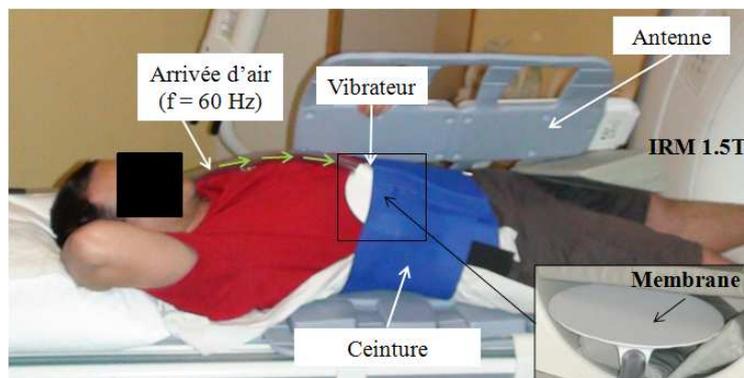


Figure 41 : Description de l'installation du sujet lors d'un examen ERM pour le foie

Le vibrateur, d’un diamètre de 16 cm, est placé au niveau du diaphragme et en contact avec la cage thoracique, va générer des ondes de cisaillement à travers l’abdomen au sein de la glande hépatique. Ce vibrateur est relié par un long tube à un haut parleur, situé dans une pièce annexe, et qui va générer des ondes de pression à basses fréquences.

De la même manière que l'étude des propriétés mécaniques du fantôme circulaire, les propriétés élastiques (module de cisaillement) seront caractérisées à une seule fréquence (60 Hz) et la détermination des propriétés viscoélastiques (élasticité et viscosité) sera réalisée avec des tests multifréquences (60, 70 et 80 Hz). Le choix des fréquences est en accord avec les résultats obtenus sur le comportement en fréquence du vibreur (Leclerc et al., 2012).

Une première série d'images de repérage (coronale et axiale) est obtenue pour effectuer le placement de la coupe (Figure 42A) en accord avec la zone où le test Fibroscan est effectué. Puis les séquences ERM permettent d'obtenir des images anatomiques (Figure 42B) associées à des images phases (Figure 42C) directement générées par la console (avec filtres). Les images phases ont été traitées afin d'éliminer le bruit.

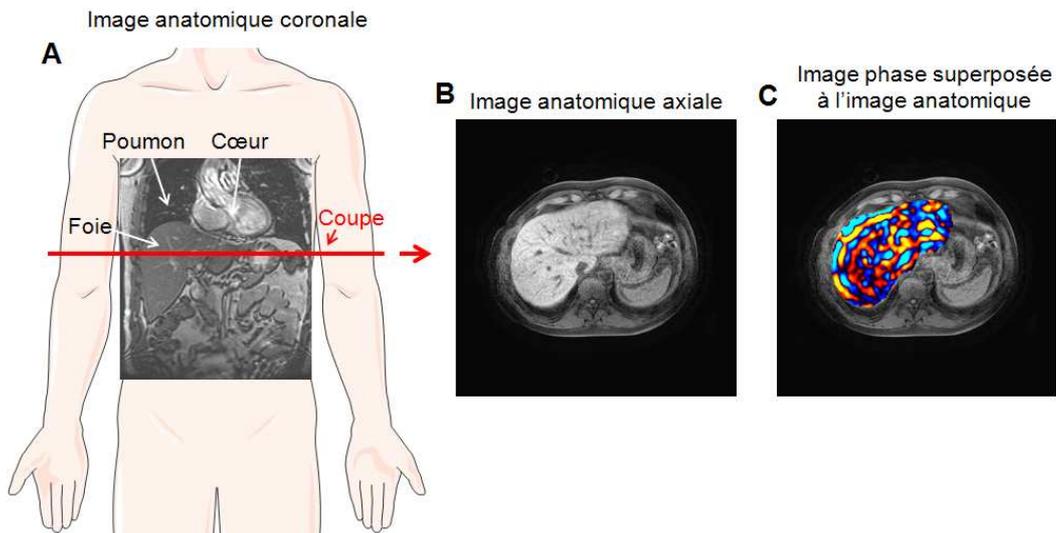


Figure 42 : Description du placement de la coupe pour avoir les images anatomiques axiales et les images phases associées à cette coupe

Ces images phases ont été recueillies par une séquence en écho de gradient. Deux offsets sont enregistrés à la suite, et durant l'examen le sujet devait retenir sa respiration pendant 16 s afin d'éviter le mouvement du foie causé par le déplacement du diaphragme. Cette séquence est répétée une seconde fois. La durée totale de l'examen est de 32 s.

La matrice d'acquisition était de 256 x 64 (interpolée à 256 x 256), un angle (Flip Angle) de 30°, une fenêtre (Field of View) entre 34 et 48 cm en fonction de la morphologie du sujet,

un TR (Repetition Time) de 100 ms et un TE (Time Echo) correspondant à la durée minimum de l'écho (26.8 ms) de mouvement.

2.2. Post-traitement des images phases

Les images phases acquises sont superposées à la coupe anatomique et uniquement la propagation de l'onde dans la région du foie est sélectionnée. Deux méthodes (Figure 43) peuvent être utilisées afin d'obtenir les propriétés mécaniques du tissu hépatique à partir de ces images phases, l'une n'applique pas d'algorithme d'inversion (méthode 1) et l'autre applique un algorithme d'inversion (méthode 2).

La première méthode, qui n'applique pas d'algorithme d'inversion, fournit une analyse locale de l'élasticité du foie. En effet, un profil blanc est tracé dans la direction de propagation des ondes de cisaillement permettant ainsi une mesure locale de la vitesse de l'onde de cisaillement en fonction de la longueur d'onde (λ) et de la fréquence appliquée (f) (Figure 43A) :

$$V = f \cdot \lambda$$

La seconde méthode consiste à utiliser un algorithme d'inversion (AI) de phase permettant alors l'obtention de la cartographie du module de cisaillement complexe (G^*) à partir de l'équation de Helmholtz (Figure 43B). La cartographie G' correspond à la partie réelle du module complexe de cisaillement (storage modulus) et représente une tendance de l'élasticité globale présente dans le foie. La cartographie G'' correspond à la partie imaginaire du module complexe de cisaillement (loss modulus) et représente une tendance de la viscosité globale du foie (Figure 43B). Ensuite une région d'intérêt (ROI) est appliquée sur les deux cartographies et des valeurs moyennes pour G' et G'' sont obtenues.

2.3. Caractérisation des propriétés élastiques

Pour la méthode 1, on fait l'hypothèse que le tissu hépatique est élastique linéaire, isotrope et homogène. Ainsi le module de cisaillement (μ), représentant l'élasticité locale du foie, peut être calculé pour chaque fréquence (f) à partir de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement (V) :

$$\mu = \rho \cdot V^2 = \rho \cdot (\lambda \cdot f)^2$$

Avec ρ la masse volumique, fixée à 1000 kg/m^3 , les tissus étant principalement composés d'eau.

Dans le cas de la méthode 2 avec une hypothèse d'élasticité, alors seule la cartographie représentant la partie réelle (G') du module de cisaillement complexe (G^*) peut être utilisée pour être comparée au module de cisaillement local calculé dans le cas de la méthode 1, et ceci pour une même fréquence.

2.4. Caractérisation des propriétés viscoélastiques

L'identification des propriétés viscoélastiques a nécessité l'utilisation de modèles rhéologiques qui ont été les mêmes que ceux choisis pour le fantôme circulaire : Voigt, Maxwell, Zener et springpot. Cependant, afin de faciliter la lecture du manuscrit et de ne présenter que les résultats les plus pertinents, seuls les coefficients rhéologiques (μ , η) obtenus avec les deux modèles solides de Voigt et springpot seront présentés lors de la description de la méthode et dans la partie résultats (Figure 43E). En effet, le modèle de Maxwell est un modèle fluide, celui-ci n'était donc pas adapté au tissu hépatique. Concernant le modèle de Zener, celui-ci est composé de deux paramètres élastiques (μ_1 et μ_2) qui ne sont pas dans le même intervalle, rendant difficile la mesure globale des propriétés élastiques.

La méthode 1 qui n'utilise pas d'algorithme d'inversion ne permet pas expérimentalement d'avoir une mesure de la viscosité du tissu hépatique. Ainsi, des tests multifréquences ont alors été réalisés afin d'évaluer qualitativement le comportement du tissu en fonction de la fréquence.

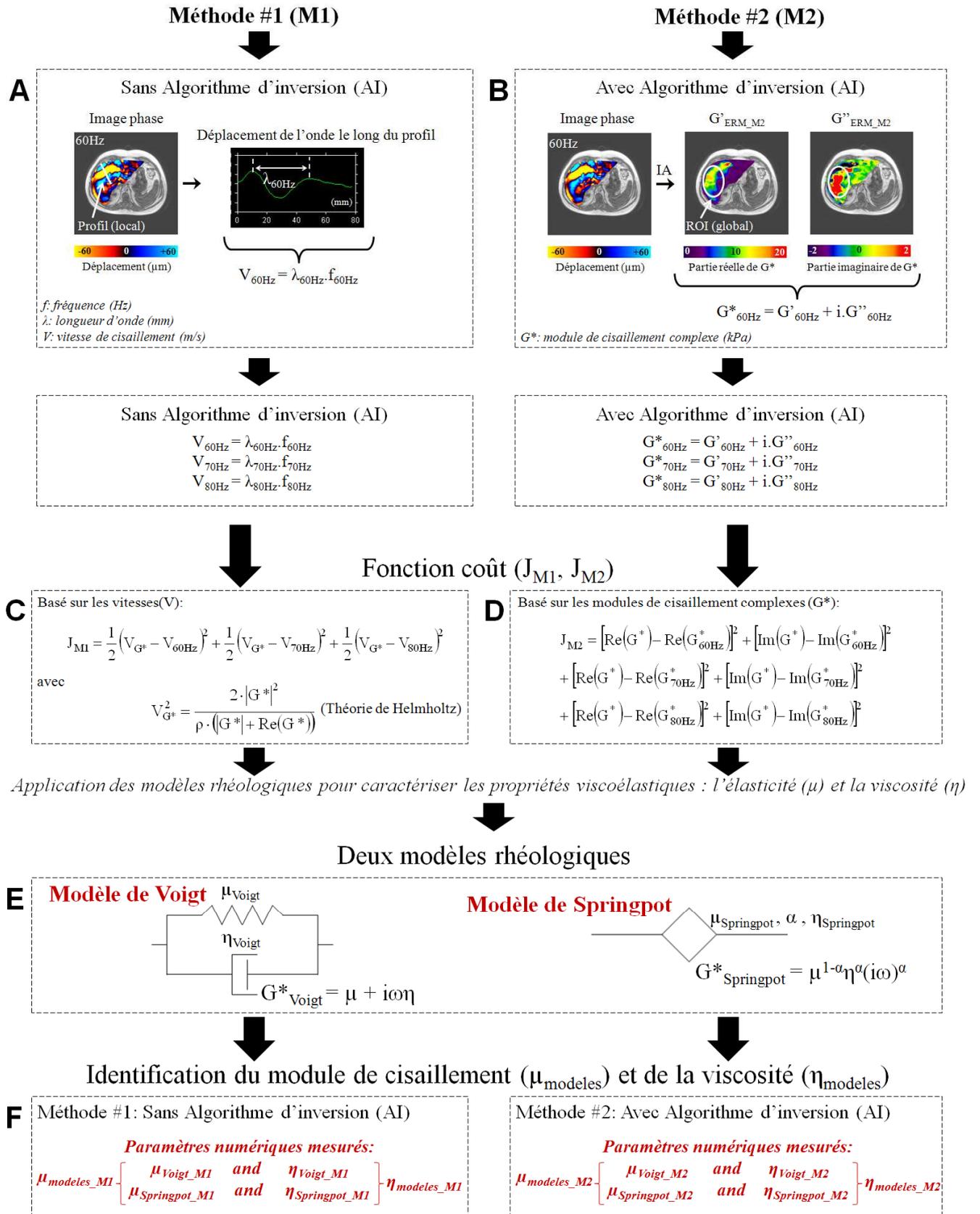


Figure 43 : Procédure d'identification des propriétés viscoélastique du tissu hépatique

La méthode 2 qui utilise un algorithme d'inversion permet quant à elle d'obtenir la tendance de la viscosité représentée par la partie imaginaire (G'') du module de cisaillement complexe.

Afin de quantifier les paramètres viscoélastiques (μ , η), il est alors nécessaire d'appliquer une méthode numérique à partir des résultats expérimentaux obtenus précédemment dans le cas d'un test ERM en multifréquences. La première étape consiste à générer une fonction coût pour chacune des méthodes.

La fonction coût (Figure 43C) pour la méthode 1 (J_{M1}) est basée sur l'équation de Helmholtz et va comparer les vitesses expérimentales (V) et les vitesses obtenues de manière rhéologique pour un modèle viscoélastique (V_{G^*}).

La fonction pour la seconde méthode (Figure 43D) va alors directement comparer les modules de cisaillements complexes (G^*) obtenus expérimentalement et rhéologiquement.

Ensuite les modèles rhéologiques Voigt et springpot (Figure 43E), composés d'un module de cisaillement (μ) et d'une viscosité (η), ont été utilisés pour établir une définition du module de cisaillement complexe (G^*), qui sera remplacé au sein des fonctions coûts (J_{M1} et J_{M2}).

Pour finir, la fonction coût sera minimisée, et les paramètres viscoélastiques correspondants au comportement du tissu hépatique en fréquences seront calculés et analysés en fonction de la méthode et du modèle rhéologique utilisé (Figure 43F).

Ces résultats sont ensuite soumis à une analyse statistique, où des t-tests appariés sont effectués afin de comparer les élasticités et les viscosités obtenus numériquement avec la méthode 1 pour chaque stade de fibrose. Puis, des t-tests non- appariés sont faits pour analyser la valeur expérimentale (G'') avec la valeur numérique afin d'étudier le comportement de la viscosité en fonction du niveau de fibrose. Les tests sont considérés comme significatifs pour $p < 0.05$, et sont réalisés avec le logiciel Statgraphics 5.0 (Sigma Plus, Maryland, USA).

III. Identification numérique des propriétés mécaniques du tissu hépatique : simulation de la propagation de l'onde de cisaillement par éléments finis

Le but de cette dernière partie est de réaliser une modélisation de l'examen ERM pratiqué sur le foie sain dans un premier temps.

1. Reconstruction géométrique

La première étape consiste à acquérir différentes images anatomiques du foie permettant sa reconstruction géométrique au sein de la cage thoracique. Plusieurs essais ont été réalisés afin d'obtenir une séquence IRM permettant d'obtenir des images avec une bonne résolution. La séquence optimale est une séquence IRM LAVA sans FAT SAT, l'angle fixé à 12° (flip angle), et une épaisseur de coupe de 5 mm. Le temps total de l'acquisition était inférieur à 20s et 92 images ont été enregistrées afin de scanner l'ensemble du foie. Comme pour le test ERM le sujet a dû retenir sa respiration pendant toute la séquence.

L'étape suivante a été de faire une segmentation du foie en sélectionnant les contours sur chacune des coupes (Figure 44A). La difficulté a été d'éviter les organes avoisinants le foie (Figure 44B). Ce travail a été fait en collaboration avec le Dr. Charleux et les structures graisseuses (orange), abdominales (bleu) incluant les muscles et hépatiques (rouge) ont pu être correctement identifiées (Figure 45).

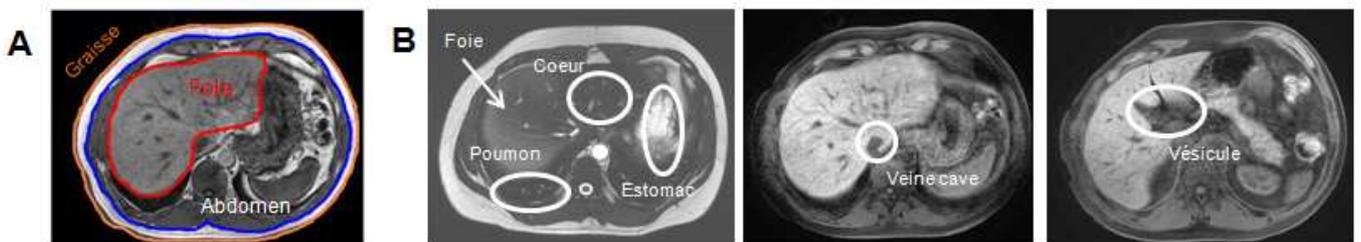


Figure 44 : A. Description des contours pour la segmentation. B. Organes avoisinants le foie à éviter lors de la reconstruction géométrique

La reconstruction 3D a ensuite été réalisée avec le logiciel Simpleware Scan IP. Afin de permettre une reconstruction totale de l'abdomen contenant le foie, les trois contours suivants : tissu adipeux, hépatiques et abdominaux, ont été segmentés sur l'ensemble des 92 images :

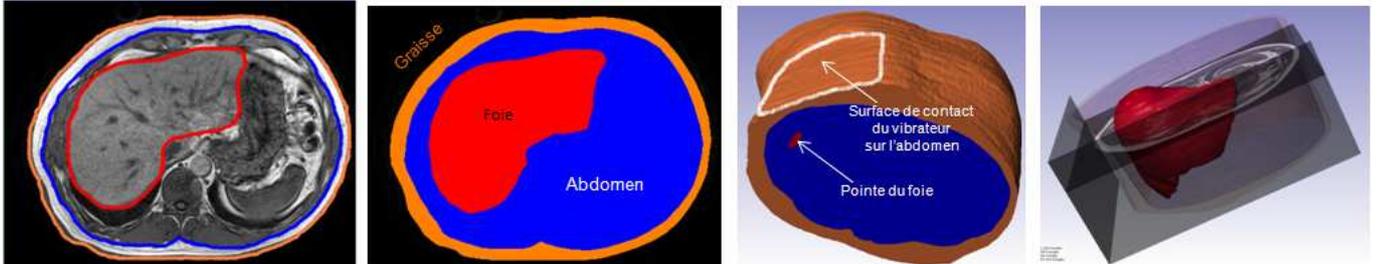


Figure 45 : Segmentation des différents contours (adipeux, hépatiques, abdominaux) et reconstruction 3D à partir d'images anatomiques IRM d'un sujet sain

On peut voir sur la reconstruction que l'emplacement du vibreur sur la graisse peut être identifié en raison de l'aplanissement de cette zone lors de sa mise en place. En effet une légère compression est induite par la ceinture en néoprène qui maintient le vibreur en place.

2. Description du modèle éléments finis

Le logiciel Simpleware permet de mailler la géométrie obtenue. Cependant le maillage généré par ScanFE (module éléments finis de Simpleware) n'est pas adapté car les éléments finis sont trop petits et le modèle comporte donc trop d'éléments.

Afin de résoudre ce problème, une collaboration a donc été réalisée avec Philippe Pouletaut et Tuan Tien Dao, au sein du laboratoire, pour lisser la géométrie à partir des fichiers .stl, contenant les contours géométriques, qui ont ensuite été importées dans Abaqus afin de mailler le volume généré avec des éléments de plus grande taille.

Le maillage est réalisé de manière automatique en éléments tétra avec environ une taille de maille de 5 mm pour le foie et 10 mm pour les autres tissus. Le foie comporte alors 127731 éléments (24619 nœuds) de type C3D4, l'abdomen 109291 éléments (25224 nœuds) de type C3D4 et le tissu graisseux 43607 éléments (10724 nœuds) de type C3D4.

A ce modèle éléments finis 3D, composé de 3 sous parties (graisse, foie et abdomen), un second modèle a été ajouté représentant la membrane du vibreur qui vient en contact avec la peau au dessus de la cage thoracique afin de générer les vibrations au sein du tissu hépatique. Ce second modèle de la membrane est alors le même que celui précédemment développé dans le cas de l'étude sur le fantôme circulaire. Le modèle 3D représentant les différents tissus biologiques a mis en évidence la localisation de la membrane du vibreur, permettant d'effectuer un recalage avec de simples relations géométriques : translations et rotations. Les deux modèles étant bien sûr à la même échelle.

Les différents contacts appliqués entre la membrane du vibreur et la peau, entre la graisse et les tissus internes, et entre les tissus internes et le foie, ont été imposés de type « tie ».

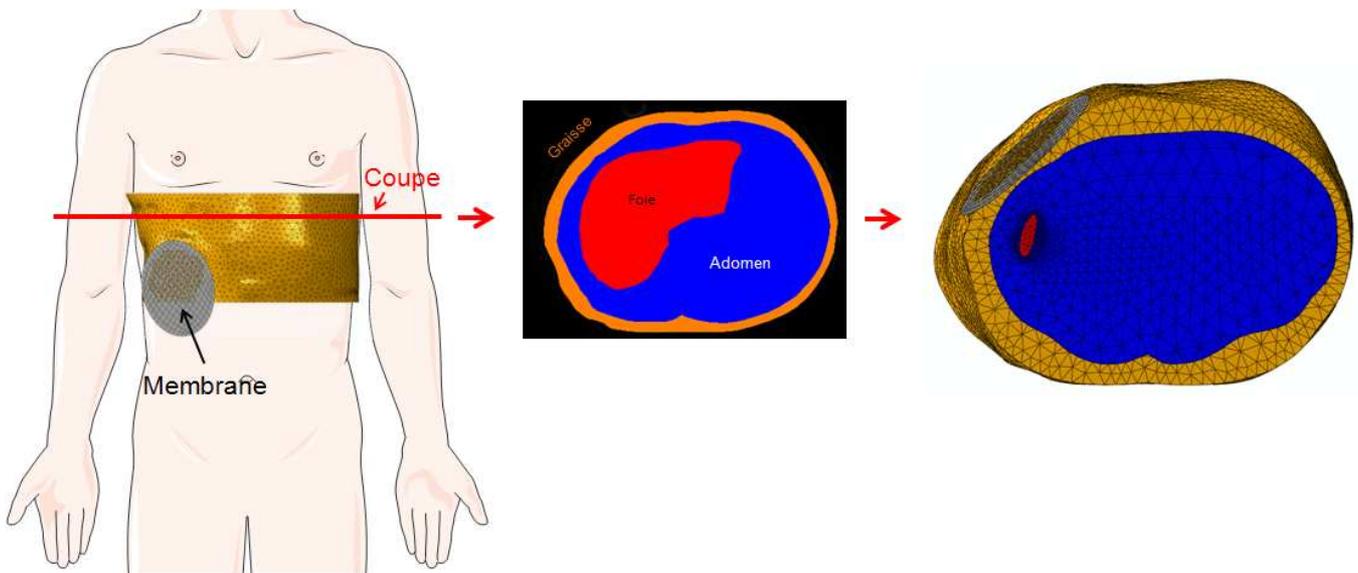


Figure 46 : Modèle éléments finis 3D composés du tissu hépatique, adipeux et abdominal ainsi que de la membrane du vibreur

Les conditions aux limites, qui sont au plus proche de la réalité de l'examen clinique ERM, sont composées de l'appui sur la table IRM, de l'excitation de la membrane et de la fréquence.

Ainsi, un encastrement de la partie inférieure correspond à l'appui du corps sur la table, ainsi le poids du patient va venir fixer les nœuds du dos sur la table.

Concernant l'excitation induite par le vibreur, le contour de la membrane a été encastré, puisque le vibreur est sanglé avec une ceinture autour de la taille. En ce qui concerne le déplacement de la membrane, les mêmes caractéristiques que celles pour le fantôme circulaire ont été appliquées.

Cette étude est au stade préliminaire et les propriétés matérielles appliquées seront un module de cisaillement de 2 kPa pour le foie sain (Leclerc et al., 2012), 2 kPa pour la graisse (Debernard et al., 2011), et 4 kPa pour les tissus internes (Bensamoun et al., 2011). Une résolution en dynamique implicite (temps total : 0.06 s, incrément de 0.001 s) a été testée pour une première visualisation des battements de la membrane induisant une vibration au sein de l'abdomen et du tissu hépatique.

Chapitre 3 : Résultats

A. Objets-tests

I. Identification expérimentale des propriétés mécaniques des fantômes

1. Tests mécaniques sur le fantôme cylindrique

Les propriétés mécaniques de ce fantôme ont été déterminées à partir de la courbe non linéaire contrainte-déformation obtenue avec les tests de compression. En faisant l'hypothèse d'un comportement viscoélastique, de type Mooney-Rivlin, les coefficients suivants ont été identifiés :

$$C_{10} = 1.09 \cdot 10^{-2} \text{ MPa et } C_{01} = 8.96 \cdot 10^{-3} \text{ MPa}$$

Le module de cisaillement correspondant est alors de 3.95 kPa.

2. Technique d'Elastographie par Résonance Magnétique (ERM)

2.1. Comportement mécanique du vibreur en fonction de la fréquence

La figure suivante présente les fréquences propres de vibration de la membrane du vibreur qui ont été caractérisées de 0 à 300 Hz. La fréquence de résonance du haut-parleur a été observée à environ 30 Hz.

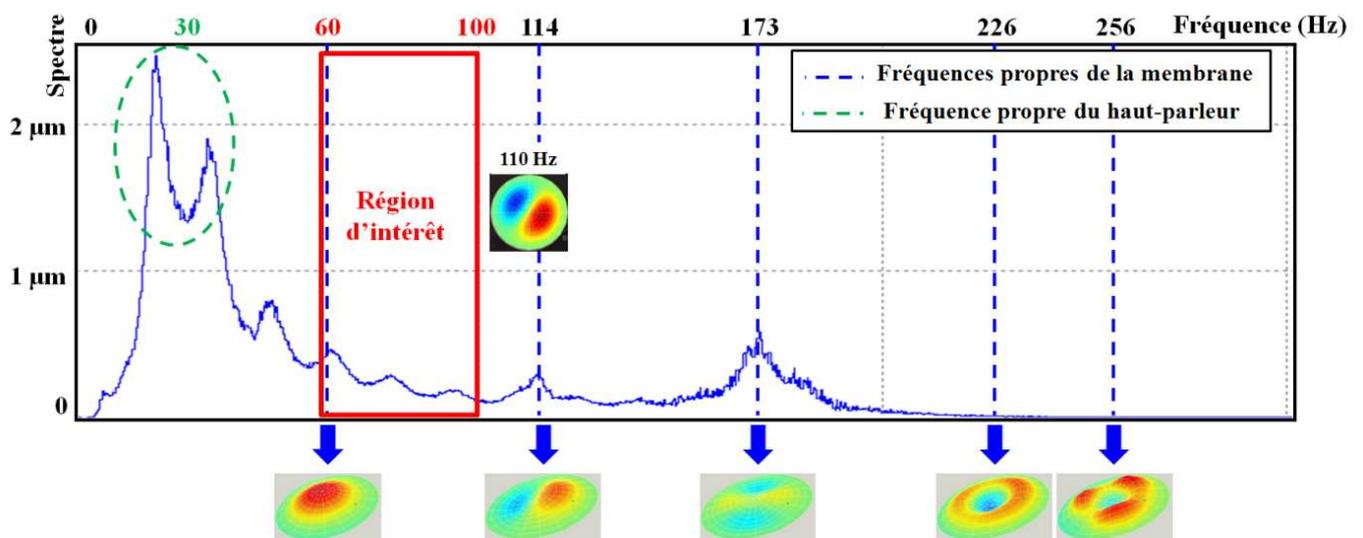


Figure 47 : Illustration de l'amplitude du déplacement de la membrane obtenue par vibromètre laser de 0 Hz à 300 Hz

Les résultats ont montré qu'entre 60 et 100 Hz, la membrane est déformée suivant le premier mode de déformation qui est représenté par un ventre unique (Figure 48). Après 100 Hz, le second mode propre donne une déformation non uniforme de la membrane composée de deux ventres distincts, et lorsque l'on augmente la fréquence, les différents modes de vibration qui suivent deviennent de plus en plus complexes. Ainsi la gamme de fréquences optimales à utiliser avec ce type de vibreur est comprise entre 60 et 100 Hz afin d'avoir toujours une déformation uniforme de la membrane lors de l'excitation induite par ce vibreur.

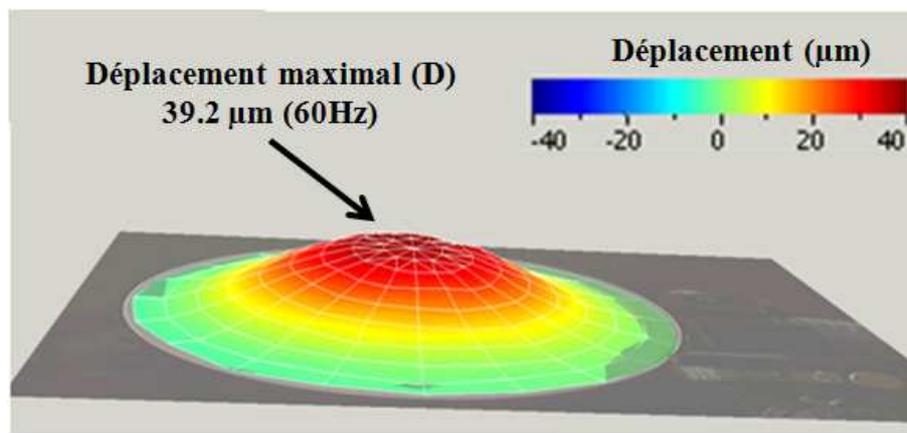


Figure 48 : Visualisation de l'amplitude de déformation de la membrane à 60 Hz

Au sein de la région d'intérêt (60 à 100 Hz), les résultats ont montré une plus grande amplitude de déplacement (D) de la membrane à 60 Hz et à 80 Hz ($D_{60\text{Hz}} = 39.2 \mu\text{m}$, $D_{80\text{Hz}} = 40.2 \mu\text{m}$), comparé aux autres fréquences 70 Hz ($D_{70\text{Hz}} = 31.5 \mu\text{m}$), 90 Hz ($D_{90\text{Hz}} = 31.0 \mu\text{m}$) et 100 Hz ($D_{100\text{Hz}} = 25.9 \mu\text{m}$).

2.2. Propriétés élastiques du fantôme circulaire

La figure suivante présente les images phases obtenues en fonction du temps (1, 5 et 11 mois) et en fonction de la fréquence (60, 70 et 80 Hz) où l'on peut visualiser la propagation des ondes de cisaillement au sein du fantôme. A la fréquence de 60 Hz, une propagation plus uniforme des ondes a été observée, comparé aux résultats obtenus à 80 Hz où des coupures apparaissent pendant le déplacement de l'onde. Ces résultats démontrent que 60 Hz est la fréquence optimale à utiliser pour caractériser les propriétés élastiques du fantôme circulaire.

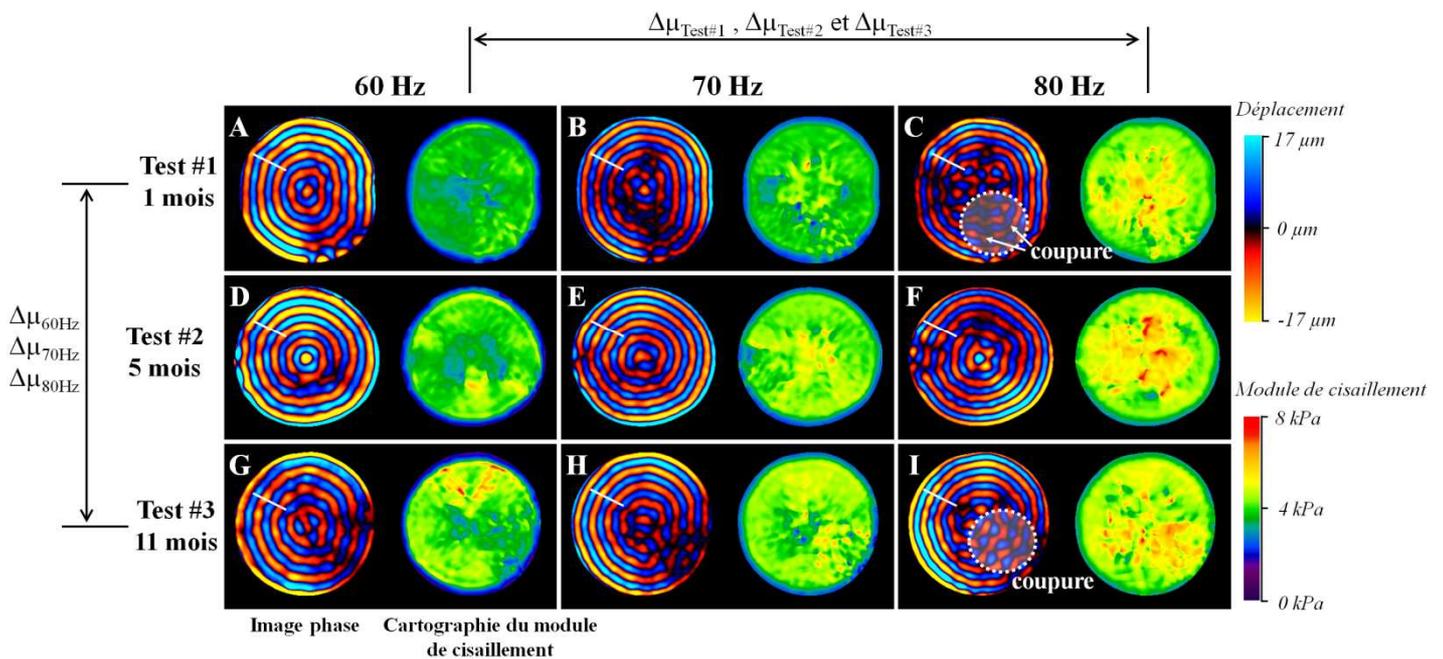


Figure 49 : Représentation des images phases et des cartographies du module de cisaillement correspondantes obtenues par des tests ERM à 1 mois (test #1), 5 mois (test #2) et 11 mois (test #3) à 3 fréquences différentes : 60, 70 et 80 Hz

De plus on peut noter que le module de cisaillement représentant l'ensemble du fantôme reste compris entre 3.3 et 4.3 kPa quelque soit la fréquence et le moment où a été réalisé le test. Le test #1 montre un comportement quasi-élastique, qui se traduit par une répartition homogène du module de cisaillement sur les cartographies en fonction de la fréquence. On remarque une légère augmentation du module ($\Delta\mu_{\text{test}\#1} = 0.10$ kPa). Cependant, les tests #2 et #3 ont révélé une augmentation plus importante du module de cisaillement mesurée de 60 Hz à 80 Hz ($\Delta\mu_{\text{test}\#2} = 0.18$ kPa, $\Delta\mu_{\text{test}\#3} = 0.19$ kPa), indiquant une augmentation du comportement viscoélastique avec le temps.

De plus, pour chaque fréquence, les cartographies du module de cisaillement ont montré un léger durcissement du fantôme entre 1 et 11 mois, se traduisant par une augmentation des propriétés élastiques de $\Delta\mu_{60\text{Hz}} = 0.82 \text{ kPa}$, $\Delta\mu_{70\text{Hz}} = 0.80 \text{ kPa}$, $\Delta\mu_{80\text{Hz}} = 0.91 \text{ kPa}$.

Les tests de reproductibilité ont montré une variation sur la mesure du module de cisaillement d'environ 1.7%.

2.3. Propriétés viscoélastiques du fantôme circulaire

Le tableau suivant résume les valeurs des paramètres rhéologiques (module de cisaillement: μ et viscosité: η) calculées à 1, 5 et 11 mois en utilisant les quatre modèles rhéologiques. La comparaison des propriétés élastiques (μ) obtenues expérimentalement, avec l'ERM multifréquences, et rhéologiquement donne des valeurs similaires du module de cisaillement en fonction du temps. Notons qu'à 11 mois, la seconde composante élastique (μ_2) du modèle de Zener donne une valeur qui n'est pas dans l'intervalle de mesure.

Les mesures de viscosité (η) pour le test #1 ont révélé des valeurs plus faibles (de 1.18 à 6.17 Pa.s) pour les modèles solides (Voigt, Zener et springpot) par rapport au modèle fluide (Maxwell) qui a montré une plus grande viscosité (18.09 Pa.s). Maxwell étant un modèle fluide, ce résultat semble logique.

Tous les modèles ont montré une légère augmentation des paramètres viscoélastiques (μ , η) avec le temps. On peut noter que le modèle de springpot a révélé des paramètres viscoélastiques plus élevés par rapport aux autres modèles. De plus à 60 Hz, les composantes élastiques du modèle de springpot sont les plus proches de celles obtenues expérimentalement.

	Analyse expérimentale	Analyse rhéologique			
	Cas élastique	Voigt	Maxwell	Zener	springpot
Test #1 1 mois	$\mu_{60\text{Hz}} = \mathbf{3.34 \text{ kPa}}$ $\mu_{70\text{Hz}} = 3.41 \text{ kPa}$ $\mu_{80\text{Hz}} = 3.44 \text{ kPa}$	$\mu = 3.24 \text{ kPa}$ $\eta = 1.84 \text{ Pa.s}$	$\mu = 4.48 \text{ kPa}$ $\eta = 18.09 \text{ Pa.s}$	$\mu_1 = 3.23 \text{ kPa}$ $\mu_2 = 2.44 \text{ kPa}$ $\eta = \mathbf{1.18 \text{ Pa.s}}$	$\mu = \mathbf{3.45 \text{ kPa}}$ $\alpha = 0.088$ $\eta = \mathbf{6.17 \text{ Pa.s}}$
Test #2 5 mois	$\mu_{60\text{Hz}} = \mathbf{4.09 \text{ kPa}}$ $\mu_{70\text{Hz}} = 4.14 \text{ kPa}$ $\mu_{80\text{Hz}} = 4.27 \text{ kPa}$	$\mu = 3.85 \text{ kPa}$ $\eta = 2.84 \text{ Pa.s}$	$\mu = 4.48 \text{ kPa}$ $\eta = 17.79 \text{ Pa.s}$	$\mu_1 = 3.82 \text{ kPa}$ $\mu_2 = 3.38 \text{ kPa}$ $\eta = 1.97 \text{ Pa.s}$	$\mu = \mathbf{3.97 \text{ kPa}}$ $\alpha = 0.138$ $\eta = 11.57 \text{ Pa.s}$
Test #3 11 mois	$\mu_{60\text{Hz}} = \mathbf{4.16 \text{ kPa}}$ $\mu_{70\text{Hz}} = 4.21 \text{ kPa}$ $\mu_{80\text{Hz}} = 4.35 \text{ kPa}$	$\mu = 3.89 \text{ kPa}$ $\eta = 4.62 \text{ Pa.s}$	$\mu = 4.62 \text{ kPa}$ $\eta = 17.02 \text{ Pa.s}$	$\mu_1 = 3.88 \text{ kPa}$ $\mu_2 = \mathbf{9.98 \text{ kPa}}$ $\eta = 2.56 \text{ Pa.s}$	$\mu = \mathbf{4.17 \text{ kPa}}$ $\alpha = 0.156$ $\eta = \mathbf{9.60 \text{ Pa.s}}$

Tableau 11 : Modules de cisaillement (μ) obtenus avec les tests ERM multifréquences ainsi que les résultats pour les modèles rhéologiques permettant une caractérisation de la viscosité (η) du fantôme

II. Identification numérique des propriétés mécaniques du fantôme circulaire : simulation de la propagation de l'onde de cisaillement par éléments finis

Dans cette partie consacrée à la simulation par éléments finis du déplacement de l'onde, les résultats ERM présentés correspondent au test réalisé sur le fantôme à 5 mois (test #2) à la fréquence de 60 Hz.

1. Influence du maillage, du coefficient de Poisson et de la masse volumique sur le modèle éléments finis du fantôme circulaire

La taille optimale des éléments constituant le maillage du fantôme est de 5 mm. Effectivement, le temps de calcul augmente pour des éléments de 2 mm (28000 s) par rapport aux éléments de 5 mm (918 s). Afin de réduire davantage le temps de calcul en utilisant des éléments de 5 mm, le processus d'identification a été réalisé sur un modèle éléments finis 2D qui a permis de diminuer considérablement le temps de calcul final à seulement 9 s. Ce résultat justifie l'utilisation du modèle 2D, avec une condition d'axisymétrie, qui simule la propagation des ondes de manière semblable au modèle 3D.

Les déplacements simulés de l'onde qui ont été obtenus pour les trois coefficients de Poisson testés et les trois masses volumiques ont révélés que les coefficients optimaux sont de 0.499 pour le coefficient de Poisson et 1000 kg/m³ pour la masse volumique.

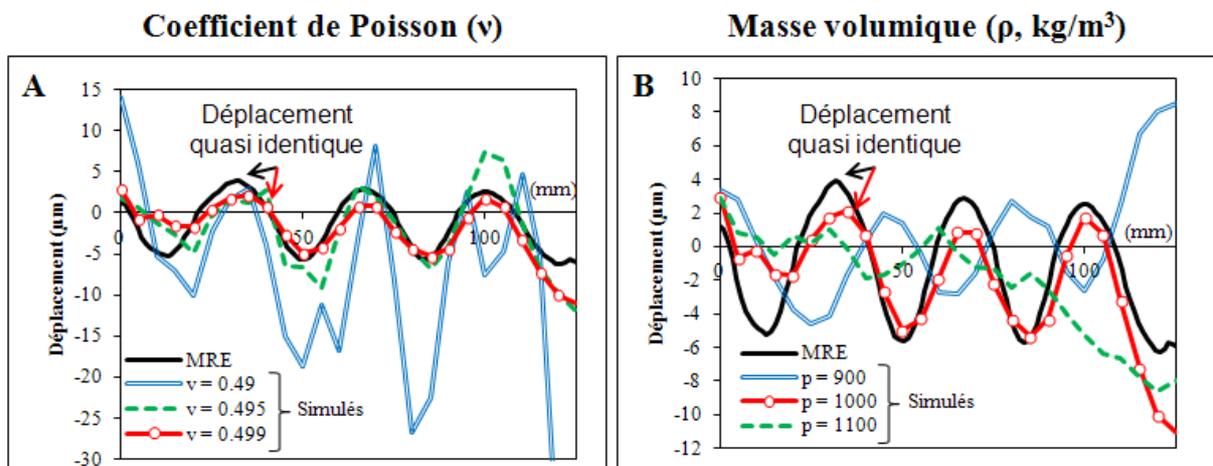


Figure 50 : Comparaison des déplacements expérimentaux (ERM) et numériques (EF). Différents coefficients de Poisson (A) et masses volumiques (B) ont été testés afin de trouver la simulation optimale

2. Optimisation du déplacement des ondes de cisaillement numérique

Pour visualiser la propagation simulée de l'onde de cisaillement dans le fantôme circulaire, l'incrément de temps pour l'analyse par éléments finis doit être inférieur à la période (16.6 ms) de l'excitation mécanique (60 Hz). Ainsi, l'incrément optimal a été fixé à 1 ms. De plus, la visualisation de la propagation des ondes de cisaillement simulée a été effectuée à des temps différents (de 150 ms à 167 ms), afin de déterminer le temps optimal permettant d'avoir une représentation entière de la propagation des ondes de cisaillement. Les résultats ont révélé un temps optimal de 163 ms correspondant à 9.75 périodes.

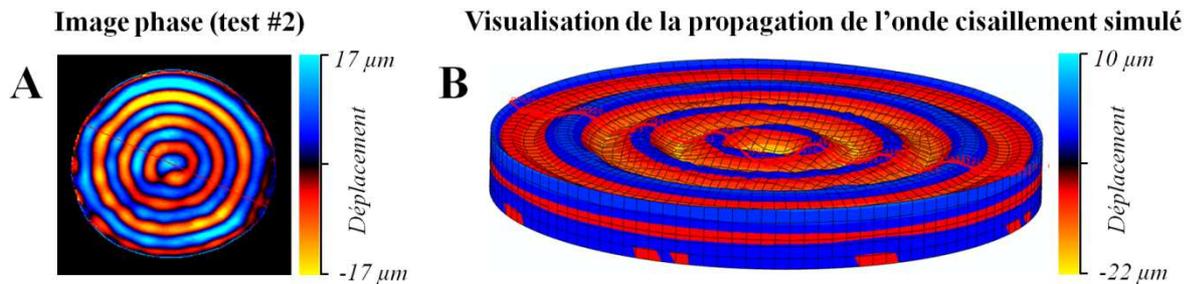


Figure 51 : Visualisation de la propagation de l'onde de cisaillement obtenue expérimentalement par ERM (A) et numériquement par EF (B)

3. Comparaison des déplacements de l'onde de cisaillement obtenus expérimentalement (ERM) et numériquement (FE)

Les résultats du processus d'identification ont révélé un minimum de la fonction coût ($J = 6.49.10^{-4} \text{ mm}^2$) correspondant à un module de Young de 12.1 kPa, ou un module de cisaillement de 4.03 kPa. Le temps de calcul, pour obtenir toutes les valeurs de la fonction coût, est d'environ 9000 s. La comparaison entre le module de cisaillement expérimentale (ERM) et numérique (EF) a montré une erreur relative de 3.1%.

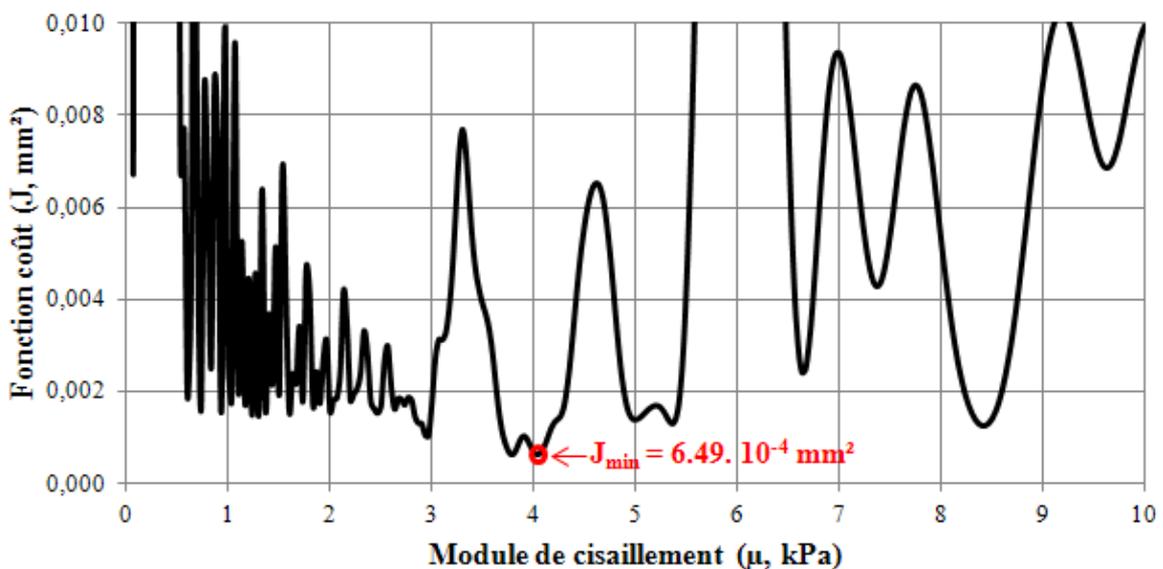


Figure 52 : Représentation de la fonction coût (J, mm^2) en fonction du module de cisaillement (μ, kPa) permettant de visualiser le minimum global et de déterminer les propriétés mécaniques optimales

B. Tissu hépatique

I. Identification expérimentale des propriétés mécaniques du tissu hépatique

Les résultats présentés dans cette partie ont été analysés à 60 Hz car il s'agit de la fréquence optimale pour la réalisation des tests ERM.

1. Propriétés élastiques du tissu hépatique

Afin de faciliter l'interprétation des données qui seront détaillées étape par étape, la figure ci-dessous résume les propriétés élastiques du foie obtenues pour les deux méthodes :

Résumé des propriétés élastiques

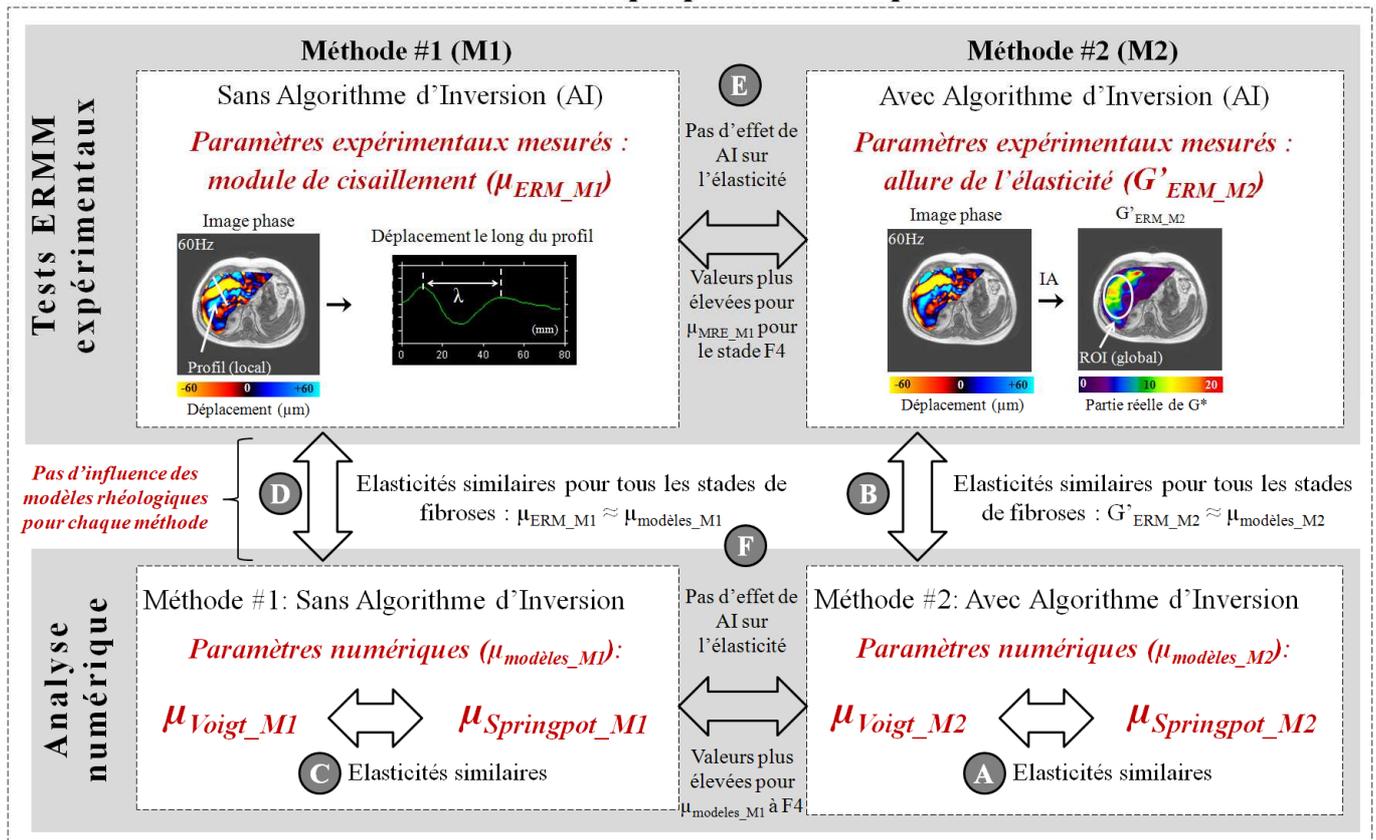


Figure 53 : Résumé de l'effet du post-traitement ERM en multifréquences sur les propriétés élastiques du tissu hépatique

1.1. Comparaison de l'élasticité du foie obtenu par les deux techniques d'élastographie

Les modules de cisaillement locaux obtenus expérimentalement avec le Fibroscan ($\mu_{\text{Fibroscan}}$) à 50 Hz et avec l'ERM (μ_{ERM_M1}) à 60 Hz avec la méthode 1 (sans algorithme d'inversion), en fonction du niveau de la fibrose sont dans la même gamme de valeurs. Dans le cas du stade F4, une plus forte augmentation du module de cisaillement peut être observée avec les deux techniques d'imagerie. En effet, ce groupe de patients est composé de fibroses plus ou moins sévères (cirrhose) ce qui entraîne un plus grand écart type au sein du groupe F4. De plus cet écart-type est plus élevé avec la technique Fibroscan.

1.2. Influence du modèle rhéologique

L'utilisation de modèles rhéologiques, lors de la seconde méthode (M2), a permis une mesure de l'élasticité ($\mu_{\text{modèles}_M2}$: μ_{Voigt_M2} et $\mu_{\text{springpot}_M2}$) en plus de la tendance de ce paramètre obtenue directement par le post-traitement de la technique ERM et représentée par la cartographie G'_{ERM_M2} (Figure 53).

La méthode 1 donne une mesure locale des propriétés élastiques (μ_{ERM_M1}) et l'utilisation de modèles rhéologiques permet de calculer les élasticités en fonction du modèle ($\mu_{\text{modèles}_M1}$: μ_{Voigt_M1} et $\mu_{\text{springpot}_M1}$). Après utilisation des mêmes modèles rhéologiques, les valeurs pour les élasticités sont similaires ($\mu_{\text{Voigt}_M1} = \mu_{\text{springpot}_M1}$) (Figure 53C). La comparaison entre le module de cisaillement expérimentale (μ_{ERM_M1} à 60Hz) et ceux obtenus numériquement sont dans la même gamme de valeurs ($\mu_{\text{ERM}_M1} = \mu_{\text{modèles}_M1}$) (Figure 53D). Il peut donc en être conclu que l'utilisation des modèles rhéologiques n'influence pas non plus la mesure de l'élasticité locale.

Les résultats dans le cas de la méthode 2 montre que l'élasticité reste dans la même gamme de valeurs quel que soit le modèle rhéologique utilisé ($\mu_{\text{voigt}_M2} = \mu_{\text{springpot}_M2}$) (Figure 53A). La comparaison des élasticités obtenues expérimentalement à 60 Hz (G'_{ERM_M2}) et numériquement (μ_{models_M2}) a révélé des valeurs similaires ($G'_{\text{ERM}_M2} = \mu_{\text{modèles}_M2}$) montrant ainsi que la tendance de l'élasticité obtenue par la cartographie (G'_{ERM_M2}) représente bien le comportement élastique du foie (Figure 53B). On peut donc conclure que les modèles rhéologiques utilisés ici n'ont pas d'influence sur la mesure des propriétés élastiques dans le cas de la seconde méthode.

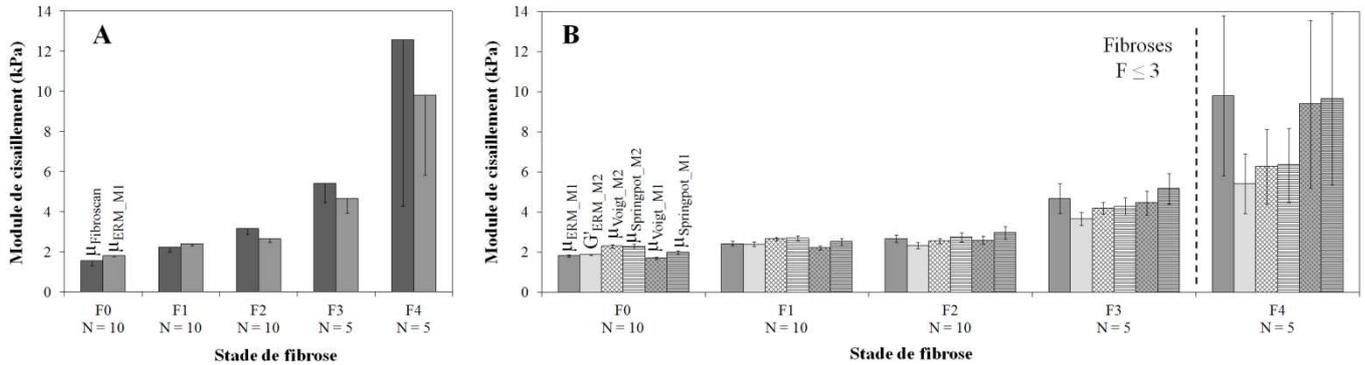


Figure 54 : A. Elasticités obtenues expérimentalement avec les deux techniques d'élastographie : le Fibroscan (50 Hz) et la technique ERM (60 Hz) en fonction du stade de fibroses. B. Résumé des élasticités obtenues expérimentalement et numériquement en fonction du stade de fibrose et pour chaque modèle rhéologique utilisé lors de l'étude

Cette analyse a démontré que l'utilisation de modèles rhéologiques n'a eu aucun effet sur les résultats des propriétés élastiques quelles que soient les méthodes d'analyse utilisées, c'est-à-dire, avec ou sans l'utilisation d'un algorithme d'inversion.

1.3. Influence de la méthode (M1 : avec algorithme d'inversion et M2 : sans algorithme d'inversion)

La comparaison de l'élasticité (à 60 Hz) entre les méthodes expérimentales ($\mu_{\text{ERM_M1}}$ vs $G'_{\text{ERM_M2}}$) (Figure 53E) et les méthodes numériques ($\mu_{\text{modèles_M1}}$ vs $\mu_{\text{modèles_M2}}$) (Figure 53F) montre des données similaires jusqu'au stade $F \leq 3$. On en déduit que les valeurs d'élasticités locales ($\mu_{\text{ERM_M1}}$) sont donc similaires à la tendance de l'élasticité obtenue par la cartographie ($G'_{\text{ERM_M2}}$) pour les stades $F \leq 3$.

Pour les fibroses sévères (F4), la méthode 1 a montré des valeurs d'élasticité plus élevées obtenues expérimentalement ($\mu_{\text{ERM_M1}}$) et numériquement ($\mu_{\text{modèles_M1}}$) comparé aux propriétés élastiques mesurées dans le cas de la seconde méthode ($G'_{\text{ERM_M2}}$ et $\mu_{\text{modèles_M2}}$).

Ainsi on peut conclure que la méthode 1, qui n'utilise pas d'algorithme d'inversion (AI), donne des valeurs d'élasticités plus élevées dans le cas des fibroses sévères (F4).

2. Propriétés viscoélastiques du tissu hépatique

Afin de faciliter l'interprétation des données qui seront détaillées étape par étape, la figure ci-dessous résume les propriétés visqueuses du foie obtenues pour les deux méthodes :

Résumé des propriétés visqueuses

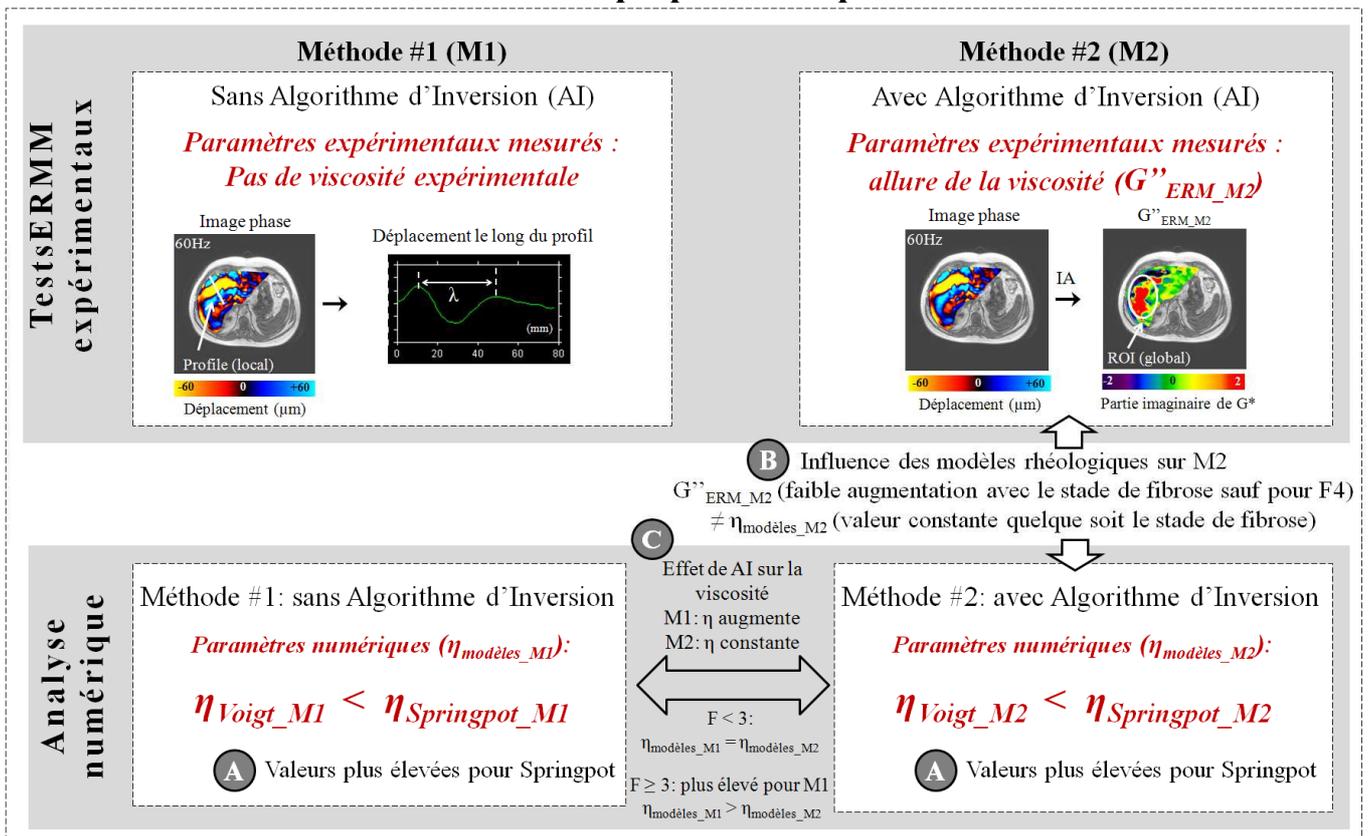


Figure 55 : Résumé de l'effet du post-traitement ERM en multifréquences sur la composante visqueuse du tissu hépatique

2.1. Analyse de la tendance expérimentale de la viscosité (G'')

La viscosité expérimentale ne peut pas être calculée à une fréquence unique (60 Hz) sans l'utilisation d'un algorithme d'inversion tel que pour la méthode 1. Toutefois, la tendance expérimentale de la viscosité (G''_{ERM_M2}) du foie peut être obtenue avec la deuxième méthode (M2) en utilisant un algorithme d'inversion. Les résultats ont montré une légère augmentation de la partie imaginaire du module de cisaillement complexe (G''_{ERM_M2}) jusqu'au stade de fibrose F3 et une augmentation plus importante pour les fibroses sévères (F4).

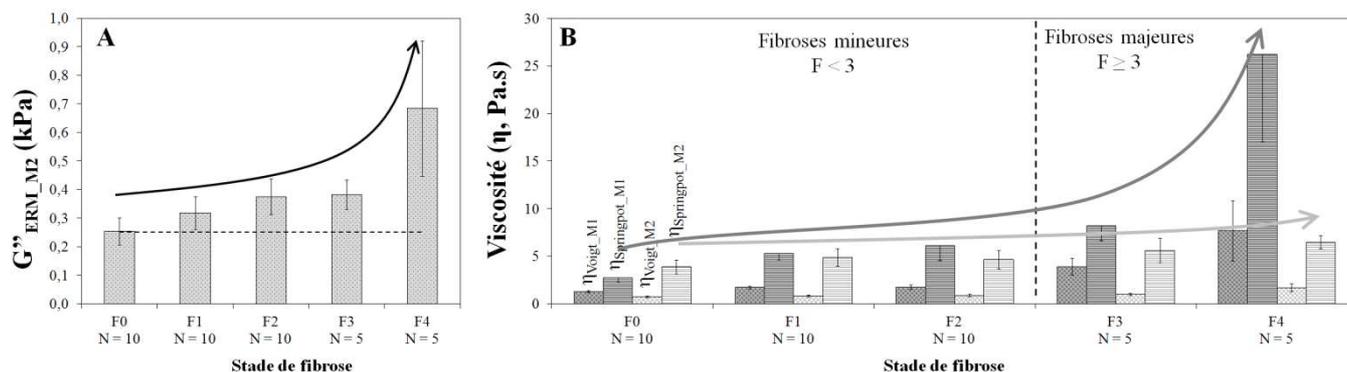


Figure 56 : A. Représentation de la tendance générale de la viscosité obtenue par la seconde méthode en fonction du niveau de fibrose. B. Comparaison des viscosités obtenues à partir des modèles rhéologiques selon les deux méthodes M1 et M2.

2.2. Influence du modèle rhéologique

La méthode 1, qui n'utilise pas d'algorithme d'inversion, ne permet donc pas d'obtenir des données expérimentales pour la viscosité. Ainsi, l'utilisation des modèles rhéologiques a permis la mesure d'une viscosité numérique ($\eta_{\text{modèles_M1}} : \eta_{\text{Voigt_M1}}$ et $\eta_{\text{springpot_M1}}$) qui augmente légèrement jusqu'au stade de fibrose F3 puis plus fortement pour les fibroses sévères (F4) (Figure 56B).

Pour chaque méthode (M1 et M2), les données mesurées avec le modèle de springpot donnent des viscosités significativement ($P < 0.05$) plus élevées comparés à celles calculées avec le modèle de Voigt ($\eta_{\text{springpot_M1, M2}} > \eta_{\text{Voigt_M1, M2}}$) (Figure 55A).

La comparaison entre les données expérimentales (G''_{ERM_M2}) et numériques ($\eta_{\text{modèles_M2}}$) obtenue avec la méthode 2 a montré différents comportements visqueux (Figure 55B). En effet, la tendance expérimentale de la viscosité (G''_{ERM_M2}) présente une augmentation en fonction du niveau de fibrose tandis que la viscosité numérique ($\eta_{\text{modèles_M2}}$) reste constante quelque soit le stade de fibrose. Il peut être conclu que les modèles rhéologiques ont un effet sur le résultat du comportement visqueux lors de l'utilisation de la méthode 2 qui utilise un algorithme d'inversion.

2.3. Influence de la méthode

Dans le cas de la méthode 1, les résultats montrent une légère augmentation de la viscosité ($\eta_{\text{modèles_M1}}$) jusqu'au stade $F < 3$, suivi d'une plus forte augmentation pour les stades majeures de fibroses (F3, F4). Les résultats obtenus avec la méthode 2 montrent des valeurs de la viscosité ($\eta_{\text{modèles_M2}}$) qui ne varient pas en fonction du stade de fibroses (Figure 55C).

La comparaison des deux méthodes (Figure 55C) montre des valeurs de la viscosité ($\eta_{\text{modèles_M1}} = \eta_{\text{modèles_M2}}$) dans la même gamme pour les fibroses mineures ($F < 3$) alors que les fibroses majeures donnent des valeurs plus élevées de la viscosité dans le cas de la méthode 1 ($F \geq 3: \eta_{\text{modèles_M1}} > \eta_{\text{modèles_M2}}$).

Il peut être conclu qu'il y a un effet de la méthode utilisée sur la viscosité. En effet, la méthode 1, qui n'a pas utilisé d'algorithme d'inversion, a montré une augmentation de la viscosité en fonction du niveau de la fibrose alors que la méthode 2 (composée d'un algorithme d'inversion) a fourni une viscosité constante indépendamment de la gravité de la fibrose du foie.

II. Identification numérique des propriétés mécaniques du tissu hépatique : simulation de la propagation de l'onde de cisaillement par éléments finis

Dans cette partie, les résultats préliminaires seront présentés au vue des avancées de cette étude lors de la rédaction du manuscrit de thèse.

La simulation par éléments finis permet de visualiser la propagation des ondes de cisaillement au sein du tissu hépatique, qui sont émises par le vibreur qui se trouve directement en contact avec la cage thoracique. Le résultat de la simulation a permis de visualiser la propagation et on constate sur l'image simulée (Figure 57B) que l'on peut visualiser le déplacement de cette onde. De façon similaire à un examen hépatique ERM, on peut mesurer la longueur d'onde correspondante à cette propagation. Le calcul a nécessité 3380 s.

Dans le cas présent, avec un modèle non optimisé, la longueur d'onde est de 43 mm, ce qui correspondrait alors à un module de cisaillement de 6.6 kPa, alors que le module de cisaillement imposé au départ était de 2 kPa.

Résultats expérimentaux par ERM



Résultats numériques par EF

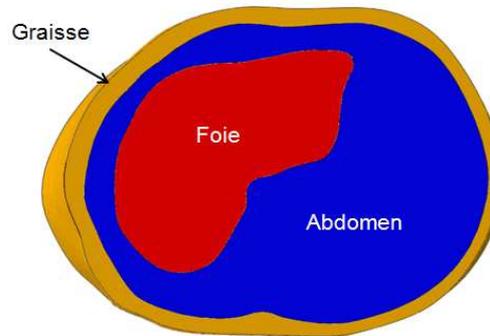
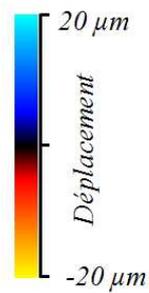
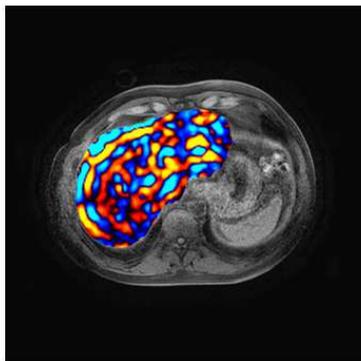
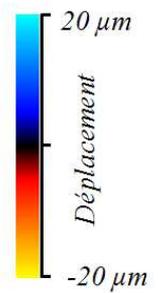
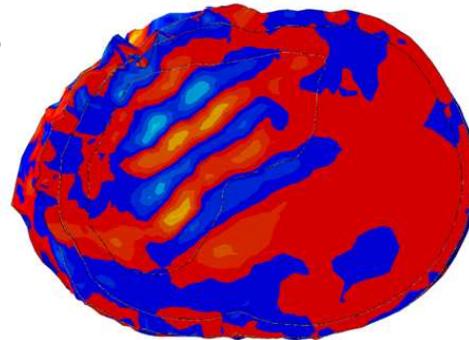
**A****B**

Figure 57 : Résultats préliminaires obtenus par éléments finis afin d'étudier le comportement des ondes au sein du tissu hépatique lors d'un test ERM

Le modèle nécessite donc des modifications afin d'adapter le maillage, les contraintes d'assemblage des différentes parties du modèles ainsi que les conditions aux limites.

Chapitre 4 : Discussion

A. Objets-tests

Le but de ce travail de thèse a été de démontrer que le fantôme circulaire développé pourrait être utilisé pour les futurs essais ERM afin d'imiter les propriétés mécaniques des tissus biologiques de l'homme. Dans la littérature, les différents types de fantômes (Wirosil, agar-agar, gel de bovin) ont également été développés pour valider la technique ERM avant d'effectuer les tests *in vivo*. En effet, les propriétés élastiques de gel d'agarose ont été caractérisées avec l'ERM, dans une gamme de 4 kPa à 130 kPa pour différentes concentrations et fréquences d'excitation (100 à 400 Hz) (Hamhaber et al., 2003; Chen et al., 2005a; Ringleb et al., 2005). Une autre sorte de fantôme, composé de « copolymère-in-oil » et « B-gel », a été analysé par des tests ERM dans une plage de 1 kPa à 8 kPa en utilisant la même fréquence mécanique que notre étude (60 Hz) (Oudry et al., 2009a). Toutefois il n'y a pas d'étude concernant la fabrication d'un fantôme imitant les propriétés viscoélastiques des tissus biologiques mous de l'homme.

De plus dans la littérature, les propriétés viscoélastiques du foie ont été quantifiées avec des tests ERM multifréquences en utilisant les modèles de Voigt et Zener (Klatt et al., 2007). L'utilisation de ces modèles rhéologiques sur le présent fantôme circulaire fait preuve d'une viscosité quasi-constante (augmentation maximal d'environ 1 Pa.s à 5 mois et 2 Pa.s à 11 mois) en fonction du temps. **A notre connaissance, le présent fantôme est le premier à refléter à la fois les propriétés d'élasticité et de viscosité des tissus biologiques mous sains lors d'un essai avec la technique ERM.** En outre, cette nouvelle génération de fantôme a l'avantage de garder les mêmes propriétés viscoélastiques au fil du temps contrairement aux fantômes organiques (agarose ou bovine gel), qui sont instables et qui doivent être conservés dans des conditions spécifiques (température fixe par exemple) (Oudry et al., 2009b).

Afin de mieux caractériser le comportement viscoélastique du fantôme circulaire, un modèle fractionnaire solide (appelé : springpot) a été utilisé, composé d'un troisième paramètre (coefficient α) permettant l'acquisition d'informations sur la composante visqueuse du modèle. En effet, lorsque α tend vers 1, le modèle est purement visqueux et est représenté par un amortisseur, et lorsque α tend vers 0, le modèle devient purement solide et est représenté par un ressort. Dans cette étude, le modèle springpot a montré une augmentation de la viscosité au cours du temps et des valeurs plus élevées que les autres modèles rhéologiques. De plus les valeurs d'élasticités étaient similaires à celles obtenues expérimentalement par ERM. Par conséquent, il a été conclu que ce modèle rhéologique était celui le plus adapté

pour quantifier les propriétés viscoélastiques du fantôme. De plus, la viscosité du fantôme obtenue dans la présente étude à un mois (6.17 Pa.s) était similaire avec la valeur de viscosité fixée pour le tissu hépatique (7.30 Pa.s) par Asbach (Asbach et al., 2010). En plus du paramètre de viscosité, les propriétés élastiques du fantôme calculées avec le modèle de springpot étaient similaires à celles mesurées par ERM à 60 Hz (1 mois : $\mu_{60\text{Hz}} = 3.34$ kPa, $\mu_{\text{springpot}} = 3.45$ kPa) (Tableau 11). **Le modèle springpot semble être le plus adapté à la représentation des propriétés viscoélastiques (μ , η) des tissus biologiques mous, et la présente étude a confirmé la faisabilité de ce fantôme à refléter les propriétés élastiques (μ) et visqueuses (η) des tissus mous.**

Ce nouveau fantôme, imitant les propriétés mécaniques des tissus mous, pourrait être d'une grande utilité pour définir les paramètres optimaux des tests ERM avant les investigations in vivo. Il serait intéressant de poursuivre la caractérisation du comportement mécanique du fantôme afin de précisément imiter les propriétés mécaniques des tissus sains et pathologiques soumis à un test ERM.

Au cours des quinze dernières années, les vibrateurs ont été optimisés avec de nouveaux designs tels que l'assemblage de conducteurs mécaniques pour le tissu cardiaque (Mariappan et al., 2009b), un tube pneumatique pour le tissu musculaire (Bensamoun et al., 2006) ou un vibrateur pneumatique rond pour le foie (Yin et al., 2007). En plus de la conception, les vibrateurs étaient également développés pour améliorer la qualité de la propagation des ondes de cisaillement en envoyant des vibrations longitudinales conduisant à une amélioration de la mesure des propriétés élastiques (Yin et al., 2008). **Toutefois, aucune des études précédentes n'avait analysé le comportement mécanique du vibrateur utilisé cliniquement pour le foie depuis 2011.** La présente étude a montré l'importance de cette caractérisation afin d'optimiser la gamme de fréquence à appliquer en fonction du vibrateur qui sera utilisé. On a montré que l'intervalle de fréquence à utiliser avec le vibrateur dédié au foie est compris entre 60 Hz et 100 Hz car la membrane ne présente qu'un mode de vibration et donc une déformation uniforme de la membrane. Cependant, les tests ERM ont démontré une meilleure propagation des ondes de cisaillement à 60 Hz car le déplacement de la membrane était maximal à cette fréquence. **Ce résultat a permis d'expliquer l'utilisation de cette fréquence, par de nombreuses études dans la littérature et en milieu clinique, pour déterminer l'élasticité in vivo des tissus biologiques en utilisant ce même vibrateur pneumatique.** La présente étude a démontré la nécessité de caractériser les propriétés du vibrateur afin de mettre en place des protocoles ERM spécifiques.

La continuité de ce travail expérimental a été de simuler la propagation des ondes de cisaillement lors d'un test ERM, au sein du fantôme circulaire, en utilisant un modèle éléments finis. **L'originalité de cette étude a été de développer un modèle éléments finis composé, pour la première fois, des conditions aux limites réalistes d'un test ERM sur le foie.** En effet, le déplacement sinusoïdal induit par le vibreur clinique, dédié au foie, a été quantifié par une analyse vibrométrique. Dans la littérature, les études ERM sont actuellement modélisées en utilisant des conditions aux limites qui ne sont pas réalistes telles que : un déplacement harmonique de valeur fixe (10 μm) appliqué à la surface inférieure du modèle (Clayton et al., 2011), un déplacement inconnu exercé en un nœud localisé au milieu de la surface supérieure (Chen et al., 2005b; Chen et al., 2006), une force sinusoïdale tangente à la surface supérieure (Atay et al., 2008), un déplacement uniforme de 1.5 mm sur les nœuds (McGrath et al., 2011), ou encore un chargement sinusoïdal (2 kN) appliqué sur les nœuds (Thomas-Seale et al., 2011).

En plus des conditions aux limites, la simulation de la propagation de l'onde de cisaillement est également fortement influencée par les propriétés matérielles du fantôme tel que son élasticité, sa viscosité, sa densité et son coefficient de Poisson. **Ainsi, la présente étude a pris soin de tester différentes valeurs de densité et de coefficients de Poisson afin de développer un modèle éléments finis qui imite au mieux les caractéristiques du tissu hépatique qui est considéré comme presque incompressible et principalement constitué d'eau.** De plus, le foie, ainsi que d'autres tissus biologiques, a été caractérisé par un comportement viscoélastique. Dans ce travail de thèse, le modèle par éléments finis du fantôme a été composé uniquement avec des propriétés élastiques, en utilisant l'hypothèse d'élasticité linéaire dans le logiciel ABAQUS. **En effet, il a été décidé de simuler dans un premier temps les propriétés élastiques qui caractérise l'élasticité globale du tissu puis dans un second temps les propriétés visqueuses, représentant les changements microstructurels, seront simulées (travail en cours).** Notons que dans la littérature (Chen et al., 2005b; Chen et al., 2006, 2007; McGrath et al., 2011), la plupart des modèles éléments finis liés aux tests ERM ont été développés avec seulement des propriétés élastiques, et une seule étude a utilisé les propriétés viscoélastiques pour le cerveau avec le logiciel COMSOL (Atay et al., 2008). A l'avenir, il sera intéressant de développer un modèle éléments finis avec les propriétés viscoélastiques réalistes du foie et d'analyser l'effet de la composante visqueuse sur la propagation des ondes de cisaillement. Néanmoins, dans le cas d'un modèle éléments

finis plus complexe, l'utilisation d'un algorithme génétique sera peut-être nécessaire pour identifier plus rapidement les propriétés viscoélastiques optimales lors de la minimisation de la fonction de coût.

Le processus d'identification développé dans cette étude sur le fantôme circulaire a été validé par la similitude des déplacements des ondes de cisaillement obtenus expérimentalement (ERM) et numériquement (EF). Cette méthode d'identification pourra être appliquée au tissu hépatique.

Cette étude a permis d'obtenir des données expérimentales et numériques liées à la technique ERM qui pourront être utilisées à l'avenir comme un point de départ pour le développement de modèles éléments finis imitant le comportement de divers tissus mous biologiques.

B. Tissu hépatique

La technique ERM est utilisée dans la communauté de radiologie en tant qu'outil clinique depuis 2011 pour aider les cliniciens à diagnostiquer de manière non invasive la fibrose du foie. Ce travail de thèse a analysé l'effet du post-traitement ERM (algorithme d'inversion, modèle rhéologique) sur l'acquisition des images phases afin que les radiologues puissent établir un diagnostic en toute connaissance de cause.

Au cours de ces quinze dernières années, le post-traitement des images phases a considérablement évolué. En effet, au début de la mise en place de la technique ERM, la quantification de la fibrose était effectuée avec une mesure locale de l'élasticité dans le foie à une fréquence unique (60 Hz) (Rouvière et al., 2006). Cette élasticité était directement calculée à partir des images phases où un profil était placé dans le sens de la propagation des ondes tel que décrit en méthode 1. Toutefois, ce type d'analyse aurait été une perte de temps pour le radiologue qui aurait dû être formé pour analyser et sélectionner la direction de propagation de l'onde (par exemple le long des fibres pour le muscle) sur les images phases. Par conséquent, des algorithmes d'inversion ont été développés pour faciliter l'interprétation des données telles que la caractérisation de l'élasticité du foie (Manduca et al., 2001). Ainsi **une cartographie (G') représentant la tendance élastique du tissu hépatique est actuellement générée (cf. méthode 2), permettant au radiologue de mesurer spatialement les propriétés élastiques au sein de différentes régions d'intérêt.**

Cependant, est-ce que l'application d'un algorithme d'inversion va modifier la représentation des propriétés élastiques au sein de la cartographie G' ?

Pour répondre à cette question, la présente étude a démontré que **l'utilisation d'un algorithme d'inversion ne change pas le comportement élastique du foie qui augmente en fonction du niveau de la fibrose**. Toutefois, il convient de noter que **les valeurs sur la cartographie (G') étaient sous-estimées pour une fibrose sévère de stade F4**, phénomène peut-être dû à la région d'intérêt prescrite qui est le résultat d'une valeur moyenne. De plus, pour diagnostiquer avec précision une zone suspecte, dans un cas de fibrose sévère, les radiologues peuvent toujours utiliser l'analyse locale correspondant au post-traitement de la méthode 1. Ce résultat montre la complémentarité des post-traitements ERM dans le but de caractériser les propriétés élastiques du foie.

En plus des propriétés élastiques, le post-traitement ERM permet d'obtenir une quantification de la viscosité et donc les propriétés viscoélastiques (élasticité et la viscosité) du foie pourraient être utilisées pour le développement plus précis d'outils de simulation en chirurgie (Schwartz et al., 2005; Haghpanahi and Naeeni, 2010). Dans la littérature, la viscosité a également été mesurée par des études ERM multifréquences en utilisant des fréquences similaires (25 Hz, 37.5 Hz, 50 Hz, et 62.5 Hz) à la présente étude (60 Hz, 70 Hz et 80 Hz), mais en utilisant un autre type de vibreur (Klatt et al., 2007, 2008; Asbach et al., 2008, 2010). Ces précédents travaux utilisaient également des modèles rhéologiques (Zener, Voigt, springpot) afin de quantifier numériquement la viscosité du foie, en utilisant un post-traitement équivalent à la présente méthode 2.

Cependant, des résultats contradictoires ont été publiés sur le comportement de la viscosité en fonction du niveau de la fibrose. En effet, en utilisant le modèle springpot, l'étude de Klatt (Klatt et al., 2008) a fixé la viscosité à la même valeur (1 Pa.s) pour les foies sain et pathologique de la même manière que l'étude de Asbach (Asbach et al., 2010) qui a également fixé ce paramètre à une même valeur mais un peu plus élevée (7.3 Pa.s). Ces études affirment donc que le comportement de la viscosité reste inchangé en fonction du niveau de la fibrose. **Les résultats de ce travail sont en accord avec ces précédentes conclusions, puisque la viscosité calculée avec la méthode 2 et le modèle de springpot ($\eta_{\text{springpot_M2}}$) restait constante avec le degré de fibrose**. La viscosité moyenne pour l'ensemble des patients alcoolo-dépendants est de 5.2 ± 2.5 Pa.s et cette valeur est proche de l'étude de Asbach (7.3 Pa.s).

En 2007, Klatt et al. n'avait pas fixé cette valeur et a utilisé le modèle de Voigt pour caractériser la viscosité d'un foie sain (Klatt et al., 2007). Il avait alors trouvé une viscosité

inférieure (2.8 ± 0.3 Pa.s) pour un foie sain par rapport à l'étude d'Asbach (7.3 Pa.s) qui avait utilisé le modèle de springpot. La présente étude est en accord avec celle de Klatt et al. (2007) où les valeurs de viscosités pour un foie sain sont inférieures en utilisant le modèle de Voigt ($\eta_{\text{Voigt_M2}} = 0.8 \pm 0.1$ Pa.s) comparé au modèle de springpot ($\eta_{\text{springpot_M2}} = 3.9 \pm 0.7$ Pa.s).

Cependant, les modifications micro-structurels qui surviennent lors d'une fibrose sévère auraient dû être révélées par une variation de la viscosité. En contraste avec les études précédentes, en 2008, Asbach a constaté une augmentation de la valeur de la viscosité entre un foie sain (7.3 Pa.s) et un foie pathologique (14.4 Pa.s) en utilisant le modèle de Zener (Asbach et al., 2008). D'après ce résultat, il est surprenant qu'Asbach et al. en 2008 ait fixé la même valeur de viscosité pour un foie sain et pathologique. **Ce travail de thèse a également montré une augmentation de la viscosité numérique ($\eta_{\text{modeles_M1}}$) en fonction du stade de fibrose, en utilisant la méthode 1.**

En conclusion, cette étude a démontré l'impact du post-traitement sur le comportement de la viscosité et révèle de nouvelles perspectives pour les radiologues qui devront être vigilants avant d'utiliser le paramètre « viscosité » comme un marqueur supplémentaire pour le diagnostic de la fibrose hépatique. Ce paramètre nécessite d'autres analyses pour prouver sa pertinence dans la pratique clinique par rapport à la mesure de l'élasticité qui n'a pas été influencée par les différentes méthodes de post-traitement et reste donc le paramètre de référence clinique pour un diagnostic non-invasif de la fibrose hépatique avec l'ERM.

Conclusions et perspectives

Le premier objectif de cette étude a été de créer un nouveau fantôme imitant les propriétés mécaniques des tissus biologiques mous en réalisant des tests d'élastographie par résonance magnétique en multifréquences et des tests de compression. Les résultats ont confirmé que le fantôme créé à partir de plastisol possédait les mêmes propriétés mécaniques que les tissus biologiques. De plus, ces propriétés restent stables au cours du temps et ce fantôme peut donc être réutilisé sur une longue période.

La suite de ce travail concerne la création d'une série de fantômes de différentes concentrations afin d'avoir une large gamme de propriétés mécaniques pour les tissus biologiques sains et pathologiques. De plus ces fantômes pourront servir à la calibration des tests ERM pour des protocoles spécifiques.

Cette série de fantômes a déjà été fabriquée (pour des concentrations de plastique de 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90% et 100%) et des tests ERM multifréquences ont aussi été réalisés sur ces fantômes. Les propriétés viscoélastiques de ces fantômes ont aussi été analysés avec la méthode 1 (sans algorithme d'inversion) et la méthode 2 (avec algorithme d'inversion). La cartographie de la viscosité (G'') est en cours de validation par d'autres tests mécaniques tels que des essais de spectroscopie. De plus, un nouvel équipement BOSE ElectroForce 3200 (ElectroForce Systems Group) sera installé prochainement au sein de l'UMR CNRS 7338 afin de pouvoir réaliser des tests DMA également sur ces fantômes.

La simulation de la propagation des ondes de cisaillement dans le fantôme circulaire a été réalisée avec une simple boucle d'identification, car il s'agissait seulement d'identifier les propriétés élastiques du fantôme. En perspective, on souhaiterait complexifier le problème, en identifiant plusieurs paramètres mécaniques, il serait alors nécessaire d'utiliser un algorithme d'identification plus spécifique.

Des résultats préliminaires ont été obtenus en utilisant un algorithme génétique pour identifier les propriétés élastiques du fantôme circulaire, il faudrait maintenant implémenter des propriétés viscoélastiques afin de tester la présente méthode inverse en comparant les résultats expérimentaux obtenus avec l'ERM multifréquences avec ceux de la simulation par éléments finis.

Il serait également intéressant d'appliquer cette boucle d'identification à d'autres organes abdominaux ou musculaires, afin de simuler les paramètres ERM à appliquer et d'identifier leurs propriétés mécaniques.

Le second objectif était de caractériser les propriétés viscoélastiques du tissu hépatique chez des sujets alcoolodépendants avec à la technique ERM en multifréquences. Cette identification des propriétés mécaniques a également été accompagnée d'une étude sur l'effet des différents post-traitements (algorithme d'inversion, modèles rhéologiques) sur les propriétés mécaniques afin d'étudier leurs influences sur les résultats. Ce travail a démontré que le post-traitement a peu d'influence sur les propriétés élastiques, qui sont actuellement utilisées par les cliniciens pour établir un diagnostic. Toutefois concernant les propriétés visqueuses, les cliniciens doivent garder à l'esprit que le post-traitement utilisé pour identifier la viscosité peut modifier les valeurs selon le modèle rhéologique ou l'algorithme d'inversion utilisé.

L'étape suivante serait alors de continuer à augmenter le nombre de patients par stade de fibroses pour cette étude afin de confirmer les résultats obtenus et de réaliser une étude plus approfondie afin de valider les hypothèses utilisées dans le cadre de l'ERM. Il pourrait aussi être réalisé dans le cadre de cette étude clinique une analyse de l'incertitude des résultats en prenant en compte le placement des régions d'intérêt ou des profils au sein du tissu, ainsi que toutes les incertitudes liées au protocole expérimental de l'examen ERM.

Et finalement, une étude numérique sur le tissu hépatique a été réalisée avec la méthode des éléments finis. Pour cela, un modèle 3D a été reconstruit à partir d'images anatomiques IRM. Le modèle a alors été utilisé afin d'analyser le déplacement des ondes de cisaillement au sein de la glande hépatique.

Concernant cette partie, nous n'en sommes qu'aux résultats préliminaires et il sera nécessaire d'optimiser le modèle : géométrie à lisser, taille des éléments à adapter et optimiser les contraintes d'assemblage. Il sera aussi important de réaliser une boucle d'identification, développée sur le même modèle que pour le fantôme circulaire, afin de retrouver les paramètres implémentés au départ.

L'étape suivante serait alors de corréliser les résultats numériques avec les résultats expérimentaux réalisés en multi-coupes. Pour cela, des images anatomiques et phases ont été

acquises sur le même sujet afin que la reconstruction 3D du modèle coïncide avec la propagation volumique de l'onde de cisaillement. Il sera certainement nécessaire d'adapter le protocole ERM (placement des coupes) afin de visualiser au mieux le déplacement de l'onde.

Le développement final de ce modèle 2D hépatique pourra être utilisé pour la simulation d'autres tissus biologiques soumis à différents protocoles expérimentaux. De plus ce modèle permettra de tester des paramètres expérimentaux avant de passer à la phase clinique.

Références

- Asbach, P., Klatt, D., Hamhaber, U., Braun, J., Somasundaram, R., Hamm, B., Sack, I., 2008. Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography. *Magnetic Resonance in Medicine* 60, 373–379.
- Asbach, P., Klatt, D., Schlosser, B., Biermer, M., Muche, M., Rieger, A., Loddenkemper, C., Somasundaram, R., Berg, T., Hamm, B., Braun, J., Sack, I., 2010. Viscoelasticity-Based Staging of Hepatic Fibrosis with Multifrequency MR Elastography. *Radiology* 257, 80–6.
- Atay, S.M., Kroenke, C.D., Sabet, A., Bayly, P.V., 2008. Measurement of the Dynamic Shear Modulus of Mouse Brain Tissue In Vivo by Magnetic Resonance Elastography. *Journal of Biomechanical Engineering* 130, Volume 30, 021013-1 – 021013-11.
- Baghani, A., Eskandari, H., Salcudean, S., Rohling, R., 2009. Measurement of viscoelastic properties of tissue-mimicking material using longitudinal wave excitation. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 56, 1405–1418.
- Balian, A., Barri-Ova, N., 2007. Nouveaux moyens diagnostiques de la cirrhose. *Réanimation* 16, 563–567.
- Bavu, E., Gennisson, J.L., Couade, M., Bercoff, J., Mallet, V., Fink, M., Badel, A., Vallet-Pichard, A., Nalpas, B., Tanter, M., Pol, S., 2011. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound in Medicine & Biology* 37, 1361–1373.
- Bensamoun, S.F., Ringleb, S.I., Littrell, L., Chen, Q., Brennan, M., Ehman, R.L., An, K.N., 2006. Determination of thigh muscle stiffness using magnetic resonance elastography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 23, 242–247.
- Bensamoun, S.F., Glaser, K.J., Ringleb, S.I., Chen, Q., Ehman, R.L., An, K.N., 2008a. Rapid magnetic resonance elastography of muscle using one-dimensional projection. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 27, 1083–1088.
- Bensamoun, S.F., Wang, L., Robert, L., Charleux, F., Latrive, J.P., Ho Ba Tho, M.C., 2008b. Measurement of liver stiffness with two imaging techniques: Magnetic resonance elastography and ultrasound elastometry. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 28, 1287–1292.

- Bensamoun, S.F., Robert, L., Leclerc, G.E., Debernard, L., Charleux, F., 2011. Stiffness imaging of the kidney and adjacent abdominal tissues measured simultaneously using magnetic resonance elastography. *Clinical Imaging* 35, 284–287.
- Carter, F., Frank, T.G., Davies, P.J., McLean, D., Cuschieri, A., 2001. Measurements and modelling of the compliance of human and porcine organs. *Medical Image Analysis* 5, 231–236.
- Castéra, L., Vergniol, J., Foucher, J., Le Bail, B., Chanteloup, E., Haaser, M., Darriet, M., Couzigou, P., de Lédinghen, V., 2005. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 128, 343–350.
- Chandrupatla, T.R., Belegundu, A.D., 1997. Introduction to finite elements in engineering, 4th ed. ed. Pearson, Upper Saddle River.
- Chen, Q., Ringleb, S.I., Hulshizer, T., An, K.N., 2005a. Identification of the testing parameters in high frequency dynamic shear measurement on agarose gels. *Journal of Biomechanics* 38, 959–963.
- Chen, Q., Ringleb, S.I., Manduca, A., Ehman, R.L., An, K.N., 2005b. A finite element model for analyzing shear wave propagation observed in magnetic resonance elastography. *Journal of Biomechanics* 38, 2198–2203.
- Chen, Q., Ringleb, S.I., Manduca, A., Ehman, R.L., An, K.N., 2006. Differential effects of pre-tension on shear wave propagation in elastic media with different boundary conditions as measured by magnetic resonance elastography and finite element modeling. *Journal of Biomechanics* 39, 1428–1434.
- Chen, Q., Bensamoun, S.F., Basford, J.R., Thompson, J.M., An, K.N., 2007. Identification and Quantification of Myofascial Taut Bands With Magnetic Resonance Elastography. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 88, 1658–1661.
- Chen, Q., Basford, J., An, K.N., 2008. Ability of magnetic resonance elastography to assess taut bands. *Clinical Biomechanics* 23, 623–629.
- Clayton, E.H., Garbow, J.R., Bayly, P.V., 2011. Frequency-dependent viscoelastic parameters of mouse brain tissue estimated by MR elastography. *Physics in Medicine and Biology* 56, 2391–2406.
- Cohen-Naftaly, M., Friedman, S.L., 2011. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 4, 391–417.

- Corpechot, C., El Naggar, A., Poujol-Robert, A., Ziol, M., Wendum, D., Chazouillères, O., de Lédighen, V., Dhumeaux, D., Marcellin, P., Beaugrand, M., Poupon, R., 2006. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 43, 1118–1124.
- Debernard, L., Robert, L., Charleux, F., Bensamoun, S.F., 2011. Analysis of thigh muscle stiffness from childhood to adulthood using magnetic resonance elastography (MRE) technique. *Clinical Biomechanics* 26, 836–840.
- Domire, Z.J., McCullough, M.B., Chen, Q., An, K.N., 2009. Wave attenuation as a measure of muscle quality as measured by magnetic resonance elastography: Initial results. *Journal of Biomechanics* 42, 537–540.
- Dresner, M.A., Rose, G.H., Rossman, P.J., Muthupillai, R., Manduca, A., Ehman, R.L., 2001. Magnetic resonance elastography of skeletal muscle. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 13, 269–276.
- Ehman, R.L., Rossman, P.J., Hulshizer, T.C., Dresner, A.M., 2005. Pressure activated driver for magnetic resonance elastography (Numéro de Brevet □: 20050270029).
- European Association for the Study of the Liver, 2012. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology* 57, 399–420.
- Fraquelli, M., Rigamonti, C., Casazza, G., Conte, D., Donato, M.F., Ronchi, G., Colombo, M., 2007. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut (BMJ Group)* 56, 968–973.
- Gao, Z., Lister, K., Desai, J.P., 2008. Constitutive modeling of liver tissue: Experiment and theory. 2nd IEEE RAS & EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics, 477–482.
- Gelsi, E., Dainese, R., Truchi, R., Mariné-Barjoan, E., Anty, R., Autuori, M., Burroni, S., Vanbiervliet, G., Evesque, L., Cherikh, F., Tran, A., 2011. Effect of Detoxification on Liver Stiffness Assessed by Fibroscan® in Alcoholic Patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 35, 566–570.
- Green, M.A., Sinkus, R., Gandevia, S.C., Herbert, R.D., Bilston, L.E., 2012. Measuring changes in muscle stiffness after eccentric exercise using elastography. *NMR in Biomedicine* 25, 852–858.
- Gruwel, M.L.H., Latta, P., Matwiy, B., Sbotto-Frankensteen, U., Gervai, P., Tomanek, B., 2010. Measurement of Viscoelastic Properties of Condensed Matter using Magnetic Resonance Elastography. *Measurement Science Review* 10, 147–152.

- Hadj Henni, A., Schmitt, C., Tremblay, M.É., Hamdine, M., Heuzey, M.C., Carreau, P., Cloutier, G., 2011. Hyper-frequency viscoelastic spectroscopy of biomaterials. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 4, 1115–1122.
- Haghpanahi, M., Naeeni, H.A., 2010. Investigation of viscoelastic properties of human liver tissue using MR elastography and FE modeling. *17th Iranian Conference of Biomedical Engineering (ICBME)*, 1–4.
- Hamhaber, U., Grieshaber, F.A., Nagel, J.H., Klose, U., 2003. Comparison of quantitative shear wave MR-elastography with mechanical compression tests. *Magnetic Resonance in Medicine* 49, 71–77.
- Hines, C.D.G., Bley, T.A., Lindstrom, M.J., Reeder, S.B., 2010. Repeatability of magnetic resonance elastography for quantification of hepatic stiffness. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 31, 725–731.
- Hines, C.D.G., Lindstrom, M.J., Varma, A.K., Reeder, S.B., 2011. Effects of postprandial state and mesenteric blood flow on the repeatability of MR elastography in asymptomatic subjects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 33, 239–244.
- Hollenstein, M., Nava, A., Valtorta, D., Snedeker, J., Mazza, E., 2006. *Biomedical Simulation, Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin / Heidelberg, 150–158.
- Huwart, L., Sempoux, C., Vicaut, E., Salameh, N., Annet, L., Danse, E., Peeters, F., ter Beek, L.C., Rahier, J., Sinkus, R., Horsmans, Y., Van Beers, B.E., 2008. Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Staging of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 135, 32–40.
- Kircheis, G., Sagir, A., Vogt, C., vom Dahl, S., Kubitz, R., Häussinger, D., 2012. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for determination of liver stiffness using transient elastography as a reference. *World Journal of Gastroenterology* 18, 1077–1084.
- Klatt, D., Hamhaber, U., Asbach, P., Braun, J., Sack, I., 2007. Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity. *Physics in Medicine and Biology* 52, 7281–7294.
- Klatt, D., Asbach, P., Somasundaram, R., Hamm, B., Braun, J., Sack, I., 2008. Untersuchung des Fest-flüssig-Materialverhaltens der Leber zur nicht invasiven Diagnose diffuser Lebererkrankungen mittels Magnetresonanz-Elastografie. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 180, 1104–1109.

- Klatt, D., Friedrich, C., Korth, Y., Vogt, R., Braun, J., Sack, I., 2010. Viscoelastic properties of liver measured by oscillatory rheometry and multifrequency magnetic resonance elastography. *Biorheology* 47, 133–141.
- Kolipaka, A., McGee, K.P., Araoz, P.A., Glaser, K.J., Manduca, A., Ehman, R.L., 2009a. Evaluation of a rapid, multiphase MRE sequence in a heart-simulating phantom. *Magnetic Resonance in Medicine* 62, 691–698.
- Kolipaka, A., McGee, K.P., Manduca, A., Romano, A.J., Glaser, K.J., Araoz, P.A., Ehman, R.L., 2009b. Magnetic resonance elastography: Inversions in bounded media. *Magnetic Resonance in Medicine* 62, 1533–1542.
- Kolipaka, A., Woodrum, D., Araoz, P.A., Ehman, R.L., 2012. MR elastography of the in vivo abdominal aorta: A feasibility study for comparing aortic stiffness between hypertensives and normotensives. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 35, 582–586.
- Leclerc, G.E., Debernard, L., Foucart, F., Robert, L., Pelletier, K.M., Charleux, F., Ehman, R., Ho Ba Tho, M.C., Bensamoun, S.F., 2012. Characterization of a hyper-viscoelastic phantom mimicking biological soft tissue using an abdominal pneumatic driver with magnetic resonance elastography (MRE). *Journal of Biomechanics* 45, 952–957.
- Li, B.N., Chui, C.K., Ong, S.H., Numano, T., Washio, T., Homma, K., Chang, S., Venkatesh, S., Kobayashi, E., 2012. Modeling shear modulus distribution in magnetic resonance elastography with piecewise constant level sets. *Magnetic Resonance Imaging* 30, 390–401.
- Litwiller, D.V., Lee, S.J., Kolipaka, A., Mariappan, Y.K., Glaser, K.J., Pulido, J.S., Ehman, R.L., 2010. MR elastography of the ex vivo bovine globe. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 32, 44–51.
- Luo, B., Yang, R., Ying, P., Awad, M., Choti, M., Taylor, R., 2006. Elasticity and Echogenicity Analysis of Agarose Phantoms Mimicking Liver Tumors. Presented at the Bioengineering Conference, 2006. IEEE 32nd Annual Northeast, 81 – 82.
- Manduca, A., Oliphant, T.E., Dresner, M.A., Mahowald, J.L., Kruse, S.A., Amromin, E., Felmlee, J.P., Greenleaf, J.F., Ehman, R.L., 2001. Magnetic resonance elastography: Non-invasive mapping of tissue elasticity. *Medical Image Analysis* 5, 237–254.
- Manduca, A., Lake, D.S., Kruse, S.A., Ehman, R.L., 2003. Spatio-temporal directional filtering for improved inversion of MR elastography images. *Medical Image Analysis* 7, 465–473.

- Marcellin, P., Ziol, M., Bedossa, P., Douvin, C., Poupon, R., de Lédighen, V., Beaugrand, M., 2009. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver International*. 29, 242–247.
- Marchesseau, S., Heimann, T., Chatelin, S., Willinger, R., Delingette, H., 2010. Fast porous visco-hyperelastic soft tissue model for surgery simulation: Application to liver surgery. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 103, 185–196.
- Mariappan, Y.K., Glaser, K.J., Manduca, A., Romano, A.J., Venkatesh, S.K., Yin, M., Ehman, R.L., 2009a. High-frequency mode conversion technique for stiff lesion detection with magnetic resonance elastography (MRE). *Magnetic Resonance in Medicine* 62, 1457–1465.
- Mariappan, Y.K., Rossman, P.J., Glaser, K.J., Manduca, A., Ehman, R.L., 2009b. Magnetic resonance elastography with a phased-array acoustic driver system. *Magnetic Resonance in Medicine* 61, 678–685.
- Mariappan, Y.K., Glaser, K.J., Hubmayr, R.D., Manduca, A., Ehman, R.L., McGee, K.P., 2011. MR elastography of human lung parenchyma: Technical development, theoretical modeling and in vivo validation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 33, 1351–1361.
- Marieb, E.N., 1999. Anatomie et physiologie humaines. De Boeck Université.
- Marra, F., 2012. Mechanisms of Alcohol-Induced Liver Fibrosis. 47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, EASL 2012, Barcelona, Spain.
- Mazza, E., Grau, P., Hollenstein, M., Bajka, M., 2008. Constitutive modeling of human liver based on in vivo measurements. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* 11, 726–733.
- McCullough, M.B., Domire, Z.J., Reed, A.M., Amin, S., Ytterberg, S.R., Chen, Q., An, K.N., 2011. Evaluation of muscles affected by myositis using magnetic resonance elastography. *Muscle & Nerve* 43, 585–590.
- McGrath, D.M., Foltz, W.D., Al-Mayah, A., Niu, C.J., Brock, K.K., 2011. Quasi-static magnetic resonance elastography at 7 T to measure the effect of pathology before and after fixation on tissue biomechanical properties. *Magnetic Resonance in Medicine* (DOI: 10.1002/mrm.23223).
- Miller, K., Chinzei, K., 1997. Constitutive modelling of brain tissue: experiment and theory. *Journal of Biomechanics* 30, 1115–1121.
- Miller, K., 2000. Constitutive modelling of abdominal organs. *Journal of Biomechanics* 33, 367–373.

- Moore, K.L., Dalley, A.F., 2006. Anatomie médicale: Aspects fondamentaux et applications cliniques. De Boeck Supérieur.
- Motosugi, U., Ichikawa, T., Amemiya, F., Sou, H., Sano, K., Muhi, A., Enomoto, N., Araki, T., 2012. Cross-validation of MR elastography and ultrasound transient elastography in liver stiffness measurement: discrepancy in the results of cirrhotic liver. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 35, 607–610.
- Mueller, S., Millonig, G., Sarovska, L., Friedrich, S., Reimann, F.M., Pritsch, M., Eisele, S., Stickel, F., Longerich, T., Schirmacher, P., Seitz, H.K., 2010. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: Differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology* 16, 966–972.
- Muller, M., Gennisson, J.L., Deffieux, T., Tanter, M., Fink, M., 2009. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound in Medicine & Biology* 35, 219–229.
- Nahon, P., Kettaneh, A., Tenger-Barna, I., Ziol, M., de Lédinghen, V., Douvin, C., Marcellin, P., Ganne-Carrié, N., Trinchet, J.C., Beaugrand, M., 2008. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology* 49, 1062–1068.
- Namani, R., Wood, M.D., Sakiyama-Elbert, S.E., Bayly, P.V., 2009. Anisotropic mechanical properties of magnetically aligned fibrin gels measured by magnetic resonance elastography. *Journal of Biomechanics* 42, 2047–2053.
- Nava, A., Mazza, E., Furrer, M., Villiger, P., Reinhart, W.H., 2008. In vivo mechanical characterization of human liver. *Medical Image Analysis* 12, 203–216.
- Nguyen Khac, E., Chatelain, D., Tramier, B., Decrombecque, C., Robert, B., Joly, J., Brevet, M., Grignon, P., Lion, S., Le Page, L., Dupas, J., 2008. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non invasive laboratory tests. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 28, 1188–1198.
- Niitsu, M., Michizaki, A., Endo, A., Takei, H., Yanagisawa, O., 2011. Muscle Hardness Measurement by Using Ultrasound Elastography: A Feasibility Study. *Acta Radiologica* 52, 99–105.
- Oida, T., Amano, A., Matsuda, T., 2004. Magnetic resonance elastography: in vivo measurements of elasticity for human tissue. *International Conference on Informatics Research for Development of Knowledge Society Infrastructure, ICKS 2004*, 57–64.

- Okamoto, R.J., Clayton, E.H., Bayly, P.V., 2011. Viscoelastic properties of soft gels: comparison of magnetic resonance elastography and dynamic shear testing in the shear wave regime. *Physics in Medicine and Biology* 56, 6379–6400.
- Oudry, J., Bastard, C., Miette, V., Willinger, R., Sandrin, L., 2009a. Copolymer-in-oil Phantom Materials for Elastography. *Ultrasound in Medicine & Biology* 35, 1185–1197.
- Oudry, J., Chen, J., Glaser, K.J., Miette, V., Sandrin, L., Ehman, R.L., 2009b. Cross-validation of magnetic resonance elastography and ultrasound-based transient elastography: A preliminary phantom study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 30, 1145–1150.
- Oudry, J., Vappou, J., Choquet, P., Willinger, R., Sandrin, L., Constantinesco, A., 2009c. Ultrasound-based transient elastography compared to magnetic resonance elastography in soft tissue-mimicking gels. *Physics in Medicine and Biology* 54, 6979–6990.
- Papastergiou, V., Tsochatzis, E., Burroughs, A.K., 2012. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Annals of Gastroenterology* 25, 1–14.
- Papazoglou, S., Rump, J., Braun, J., Sack, I., 2006. Shear wave group velocity inversion in MR elastography of human skeletal muscle. *Magnetic Resonance in Medicine* 56, 489–497.
- Papazoglou, S., Hirsch, S., Braun, J., Sack, I., 2012. Multifrequency inversion in magnetic resonance elastography. *Physics in Medicine and Biology* 57, 2329–2346.
- Peters, A., Wortmann, S., Elliott, R.B., Staiger, M., Chase, J.G., Van Houten, E.E.W., 2005. Digital image-based elasto-tomography: first experiments in surface based mechanical property estimation of gelatine phantoms. *JSME International Journal Series C* 48, 562–569.
- Ringleb, S.I., Chen, Q., Lake, D.S., Manduca, A., Ehman, R.L., An, K.N., 2005. Quantitative shear wave magnetic resonance elastography: Comparison to a dynamic shear material test. *Magnetic Resonance in Medicine* 53, 1197–1201.
- Roan, E., Vemaganti, K., 2007. The Nonlinear Material Properties of Liver Tissue Determined From No-Slip Uniaxial Compression Experiments. *Journal of Biomechanical Engineering* 129, 450.
- Roan, E., 2010. The Effect of Glisson’s Capsule on the Superficial Elasticity Measurements of the Liver. *Journal of Biomechanical Engineering* 132, 104504.

- Robert, B., 2009. Etude des Propriétés Viscoélastiques des Tissus Mous par Elastographie IRM. Une Approche Multi-Echelle (Thèse soutenue à l'Université Paris-Diderot - Paris VII).
- Roulot, D., Czernichow, S., Le Clésiau, H., Costes, J.L., Vergnaud, A.C., Beaugrand, M., 2008. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *Journal of Hepatology* 48, 606–613.
- Rouvière, O., Yin, M., Dresner, M.A., Rossman, P.J., Burgart, L.J., Fidler, J.L., Ehman, R.L., 2006. MR Elastography of the Liver: Preliminary Results. *Radiology* 240, 440–448.
- Rustogi, R., Horowitz, J., Harmath, C., Wang, Y., Chalian, H., Ganger, D.R., Chen, Z.E., Bolster, B.D., Jr, Shah, S., Miller, F.H., 2012. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 35, 1356–1364.
- Salameh, N., Peeters, F., Sinkus, R., Abarca-Quinones, J., Annet, L., ter Beek, L.C., Leclercq, I., Van Beers, B.E., 2007. Hepatic viscoelastic parameters measured with MR elastography: Correlations with quantitative analysis of liver fibrosis in the rat. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 26, 956–962.
- Schwartz, J.M., 2003. Calcul rapide de forces et de déformations mécaniques non-linéaires et visco-élastiques pour la simulation de chirurgie (Thèse soutenue à l'Université de Laval).
- Schwartz, J.M., Denninger, M., Rancourt, D., Moisan, C., Laurendeau, D., 2005. Modelling liver tissue properties using a non-linear visco-elastic model for surgery simulation. *Medical Image Analysis* 9, 103–112.
- Servier Medical Art, 2012. URL <http://www.servier.fr/servier-medical-art>
- Shah, V.H., 2010. Alcoholic liver disease: the buzz may be gone, but the hangover remains. *Hepatology* 51, 1483–1484.
- Shinohara, M., Sabra, K., Gennisson, J., Fink, M., Tanter, M., 2010. Real time visualization of muscle stiffness distribution with ultrasound shear wave imaging during muscle contraction. *Muscle & Nerve* 42, 438–441.
- Shire, N.J., Yin, M., Chen, J., Railkar, R.A., Fox Bosetti, S., Johnson, S.M., Beals, C.R., Dardzinski, B.J., Sanderson, S.O., Talwalkar, J.A., Ehman, R.L., 2011. Test–retest repeatability of MR elastography for noninvasive liver fibrosis assessment in hepatitis C. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 34, 947–955.
- Sinkus, R., Daire, J.L., Van Beers, B.E., Vilgrain, V., 2010. Elasticity reconstruction: Beyond the assumption of local homogeneity. *Comptes Rendus Mécanique* 338, 474–479.

- Talwalkar, J.A., Yin, M., Venkatesh, S., Rossman, P.J., Grimm, R.C., Manduca, A., Romano, A., Kamath, P.S., Ehman, R.L., 2009. Feasibility of In Vivo MR Elastographic Splenic Stiffness Measurements in the Assessment of Portal Hypertension. *American Journal of Roentgenology* 193, 122–127.
- Tanter, M., Bercoff, J., Sinkus, R., Deffieux, T., Gennisson, J.L., Fink, M., 2007. L'élastographie par ultrasons ou résonance magnétique : de nouveaux outils de diagnostic en cancérologie. *Médecine Nucléaire* 31, 132–141.
- Thomas-Seale, L.E.J., Klatt, D., Pankaj, P., Roberts, N., Sack, I., Hoskins, P.R., 2011. A Simulation of the Magnetic Resonance Elastography Steady State Wave Response through Idealised Atherosclerotic Plaques. *IAENG International Journal of Computer Science* 38, 2636–2639.
- Trabut, J.B., Thépot, V., Nalpas, B., Lavielle, B., Coscone, S., Corouge, M., Vallet-Pichard, A., Fontaine, H., Mallet, V., Sogni, P., Pol, S., 2012. Rapid Decline of Liver Stiffness Following Alcohol Withdrawal in Heavy Drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*.
- Trotignon, J.P., Piperaud, J., Verdu, J., Dobraczynski, A., 1982. *Précis de matières plastiques: structures, propriétés, mise en oeuvre et normalisation*. AFNOR, Nathan, Courbevoie; Paris.
- Umut Ozcan, M., Ocal, S., Basdogan, C., Dogusoy, G., Tokat, Y., 2011. Characterization of frequency-dependent material properties of human liver and its pathologies using an impact hammer. *Medical Image Analysis* 15, 45–52.
- Van Beers, B., Doblaz, S., Sinkus, R., 2012. New acquisition techniques: fields of application. *Abdominal Imaging* 37, 155–163.
- Van Houten, E.E.W., Weaver, J.B., Miga, M.I., Kennedy, F.E., Paulsen, K.D., 2000. Elasticity reconstruction from experimental MR displacement data: initial experience with an overlapping subzone finite element inversion process. *Medical Physics* 27, 101–107.
- Van Houten, E.E.W., Miga, M.I., Weaver, J.B., Kennedy, F.E., Paulsen, K.D., 2001. Three-Dimensional Subzone-Based Reconstruction Algorithm for MR Elastography. *Magnetic Resonance in Medicine* 45, 827–837.
- Wong, V.W.S., Vergniol, J., Wong, G.L.H., Foucher, J., Chan, H.L.Y., Le Bail, B., Choi, P.C.L., Kowo, M., Chan, A.W.H., Merrouche, W., Sung, J.J.Y., de Lédinghen, V., 2010. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 51, 454–462.

-
- Yin, M., Talwalkar, J.A., Glaser, K.J., Manduca, A., Grimm, R.C., Rossman, P.J., Fidler, J.L., Ehman, R.L., 2007. Assessment of Hepatic Fibrosis With Magnetic Resonance Elastography. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5, 1207–1213.
- Yin, M., Rouvière, O., Glaser, K.J., Ehman, R.L., 2008. Diffraction-biased shear wave fields generated with longitudinal magnetic resonance elastography drivers. *Magnetic Resonance Imaging* 26, 770–780.
- Yin, M., Chen, J., Glaser, K.J., Talwalkar, J.A., Ehman, R.L., 2009. Abdominal magnetic resonance elastography. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 20, 79–87.
- Zhang, J., Green, M.A., Sinkus, R., Bilston, L.E., 2011. Viscoelastic properties of human cerebellum using magnetic resonance elastography. *Journal of Biomechanics* 44, 1909–1913.
- Zuberi, S., Matta, N., Nawaz, S., Stephenson, J., McWilliam, R., Hollman, A., 1999. Muscle ultrasound in the assessment of suspected neuromuscular disease in childhood. *Neuromuscular Disorders* 9, 203–207.

Publications et communications

A. Publications

Articles acceptés

Sabine F. Bensamoun, Ludovic Robert, Gwladys E. Leclerc, Laëtitia Debernard, Fabrice Charleux. 2011. **Stiffness imaging of the kidney and adjacent abdominal tissues measured simultaneously using Magnetic Resonance Elastography.** Clinical Imaging, Volume 35, Issue 4, Pages 284-287.

Gwladys E. Leclerc, Laëtitia Debernard, Félix Foucart, Ludovic Robert, Kay M. Pelletier, Fabrice Charleux, Richard Ehman, Marie-Christine Ho Ba Tho, Sabine F. Bensamoun. 2012. **Characterization of a hyper-viscoelastic phantom mimicking biological soft tissue using an abdominal pneumatic driver with Magnetic Resonance Elastography (MRE).** Journal of Biomechanics, Volume 6, Issue 6, Pages 952-957.

Articles soumis dans des revues à comité de lecture

Sabine F. Bensamoun, Gwladys E. Leclerc, Laëtitia Debernard, Xiaobin Cheng, Ludovic Robert, Fabrice Charleux, Colette Rhein, Jean-Paul Latrive. 2012. **Cut-off values for alcoholic liver fibrosis using magnetic resonance elastography technique.** Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Revision #1 (Avril 2012).

Gwladys E. Leclerc, Fabrice Charleux, Ludovic Robert, Marie-Christine Ho Ba Tho, Colette Rhein, Jean-Paul Latrive, Sabine F. Bensamoun. 2012. **Analysis of the liver viscosity behavior as a function of the Multifrequency Magnetic Resonance Elastography (MMRE) post-processing.** Journal of Magnetic Resonance Imaging. Soumis (Juillet 2012).

Laëtitia Debernard, Gwladys E. Leclerc, Ludovic Robert, Fabrice Charleux, Sabine F. Bensamoun. 2012. **In vivo characterization of the muscle viscoelasticity using multifrequency MR elastography (MMRE).** Medical Engineering and Physics. Soumis (Juillet 2012)

Gwladys E. Leclerc, Fabrice Charleux, Marie-Christine Ho Ba Tho, Sabine F. Bensamoun. **2012. Identification process based on shear wave propagation using finite element modeling (FEM) composed of realistic boundary conditions: application to a magnetic resonance elastography (MRE) liver test.** Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. Soumis (Août 2012).

B. Communications internationales

2011

Gwladys E. Leclerc, Laëtitia Debernard, Sabine F. Bensamoun, Marie-Christine Ho Ba Tho. **2011. Characterization of shear waves propagation using Magnetic Resonance Elastography (MRE) and Finite Element Modelling (FEM).** XXIIIrd Congress of International Society of Biomechanics, ISB 2011, Brussels, Belgique. (Poster)

2012

Sabine F. Bensamoun, Gwladys E. Leclerc, Fabrice Charleux, Colette Rhein, Jean-Paul Latrive. **2012. Magnetic Resonance Elastography (MRE): a non invasive technique to identify the cut-off values for alcoholic liver fibrosis.** 47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, EASL 2012, Barcelona, Spain. Journal of Hepatology, Volume 56, Supplement 2, April 2012, Page S527. (ePoster)

Gwladys E. Leclerc, Fabrice Charleux, Colette Rhein, Jean-Paul Latrive, Marie-Christine Ho Ba Tho, Sabine F. Bensamoun. **2012. Viscoelastic properties of healthy and fibrotic liver with Magnetic Resonance Elastography (MRE).** 18th Congress of the European Society of Biomechanics, ESB 2012, Lisboa, Portugal. Journal of Biomechanics, Volume 45, Supplement 1, July 2012, Page S577. (Présentation orale)