



HAL
open science

Nouvel outil de diagnostic ultrasonore pour la quantification non-invasive de la rigidité myocardique chez l'homme

Olivier Pereira Pedreira

► **To cite this version:**

Olivier Pereira Pedreira. Nouvel outil de diagnostic ultrasonore pour la quantification non-invasive de la rigidité myocardique chez l'homme. Physique Médicale [physics.med-ph]. Université Paris sciences et lettres, 2022. Français. NNT : 2022UPSLS014 . tel-04101478

HAL Id: tel-04101478

<https://pastel.hal.science/tel-04101478>

Submitted on 20 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PSL

Préparée à ESPCI Paris

**Nouvel outil de diagnostic ultrasonore pour la
quantification non-invasive de la rigidité myocardique
chez l'homme**

Soutenue par

Olivier Pedreira

Le 19/05/2022

École doctorale n° 391

**Sciences mécaniques,
acoustique, électronique et
robotique de Paris (SMAER)**

Spécialité

Physique acoustique

Composition du jury :

Emmanuel, MESSAS Professeur, AP-HP	<i>Président du jury</i>
David, MELODELIMA Directeur de Recherche, LABTAU	<i>Rapporteur</i>
Jonathan, VAPPOU Chargé de Recherche, ICUBE	<i>Rapporteur</i>
Caligiuri, GIUSEPPINA Directrice de recherche, LVTS	<i>Examineur</i>
Mathieu, PERNOT Directeur de recherche, ESPCI	<i>Directeur de thèse</i>
Clément, PAPADACCI Chargé de recherche, ESPCI	<i>Co-encadrant de thèse</i>

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier chaleureusement mes deux encadrants de thèse : Mathieu Pernot et Clément Papadacci.

Mathieu, je te remercie de m'avoir encadré et formé au cours de ces dernières années. Dès mon arrivé au laboratoire, tu as été une réelle référence pour moi tant professionnellement que personnellement. Je n'oublierai jamais les manips que l'on a pu faire ensemble, surtout quand elles interviennent le lendemain de soirées gastronomiques lyonnaises. Merci pour la confiance que tu m'as accordée au cours de cette thèse

Clément, tu vas enfin pouvoir passer ton HDR ! Je te remercie d'avoir co-encadré cette thèse. Merci pour tous tes conseils et les discussions que l'on a pu avoir. C'est agréable de se sentir épaulé par une personne comme toi. Seule déception, ton temps au semi, mais il ne peut que s'améliorer !

Je souhaite adresser mes remerciements au Dr **David Melodelima** qui, en plus d'avoir rapporté mon travail, a participé à l'ensemble de mes comités de suivi de thèse. Les conseils que vous m'avez apportés au cours de ces années furent précieux et avisés. Dr **Jonathan Vappou**, merci d'avoir également rapporté ce manuscrit, et ce, malgré la perte du premier exemplaire par les services postaux. Merci au Pr **Emmanuel Messas** d'avoir présidé ce jury, si de nombreux projets ont pu naître au laboratoire en lien avec la médecine cardiovasculaire, c'est notamment grâce à votre regard novateur. Sans vous, nous ne pourrions utiliser nos machines ni savoir pourquoi les concevoir. Je souhaite également remercier le Dr. **Cagliuri Guisepina** de compléter ce jury.

Si ces trois années furent si agréables, c'est grâce à l'excellente entente collective que l'on retrouve au sein du laboratoire. Pour cela je tiens à remercier **Mickael Tanter**. Ton attachement pour le laboratoire et les personnes qui y travaillent rendent ce lieu unique. Tu as toujours un mot, un regard pour chacun d'entre nous qui nous fait nous sentir si bien au laboratoire.

Avant de débiter cette thèse j'ai eu la chance d'atterrir un peu par hasard au laboratoire, ou j'ai été accueilli par le Dr. **Guillaume Goudot** avec qui j'ai pu passer mes six premiers mois de stage. Je n'oublierai jamais les heures passées à détourner des carotides sur des images qui me semblaient très étranges au début. Tu m'as également fait découvrir l'hôpital et sensibilisé à la recherche ce qui m'a finalement mené à cette thèse. Je n'en serai sûrement pas là sans toi aujourd'hui et je t'en remercie, j'attends avec impatience ton retour des Etats-Unis et le doux bruit de ton trousseau de clefs qui résonne au rythme de tes pas déchainés dans les couloirs du labo.

A la même époque, j'ai également rencontré une personne exceptionnelle. Un grand merci à toi **Jonathan Porée**, tu as été le premier à m'expliquer que l'échographie c'était de petits points blancs sur fond noir et qu'ils étaient formés avec tout plein de calculs que tu maîtrises à la perfection. Ton côté pédagogue restera à jamais inégalé, sans toi non plus je n'aurai jamais poursuivi en thèse et pour cela je t'en remercie. Cela m'attriste de ne plus voir tes moustaches impériales surplombant cette longue barbe venir m'expliquer tout un tas de choses, hâte de te revoir, éventuellement au pays du grizzly.

Merci à **Jean François Aubry** d'avoir participé à mon comité de suivi de thèse, je te remercie pour tes conseils, pour tes questions et les pistes de raisonnement que tu as su me donner. Je tiens par la même occasion à remercier l'ensemble des chercheurs du labo avec qui j'ai pu échanger sur de nombreux sujets : **Thomas Deffieux** qui finira par craquer et courir avec les sprinters du labo, **Charlie Demené** qui chante comme Garrou ou Johnny je ne sais plus, **Sophie Pezet** qui rapporte enfin un peu de bio au labo et **Béatrice Walker** qui remplacera chaque personne du laboratoire par de l'IA.

Je ne trouve pas les mots pour remercier celle que l'on va voir quand on ne trouve rien justement... Merci à **Patricia Daenens**, la vie de laboratoire c'est utiliser tout plein d'instruments un peu farfelus qui finissent toujours par se perdre. Grâce à toi, on finit tout de même par toujours tout retrouver et tout avoir au bon moment, sans toi c'est le labo qui s'effondrerait littéralement ! Je garderai à jamais en souvenir ces ENORMES boites de cookies qui m'ont si souvent redonné le moral.

La thèse c'est aussi se confronter à des montagnes de documents administratifs quelques fois, voir souvent, pour pas grand-chose. Heureusement que j'ai pu compter sur **Salima Hamoumi**, la collègue pour déconner, la famille en réalité. Je te remercie de tout le bon temps qu'on a pu passer ensemble, ta bonne humeur et ta joie de vivre sont inégalées. C'est merveilleux d'avoir quelqu'un sur qui compter comme toi. Merci pour tout. **Hinde Karouri**, le sang de la veine, mon gars sur, rien ne sert de t'écrire de long discours tmtc combien tu comptes pour moi. Merci **Nicole Mercier**, pour m'avoir aidé à passer toutes mes commandes même celles désespérées, comme quoi commander un ECG aux US n'est pas si facile.

Au sein du labo on a la chance d'avoir une équipe phénoménale qui mérite non pas un paragraphe de remerciement mais un chapitre complet de ce manuscrit. Si tous les travaux réalisés au cours de cette thèse ont pu aller aussi loin c'est grâce à toute l'équipe ART. Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible. Merci à **Philippe Annic**, l'homme qui imprimait plus vite que son ombre. Merci à **Igor Dimitrijevic**, l'homme qui codait plus vite que son ombre. Merci à **Alexandre Houdouin**, le spécialiste du kart clinique et du maniement de la visseuse. Pour connaître la vraie valeur d'un homme, il faut calibrer avec lui, c'est ce qui me donne envie de chanter « Après tant d'années, De galère et de combat, Oh pour toi **Hicham Serroune**, Je vais me casser la voix ... ». Pour terminer je tiens à remercier **Florian Segura** alias grand loup, sans toi Verasonics aurait gagné le combat et aurait eu raison de moi. J'ai découvert bien plus qu'un collègue, le partenaire de repas même si ce ne sont que de vulgaires frites à l'eau au menu. Le partenaire de course quand son dos le permet et même le partenaire de voyage qui m'emmène à 10 000 km de la métropole, **Anais Jenvrin** tu n'as qu'à bien te tenir !

Merci également à **Philippe Mateo**, je n'oublierai jamais les TP que l'on a pu donner ensemble surtout en visio lors de la période de covid et de toutes les galères que l'on a pu rencontrer ce jour-là pour réussir à se filmer. Je n'oublierai pas non plus tes encouragements sur le bord de la route du semi qui m'ont relancé dans ma course alors que mes jambes ne souhaitaient que s'arrêter. Merci à **Nathalie laly-Radio** pour tout le travail que tu fournis à l'animalerie qui aide énormément l'ensemble du personnel du laboratoire. **Thu-Mai Nguyen** ma partenaire infernale de karaoké : Il y aaaaaaaa trop peu de temps à vivre iciiiiiiii - Pour jouer cette comédie. Merci à **Alexandre Dizeux** l'artiste du labo pour toutes tes œuvres qu'il faudrait encadrer.

Si ces trois dernières années sont passées vite ce n'est peut-être pas le cas de mes voisins de bureau qui ont eu la tare de devoir me supporter. Le premier parti, **Florian Laszlo**, le sosie de Roman Frayssinet ! Je te souhaite la réussite que tu mérites afin que je puisse plus tard dire que j'étais là au début mais surtout venir gratter les backstages gratuits. **Haleh Soleimanzad**, partie trop tôt, ton départ du bureau à laisser un grand vide je n'ai jamais osé dire à tes remplaçants à quel point je te préférais à eux. Le boutureur fou, **Cyprien Blanquart**, tu as ramené ton rayon de soleil dans ce si beau bureau, pas étonnant que nos plantes fleurissent si vite. Le silicone palais et le spikeball d'intérieur resteront à jamais les meilleures collaborations de ce labo. La postière, **Solenne Ruinet**, j'écris ces mots volontairement avec une police plus petite car j'ai compris que délicatesse était ton maître mot. Je crois que je ne posterai plus jamais une carte postale ou je n'ouvrirai plus jamais une porte de la même manière depuis notre rencontre. La Beyoncé du dancefloor, **Noémi Renaudin**, on aura passé trois années complètes ensemble ça peut sembler long mais pas avec toi. Merci d'avoir été d'une bienveillance sans faille, tu lis en moi comme dans un livre ouvert, c'est peut-être inquiétant. Hâte de découvrir le Terrier, de courir un trail et de randonner avec ta petite bouille.

Je souhaite remercier également l'ensemble des autres doctorants et post-doctorants du laboratoire, avec qui j'ai passé des moments mémorables. J'ai trouvé bien plus que des collègues mais des amis. **David Attali** le lanceur de pogo ; **Benoît Béliard** la force tranquille ; **Adrien Bertolo**, le mec toujours chaud ; **Victor Blainvillain**, ou encore yeux rouges, à ton grand regret ce surnom restera désormais à jamais noté dans ce manuscrit ; **Matthieu Blons**, Mat la menace te va mieux je trouve ; **Silvia Cazzanelli** l'italienne qui a appris le français en deux jours, la reine du Dai dai ; **Felipe Cybis Pereira** le Federer rencontré en salle stagiaire ; **Maxime Daniel** je t'ai déjà inscrit dans la liste des doctorants ; **Lauriane Delay** hâte que tu puisses reboire quelques bières ; **Sofiane Descombas Deschamps** à ton tour ; **Oscar Deumelenaere** l'autre thésard qui a sombré du côté cardio de la force ; **Samuel Diebolt** la brute en escalade ; **Flora Faure** la reine de l'échappée game ; **Hugues Favre** ne jamais te demander quelle distance courir, tu vois toujours trop haut ; **Benjamin Guérif** je n'oublierai jamais le caption this ! ; **Jean Baptiste Guillaumin** l'homme qui a testé toutes les techniques d'imagerie ; **Anatole Jimenez** la relève IPS ; **Clara Magnier** ou encore robocop qui malheureusement ne résiste pas aux champs magnétiques ; **Marta Matei** la partenaire de raquettes ; **Giulia Rizzo** benvenuto ; **Thomas Tiennot** ACCELERE, ACCELERE! Oui, il va aller la chercher ! OUI, IL L'A FAIT ! " ; **Youenn Travert** merci de m'avoir prêté les vibreur mêmes s'ils ne fonctionnaient pas ! ; **Mathis Vert** l'homme aux cheveux soyeux ;

La durée de vie au labo étant courte, j'ai également croisé de nombreuses personnes au cours de ces dernières années qui sont maintenant les anciens partis vers de nouveaux horizons. Néanmoins fort de tout ce que l'on a vécu ensemble je voudrais les remercier d'avoir pu croiser leur route. **Hanna Bendjador**, surtout pense à revenir, la côte ouest des US nous sépare un peu trop ; **Thomas Bancel** l'homme qui savait parler aux Uber ; **Adrien Berard** le jeune talent ; **Jerôme Baranger**, l'homme aux milles adresses le foodus m'a sauvé la vie ; **Julien Claron** le meilleur pâtissier que je ne connaisse ; **Maxime Gruet** celui avec qui tout a commencé je ne t'oublierai pas un peu comme la frappe d'Eder ; **Baptiste Heilies**, le passionné de vinyls ; **Heiva Le Blay** celle qui était là au début alors qu'on comprenait pas grand-chose ; **Clémentine Morisset** la reine du twerk ; **Charlotte Mouliade** aka la belle moula de la Marseilla ; **Mohamed Nouhoum** le joggeur fou, le cycliste fou ; **Juliette Reydet** la relève ; **Justine Richard** j'attends toujours mes chaussettes brodées ; **Daniel Suarez** celui qui m'a fait découvrir l'eau de vie en brique de lait ; **Cécile Telliez** celle qui avait des histoires incroyables à raconter ; **Margot Tumoine** j'ai toujours pas compris à quoi servait ce fameux truc qui vibrait ; **Olivier Villemain** la voie à suivre ; **Laura Zamfirov** la bonne humeur incarnée.

Il y a ceux qui sont parti mais je tiens également à remercier ceux qui arrivent. En premier lieux, **Toûka Meki** l'onomatopé et **Janie Hanrard** la volleyeuse. Je vous souhaite tout le meilleur pour la suite, ça me rend si heureux de voir que le cardioscope à un avenir assuré et pas par n'importe qui ! A l'excellente team stagiaire qui s'est créée : **Aymeric** la relève de la course à pied ; **Manon** la sudiste (Hâte que les fêtes de Bayonne arrivent) ; **Emma** merci pour la photo ig ; **Nabil, Elie, Chaimae, Nicolas** et **Bailey** ;

En dehors du labo il y a ceux qui ont toujours été d'un soutien phénoménal. Les amis de toujours, une famille d'adoption. **Nicolas Trino**, le frère que je n'ai jamais eu, merci pour ton soutien et ta présence sans faille ; **Caty Fernandes** merci d'avoir compléter à la perfection le troupe ; **Kevin Fernandes** le partenaire de snow ; **Carla Leclerc** la partenaire de cidre ; **Claudia Fernandes** la reine do pimba ; **Jeyson Branco** KX en Y, T-Max en Y P'tit Stunt en Y, Runner en Y ; **Melanie Mendez** #ootd ; **Melanie Trino** la chimiste ; **Johan Trino** l'éternel loser MPG ; **Daniel Fernandes** aka Dan's le meilleur rappeur de sa génération;

Anais Fikri La reine de la bachata, c'est quand même grâce à toi que je suis arrivé au labo ; **Thibault Chevalier** le plus taré des rugbymans ; **Olivier Liu** merci pour ton accueil à Leyden et ce tour des Pays-Bas à vélo

Ségoène Bompierre, la briseuse de côtes, celle qui m'a emmené sur mon premier marathon. Celle qui m'a remonté le moral quand il n'était plus là et qui me reconforte grandement sur l'intérêt des formations doctorales.

Joelle Rodrigues qui m'a appris l'art de la bronzette aos Arcos quand il n'y avait rien d'autre à faire ; **David Pereira** qui m'a trainé de l'Algarve à Lisbonne puis Porto pour des moments inoubliables, **Arielle Andriamasimanana** à qui je souhaite bon courage pour le suivre dans toutes ses aventures ;

Aos meus familiares que sempre me apoiarão e estiveram presentes em cada momento da minha vida.

Elisabeth Ferreira a melhor madrinha de sempre; **Duarte Pereira** o melhor padrinho de sempre; **Idalina, Leonor** e **Barbara** obrigado por todos os momentos que passamos juntos.

Martinho Pedreira quem em primeiro me levou até à universidade. Apesar dos 1500 km que nos separa as recordações dos momentos passados juntos são imensas; **Sara Sousa** obrigado por teres trazido o miúdo de volta a terra; **Inês** e **Carolina** quem vi nascer e que crescem depressa demais.

A minha avó **Natália Pereira Coelho** para quem tenho imensa admiração frente a tudo que a vida lhe pediu para enfrentar. Este sorriso a cada um dos nossos reencontros é a coisa mais linda que possa existir. Ao meu falecido avô **António Pedreira** de quem tenho imensas recordações. Espero que de onde estiveres nos consigas ver.

A minha avó **Maria De Ascensão Alves de Araújo** que sempre me admirou pela sua força de vontade e a sua abnegação. Foram numerosos os bons tempos passados naquele lugar de **São Martinho** e aqueles cheiros de arroz de cabidela. Ao meu avô **Abilio de Oliveira Pereira** com quem ainda me lembro correr pela ponte de Bondy e que conserva preciosamente as minhas latas de sumo em cada campo como recordação.

Aos meus pais, **Manuel** e **Manuela Pdreira** que sempre me apoiaram. A pessoa em que me tornei, foi graças ao amor incondicional e a admiração que tenho para eles. Nem sempre foram momentos fáceis e a cada instante estiveram presentes. Agradeço-lhes por tudo que me deram e ensinaram-me.

Résumé

L'insuffisance cardiaque (IC) affecte actuellement 20 millions de personnes en Europe et ce nombre devrait augmenter rapidement dans les années qui viennent. Un diagnostic précoce de l'IC est essentiel pour pouvoir s'attaquer avec succès aux causes sous-jacentes. Cependant, le diagnostic initial est difficile et l'IC n'est diagnostiqué correctement que chez environ la moitié des patients affectés. L'IC à fraction d'éjection préservée, en particulier, qui représente plus de 50% de tous les patients IC, est due à une rigidité ventriculaire anormale qui reste très difficile à évaluer. L'évaluation non-invasive de la rigidité du myocarde reste aujourd'hui un défi et il n'existe actuellement aucune technique permettant d'évaluer la rigidité du myocarde en pratique clinique.

Dans cette thèse, un nouveau dispositif à ultrasons est développé permettant une évaluation précise, rapide et non-invasive de la rigidité du muscle cardiaque. Cette approche repose sur l'élastographie par ondes de cisaillement, un concept de physique des ondes développé par notre équipe pour l'imagerie de l'élasticité des tissus mous. Ce concept est adapté à la quantification de la rigidité du myocarde dans les applications de cardiologie, qui est difficile, car le cœur se déplace rapidement et est situé profondément dans le corps humain.

Pour ce faire, nous avons réalisé une approche simple et innovante qui permet l'évaluation de l'élasticité des ondes de cisaillement à l'aide d'une approche multidirectionnelle. Ainsi, quelle que soit la disposition préalable de la sonde échographique la rigidité du myocarde et la direction des fibres myocardiques peuvent être évalués, et ce, à un moment prédéterminé du cycle cardiaque.

Cette approche a été transposée vers la clinique en développant un dispositif médical répondant aux normes en vigueur afin de permettre l'acquisition chez l'Homme. Le développement de ce dispositif médical est réalisé et plusieurs prototypes sont assemblés et disséminés dans des hôpitaux de la région parisienne.

L'intérêt de la rigidité myocardique comme biomarqueur de la viabilité cardiaque est évalué sur un modèle de transplantation cardiaque. Une étude portant sur la viabilité des greffons cardiaques a également été réalisée au cours de cette thèse. Si le manque de greffons disponible est connu, aucune solution permettant d'évaluer la viabilité des greffons lors du prélèvement ou pendant son transport n'existe. Afin d'apporter des outils de quantifications qui permettraient d'orienter les stratégies de prélèvement ou de préservation des organes, l'élastographie a été proposée. Pour cela, des greffons cardiaques immergés provenant de modèles porcins ont été suivis durant leur conservation par élastographie afin d'évaluer leur viabilité.

Finalement, la preuve de concept clinique de cette technologie est réalisée grâce à deux études cliniques. Des patients sans atteintes cardiaques, des patients souffrant d'insuffisance cardiaque diastolique ainsi que des patients atteints d'amylose ont été évalués avec le système dans plusieurs hôpitaux parisiens. Cette technologie innovante, simple et peu coûteuse, apporte une solution claire aux besoins médicaux non satisfaits. Elle offre donc un grand potentiel d'adoption et d'utilisation par les cliniciens à l'hôpital, mais également à d'autres praticiens.

Abstract

Heart failure (HF) currently affects 20 million people in Europe, and this number is expected to increase rapidly in the future. Early diagnosis of HF is essential in order to successfully address the underlying causes. However, initial diagnosis is difficult meaning that HF is only correctly diagnosed in about half of affected patients. HF with preserved ejection fraction, that accounts for more than 50% of all HF patients, is due to abnormal ventricular stiffness which remains very difficult to diagnose. Non-invasive evaluation of myocardial stiffness remains today a challenge and there is currently no technique that can assess myocardial stiffness in clinical practice.

In this PhD thesis, a novel ultrasound device has been developed for non-invasive quantification of myocardial stiffness for accurate, quick and non-invasive assessment of the diastolic function. The device relies on shear wave elastography a concept developed in our group for soft tissue elasticity imaging. In this PhD this concept is adapted for myocardial stiffness quantification in cardiology applications which is challenging because the heart moves rapidly and is deeply located in the human body.

We realized a simple and innovative approach that allows the evaluation of the elasticity of the shear waves using a multidirectional approach. Thus, whatever the prior arrangement of the ultrasound probe, the rigidity of the myocardium and the direction of the myocardial fibers can be evaluated at a predetermined moment of the cardiac cycle.

This approach has been transposed to the clinic by developing a medical device to allow stiffness evaluation in humans. The development of this medical device is achieved and several prototypes are assembled and disseminated in clinical Parisian centers.

The interest of myocardial stiffness as a biomarker of myocardial viability is investigated on a preclinical model of cardiac transplantation. A study on the viability of heart grafts was done during this thesis. If the lack of available grafts is known, there is no solution to assess the viability of the grafts during graft harvesting or transport. In order to provide a new biomarker for graft viability the elastography has been proposed. For this, immersed heart grafts from porcine models were monitored using elastography during the preservation in order to assess their viability.

In contrast with conventional Shear Wave Imaging that requires costly and complex multichannel electronics and transducers, this project aims to develop a low cost and portable approach which does not rely on 2D or 3D imaging of the heart. The clinical proof of concept of this technology has been performed on control patients, patients with HF with preserved ejection fraction and patients with cardiac amyloidosis in 6 clinical centers in Paris. This simple and low-cost innovative technology could provide a clear solution to unmet medical needs and thus has great potential for take-up and use by clinicians at hospital but also in other points of care.

Introduction générale

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) on ne dénombre pas moins de 400 décès par jour lié aux pathologies cardiovasculaires en France, et ce chiffre, pourtant déjà extrêmement élevé, ne cesse d'augmenter. Un constat similaire peut être réalisé sur l'ensemble du globe terrestre et place ainsi les maladies cardiovasculaires au premier rang des causes de mortalité mondiales. Cette prévalence est observée sur l'ensemble de la population indépendamment de l'âge ou du sexe.

De nombreux facteurs de risque existent, comme le tabagisme, l'hypertension, le diabète, la sédentarité, l'hypercholestérolémie, l'obésité ou la mauvaise alimentation, et sont autant de paramètres sur lesquels il est possible d'agir. D'autres facteurs souvent méconnus sont également à prendre en considération, tels que de mauvaises conditions de travail ou l'isolement social. Je vous invite donc, cher lecteur, à prendre en considération ces facteurs afin que vous puissiez limiter les risques cardiovasculaires.

Le dépistage des maladies cardiovasculaires est essentiel. Un dépistage précoce permet une prise en charge rapide, ce qui améliore considérablement la survie et la qualité de vie des patients. Pour cela, de nombreuses techniques d'imagerie existent et sont quotidiennement utilisées en pratique clinique, néanmoins certaines pathologies cardiaques restent extrêmement difficiles à diagnostiquer à l'heure actuelle. Au cours de cette thèse, un travail de recherche est réalisé afin d'apporter de nouvelles solutions de diagnostic ultrasonore, et ce, lors d'une étude clinique non-invasive chez l'homme.

Le premier chapitre se concentrera sur les différentes techniques d'imageries actuelles appliquées à l'imagerie cardiovasculaire et un accent particulier sera apporté à l'échographie et l'élastographie, les deux techniques utilisées au cours de cette thèse. Le second chapitre traitera d'un nouveau concept d'imagerie élastographique multidirectionnelle permettant d'estimer les propriétés élastiques dans de milieux anisotropes. Le design et le fonctionnement d'une sonde spécialement développée y sont décrits. Par la suite, ce nouvel outil sera intégré à un dispositif médical afin d'être transposé vers la clinique et cela fera l'objet du chapitre 3. Afin de mieux comprendre le processus de rigidification du muscle cardiaque, le chapitre 4 exposera une étude portant sur la transplantation cardiaque : y seront décrits des greffons provenant de modèles porcins chez qui différents segments du cœur ont été évalués par élastographie au cours du temps. Enfin, au cours du chapitre 5, j'exposerai les deux études cliniques lors desquelles le dispositif médical a été testé. Ces études ont permis l'évaluation de la vitesse d'onde de cisaillement sur des patients contrôles, des patients atteints d'insuffisance cardiaque et d'amylose cardiaque.

Liste des acronymes

AA	- Amylose Inflammatoire
AL	- Amylose Immunoglobulinique
ATTR	- Amylose Transthyréline
ANSM	- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
APHP	- Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
CPP	- Comité de Protection des Personnes
DM	- Dispositif Médical
EDP	- Pression de fin de diastolique
ECG	- Électrocardiogramme
ETI	- Elastic Tensor imaging
FA	- Fraction d'Anisotropie
FC	- Fréquence Cardiaque
FEVG	- Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche
HAS	- Haute Autorité de Santé
IC	- Insuffisance Cardiaque
ICFEP	- Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Éjection Préservée
ICFER	- Insuffisance Cardiaque à Fraction d'Éjection Réduite
IRM	- Imagerie par résonance magnétique
I_{SPTA}	- Spatial Peak-Temporal Average Intensity
LVDP	- Pression Diastolique du Ventricule Gauche
MI	- Mechanical Index
ODS	- Output Display Standard
PRF	- Pulse Repetition Frequency
RMN	- Résonance Magnétique Nucléaire
RPP	- Rate Pressure Product
SWV	- Shear Wave Velocity
TDI	- Tissue Doppler Imaging
TDM	- Tomodensitométrie
TEP	- Tomographie par Émission de Positons
TGC	- Time Gain Control
TI	- Thermal Index
TOF	- Temps de vol de l'onde de cisaillement
UF	- UltraFast
VD	- Ventricule Droit
VG	- Ventricule Gauche

Table des matières

Introduction générale.....	1
Liste des acronymes	3
Chapitre I – Introduction à l'imagerie cardiovasculaire	9
1 - Le cœur	10
1.1 - Anatomie	10
1.2 - Pathologies cardiaques	13
2 - L'imagerie médicale au service de la cardiologie	15
2.1 - Radiographie	15
2.2 - Médecine Nucléaire	16
2.3 - Imagerie par Résonance Magnétique	17
2.4 - Échographie.....	18
2.5 - Autres techniques d'évaluation	19
3 - Les principes de l'échographie.....	21
3.1 - L'effet piézo électrique.....	21
3.2 - Propagation de l'onde	22
3.3 - Émission et réception.....	23
3.4 - L'échographie morphologique	24
3.5 - L'effet Doppler.....	26
3.6 - L'échographie de déformation.....	27
3.7 - Vers l'échographie ultrarapide.....	28
4 - L'élastographie	30
4.1 - L'élastographie statique	30
4.2 - L'élastographie dynamique	31
4.3 - La force de radiation acoustique.....	33
4.4 - L'élastographie cardiaque	34
Objectifs de la thèse : Un nouvel outil clinique d'évaluation de la rigidité myocardique, un biomarqueur essentiel des pathologies cardiaques.....	37
Développement d'une approche multidirectionnelle pour l'élastographie cardiaque	37
Développement d'un outil clinique.....	37
Application à la caractérisation du greffon cardiaque	38
Preuve de concept sur des patients	38
Table des figures et tableaux.....	39
Références	41

Chapitre II – Un nouveau concept d'élastographie multidirectionnelle en milieu anisotrope	47
1 - Introduction.....	48
2 - Approche d'élastographie multidirectionnelle	50
2.1 - Vitesse de l'onde de cisaillement en milieu transverse isotrope.....	50
2.2 - Détermination des paramètres élastiques à partir de mesures multidirectionnelles	51
2.3 - Design d'un transducteur ultrasonore pour la mesure multi directionnelle de l'onde de cisaillement.....	53
3 - Validation numérique du concept.....	55
3.1 - Simulation numérique du transducteur.....	55
3.2 - Simulation numérique de propagation d'onde de cisaillement.....	58
3.3 - Simulation numérique de diffuseurs.....	61
3.4 - Imagerie tridimensionnelle de l'onde de cisaillement.....	62
3.5 - Détermination des paramètres élastiques anisotropes.....	64
4 – Discussion et perspectives	68
Table des figures et tableaux.....	69
Références	71
Chapitre III – Développement d'un dispositif médical pour la quantification de la rigidité myocardique.....	75
1 - Développement d'un dispositif médical	77
1.1 - Description de la sonde cardioscope	77
1.2 - Description de la séquence ultrasonore	77
1.3 - Description du dispositif.....	79
1.4 - Description de la partie logicielle.....	81
2 - Calibration et validation du dispositif médical.....	85
2.1 - Normes et limitations acoustiques.....	85
2.2 - Calibration acoustique	87
2.3 - Validation des paramètres d'imagerie et d'élastographie.....	89
3 - Validation de la mesure d'élastographie par onde de cisaillement sur modèles biologiques .	93
3.1 - Tissus anisotropes <i>ex vivo</i>	93
3.2 - Myocarde <i>ex vivo</i>	95
3.3 - Modèle animal <i>in vivo</i>	96
4 - Discussion et perspectives.....	98
Table des figures et tableaux.....	99
Reférences	101

Chapitre IV – La rigidité myocardique : Nouveau biomarqueur pour l'évaluation des greffons cardiaques	105
1 - La transplantation cardiaque	107
1.1 - Histoire de la transplantation cardiaque.....	107
1.2 - Problématiques liées à la transplantation.....	109
1.3 - Objectifs de l'étude	110
2 - Évaluation de la rigidité du greffon par élastographie d'onde de cisaillement	111
2.1 - Système proposé	111
2.2 - Modèle de greffons	112
3 - Résultats.....	114
3.1 - Reconstruction tri dimensionnelle de l'organe	114
3.2 - Évolutions de la rigidité des greffons cardiaques.....	114
3.3 - Fraction d'anisotropie et organisation des fibres	117
3.4 - Corrélations entre SWV et viabilité post réanimation	119
4 - Discussion et perspectives.....	121
Table des figures et tableaux.....	123
Références	125
Chapitre V – Application au cœur humain	129
1 - Introduction.....	130
1.1 - Partenaires de l'étude	131
1.2 - Atteintes cardiaques étudiées.....	131
2 - Méthodes	134
2.1 - Protocole	134
2.2 - Déroulement examen.....	135
2.3 - Traitement des données	136
3 - Résultats.....	138
3.1 - Analyse de cas	138
3.2 - Reproductibilité de la mesure	139
3.3 - Résultats de l'étude clinique	140
4 - Discussion et perspectives.....	143
Table des figures et tableaux.....	144
Références	145
Conclusion	149
Production scientifique.....	1519

Chapitre I - Introduction à l'imagerie cardiovasculaire

1 - Le cœur

À travers cette thèse, nous nous référerons souvent à l'anatomie du cœur tant d'un point de vue structurel que fonctionnel. Ainsi, ce paragraphe a pour but de présenter succinctement les différentes structures cardiaques et leur fonctionnement. Nous mettrons en avant les différentes techniques d'imagerie permettant l'observation du système cardiovasculaire afin de comprendre les intérêts et les limitations de chacune de ces techniques. Certaines pathologies cardiaques sont présentées afin de comprendre les intérêts de recherche de ce manuscrit et les enjeux de santé publique majeurs liés aux pathologies cardiaques.

1.1 - Anatomie

Le cœur est un organe musculaire assurant la circulation du sang dans l'ensemble de l'organisme, il est situé dans la cage thoracique entre les deux poumons. Organe central du système cardio-vasculaire, il propulse le sang dans l'ensemble de l'organisme afin de lui apporter oxygène et nutriments nécessaires. Ses contractions permettent de mettre en place la circulation sanguine afin d'emporter les déchets produits par les différents organes et de les éliminer.

Pour se représenter sa taille, il suffit de fermer son poing et d'imaginer que le cœur fait environ 1,5 fois celui-ci. Chaque jour, notre cœur bat 100 000 fois en moyenne, ce qui représente 8 000 litres de sang distribués à l'ensemble de l'organisme et cela tout au long de la vie. Pierre angulaire de l'intégrité des organes, la circulation sanguine doit être permanente. Son défaut entrainera des dégâts importants voire irréversibles à très courts termes. À titre d'exemple, quelques minutes d'anoxie, privation d'oxygène, entraineront des lésions irréversibles sur le cerveau.

D'un point de vue structurel, le cœur n'as pas la forme qu'on lui donne quand on le représente. Ce symbole né en Grèce antique est en réalité celui d'une feuille de lierre attribuée à Dionysos, dieu du vin et des plaisirs de la chair, par la suite devenu un symbole de l'amour durable, véritable. Si l'on devait en donner une représentation anatomique, le cœur serait en réalité plutôt de forme pyramidale inversée avec son sommet nommé apex pointant vers le bas et légèrement vers la gauche.

À l'intérieur, le cœur est un organe creux et divisé en quatre cavités. Deux oreillettes (ou atriums) se situent dans la partie supérieure du cœur et se chargent de réceptionner le sang. Les deux autres cavités, nommés ventricules, sont les cavités inférieures du cœur, plus volumineuses, ils se chargent d'éjecter le sang. Ces deux ventricules sont séparés par le septum inter ventriculaire. Un sac fibreux, nommée péricarde, entoure le cœur et permet lors de sa contraction de sécréter un liquide assurant la lubrification du muscle. Sous ce sac on retrouve les parois de l'organe constituées de trois couches, de l'extérieur vers l'intérieur, l'épicarde, le myocarde et l'endocarde. Le myocarde est la principale composante du muscle cardiaque, il est épais et composé de fibres musculaires striées assurant la contraction. L'épicarde s'étend sur toute la surface du cœur recouvrant le myocarde. L'endocarde est, quant à lui, la tunique interne du cœur et peut être comparé à l'endothélium, tunique interne des vaisseaux sanguins.

Quatre valves sont présentes dans le cœur afin de distribuer le sang dans les différentes cavités, éviter les reflux et assurer les gains en pressions afin d'éjecter correctement le sang dans la circulation. La valve pulmonaire assure le passage entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire divisée en deux branches permet l'irrigation des poumons. La valve aortique permet le passage entre le ventricule gauche et l'aorte, principale artère du corps, venant distribuer le sang dans l'ensemble de l'organisme. La valve mitrale sépare l'oreillette gauche et le ventricule gauche et la tricuspide l'oreillette droite du

ventricule droit. L'ensemble de ces structures sont regroupées dans le schéma ci-dessous **Figure 1**. En tant qu'observateur les structures sont inversées avec la partie droite du cœur sur la gauche de la figure et inversement.

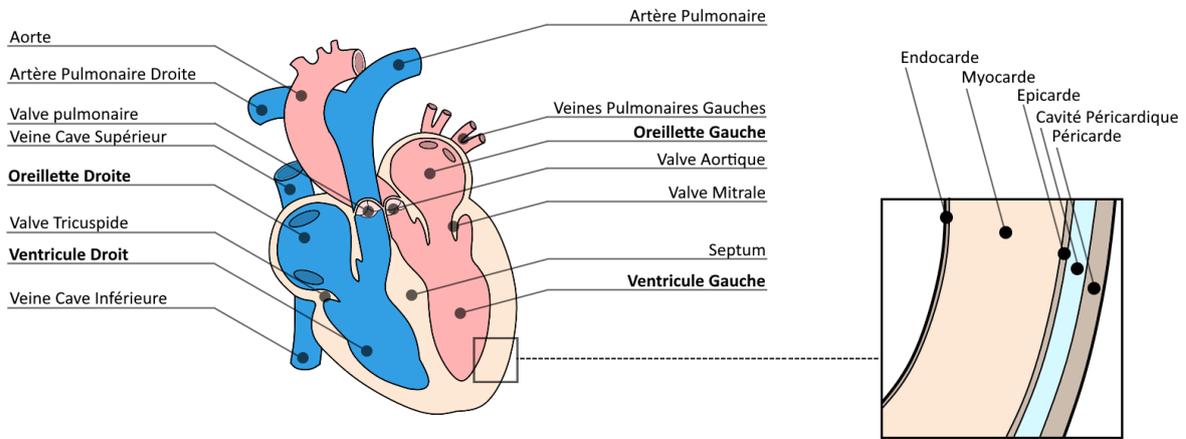


Figure 1 – Schéma annoté du cœur humain et de la composition de ses parois

Afin de mieux comprendre le fonctionnement du cœur lors de sa contraction, retraçons le parcours du sang. Si l'on considère les veines caves comme point de départ du sang désoxygéné le premier arrêt s'effectue au niveau de l'oreillette droite (1). Celle-ci se contracte éjectant le sang dans le ventricule droit (2). La valve tricuspide se ferme puis le ventricule droit se contracte propulsant le sang dans les artères pulmonaires (3). Le sang, une fois oxygéné par les poumons, revient par l'oreillette gauche (4) qui se contracte à son tour et expulse le sang dans le ventricule gauche (5). La valve mitrale se ferme et le ventricule gauche se contracte et propulse le sang dans l'aorte afin de distribuer le sang à l'ensemble du corps (6). L'ensemble du parcours est représenté ci-après, **Figure 2**, avec en surbrillance le parcours du sang au cours du temps. Un code couleur permet de se figurer de l'oxygénation du sang, ainsi, le bleu représente le sang pauvre en oxygène et en rose le sang riche en oxygène.

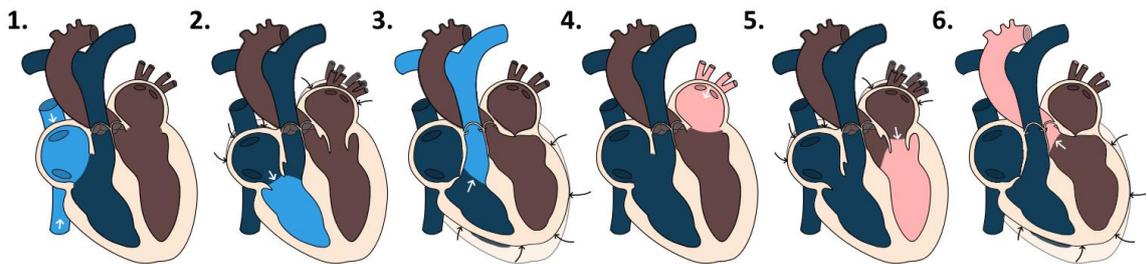


Figure 2 - Parcours du sang dans le cœur en prenant l'oreillette droite comme point d'entrée.

En réalité les contractions cardiaques se déroulent en parallèle. Ainsi les parties droite et gauche du cœur se contractent simultanément. Cette parallélisation des tâches rend la contraction plus efficace. La contraction des oreillettes permet de remplir simultanément les deux ventricules et leur contraction, d'éjecter le sang vers l'artère pulmonaire et l'aorte de manière synchrone. On peut observer cette parallélisation du travail cardiaque au cours du temps dans la **Figure 3**, page 12.

Afin de comprendre la contraction du muscle cardiaque, il est nécessaire de s'intéresser aux cellules cardiaques qui composent le cœur. Deux types de cellules musculaires cardiaques nommées cardiomyocytes le composent : les cardiomyocytes contractiles et les cardiomyocytes automatiques.

Les cardiomyocytes contractiles sont des cellules musculaires dites classiques, riches en fibres contractiles. Elles présentent un noyau central, et sont connectées entre elles par des jonctions communicantes qui permettent la propagation rapide du courant de dépolarisation dans le muscle cardiaque.

Néanmoins ces cellules ne se contractent pas spontanément, c'est alors qu'interviennent les cardiomyocytes automatiques. Ces cellules moins nombreuses que les précédentes ont une disposition particulière assurant la conduction rapide de la dépolarisation à l'ensemble du myocarde ventriculaire, c'est le pacemaker du cœur. La conduction de l'influx nerveux permet quant à lui de créer un schéma d'activation du cœur, c'est le réseau de His-Purkinje [1], [2]. Ce cycle d'activation successif produit un champ électrique pouvant être détecté et quantifié via des électrodes, c'est le tracé d'électrocardiogramme (ECG) représentatif de l'activité électrique du cœur.

Le premier ECG date de 1887 et est publié par Augustus D. Waller [3]. En 1895 Willem Einthoven annote cinq déflexions électriques P, Q, R, S et T encore utilisées actuellement [4]. Le cycle de l'ECG débute par l'activation du nœud sinusal et des oreillettes : c'est l'onde première, l'onde P. L'activation électrique se propage du nœud atrioventriculaire et descend dans le tronc du faisceau de His : c'est le segment PQ, suivi de l'activation ventriculaire créant une forte déflexion, notée complexe QRS. Cette activation ventriculaire se poursuit durant le segment ST et prend fin au niveau de l'onde T qui débute à la relaxation du muscle cardiaque. Chaque onde précédemment décrite est donc représentative d'un état de contraction ou de relaxation de la structure cardiaque.

Deux termes reviendront assez fréquemment au cours de ce manuscrit, la systole et la diastole ; ce sont respectivement la contraction et la relaxation du cœur. Quand ce n'est pas précisée, on parle généralement de systole ou de diastole du ventricule, mais ce même cycle existe également pour les oreillettes : c'est la systole et diastole atriale. Elles sont explicitées conjointement au signal ECG sur la figure suivante.

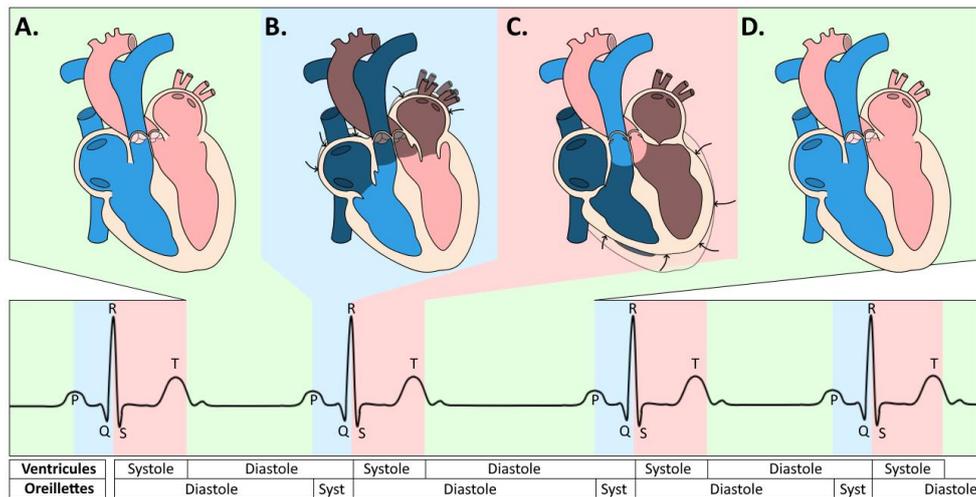


Figure 3 - Représentation de la contraction cardiaque au cours du temps en fonction de la trace ECG. **A.** Diastole ventriculaire et atriale. **B.** Systole atriale et diastole ventriculaire. **C.** Systole ventriculaire et diastole atriale **D.** Diastole atriale et ventriculaire

1.2 - Pathologies cardiaques

En France, comme dans le reste du monde, l'espérance de vie n'a cessée de croître au cours des dernières années. Si cette évolution peut en partie être expliquée par l'amélioration de certains facteurs tels que l'instruction, les conditions de vie ou les conditions travail. L'évolution de nos connaissances et le développement des systèmes de santé ont incontestablement eu un rôle majeur sur ce développement.

Les causes de mortalité restent aujourd'hui multiples et diverses ; elles sont représentées sur la Figure 4. Néanmoins les principales causes mondiales de décès n'ont pas évolué au cours des dernières années avec en premier rang les maladies cardiaques, suivi des accidents vasculaires cérébraux et des infections respiratoires [5]. Une personne sur trois sera concernée par l'une des maladies cardiovasculaires au cours de sa vie. Ces chiffres montrent alors l'importance de poursuivre les recherches sur ces pathologies afin d'en réduire l'incidence.

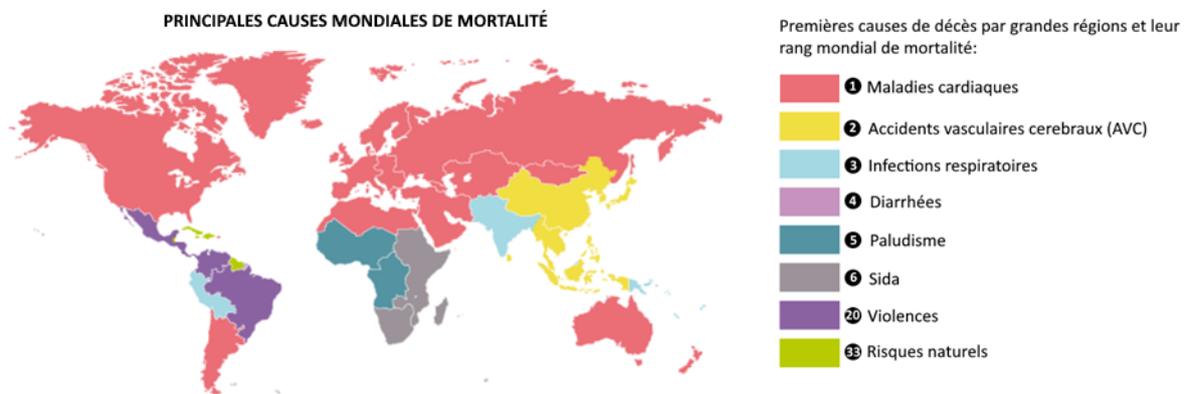


Figure 4 – Principales causes de mortalité dans le monde en 2013, source : The Lancet, figure adaptée de l'infographie du journal "Le Monde"

De nombreux facteurs de risque sont toutefois bien connus aujourd'hui [6]. Il est possible de diminuer le risque cardiovasculaire et de prévenir de nombreuses pathologies cardiaques en prenant en compte ces facteurs de risques et corriger notre mode de vie.

Les maladies cardiovasculaires sont diverses, les principales sont décrites ci-dessous afin de comprendre leur impact sur le cœur et son fonctionnement. Une attention particulière est portée aux pathologies étudiées lors des études cliniques réalisées au cours de cette thèse. Les différentes pathologies peuvent être regroupées en quatre groupes : les coronaropathies, les troubles du rythme, les cardiopathies structurelles ainsi que l'insuffisance cardiaque.

Les coronaropathies sont l'ensemble des pathologies cardiaques qui atteignent les artères coronaires qui vascularisent le cœur. Ce sont des maladies progressives où des lésions apparaissent sur les parois des coronaires diminuant progressivement leur lumière et donc leur apport en oxygène. Parmi ces atteintes, on retrouve l'angor, l'infarctus du myocarde ou la dissection spontanée de l'artère coronaire.

Les troubles du rythme correspondent à des pathologies fréquentes. Elles sont le reflet d'une activité électrique anarchique ou d'une fréquence cardiaque altérée, cela se traduit par une perte d'efficacité de la vascularisation et une baisse du débit cardiaque. Parmi ces atteintes, on retrouve, les fibrillations auriculaires et ventriculaires, les bradycardies et tachycardies ou encore l'extrasystole.

Les cardiopathies structurelles sont liées à des anomalies de développement de l'organe. Ces malformations entraînent soit une communication entre les structures diminuant fortement l'oxygénation du sang, c'est la malformation septale, la communication interventriculaire, la communication interauriculaire ou la transposition de gros vaisseaux. Les sténoses, atrésies, les cardiomyopathies dilatées ou hypertrophiques ou encore la sténose aortique vont-elles mener à un déficit de circulation par modification des structures cardiaques. Des infections peuvent aussi se développer dans le myocarde tel que la péricardite empêchant la contraction du cœur. D'autres pathologies cardiaques plus rares existent, telles que l'amylose cardiaque qui est une pathologie étudiée au cours de cette thèse. Cette pathologie est causée par une modification de la structure moléculaire des protéines produites par l'organisme. Un aggloméra de protéines se forme, ce sont les fibrilles amyloïdes créant une accumulation extracellulaire qui envahit le myocarde. À terme, la maladie évolue jusqu'à l'insuffisance cardiaque entraînant une diminution de l'espérance de vie des patients.

Enfin, le dernier groupe est dédié à l'insuffisance cardiaque (IC). Cette pathologie est liée à un muscle affaibli et incapable de pomper efficacement le sang. Cette anomalie affecte plus de 2 personnes sur 100 dans la population générale, et 1 personne sur 10 dans la population des plus de 70 ans. L'IC se développe progressivement et lentement et les causes sont multiples. On peut diviser cette pathologie en deux sous-groupes : l'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER) et l'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEP). L'ICFER, également appelée IC systolique, est due à une contraction inefficace du muscle cardiaque. L'ICFEP, ou encore IC diastolique, est quant à elle liée à un relâchement anormal des ventricules menant à une anomalie lors de leur remplissage. L'ICFEP est aujourd'hui très difficile à diagnostiquer avec un manque d'outils de diagnostic permettant de quantifier l'atteinte. L'IC peut mener à la décompensation cardiaque et à l'hospitalisation. Ce groupe fait également parti de ceux étudiés au cours de l'étude clinique notamment l'ICFEP afin de vérifier que la rigidité est un marqueur efficace de diagnostic de la maladie.

2 - L'imagerie médicale au service de la cardiologie

Les progrès réalisés dans le domaine de l'imagerie médicale ont permis des avancées considérables dans la compréhension des atteintes cardiaques. Cette partie a pour but d'explicitier les différentes techniques d'imagerie utilisées en cardiologie. Nous porterons une attention particulière à l'échographie et l'échocardiographie, technique d'imagerie centrale de ces travaux de recherche.

Par définition l'imagerie médicale est l'ensemble des moyens d'acquisition et de restitution d'images du corps à partir de phénomènes physiques. La première image a pu être obtenue à l'aide des rayons X et montre les nombreuses opportunités qu'ouvre l'imagerie médicale dans le diagnostic et la caractérisation des organes et tissus humains.

2.1 - Radiographie

Cette technique d'imagerie naît suite aux travaux menés par le physicien allemand Wilhelm Röntgen en 1895 sur le rayonnement cathodique avec les tubes de Crookes. En s'intéressant à la pénétration des rayons cathodiques, il remarque leur capacité à franchir la paroi du tube et pénétrer dans l'air. À l'aide d'un écran recouvert d'une couche de platinocyanure de baryum et placé en face du tube, celui-ci devient fluorescent lors de la décharge. De plus, il observe qu'en plaçant des objets entre l'ampoule et l'écran, la fluorescence persiste et le rayonnement émis par la cathode traverse la matière. Il nomme alors ces rayons « Rayons X » en référence à la lettre utilisée en mathématiques en présence d'une inconnue.

Par la suite, il observe l'augmentation de l'absorption avec la masse atomique des atomes absorbants, et effectue alors le premier cliché radiographique *in vivo* en intercalant la main de son épouse entre le tube de Crookes et une plaque photographique. Sur cette image, considérée comme la première image médicale, on y distingue les os de la main ainsi qu'une bague.

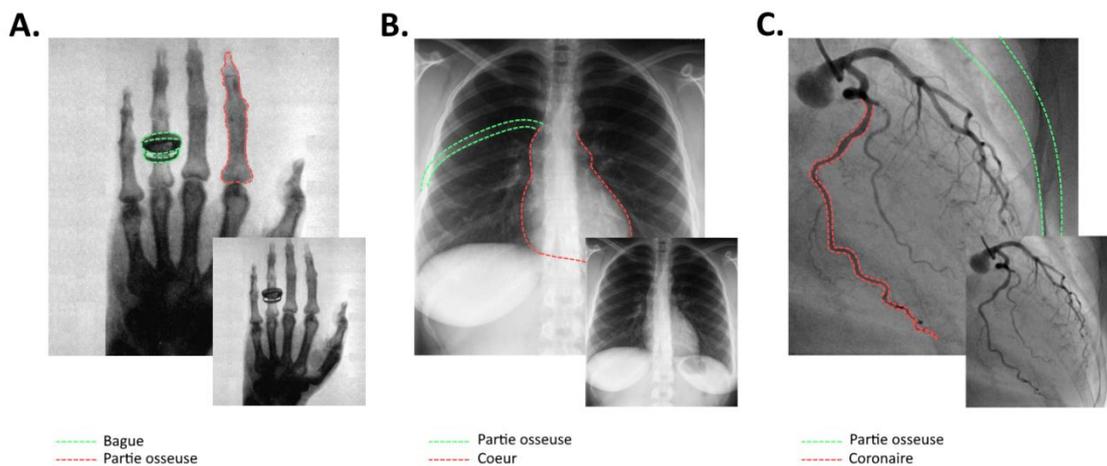


Figure 5 - Exemple d'imagerie radiographique. **A.** Première imagerie radiographique, main d'Anna Bertha Röntgen, les os ainsi que la bague sont facilement identifiables. **B.** Radiographie thoracique du cœur et de la cage thoracique. **C.** Radiographie cardiaque avec injection de produit de contraste permettant d'observer les coronaires à la surface du muscle et éventuellement leur obstruction.

L'imagerie par rayons X est actuellement utilisée en pratique clinique dans le domaine de la cardiologie. Le scanner cardiaque, également nommé Tomodensitométrie (TDM), permet l'évaluation de nombreuses pathologies tel que :

- Les atteintes coronaires (Coronarographie)
- Les hypertrophies
- Les décompensations cardiaques

L'imagerie par rayons X est une technique d'imagerie irradiante. Il est donc nécessaire d'en limiter le temps d'exposition. Par ailleurs, les cadences d'imagerie de cette méthode ne permettent pas d'explorer le cœur en temps réel. L'absorption des rayons étant similaire entre les différentes structures cardiaques, il est également difficile d'observer localement le cœur. Néanmoins, les agents de contraste permettent d'identifier facilement les atteintes coronaires telles que les sténoses.

2.2 - Médecine Nucléaire

L'histoire de la médecine nucléaire remonte à 1913 quand George de Hevesy [7], [8] découvre la traçabilité nucléaire dans des solutions puis sur les plantes. Suite à ces découvertes avec J.A. Christiansen et Sven Lomholt, ils utilisent la traçabilité nucléaire pour la première fois sur modèle animal. La première observation chez l'Homme a été réalisée par Herman Blumgart en 1926 [9] s'injectant lui-même un traceur radioactif afin de suivre la circulation de son propre sang. Il faudra attendre 1934 que la famille Curie découvre la radioactivité artificielle permettant de fabriquer des éléments radioactifs de différents composants chimiques pour une évolution vers un outil clinique efficace [10].

Contrairement à l'imagerie par rayon X, cette fois-ci, un traceur radioactif est injecté dans l'organisme et les radiations sont émises depuis les tissus et enregistrées par un détecteur externe. Les radiotraceurs sont des molécules radioactives liées à des molécules porteuses, qui peuvent être choisies en fonction de l'exploration souhaitée (suivi du glucose, d'une protéine particulière, etc.). Par conséquent, cette technique permet une imagerie fonctionnelle des organes plutôt que structurelle.

La médecine nucléaire peut être développée en trois groupes. Le premier, nommée scintigraphie permet de cartographier l'intérieur du corps grâce à des caméras à scintillation nommées gamma camera. De cette technique a découlé la TEMP pour tomographie par émission monophotonique, qui repose sur le même principe couplé à une rotation de la caméra autour du patient. Il est ainsi possible de reconstruire des volumes pour une exploration tridimensionnelle. Néanmoins, comparée à la scintigraphie, la rotation autour du patient implique une perte dans la quantité de photons détectés et donc une baisse de la qualité des images. Finalement, la Tomographie par Émission de Positons (TEP), qui se base sur un autre type de radiotraceur permet de marquer de façon optimale de plus petites molécules d'intérêt biologique que la scintigraphie tel que le sucre ou l'eau.

Cette technique d'imagerie est actuellement utilisée en pratique clinique dans le domaine de la cardiologie lors de l'évaluation du muscle cardiaque pour :

- Évaluer et suivre les conséquences d'un infarctus
- Évaluer la perfusion du muscle cardiaque

L'utilisation de la médecine nucléaire est néanmoins limitée dans le contexte clinique par l'exposition radioactive et ionisante de la technique et le coût d'exploitation élevé des éléments radioactifs.



Figure 6 – Exemple d'imagerie nucléaire. **A.** Exploration thyroïdienne réalisée à partir d'un compteur monté sur pantographe (1950) **B.** Premières images nucléaires, scintigraphie par balayage de la thyroïde datant de 1960 **C.** PET Scan cardiaque, vue grand axe et petit axe du muscle cardiaque.

2.3 - Imagerie par Résonance Magnétique

L'histoire de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) démarre au cours des années 1946 avec la découverte de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Cette technique, découverte par Félix Bloch et Edward Mills Purcell [11], [12], permet l'analyse de la matière par la propriété magnétique des noyaux atomiques. Le principe nécessite de placer un milieu dans un champ magnétique, celui-ci acquiert une aimantation nucléaire détectée par sa mise en résonance avec un champ électromagnétique.

Dans le corps, lorsque les molécules d'eau sont soumises à un champ magnétique les atomes d'hydrogène changent d'orientation puis reviennent à leur position initiale. Il est alors possible d'estimer la vitesse à laquelle ces atomes reviennent à leur orientation initiale afin d'estimer la densité des tissus qui composent le corps et ce de manière tridimensionnelle. Il est possible d'augmenter la définition des images par l'usage de produits de contraste tel que le gadolinium en fonction de l'organe à explorer.

Afin de réaliser le champ magnétique nécessaire à l'exploration des tissus un aimant est couplé à des antennes chargées de capter les signaux radiofréquence. L'IRM permet l'exploration d'un large éventail d'organes du corps en 3D avec une bonne résolution spatiale. De plus, les os et les poumons ne limitent pas l'imagerie. L'IRM compte un autre avantage celui de ne pas être ionisant à l'inverse du PET ou du CT, ce qui en fait un outil de choix dans l'analyse de la structure et de la fonction cardiaque. Cette technique d'imagerie est actuellement utilisée en pratique clinique dans le domaine de la cardiologie dans l'évaluation de nombreuses pathologies telle que :

- Les atteintes coronariennes
- Évaluation du cœur et de l'étendue des cicatrices post infarctus
- Recherche de myocardites ou péricardites
- Bilan d'insuffisance cardiaque
- Caractérisation d'atteintes cardiaques génétiques
- Diagnostic et suivi de malformations cardiaques congénitales

Cependant, la résolution temporelle reste limitée, lors d'applications cardiaques, les séquences d'IRM sont déclenchées et répétées sur plusieurs cycles cardiaques à l'aide de l'ECG augmentant les temps d'acquisition et l'immobilisation du patient. D'autre part, les systèmes IRM restent volumineux et coûteux les rendant moins accessibles que d'autres techniques d'imagerie. Ainsi, même si l'IRM cardiaque est un domaine de recherche extrêmement actif, de nombreuses limitations cliniques subsistent.

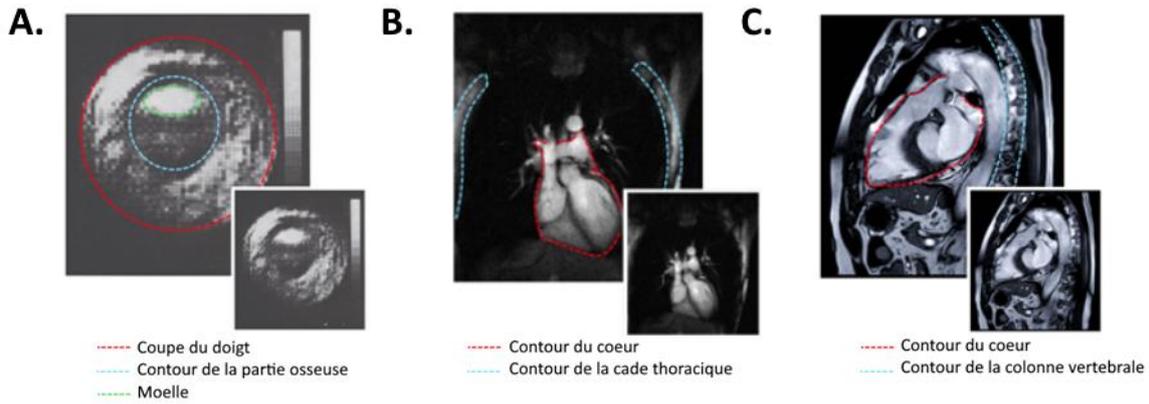


Figure 7 - Exemple d'imagerie par résonance magnétique (IRM). **A.** Première image IRM in vivo d'un doigt [13] **B.** IRM cardiaque montrant l'anatomie du cœur vue de face **C.** IRM cardiaque montrant l'anatomie du cœur vue de profil.

2.4 - Échographie

L'histoire de l'échographie débute avec la découverte de l'effet piézoélectrique par Pierre et Jacques Curie en 1880 à l'ESPCI. Quelques années plus tard aura lieu la découverte des ultrasons, soupçonnée dès la fin du 18ème siècle par Lazzaro Spallanzani. C'est en 1883 que le physicien Francis Galton invente le sifflet à ultrason qui fait alors réagir ses chiens tout en étant inaudible par l'Homme mettant alors en évidence l'existence de ceux-ci. Il faudra attendre 1917 pour voir l'apparition du premier générateur à ultrasons par Paul Langevin à l'aide de céramiques piézo-électriques. Dans ce contexte de guerre, la première application de ces découvertes est réservée à la détection sous-marine et les premières théories d'écholocalisation sont formulées.

La transposition vers le domaine médical débute en 1942 grâce à Karl Dussik, neurologue de l'Université de Vienne, qui tente de localiser la présence de tumeurs cérébrales en mesurant la transmission des ultrasons [14]. Au cours des années 1950, ce sont John J. Wild et John M. Reid commencent à travailler ensemble et construisent au début de 1951 le premier échographe clinique sur roues [15]. Les premières images en coupe transversale anatomique temps réel du bras de Wild ont ainsi été obtenues par ce premier scanner en février 1952 [16]. L'intérêt clinique de cette technique a été grandement démontré grâce au professeur Ian Donald et une série d'études qui ont permis d'établir l'intérêt de la technique pour surmonter l'initial scepticisme clinique de l'échographie médicale [17].

Par la suite les premières applications sur le cerveau, le sein ou encore l'œil [18], [19] ont vu le jour. L'ensemble de ces études ont rendu l'échocardiographie en pratique clinique réalisable et c'est aujourd'hui l'examen d'imagerie le plus réalisé et l'examen de première intention dans le cadre des applications cardiaques. Cela s'explique notamment par le caractère non-invasif de cette technique, sa portabilité, son imagerie temps réel et son faible coût. L'échocardiographie est alors sollicitée dans le cadre du diagnostic et du suivi de diverses pathologies cardiovasculaires tel que :

- L'Hypertension Artérielle
- Les valvulopathies
- L'ischémie myocardique
- L'insuffisance cardiaque
- Les cardiomyopathies
- Les péricardites
- Pathologies de l'aorte thoracique
- L'embolie pulmonaire
- Suivi de médicaments cardiotoxiques

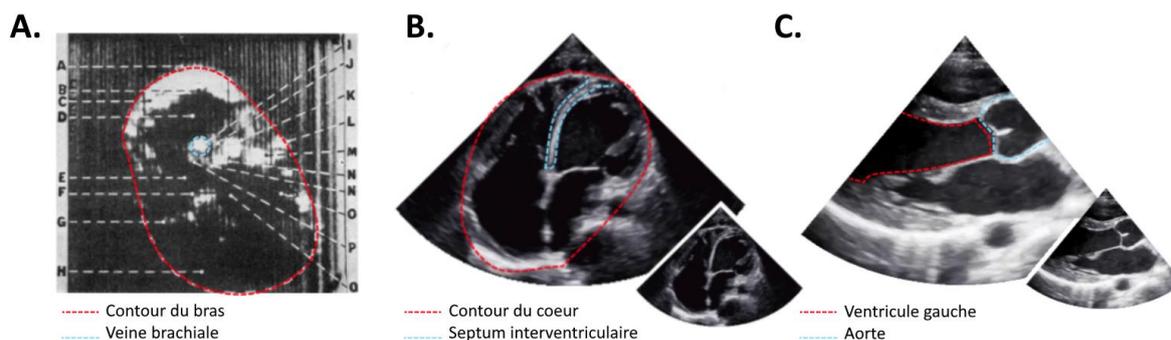


Figure 8 – Exemples d'imagerie échographique. **A.** Image d'un bras faisant parti des premières acquisitions échographiques réalisée in vivo. De cette image, différentes structures peuvent être identifiées. **B.** Échographie cardiaque en vue apicale, cela permet l'observation et l'évaluation des quatre cavités cardiaques allant des ventricules sur la partie supérieure de l'image aux oreillettes sur la partie inférieure. **C.** Vue parasternale échographique montrant le ventricule gauche et l'aorte ainsi que la valve aortique.

2.5 - Autres techniques d'évaluation

Dans la caractérisation du muscle cardiaque et dans l'évaluation de l'atteinte, d'autres techniques existent. Même si elles ne sont pas à proprement parler des techniques d'imagerie elles donnent des informations essentielles sur le fonctionnement de l'organe et méritent d'être présentées. Par ailleurs, certaines seront utilisées au cours de cette thèse.

2.5.1 - Auscultation cardiaque

La première et sûrement la plus ancienne est l'auscultation cardiaque. C'est un examen de base dans la caractérisation du cœur qui repose sur l'écoute de l'organe à l'aide d'un stéthoscope. Des bruits cardiaques apparaissent en temps normal créés par la circulation sanguine. Dans le cadre de nombreuses pathologies, ces bruits peuvent être altérés et identifiés à l'écoute et permettent de déceler les pathologies suivantes :

- Anomalies du rythme
- Mauvaise synchronisation du cœur gauche et droit
- Valvulopathies
- Atteintes du péricarde

L'auscultation permet surtout d'orienter rapidement les patients vers des examens complémentaires comme ceux présentés précédemment afin de vérifier le diagnostic.

2.5.2 - Électrocardiogramme

Un second outil dont disposent les cardiologues est l'électrocardiogramme qui permet de mesurer l'activité électrique du cœur. Afin d'obtenir ce tracé, on dispose des électrodes sur le torse du patient, ces électrodes peuvent alors détecter des signaux électriques de l'ordre du millivolt. En fonction des atteintes que l'on souhaite visualiser différents types d'ECG peuvent être réalisés, l'ECG de repos réalisé au cours d'une simple consultation médicale. L'ECG d'effort qui permet de confronter le patient à un effort physique afin d'enregistrer l'activation électrique du cœur face à un effort physique. Il est également possible d'enregistrer l'activation électrique du cœur sur des durées plus longues au cours d'activités quotidiennes, ce type de dispositifs médicaux est nommé Holter-ECG.

Grâce à cette technique et l'analyse du rythme du patient il est possible d'évaluer les atteintes suivantes :

- Anomalies du rythme
- Mauvaise synchronisation du cœur gauche et droit
- Troubles de la fréquence
- Péricardites
- Suivi d'infarctus

2.5.3 - Cathétérisme cardiaque

Le cathétérisme cardiaque permet de mesurer la pression dans les cavités au cours du temps. Pour ce faire, une sonde flexible appelée cathéter est remontée par l'artère fémorale jusqu'au cœur. Ce capteur, une fois placé dans une cavité, va mesurer, les variations de pression et de volume au cours du cycle cardiaque. Cela permet de réaliser des analyses dynamiques du muscle à partir desquels de nombreuses informations peuvent être déterminées.

Le cathétérisme cardiaque est assez complet dans l'évaluation du travail du muscle cardiaque et son efficacité n'est plus à démontrer. Néanmoins, c'est un examen invasif qui est dès lors difficilement utilisable quotidiennement en pratique clinique.

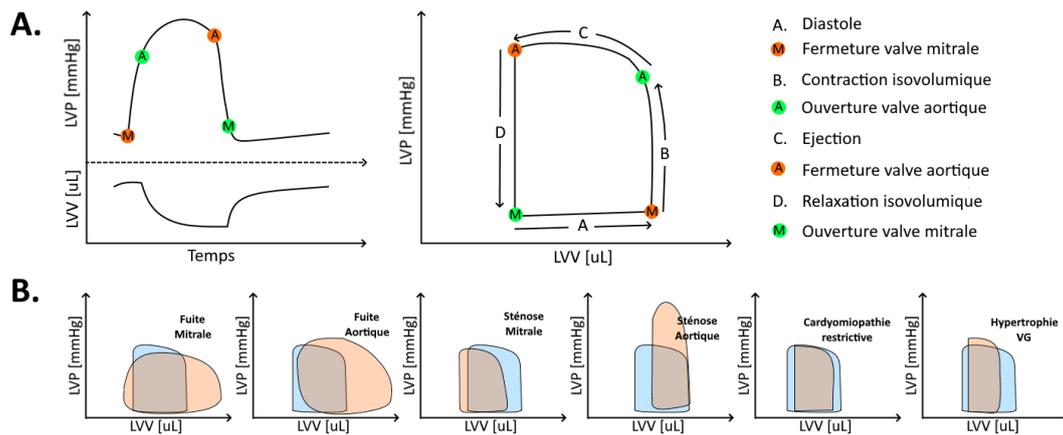


Figure 9 – Principe de fonctionnement du cathétérisme cardiaque - **A.** Courbes de pression en haut à gauche au cours du temps et courbe de pression juste en dessous. La PV loop sur leur droite est la représentation des deux courbes précédentes sur un même graphique. **B.** Comparaison entre une loop normale en bleu et une loop altérée par des pathologies cardiaques en orange.

3 - Les principes de l'échographie

L'échocardiographie est l'échographie du cœur. D'après un rapport provenant de la Haute Autorité de Santé (HAS), en France en 2007, au total 3 400 000 d'échographie transthoracique ont été réalisées, c'est environ un acte toutes les dix secondes. Afin de mieux comprendre comment l'échocardiographie s'est imposée dans les actes techniques les plus réalisés en pratique clinique, cette partie permet de présenter les principes de l'échographie et les notions fondamentales utilisées au cours de cette thèse.

3.1 - L'effet piézo électrique

L'ultrason est une onde mécanique qui se propage grâce à un milieu tel qu'un gaz ou un liquide. Les ultrasons ont une fréquence comprise entre 16 kHz et 10 MHz et sont donc inaudibles par l'Homme (qui perçoit des fréquences inférieures entre 20 Hz et 16 kHz). Le principe de base de l'imagerie ultrasonore repose simplement sur l'émission et la réception de ces ultrasons dans un milieu. Les ondes émises se propagent dans le tissu et interagissent avec les particules présentes dans celui-ci, ce sont ces interactions qui permettent l'imagerie [20], [21].

Afin de transmettre une onde ultrasonore un effet physique peut être utilisé, celui de la piézo-électricité, essentielle dans la création et la réception d'ultrasons [22], [23]. Cet effet permet de convertir l'énergie mécanique en énergie électrique et inversement. On peut distinguer deux types :

L'effet piézo-électrique direct :

Le phénomène est caractérisé par l'apparition d'une polarisation électrique à la surface de certains cristaux quand ils sont soumis à une contrainte mécanique. C'est cet effet qui est utilisé lors de la réception des ultrasons.

L'effet piézo-électrique indirect :

Le phénomène est caractérisé par la variation d'épaisseur de certains cristaux quand ils sont soumis à une différence de potentiel. C'est cet effet qui est utilisé lors de l'émission des ultrasons.

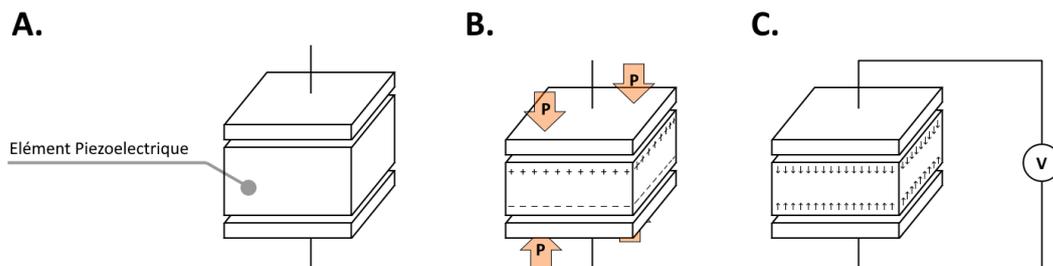


Figure 10 - Principe de la piézo-électricité. **A.** Élément piézo-électrique **B.** La compression de cet élément crée une différence de potentielle, c'est l'effet direct. **C.** L'effet inverse montre une déformation de l'élément piézo-électrique sous l'application d'un courant électrique

Il existe de nombreuses sondes échographiques différentes afin de s'adapter à l'anatomie des structures que l'on souhaite explorer. Les sondes échographiques utilisées en pratique clinique sont généralement composées de plusieurs éléments piézo-électriques disposés le long d'une ligne les uns à côté des autres généralement autour d'une centaine d'éléments. Ces sondes également nommées transducteurs ont une fréquence de résonance caractéristique qui permet d'obtenir des amplitudes de vibrations plus importantes autour de cette fréquence autre paramètre physique important en fonction de l'application clinique du transducteur. L'émission avec de tels types de systèmes est expliquée dans la suite de ce manuscrit.

3.2 - Propagation de l'onde

Afin de comprendre comment les ultrasons permettent d'imager un milieu, il faut introduire la notion d'impédance acoustique comme étant la résistance du milieu au passage de l'onde. Notée Z l'impédance est donnée par l'équation suivante :

$$Z = \rho * c \quad (1)$$

Avec l'impédance Z (Rayl), ρ (kg/m³) la masse volumique et c (m/s) la célérité du milieu. Dans le corps, l'impédance acoustique de l'ensemble des organes est proche ce qui permet l'imagerie. On retrouve ci-dessous une liste des impédances acoustiques des principaux tissus biologiques. Deux types de tissus sont susceptibles de poser problème lors de l'utilisation d'ultrasons. Les os et les poumons remplis d'air dont l'impédance acoustique trop différente des autres tissus entraîne une rétrodiffusion quasi totale de l'onde émise [24].

Tableau 1 - Masse volumique et impédance acoustique des principaux tissus humains

Tissu	Densité (kg/m ³)	Impédance (Rayls)
Sang	1060	1,62 x 10 ⁶
Tissu adipeux	920	1,35 x 10 ⁶
Reins	1040	1,62 x 10 ⁶
Foie	1060	1,64 x 10 ⁶
Muscle	1070	1,65 x 10 ⁶
Poumons	400	0,26 x 10 ⁶
Os	1380 – 1810	(3,75 – 7,38) x 10 ⁶

Dans un milieu hétérogène tel que le corps humain, il existe trois mécanismes qui rendent l'imagerie possible et qui influent sur la propagation des ondes acoustiques. Entre deux milieux d'impédances acoustiques différentes, il existe une interface. Lorsque l'onde émise rencontre une interface, un phénomène de réflexion (retour d'une partie de l'énergie vers la sonde) apparaît ainsi qu'une réfraction et une transmission (propagation de l'onde dans le milieu suivant) de l'onde [25], [26]. Quand la taille de la cible est petite par rapport à la longueur d'onde, l'énergie de l'onde ultrasonore est diffusée, avec réémission dans toutes les directions de l'espace.

Finalement, lors de la propagation de l'onde, une partie de l'énergie est absorbée par le milieu. Cette absorption se fait sous forme thermique et varie en fonction de deux facteurs principaux, la distance parcourue par l'onde et sa fréquence.

Si l'on code en couleur de blanc à noir les amplitudes de retour en fonction du temps, on peut reconstruire une image échographique. Un problème se pose, si l'impédance acoustique est trop importante l'onde est quasiment entièrement réfléchi et la propagation de l'onde s'arrête. On est alors aveuglé par ces ruptures d'impédances.

3.3 - Émission et réception

L'émission des ultrasons a évolué au cours du temps. La manière d'émettre les ondes relève d'une étape cruciale dans la chaîne d'acquisition d'images. Trois caractéristiques sont importantes dans la création d'images ultrasonores. Le balayage, la focalisation et le rafraîchissement [27].

En imagerie classique, le faisceau ultrasonore doit pouvoir balayer l'espace de façon à permettre une exploration 2D ou 3D de la région anatomique à explorer. Historiquement, deux types de balayages sont possibles. Le balayage mécanique plus ancien et le balayage électronique. Les sondes à balayage mécanique permettent, grâce à un moteur, de déplacer un ou plusieurs éléments piézo-électriques. **Au lieu d'utiliser une source ultrasonore ponctuelle que l'on déplace mécaniquement, on peut disposer de plusieurs éléments, que l'on vient stimuler à différents temps. Ces retards de temps entre l'activation des éléments permettent de modifier la direction du faisceau émis. Cette solution a progressivement remplacé le balayage mécanique car plus rapide.**

De la même manière que pour le balayage, la focalisation peut être mécanique ou électronique. La focalisation mécanique permet de modifier le comportement du front d'onde à l'aide d'une lentille sphérique. Cette lentille permet de focaliser le faisceau à une distance focale proportionnelle à son rayon de courbure. Le grand inconvénient de ce type de système est d'avoir une focalisation fixe définie par la géométrie de la lentille. La focalisation électronique permet de modifier le comportement de l'onde grâce encore une fois à une loi de retard.

L'ensemble de ces processus sont représentés ci-dessous, **Figure 11**. L'émission est réalisée avec une partie des éléments en B, La focalisation est réalisée à la mi profondeur du milieu. Les échos de retour sont enregistrés en C et une ligne échographique correspondant à la ligne d'émission est reconstruite. On décale alors l'émission numériquement, c'est le balayage numérique représenté en D, afin de reconstruire pas par pas chaque ligne échographique.

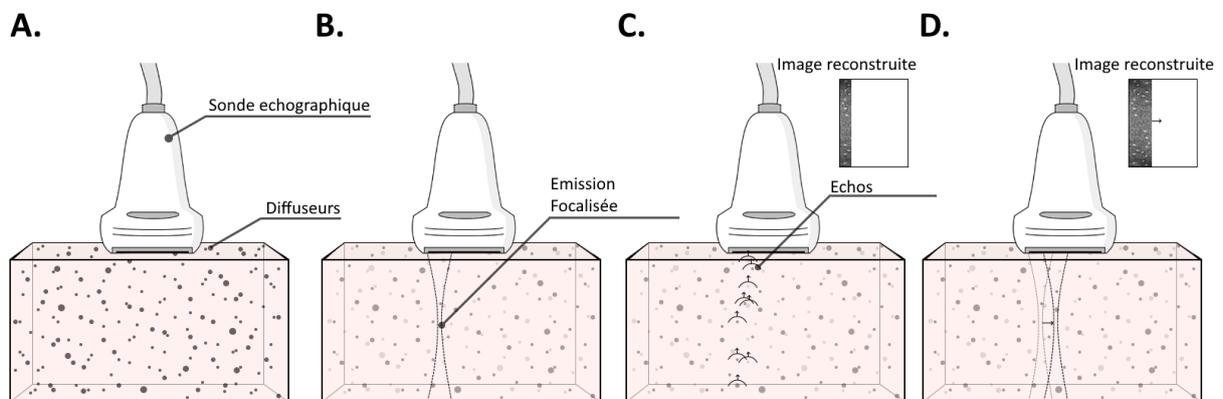


Figure 11 - Principe de l'imagerie échographique par balayage. **A.** Sonde échographique posée sur une zone de diffuseurs que l'on souhaite imager. **B.** Faisceau ultrasonore émis par une partie de la sonde et focalisé en profondeur. **C.** Échos provenant de la ligne insonifiée. **D.** Répétition des phases précédentes avec décalage du faisceau émis afin de reconstruire une image dans sa totalité.

Afin de caractériser la cadence d'imagerie, il faut introduire les notions de cadence d'imagerie et de PRF (Pulse Repetition Frequency). Avant de reconstruire une ligne échographique, le processus d'attente est primordial, si l'attente est trop courte, les échos provenant des sources les plus profondes n'auront pas le temps de revenir jusqu'à la sonde. Ce temps est donc une limitation physique imposée par la profondeur que l'on souhaite observer et la vitesse de l'onde propagée dans le milieu. C'est ce que l'on nomme la PRF, elle est obtenue par la vitesse du son dans les milieux biologique ($c \sim 1540$ m/s) divisé par le double de la profondeur maximale à observer car écouter un écho implique l'aller-

retour de l'onde. Le taux de rafraîchissement, également noté framerate (cadence d'imagerie), permet quant à lui d'estimer le nombre d'images par secondes que l'on peut obtenir en échographie. Pour le calculer, il suffit de définir le nombre de lignes échographiques que l'on souhaite reconstruire pour notre image. Le taux de rafraîchissement sera alors obtenu en divisant la PRF par le nombre de lignes échographiques nécessaires à la construction d'une image complète.

À l'aide des systèmes présentés précédemment, balayage et focalisation mécanique ou électronique, le framerate varie, mais reste limité à quelques dizaines d'images par seconde car l'opération doit être répétée plusieurs fois avant de reconstruire une image échographique complète. Par ailleurs, on ne peut s'affranchir de la PRF entre chaque émission-réception, c'est une limitation physique. Néanmoins, l'échographie demeure une modalité d'imagerie temps-réelle, ce qui en fait un outil clinique incontournable notamment pour l'observation du cœur.

3.4 - L'échographie morphologique

3.4.1 - Construction d'images échographiques

Le plus ancien mode d'imagerie est une représentation de l'amplitude des échos de retour en fonction du temps afin d'estimer les tailles de structures rencontrées. Cette technique par la suite nommée Mode-A, pour Mode Amplitude est encore aujourd'hui couramment utilisée avant chirurgie de la cataracte par exemple et pour mesurer précisément la longueur axiale de l'œil permettant le calcul de la puissance de l'implant cristallinien.

Une seconde approche est de multiplier les transmissions au cours du temps et de les juxtaposer afin de visualiser les variations temporelles d'une région à très haute cadence. Nommé M-Mode pour motion mode, il permet l'étude des mouvements des différentes structures. En cardiologie, on peut ainsi visualiser les dimensions des cavités cardiaques, l'épaisseur des parois ainsi que leur dynamique temporelle. C'est cette technique d'imagerie qui est utilisée au cours de cette thèse et qui permet de correctement placer la sonde.

Finalement les premières images échographiques 2D ont été réalisées avec un transducteur couplé à une rotation mécanique. Ce balayage permet une reconstruction de tout un plan d'imagerie. Une limitation à cette approche est le déplacement mécanique du ou des éléments d'imagerie qui progressivement sera remplacé par un balayage électronique par loi de retards. Ce mode d'imagerie est nommé de B-Mode pour mode brillance.

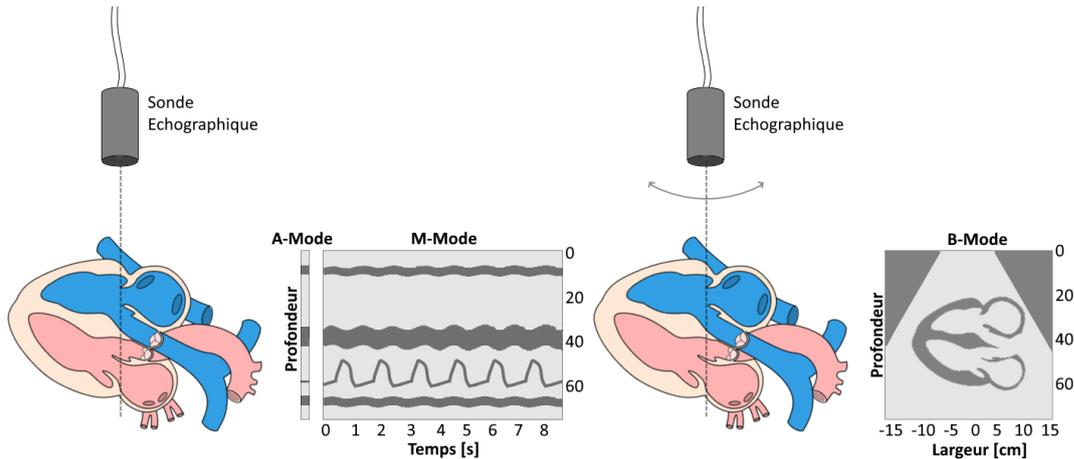


Figure 12 – Principe de fonctionnement de l'échographie morphologique. De gauche à droite, A-Mode reposant sur l'évaluation des échos rétrodiffusés d'une ligne échographique. La même ligne représentée au cours du temps permet l'obtention d'un M-Mode échographique montrant la dynamique du VD, du Septum, de la valve cardiaque et de la paroi postérieure. Finalement à droite, le balayage de la sonde permet la reconstruction d'une image bi dimensionnelle du cœur dans sa globalité c'est ce que l'on nomme le B-Mode.

La qualité de l'image échographique obtenue dépend de plusieurs paramètres physiques. Afin d'améliorer la résolution des images échographiques il est possible de diminuer la longueur d'onde en modifiant la fréquence d'émission. La résolution latérale peut-elle être améliorée en diminuant la taille de la tache focale en focalisant l'onde ultrasonore. Afin d'obtenir un champ de vue large, il faut multiplier les émissions et réceptions sur l'ensemble du plan spatial d'étude. Ce balayage diminue fortement la cadence d'imagerie. En fonction des sondes et des profondeurs d'études, cette cadence d'imagerie est variable, mais est proche de 50Hz pour des applications standards ce qui correspond sensiblement à une imagerie temps-réel pour l'œil humain.

Si cette cadence semble suffisante pour une analyse morphologique, elle ne permet pas d'observer des paramètres bien plus rapides tels que la propagation d'ondes de cisaillement qui sera l'objet de l'étude dans la suite de cette thèse.

3.4.2 - Fenêtres acoustiques de l'échocardiographie

Tel que nous l'avons vu précédemment, certains tissus restent difficiles à imager en particulier en présence d'os et d'air. L'échocardiographie est rendue possible par la présence de fenêtres acoustiques permettant un passage entre le système costal osseux et respiratoire. Ces fenêtres acoustiques permettent d'évaluer l'ensemble des structures du cœur.

Par exemple la vue parasternale en grand axe permet de dégager le VG, le septum, la valve mitrale et aortique. Elle est représentée sur le A de la **Figure 13**. La vue parasternale petit axe montre une coupe transversale dégageant le VD et le VG. La vue apicale également notée vue 4 cavités, permet de montrer l'ensemble des cavités dans leur longueur, on retrouve la vue en C. L'incidence sous costale permet également de montrer les 4 cavités du cœur mais aussi la veine cave inférieure et la veine sous hépatique ces vues sont représentées en D et E.

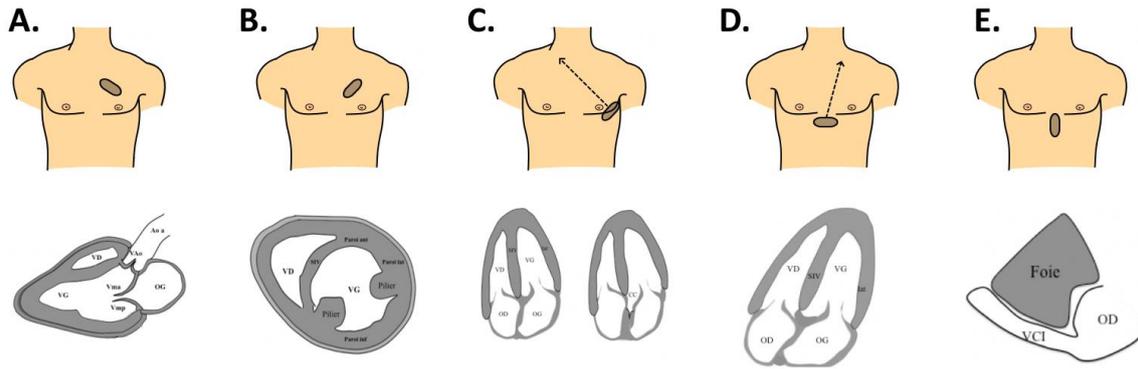


Figure 13 - Principales fenêtres acoustiques de l'échocardiographie. **A.** Vue parasternale grand axe. **B.** Vue parasternale petit axe. **C.** Vue apicale. **D.** Vue suprasternale en direction du cœur. **E.** Vue suprasternale en direction du foie et de la veine cave inférieure.

Il existe d'autres vues échographiques telle que la fenêtre suprasternale permettant de visualiser l'aorte ascendante et descendante. Il existe d'autres types d'imagerie d'échocardiographie non transthoracique tel que l'échographie transoesophagienne nécessitant l'introduction de la sonde dans l'œsophage, mais non représentées précédemment.

3.5 - L'effet Doppler

En dehors de l'évaluation purement morphologique, il est également possible d'évaluer les mouvements et les vitesses du milieu en utilisant l'effet Doppler. Cet effet a été prédit par Christian Doppler en 1842 dans le cadre d'une propagation d'ondes sonores ou lumineuses.

Pour les ondes sonores, l'effet Doppler peut être entendu dans la vie courante. Prenons un véhicule émettant du son en mouvement, tel qu'une ambulance, la perception du son va sembler différente pour le conducteur et le piéton. L'un n'entendra pas de variations de hauteur du son tandis que l'autre, le piéton en l'occurrence, entendra des variations avec un son qui devient plus aigu à l'approche du véhicule et plus grave lors de son éloignement. Ces variations de fréquence dépendent de plusieurs paramètres, la position de l'observateur par rapport à la source en mouvement et la vitesse de cette source.

Cette particularité physique a été étudiée pour la première fois en échographie au cours des années 1950 quand Shigeo Satomura développa le premier échographe capable d'observer les mouvements des valves cardiaques [28]. Il suggéra l'utilisation de l'effet Doppler dans l'évaluation des vitesses des flux et en 1960 que Kaneko et al. ont proposé le premier débitmètre ultrasonique [29]. La technique a été par la suite optimisée puis transposée dans le domaine clinique notamment grâce aux travaux de Robert Rushmer, Dean Franklin puis Eugene Strandness [30], [31].

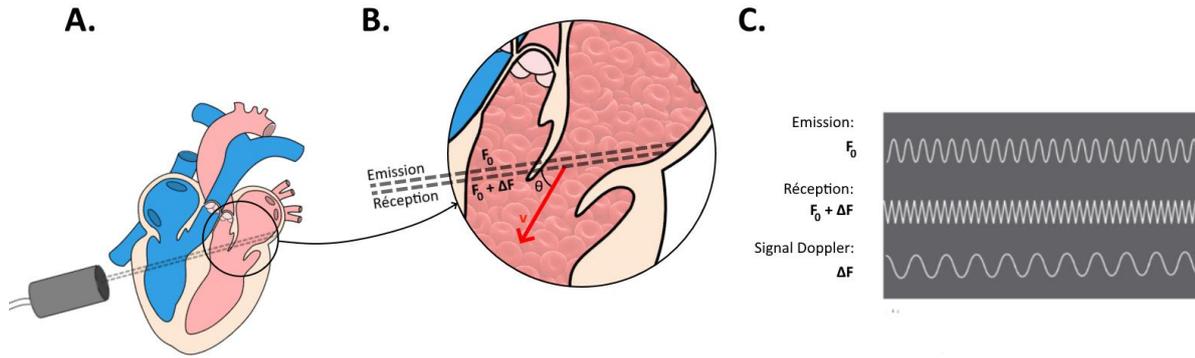


Figure 14 - Principe de l'effet Doppler sur la valve mitrale. **A.** Coupe schématique du cœur et visualisation de la sonde et du faisceau émis. **B.** Zoom de la partie étudiée, en rouge représentation de la direction de déplacement du sang. **C.** Signal émis, reçu et distinction du signal Doppler.

Aujourd'hui, l'imagerie « Doppler » est quotidiennement utilisée en pratique clinique, notamment dans le domaine de la cardiologie. Un exemple est montré ci-dessus **Figure 14**, où l'évaluation de flux traversant la valve mitrale est observé. D'un point de vue fonctionnel, l'évaluation est réalisée en émettant une onde ultrasonore à une fréquence donnée. L'écho réceptionné connaît un déplacement dans le domaine fréquentiel lié à la vitesse du sang. Afin de calculer la vitesse, on applique la formule suivante, tenant en compte de la fréquence d'émission (F_0), de la fréquence de réception (F_R) ainsi que de l'angle entre le faisceau d'émission et la direction de la source en mouvement (θ).

$$\Delta F = F_0 - F_R = \frac{2 \cdot v \cdot \cos(\theta)}{c} \cdot F_0 \quad (2)$$

Cette technique d'imagerie permet en pratique clinique de vérifier les sténoses artérielles, leur oblitération ou dilatation. Il est également possible de déceler les valvulopathies et cardiopathies. Dans le cadre de l'évaluation des vitesses tissulaires, on parle alors de Tissue Doppler Imaging (TDI) [32]. En pratique l'approche fréquentielle est remplacée dans les modes Doppler Couleur, PW, TDI par une l'analyse de décalages temporels après avoir émis une succession d'impulsions.

3.6 - L'échographie de déformation

La capacité du myocarde à se déformer est un paramètre fonctionnel très important. Le myocarde normal s'épaissit pendant la contraction et s'amincit pendant la relaxation. L'évaluation de la déformation du myocarde peut se faire de manière qualitative sur les images Bmode, mais des méthodes de quantifications ont été introduites récemment. L'échographie de déformation, nommée strain imaging en anglais, est une méthode d'évaluation des déformations des tissus. Cette technique se base sur le suivi du mouvement des tissus et d'observer leur mouvement au cours du temps. Les premiers articles portant sur l'imagerie de déformation du myocarde datent de 1972 et ont été publiés par Mirsky et Parmley [33].

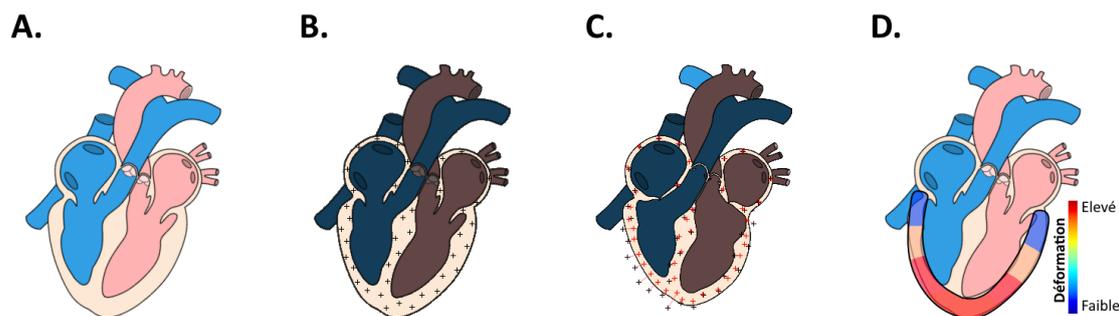


Figure 15 – Principe de fonctionnement du strain imaging. **A.** Vue en coupe d'un cœur. **B.** Représentations des diffuseurs qui seront suivis dans le temps. **C.** Déplacement de ces diffuseurs par rapport à leur localisation initiale **D.** Représentation de la déformation en échelle couleur.

Afin d'observer les déformations tissulaires, on obtient par speckle tracking les mouvements de chaque pixel du muscle au cours du temps. Cet outil de quantification précise de la fonction et de la contractilité myocardique permet des applications cliniques reproductibles. De nombreuses applications englobant des domaines de plus en plus larges sont désormais envisagées.

3.7 - Vers l'échographie ultrarapide

Afin d'augmenter la cadence d'imagerie, une première approche réalisée au début des années 1980 est d'émettre des faisceaux plus larges couvrant un plus grand nombre de lignes. Cette technique permet de multiplier la cadence d'imagerie par un facteur équivalent au nombre de lignes regroupées. La qualité du signal est alors altérée et il est nécessaire d'avoir une électronique capable de traiter plusieurs signaux simultanément. De la même manière, ce concept d'élargissement de faisceau a été étiré jusqu'à l'émission d'ondes totalement planes. Les cadences d'imagerie ont pu être augmentées passant de 50 à 10 000Hz la PRF n'étant plus limitée que par le temps de propagation de l'onde ultrasonore. Nécessitant un contrôle indépendant d'un grand nombre de voies électronique simultanées. Cet avènement technologique permet la visualisation et la quantification de nouveaux paramètres physiques [34]. L'échographie ultrarapide a connu une avancée spectaculaire avec la mise au point des premières électroniques programmables et de l'augmentation de la capacité de calcul des ordinateurs à la fin des années 90. Ce domaine a été développé avec succès par le laboratoire ondes et acoustique devenu ensuite laboratoire Physique pour la Médecine. Ce principe a ensuite été repris par l'ensemble de la communauté des ultrasons.

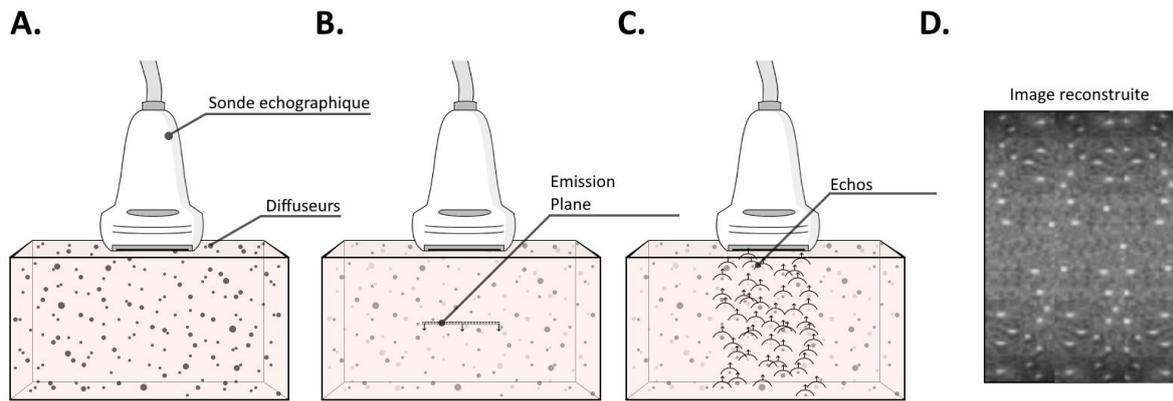


Figure 16 - Principe de l'imagerie échographique par ondes planes. **A.** Sonde échographique posée sur une zone de diffuseurs que l'on souhaite imager. **B.** Faisceau ultrasonore plan émis par une partie de la sonde. **C.** Échos provenant de l'ensemble du milieu insonifié. **D.** Reconstruction de l'image dans sa totalité avec une unique émission et réception.

L'échographie ultrarapide se base sur une absence de focalisation à l'émission et une réception provenant de l'ensemble de l'image. Cela entraîne une dégradation significative de la qualité de l'image échographique en termes de contraste et de résolution. Certaines solutions ont été mises en place afin d'améliorer la qualité d'imagerie. Plutôt que de n'émettre qu'une onde plane il est possible d'émettre plusieurs ondes planes avec différents angles d'inclinaison. Les temps de vols échographiques peuvent être discernés en fonction de l'angle d'émission et en sommant de manière cohérente les différents signaux obtenus après reconstruction de l'image on diminue fortement le bruit. En fonction du nombre d'ondes planes émises on augmente le contraste de l'image. Cette technique de sommation d'ondes plane avec différentes inclinaisons et nommée cohérent compounding. Il est possible de reconstituer une image de qualité similaire à celles obtenues avec des émissions par balayage électronique avec une fréquence d'imagerie considérablement améliorée [35].

En dehors de l'imagerie purement morphologique l'augmentation de la fréquence d'imagerie permet d'observer des phénomènes transitoires rapides du corps humain tels que la propagation d'ondes de cisaillement dans les tissus. Ces ondes mécaniques, développées ci-après, ont des vitesses autour du mètre par seconde. Avec une sonde conventionnelle de quelques centimètres, l'onde traverse le champ de vue de la sonde d'un côté à l'autre en quelques millisecondes la rendant inobservable avec une cadence d'imagerie conventionnelle mais réalisable dans le cadre de l'imagerie ultrarapide.

Pour la première fois, il a été possible de mesurer la vitesse de cette onde de cisaillement (SWV) dans différentes structures du corps et de montrer que cette vitesse était liée à la rigidité du milieu. Cette observation a mener à un nouveau type d'imagerie, l'élastographie, qui a su montrer son intérêt clinique dans de nombreuses applications tel que la cancérologie, la classification d'atteintes hépatiques ou encore en cardiologie.

4 - L'élastographie

La palpation est une technique d'exploration médicale couramment utilisée dans le diagnostic et le suivi de nombreuses pathologies. Cette approche basique et pourtant reconnue est aujourd'hui quotidiennement appliquée. Elle n'en est pas pour autant récente, dans le papyrus d'Edwin Smith, le plus ancien traité en médecine actuellement découvert, la palpation y apparaît comme un élément à part entière et certains points du corps jugés cruciaux sont définis. Par la suite, cette exploration par pression du corps est décrite sur tous les continents, à toutes époques, et il n'est pas absurde d'imaginer qu'elle pourrait dater d'une époque antérieure à ces premiers récits. Au cours des années, la palpation s'est transmise, codifiée et son intérêt n'est plus à démontrer. Si elle reste un outil de diagnostic efficace sa limitation aux tissus superficiels ainsi que son caractère qualitatif et non quantitatif l'ont longtemps restreinte à un examen primaire orientant vers d'autres techniques de diagnostic.

Il faut attendre 1991 pour voir Jonathan Ophir [36] et son équipe obtenir pour la première fois une mesure *in vivo* quantitative de déformations des tissus. Couplant déformation mécanique externe et imagerie ultrasonore cette technique d'imagerie prit dès lors le nom d'élastographie. D'autre part le principe de l'élastographie est également développé à l'IRM et l'observation du déplacement d'ondes de cisaillement est réalisée en 1995 par Muthupillai et al. [37]. Depuis, la quantification du module élastique a été obtenue sur un grand nombre d'organes et dans le cadre de différentes pathologies. La caractéristique mécanique des tissus a de ainsi pu être utilisée comme marqueur quantitatif dans le cadre du diagnostic médical [38].

Il est possible de réaliser une évaluation de la rigidité des tissus de manière statique ou dynamique, avec l'observation d'ondes de cisaillements naturelles ou induites. La suite de ce manuscrit montre les différentes manières d'accéder à la rigidité des tissus, et ce, notamment grâce à l'échographie.

4.1 - L'élastographie statique

La rigidité d'un matériau est sa capacité à s'opposer à des déformations lors d'une sollicitation mécanique. Le module d'élasticité d'un solide ou module d'Young est la constante reliant contrainte et déformation. Dans le cadre d'un matériau homogène isotrope, elle est donnée par la loi de Hooke suivante :

$$\sigma = E * \varepsilon \quad (3)$$

avec σ la contrainte, E le module d'Young et ε la déformation

L'élastographie par compression ou élastographie statique repose sur la loi de Hooke précédemment présentée (3). Cette technique mesure la déformation des tissus induite par une contrainte externe. On peut ainsi évaluer la rigidité du milieu en se basant sur le fait que sous une même contrainte, les tissus mous se déforment davantage que les tissus durs. Il est alors possible de reconstruire une carte de déformation bidimensionnelle ou tridimensionnelle en contraste de rigidité. Cette approche reste limitée par la contrainte difficile à contrôler et ne pouvant être considéré comme uniforme. Cette méthode ne peut fournir de mesures directes du module d'Young mais une évaluation relative et qualitative des propriétés mécaniques du tissu non quantifiable.

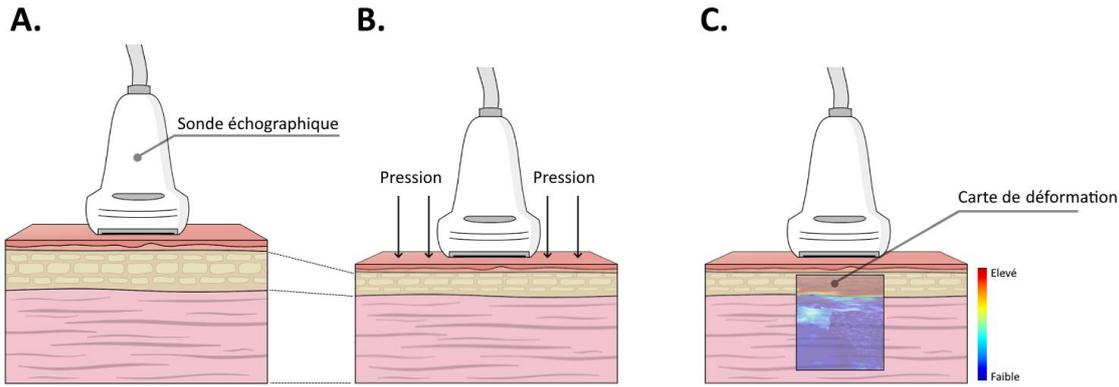


Figure 17 - Principe de l'élastographie statique. **A.** Sonde échographique posée sur un milieu avec différentes zones de rigidité. **B.** Pression exercée sur le milieu par la sonde entraînant une déformation des structures. **C.** Codage couleur de la déformation de bleu à rouge pour des déformations faibles à importantes.

4.2 - L'élastographie dynamique

Les milieux élastiques, homogènes et isotropes peuvent être caractérisés par leur module élastique μ et leur module de compression K . Dans de tels milieux, deux types d'ondes peuvent alors se propager, les ondes de compression c_c et les ondes de cisaillement c_s étant défini par les équations suivantes :

$$c_c = \sqrt{\frac{K + 4/3\mu}{\rho}} \approx \sqrt{\frac{K}{\rho}} \quad (4)$$

$$c_s = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (5)$$

Les tissus biologiques de par leur composition, essentiellement d'eau, est considéré quasi incompressible, le module de compression est alors très grand devant le module de cisaillement ($K \gg \mu$). Cela permet de montrer que la vitesse des ondes de cisaillement est significativement supérieure à la vitesse de compression. Une autre particularité qui différencie ces deux ondes est leur variabilité en fonction de la rigidité du milieu. Plus importante dans le cadre de l'onde de cisaillement que celle de l'onde de compression. Afin d'en avoir un ordre de grandeur $c_c \sim 1500$ m/s tandis que $c_s \sim 1-10$ m/s. La faible vitesse des ondes de cisaillement par rapport aux ondes de compression permet également d'envisager l'observation de leur propagation, avec une cadence d'imagerie inférieure à celle nécessaire pour l'observation des ondes de compression.

Dans le cas d'un milieu isotrope incompressible, on peut simplifier l'équation 5 en utilisant la relation liant le module d'Young E et les modules de cisaillement et de compression suivante :

$$E = \frac{9K\mu}{3K + \mu} \approx 3\mu \quad (6)$$

On peut alors écrire l'équation reliant la vitesse de l'onde de cisaillement et le module d'Young de cette manière :

$$c_s = \sqrt{\frac{E}{3\rho}} \quad (7)$$

L'ensemble des équations précédemment introduites découlent de la loi de Hook dans le cadre de modèles rhéologiques. L'ensemble de ces théories ainsi que le développement de ces équations ont été formalisés et peuvent être retrouvés dans la thèse de Thomas Deffieux [39].

Il faudra attendre la fin des années 80 pour voir la première approche d'élastographie dynamique apparaître. L'histoire débute en 1987 par Krouskop et al. [40] qui quantifie la rigidité in vivo de moignons de personnes amputées de la jambe en utilisant un vibreur extérieur. Grâce à l'effet Doppler, les déplacements induits sont étudiés et l'approximation faite est que l'amplitude des déplacements est plus importante pour les tissus mous et inversement. Plus tard, cette technique prendra le nom de sonoélasticité porté par les recherches de Parker et al. à la fin des années 90 [41], [42]. Ce sera Yamakoshi et al. [43] qui s'intéresseront à la vitesse de propagation des ondes de cisaillement et permirent les premières publications d'évaluation de la vitesse de ces ondes in vivo [44]. L'ensemble de ces techniques reposent sur l'instauration d'un régime stationnaire de l'onde de cisaillement à contrario de l'élastographie dite impulsionnelle.

L'élastographie impulsionnelle, apparaît quelques années plus tard, elle repose sur une mesure d'élasticité en sollicitant le milieu de manière impulsionnelle. Cette technique permet de suivre les déplacements de l'onde de cisaillement non plus par stroboscopie mais en temps réel et fut proposé par Stefan Catheline [45]. De ces travaux, L. Sandrin [46] apporte une solution dans la création d'ondes de cisaillement avec une technique permettant de créer un déplacement qu'il nommera palpeur acoustique.

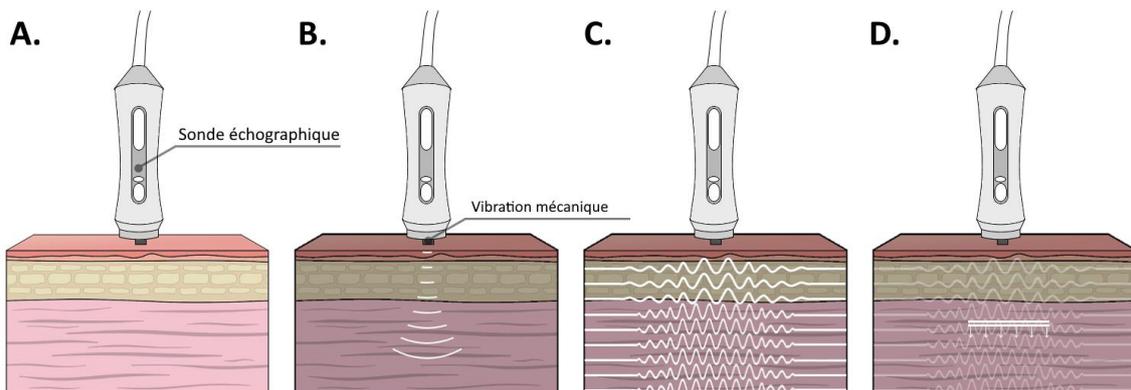


Figure 18 - Principe de fonctionnement de l'élastographie dynamique. **A.** Sonde échographique posée sur un milieu avec différentes zones de rigidité. **B.** Vibration externe mécanique du milieu par la sonde. **C.** Ondes de cisaillement causées par le vibreur externe avec une vitesse différente en fonction de la rigidité du milieu. **D.** Imagerie ultrarapide du milieu pendant la propagation de ces ondes mécaniques.

Cette technique d'imagerie basée sur l'identification de la propagation d'une onde mécanique extérieure a permis en pratique clinique de quantifier la rigidité de nombreux milieux tels que le sein, le foie et le rein en temps réel et in vivo. C'est cette technique sur laquelle est basée le FibroScan® d'echosens, le premier outil non-invasif d'évaluation et de surveillance des patients atteints de maladies hépatiques chroniques. Depuis environ vingt ans, cet outil est utilisé en pratique clinique, il a permis des millions d'exams du foie dans le monde et généré plus de 3 000 publications offrant un nouvel outil clinique robuste et efficace permettant de mieux comprendre, suivre et traiter les atteintes hépatiques.

L'onde mécanique étant rapidement atténuée en profondeur cette technique est néanmoins limitée à l'étude de tissus superficiels. Il est dès lors difficile d'envisager la génération de tels types d'ondes dans des organes plus profonds tels que le cœur. Néanmoins une observation a été faite, celle de la présence

naturelle d'ondes de cisaillements dans le corps. Ces ondes naturelles sont le fruit des vibrations induites par les cordes vocales, le claquement des valves cardiaques lors de leur fermeture ou des ondes produites par la pression sanguine par exemple. Les méthodes basées sur les ondes de cisaillement naturelles se sont avérées réalisables in vivo. Cependant, ces approches, s'appuyant sur la propagation d'ondes de cisaillement naturelles dans le myocarde est un phénomène tridimensionnel complexe et difficile à évaluer. Dans le cadre d'applications cardiaques, le cœur se contractant au cours du temps, en se basant sur cette approche, l'évaluation de l'onde de cisaillement est alors limitée à des instants précis du cycle cardiaque.

4.3 - La force de radiation acoustique

Afin de contrer ces limitations liées aux vibrations externes ou naturelles, Sugimoto et al ont introduit l'utilisation de la force de radiation acoustique afin de créer l'onde de cisaillement [47]. L'ARFI pour Acoustic Radiation Force Impulse, est une technique permettant de créer une force à partir de l'absorption d'énergie acoustique. La force de radiation est proportionnelle à l'intensité acoustique et peut être calculée de la manière suivante avec α le coefficient d'absorption du milieu, c la célérité des ultrasons et I la moyenne temporelle de l'intensité acoustique :

$$f = \frac{2\alpha I}{c} \quad (8)$$

L'ARFI est par la suite utilisé dans les travaux de Sarvazyan à la fin des années 1990 [48], [49]. Pour générer cette force liée à l'intensité acoustique transmise il est nécessaire de focaliser un faisceau ultrasonore pendant quelques microsecondes ce qui est plus long qu'une impulsion d'imagerie et plus énergétique. Les micros déplacement induits par cette force entraînent une dynamique tissulaire de réponse qui lors de leur relâchement vont entraîner une relaxation et la propagation de l'onde de cisaillement. Afin d'observer et d'analyser la propagation de ces ondes une seconde phase est alors essentielle, celle de l'imagerie. Après le déplacement des tissus par ARFI on passe à une phase d'imagerie ultrarapide permettant d'évaluer les vitesses tissulaires du milieu. Les signaux ultrasonores sont ensuite intercorrélés afin d'estimer le déplacement en fonction du temps.

L'exemple de la chaîne d'acquisition élastographique par force de radiation acoustique est représenté ci-dessous, **Figure 19**, page 34. Afin d'améliorer la forme de l'onde de cisaillement ainsi que sa propagation dans le milieu de nombreux travaux multiplient la stimulation à plusieurs profondeurs et dans plusieurs zones du milieu. C'est notamment le cas de la technique supersonique qui permet de réaliser à la propagation des ondes de cisaillement sous la forme de cône de Mach sur une région d'intérêt et des amplitudes plus importantes [50].

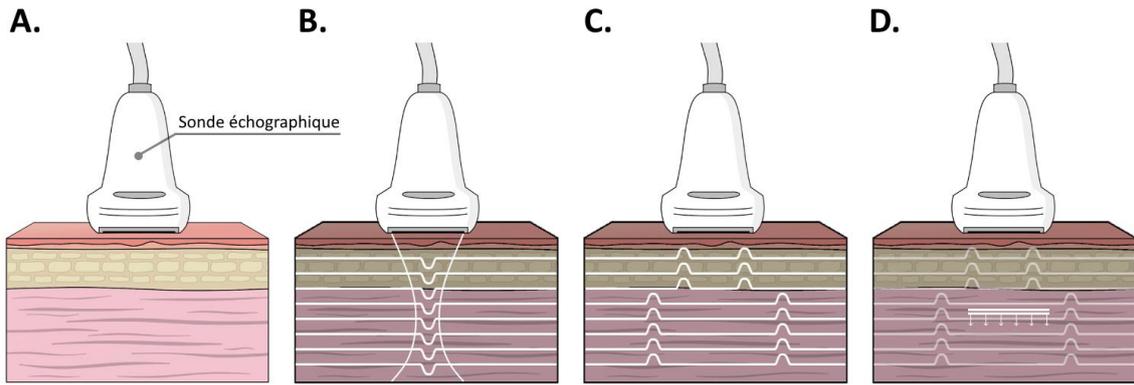


Figure 19 - Principe de fonctionnement de l'élastographie dynamique par force de radiation acoustique. **A.** Sonde échographique posée sur un milieu avec différentes zones de rigidité. **B.** Force de radiation exercée par la sonde grâce à une onde focalisée. **C.** Ondes de cisaillement se déplaçant dans le milieu avec des vitesses différentes en fonction du milieu. **D.** Imagerie ultrarapide du milieu pendant la propagation de ces ondes mécaniques.

4.4 - L'élastographie cardiaque

Afin de quantifier la fonction cardiaque, les cliniciens s'appuient actuellement sur une interprétation de la géométrie du muscle ou sur l'évaluation de vitesses du flux sanguin. Néanmoins, cela ne permet pas une évaluation complète du cœur telle qu'elle pourrait l'être avec une connaissance de la rigidité myocardique. Cela permettrait d'obtenir des informations sur les forces agissant à l'intérieur du myocarde, offrant une évaluation directe des propriétés systoliques et diastoliques du muscle. Il a notamment été mis en évidence qu'une élévation de la rigidité myocardique était associée à une diminution de la fonction cardiaque et ce notamment dans le cadre de certaines pathologies tel que l'insuffisance cardiaque [51]–[53].

Une première approche longuement étudiée a été d'évaluer la relation de contrainte/déformation de l'organe. Si l'évaluation de la contrainte cardiaque est extrêmement difficile, la déformation peut néanmoins être approchée en se basant sur les mouvements tissulaires du muscle cardiaque [33], [54]. Cette estimation des mouvements du muscle s'est considérablement améliorée jusqu'à montrer des variations significatives de la déformation et ce notamment dans le cadre d'évaluations *in vivo* sur des modèles pathologiques [55]–[58]. Néanmoins, sans une évaluation précise de la contrainte, il est impossible de remonter à une valeur de rigidité du muscle cardiaque et donc quantifiable. C'est dans ce cadre que l'évaluation de rigidité par élastographie prend tout son intérêt.

En 2007, S. Hsu et al. [59] réalisent une première acquisition *in vivo* de la rigidité du myocarde par grâce à la force de radiation acoustique. Ainsi, deux modèles canins à thorax ouvert furent explorés montrant la faisabilité du principe mais également les variations de rigidité qui apparaissent au cours du rythme cardiaque. En réalisant des lésions par ablation d'une partie spécifique du muscle il a été démontré des variations significatives de rigidité comparées aux zones non traitées. Pislaru et al [60], en 2009 à nouveau sur l'animal à thorax ouvert ont évalué la vitesse d'ondes de cisaillement générées par vibration mécanique. Il en ressort que la rigidité semble similaire de l'épicarde à l'endocarde et la mesure répétable au cours des cycles cardiaques.

De la même manière, de nombreuses investigations ont été réalisées grâce à l'IRM *in vivo* cette fois-ci chez l'Homme [61], [62]. L'ensemble des acquisitions ont été réalisés à l'aide d'un vibreur externe permettant de créer la propagation d'ondes mécaniques sur le myocarde. Il a été démontré qu'à l'aide de cette technique il était possible d'observer des changements de rigidité au cours du cycle cardiaque.

Néanmoins, il a également été mis en avant que la déduction des modules élastiques provenant des ondes de cisaillement, était extrêmement difficile dans le cadre d'une évaluation cardiaque. Cela s'explique notamment par la faible amplitude de ces ondes à travers les structures cardiaques et le besoin d'un nombre d'acquisitions important rendant l'évaluation de rigidité sur une courte période de temps impossible.

À l'aide des progrès permis par l'UltraFast (UF) ainsi que celle des puissances de calcul des systèmes d'acquisitions les premières acquisitions utilisant la force de radiation acoustique sur le myocarde furent réalisées. La faisabilité avec une approche locale de la mesure de rigidité dynamique, et ce, avec une bonne reproductibilité a été montré sur des modèles perfusés [63] et sur des modèles animaux à thorax ouvert [64], [65]. Il faudra attendre quelques années plus tard, en 2016 pour voir les premières applications *in vivo* être réalisés chez l'Homme par Song et al. [66], [67] la mesure d'élastographie a ainsi été obtenue à travers diverses fenêtres acoustiques de manière transthoraciques. Les résultats montrent une similarité dans les vitesses évaluée avec les études précédentes chez l'animal à thorax ouvert. Un point particulier a été discuté sur l'impact de l'anisotropie myocardique sur l'évaluation de la SWV. L'intérêt de l'évaluation de la SWV dans le cadre d'atteintes cardiaque a également été démontré avec la même technique dans les années qui suivirent [67], [68].

L'évaluation des vitesses d'ondes de cisaillement peut également être réalisée de manière passive en observant des ondes de cisaillement dites naturelles. Lors de la fermeture des valves cardiaques par exemple, des ondes de cisaillement sont créées et se propagent sur de longues distances sur le muscle. Une première mesure de la vitesse d'ondes de cisaillements entraînées par une fermeture de la valve aortique a été réalisée par Kanai en 2005 [69]. L'avantage de cette technique est que la génération d'ondes ne nécessite pas de vibreurs mécaniques supplémentaires ni de transducteurs utilisant la force de radiation acoustique. Comparé à la force de radiation acoustique, les ondes de cisaillement naturelles sont d'ailleurs caractérisées par des déplacements plus importants ($\sim 100 \mu\text{m}$ vs. $\sim 1 \mu\text{m}$) rendant leur visualisation et l'évaluation de leur vitesse plus facile. Plus récemment, les vitesses naturelles des ondes ont pu être observées sous différentes vues échographiques et dans le cadre de différentes atteintes cardiaques [64]–[67]. Le recours aux ondes de cisaillement naturelles présente néanmoins certaines limites. La source des ondes de cisaillement n'est pas contrôlée en termes de localisation, de longueur d'onde, d'amplitude et de synchronisation pendant le cycle cardiaque.

Certaines approches d'évaluation de la rigidité du myocarde se sont appuyées sur des ondes mécaniques naturelles telles que précédemment décrites. Des approches d'imagerie 3D de l'UF ont également été proposées [74]–[76] pour visualiser la propagation tridimensionnelle des ondes, néanmoins, la quantification de la vitesse reste difficile et aucune de ces approches n'a pu évaluer l'anisotropie élastique du myocarde en pratique clinique.

Une question a souvent été relevée lors de l'observation de la propagation des ondes mécaniques, celle du comportement anisotrope du cœur. Par exemple, Villemain et al ont observés chez des patients que les vitesses de cisaillement du myocarde le long d'une coupe petit axe étaient significativement plus élevées que celle en grand axe [68]. En supposant que les fibres sont principalement orientées dans cette direction, direction circonférentielle, cela montre une dépendance de la vitesse de l'onde de cisaillement en fonction de l'organisation des fibres musculaires du cœur [65], [77], [78].

Cette disposition, qui semble particulière, permet au muscle cardiaque de se contracter de manière optimale et expulser le sang compris dans les cavités efficacement. De manière générale, il est difficile de connaître l'orientation réelle des fibres chez les patients lors d'un examen échocardiographique. Par conséquent, les applications de l'imagerie 2D élastographie, sur le muscle cardiaque nécessite une

approche multidirectionnelle. La divergence entre la vitesse le long des fibres et perpendiculaire à celles-ci peut induire une grande variabilité entre les mesures et créer une certaine ambiguïté quant à la rigidité réellement mesurée.

Tout le travail décrit au cours de cette thèse permettra de développer la première évaluation *in vivo* dans des directions simultanées d'ondes de cisaillement dans un milieu anisotrope. On proposera d'évaluer la rigidité du myocarde à l'aide de la force de radiation acoustique, source de cisaillement générée à un endroit bien défini du muscle. Contrairement à l'observation d'ondes naturelles cela permet de contrôler précisément l'instant du cycle cardiaque pendant lequel l'évaluation sera réalisée. Nous avons donc réalisé une estimation tri directionnel en utilisant une conception simple de transducteur offrant une estimation fiable et robuste de la vitesse de cisaillement.

Cette nouvelle approche pourrait avoir plusieurs applications importantes en cardiologie. L'évaluation non-invasive de la rigidité du myocarde pourrait devenir un biomarqueur qualitatif et quantitatif majeur de la dysfonction diastolique. L'élastographie cardiaque pourrait être appliquée au diagnostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, des cardiomyopathies ou de l'amylose cardiaque, qui restent difficiles à diagnostiquer avec les outils d'imagerie cliniques actuels. L'évaluation non-invasive de la rigidité myocardique pourrait également être utilisée dans le cadre du diagnostic et du pronostic lors de la transplantation cardiaque.

Objectifs de la thèse : Un nouvel outil clinique d'évaluation de la rigidité myocardique, un biomarqueur essentiel des pathologies cardiaques

L'objectif de la thèse est de développer un outil pour la mesure non-invasive de la rigidité du myocarde et de l'appliquer en clinique au cœur humain. À ce jour, il n'existe aucun outil clinique permettant de mesurer la rigidité myocardique. Pourtant, on connaît le potentiel impact clinique que pourrait avoir un tel biomarqueur dans le diagnostic et le suivi des atteintes cardiaques. Dans ce manuscrit, nous proposons une solution innovante basée sur une évaluation multidirectionnelle de la vitesse des ondes de cisaillement afin de quantifier en temps réel les paramètres anisotropes de rigidité du myocarde.

L'approche sera validée en un premier temps grâce à des simulations numériques. Pour cela, un milieu dans lequel des ondes de cisaillement isotropes et anisotropes se propagent est simulé. Ces ondes sont ensuite observées grâce à une simulation numérique de la sonde échographique afin de vérifier qu'il est possible d'évaluer la vitesse de l'onde de cisaillement de tels milieux. En un second temps, l'approche est développée et testée sur différents modèles *in vitro* jusqu'à l'application *in vivo* sur l'animal.

Enfin, l'outil a été transféré à la pratique clinique lors de deux études spécifiques. Pour cela un dispositif médical répondant aux normes applicables à une telle étude est développé et testé. Finalement, nous verrons sur différents groupes de patients qu'il a été possible de mesurer la rigidité du myocarde et de corrélérer ces valeurs à leur atteinte. Enfin, un dernier travail est effectué dans la caractérisation de l'organe dans le cadre de la transplantation cardiaque. Cela permet de caractériser des greffons explantés dans des conditions optimales de mesure et de comprendre le processus de rigidification de l'organe.

Développement d'une approche multidirectionnelle pour l'élastographie cardiaque

Un design particulier est proposé pour l'imagerie des tissus fibreux et la quantification des paramètres d'élasticité dans des milieux anisotropes. Ce dispositif a la capacité de mesurer automatiquement la rigidité du myocarde et la direction des fibres myocardiques à un moment prédéterminé du cycle cardiaque quelle que soit la disposition préalable de la sonde échographique.

Le concept est validé numériquement, la sonde échographique simulée et son fonctionnement est validés sur des milieux anisotropes de rigidités différentes. L'ensemble des simulations numériques réalisées et du processus menant au design de la sonde sont présentés dans le chapitre 2 de ce manuscrit.

Développement d'un outil clinique

Le développement d'un dispositif médical complet a été réalisé au cours de cette thèse. Cette machine clinique d'évaluation de la rigidité du myocarde chez le patient nécessite la mise aux normes de l'ensemble. Toutes ces phases de conception et de développement sont regroupées dans le chapitre 3 de ce manuscrit. La calibration du système et les premiers résultats sur des gels calibrés et des tissus *ex vivo* permettent d'étalonner le système et de vérifier son fonctionnement. Des premiers résultats permettent d'obtenir la variabilité du dispositif et de son comportement face à des milieux anisotropes. Dans ce même chapitre, l'outil sera également validé à l'aide d'un outil clinique conventionnel.

Application à la caractérisation du greffon cardiaque

Dans le cadre de cette thèse, l'élastographie cardiaque a été appliquée à la caractérisation du greffon cardiaque. Dans le but d'augmenter le nombre de greffons disponibles, de nombreuses études sur les stratégies de préservation et d'optimisation de la conservation des greffons ont été réalisées. Dans le but de réduire les listes d'attente, les limites des donneurs ont été progressivement étendues et certaines stratégies ont été envisagées comme le don après la mort cérébrale ou circulatoire mais la viabilité du greffon après prélèvement reste inconnue et difficile à évaluer.

Dans le chapitre 4, nous utiliseront les ultrasons pour évaluer la viabilité, durant leur conservation, de greffons cardiaques porcins immergés. Comme les scores de palpation, l'élastographie pourrait devenir un marqueur de la fonction post réanimation du greffon pour le suivi de la conservation. Cette technique quantitative pourrait mesurer la viabilité du cœur après le prélèvement, pendant la conservation et avant la transplantation.

Preuve de concept sur des patients

Nous verrons au cours de ce manuscrit les premiers résultats obtenus lors des deux études cliniques qui ont pour but d'évaluer les performances du dispositif médical. Trois populations avec différentes atteintes cardiaques ont pu être examinées. Ainsi, au cours du chapitre 5 de ce manuscrit, il sera possible d'estimer la rigidité moyenne d'un groupe de patients contrôles. De la même manière, un groupe de patients atteints d'insuffisance cardiaque sera étudié. Enfin, un dernier groupe a été étudié au cours de l'étude : un groupe atteint d'amylose cardiaque. À cette occasion, nous comparerons les différents résultats pour discerner ces différents groupes de patients.

Table des figures et tableaux

Figure 1 – Schéma annoté du cœur humain et de la composition de ses parois	11
Figure 2 - Parcours du sang dans le cœur en prenant l'oreillette droite comme point d'entrée.....	11
Figure 3 - Représentation de la contraction cardiaque au cours du temps en fonction de la trace ECG. A. Diastole ventriculaire et atriale. B. Systole atriale et diastole ventriculaire. C. Systole ventriculaire et diastole atriale D. Diastole atriale et ventriculaire.....	12
Figure 4 – Principales causes de mortalité dans le monde en 2013, source : The Lancet, figure adaptée de l'infographie du journal "Le Monde"	13
Figure 5 - Exemple d'imagerie radiographique. A. Première imagerie radiographique, main d'Anna Bertha Röntgen, les os ainsi que la bague sont facilement identifiables. B. Radiographie thoracique du cœur et de la cage thoracique. C. Radiographie cardiaque avec injection de produit de contraste permettant d'observer les coronaires à la surface du muscle et éventuellement leur obstruction.....	15
Figure 6 – Exemple d'imagerie nucléaire. A. Exploration thyroïdienne réalisée à partir d'un compteur monté sur pantographe (1950) B. Premières images nucléaires, scintigraphie par balayage de la thyroïde datant de 1960 C. PET Scan cardiaque, vue grand axe et petit axe du muscle cardiaque.....	17
Figure 7 - Exemple d'imagerie par résonance magnétique (IRM). A. Première image IRM in vivo d'un doigt [13] B. IRM cardiaque montrant l'anatomie du cœur vue de face C. IRM cardiaque montrant l'anatomie du cœur vue de profil.....	18
Figure 8 – Exemples d'imagerie échographique. A. Image d'un bras faisant parti des premières acquisitions échographiques réalisée in vivo. De cette image, différentes structures peuvent être identifiées. B. Échographie cardiaque en vue apicale, cela permet l'observation et l'évaluation des quatre cavités cardiaques allant des ventricules sur la partie supérieure de l'image aux oreillettes sur la partie inférieure. C. Vue parasternale échographique montrant le ventricule gauche et l'aorte ainsi que la valve aortique.....	19
Figure 9 – Principe de fonctionnement du cathétérisme cardiaque - A. Courbes de pression en haut à gauche au cours du temps et courbe de pression juste en dessous. La PV loop sur leur droite est la représentation des deux courbes précédentes sur un même graphique. B. Comparaison entre une loop normale en bleu et une loop altérée par des pathologies cardiaques en orange.	20
Figure 10 - Principe de la piézo électricité. A. Élément piézo électrique B. La compression de cet élément crée une différence de potentielle, c'est l'effet direct. C. L'effet inverse montre une déformation de l'élément piézo électrique sous l'application d'un courant électrique	21
Figure 11 - Principe de l'imagerie échographique par balayage. A. Sonde échographique posée sur une zone de diffuseurs que l'on souhaite imager. B. Faisceau ultrasonore émis par une partie de la sonde et focalisée en profondeur. C. Échos provenant de la ligne insonifiée. D. Répétition des phases précédentes avec décalage du faisceau émis afin de reconstruire une image dans sa totalité.....	23
Figure 12 – Principe de fonctionnement de l'échographie morphologique. De gauche à droite, A-Mode reposant sur l'évaluation des échos rétrodiffusés d'une ligne échographique. La même ligne représentée au cours du temps permet l'obtention d'un M-Mode échographique montrant la dynamique du VD, du Septum, de la valve cardiaque et de la paroi postérieure. Finalement à droite, le balayage de la sonde permet la reconstruction d'une image bi dimensionnelle du cœur dans sa globalité c'est ce que l'on nomme le B-Mode.....	25
Figure 13 - Principales fenêtres acoustiques de l'échocardiographie. A. Vue parasternale grand axe. B. Vue parasternale petit axe. C. Vue apicale. D. Vue suprasternale en direction du cœur. E. Vue suprasternale en direction du foie et de la veine cave inférieure.	26
Figure 14 - Principe de l'effet Doppler sur la valve mitrale. A. Coupe schématique du cœur et visualisation de la sonde et du faisceau émis. B. Zoom de la partie étudiée, en rouge représentation de la direction de déplacement du sang. C. Signal émis, reçu et distinction du signal Doppler.	27
Figure 15 – Principe de fonctionnement du strain imaging. A. Vue en coupe d'un cœur. B. Représentations des diffuseurs qui seront suivi dans le temps. C. Déplacement de ces diffuseurs par rapport à leur localisation initiale D. Représentation de la déformation en échelle couleur.....	28
Figure 16 - Principe de l'imagerie échographique par ondes planes. A. Sonde échographique posée sur une zone de diffuseurs que l'on souhaite imager. B. Faisceau ultrasonore plan émis par une partie de la sonde. C. Échos	

provenant de l'ensemble du milieu insonifiée. **D.** Reconstruction de l'image dans sa totalité avec une unique émission et réception. 29

Figure 17 - Principe de l'élastographie statique. **A.** Sonde échographique posée sur un milieu avec différentes zones de rigidité. **B.** Pression exercée sur le milieu par la sonde entraînant une déformation des structures. **C.** Codage couleur de la déformation de bleu à rouge pour des déformations faibles à importantes. 31

Figure 18 - Principe de fonctionnement de l'élastographie dynamique. **A.** Sonde échographique posée sur un milieu avec différentes zones de rigidité. **B.** Vibration externe mécanique du milieu par la sonde. **C.** Ondes de cisaillement causées par le vibreur externe avec une vitesse différente en fonction de la rigidité du milieu. **D.** Imagerie ultrarapide du milieu pendant la propagation de ces ondes mécaniques. 32

Figure 19 - Principe de fonctionnement de l'élastographie dynamique par force de radiation acoustique. **A.** Sonde échographique posée sur un milieu avec différentes zones de rigidité. **B.** Force de radiation exercée par la sonde grâce à une onde focalisée. **C.** Ondes de cisaillement se déplaçant dans le milieu avec des vitesses différentes en fonction du milieu. **D.** Imagerie ultrarapide du milieu pendant la propagation de ces ondes mécaniques. 34

Tableau 1 - Masse volumique et impédance acoustique des principaux tissus humains..... 22

Références

- [1] J. E. Purkinje, "Mikroskopisch-neurologische Beobachtungen," -, Purkinje, J. E.: *Mikroskopisch-neurologische Beobachtungen*, 1845
- [2] W. J. His, "Die Tätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen," *Anorg. Chem.*
- [3] A. D. Waller, "A Demonstration on Man of Electromotive Changes accompanying the Heart's Beat," *J Physiol*, vol. 8, no. 5, pp. 229–234, Oct. 1887.
- [4] W. Einthoven, "Ueber die Form des menschlichen Electrocardiogramms," *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 2005, doi: 10.1007/BF01662582.
- [5] T. Vos *et al.*, "Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019," *The Lancet*, vol. 396, no. 10258, pp. 1204–1222, Oct. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [6] (Vanina) BONGARD, BONGARD (Vanina), and FERRIERES (Jean), "Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention." *Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention.*, 2006.
- [7] G. Hevesy and F. Paneth, "The solubility of lead sulphide and lead chromate." 1913.
- [8] G. Hevesy, "The Absorption and Translocation of Lead by Plants," *Biochem J*, vol. 17, no. 4–5, pp. 439–445, 1923.
- [9] H. L. Blumgart and S. Weiss, "The velocity of venous blood to the right heart in man.," *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, vol. 23, no. 8, pp. 694–696, May 1926, doi: 10.3181/00379727-23-3122.
- [10] F. Joliot and I. Curie, "Artificial Production of a New Kind of Radio-Element," *Nature*, vol. 133, no. 3354, pp. 201–202, Feb. 1934, doi: 10.1038/133201a0.
- [11] F. Bloch, W. W. Hansen, and M. Packard, "Nuclear Induction," *Phys. Rev.*, vol. 69, no. 3–4, pp. 127–127, Feb. 1946, doi: 10.1103/PhysRev.69.127.
- [12] E. M. Purcell, H. C. Torrey, and R. V. Pound, "Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid," *Phys. Rev.*, vol. 69, no. 1–2, pp. 37–38, Jan. 1946, doi: 10.1103/PhysRev.69.37.
- [13] P. C. Lauterbur, "Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance," *Nature*, vol. 242, no. 5394, pp. 190–191, Mar. 1973, doi: 10.1038/242190a0.
- [14] K. Dussik, "On the possibility of using ultrasound waves as a diagnostic aid." *Z Neurol Psychiatr*, 1942.
- [15] J. J. Wild and D. Neal, "Use of high-frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in living tissues," *Lancet*, vol. 1, no. 6656, pp. 655–657, Mar. 1951, doi: 10.1016/s0140-6736(51)92403-8.
- [16] M. A. Shampo and R. A. Kyle, "John Julian Wild--pioneer in ultrasonography," *Mayo Clin Proc*, vol. 72, no. 3, p. 234, Mar. 1997, doi: 10.4065/72.3.234.
- [17] I. Donald, J. Macvicar, and T. G. Brown, "Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound," *Lancet*, vol. 1, no. 7032, pp. 1188–1195, Jun. 1958, doi: 10.1016/s0140-6736(58)91905-6.
- [18] "Ultrasonics in ocular diagnosis - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13302351/>
- [19] J. J. Wild and J. M. Reid, "Echographic visualization of lesions of the living intact human breast," *Cancer Res*, vol. 14, no. 4, pp. 277–282, May 1954.
- [20] P. Laugier and G. Haiat, "Introduction to the Physics of Ultrasound," in *Bone Quantitative Ultrasound*, P. Laugier and G. Haiat, Eds. Dordrecht: Springer Netherlands, 2011, pp. 29–45. doi: 10.1007/978-94-007-0017-8_2.
- [21] F. M. Abu-Zidan, A. F. Hefny, and P. Corr, "Clinical ultrasound physics," *J Emerg Trauma Shock*, vol. 4, no. 4, pp. 501–503, 2011, doi: 10.4103/0974-2700.86646.
- [22] R. M. Martin, "Piezoelectricity," *Phys. Rev. B*, vol. 5, no. 4, pp. 1607–1613, Feb. 1972, doi: 10.1103/PhysRevB.5.1607.
- [23] A. Manbachi and R. S. C. Cobbold, "Development and Application of Piezoelectric Materials for Ultrasound Generation and Detection," *Ultrasound*, vol. 19, no. 4, pp. 187–196, Nov. 2011, doi: 10.1258/ult.2011.011027.
- [24] G. D. Ludwig, "The Velocity of Sound through Tissues and the Acoustic Impedance of Tissues," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 22, no. 6, pp. 862–866, Nov. 1950, doi: 10.1121/1.1906706.
- [25] J. Wójcik and B. Gambin, "Theoretical and numerical aspects of nonlinear reflection–transmission phenomena in acoustics," *Applied Mathematical Modelling*, vol. 42, pp. 100–113, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.apm.2016.10.026.

- [26] P. S. Green, J. S. Ostrem, and T. K. Whitehurst, "Combined reflection and transmission ultrasound imaging," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 17, no. 3, pp. 283–289, Jan. 1991, doi: 10.1016/0301-5629(91)90049-3.
- [27] W. Metzner and R. Müller, "Ultrasound Production, Emission, and Reception," 2016, pp. 55–91. doi: 10.1007/978-1-4939-3527-7_3.
- [28] S. Satomura, "Ultrasonic Doppler Method for the Inspection of Cardiac Functions," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 29, no. 11, pp. 1181–1185, Nov. 1957, doi: 10.1121/1.1908737.
- [29] Z. Kaneko, "First steps in the development of the Doppler flowmeter," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 12, no. 3, pp. 187–195, Mar. 1986, doi: 10.1016/0301-5629(86)90309-1.
- [30] R. F. Rushmer, D. W. Baker, W. L. Johnson, and D. E. Strandness, "Clinical Applications of A Transcutaneous Ultrasonic Flow Detector," *JAMA*, vol. 199, no. 5, pp. 326–328, Jan. 1967, doi: 10.1001/jama.1967.03120050068015.
- [31] D. E. Strandness, "The use of ultrasound in the evaluation of peripheral vascular disease," *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 20, no. 6, pp. 403–422, May 1978, doi: 10.1016/0033-0620(78)90027-0.
- [32] I. Mirsky, A. Pasternac, and R. C. Ellison, "General index for the assessment of cardiac function," *Am J Cardiol*, vol. 30, no. 5, pp. 483–491, Oct. 1972, doi: 10.1016/0002-9149(72)90038-0.
- [33] I. Mirsky and W. W. Parmley, "Assessment of Passive Elastic Stiffness for Isolated Heart Muscle and the Intact Heart," *Circulation Research*, vol. 33, no. 2, pp. 233–243, Aug. 1973, doi: 10.1161/01.RES.33.2.233.
- [34] M. Tanter and M. Fink, "Ultrafast imaging in biomedical ultrasound," *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 61, no. 1, pp. 102–119, Jan. 2014, doi: 10.1109/TUFFC.2014.6689779.
- [35] G. Montaldo, M. Tanter, J. Bercoff, N. Benech, and M. Fink, "Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography," *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.*, vol. 56, no. 3, pp. 489–506, Mar. 2009, doi: 10.1109/TUFFC.2009.1067.
- [36] J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi, and X. Li, "Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues," *Ultrason Imaging*, vol. 13, no. 2, pp. 111–134, Apr. 1991, doi: 10.1177/016173469101300201.
- [37] R. Muthupillai, D. J. Lomas, P. J. Rossman, J. F. Greenleaf, A. Manduca, and R. L. Ehman, "Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves," *Science*, vol. 269, no. 5232, pp. 1854–1857, Sep. 1995, doi: 10.1126/science.7569924.
- [38] R. M. S. Sigrist, J. Liau, A. E. Kaffas, M. C. Chammas, and J. K. Willmann, "Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications," *Theranostics*, vol. 7, no. 5, pp. 1303–1329, 2017, doi: 10.7150/thno.18650.
- [39] T. Deffieux, "Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo." phdthesis, Université Paris-Diderot - Paris VII, 2008. Accessed: Mar. 17, 2022. [Online]. Available: <https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00005573>
- [40] T. A. Krouskop, D. R. Dougherty, and F. S. Vinson, "A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue," *J Rehabil Res Dev*, vol. 24, no. 2, pp. 1–8, 1987.
- [41] K. J. Parker, S. R. Huang, R. A. Musulin, and R. M. Lerner, "Tissue response to mechanical vibrations for 'sonoelasticity imaging,'" *Ultrasound Med Biol*, vol. 16, no. 3, pp. 241–246, 1990.
- [42] K. J. Parker, D. Fu, S. M. Graceswki, F. Yeung, and S. F. Levinson, "Vibration sonoelastography and the detectability of lesions," *Ultrasound Med Biol*, vol. 24, no. 9, pp. 1437–1447, Nov. 1998, doi: 10.1016/s0301-5629(98)00123-9.
- [43] Y. Yamakoshi, J. Sato, and T. Sato, "Ultrasonic imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 37, no. 2, pp. 45–53, Mar. 1990, doi: 10.1109/58.46969.
- [44] S. F. Levinson, M. Shinagawa, and T. Sato, "Sonoelastic determination of human skeletal muscle elasticity," *J Biomech*, vol. 28, no. 10, pp. 1145–1154, Oct. 1995, doi: 10.1016/0021-9290(94)00173-2.
- [45] "A solution to diffraction biases in sonoelasticity: The acoustic impulse technique: The Journal of the Acoustical Society of America: Vol 105, No 5.
- [46] L. Sandrin, S. Catheline, M. Tanter, X. Hennequin, and M. Fink, "Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging," *Ultrason Imaging*, vol. 21, no. 4, pp. 259–272, Oct. 1999, doi: 10.1177/016173469902100402.
- [47] T. Sugimoto, S. Ueha, and K. Itoh, "Tissue hardness measurement using the radiation force of focused ultrasound," in *IEEE Symposium on Ultrasonics*, Dec. 1990, pp. 1377–1380 vol.3. doi: 10.1109/ULTSYM.1990.171591.

- [48] A. P. Sarvazyan *et al.*, “Biophysical Bases of Elasticity Imaging,” in *Acoustical Imaging*, J. P. Jones, Ed. Boston, MA: Springer US, 1995, pp. 223–240. doi: 10.1007/978-1-4615-1943-0_23.
- [49] A. P. Sarvazyan, O. V. Rudenko, S. D. Swanson, J. B. Fowlkes, and S. Y. Emelianov, “Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics,” *Ultrasound Med Biol*, vol. 24, no. 9, pp. 1419–1435, Nov. 1998, doi: 10.1016/s0301-5629(98)00110-0.
- [50] J. Bercoff, M. Tanter, and M. Fink, “Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping,” *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 51, no. 4, pp. 396–409, Apr. 2004, doi: 10.1109/tuffc.2004.1295425.
- [51] W. J. S. Paulus, “Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure”, Accessed: Mar. 18, 2022. [Online]. Available: https://core.ac.uk/reader/15460199?utm_source=linkout
- [52] M. R. Zile, C. F. Baicu, and W. H. Gaasch, “Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle,” *N Engl J Med*, vol. 350, no. 19, pp. 1953–1959, May 2004, doi: 10.1056/NEJMoa032566.
- [53] M. Kawaguchi, I. Hay, B. Fetcs, and D. Kass, “Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Implications for Systolic and Diastolic Reserve Limitations,” *Circulation*, vol. 107, pp. 714–20, Mar. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000048123.22359.A0.
- [54] A. Heimdal, A. Støylen, H. Torp, and T. Skjaerpe, “Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound,” *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 11, no. 11, pp. 1013–1019, Nov. 1998, doi: 10.1016/s0894-7317(98)70151-8.
- [55] B. H. Amundsen *et al.*, “Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 47, no. 4, pp. 789–793, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.040.
- [56] J. Garot *et al.*, “Quantitative systolic and diastolic transmural velocity gradients assessed by M-mode colour Doppler tissue imaging as reliable indicators of regional left ventricular function after acute myocardial infarction,” *Eur Heart J*, vol. 20, no. 8, pp. 593–603, Apr. 1999, doi: 10.1053/euhj.1998.1335.
- [57] S. Langeland *et al.*, “RF-based two-dimensional cardiac strain estimation: a validation study in a tissue-mimicking phantom,” *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 51, no. 11, pp. 1537–1546, Nov. 2004, doi: 10.1109/tuffc.2004.1367495.
- [58] C. Pislaru *et al.*, “Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: stunned versus infarcted reperfused myocardium,” *Circulation*, vol. 109, no. 23, pp. 2905–2910, Jun. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000129311.73402.EF.
- [59] S. J. Hsu, R. R. Bouchard, D. M. Dumont, P. D. Wolf, and G. E. Trahey, “In vivo assessment of myocardial stiffness with acoustic radiation force impulse imaging,” *Ultrasound Med Biol*, vol. 33, no. 11, pp. 1706–1719, Nov. 2007, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.05.009.
- [60] C. Pislaru, M. W. Urban, I. Nenadic, and J. F. Greenleaf, “Shearwave dispersion ultrasound vibrometry applied to in vivo myocardium,” *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2009, pp. 2891–2894, 2009, doi: 10.1109/IEMBS.2009.5333114.
- [61] I. Sack, J. Rump, T. Elgeti, A. Samani, and J. Braun, “MR elastography of the human heart: noninvasive assessment of myocardial elasticity changes by shear wave amplitude variations,” *Magn Reson Med*, vol. 61, no. 3, pp. 668–677, Mar. 2009, doi: 10.1002/mrm.21878.
- [62] B. Robert, R. Sinkus, J.-L. Gennisson, and M. Fink, “Application of DENSE-MR-elastography to the human heart,” *Magn Reson Med*, vol. 62, no. 5, pp. 1155–1163, Nov. 2009, doi: 10.1002/mrm.22124.
- [63] M. Pernot, M. Couade, P. Mateo, B. Crozatier, R. Fischmeister, and M. Tanter, “Real-time assessment of myocardial contractility using shear wave imaging,” *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.042.
- [64] R. R. Bouchard, S. J. Hsu, M. L. Palmeri, N. C. Rouze, K. R. Nightingale, and G. E. Trahey, “ACOUSTIC RADIATION FORCE-DRIVEN ASSESSMENT OF MYOCARDIAL ELASTICITY USING THE DISPLACEMENT RATIO RATE (DRR) METHOD,” *Ultrasound Med Biol*, vol. 37, no. 7, pp. 1087–1100, Jul. 2011, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.04.005.
- [65] M. Couade *et al.*, “In vivo quantitative mapping of myocardial stiffening and transmural anisotropy during the cardiac cycle,” *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 30, no. 2, pp. 295–305, Feb. 2011, doi: 10.1109/TMI.2010.2076829.
- [66] P. Song *et al.*, “Quantitative Assessment of Left Ventricular Diastolic Stiffness Using Cardiac Shear Wave Elastography: A Pilot Study,” *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 2016, doi: 10.7863/ultra.15.08053.
- [67] M. Correia, J. Provost, S. Chatelin, O. Villemain, M. Tanter, and M. Pernot, “Ultrafast Harmonic Coherent Compound (UHCC) Imaging for High Frame Rate Echocardiography and Shear-Wave Elastography,” *IEEE*

- Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 63, no. 3, pp. 420–431, Mar. 2016, doi: 10.1109/TUFFC.2016.2530408.
- [68] O. Villemain *et al.*, "Myocardial Stiffness Evaluation Using Noninvasive Shear Wave Imaging in Healthy and Hypertrophic Cardiomyopathic Adults," *JACC. Cardiovascular imaging*, 2018, doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.002.
- [69] H. Kanai, "Propagation of spontaneously actuated pulsive vibration in human heart wall and in vivo viscoelasticity estimation," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 52, no. 11, pp. 1931–1942, Nov. 2005, doi: 10.1109/TUFFC.2005.1561662.
- [70] M. Strachinaru *et al.*, "Naturally Occurring Shear Waves in Healthy Volunteers and Hypertrophic Cardiomyopathy Patients.," *Ultrasound in medicine & biology*, 2019, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.04.004.
- [71] L. B. H. Keijzer *et al.*, "Reproducibility of Natural Shear Wave Elastography Measurements," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 45, no. 12, pp. 3172–3185, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.09.002.
- [72] A. Petrescu *et al.*, "Velocities of Naturally Occurring Myocardial Shear Waves Increase With Age and in Cardiac Amyloidosis.," *JACC. Cardiovascular imaging*, 2019, doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.029.
- [73] P. Santos *et al.*, "Natural Shear Wave Imaging in the Human Heart: Normal Values, Feasibility, and Reproducibility," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2019, doi: 10.1109/TUFFC.2018.2881493.
- [74] C. Papadacci *et al.*, "4D simultaneous tissue and blood flow Doppler imaging: revisiting cardiac Doppler index with single heart beat 4D ultrafast echocardiography," *Phys Med Biol*, vol. 64, no. 8, p. 085013, 10 2019, doi: 10.1088/1361-6560/ab1107.
- [75] M. Correia, J. Provost, M. Tanter, and M. Pernot, "4D ultrafast ultrasound flow imaging: in vivo quantification of arterial volumetric flow rate in a single heartbeat," *Phys Med Biol*, vol. 61, no. 23, pp. L48–L61, 07 2016, doi: 10.1088/0031-9155/61/23/L48.
- [76] S. Salles *et al.*, "3D Myocardial Mechanical Wave Measurements: Toward In Vivo 3D Myocardial Elasticity Mapping," *J Am Coll Cardiol Img*, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.037.
- [77] W. Lee *et al.*, "Mapping Myocardial Fiber Orientation Using Echocardiography-Based Shear Wave Imaging," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2012, doi: 10.1109/TMI.2011.2172690.
- [78] P. Song *et al.*, "In vivo transthoracic measurement of end-diastolic left ventricular stiffness with ultrasound shear wave elastography: A pilot study," *2014 IEEE International Ultrasonics Symposium*, 2014, doi: 10.1109/ULTSYM.2014.0028.

Chapitre II – Un nouveau concept d'élastographie multidirectionnelle en milieu anisotrope

1 – Introduction

L'échographie fait aujourd'hui partie des techniques d'imagerie les plus utilisées dans le domaine médical. Cette observation est d'autant plus vérifiée dans le domaine de la cardiologie [1] où l'échographie est appréciée pour son faible coût, sa portabilité, son absence d'irradiation et son imagerie temps réel. Initialement limitée aux études morphologiques elle s'est ramifiée en différentes techniques, telles que l'élastographie précédemment introduite, permettant ainsi des évaluations cliniques plus complètes des tissus [2]–[4].

L'élastographie cardiaque par ondes de cisaillement a pour but de quantifier de manière non invasive la rigidité du myocarde, et les premières preuves de concept ont été démontrées il y a plusieurs années sur modèles précliniques [5], [6]. Avec cette approche, la vitesse des ondes de cisaillement peut être mesurée à tout moment du cycle cardiaque pour évaluer la variation de la rigidité. Cela permet de fournir un indice de contractilité ou des estimations des propriétés passives basés respectivement sur les propriétés élastiques systoliques et diastoliques. Plus récemment, l'élastographie cardiaque a été transposée à des applications humaines et la preuve de concept clinique a été démontrée sur des volontaires sains et des patients avec des atteintes cardiaques avec des différences significatives entre ces populations [7]–[9].

L'application cardiaque présente de nombreuses difficultés techniques par rapport à d'autres applications d'élastographie (sein, foie, thyroïde) en raison de la localisation profonde du cœur, du mouvement cardiaque et des variations temporelles de rigidité causées par la contraction. Ces questions ont été adressées par les développements de ces dix dernières années et par les études précliniques et cliniques réalisées par différents groupes. Cependant, une question importante reste encore à résoudre : la dépendance de la vitesse de cisaillement avec l'orientation locale des fibres myocardiques [10], [11].

La rigidité étant plus élevée le long des fibres qu'à leur rencontre, le tenseur de rigidité complet est nécessaire pour caractériser les propriétés élastiques des tissus anisotropes tels que le myocarde [12]. En effet, les tissus musculaires, tendineux et myocardiques sont composés de fibres localement orientées le long d'une direction principale. Ces milieux peuvent être considérés comme des matériaux isotropes localement transverses dans lesquels un seul module de cisaillement n'est alors plus adéquat pour caractériser les propriétés élastiques.

L'orientation des fibres dans le myocarde suit une distribution hélicoïdale complexe [13]–[15] largement étudiée en anatomopathologie puis par des techniques d'imagerie [16], [17]. Ces fibres musculaires et leur disposition contribuent grandement à la capacité de contraction de l'organe et donc à l'efficacité de l'apport en sang oxygéné à l'ensemble des organes [18]. Par ailleurs, elles sont également reliées à la propagation de l'activation électrique et au synchronisme du muscle cardiaque [19]. Dans un cœur pathologique l'organisation de ces fibres se trouve profondément modifiée.

L'évaluation de l'onde de cisaillement en milieu anisotrope nécessite dès lors une mesure multidirectionnelle (ou tri-dimensionnelle) de la propagation de l'onde pour pouvoir correctement caractériser le milieu. Afin de réaliser cette évaluation multidirectionnelle nous avons choisi de développer une sonde avec un design particulier pour une application en pratique clinique.

Dans ce premier chapitre, un nouveau concept d'imagerie élastographique multidirectionnelle est présenté. Ce concept repose sur une sonde ultrasonore particulière, dont le design est décrit ainsi que son fonctionnement. Les performances et l'efficacité du système sont démontrées numériquement avec des simulations allant de la génération de l'onde de cisaillement à sa propagation dans des milieux isotropes et anisotropes avant d'être finalement imagée numériquement.

2 - Approche d'élastographie multidirectionnelle

2.1 - Vitesse de l'onde de cisaillement en milieu transverse isotrope

Précédemment nous avons introduit la notion d'onde de cisaillement et le lien entre la vitesse de cisaillement et les paramètres élastique dans un milieu isotrope homogène purement élastique, grâce à la relation rappelée ci-après :

$$\mu = \rho v^2 \quad (1)$$

Cette relation lie le module de cisaillement μ exprimé en kPa à la densité ρ exprimée en kg/m^3 et v la vitesse de l'onde de cisaillement exprimée en m/s . En présence de fibres, le matériau doit être considéré comme anisotrope. Le tenseur de rigidité C est dès lors requis pour décrire localement la rigidité du milieu le long de chaque direction de l'espace.

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl} \varepsilon_{kl} \quad (2)$$

La loi de Hooke généralisée peut être alors formalisée à partir de σ et ε respectivement les tenseurs de contrainte et de déformation. Dans la plupart des tissus biologiques fibreux, tels que les tissus musculaires ou tendineux, la direction des fibres constitue un axe de symétrie et le matériau est considéré comme isotrope transverses. Dans le cas spécifique d'une isotropie transverse, tel qu'il est considéré dans cette thèse, le tenseur de rigidité peut alors être simplifié à 5 constantes indépendantes de la manière suivante (la notation de Voigt est utilisée pour simplifier l'écriture) :

$$C = \begin{bmatrix} c_{11} & c_{11} - 2c_{66} & c_{13} & 0 & 0 & 0 \\ c_{11} - 2c_{66} & c_{11} & c_{13} & 0 & 0 & 0 \\ c_{13} & c_{13} & c_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & c_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{66} \end{bmatrix} \quad (3)$$

$$c_{13} = \sqrt{c_{33}(c_{11} - c_{66})}$$

On peut alors utiliser l'équation de Christoffel pour dériver la vitesse des ondes mécaniques qui se propagent dans un tels solides [20]. La solution de cette équation permet d'obtenir la vitesse de groupe d'une onde de cisaillement polarisée perpendiculairement à la direction des fibres :

$$\rho v_r(\theta)^2 = \frac{C_{44}C_{66}}{C_{44}\sin^2(\theta + \theta_0) + C_{66}\cos^2(\theta + \theta_0)} \quad (4)$$

Où θ est l'angle entre la direction de propagation de l'onde et la direction des fibres. La vitesse de cisaillement est donc fonction de 3 paramètres : C_{44} , C_{66} et θ

2.2 - Détermination des paramètres élastiques à partir de mesures multidirectionnelles

Notre objectif est de déterminer ces 3 constantes à partir de plusieurs mesures de la vitesse de cisaillement réalisées dans des directions différentes. Nous cherchons à linéariser le problème :

En introduisant, θ la direction de mesure dans le référentiel de la sonde et θ_0 l'angle entre la direction des fibres et le référentiel de la sonde.

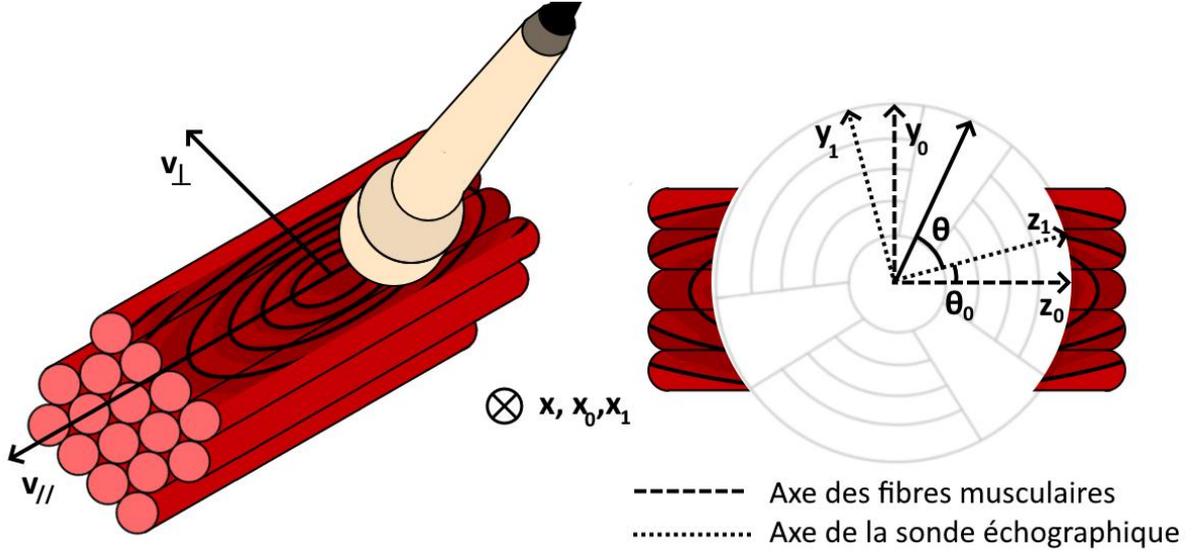


Figure 20 – Représentation de l'onde de cisaillement dans le cadre d'une propagation anisotrope. Sur la gauche de la figure, on représente les fibres musculaires du myocarde, l'onde de cisaillement qui s'y propage en mettant en évidence les vitesses parallèles et perpendiculaires. À droite, la tête de la sonde est représentée au-dessus du milieu afin de représenter les différents repères et variables régissant l'équation de propagation.

En développant l'équation (4) ci-dessus de la manière suivante :

$$\frac{1}{\rho v_r(\theta)^2} = \frac{1}{C_{44}C_{66}} C_{44}\sin^2(\theta + \theta_0) + C_{66}\cos^2(\theta + \theta_0)$$

$$\frac{1}{\rho v_r(\theta)^2} = \frac{1}{C_{44}C_{66}} \left[C_{44} \cdot \frac{(1 - \cos(2\theta + 2\theta_0))}{2} + C_{66} \cdot \frac{(1 + \cos(2\theta + 2\theta_0))}{2} \right]$$

$$\frac{1}{\rho v_r(\theta)^2} = \frac{1}{2 C_{44}C_{66}} [C_{44} + C_{66} - C_{44} \cdot \cos(2\theta + 2\theta_0) + C_{66} \cdot \cos(2\theta + 2\theta_0)]$$

$$\frac{1}{\rho v_r(\theta)^2} = \frac{1}{2 C_{44}C_{66}} [C_{44} + C_{66} + \cos(2\theta + 2\theta_0)(C_{66} - C_{44})]$$

$$\frac{1}{\rho v_r(\theta)^2} = \frac{C_{44} + C_{66}}{2 C_{44}C_{66}} + \frac{C_{66} - C_{44}}{2C_{44}C_{66}} [\cos(2\theta) \cos(2\theta_0) - \sin(2\theta) \sin(2\theta_0)]$$

$$\frac{2}{\rho v_r(\theta)^2} = \frac{C_{44} + C_{66}}{C_{44}C_{66}} + \frac{C_{66} - C_{44}}{C_{44}C_{66}} \cos(2\theta)\cos(2\theta_0) - \frac{C_{66} - C_{44}}{C_{44}C_{66}} \sin(2\theta)\sin(2\theta_0)$$

On effectue un changement de variable,

$$\begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (C_{44} + C_{66}) / C_{44}C_{66} \\ ((C_{66} - C_{44}) / C_{44}C_{66}) * \cos(2\theta) \\ ((C_{44} - C_{66}) / C_{44}C_{66}) * \sin(2\theta) \end{bmatrix}$$

En réalisant, les mesures de vitesses suivant N angles θ , On obtient ainsi un système de N équations linéaires composées de différentes mesures de vitesses dans différentes directions telles que,

$$\begin{bmatrix} 2/\rho v_{r1}^2 \\ \vdots \\ 2/\rho v_{rN}^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & \cos(2\theta_1) & \sin(2\theta_1) \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & \cos(2\theta_N) & \sin(2\theta_N) \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \end{bmatrix} = \Phi \cdot \begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \end{bmatrix}$$

Pour trouver les inconnues X1, X2 et X3, on peut résoudre ce problème en utilisant une inversion aux moindres carrés,

$$\begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \end{bmatrix} = (\Phi^T \cdot \Phi)^{-1} \cdot \Phi^T \cdot \begin{bmatrix} 2/\rho v_{r1}^2 \\ \vdots \\ 2/\rho v_{rN}^2 \end{bmatrix}$$

Grâce à ce vecteur on peut alors en déduire nos trois inconnues de départ :

$$\theta_0 = \frac{1}{2} \operatorname{atan} \left(\frac{X_3}{X_2} \right) \quad C_{66} = \frac{1}{2 \left(X_1 - \frac{X_2}{\cos(2\theta_0)} \right)} \quad C_{44} = \frac{1}{2 \left(X_1 + \frac{X_2}{\cos(2\theta_0)} \right)}$$

Il faut noter ici, qu'au moins 3 mesures dans des directions indépendantes sont nécessaires pour faire cette inversion. Par conséquent, les modules de cisaillement le long des fibres et à leur rencontre peuvent être dérivés en utilisant au minimum 3 mesures de la vitesse de propagation des ondes dans des directions indépendantes. C'est cette approche que nous avons choisie de développer et dans la suite nous avons conçu une sonde dédiée basée sur ce principe. Dans ce qui suit, les propriétés du milieu seront exprimées en termes de vitesse de cisaillement le long des fibres nommée vitesse parallèle (v_{\parallel}) en utilisant la relation :

$$v_{\parallel} = \sqrt{\frac{C_{66}}{\rho}} = \sqrt{\frac{1}{2\rho \left(X_1 - \frac{X_2}{\cos(2\theta_0)} \right)}} \quad (5)$$

Ainsi que la vitesse perpendiculaire (v_{\perp}) :

$$v_{\perp} = \sqrt{\frac{C_{44}}{\rho}} = \sqrt{\frac{1}{2\rho \left(X_1 + \frac{X_2}{\cos(2\theta_0)} \right)}} \quad (6)$$

Nous pouvons également quantifier la fraction d'anisotropie (FA), comprise entre 0 (Isotropie) et 1 (anisotropie forte) calculé à partir des vitesses parallèle, perpendiculaire et de la vitesse moyenne notée v_m

$$FA = \sqrt{2} \frac{\sqrt{(v_{\perp} - v_m)^2 + (v_{\parallel} - v_m)^2}}{\sqrt{v_{\perp}^2 + v_{\parallel}^2}} \quad (7)$$

2.3 - Design d'un transducteur ultrasonore pour la mesure multi directionnelle de l'onde de cisaillement

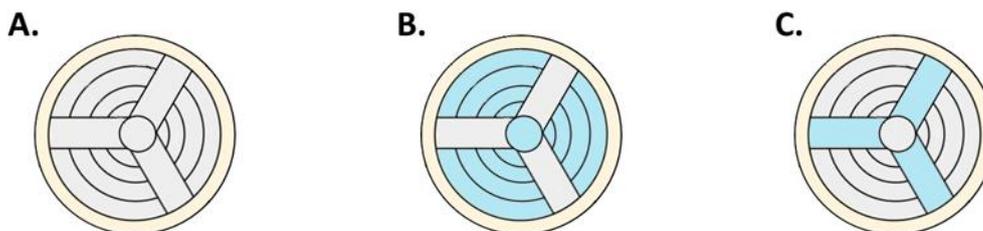
Afin de résoudre le système précédent, plusieurs approches peuvent être envisagées et certaines ont été proposées dans diverses études. Une première repose sur la rotation mécanique d'une sonde linéaire afin d'obtenir la vitesse de l'onde de cisaillement suivant différentes directions. Cette technique nommée Elastic Tensor Imaging (ETI) a su montrer son efficacité sur de nombreux tissus anisotropes dont le myocarde [17]. Néanmoins l'obtention de l'onde de cisaillement avec rotation de la sonde nécessite un temps d'acquisition long et la mise en place d'un système d'acquisition complexe, ces études sont essentiellement limitées aux études *in vitro* ou *ex vivo*. Cela rend la transposition vers un système clinique de mesure de rigidité difficilement réalisable.

Une seconde approche est l'utilisation de sonde matricielles afin d'obtenir des volumes complets du milieu et de reconstruire une propagation tridimensionnelle de l'onde de cisaillement [21], [22]. Cette pratique également démontrée sur le myocarde nécessite une électronique complexe, volumineuse et coûteuse également difficile à transposer à l'heure actuelle en pratique clinique.

Au cours de cette thèse, une nouvelle approche permettant de réaliser une mesure multidirectionnelle simultanée a été développée pour résoudre l'ensemble de ces problèmes. Cette sonde permet de mesurer l'onde de cisaillement de manière multidirectionnelle, sans rotation mécanique, avec une électronique facilement transposable en pratique clinique. Son design, repose sur l'utilisation d'un nombre limité d'éléments piezo électriques disposés de façon particulière. Afin de pouvoir mesurer la rigidité du myocarde à tout instant, l'onde de cisaillement est générée par la sonde à l'aide de la force de radiation acoustique, en se reposant sur la technique d'élastographie dynamique telle qu'elle fut précédemment décrite.

Le design de la sonde débute autour d'un simple mono-élément géométriquement focalisé à $F = 90\text{mm}$. Cela permet d'obtenir une surface suffisamment importante pour réaliser un push ultrasonore efficace et une taille limitée pour le placement intercostale. Par ailleurs le choix d'une géométrie circulaire permet également une symétrie dans l'ensemble de l'espace afin de pouvoir étudier l'onde suivant de multiples directions.

Ce transducteur est par la suite découpé en 5 éléments circulaires imbriqués les uns dans les autres afin de pouvoir, à l'aide d'une loi de délais, ajuster la distance du point focal et s'adapter aux différents milieux. Ces 5 éléments nommés éléments centraux dans la suite de cette thèse seront utilisés pour générer l'onde de cisaillement mais également permettre l'imagerie de positionnement ils sont représenté en bleu en B. de la **Figure 21**. Trois portions sectorielles sont découpées radialement par pas de 120° avec un centre de gravité à distance fixe $D = 6,5\text{ mm}$ du centre de la sonde. Chacun de ces éléments a pour but de donner une estimation de la vitesse d'onde de cisaillement dans sa direction ils sont représenté en bleu en C. de la **Figure 21**. Dans la mesure où l'information de vitesse est multidirectionnelle, la résolution des équations précédentes permet une estimation locale des paramètres v_{\parallel} et v_{\perp} , ainsi que de l'angle θ entre la vitesse maximale d'onde de cisaillement et l'orientation de la sonde.



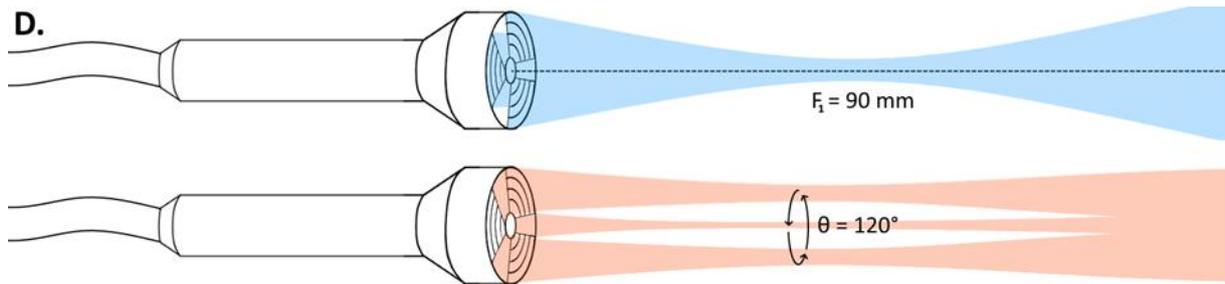


Figure 21 - Représentation de la sonde permettant une évaluation multi directionnelle de l'onde de cisaillement dans un milieu anisotrope. **A.** Vue de face de la sonde échographique. **B.** Éléments centraux de la sonde. **C.** Éléments latéraux de la sonde. **D.** En bleu, champ de pression des éléments centraux, utilisés lors du push échographique et en orange champ des éléments latéraux pour l'évaluation tri dimensionnelle de la vitesse de l'onde de cisaillement.

Afin de concevoir et déterminer les paramètres de la sonde, nous avons réalisé une simulation complète de l'approche. Tout d'abord, une simulation numérique de la sonde échographique est réalisée afin d'évaluer le champ de pression acoustique. Dans un second temps, ce champ de pression est injecté dans une simulation permettant de calculer la propagation d'onde de cisaillement en milieu anisotrope par fonctions de Green. En faisant mouvoir des diffuseurs avec les déplacements précédemment obtenus. On peut alors imaginer le milieu avec les éléments latéraux simulés et vérifier le comportement de la sonde dans des milieux anisotropes.

3 - Validation numérique du concept

3.1 - Simulation numérique du transducteur

La géométrie de la sonde a d'abord été modélisée sous Field II [23], [24], logiciel de simulation de transducteurs et d'imagerie ultrasonore. Le logiciel utilisant la méthode Topholme-Stepanishen est capable de calculer les champs émis et les champs d'écho dans le cadre d'ondes pulsées et continues. Le transducteur a été modélisé à partir du maillage d'un modèle de sonde annulaire conventionnelle. Ce maillage, utilisé lors la simulation numérique, est composé de subdivisions carrées de largeur 25 mm, inférieures à une demi longueur d'onde dans le cas d'une utilisation de la sonde à la fréquence $f_c = 2.5$ MHz.

$$\lambda = \frac{c}{f_c} = \frac{1540}{2,5 \cdot 10^6} = 0,62 \cdot 10^{-3} \text{ m} \quad (8)$$

Avec λ la longueur d'onde en m, c la célérité en m/s et f_c la fréquence de la sonde en Hz. À partir de ce réseau, une fois regroupées entres elle, les mailles forment un unique élément. On découpe ainsi notre réseau pour former les cinq premiers éléments, éléments centraux, tels qu'ils sont représentés **Figure 22**. Ces éléments sont découpés de manière à conserver une surface équivalente entre eux. Une loi de retard est appliquée de l'élément le plus périphérique à l'élément le plus central, afin de modifier la distance focale en émission. Cela permet de rapprocher la focale géométrique et de s'adapter au mieux à la morphologie cardiaque. Lors de l'ensemble des simulations une distance focale de $F_2 = 50$ mm est fixée, distance moyenne des structures cardiaques en observation parasternale.

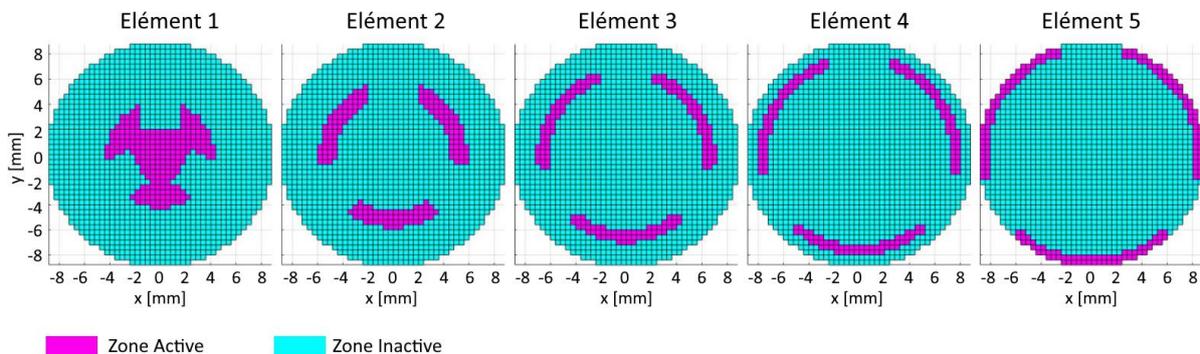


Figure 22 – Simulation numérique des éléments centraux. Les cinq éléments distincts sont ici représentés avec leur maillage respectif. Les zones actives sont les éléments et les zones inactives le reste de la surface de la sonde.

Le champ de pression acoustique émis peut ainsi être évalué dans l'ensemble de l'espace. Les paramètres acoustiques choisis pour la simulation sont décrits ci-après et furent sélectionnés dans le cadre d'une application cardiaque :

Tableau 2- Paramètres de simulation des éléments centraux

Fréquence centrale de la sonde	F_0 [MHz]	2,5 MHz
Durée de l'émission	M	350 μ s
Vitesse de propagation du son	c [m/s]	1540
Impédance acoustique	Z [kg /m ² s]	1,5

Le champ de pression acoustique est obtenu sur une grille de simulation allant de -20 mm à 20 mm avec un pas de 0,2 mm suivant x et y ainsi que de 0 à 150 mm avec un pas de 0,2 mm suivant l'axe z, axe du transducteur simulé. Ce champ de pression permet de mettre en évidence notamment la taille de la tache focale lors de l'émission des éléments centraux, pour la réalisation du push acoustique.

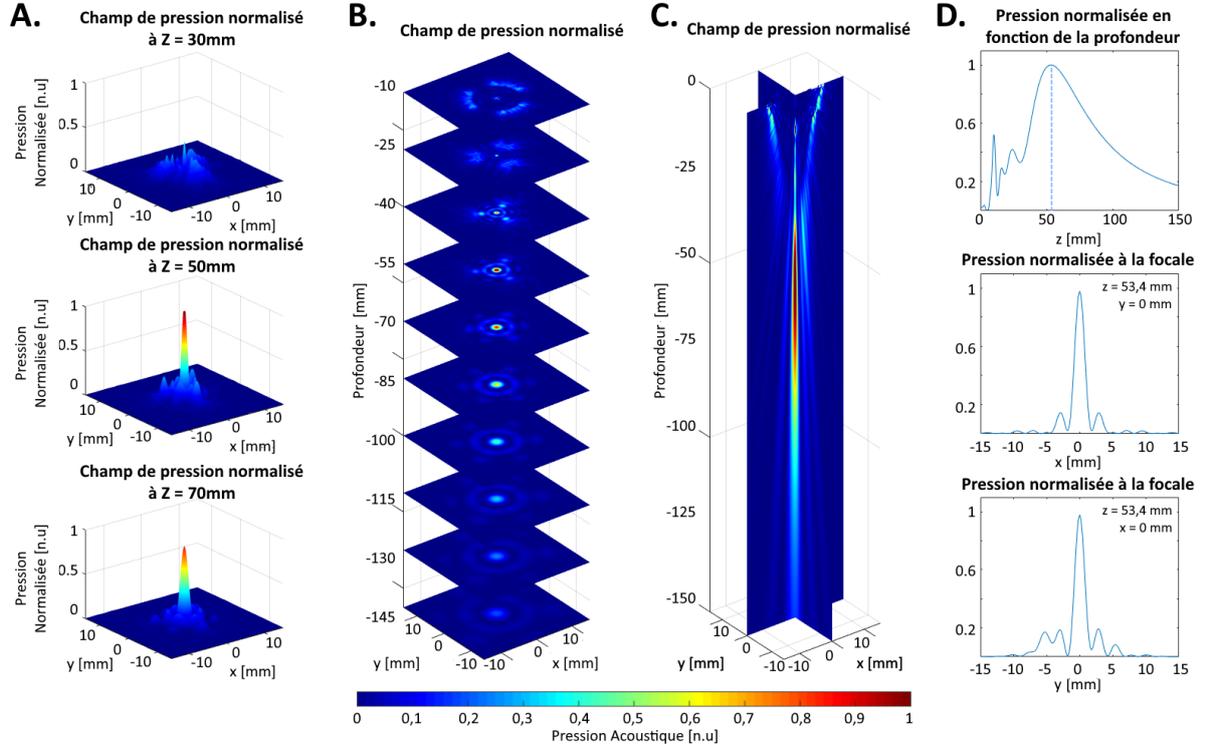


Figure 23 – Évaluation du champ de pression acoustique. **A.** Amplitude de la pression normalisée à trois profondeurs distinctes (30mm/50mm/70mm) **B.** Coupes transversales du champ de pression par pas de 15mm **C.** Coupes longitudinales du champ de pression **D.** De haut en bas, pression normalisée au centre de l'émission en fonction de la profondeur. Champ de pression suivant x à la profondeur focale. Champ de pression suivant y à la profondeur focale.

La tâche focale du champ de pression acoustique à -6 dB est allongée en profondeur, sa taille numériquement estimée est $L_m=36,8$ mm et restreinte radialement $l_m= 1,4$ mm ; le maximum de pression est trouvé à $P_1 = 53,4$ mm, proche de la distance focale du système. Ces valeurs sont similaires à celles que l'on peut obtenir de manière théorique et exprimées ci-dessous avec L_t sa longueur théorique et l_t sa largeur.

$$l_t = \lambda \cdot \frac{F}{D} = \frac{1540}{2,5 \cdot 10^6} \cdot \frac{50 \cdot 10^{-3}}{17 \cdot 10^{-3}} = 1,8 \text{ mm} \quad (9)$$

$$L_t = 7\lambda \cdot \left(\frac{F}{D}\right)^2 = 7 * \frac{1540}{2,5 \cdot 10^6} \cdot \left(\frac{50 \cdot 10^{-3}}{17 \cdot 10^{-3}}\right)^2 = 37,3 \text{ mm} \quad (10)$$

La taille de la tâche focale donnée par les équations (9) et (10) montrent bien que la focale couvre une large profondeur tout en restant réduite radialement. Cela permet une exploration de l'onde de cisaillement sur une large profondeur et ne nécessite pas la multiplication du nombre d'émission pour réaliser une propagation plane de l'onde de cisaillement comme il est réalisé dans certaines études [25].

Les éléments latéraux sont également simulés sous Field II suivant le design précédemment présenté. On retrouve les résultats de cette simulation ci-dessous **Figure 24**. Le maillage utilisé est le même que précédemment. Ces éléments étant uniques, il n'y a pas de loi de retard appliquée et leur focalisation est uniquement géométrique. Par soucis de simplicité dans la suite de la simulation numérique, un unique élément latéral a été modélisé et centré.

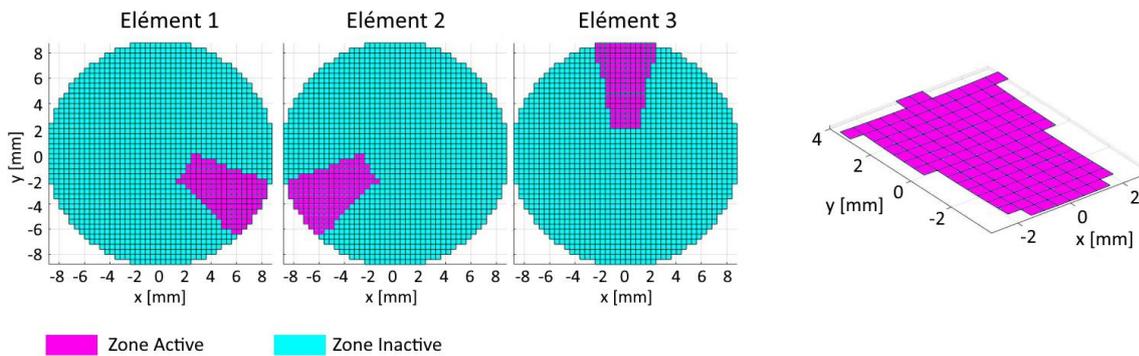


Figure 24 - Simulation numérique des éléments latéraux. Les trois éléments distincts sont ici représentés avec leur maillage respectif. Les zones actives sont les éléments représentés en rose et les zones inactives le reste de la surface de la sonde. Pour faciliter la simulation un élément latéral a été simulé et isolé sur la droite de l'image.

On simule cette fois ci le champ de pression d'un unique élément latéral avec les paramètres suivants :

Tableau 3 - Paramètres de simulation des éléments latéraux

Fréquence centrale de la sonde	f_0 [MHz]	2,5 MHz
Nombre de cycles	M	2
Vitesse de propagation du son	c [m/s]	1540
Impédance acoustique	Z [kg /m ² s]	1,5

La forme particulière de ces éléments avec une dimension latérale petite par rapport à la dimension radiale permet d'avoir une tache focale courte dans la direction de propagation et plus large dans la direction perpendiculaire. Cette particularité permet d'optimiser la sensibilité tout en gardant une bonne résolution spatiale dans la direction de propagation de l'onde. Son champ de pression à la distance focale est représenté ci-dessous avec une tache focale de taille $L_m=1,6$ mm et $l_m=1,2$ mm et $P_2= 20,6$ mm.

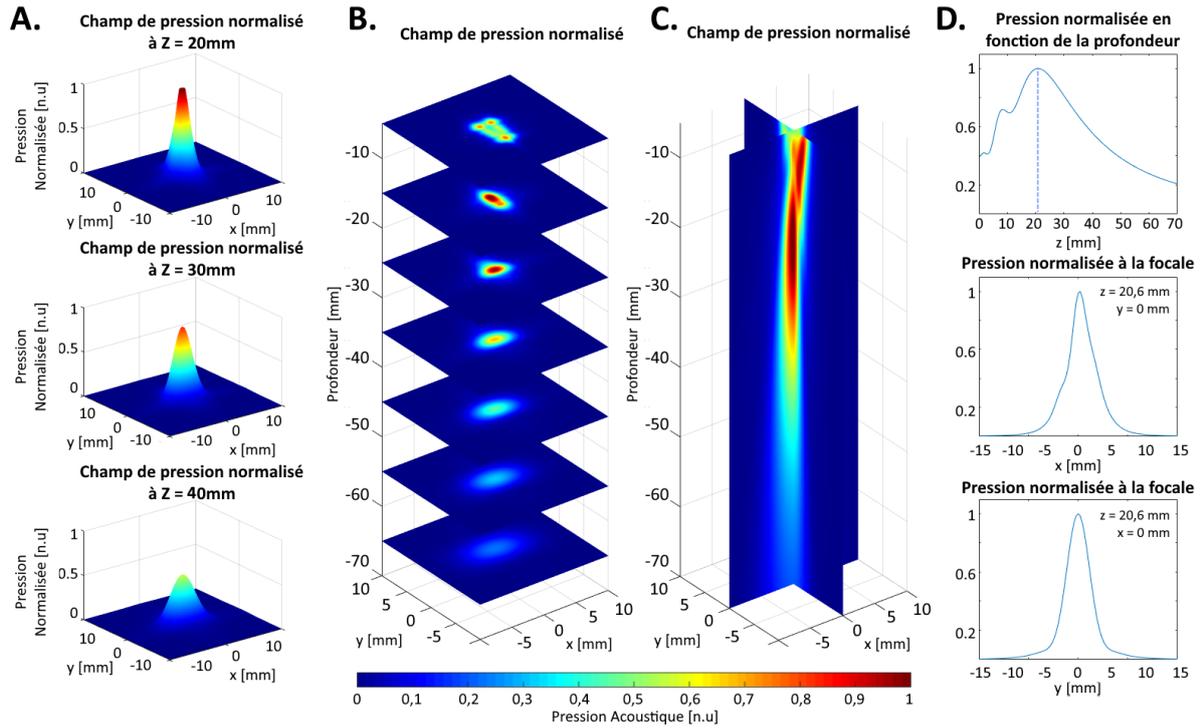


Figure 25 – Évaluation du champ de pression acoustique de l'élément latéral. **A.** Amplitude de la pression normalisée à trois profondeurs distinctes (20mm/30mm/40mm) **B.** Coupes transversales du champ de pression par pas de 10mm **C.** Coupes longitudinales du champ de pression **D.** De haut en bas, pression normalisée au centre de l'émission en fonction de la profondeur. Champ de pression suivant x à la profondeur focale. Champ de pression suivant y à la profondeur focale.

Cette première étape de caractérisation de la sonde réalisée, les données de champ de pression sont par la suite utilisées en entrée des autres modélisations. Ainsi le champ de pression des éléments centraux permet de modéliser la propagation de l'onde de cisaillement avec différents paramètres d'anisotropie. Le champ de pression des éléments latéraux est, quant à lui, utilisé pour imager les ondes de cisaillement précédemment simulées et cela en différents points de l'espace.

3.2 - Simulation numérique de propagation d'onde de cisaillement

La propagation de l'onde de cisaillement est réalisée avec une simulation d'onde élastique, à l'aide de fonctions de Green, formalisées dans un premier temps par Aki et Richards dans les années 1980 [26] puis reprises par Vavryčuk en 2001 [27], dans le cadre d'un solide mou élastique isotrope transversal. L'efficacité de cette description de propagation des ondes de cisaillement dans les tissus musculaires a été démontrée pour l'élastographie en 2003 par Gennisson et al [28] et la combinaison de ces simulations avec le logiciel Field II a été proposée par Chatelin et al. en 2015 [29].

Plusieurs milieux isotropes de plus en plus rigides ont été modélisés, afin de vérifier que l'onde de cisaillement pouvait correctement être visualisée par les éléments latéraux disposés autour de la sonde. Ainsi 10 milieux isotropes ont été obtenus allant de 0,5 m/s à 5,0 m/s par pas d'incrémentations de 0,5 m/s. Ces différentes vitesses de cisaillement sont représentatives de tissus sains (~ 1 m/s) et pathologiques (>2 m/s).

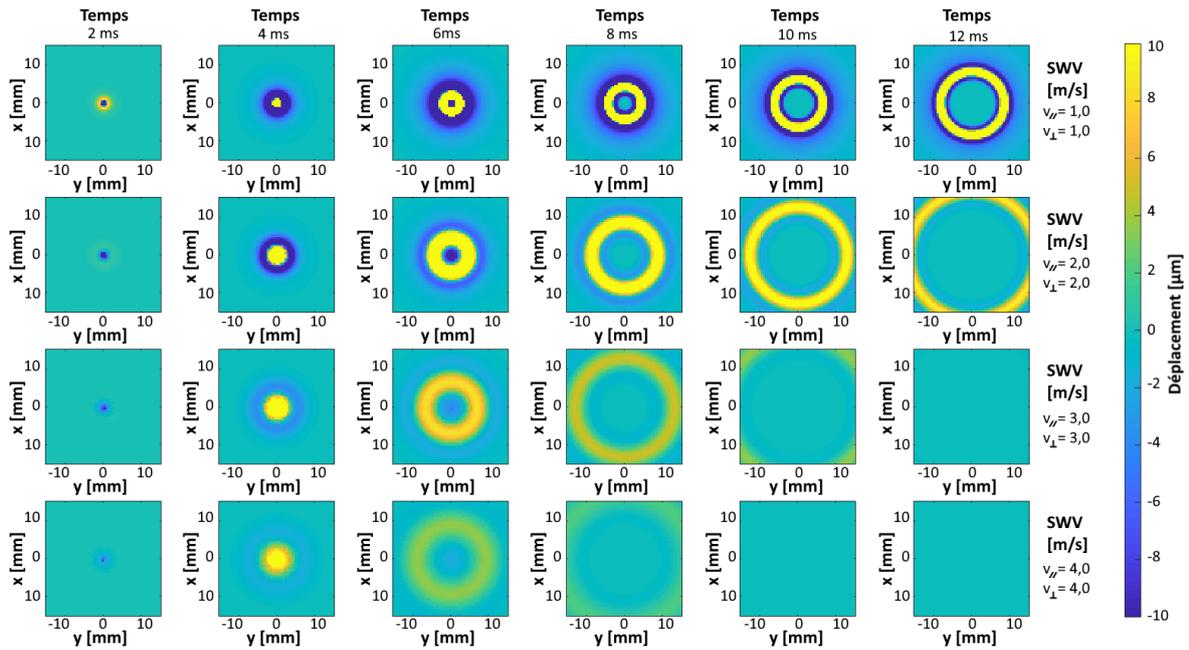


Figure 26 – Représentation de la propagation de l’onde de cisaillement en milieu isotrope, de gauche à droite la même onde propagée à différents instants et de haut en bas des milieux simulés du moins au plus rigide.

Quatre de ces simulations sont représentées ci-dessus à des temps différents. On remarque dans un premier temps que les ondes propagées sont bien isotropes de par la forme circulaire de leur front d’onde. Une atténuation apparaît en fonction de la distance de propagation et de la vitesse de l’onde de cisaillement, ce qui est intrinsèquement lié au tissu. La vitesse de l’onde propagée est donc différente en fonction de la rigidité du milieu, avec une propagation de l’onde plus rapide pour les milieux rigides. Les paramètres de simulation sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 – Paramètres de simulation de Green

Atténuation	Ad	[dB/cm/MHz]	0,0575
Spatial peak pulse average	Isppa	[W/cm ²]	393
Vitesse de propagation du son	c	[m/s]	1540
Coefficient de Poisson	v		0,5
Masse volumique	ρ	[kg/m ³]	1038
Fréquence d’échantillonnage	F_e	[Hz]	10 000
Grille de simulation suivant l’axe x	x	[mm]	-15 :0,1 :15
Grille de simulation suivant l’axe y	y	[mm]	-15 :0,1 :15
Grille de simulation suivant l’axe z	z	[mm]	40 :0,1 :50

Les vitesses de l’onde de cisaillement simulée sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 – Vitesses perpendiculaires, parallèles et fraction d’anisotropie des milieux isotropes simulés.

v_⊥	[m/s]	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5
v	[m/s]	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5
FA		0	0	0	0	0	0	0	0	0

Par la suite à l'aide des précédents paramètres, un milieu isotrope transverse est modélisé afin de montrer le comportement de la sonde dans de tels milieux. Dans un premier temps, la FA est fixée avec un accroissement moyen de la rigidité du milieu. La forme de l'onde est désormais elliptique avec une dépendance directionnelle telle qu'elle est décrite précédemment. Ces milieux nous permettront de vérifier qu'il est possible de reconstruire l'intégralité de la propagation uniquement à l'aide de nos trois éléments latéraux et ce, quel que soit leur positionnement. Les différentes gammes de vitesses simulées permettra d'estimer les limites de vitesses mesurables par le système.

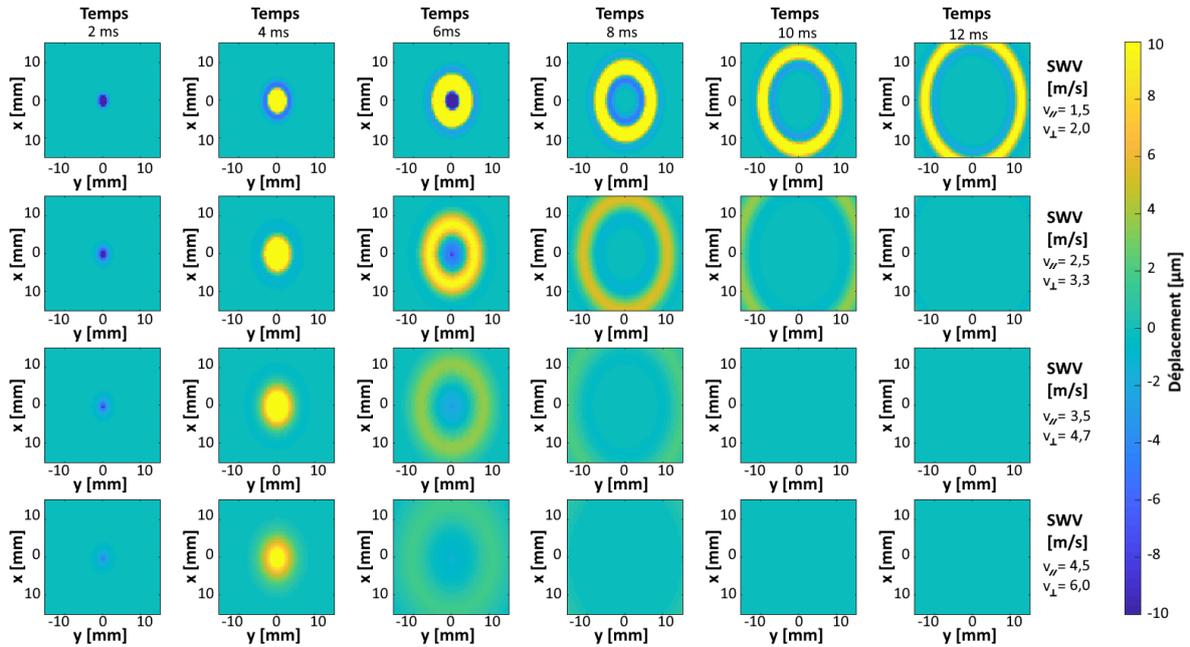


Figure 27 – Représentation de la propagation de l'onde de cisaillement pour une FA fixe, de gauche à droite la même onde propagée à différents instants et de haut en bas des milieux simulés du moins au plus rigide.

L'ensemble des milieux simulés sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 – Vitesses perpendiculaires, parallèles et fraction d'anisotropie des milieux anisotropes fixes simulés.

v_{\perp}	[m/s]	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5
v_{\parallel}	[m/s]	2,0	2,67	3,33	4,0	4,67	5,33	6,0
FA		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

Une série de milieux anisotropes a été simulée afin de mettre en avant le comportement de la sonde face à une modification de la fraction d'anisotropie. Ainsi la vitesse perpendiculaire a été fixée et la vitesse parallèle augmentée. Comme on peut le voir sur la **Figure 28**, page 61, la forme de l'onde propagée est différente entre les différents milieux simulés avec de haut en bas un comportement de plus en plus anisotrope. La modification de la FA a un intérêt particulier car l'anisotropie du muscle cardiaque n'est pas la même entre les différents patients et pourrait être un marqueur pathologique au même titre que la valeur de rigidité.

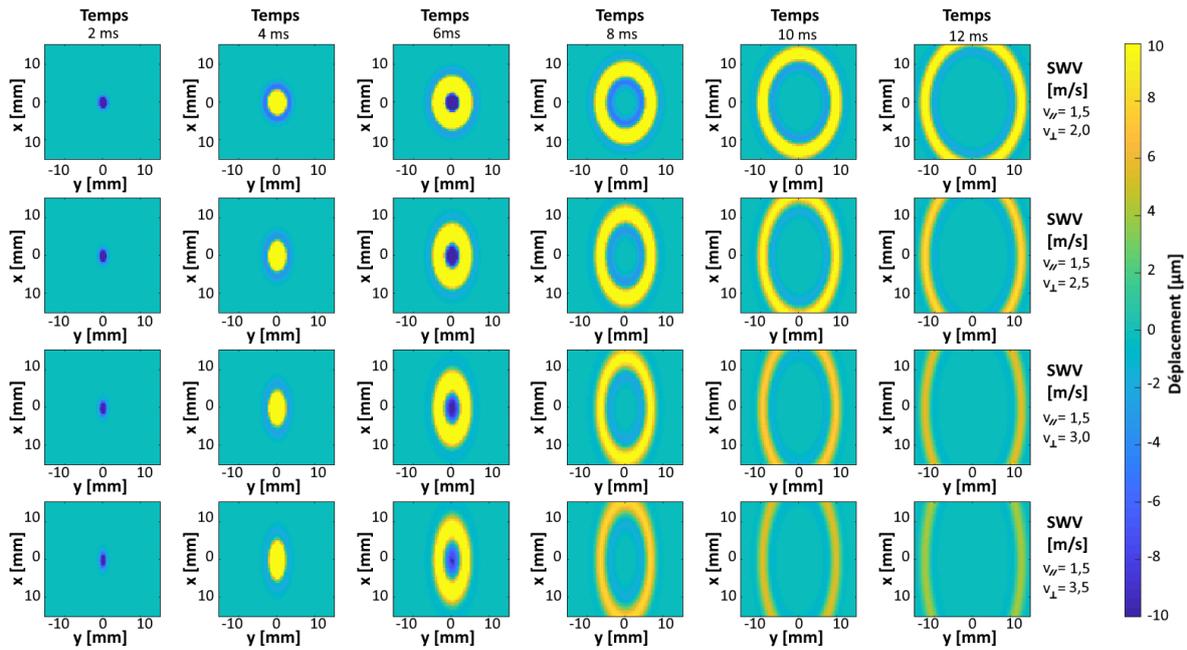


Figure 28 - Représentation de la propagation de l'onde de cisaillement en milieu anisotrope avec anisotropie croissante, de gauche à droite la même onde propagée à différents instants et de haut en bas des milieux simulés du moins au plus rigide et du moins au plus anisotrope.

L'ensemble des milieux simulés sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 - Vitesses perpendiculaires, parallèles et fraction d'anisotropie des milieux anisotropes avec anisotropie croissantes simulés.

v_{\perp}	[m/s]	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
v_{\parallel}	[m/s]	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
FA		0,20	0,34	0,45	0,53	0,59	0,63	0,67

Les résultats précédents permettent l'obtention de champs de déplacements tridimensionnels en fonction du temps. Afin de pouvoir lier les simulations entre elles, ces champs de déplacements doivent permettre de mettre en mouvement des diffuseurs afin d'être imagés par la suite. Pour cela, différentes zones sont déterminées au sein de la simulation, zones dans lesquelles on peut placer nos diffuseurs dont la vitesse sera calquée au champ de déplacement précédent. Cette zone de diffuseurs doit néanmoins avoir une taille suffisante pour pouvoir être imagée.

3.3 - Simulation numérique de diffuseurs

Cette étape de la simulation permet de créer un milieu de diffuseurs avec un mouvement lié aux champs de déplacement calculé précédemment. De retour sous Field II, on modélise avec les paramètres suivants la boîte de diffuseurs. La taille du milieu est volontairement réduite au maximum afin de limiter le temps de calcul de la simulation. Les paramètres de cette zone de diffuseurs peuvent être retrouvés dans le **Tableau 8**, page 62. Afin de se rendre compte de sa dimension, on peut visualiser cette boîte sur la **Figure 29**, page 63.

Tableau 8 - Paramètres de distribution des diffuseurs

Nombre de diffuseurs	20 000
Grille en x [mm]	-2,5 : 0,1 : 2,5
Grille en y [mm]	-2,5 : 0,1 : 2,5
Grille en z [mm]	40 : 0,1 : 50

Afin d'imager cette propagation, la boîte de diffuseur peut être déplacée où l'on souhaite sur le champ de déplacement. On peut ainsi mouvoir ces diffuseurs avec le champ de déplacement précédemment calculé et lors du passage de l'onde de cisaillement. En dissociant les diffuseurs du champ de déplacement, on peut ainsi faire varier facilement la position des diffuseurs et étudier l'influence de la position des éléments latéraux par rapport à la propagation de l'onde. Pour l'ensemble des simulations, les boîtes de diffuseurs ont été tournées autour de l'axe de propagation afin de mesurer le comportement de la sonde dans plusieurs configurations.

3.4 - Imagerie tridimensionnelle de l'onde de cisaillement

Avec l'élément latéral précédemment simulé, on peut imager le champ de diffuseurs en mouvement. Sous Field II, on simule l'émission d'impulsions électriques qui sont converties en ondes insonifiant le milieu. Les échos générés par les diffuseurs sont entendus par la sonde et convertis en traces électriques nommées signaux RF.

Ces signaux ont été échantillonnés à $F_e = 14$ MHz, la fréquence utilisée par la suite, fréquence du système Verasonics. La PRF est fixée à 10 kHz, correspondant à la fréquence simulée précédemment du mouvement de nos diffuseurs ; c'est également une PRF suffisamment élevée pour pouvoir observer le déplacement d'ondes de cisaillement. Cette PRF permet une exploration jusqu'à 7,7 cm de profondeur,

$$P_{max} = \frac{c}{2 * PRF} = \frac{1540}{2 * 10.10^3} = 7,7.10^{-2}m \quad (11)$$

Pour un nombre d'échantillons totaux de 1400, tel qu'il est calculé ci-après :

$$S = \frac{F_e}{PRF} = \frac{14.10^6}{10.10^3} = 1400 \quad (12)$$

Ces signaux RF contiennent les informations de mouvement du milieu ; la corrélation croisée [30] est utilisée pour pouvoir extraire ces informations. Cet outil mathématique permet de mesurer la similitude entre deux signaux et comparer un éventuel décalage de phase entre les signaux RF. En connaissance de la PRF ainsi que de la fréquence d'échantillonnage on peut alors déterminer la vitesse du milieu étudié.

On représente ci-dessous deux signaux RF obtenus par simulation, on peut noter la présence de signal uniquement entre $Z = 40$ mm et $Z = 50$ mm, zone dans laquelle la boîte de diffuseur a été placée. Afin d'être plus proche de données réelles, un bruit aléatoire a été ajouté à ce signal, d'amplitude maximal de 1% de l'amplitude de notre signal d'origine.

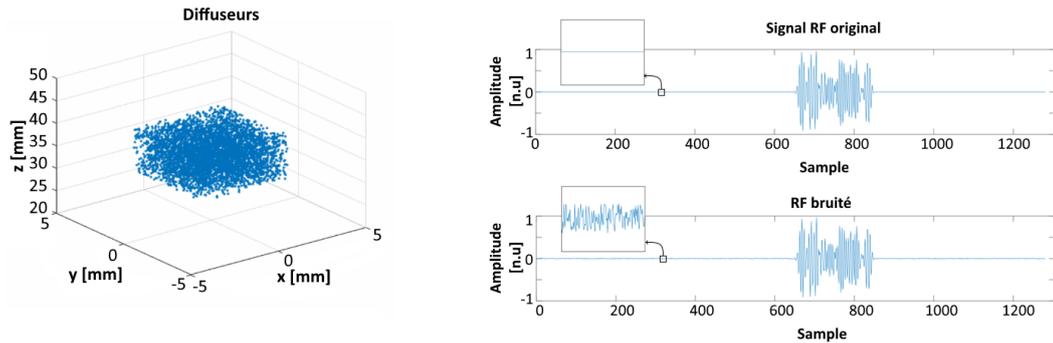


Figure 29 – Représentation du signal RF d'un champ de diffuseurs en mouvement, à gauche le signal obtenu et à droite le signal avec ajout de bruit numérique aléatoire.

En analysant les données RF après corrélation, on obtient des cartes de vitesse **Figure 30**. Ces cartes sont une représentation de la vitesse du milieu en fonction de la profondeur et au cours du temps. Un codage couleur en fonction de la vitesse du milieu, bleu pour un milieu qui s'éloigne de la sonde et rouge pour un milieu qui s'en approche, est utilisé. Ci-après, on peut observer les résultats dans le cadre de l'imagerie par un élément des milieux isotropes simulés.

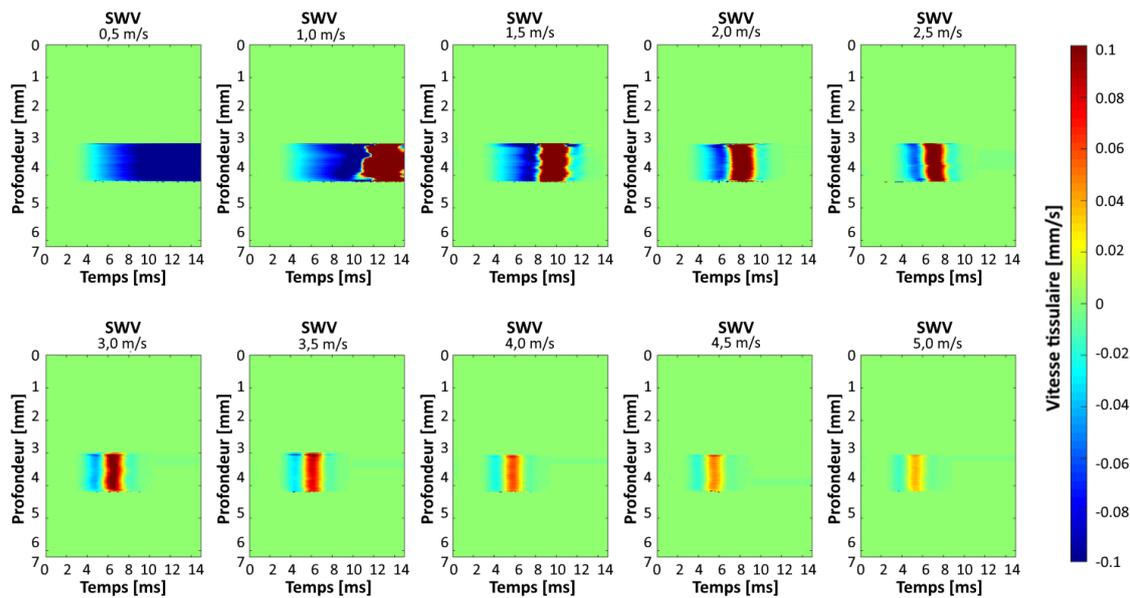


Figure 30 – Vitesse des diffuseurs en fonction de la profondeur et du temps sur des milieux allant du moins rigide au plus rigide.

On peut analyser localement les mouvements tissulaires en sélectionnant une profondeur souhaitée, on obtient alors une courbe de vitesse. On retrouve une représentation de ces courbes **Figure 31**, page 64. Afin de vérifier si le résultat de l'imagerie est similaire aux données d'entrée, on peut comparer la vitesse mesurée et la vitesse obtenue par Green à la distance entre l'axe du push et le centre de gravité des éléments latéraux. On peut alors comparer les deux signaux afin de vérifier que grâce à l'imagerie on peut retrouver la valeur de déplacement introduite précédemment et calculée par Green en un point précis du plan.

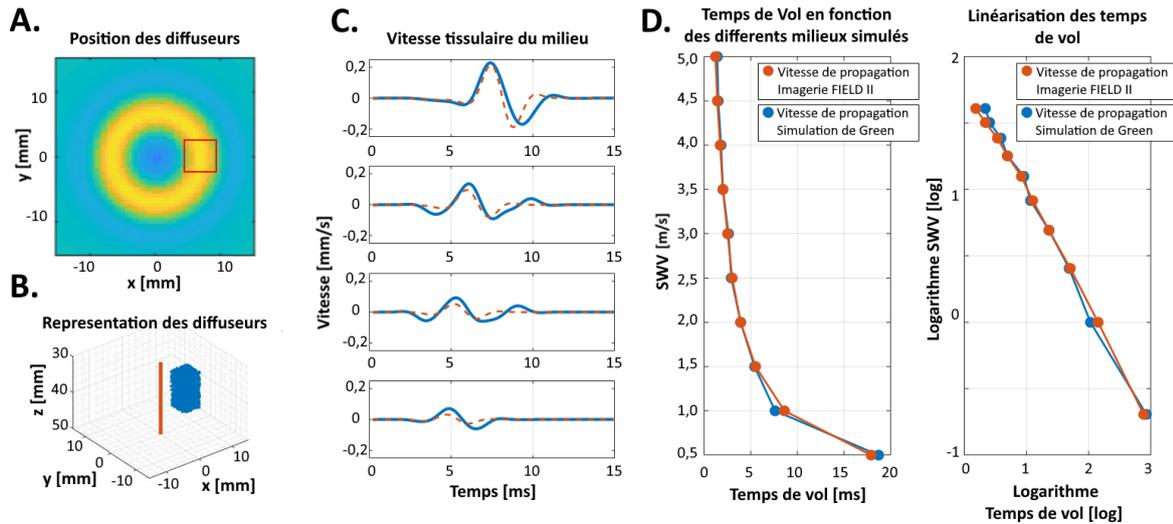


Figure 31 – Comparaison entre imagerie et données issues de la simulation de Green sur modèle isotrope **A.** Représentation d'un milieu isotrope précédemment simulé et de la zone de distribution des diffuseurs pour l'imagerie en rouge. **B.** Position spatiale des diffuseurs précédemment distribués. **C.** Comparaison entre vitesse au centre de la zone de distribution et de la vitesse estimée à l'imagerie pour quatre modèles allant du moins rigide au plus rigide. **D.** Écart entre les temps de vol obtenu par l'imagerie et le temps de vol provenant du champ calculé sous Green. À droite, la linéarisation logarithmique de ces courbes.

On peut tracer la corrélation entre les temps de vol (maximum de vitesse), évalués suite à la corrélation de nos signaux RF, et de ceux provenant de la simulation de propagation de Green. En reliant le temps de vol à la rigidité théorique du milieu simulé, on retrouve que les données de déplacement et les données d'imagerie sont très proches l'une de l'autre. Une différence absolue moyenne de 0,25 ms (5,3 %) est mesurée. En représentation logarithmique, on peut observer un comportement linéaire et calculer dès lors l'équation liant la vitesse de l'onde de cisaillement (**SWV**) et le temps de vol. Ces relations peuvent être retrouvées ci-dessous avec le temps de vol (**TOF**) estimé en ms.

$$c_{s-Field} = 9,71 * (TOF) * e^{-1,01}$$

$$c_{s-Green} = 9,29 * (TOF) * e^{-0,97}$$

3.5 - Détermination des paramètres élastiques anisotropes

Afin de vérifier le comportement de la sonde dans nos milieux anisotropes, on se propose d'utiliser nos modèles précédemment simulés et d'évaluer la vitesse de l'onde de cisaillement en tournant l'élément latéral dans l'ensemble des positions possibles autour de l'axe principal avec un pas de 10°. Cela permet de vérifier que la dépendance angulaire de la vitesse d'onde de cisaillement peut être récupérée avec des positions variables, comme cela est représenté **Figure 32**, en B, page 65.

Comme précédemment, afin de comparer les signaux calculés, le temps de vol est défini par le maximum du déplacement tissulaire. Le premier résultat observable est que le temps de vol varie en fonction du placement de l'élément latéral ; on en retrouve quatre exemples pour quatre orientations à 30° d'écart. Si l'on trace ces temps de vol en fonction de l'angle défini pour le placement de l'élément, on retrouve notre profil elliptique d'entrée, tel que représenté sur la **Figure 32**, en C, page 65.

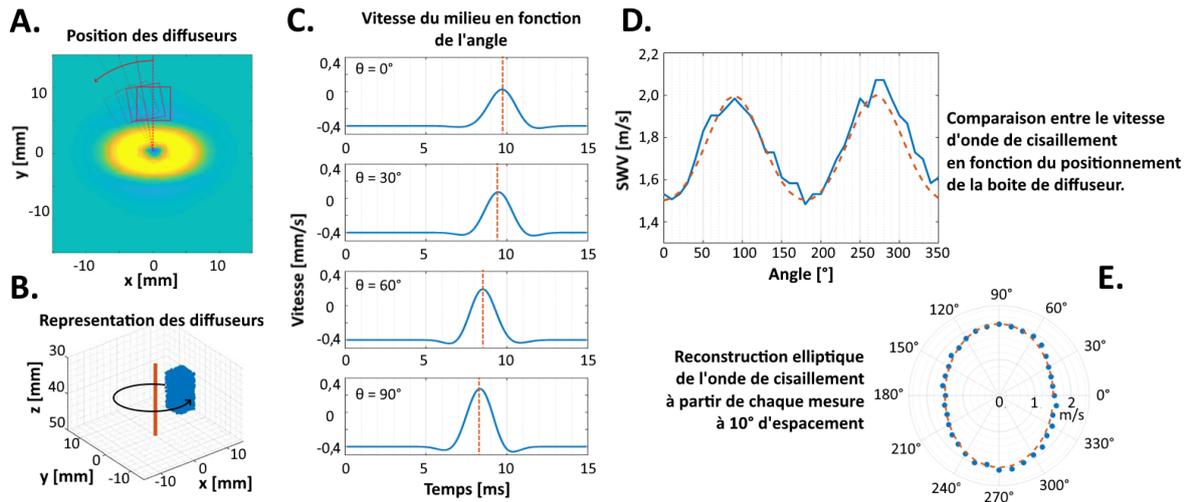


Figure 32 - Comparaison entre imagerie et données issue de la simulation de Green sur modèle anisotrope en fonction de la direction d'étude **A**. Représentation d'un des milieux anisotropes précédemment simulés et de la zone de distribution des diffuseurs et son déplacement. **B**. Position spatiale des diffuseurs précédemment distribués. **C**. Vitesse estimée à l'imagerie pour quatre directions distinctes (0/30°/60°/90°) allant de la vitesse perpendiculaire à la vitesse parallèle. **D**. Comparaison du temps de vol Green versus imagerie en fonction de l'orientation par rapport à la propagation de l'onde, représentation cartésienne et polaire. **E**. Reconstruction elliptique de l'onde de cisaillement à partir de chaque mesure à 10° d'espacement

Tel que cela a été mis en évidence par les équations précédentes, il est possible de reconstruire l'ensemble de l'ellipse avec uniquement trois directions de propagation. Afin d'évaluer la reconstruction telle que l'on souhaite la réaliser, on se propose de sélectionner un triplé de positions pour les éléments latéraux et d'évaluer les différents paramètres de rigidité dans l'ensemble de l'espace. Ainsi, comme le design proposé **Figure 33**, les trois triplés sélectionnés ont été espacés de 120° afin d'obtenir le plus grand espacement possible. On peut également faire tourner ces triplés d'un angle α pour évaluer v_{\perp} , v_{\parallel} et θ .

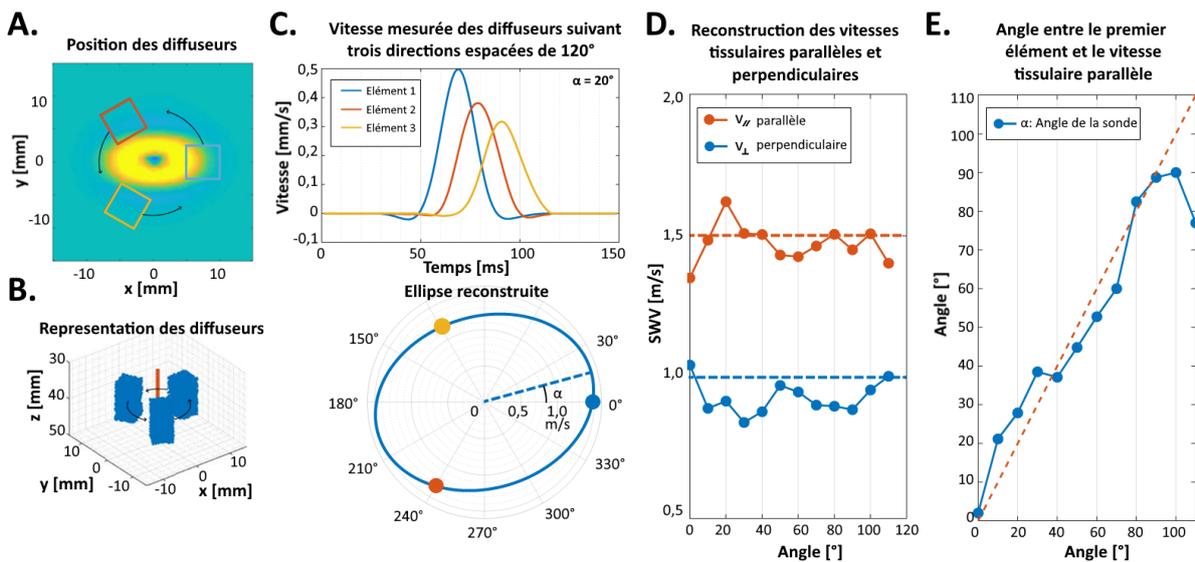


Figure 33 - Comparaison entre imagerie et données issue de la simulation de Green sur modèle anisotrope dans le cadre d'une mesure tri-dimensionnelle **A**. Représentation d'un milieu anisotrope précédemment simulé et des trois zones de distribution des diffuseurs conformément à la géométrie de la sonde, espacées de 120°. **B**. Position spatiale des diffuseurs précédemment distribués. **C**. Vitesse estimée à l'imagerie pour les trois directions (0/120°/240°). **D**. v_{\perp} et v_{\parallel} reconstruits à partir des trois directions. **E**. Angle entre le premier élément et la vitesse tissulaire parallèle

temps de vols précédents pour des dispositions allant de 0 à 110°. E. Évaluation de l'angle α entre le premier élément et la vitesse de propagation parallèle à partir des trois temps de vols précédents pour des dispositions allant de 0 à 110°.

Enfin, afin d'observer le comportement de la sonde dans le cadre d'une augmentation de l'anisotropie, la même étude a été réalisée avec une reconstruction à partir de trois éléments. Sur modèle anisotrope fixe, on peut observer une reconstruction de la vitesse d'onde de cisaillement concordante avec les paramètres de simulation. La différence moyenne entre les estimations et la v_{\perp} et v_{\parallel} théorique relevée était respectivement de 0,11 m/s (3,6 %) et de 0,33 m/s (6,1 %). Les estimations des FA étaient également proches des valeurs théoriques avec une erreur absolue moyenne de 0,078 (26 %). La variabilité a pu être obtenue grâce aux différentes positions des éléments, tel que montré précédemment.

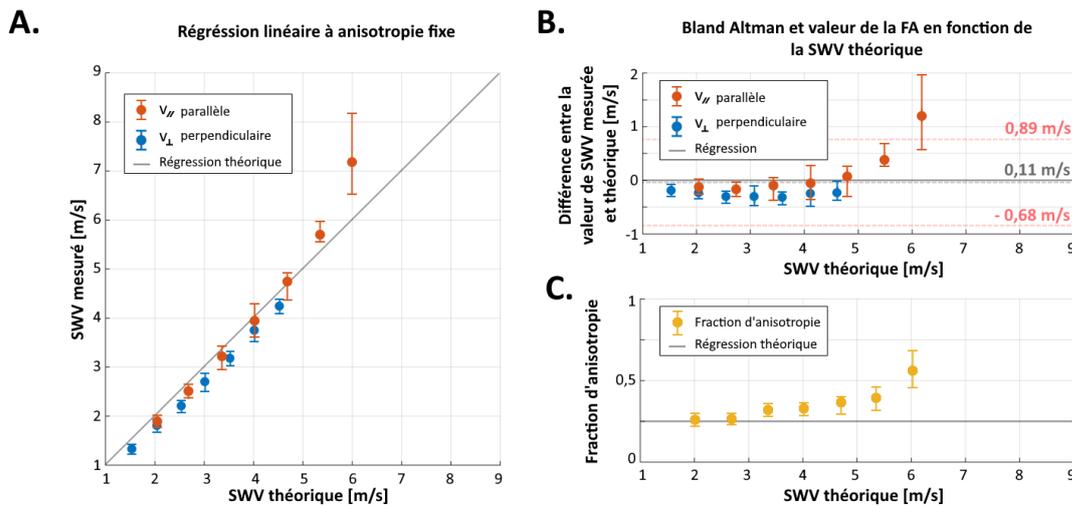


Figure 34 – Résultats de l'estimation des vitesses parallèles et perpendiculaires de l'onde de cisaillement dans le cadre d'une anisotropie fixe et d'une rigidité moyenne croissante. **A.** Comparaison des vitesses estimées post imagerie versus leur valeur théorique. **B.** Bland Altman plot **C.** Fraction d'anisotropie en fonction de la vitesse de l'onde de cisaillement théorique

La **Figure 34**, montre les résultats sur anisotropie croissante. La différence moyenne entre les vitesses de cisaillement théoriques et mesurées est de 0,02 m/s (1,6%) et de 0,36 m/s (8,0%) pour les vitesses perpendiculaires et parallèles respectivement. Les estimations de FA sont également proches des valeurs théoriques avec une erreur absolue moyenne de 0,065 (15%). Il convient de noter que dans les deux résultats, l'estimation de SWV était particulièrement précise pour des vitesses inférieures à 4,0 m/s et devient moins précise pour des vitesses plus élevées. On note également une augmentation de la variabilité pour des valeurs plus élevées de vitesse de cisaillement.

On réalise les mêmes mesures dans le cadre d'une anisotropie croissante sur les milieux précédemment simulés.

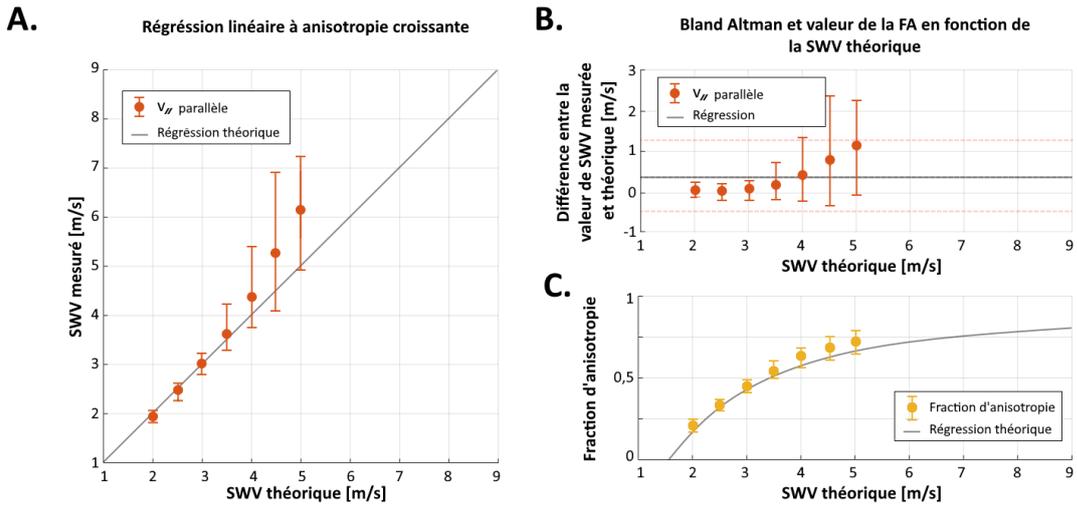


Figure 35 – Résultats de l'estimation des vitesses parallèles et perpendiculaires de l'onde de cisaillement dans le cadre d'une anisotropie croissante et d'une rigidité moyenne croissante. **A.** Comparaison des vitesses estimées post imagerie versus leur valeur théorique. **B.** Bland Altman plot **C.** Fraction d'anisotropie en fonction de la vitesse de l'onde de cisaillement théorique

4 - Discussion et perspectives

Ce premier chapitre nous a permis de valider numériquement l'approche d'élastographie multidirectionnelle en milieu transverse isotrope. En déroulant les équations de propagation d'onde de cisaillement il a été mis en avant que trois vitesses de propagation distinctes dans trois directions différentes du plan permettent une évaluation globale de la propagation. Pour des applications cliniques dans des milieux anisotropes un design de sonde a été mis au point et a évolué progressivement pour aboutir en une sonde à faible nombre d'éléments. Ce design particulier permet de créer un champ de pression avec une tache focale autour d'un axe principal et de faible diamètre sur une large profondeur. Avec un tel type de design, il est donc possible de générer une force de radiation acoustique permettant de déplacer le tissu sur une zone restreinte ce qui entraîne la propagation d'une onde de cisaillement. Les simulations numériques montrent également qu'il est possible de modifier la distance focale de cette sonde à l'aide de loi de retard permettant de s'adapter à l'anatomie d'une majorité de patients. Les simulations numériques en milieux isotropes ont dans un premier temps permis de montrer qu'il était possible d'observer le passage de l'onde de cisaillement en utilisant uniquement un élément latéral et cela avec une précision suffisante pour discrétiser les différences de rigidité des milieux. Sur le modèle anisotrope, l'approche directionnelle a permis de vérifier la reconstruction en chaque direction de l'espace afin de montrer que quel que soit la configuration et le positionnement des éléments latéraux il était possible de correctement évaluer la vitesse de l'onde de cisaillement.

Enfin en couplant trois éléments espacés de 120° , il a été démontré qu'il était possible de reconstruire une ellipse de propagation avec uniquement trois informations suivant trois directions distinctes. La vitesse de propagation parallèle, perpendiculaire ainsi que l'angle entre la sonde et cette propagation peuvent être reconstruit. Par ailleurs, quelle que soit la configuration de ce couple de trois éléments, la reconstruction semble correspondre aux données d'entrée rendant la sonde indépendante de son orientation. Finalement, différentes vitesses furent évaluées dans une gamme comprenant milieux sains et pathologiques, montrant une reconstruction de la propagation réalisable dans cet ensemble allant de $0,5\text{m/s}$ à 5m/s . Par ailleurs, des milieux plus ou moins anisotropes ont été également évalués avec des résultats concluant pour une anisotropie variant de $FA=0$ à $FA=0,67$.

Ce premier chapitre a été réalisé dans le cadre de propagations d'ondes de cisaillement à différentes rigidités et degrés d'anisotropie afin de satisfaire un grand nombre de cas. Néanmoins la simulation ne tient pas en compte de plusieurs particularités qui pourront être rencontrées dans le cadre d'une évaluation clinique. Des particularités qui sont notamment liées aux mouvements du milieu, tels qu'ils pourraient apparaître au sein du myocarde lors de sa contraction ou lors de la respiration. Une autre particularité au sein de tissus biologiques est la présence d'interfaces entre les différents types de tissus. Certains organes tels que le myocarde ont également des orientations variables en fonction de la zone d'étude, contrairement aux simulations réalisées dans ce chapitre. Il pourrait dès lors être intéressant d'inclure ces différentes particularités aux modèles précédents.

Par la suite nous ferons fabriquer cette sonde et nous la validerons expérimentalement afin d'évaluer son comportement dans des milieux réels isotropes et anisotropes ; cela afin d'envisager une application au myocarde humain.

Table des figures et tableaux

Figure 20 – Représentation de l'onde de cisaillement dans le cadre d'une propagation anisotrope. Sur la gauche de la figure, on représente les fibres musculaires du myocarde, l'onde de cisaillement qui s'y propage en mettant en évidence les vitesses parallèles et perpendiculaires. À droite, la tête de la sonde est représentée au-dessus du milieu afin de représenter les différents repères et variables régissant l'équation de propagation.	51
Figure 21 - Représentation de la sonde permettant une évaluation multi directionnelle de l'onde de cisaillement dans un milieu anisotrope. A. Vue de face de la sonde échographique. B. Éléments centraux de la sonde. C. Éléments latéraux de la sonde. D. En bleu, champ de pression des éléments centraux, utilisés lors du push échographique et en orange champ des éléments latéraux pour l'évaluation tri dimensionnelle de la vitesse de l'onde de cisaillement.....	54
Figure 22 – Simulation numérique des éléments centraux. Les cinq éléments distincts sont ici représentés avec leur maillage respectif. Les zones actives sont les éléments et les zones inactives le reste de la surface de la sonde.	55
Figure 23 – Évaluation du champ de pression acoustique. A. Amplitude de la pression normalisée à trois profondeurs distinctes (30mm/50mm/70mm) B. Coupes transversales du champ de pression par pas de 15mm C. Coupes longitudinales du champ de pression D. De haut en bas, pression normalisée au centre de l'émission en fonction de la profondeur. Champ de pression suivant x à la profondeur focale. Champ de pression suivant y à la profondeur focale.....	56
Figure 24 - Simulation numérique des éléments latéraux. Les trois éléments distincts sont ici représentés avec leur maillage respectif. Les zones actives sont les éléments représentés en rose et les zones inactives le reste de la surface de la sonde. Pour faciliter la simulation un élément latéral a été simulé et isolé sur la droite de l'image.	57
Figure 25 – Évaluation du champ de pression acoustique de l'élément latéral. A. Amplitude de la pression normalisée à trois profondeurs distinctes (20mm/30mm/40mm) B. Coupes transversales du champ de pression par pas de 10mm C. Coupes longitudinales du champ de pression D. De haut en bas, pression normalisée au centre de l'émission en fonction de la profondeur. Champ de pression suivant x à la profondeur focale. Champ de pression suivant y à la profondeur focale.	58
Figure 26 – Représentation de la propagation de l'onde de cisaillement en milieu isotrope, de gauche à droite la même onde propagée à différents instants et de haut en bas des milieux simulés du moins au plus rigide.	59
Figure 27 – Représentation de la propagation de l'onde de cisaillement pour une FA fixe, de gauche à droite la même onde propagée à différents instants et de haut en bas des milieux simulés du moins au plus rigide.	60
Figure 28 - Représentation de la propagation de l'onde de cisaillement en milieu anisotrope avec anisotropie croissante, de gauche à droite la même onde propagée à différents instants et de haut en bas des milieux simulés du moins au plus rigide et du moins au plus anisotrope.	61
Figure 29 – Représentation du signal RF d'un champ de diffuseurs en mouvement, à gauche le signal obtenu et à droite le signal avec ajout de bruit numérique aléatoire.	63
Figure 30 – Vitesse des diffuseurs en fonction de la profondeur et du temps sur des milieux allant du moins rigide au plus rigide.....	63
Figure 31 – Comparaison entre imagerie et données issues de la simulation de Green sur modèle isotrope A. Représentation d'un milieu isotrope précédemment simulé et de la zone de distribution des diffuseurs pour l'imagerie en rouge. B. Position spatiale des diffuseurs précédemment distribués. C. Comparaison entre vitesse au centre de la zone de distribution et de la vitesse estimée à l'imagerie pour quatre modèles allant du moins rigide au plus rigide. D. Écart entre les temps de vol obtenu par l'imagerie et le temps de vol provenant du champ calculé sous Green. À droite, la linéarisation logarithmique de ces courbes.	64
Figure 32 - Comparaison entre imagerie et données issue de la simulation de Green sur modèle anisotrope en fonction de la direction d'étude A. Représentation d'un des milieux anisotropes précédemment simulés et de la zone de distribution des diffuseurs et son déplacement. B. Position spatiale des diffuseurs précédemment distribués. C. Vitesse estimée à l'imagerie pour quatre directions distinctes (0/30°/60°/90°) allant de la vitesse perpendiculaire à la vitesse parallèle. D. Comparaison du temps de vol Green versus imagerie en fonction de l'orientation par rapport à la propagation de l'onde, représentation cartésienne et polaire.....	65

Figure 33 - Comparaison entre imagerie et données issue de la simulation de Green sur modèle anisotrope dans le cadre d'une mesure tri-dimensionnelle **A.** Représentation d'un milieu anisotrope précédemment simulé et des trois zones de distribution des diffuseurs conformément à la géométrie de la sonde, espacées de 120°. **B.** Position spatiale des diffuseurs précédemment distribués. **C.** Vitesse estimée à l'imagerie pour les trois directions (0/120°/240°). **D.** v_{\perp} et v_{\parallel} reconstruits à partir des trois temps de vols précédents pour des dispositions allant de 0 à 110°. **E.** Évaluation de l'angle α entre le premier élément et la vitesse de propagation parallèle à partir des trois temps de vols précédents pour des dispositions allant de 0 à 110°. 65

Figure 34 – Résultats de l'estimation des vitesses parallèles et perpendiculaires de l'onde de cisaillement dans le cadre d'une anisotropie fixe et d'une rigidité moyenne croissante. **A.** Comparaison des vitesses estimées post imagerie versus leur valeur théorique. **B.** Bland Altman plot **C.** Fraction d'anisotropie en fonction de la vitesse de l'onde de cisaillement théorique 66

Figure 35 – Résultats de l'estimation des vitesses parallèles et perpendiculaires de l'onde de cisaillement dans le cadre d'une anisotropie croissante et d'une rigidité moyenne croissante. **A.** Comparaison des vitesses estimées post imagerie versus leur valeur théorique. **B.** Bland Altman plot **C.** Fraction d'anisotropie en fonction de la vitesse de l'onde de cisaillement théorique 67

Tableau 2- Paramètres de simulation des éléments centraux 55

Tableau 3 - Paramètres de simulation des éléments latéraux 57

Tableau 4 – Paramètres de simulation de Green 59

Tableau 5 – Vitesses perpendiculaires, parallèles et fraction d'anisotropie des milieux isotropes simulés. 59

Tableau 6 – Vitesses perpendiculaires, parallèles et fraction d'anisotropie des milieux anisotropes fixes simulés. 60

Tableau 7 - Vitesses perpendiculaires, parallèles et fraction d'anisotropie des milieux anisotropes avec anisotropie croissantes simulés. 61

Tableau 8 - Paramètres de distribution des diffuseurs 62

Références

- [1] I. Aly *et al.*, "Cardiac ultrasound: An Anatomical and Clinical Review," *Translational Research in Anatomy*, vol. 22, p. 100083, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.tria.2020.100083.
- [2] A. P. Sarvazyan, O. V. Rudenko, S. D. Swanson, J. B. Fowlkes, and S. Y. Emelianov, "Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics," *Ultrasound Med Biol*, vol. 24, no. 9, pp. 1419–1435, Nov. 1998, doi: 10.1016/s0301-5629(98)00110-0.
- [3] R. M. S. Sigrist, J. Liau, A. E. Kaffas, M. C. Chammas, and J. K. Willmann, "Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications," *Theranostics*, vol. 7, no. 5, pp. 1303–1329, 2017, doi: 10.7150/thno.18650.
- [4] J. Chang *et al.*, "Clinical application of shear wave elastography (SWE) in the diagnosis of benign and malignant breast diseases," *Breast Cancer Research and Treatment*, 2011, doi: 10.1007/s10549-011-1627-7.
- [5] M. Pernot, M. Couade, P. Mateo, B. Crozatier, R. Fischmeister, and M. Tanter, "Real-time assessment of myocardial contractility using shear wave imaging," *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.042.
- [6] M. Vejdani-Jahromi, J. Freedman, M. Nagle, Y.-J. Kim, G. Trahey, and P. Wolf, "Quantifying Myocardial Contractility Changes Using Ultrasound-Based Shear Wave Elastography," *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, 2017, doi: 10.1016/j.echo.2016.10.004.
- [7] M. Couade *et al.*, "In Vivo Quantitative Mapping of Myocardial Stiffening and Transmural Anisotropy During the Cardiac Cycle," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2011, doi: 10.1109/TMI.2010.2076829.
- [8] M. Pernot *et al.*, "Shear Wave Imaging of Passive Diastolic Myocardial Stiffness," *JACC. Cardiovascular imaging*, 2016, doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.022.
- [9] P. Song *et al.*, "In vivo transthoracic measurement of end-diastolic left ventricular stiffness with ultrasound shear wave elastography: A pilot study," *2014 IEEE International Ultrasonics Symposium*, 2014, doi: 10.1109/ULTSYM.2014.0028.
- [10] W. Lee *et al.*, "Mapping Myocardial Fiber Orientation Using Echocardiography-Based Shear Wave Imaging," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2012, doi: 10.1109/TMI.2011.2172690.
- [11] P. Kohl, D. Noble, P. J. Hunter, K. D. Costa, J. W. Holmes, and A. D. McCulloch, "Modelling cardiac mechanical properties in three dimensions," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 359, no. 1783, pp. 1233–1250, Jun. 2001, doi: 10.1098/rsta.2001.0828.
- [12] A. Caenen, M. Pernot, M. Peirlinck, L. Mertens, A. Swillens, and P. Segers, "Anin silicoframework to analyze the anisotropic shear wave mechanics in cardiac shear wave elastography," *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 7, p. 075005, Mar. 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aaaffe.
- [13] D. D. Streeter Jr. and D. L. Bassett, "An engineering analysis of myocardial fiber orientation in pig's left ventricle in systole," *The Anatomical Record*, vol. 155, no. 4, pp. 503–511, 1966, doi: 10.1002/ar.1091550403.
- [14] M. J. Kocica *et al.*, "The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium," *Eur J Cardiothorac Surg*, vol. 29 Suppl 1, pp. S21-40, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.ejcts.2006.03.011.
- [15] J. I. E. Hoffman, "Will the real ventricular architecture please stand up?," *Physiol Rep*, vol. 5, no. 18, p. e13404, Sep. 2017, doi: 10.14814/phy2.13404.
- [16] T. G. Reese, R. M. Weisskoff, R. N. Smith, B. R. Rosen, R. E. Dinsmore, and V. J. Wedeen, "Imaging myocardial fiber architecture in vivo with magnetic resonance," *Magn Reson Med*, vol. 34, no. 6, pp. 786–791, Dec. 1995, doi: 10.1002/mrm.1910340603.
- [17] C. Papadacci *et al.*, "Imaging the dynamics of cardiac fiber orientation in vivo using 3D Ultrasound Backscatter Tensor Imaging," *Scientific Reports*, vol. 7, Dec. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-00946-7.
- [18] D. E. Hansen, G. T. Daughters, E. L. Alderman, N. B. Ingels, E. B. Stinson, and D. C. Miller, "Effect of volume loading, pressure loading, and inotropic stimulation on left ventricular torsion in humans," *Circulation*, vol. 83, no. 4, pp. 1315–1326, Apr. 1991, doi: 10.1161/01.cir.83.4.1315.
- [19] D. E. Roberts, L. T. Hersh, and A. M. Scher, "Influence of cardiac fiber orientation on wavefront voltage, conduction velocity, and tissue resistivity in the dog," *Circ Res*, vol. 44, no. 5, pp. 701–712, May 1979, doi: 10.1161/01.res.44.5.701.

- [20] D. ROYER and E. Dieulesaint, *Elastic Waves in Solids I: Free and Guided Propagation*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2000. Accessed: Sep. 05, 2020. [Online]. Available: <https://www.springer.com/gp/book/9783540659327>
- [21] M. Correia, T. Deffieux, S. Chatelin, J. Provost, M. Tanter, and M. Pernot, "3D elastic tensor imaging in weakly transversely isotropic soft tissues.," *Physics in medicine and biology*, 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aacfaf.
- [22] J.-L. Gennisson *et al.*, "4-D ultrafast shear-wave imaging," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2015, doi: 10.1109/TUFFC.2014.006936.
- [23] J. A. Jensen and N. B. Svendsen, "Calculation of pressure fields from arbitrarily shaped, apodized, and excited ultrasound transducers," *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.*, vol. 39, no. 2, pp. 262–267, Mar. 1992, doi: 10.1109/58.139123.
- [24] J. A. Jensen, "A model for the propagation and scattering of ultrasound in tissue," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 89, no. 1, pp. 182–190, Jan. 1991, doi: 10.1121/1.400497.
- [25] J. Bercoff, M. Tanter, and M. Fink, "Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping," *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 51, no. 4, pp. 396–409, Apr. 2004, doi: 10.1109/tuffc.2004.1295425.
- [26] Keiiti Aki and Paul G. Richards, "Quantitative Seismology, Theory and Methods," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 68, no. 5, pp. 1546–1546, Nov. 1980, doi: 10.1121/1.385057.
- [27] V. Vavryčuk, "Inversion for parameters of tensile earthquakes," *Journal of Geophysical Research: Solid Earth*, vol. 106, no. B8, pp. 16339–16355, 2001, doi: 10.1029/2001JB000372.
- [28] J.-L. Gennisson, S. Catheline, S. Chaffai, and M. Fink, "Transient elastography in anisotropic medium: Application to the measurement of slow and fast shear wave speeds in muscles," *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 114, no. 1, pp. 536–541, Jul. 2003, doi: 10.1121/1.1579008.
- [29] S. Chatelin, J.-L. Gennisson, M. Bernal, M. Tanter, and M. Pernot, "Modelling the impulse diffraction field of shear waves in transverse isotropic viscoelastic medium," *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 9, pp. 3639–3654, May 2015, doi: 10.1088/0031-9155/60/9/3639.
- [30] C. Kasai, K. Namekawa, A. Koyano, and R. Omoto, "Real-Time Two-Dimensional Blood Flow Imaging Using an Autocorrelation Technique," p. 7.

Chapitre III – Développement d'un dispositif médical pour la quantification de la rigidité myocardique

Afin de réaliser une étude clinique avec le système proposé, plusieurs étapes de développement sont nécessaires. Ce chapitre a pour but de présenter le développement d'un nouveau dispositif médical que je nommerai par la suite cardioscope. Ce développement couvre la conception, la validation et la gestion du cycle de vie du dispositif avec l'ambition d'aboutir à la réalisation d'une étude clinique transthoracique *in vivo* sur des patients.

Pour cela, nous débuterons par la fabrication de la sonde échographique précédemment introduite. Puis, une séquence ultrasonore dédiée à l'application *in vivo* sur des patients est implémentée. Cette séquence permettra d'évaluer la rigidité myocardique à un instant du rythme cardiaque, ici en fin de diastole, pour accéder aux propriétés passives du muscle cardiaque. Une interface graphique ergonomique est aussi développée pour permettre une expérience utilisateur optimal et assurer son utilisation par une personne formée.

Le développement d'un dispositif médical doit répondre à de nombreuses normes ce qui implique des contraintes en termes de gestion des risques, conception, assemblage, test etc. Ainsi nous présenterons les contraintes à la conception et l'ensemble des composants du dispositif. Pour pouvoir être réalisé par un médecin de manière autonome, le dispositif doit être ergonomique et facile à prendre en main. Toutes ces limitations nous ont poussés à conceptualiser le dispositif autour d'une interface graphique simple et accessible permettant d'afficher les différents paramètres à l'obtention de la rigidité du myocarde, mais également de pouvoir les modifier.

Une fois le dispositif réalisé, il est nécessaire de calibrer la sonde et la séquence d'un point de vue acoustique afin de vérifier qu'elles respectent les normes en vigueur et que le système ne représente pas de danger particulier pour le patient. La faisabilité, la fiabilité et la reproductibilité sont ensuite démontrées en utilisant des gels calibrés, des modèles *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*.

1 - Développement d'un dispositif médical

Le dispositif médical (DM) cardioscope développé pour l'évaluation non-invasive de la rigidité du myocarde par ondes de cisaillement est destiné à une application clinique. Dans cette partie, les différents éléments qui composent le DM sont décrits.

1.1 - Description de la sonde cardioscope

La construction de sonde échographique relève d'une grande expertise. À partir du design développé dans la partie simulation du chapitre II, nous avons fait fabriquer le prototype de la sonde échographique par Imasonic (Voray-sur-l'Ognon, France). Fondé en 1989, Imasonic a une grande expérience de fabrication de prototype de capteur ultrasonore. La sonde a une fréquence centrale de 2.5MHz et est composée de 8 éléments : 5 éléments pour focaliser et générer la force de radiation acoustique et 3 éléments latéraux qui fonctionnent en mode pulse-écho pour permettre la détection du passage de l'onde de cisaillement. Les éléments latéraux sont inclinés vers l'extérieur de la sonde pour permettre de rallonger la distance à laquelle on détecte l'onde de cisaillement pour mesurer la rigidité des milieux à forte rigidité. Cette inclinaison d'environ 2,5° est représenté en D, **Figure 36**. La sonde a une ergonomie particulière, adaptée à l'imagerie cardiaque. L'ouverture est petite et permet d'imager entre les côtes d'un patient. La forme allongée de la sonde permet une prise en main intuitive de la part de l'examineur, qui rappelle une sonde cardiaque classique. Le design de la sonde est schématisé en **Figure 36**. Pour filtrer les bruits électroniques dus aux autres dispositifs d'imagerie potentiellement présents en milieu hospitalier, un soin particulier a été apporté au blindage de la sonde.

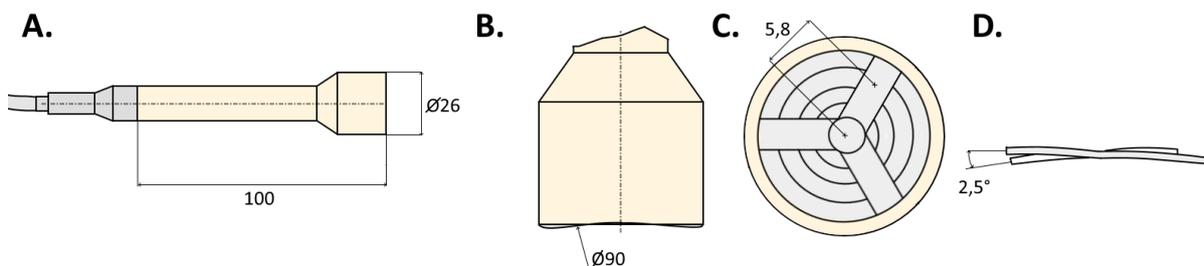


Figure 36- Design de la sonde "Cardioscope". **A.** Représentation de la sonde complète et de ses dimensions. **B.** Zoom sur la tête de la sonde qui sera en contact avec le patient. **C.** Aperçu des éléments, on peut identifier les éléments centraux circulaires et les trois éléments latéraux ou leur centre de gravité est annoté. **D.** Inclinaison des éléments latéraux par rapport à la surface plane de la sonde en contact .

1.2 - Description de la séquence ultrasonore

La séquence se décompose en trois étapes distinctes. En un premier temps, il est nécessaire de réaliser une phase d'imagerie permettant le placement de la sonde échographique sur la zone d'intérêt du cœur. Pendant la seconde phase, on démarre la séquence d'élastographie qui est composée d'un push et d'une imagerie ultrarapide réalisée par les éléments latéraux. Cette séquence d'élastographie est suffisamment rapide pour minimiser l'effet du mouvement naturel du cœur et des modifications de rigidité au cours du temps. L'ensemble de la séquence est représenté dans la **Figure 37** ci-dessous.

La rigidité du cœur n'est pas constante au cours du temps, celle-ci varie lors du cycle cardiaque [1]–[4]. Afin de caractériser au mieux le myocarde et de réaliser une mesure reproductible comparable entre patients, il est nécessaire de contrôler l'instant de la mesure d'élastographie. Dans le cadre de cette thèse nous développons une mesure de la rigidité dite passive du muscle cardiaque car l'application clinique présentée au cours du chapitre 5 porte sur des patients atteints d'IC, connus pour avoir une augmentation significative de la rigidité myocardique passive [5]–[7]. C'est pendant la phase de diastole ventriculaire que la mesure échographique sera réalisée. Pour ce faire, on se synchronise sur l'ECG du patient afin d'automatiquement démarrer nos acquisitions.

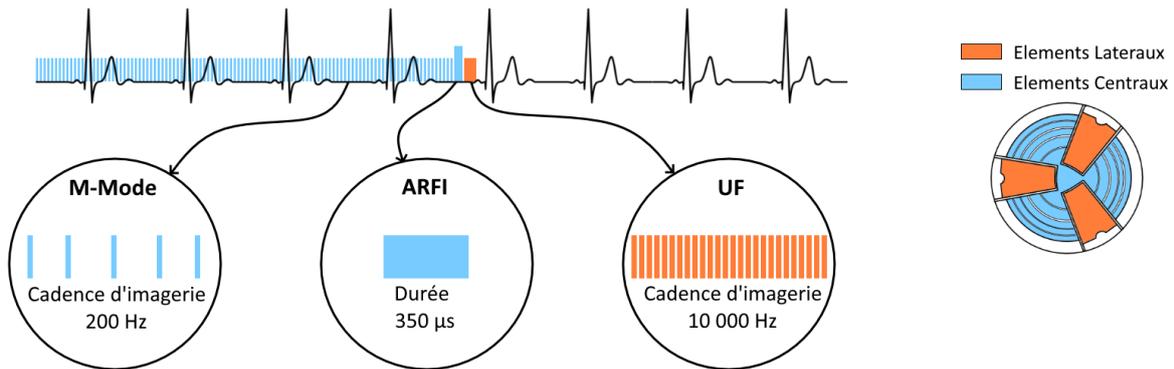


Figure 37 - Illustration de la séquence cardioscope, une première phase permet le placement à l'aide d'un M-Mode continu. Une fois le bon synchronisme réalisé avec l'ECG, la phase d'élastographie démarre. Elle est composée de la force de radiation acoustique et de l'imagerie ultra fast. La sonde et son code couleur sur la partie droite met en avant les éléments actifs en fonction de la phase de la séquence dans laquelle on se trouve.

Le choix de l'imagerie utilisée pour le positionnement de la sonde est contraint par son design. En effet, les éléments piézoélectriques qui permettent la focalisation en réception sont les 8 éléments concentriques. Une ligne échographique seulement peut être imagée. Cette ligne ne peut être inclinée ou déplacée, ni par balayage mécanique ni par balayage électronique. Ainsi, seule la technique dite d'imagerie M-Mode est possible. L'imagerie M-Mode présente l'avantage d'être utilisée quotidiennement en pratique clinique dans le domaine de l'échocardiographie pour mesurer la déformation du muscle cardiaque par exemple et est donc bien connue des cardiologues [8]–[11]. Un opérateur spécialisé en échocardiographie, peut correctement identifier les structures cardiaques avec une imagerie M-Mode. Afin d'obtenir des images avec cette sonde échographique, les impulsions sont émises suivant un schéma d'inversion entre éléments centraux. Les signaux rétrodiffusés ont été reçus et filtrés. Une image est formée à l'aide d'un algorithme classique de sommation de lois de retard [12], [13]. Pour observer au mieux les structures cardiaques, la cadence d'imagerie est fixée à 200Hz. Cette cadence d'imagerie permet de visualiser, en temps réel, avec une bonne dynamique visuelle les structures. La profondeur reconstruite est de 15 cm ; On peut ainsi observer, chez quasiment l'intégralité des patients en vue parasternale, des images du ventricule droit, du septum et de la paroi postérieure.

La force de radiation acoustique nécessite l'utilisation d'un pulse plus long qu'en imagerie "classique". Cela permet de fournir assez d'énergie sur une courte durée de temps pour entraîner le déplacement des tissus [14], [15]. Le train d'onde émis est composé de 1750 périodes pour une durée totale de stimulation de 350 µs. La puissance acoustique est limitée par les risques d'échauffements des tissus et par la cavitation [16]–[19], pour lesquels des normes ont été établies. L'innocuité de cette émission a été vérifiée dans la suite de ce chapitre (partie 2.2).

Suite aux déplacements des tissus, une onde de cisaillement est générée et se propage dans le myocarde. On réalise alors l'imagerie de la propagation de l'onde de cisaillement à l'aide des éléments latéraux, à haute cadence (10 000 Hz), sur une durée totale de 15 ms. Il n'est pas nécessaire d'imager plus longtemps car à la distance à laquelle nous observons l'onde de cisaillement, le passage de l'onde n'excède pas 15 ms dans le cadre de tissus sains peu rigides ou pathologiques. Ainsi, l'ensemble du processus d'élastographie est réalisé en un peu plus de 15 ms. Durant cette période on considère que le muscle a une rigidité stable et un mouvement homogène.

Cette séquence est implémentée sur le système Vantage de Verasonics (Washington State, Etats-Unis). Le système regroupe des technologies matérielles et logicielles permettant de contrôler l'émission et la réception d'ondes échographiques. Ce système est un des composants critiques du dispositif développé. En effet, plusieurs autres composants hardwares sont utilisées dans le cadre du développement de ce DM et décrits ci-dessous.

1.3 - Description du dispositif

Le DM est composé de différents systèmes électroniques communiquant entre eux. Le dispositif final inclus un ordinateur, une carte d'acquisition, un ECG ainsi que d'un système Verasonics. Ce sont ces quatre éléments qui vont permettre de correctement démarrer l'acquisition, émettre les ultrasons et permettre d'afficher et d'enregistrer les données obtenues. Ces composants sont respectivement représentés sur la **Figure 38** et le sens de communication est représenté par le système fléché.

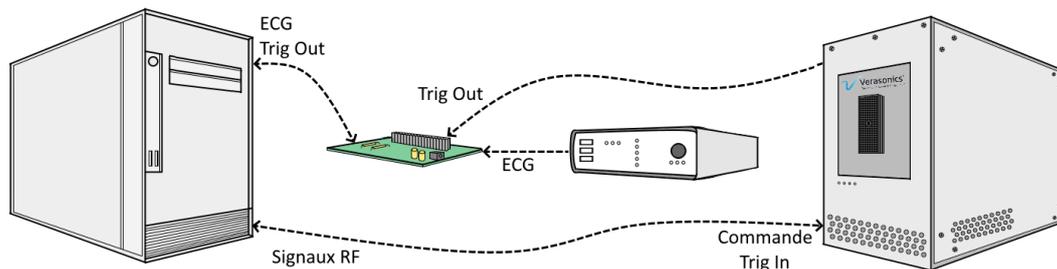


Figure 38 - Représentation des différents éléments du système ainsi que leur liaison de communication.

Les deux éléments principaux du DM sont l'ordinateur et le système Verasonics. Sur le système Verasonics, un panneau de connectiques entrées sorties (E/S) assure la connexion avec l'ordinateur à l'aide d'un câble PCI Express. À l'aide de ces deux systèmes communiquant, il est possible de programmer une séquence d'événements avec un script Matlab. Cela permet de contrôler les modules électroniques de génération de formes d'onde, de réception analogique, d'amplification et de filtrage du signal et donc de réaliser les séquences échographiques permettant l'imagerie et l'évaluation de la vitesse des ondes de cisaillement. L'ordinateur est doté d'une interface graphique spécialement développée capable d'afficher en temps réel les données reçues. Cette interface est détaillée un peu plus tard dans la partie 1.4.2 de ce chapitre.

Tel qu'il a été décrit précédemment, il est essentiel de correctement déclencher les acquisitions en fonction du rythme cardiaque. Pour cela, un ECG permettant d'enregistrer l'activité électrique des patients à partir de trois électrodes est ajouté. Cet appareil comporte des sorties BNC qui permettent de digitaliser le signal sur une carte d'acquisition reliée à un ordinateur. L'ECG ainsi digitalisé peut être visualisé en temps réel sur l'interface utilisateur et permettre au cardiologue de vérifier la bonne disposition des électrodes. Un second signal TTL est généré lorsque l'onde R électrique est détectée

par l'appareil. Ce signal est également envoyé à la carte d'acquisition et est représenté sur l'interface utilisateur, c'est ce signal qui sera utilisé comme déclencheur de l'acquisition lorsque le cardiologue le décidera.

La carte d'acquisition assure quant à elle une bonne synchronisation de l'ensemble des composants électroniques. Fabriquée par Measurement Computing Corporation (MCC) cette carte électronique est un périphérique USB avec 8 entrées et 2 sorties analogiques ainsi que de 8 entrées/sorties numériques. Cette carte d'acquisition permet d'enregistrer les deux signaux provenant de l'ECG précédemment décrits ainsi que d'un signal nommé trig Out fourni par la Verasonics qui se déclenchera au moment du début de l'acquisition. Grâce au port USB, ces signaux sont transmis à l'ordinateur qui les enregistre et vérifie le bon synchronisme de l'ensemble.

Pour récapituler, lors de l'initialisation d'un examen, le PC récupère en continu les signaux RF fournis par la Verasonics afin que le M-mode soit affiché en continu. En parallèle, les signaux provenant de l'ECG sont affichés sur le PC par le biais de la carte d'acquisition permettant la communication entre le PC et l'ECG. Lorsque le cardiologue décidera de démarrer l'acquisition d'élastographie, le PC attendra la détection de l'onde R provenant de l'ECG. Une fois cette détection réalisée, le PC demande à la Verasonics de changer de mode et de réaliser l'élastographie. La carte d'acquisition se charge alors d'enregistrer le signal ECG et le signal de sortie de la Verasonics avant de les transmettre au PC. Ainsi, après chaque acquisition, le PC enregistre la donnée ainsi que l'ECG et le marqueur électrique de l'instant de la mesure d'élastographie le tout de manière synchrone.

L'ensemble a été monté dans un charriot tel que représenté **Figure 39**. L'ensemble des composants précédemment décrits y sont placés, ainsi le dispositif devient transportable et ergonomique. La conception hardware et électronique du système ont été rendus possibles grâce à l'équipe d'ingénieurs de l'ART ultrasons (Accélérateur de Recherche Technologique) du laboratoire (Phillipe Annic, Alexandre Houdouin et Hicham Serroune), qui ont grandement contribué par leurs connaissances et leurs savoir-faire à la réalisation de la machine.

D'autre part, cette étape essentielle avant la transposition clinique doit répondre aux différentes normes d'un DM en particulier les normes IEC 60601-1, 60601-2, 60601-2-37. Ces normes ont pour but d'assurer la sécurité électrique, mécanique et acoustique. Des tests électriques, mécaniques (réalisés par un laboratoire indépendant, le LCIE) et acoustiques (au laboratoire sur ban de calibration certifié) sont réalisés pour vérifier la conformité du dispositif. Les données générées seront des données de santé et seront donc assujetties à la réglementation Européenne des données de santé.

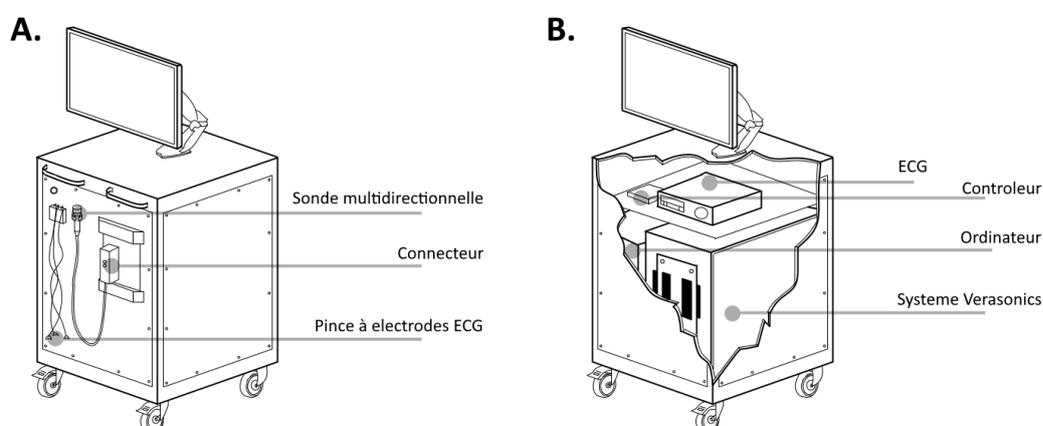


Figure 39 - Chariot d'assemblage du dispositif médical final. A. Vue extérieure du chariot B. Coupe intérieure du chariot

Pour obtenir l'autorisation d'utiliser le DM pour des essais cliniques, un dossier technique comprenant la brochure investigateur, la notice d'utilisation, les certificats et le protocole expérimental sont envoyés à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). La brochure investigateur doit notamment référer à l'analyse de risque ainsi qu'à tous les tests réalisés de la conception à l'assemblage du DM. Le protocole expérimental doit être transmis simultanément au Comité de protection des personnes (CPP).

Afin de pouvoir être utilisé par un opérateur extérieur une attention particulière est portée sur le développement logiciel. Une interface utilisateur est développée afin de permettre un positionnement précis de la sonde et une mesure robuste de la rigidité du myocarde.

Les spécifications techniques logicielles ainsi qu'une description détaillée des composants ont été spécifiquement et rigoureusement rédigées et validées au sein du laboratoire et par un organisme externe de validation du système qualité. Des campagnes de tests sont détaillées puis mises en application pour chaque cardioscope afin de conclure que le DM et son logiciel sont opérationnels et remplissent bien leurs fonctions en termes de performances et de sécurité revendiquée. Pour limiter des éventuels effets indésirables chez l'Homme, des mesures de réduction de risques ont été prises lors de l'analyse des risques (comme des choix en conception, des décisions lors du développement ou encore des recommandations et formations obligatoires dispensées aux utilisateurs).

1.4 - Description de la partie logicielle

1.4.1 - Programmation de la séquence

La partie logicielle est l'outil qui permet de correctement contrôler l'ensemble du processus d'acquisition. La séquence échographique est réalisée à l'aide du système Vantage. Des modules logiciels installés sur l'ordinateur permettent par le biais de Matlab de programmer et d'exécuter des séquences d'actions, appelées événements. Une séquence d'événements est programmée en écrivant un script Matlab qui génère un ensemble d'objets pouvant être chargés par le système qui spécifient des ensembles d'attributs. Lorsque le script d'installation s'exécute, il crée un fichier de données binaires contenant toutes les structures d'objets et d'informations de programmation qui sont stockées. Lors de l'exécution de la séquence, l'environnement Vantage gère alors toutes les interactions avec le matériel. Le script Matlab de la séquence clinique utilisé est décrit ci-après dans ses grandes lignes.

On débute par définir les paramètres globaux du système, tel que la vitesse du son dans le milieu, son atténuation ainsi que le mode de fonctionnement de la machine (si l'on souhaite un mode de simulation, existe pour tester l'ensemble des paramètres par exemple.).

Une seconde partie du script permet de définir les paramètres liés à la sonde utilisée. Pour cela, on définit le nombre de voies électroniques nécessaires, ici huit, ainsi que leur adressage (À quelle sortie de la Verasonics est relié quel élément). La disposition et la taille des éléments dans l'espace sont définies afin de pouvoir calculer les lois de retard. Enfin, on définit également l'impédance des éléments pour que le système puisse vérifier que les puissances électriques soient respectées lors de l'émission.

Pour imager, il est nécessaire de créer une structure de transmission. On spécifie une forme d'onde à transmettre (tension, fréquence, rapport cyclique, durée, et polarité). Dans le cadre du DM développé, trois structures d'émission doivent être créées. Une première pour l'imagerie M-Mode, une seconde pour générer la force de radiation acoustique et enfin une dernière pour réaliser l'imagerie qui permet l'évaluation de la SWV. La forme d'onde transmise pour le M-mode est un pulse court symétrique à

une fréquence de 2,5 MHz et d'une durée d'un cycle. La loi de délais est calculée et rajoutée à chaque élément central pour focaliser l'émission à 60 mm de profondeur. Pour réaliser la force de radiation acoustique la structure crée à une fréquence également fixée à 2,5 MHz pour une forme d'onde symétrique de durée 350 us équivalent à 875 cycles, la même loi de retard est apportée que pour le M- mode car la focalisation se fait à la même profondeur. Finalement, la dernière structure permettant d'imager l'onde de cisaillement avec les éléments latéraux est réalisée. La forme d'onde transmise est symétrique à une fréquence de 2,5 MHz et d'une durée de deux cycles, aucune loi de retard n'est appliquée car les éléments latéraux sont uniques et focalisés par construction.

Deux structures de réception sont définies afin de réceptionner les données, une première permettant d'enregistrer les échos produits par le M-mode et une seconde pour enregistrer les échos provenant de l'émission des trois éléments latéraux. On définit également une branche conditionnelle qui permet sous condition d'une action extérieure de se rendre à un événement spécifique. L'ensemble des structures définies, on réalise notre suite d'événements à réaliser. Ces événements s'enchaînent en utilisant les structures précédemment définies. La liste des événements est définie dans le tableau-ci après :

Tableau 9 - Liste des événements de la séquence clinique du DM développé

Numéro d'évènement	Type d'évènement	Structure utilisée
1	Émission	Structure de transmission du M-mode
2	Réception	Structure de réception du M-mode
3	Reconstruction et affichage	Affichage de l'imagerie
4	Retour	Retour au premier évènement
Branche conditionnelle		
n	Trig In	Attente du signal d'ECG permettant de démarrer l'acquisition
n+1	Émission	Structure de transmission de la force de radiation acoustique
n+2	Émission	Structure de transmission d'imagerie de l'onde de cisaillement
n+3	Réception	Structure de réception du mode d'imagerie des ondes de cisaillement
N	Retour	Retour au premier évènement

On distingue deux parties distinctes dans la série d'événements séparés par la branche conditionnelle. Ce sont ces deux parties de la séquence qui seront par la suite calibrées afin de vérifier que l'ensemble de la séquence respecte les limitations acoustiques imposées.

1.4.2 - Interface graphique

La partie logicielle du dispositif est essentielle pour transposer le système vers la clinique. Il est nécessaire de réaliser une partie graphique offrant une autonomie complète au cardiologue formé. Le résultat final du logiciel ici présenté est le fruit de nombreux développements et discussions avec les utilisateurs du système et rendu possibles grâce à l'équipe d'ingénieurs du laboratoire (Igor Dimitrijevic et Florian Segura). Cette partie logicielle est également protégée et doit respecter la norme IEC 62304 afin d'être transposé vers la clinique.

Le logiciel à deux caractéristiques essentielles, la première est d'offrir une imagerie temps réel permettant le placement de la sonde. La fenêtre principale de l'écran est représentée visible en A de la **Figure 40**. Le M-Mode défile en continu, la profondeur et la cadence d'imagerie sont fixées par la séquence à 15 cm et 200 Hz. Afin d'obtenir de meilleures images échographiques, une entrée utilisateur est disponible afin de régler les paramètres de l'image affichée. Ces contrôles sont représentés sur la **Figure 40**, partie B.

- Les contrôles en réception pouvant être ajustés sont les suivants : Un contrôleur du gain global de l'image afin de s'adapter à l'échogénicité des patients.
- Un gain en profondeur, aussi dénommé TGC (Time Gain Control) permet d'ajuster le gain d'imagerie à différentes profondeurs et pour différentes atténuations de tissu. Cela permet d'obtenir une image uniforme en contraste sur toute la profondeur de l'image.
- Un contrôle du moment de déclenchement de l'acquisition d'élastographie par onde de cisaillement pour définir le moment auquel on souhaite évaluer la rigidité du muscle.

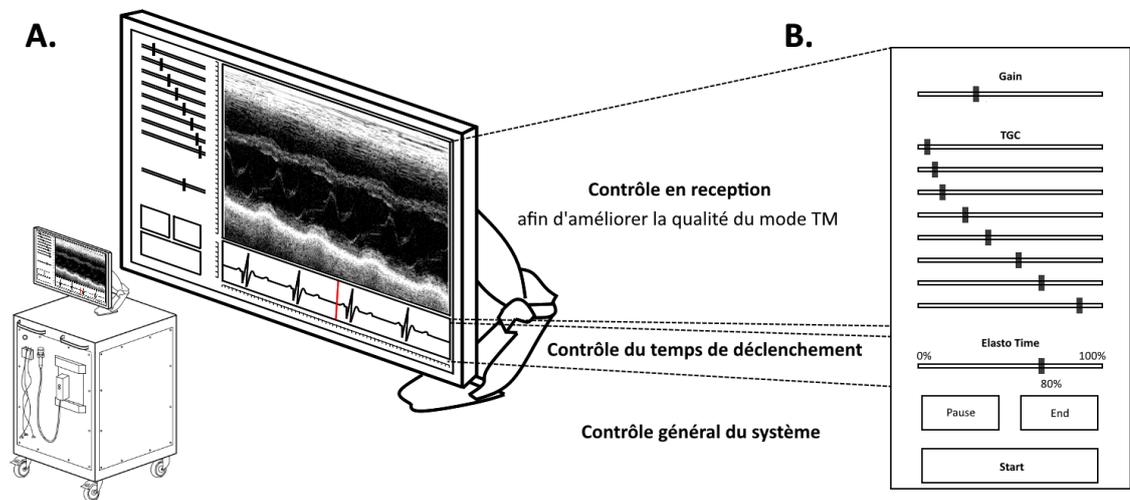


Figure 40 - Logiciel cardioscope. A. Aperçu du logiciel d'acquisition. Le logiciel est composé d'un panneau de contrôle à gauche, d'une image M-Mode sur une grande partie de l'écran et du signal ECG en dessous. B. Zoom sur la zone de commande.

Le contrôle du temps de déclenchement, représenté par le bouton start, visible en B de la **Figure 40**, permet de contrôler le temps de déclenchement du mode d'élastographie. Le système détermine le pic R du signal ECG. Grâce à un curseur, on peut choisir le moment de déclenchement entre deux ondes R détectées, spécifié en pourcentage. Ainsi, si l'on se place à 0 ou à 100 %, l'élastographie se déclenchera sur le pic R, tandis qu'un slider placé autour de 70 % déclenchera l'acquisition plutôt au niveau de l'onde P. Ce pourcentage est matérialisé par une barre rouge affichée sur l'ECG afin de vérifier visuellement le moment de déclenchement.

Le déroulé de l'examen est composé de deux phases distinctes telles qu'il a été décrit précédemment (Chapitre II, Partie 1.2). La première phase d'imagerie, en continue, est affichée sur l'écran principal afin de permettre le placement de la sonde. La seconde phase est déclenchée par l'opérateur et son appui sur le bouton Start du logiciel (bouton d'entrée de la branche conditionnelle précédemment définie). Lors de l'appui, le DM attendra de recevoir le signal de l'ECG qui lui permet de déclencher l'acquisition.

Une fois l'acquisition démarrée, le logiciel demande au cardiologue de maintenir sa position et l'acquisition d'élastographie est réalisée. Afin de vérifier que l'ensemble du processus d'acquisition ne représente aucun danger pour le patient les deux phases de la séquence seront testés afin de vérifier

qu'elles répondent aux différentes normes en vigueur. Dans le cadre de l'étude clinique, six prototypes ont été fabriqués, cela inclut le montage, la calibration des sondes, la vérification des séquences de chaque système et l'installation logicielle.

2 - Calibration et validation du dispositif médical

2.1 - Normes et limitations acoustiques

2.1.1 - Caractérisation du champ de pression acoustique

Sous certaines conditions, les ultrasons peuvent dégrader les tissus biologiques. Dans le cas de l'imagerie échographiques, des normes acoustiques existent pour permettre d'éviter tout risque lié à l'énergie acoustique délivrée par la sonde et la séquence échographique. Pour respecter ces normes, il est indispensable de mesurer le champ de pression acoustique. On se propose de mesurer les caractéristiques physiques de l'émission afin d'estimer les risques potentiels liés à notre dispositif [20].

Afin de caractériser le champ acoustique, il faut introduire la notion d'intensité acoustique qui est une mesure de la puissance acoustique de l'onde ultrasonore par unité de surface. Elle se calcule notamment grâce à la relation (1) ci-dessous dans le cas d'une onde plane avec P la puissance acoustique, S la surface, p la pression acoustique, ρ la masse volumique et c la célérité du son. Ainsi, si la puissance acoustique augmente, il en est de même pour l'intensité, et si la surface augmente, l'intensité diminue. Le maximum d'intensité est trouvé au point focal du champ, zone où le maximum de pression est condensé sur une surface limitée en taille. L'intensité peut s'exprimer en décibel (I_{DB}), en prenant I_0 comme le maximum d'intensité du champ de pression.

$$I = \frac{P}{S} = \frac{p^2}{\rho c} \quad (1) \quad I_{DB} = 10 \log \frac{I}{I_0} \quad (2)$$

Le champ de pression obtenue lors d'une séquence d'imagerie classique est représenté sur la **Figure 41** en A. Afin de caractériser au mieux l'intensité ultrasonore et les différents impacts que cela pourrait avoir sur le corps, il est possible de définir certains critères en tenant compte de la forme de la tache focale, mais également le temps et la fréquence d'insonification.

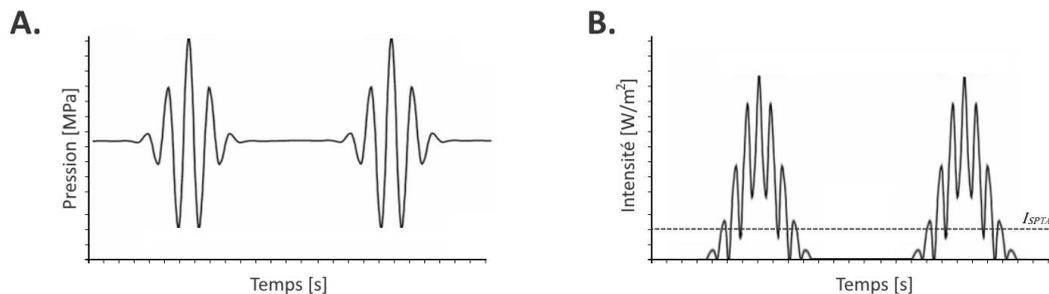


Figure 41 - Caractérisation du champ de pression acoustique. En A, variation du champ de pression acoustique. Section au point focal permettant de calculer l'intensité acoustique. B. Intensité acoustique en fonction du temps avec une représentation de la valeur d' I_{SPTA}

Du champ d'intensité au cours du temps, on peut dès lors définir le Spatial Peak-temporal average Intensity (I_{SPTA}) la moyenne temporelle de l'intensité maximale du champ de pression tenant en compte de l'ensemble d'une répétition échographique [21]. L'intensité acoustique au cours du temps engendrée par le champ de pression de la figure précédente est représentée en B de la **Figure 41**, la valeur d' I_{SPTA} y est également représentée.

2.1.2 - Normes acoustiques

La réglementation liée à l'utilisation d'ultrasons est réalisée non pas par le corps médical, mais par les administrations de sécurité encadrant les dispositifs médicaux et les médicaments. Ainsi, des réglementations distinctes existent en Europe, aux États-Unis et à l'international. La Commission électrotechnique internationale (IEC) établit les normes de sécurité internationale. À la fin des années 90, l'American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) et le National Electrical Manufacturers Association (NEMA) ont défini les critères standards (Output Display Standard ODS) actuellement utilisés et repris par les normes américaines et européennes. Les ODS sont deux indices qui représentent respectivement les effets thermiques (TI) et les effets mécaniques (MI) du système. Cela permet notamment à l'utilisateur d'être informé des niveaux de sollicitations des ondes ultrasonores avec le dispositif [22]–[24].

Lors de la propagation des ondes acoustiques dans le tissu, une partie de l'énergie est absorbée. Cette perte d'énergie est convertie en chaleur entraînant une augmentation de la température locale. Cette élévation de température dépend de différents facteurs tels que la fréquence d'imagerie, la puissance acoustique ou de la durée de l'examen. De plus, la dissipation est également liée aux paramètres intrinsèques des tissus, notamment leur coefficient d'absorption. Ainsi, les tissus à forte absorption telle que les os ont une plus forte élévation de température [25], [26]. De plus certains tissus ont une capacité plus importante à dissiper la chaleur. L'indice thermique est alors défini par l'AIUM et le NEMA comme étant le rapport entre la puissance acoustique (P) produite et la puissance nécessaire pour élever la température tissulaire d'un degré (P_{deg}) en prenant comme référence une atténuation moyenne de 0,3 dB/cm/MHz.

$$TI = \frac{P}{P_{deg}} \quad (3)$$

Le MI est un index mécaniques lié à la probabilité d'apparition de l'effet de cavitation généré par la création de microbulles dans le tissu par la raréfaction de l'onde acoustique propagée [27], [28]. Cet effet de cavitation doit être évité afin de préserver les tissus. Cet effet se rapportant aux pics négatifs de pression, on définit le Peak Rarefactional Pressure (P_r) afin de définir le MI par la relation suivante :

$$MI = \frac{P_r}{\sqrt{F}} \quad (4)$$

Ces deux index définis, on peut dès lors donner les valeurs limites en vigueur à respecter si l'on souhaite éviter tout effet biologique des ondes ultrasonores sur le corps. Il en est de même pour l' I_{SPTA} lui aussi limité. De par la diversité des tissus, les limitations peuvent différer d'un organe à l'autre.

Tableau 10 - Restriction en vigueur des valeurs d' I_{SPTA} , de MI et de TI en fonction du type d'imagerie

Application	I_{SPTA}	MI	TI
Obstetric	< 720 mW/m ²	< 1,90	< 2,00
Ophthalmologie	< 50 mW/m ²	< 0,23	< 1,00
Cardiaque	< 720 mW/m ²	< 1,90	< 2,00

Les valeurs dites standard ont pour but d'être représentatives de l'impact biologique que pourrait avoir l'imagerie sur les tissus. Il est donc essentiel de les respecter.

Le contrôle de la température en surface de la sonde est également un paramètre essentiel dans les contrôles de sécurité. Une élévation de température sur la surface de la sonde peut apparaître[29]. Cela peut être dû à une mauvaise évacuation thermique de la sonde ou une sollicitation excessive des éléments piezo électriques et conduire à une élévation significative de la température. Afin d'assurer que les élévations de température ne présentent aucun danger, elles doivent être mesurées dans deux conditions. La première dans le cadre où la sonde serait apposée sur le patient donc en contact et la seconde dans le cadre d'une forte rupture d'impédance acoustique comme cela pourrait apparaître avec une sonde sans contact quelconque avec le patient. Conformément aux normes en vigueur (IEC 60601-2-37 :2007 Ed 2), la température d'échauffement à la surface de la sonde est inférieure à + 5°C en contact avec le gel et inférieure à + 15°C dans l'air. L'élévation est mesurée sur la partie de la sonde qui sera en contact avec le patient à l'aide d'un thermocouple.

2.2 - Calibration acoustique

Dans le cadre d'une application clinique, un total de six dispositifs ont été développés. Ainsi, chaque système est calibré et certifié avant de pouvoir rejoindre les centres d'études et de pouvoir imager les patients. L'ensemble des étapes décrites ci-dessous seront donc réalisées à six reprises sur chaque système. La calibration acoustique est une étape essentielle dans le développement d'un DM. La première étape est la caractérisation de l'intensité acoustique, elle est réalisée grâce à un hydrophone afin d'estimer la pression acoustique avec précision [30]. Pour la calibration, un hydrophone de chez Acertara (Colorado, Etats-Unis) est utilisé.

L'hydrophone fonctionne en réception uniquement, il permet de mesurer les champs acoustiques ultrasonores dans l'eau. Il a une haute résolution spatiale et peut mesurer une large gamme de fréquences. Différentes « formes » d'hydrophone existent, celui utilisé est un hydrophone à membrane recommandé dans les normes internationales et permettant de mesurer les champs d'ultrasons pulsés en les convertissant en trace électrique. L'hydrophone utilisé est représenté en A de la figure suivante. L'hydrophone est placé dans une cuve remplie d'eau (C. **Figure 42**) et un système motorisé (B. **Figure 42**) permet de le déplacer suivant les trois dimensions de l'espace afin de scanner le champ acoustique de manière précise.

La trace électrique de l'hydrophone est enregistrée à l'aide d'un oscilloscope communiquant avec un ordinateur et un logiciel d'acquisitions. Cela permet de déplacer la sonde et d'obtenir le champ automatiquement sur des zones définies.

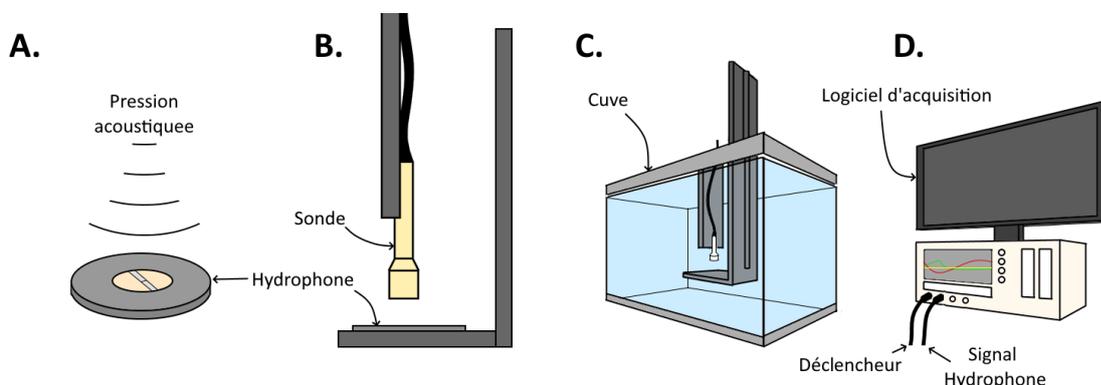


Figure 42 - Étape de calibration acoustique. **A.** Hydrophone à membrane utilisé lors de la calibration acoustique. **B.** Hydrophone placé sur son support ainsi que la sonde alignée sur celui-ci. **C.** Ensemble placé dans la cuve de calibration. **D.** Oscilloscope et logiciel d'acquisition et de traitement des intensités acoustiques calculées

Les deux parties de la séquence précédemment décrite ont été calibrées. Le M-mode permettant le placement de la sonde et le mode d'élastographie. Sur ces deux séquences, les paramètres définis dans la séquence d'émission sont comparés à ceux mesurés à l'hydrophone. Les résultats de calibration du M-mode sont répertoriés ci-dessous

Tableau 11 – Résultats de calibration du M- mode

M-Mode		
Variable	Symbole	Mesuré
Fréquence Centrale	Fc [MHz]	2,31
Focale	F [mm]	63
Largeur de la tache focale à -6dB	l [mm]	3,3
Longueur de la tache focale à -6dB	L [mm]	48
Cadence d'imagerie	PRF [Hz]	201
Thermal Index (<2,0)	TI	0,04
Mechanical Index (<1,9)	MI	1,04

Pour le mode élastographie on obtient les résultats suivants.

Tableau 12 – Résultats de calibration du monde élastographie

Mode Élastographie		
Variable	Symbole	Mesuré
Fréquence Centrale	Fc [MHz]	2,49
Focale	F [mm]	55
Largeur de la tache focale à -6dB	l [mm]	2,1
Longueur de la tache focale à -6dB	L [mm]	45
Thermal Index(<2,0)	TI	0,66
Mechanical Index(<1,9)	MI	1,33

Dans le tableau ci-après, l'ensembles des vérifications de calibrations sont spécifiées pour chaque DM et montre la similarité d'un point de vue acoustique de l'ensemble des dispositifs.

Tableau 13 – Résultat de calibration sur l'ensemble des systèmes développés

Cardioscope	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Fréquence Central [MHz]	2,31	2,50	2,50	2,49	2,49	2,50
MI	1,33	1,30	1,39	1,33	1,35	1,51
TI	0,87	0,78	0,79	0,66	0,62	0,64

L'élévation de température des deux séquences, le M-mode et le mode élastographie sont évalués sur une durée d'une heure. En plus de ces deux séquences deux configurations de sonde sont testées : la première avec la sonde apposée sur un gel imitant la peau humaine, tel que la sonde le sera lors de l'examen clinique. On évalue sur la même durée les élévations de température lorsque la sonde se retrouve dans l'air.

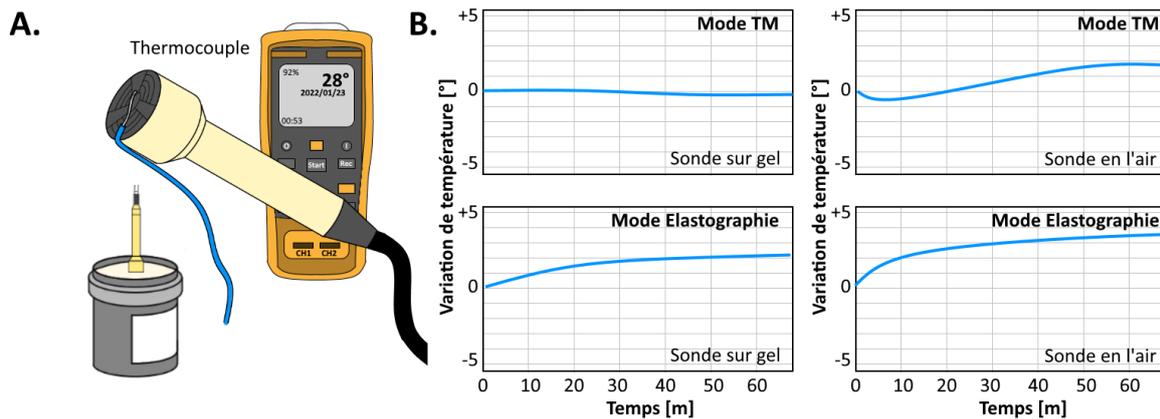


Figure 43 - Suivi de l'élévation de la température de la sonde échographique. **A.** Thermocouple apposé sur la partie active de la sonde, pour une configuration en l'air et sur un gel. **B.** Résultats d'élévation de la température des différents modes dans les différentes configurations

Sur la première sonde évaluée, les courbes de températures peuvent être retrouvées sur la figure 8. L'élévation résultante sur les différentes sondes a été évaluée et répertoriée dans le **Tableau 14** ci-dessous, l'ensemble des élévations sont alors inférieurs à celles définis précédemment montrant la sureté de l'équipement d'un point de vue thermique.

Tableau 14 - Élévation de températures mesurées sur l'ensemble des dispositifs développés

		C1	C2	C3	C4	C5	C6
M-Mode	<i>Sonde sur gel</i>	+0,3°	+0,4°	+0,2°	+0,2°	+0,4°	+0,5°
	<i>Sonde en l'air</i>	+0,8°	+0,5°	+0,4°	+1,1°	+2,0°	+2,9°
Mode Elastographie	<i>Sonde sur gel</i>	+5,7°	+2,1°	+1,5°	+0,8°	+3,0°	+5,3°
	<i>Sonde en l'air</i>	+7,0°	+3,0°	+4,4°	+5,5°	+4,0°	+8,3°

La calibration acoustique a ainsi démontré que chaque système est conforme aux normes acoustiques et ne présente pas de risque particulier par rapport aux systèmes échographiques standard retrouvés aujourd'hui en salle. Les valeurs d' I_{SPTA} , de MI et de TI sont inférieures aux normes en vigueur. L'élévation de température des différents modes sur chaque système a été évaluée et est également inférieure aux valeurs à respecter. De plus, l'évaluation du risque global final, lors de la gestion des risques, a permis de conclure sur l'acceptabilité du rapport bénéfice/risque du système, autant pour sa partie matérielle que sa partie logicielle.

2.3 - Validation des paramètres d'imagerie et d'élastographie

2.3.1 - Validation du M-mode

Pour vérifier la bonne reconstruction des images échographiques on utilise un fantôme d'imagerie spécialement développé pour le contrôle de la qualité des images et de leur reconstruction (CIRS 054GS). La dynamique de l'imagerie est également testée avec des mouvements simples. Finalement le M-mode est testé *in vivo* afin de voir s'il est possible de discerner les différentes structures cardiaques en vue parasternale, à savoir, le VD, le septum et le VG.

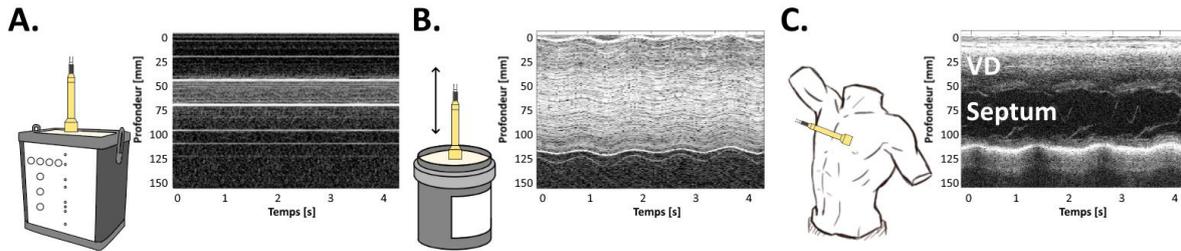


Figure 44 - Calibration du M- mode. **A.** Image obtenue sur un gel avec des tiges fixes à des profondeurs déterminées. **B.** Sonde en mouvement sur un gel. **C.** Résultats de l'imagerie in vivo en vue parasternale.

La **Figure 44** montre les différentes images obtenues à partir des outils de calibration du M-mode avec un système clinique, les résultats sont similaires pour l'ensemble des DM développés. La première image sur la gauche, partie A, montre le résultat d'imagerie sur un gel dans lequel des tiges métalliques à espacement défini sont disposées. Ces tiges placées à 50, 75, 100, 110 et 120 mm sont correctement restituées à l'imagerie. Cela vérifie la bonne implémentation du beamforming. Les structures lors de l'imagerie se trouvent ainsi à bonne distance et avec des dimensions égales aux dimensions réelles (Diamètre du VD ~ 20 cm, diamètre du VG ~ 40 cm).

L'imagerie au centre, **Figure 44**, partie B, est le M-mode lors d'un mouvement de la sonde comprimant et relâchant le gel avec une répétition de l'ordre de la seconde. Le résultat est une image sous forme de vagues causées par ce dit mouvement de la sonde. On vérifie ainsi que la cadence d'imagerie est suffisante pour restituer des mouvements d'une fréquence et d'une amplitude comparable à celles du cœur.

Sur la **Figure 44**, partie C, l'imagerie sur un cœur humain est proposée, le patient est placé en position décubitus latérale gauche en vue parasternale, la sonde est alors disposée pour explorer la partie médiane du cœur. L'acquisition est réalisée de manière transthoracique. Les structures cardiaques sont identifiables par un cardiologue, le VD superficiel (< 25 mm), le septum (~ 50 mm) surplombant la cavité du ventricule gauche et la paroi postérieure (> 100 mm). On peut également apercevoir la valve mitrale et ses mouvements rapides dans la cavité. On peut ainsi conclure que le M- mode a un bon contraste et permet de discerner les structures cardiaques. La dynamique temporelle est suffisante pour restituer les mouvements cardiaques. Enfin la profondeur reconstruite est suffisante pour observer l'intégralité des structures.

À présent un second mode doit être validé, c'est le mode élastographie qui succède au M- mode.

2.3.2 - Validation du mode élastographie

Les premières données obtenues avec le système en mode élastographie ont été réalisées sur des fantômes calibrés. Ces gels, fabriqués par CIRS (Virginie, Etats-Unis) sont spécialement dédiés à l'élastographie. Ce sont quatre gels isotropes représentant quatre stades d'atteinte hépatique et donc quatre rigidités. De par la disposition particulière des éléments latéraux, il n'est pas possible de suivre l'onde de cisaillement sur une distance. Uniquement, un point de passage est observable il est donc nécessaire d'estimer une loi qui relierait la vitesse de l'onde de cisaillement au temps de vol, on se propose alors d'utiliser les quatre gels calibrés à rigidité connue.

Pour ce faire, des acquisitions d'élastographie sont réalisées sur les quatre gels, la vitesse de l'onde de cisaillement étant connue et calibrée par le constructeur, on évalue localement à chaque profondeur le temps de vol associé. Ainsi, on se retrouve avec une vitesse de l'onde définie par un temps de vol et une profondeur.

Les résultats obtenus sur les gels calibrés sont représentés sur la **Figure 45**.

En A, on représente le positionnement de la sonde sur le gel et en pointillés au centre de la sonde l'axe du central suivant lequel la force de radiation est réalisée. À sa droite, l'axe du centre de gravité de l'élément latéral est également représenté, le centre de gravité des éléments latéraux est écarté d'une distance x_0 de l'axe central. Enfin l'axe incliné permet de mettre en évidence l'axe sur lequel le passage de l'onde est observé, son inclinaison est due à angulation physique des éléments latéraux.

Ainsi, en fonction de la profondeur, le parcours de l'onde est plus important et la distance à parcourir sera définie par x_0 et l'angle α . Pour un milieu homogène, l'onde de cisaillement sera plus précoce proche de la sonde qu'en profondeur. C'est ce qu'on observe sur la **Figure 45** en B. Si, l'on prend les trois premières cartes d'élastographie sur la colonne gauche, l'onde de cisaillement d'un même milieu suivant les trois éléments sont représentés (partie rouge de l'image). Si ces trois ondes semblent très similaires, cela est dû au caractère isotrope du milieu, la vitesse de l'onde est la même suivant les trois directions. On remarque que le passage de l'onde est plus tardif à de fortes profondeurs. Si l'on prend désormais les autres colonnes correspondant aux gels plus rigides, on observe que l'onde de cisaillement est plus précoce sur l'ensemble de l'image.

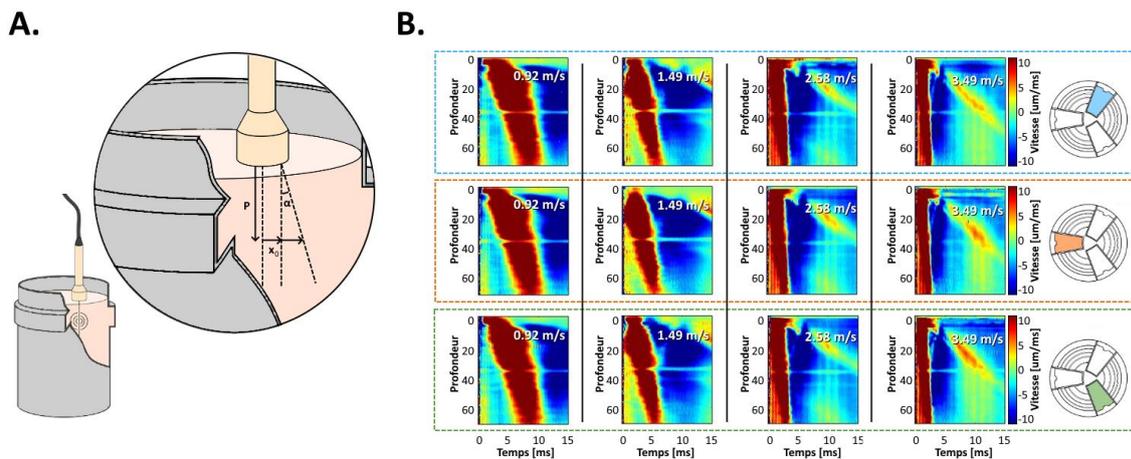


Figure 45 - Résultats du mode élastographie sur gels calibrés. **A.** Gel avec la sonde cardio-scopique, le parcours de l'onde de cisaillement dépend de la profondeur de l'image causé par l'inclinaison α des éléments latéraux. **B.** Cartographie de l'onde de cisaillement, en fonction du temps et de la profondeur.

Avec une analyse locale en profondeur, on peut tracer les temps de vol en fonction de la profondeur, et ce, pour quatre rigidités. On représente sur la **Figure 46** en A les temps de vols estimés pour chaque gel à chaque profondeur et pour chaque DM. Sur la figure on peut tout d'abord remarquer que les temps de vols sont similaires entre les différents systèmes et ceux à toutes les profondeurs. Par ailleurs, en linéarisant nos points, on peut estimer la relation liant la SWV à deux variables d'entrée, le temps de vol et la profondeur. On peut observer cette relation sur les abaques tracés **Figure 46** (B).

$$SWV = (1,2575 + 0,0128 * z) * TOF^{-1,05} \quad (5)$$

Cette loi, obtenue à l'aide des gels calibrés, est utilisée dans la suite de nos analyses. La loi est retranscrite par l'équation précédente avec z , la profondeur et TOF le temps de vol.

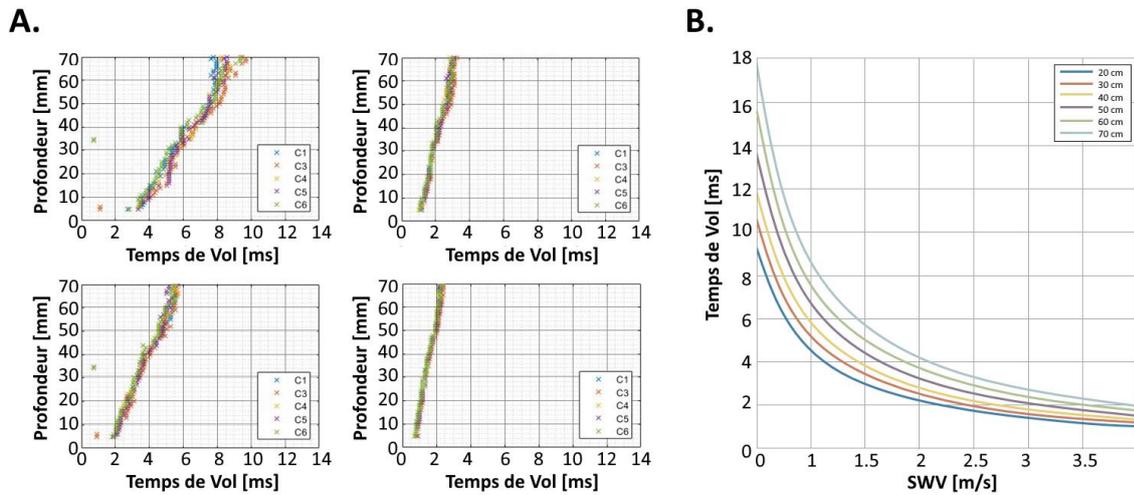


Figure 46 - Abaqués de vitesses sur gels calibrés. A. Mesure du TOF en fonction de la profondeur pour les différents systèmes cardioscopes développés. B. Abaqués construite à partir des mesures précédentes à différentes profondeurs.

Il est également possible d'estimer la variabilité et la précision de la mesure en réalisant plusieurs mesures à différentes positions des gels calibrés. Ainsi 100 mesures par gels sont réalisées et les valeurs sont montrées dans le **Tableau 15**.

Tableau 15 - Variabilité et précision de la mesure des différents systèmes évalué sur gels calibrés

Système	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Variabilité de la mesure	1,4%	1,1%	1,6%	1,0%	0,8%	3,3%
Précision de la mesure	95,2%	96,0%	95,8%	95,2%	95%	95,9%

3 - Validation de la mesure d'élastographie par onde de cisailment sur modèles biologiques

3.1 - Tissus anisotropes *ex vivo*

Afin d'envisager la transposition du DM vers une évaluation des tissus biologiques humains, une première étape de validation *ex vivo* sur des tissus biologiques anisotropes est réalisée. Deux premiers échantillons de modèles *ex vivo* ont été étudiés. Le premier modèle est un échantillon de poulet, le second est un échantillon de muscle bovin. Les échantillons sont placés dans de l'eau et imagés à une distance de $Z = 50$ mm, distance focale de la sonde. La mesure est comparée à un système clinique 2D, l'Aixplorer® (Supersonic Imagine, France), un gold standard d'évaluation de la SWV [32]–[35] à l'aide d'une sonde conventionnelle linéaire SL10-2. Le caractère anisotrope de tel type de tissus nécessite une évaluation multidirectionnelle de l'onde de cisailment. Ainsi, pour pouvoir comparer nos données à celles obtenues par le système clinique, il est essentiel de relier la sonde du système Aixplorer attaché à un dispositif de rotation motorisé et de multiplier les acquisitions dans différentes directions de l'espace.

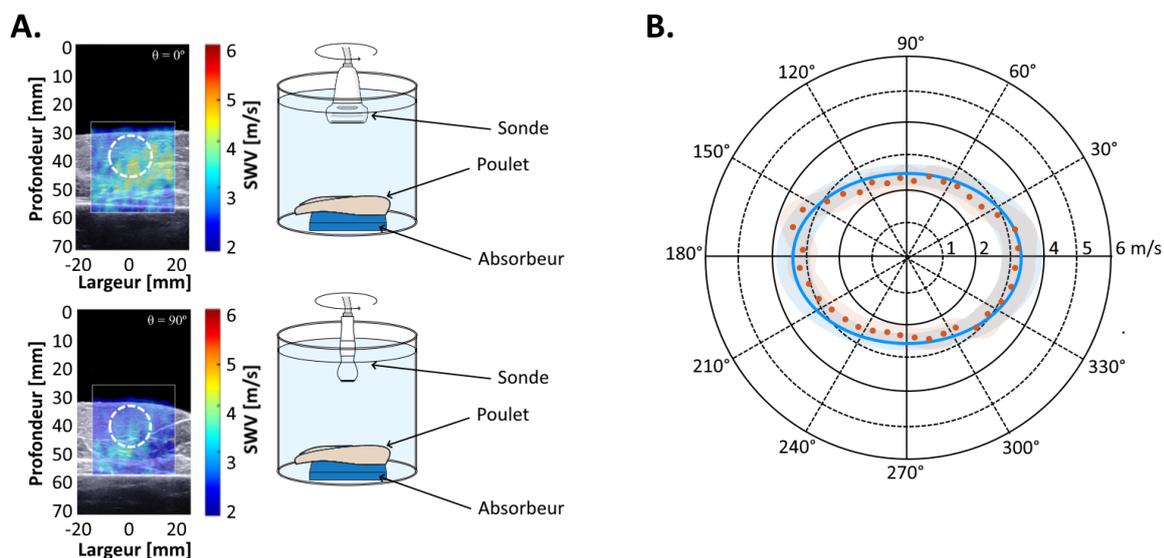


Figure 47 - Analyse de l'onde de cisailment sur le morceau de poulet. **A.** Images provenant de l'Aixplorer pour deux orientations de sonde différentes (0° en haut et 90° en bas). La vitesse de l'onde de cisailment est codée en couleur superposés au B-Mode. Le cercle en pointillés blancs représente la zone dans laquelle les résultats sont obtenus avec le système clinique. **B.** Superposition de la propagation multidirectionnelle reconstruite de la SWV estimée par l'outil clinique avec rotation de la sonde (en orange) et avec l'outil cardioscope (en bleu).

La figure précédente montre, sur le côté gauche, la carte de SWV pour deux orientations distinctes de la sonde de 90° . On voit une coloration différente entre ces deux acquisitions provenant du même échantillon due à l'orientation ce qui indique un changement de rigidité dû à l'anisotropie des fibres musculaires. La région d'intérêt sélectionnée pour le calcul de la valeur de SWV est représentée par le cercle en pointillés blancs, et permet de moyenniser la valeur de SWV et d'obtenir une déviation standard de la mesure. La reconstruction de la SWV par pas de 10° avec le système clinique est confrontée à celle obtenue par notre système sans rotation de la sonde et avec une mesure unique. Les vitesses obtenues avec l'Aixplorer sont respectivement $v_{\perp} = 2,3$ m/s et $v_{\parallel} = 3,5$ m/s contre $v_{\perp} = 2,57$ m/s et $v_{\parallel} = 3,39$ m/s pour notre dispositif. L'erreur absolue moyenne relevée est de 0,24 m/s, ce qui est inférieure à 10%.

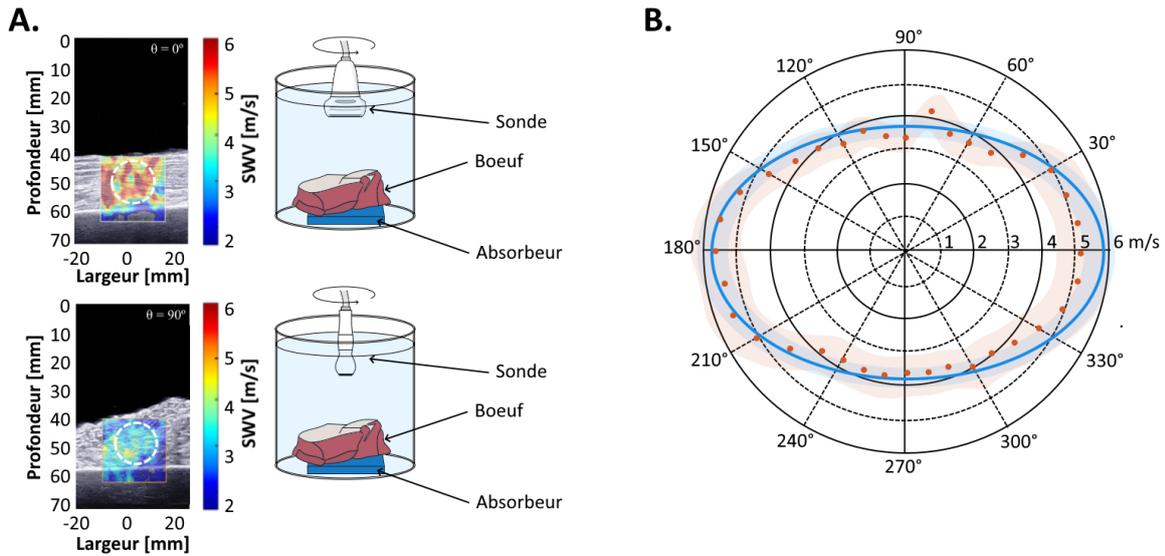


Figure 48 - Analyse de l'onde de cisaillement sur le morceau de bœuf. **A.** Images provenant de l'Aixplorer pour deux orientations de sonde différentes. La vitesse de l'onde de cisaillement est codée en couleur superposés au B-Mode. Le cercle en pointillés blanc représente la zone dans laquelle les résultats sont obtenus avec le système clinique. **B.** Superposition de la propagation multidirectionnelle reconstruite de la SWV estimé par l'outil clinique avec rotation de la sonde (en orange) et avec l'outil cardioscope (en bleu).

De la même manière sur le modèle bovin, la **Figure 48** permet de montrer les profils de vitesses de l'onde de cisaillement. En A, la vitesse obtenue par le système clinique est à nouveau évaluée à 0° et à 90° montrant une coloration différente entre ces deux acquisitions. Ce modèle a été choisi, car il a une rigidité moyenne et une anisotropie plus élevée. Si l'on compare cette figure à la précédente le muscle semble plus rigide à 0° avec une coloration de la carte d'élastographie en rouge synonyme d'une vitesse évaluée autour de 5 m/s. Sur la partie B de l'image, les deux profils de vitesses sont reconstruits en bleu pour le DM développé et en points orange pour le système clinique, ces deux acquisitions semblent correspondre. Les vitesses obtenues avec l'Aixplorer sont respectivement $v_{\perp} = 3,2$ m/s et $v_{\parallel} = 5,3$ m/s contre $v_{\perp} = 3,14$ m/s et $v_{\parallel} = 5,10$ m/s pour notre dispositif. L'erreur absolue moyenne relevée est de 0,20 m/s, ce qui est proche de 5%.

Les acquisitions réalisées avec le système ont été obtenues cinq fois afin de mesurer la reproductibilité de notre mesure et une valeur de déviation standard. Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 16 – Résultat de mesure de la vitesse parallèle et perpendiculaire de l'onde de cisaillement in vitro. Comparaison entre le système cardioscope et un système clinique motorisé.

Aixplorer		Cardioscope	
Poulet			
v_{\perp}	2,35 +/- 0,3 m/s	v_{\perp}	2,57 +/- 0,17 m/s
v_{\parallel}	3,25 +/- 0,5 m/s	v_{\parallel}	3,39 +/- 0,33 m/s
FA	0,22	FA	0,19 +/- 0,09
Bœuf			
v_{\perp}	3,30 +/- 0,5 m/s	v_{\perp}	3,52 +/- 0,19 m/s
v_{\parallel}	5,05 +/- 0,8 m/s	v_{\parallel}	5,56 +/- 0,10 m/s
FA	0,29	FA	0,31 +/- 0,02

Cette première approche sur deux modèles *in vitro* a permis de montrer la faisabilité de la quantification de la vitesse de l'onde de cisaillement sur modèle anisotrope. On a également pu

comparer les mesures à un outil clinique, gold standard de l'élastographie par onde de cisailment. Un bon accord a été trouvé avec des valeurs de vitesses similaires suivant les deux axes principaux de propagations de l'onde. Finalement en répétant les acquisitions, la reproductibilité de la mesure a également pu être démontrée avec des résultats concluant.

3.2 - Myocarde *ex vivo*

Le dernier modèle étudié est un échantillon de ventricule gauche d'un cœur porcine. Cette fois-ci, une évaluation quelque peu différente a été réalisée ; l'ellipse de vitesse d'onde de cisailment a été mesurée à toutes les profondeurs du myocarde. Ainsi, une ellipse à chaque profondeur est obtenue avec trois informations principales, la vitesse parallèle, perpendiculaire et l'orientation des fibres par rapport à la sonde. L'ensemble des paramètres dont l'orientation des fibres sont calculés grâce à l'inversion des trois temps de vol. Comme l'orientation des fibres musculaires varie rapidement de l'épicarde à l'endocarde, il est possible d'observer ce changement d'orientation grâce à l'évaluation local par profondeur.

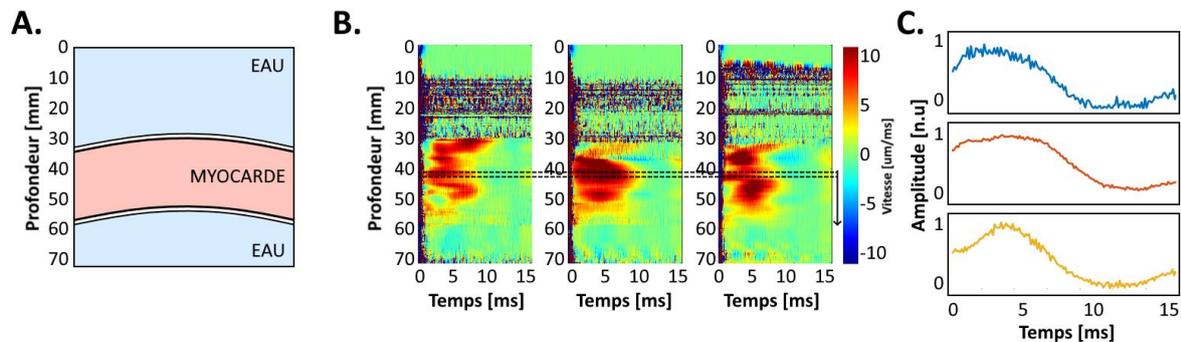


Figure 49 – Données cardioscope sur un myocarde porcine explanté. En **A**, Schéma du myocarde dans son milieu. En **B**, Cartographie de l'onde de cisailment suivant les trois éléments. **C**. Vitesse tissulaire du myocarde due au passage de l'onde à la profondeur représentée par la zone en pointillés.

Pour ce faire, un cœur a été explanté et placé dans un récipient contenant de l'eau, afin d'assurer la continuité acoustique. Le ventricule gauche est placé à 50 cm de la sonde et chaque millimètre allant de l'endocarde jusqu'à l'épicarde est évalué. L'ellipse est reconstruite à partir des trois temps de vols (voir chapitre II partie 2.2). Sur la **Figure 49**, en **A**, une représentation de la localisation du myocarde est proposée. Le cœur explanté a été placé dans l'eau entre 30 et 50 cm de la sonde. La vitesse du tissu évaluée par les trois éléments latéraux est représentée en **B**. On peut ainsi voir entre 30 et 50 cm sur chaque élément l'onde de cisailment. Finalement, en **C**, la courbe locale des vitesses de chaque élément à la profondeur représentée par la zone en pointillés en **B** est représentée, c'est à a parti de ces trois courbes que l'on évalue nos trois temps de vol.

Pour reconstruire les ellipses de SWV de l'endocarde à l'épicarde afin d'observer la variation de l'orientation des fibres musculaires, on décale la zone de sélection en profondeur et l'on reconstruit pour chaque profondeurs une ellipse de propagation. Les résultats de cette reconstruction par profondeur sont représentés **Figure 50**, **A**. L'ensemble des ellipses sont représenté en fonction de la profondeur à laquelle elles ont été évaluées. La partie basse de la figure en bleu regroupe les ellipses obtenues à proximité de l'épicarde et la partie supérieure en rouge celles obtenues proche de l'endocarde. Afin de mieux se rendre compte de la variation de l'orientation des fibres un code couleur est adopté, la première ellipse reconstruite sur l'épicarde est fixée à 0° par rapport à la sonde et la couleur de l'ellipse varie jusqu'à 90° pour une orientation perpendiculaire à la première ellipse. Ce que l'on peut alors observer est que l'orientation des fibres varie progressivement de l'épicarde à

l'endocarde de 0 à 90° environ. Par ailleurs, il est également possible de donner une valeur de vitesses parallèle et perpendiculaire de l'onde de cisaillement en fonction de la profondeur. Cela est représenté en C, avec en orange la vitesse parallèle et en bleu la vitesse perpendiculaire. Il ressort de cette évaluation que la SWV est similaire en fonction de la profondeur à laquelle on se situe dans le muscle avec une variation respective pour la SWV le long des fibres musculaires (v_{\parallel}) et à leur rencontre (v_{\perp}) de 13% et de 32%.

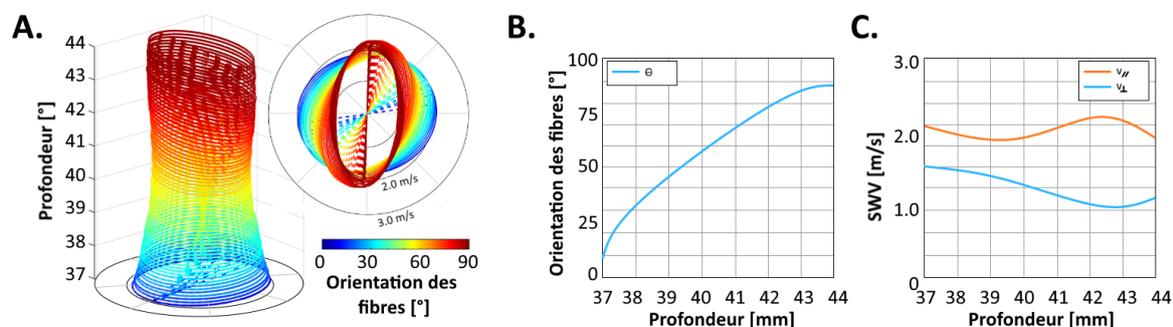


Figure 50 – Orientation des fibres musculaires du myocarde estimée par élastographie. **A.** Ellipse de propagation superposées et colorée en fonction de l'orientation des fibres. **B.** Courbe d'évolution de l'orientation en fonction de la profondeur d'étude. **C.** Valeur de v_{\parallel} et v_{\perp} en fonction de la profondeur

3.3 - Modèle animal *in vivo*

Pour aller plus loin dans la validation du système, on se propose de valider l'acquisition sur un modèle porcin à thorax ouvert. Cela nous permet de vérifier si la mesure reste fiable et robuste dans un contexte proche de l'application humaine. La présence du mouvement naturel du cœur ainsi que la variation de rigidité au cours du cycle cardiaque augmentent la complexité.

La rigidité du muscle cardiaque est évaluée dans un modèle porcin (N=1). L'animal endormi et anesthésié est allongé sur le dos. Une thoracotomie, ouverture de la paroi thoracique, est réalisée et permet de placer la sonde directement en contact du cœur et ainsi de nous affranchir des problématiques de l'imagerie transthoracique.

Un des systèmes précédemment calibrés a été utilisé. Une première étape est de placer la sonde à l'aide du M-mode sur les structures cardiaques. La sonde est positionnée sur le cœur en utilisant un bras mécanique. L'ensemble du processus d'acquisition est représenté sur la **Figure 51** en A. Les acquisitions et les actes chirurgicaux ont été réalisés à l'École Nationale Vétérinaire, Alfortville, France dans un environnement chirurgical, conforme au respect des règles de l'expérimentation animale. La seconde partie de la séquence réalisant la mesure d'élastographie est quant à elle quelque peu modifiée. Afin d'observer les variations de rigidité du muscle cardiaque au cours du temps la mesure d'élastographie est répétée 50 fois à intervalles réguliers de 150 ms. Cela permet d'obtenir différentes mesures de rigidité à différents instants du cycle cardiaque et donc d'observer de multiples valeurs de rigidités.

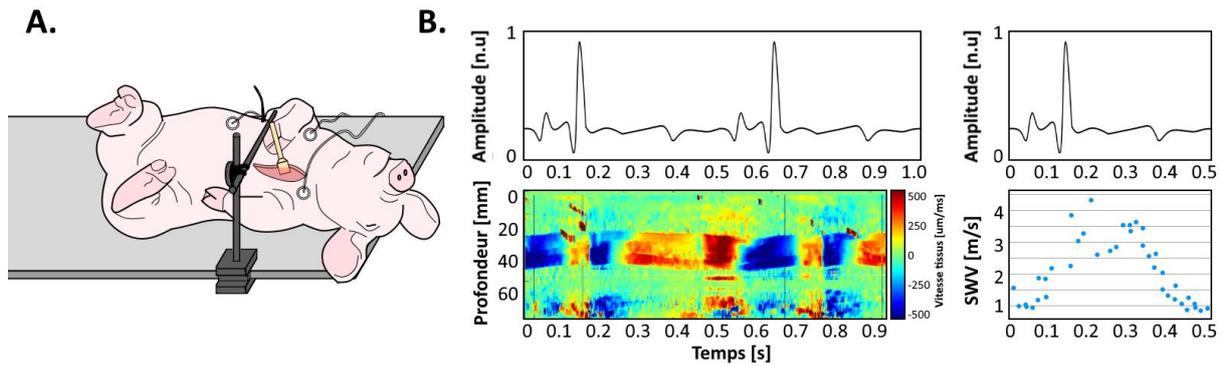


Figure 51 – Méthodologie d'étude d'un modèle porcin *in vivo*. **A.** Animal étudié positionné sur le dos avec la sonde maintenue à la table d'opération par un bras articulé. **B.** En concordance on retrouve l'ECG de l'animal avec en dessous la vitesse du muscle durant une seconde, on y retrouve le muscle entre 20 et 40mm. A droite la SWV estimées à différents instants du cycle cardiaque montrant les modifications de rigidité au cours du temps.

Un premier résultat obtenu est la reconstruction de la vitesse du muscle cardiaque au cours du temps. On peut observer ce résultat sur la **Figure 51, B**. Sur le haut de la figure, on retrouve l'ECG de l'animal et sur la partie basse la vitesse estimée par un élément latéral en concordance avec cet ECG. La vitesse est codée en couleur et l'échelle volontairement choisie pour n'afficher que les déplacements importants, ceux du muscle. On remarque que l'on peut ainsi identifier la structure du ventricule gauche se rapprocher et s'éloigner de la sonde en fonction du temps. Une répétition dans le mouvement apparaît également liée à l'activité électrique du cœur. Cela permet de montrer qu'il est possible en un premier temps d'observer des mouvements sur le tissu de manière *in vivo*.

Un second résultat est l'évaluation de la rigidité du muscle cardiaque aux différents instants. Ce résultat peut être retrouvé sur la partie droite de la figure. La rigidité parallèle aux fibres uniquement a été affichée par soucis de clarté. Il en ressort qu'en fonction de l'activation électrique du cœur représenté au-dessus, le muscle cardiaque se rigidifie et se relâche au cours du temps. Cette rigidité semble minimale autour de l'onde P, à $t = 0$ s et sur la partie finale de l'image à $t = 0,5$ s. La zone de relaxation du ventricule a pu être reconstruite et l'on observe un muscle qui passe de 4 m/s à 1 m/s entre 0,3 et 0,5 s. La zone de contraction du muscle entre 0,1 et 0,2 s semble plus difficile à évaluer avec des points plus dispersés, cela pourrait s'expliquer par la forte rigidité du muscle cardiaque à cet instant ainsi que les mouvements importants du muscle pendant la contraction isovolumentique rendant l'évaluation plus difficile. Il est à noter que les valeurs de rigidité en fonction du temps ne sont pas le fruit de mesure obtenue uniquement sur un cycle cardiaque, mais sur divers cycles et ramenée sur un même graphique en fonction de leur position sur le signal ECG.

4 - Discussion et perspectives

Dans ce chapitre, le concept cardioscope a été transposé dans un dispositif médical. Cela est réalisé afin d'estimer, par mesure transthoracique, la rigidité myocardique *in vivo*. La conception mécanique, électronique et logicielle ont été réalisées par l'équipe ART du laboratoire. Les principaux défis rencontrés lors de son développement étaient les caractères mobiles et anisotropes du myocarde ainsi que sa position en profondeur derrière les côtes. Les solutions trouvées ont orienté la conception avec des choix spécifiques et des prises en considérations particulières.

Ces conceptions menées dans un cadre réglementaire strict permettent de vérifier que le DM respecte les normes liées en vue d'une étude clinique. Avant une transposition vers le domaine clinique, il est essentiel de vérifier les notions de sécurité électrique, mécanique et enfin acoustique. Les calibrations acoustiques réalisées à l'aide d'un hydrophone ont permis de mettre en place la séquence ultrasonore et de définir précisément les paramètres de durée et de voltages permettant la réalisation d'un push et d'une imagerie efficace tout en restant inférieur aux normes en vigueur. Les élévations de températures pouvant advenir sur les sondes échographiques ont été estimées dans différentes configurations et les résultats montrent des élévations inférieures à celles imposées lors d'une pratique clinique.

Le DM développé montre la faisabilité de l'évaluation de rigidité en milieu anisotrope. Cette évaluation est cohérente et performante sur des milieux calibrés tel que les gels échographiques où l'imagerie permet d'observer correctement la position des structures et leur dynamique temporelle. De la même manière, l'estimation de la SWV est cohérente sur milieux isotrope calibré, ainsi que sur des milieux biologiques *ex vivo*. La comparaison avec des systèmes conventionnels montre les capacités du DM à obtenir, en une seule acquisition, une reconstruction similaire à celle réalisée avec des systèmes conventionnels avec rotation de la sonde.

Enfin, la faisabilité a été démontrée sur des gels calibrés et des tissus biologiques. Une étude sur un muscle cardiaque prélevé chez un modèle porcin. Sur ce tissu, le système a permis d'obtenir la vitesse de l'onde de cisaillement et d'estimer l'orientation et la direction des fibres musculaires. Enfin, les données acquises *in vivo* montrent la faisabilité de la mesure malgré la présence de mouvements cardiaques importants.

Dans le cadre de la transposition clinique, parmi tous les paramètres mesurables, nous avons choisi d'obtenir en un premier temps une rigidité passive du muscle mesurée en fin de diastole. Ce point sera développé dans le chapitre suivant. Tous les outils et les vérifications ont été apportés pour envisager les mesures transthoraciques sur patients. L'intérêt clinique est désormais à vérifier sur différentes atteintes cardiaques. Le DM permet une estimation répétable, quantifiable et fiable de la rigidité myocardique de manière non invasive et pourrait avoir un impact considérable en clinique pour diverses applications.

Table des figures et tableaux

Figure 36 - Design de la sonde "Cardioscope". A. Représentation de la sonde complète et de ses dimensions. B. Zoom sur la tête de la sonde qui sera en contact avec le patient. C. Aperçu des éléments, on peut identifier les éléments centraux circulaires et les trois éléments latéraux ou leur centre de gravité est annoté. D. Inclinaison des éléments latéraux par rapport à la surface plane de la sonde en contact	77
Figure 37 - Illustration de la séquence cardioscope, une première phase permet le placement à l'aide d'un M-Mode continu. Une fois le bon synchronisme réalisé avec l'ECG, la phase d'élastographie démarre. Elle est composée de la force de radiation acoustique et de l'imagerie ultra fast. La sonde et son code couleur sur la partie droite met en avant les éléments actifs en fonction de la phase de la séquence dans laquelle on se trouve.	78
Figure 38 - Représentation des différents éléments du système ainsi que leur liaison de communication.	79
Figure 39 - Chariot d'assemblage du dispositif médical final. A. Vue extérieur du chariot B. Coupe intérieure du chariot.....	80
Figure 40 - Logiciel cardioscope. A. Aperçu du logiciel d'acquisition. Le logiciel est composé d'un panneau de contrôle à gauche, d'une image M-Mode sur une grande partie de l'écran et du signal ECG en dessous. B. Zoom sur la zone de commande.	83
Figure 41 - Caractérisation du champ de pression acoustique. En A , variation du champ de pression acoustique. Section au point focal permettant de calculer l'intensité acoustique. B. Intensité acoustique en fonction du temps avec une représentation de la valeur d' I_{SPTA}	85
Figure 42 - Étape de calibration acoustique. A. Hydrophone à membrane utilisé lors de la calibration acoustique. B. Hydrophone placé sur son support ainsi que la sonde alignée sur celui-ci. C. Ensemble placé dans la cuve de calibration. D. Oscilloscope et logiciel d'acquisition et de traitement des intensités acoustiques calculées	87
Figure 43 - Suivi de l'élévation de la température de la sonde échographique. A. Thermocouple apposé sur la partie active de la sonde, pour une configuration en l'air et sur un gel. B. Résultats d'élévation de la température des différents modes dans les différentes configurations	89
Figure 44 - Calibration du M- mode. A. Image obtenue sur un gel avec des tiges fixes à des profondeurs déterminées. B. Sonde en mouvement sur un gel. C. Résultats de l'imagerie in vivo en vue parasternale.....	90
Figure 45 - Résultats du mode élastographie sur gels calibrés. A. Gel avec la sonde cardioscope, le parcours de l'onde de cisaillement dépend de la profondeur de l'image causé par l'inclinaison α des éléments latéraux. B. Cartographie de l'onde de cisaillement, en fonction du temps et de la profondeur.	91
Figure 46 - Abaques de vitesses sur gels calibrés. A. Mesure du TOF en fonction de la profondeur pour les différents systèmes cardioscopes développés. B. Abaques construite à partir des mesures précédentes à différentes profondeurs.....	92
Figure 47 - Analyse de l'onde de cisaillement sur le morceau de poulet. A. Images provenant de l'Aixplorer pour deux orientations de sonde différentes (0° en haut et 90° en bas). La vitesse de l'onde de cisaillement est codée en couleur superposés au B-Mode. Le cercle en pointillés blanc représente la zone dans laquelle les résultats sont obtenus avec le système clinique. B. Superposition de la propagation multidirectionnelle reconstruite de la SWV estimé par l'outil clinique avec rotation de la sonde (en orange) et avec l'outil cardioscope (en bleu).....	93
Figure 48 - Analyse de l'onde de cisaillement sur le morceau de bœuf. A. Images provenant de l'Aixplorer pour deux orientations de sonde différentes. La vitesse de l'onde de cisaillement est codée en couleur superposés au B-Mode. Le cercle en pointillés blanc représente la zone dans laquelle les résultats sont obtenus avec le système clinique. B. Superposition de la propagation multidirectionnelle reconstruite de la SWV estimé par l'outil clinique avec rotation de la sonde (en orange) et avec l'outil cardioscope (en bleu).	94
Figure 49 – Données cardioscope sur un myocarde porcin explanté. En A , Schéma du myocarde dans son milieu. En B , Cartographie de l'onde de cisaillement suivant les trois éléments. C. Vitesse tissulaire du myocarde due au passage de l'onde à la profondeur représentée par la zone en pointillés.	95
Figure 50 – Orientation des fibres musculaires du myocarde estimée par élastographie. A. Ellipse de propagation superposées et colorée en fonction de l'orientation des fibres. B. Courbe d'évolution de l'orientation en fonction de la profondeur d'étude. C. Valeur de $v_{ }$ et v_{\perp} en fonction de la profondeur	96
Figure 51 – Méthodologie d'étude d'un modèle porcin in vivo. A. Animal étudié positionné sur le dos avec la sonde maintenue à la table d'opération par un bras articulé. B. En concordance on retrouve l'ECG de l'animal avec en	

dessous la vitesse du muscle durant une seconde, on y retrouve le muscle entre 20 et 40mm. A droite la SWV estimées à différents instants du cycle cardiaque montrant les modifications de rigidité au cours du temps. 97

Tableau 9 - Liste des événements de la séquence clinique du DM développé	82
Tableau 10 - Restriction en vigueur des valeurs d' I_{SPTA} , de MI et de TI en fonction du type d'imagerie.....	86
Tableau 11 – Résultats de calibration du M- mode	88
Tableau 12 - Résultats de calibration du monde élastographie	88
Tableau 13 – Résultat de calibration sur l'ensemble des systèmes développés	88
Tableau 14 - Élévation de températures mesurées sur l'ensemble des dispositifs développées.....	89
Tableau 15 - Variabilité et précision de la mesure des différents systèmes évalué sur gels calibrés.....	92
Tableau 16 – Résultat de mesure de la vitesse parallèle et perpendiculaire de l'onde de cisaillement in vitro. Comparaison entre le système cardioscope et un système clinique motorisé.	94

Références

- [1] M. Couade *et al.*, "In Vivo Quantitative Mapping of Myocardial Stiffening and Transmural Anisotropy During the Cardiac Cycle," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 30, no. 2, pp. 295–305, Feb. 2011, doi: 10.1109/TMI.2010.2076829.
- [2] A. Kolipaka, P. A. Arazo, K. P. McGee, A. Manduca, and R. L. Ehman, "Magnetic resonance elastography as a method for the assessment of effective myocardial stiffness throughout the cardiac cycle," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 64, no. 3, pp. 862–870, 2010, doi: 10.1002/mrm.22467.
- [3] W. E. Kenyhercz *et al.*, "Quantification of aortic stiffness using magnetic resonance elastography: Measurement reproducibility, pulse wave velocity comparison, changes over cardiac cycle, and relationship with age," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 75, no. 5, pp. 1920–1926, 2016, doi: 10.1002/mrm.25719.
- [4] M. Pernot, M. Couade, P. Mateo, B. Crozatier, R. Fischmeister, and M. Tanter, "Real-Time Assessment of Myocardial Contractility Using Shear Wave Imaging," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 58, no. 1, pp. 65–72, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.042.
- [5] T. van Loon *et al.*, "Increased myocardial stiffness more than impaired relaxation function limits cardiac performance during exercise in heart failure with preserved ejection fraction: a virtual patient study," *European Heart Journal - Digital Health*, vol. 1, no. 1, pp. 40–50, Nov. 2020, doi: 10.1093/ehjdh/ztaa009.
- [6] D. Westermann *et al.*, "Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction," *Circulation*, vol. 117, no. 16, pp. 2051–2060, Apr. 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716886.
- [7] M. R. Zile *et al.*, "Myocardial Stiffness in Patients with Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Contributions of Collagen and Titin," *Circulation*, vol. 131, no. 14, pp. 1247–1259, Apr. 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
- [8] R. B. Devereux *et al.*, "Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 4, no. 6, pp. 1222–1230, Dec. 1984, doi: 10.1016/S0735-1097(84)80141-2.
- [9] M. A. Oyama and D. D. Sisson, "Assessment of Cardiac Chamber Size Using Anatomic M-Mode," *Veterinary Radiology & Ultrasound*, vol. 46, no. 4, pp. 331–336, 2005, doi: 10.1111/j.1740-8261.2005.00062.x.
- [10] D. Mele, I. Pedini, P. Alboni, and R. A. Levine, "Anatomic M-mode: a new technique for quantitative assessment of left ventricular size and function," *The American Journal of Cardiology*, vol. 81, no. 12, Supplement 1, pp. 82G–85G, Jun. 1998, doi: 10.1016/S0002-9149(98)00060-5.
- [11] J. M. Strotmann, J.-P. E. Kvitting, U. M. Wilkeshoff, B. Wranne, L. Hatle, and G. R. Sutherland, "Anatomic M-Mode Echocardiography: A New Approach to Assess Regional Myocardial Function—A Comparative In Vivo and In Vitro Study of Both Fundamental and Second Harmonic Imaging Modes," *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 12, no. 5, pp. 300–307, May 1999, doi: 10.1016/S0894-7317(99)70050-7.
- [12] R. E. McKeighen and M. P. Buchin, "New Techniques for Dynamically Variable Electronic Delays for Real Time Ultrasonic Imaging," in *1977 Ultrasonics Symposium*, Oct. 1977, pp. 250–254. doi: 10.1109/ULTSYM.1977.196834.
- [13] V. Perrot, M. Polichetti, F. Varray, and D. Garcia, "So you think you can DAS? A viewpoint on delay-and-sum beamforming," *Ultrasonics*, vol. 111, p. 106309, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.ultras.2020.106309.
- [14] K. Nightingale, "Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: A Review," *Current Medical Imaging Reviews*, vol. 7, no. 4, pp. 328–339, Nov. 2011, doi: 10.2174/157340511798038657.
- [15] G. R. Torr, "The acoustic radiation force," *American Journal of Physics*, vol. 52, no. 5, pp. 402–408, May 1984, doi: 10.1119/1.13625.
- [16] A. Prosperetti, "Bubble phenomena in sound fields: part one," *Ultrasonics*, vol. 22, no. 2, pp. 69–77, Mar. 1984, doi: 10.1016/0041-624X(84)90024-6.
- [17] R. Seip and E. S. Ebbini, "Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 42, no. 8, pp. 828–839, Aug. 1995, doi: 10.1109/10.398644.
- [18] S. j. Graham *et al.*, "Quantifying tissue damage due to focused ultrasound heating observed by MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 41, no. 2, pp. 321–328, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1522-2594(199902)41:2<321::AID-MRM16>3.0.CO;2-9.
- [19] J. Wu and W. L. Nyborg, "Ultrasound, cavitation bubbles and their interaction with cells," *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 60, no. 10, pp. 1103–1116, Jun. 2008, doi: 10.1016/j.addr.2008.03.009.

- [20] F. Lizzi *et al.*, "Bioeffects Considerations for the Safety of Diagnostic Ultrasound," *Journal of Ultrasound in Medicine*, vol. 7, no. 9 SUPPL., pp. S1–S38, Jan. 1988.
- [21] P. L. Carson, P. R. Fischella, and T. V. Oughton, "Ultrasonic power and intensities produced by diagnostic ultrasound equipment," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 3, no. 4, pp. 341–350, Jan. 1978, doi: 10.1016/0301-5629(78)90076-5.
- [22] J. B. Fowlkes and C. K. Holland, "Mechanical bioeffects from diagnostic ultrasound: AIUM consensus statements. American Institute of Ultrasound in Medicine," *J Ultrasound Med*, vol. 19, no. 2, pp. 69–72, Feb. 2000, doi: 10.7863/jum.2000.19.2.69.
- [23] J. B. Fowlkes and Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in Medicine, "American Institute of Ultrasound in Medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: executive summary," *J Ultrasound Med*, vol. 27, no. 4, pp. 503–515, Apr. 2008, doi: 10.7863/jum.2008.27.4.503.
- [24] S. B. Barnett, G. R. Ter Haar, M. C. Ziskin, H. D. Rott, F. A. Duck, and K. Maeda, "International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine," *Ultrasound Med Biol*, vol. 26, no. 3, pp. 355–366, Mar. 2000, doi: 10.1016/s0301-5629(00)00204-0.
- [25] T. A. Bigelow *et al.*, "The Thermal Index," *Journal of Ultrasound in Medicine*, vol. 30, no. 5, pp. 714–734, 2011, doi: 10.7863/jum.2011.30.5.714.
- [26] G. R. Harris, C. C. Church, D. Dalecki, M. C. Ziskin, and J. E. Bagley, "Comparison of Thermal Safety Practice Guidelines for Diagnostic Ultrasound Exposures," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 42, no. 2, pp. 345–357, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.09.016.
- [27] F. Forsberg, W. T. Shi, C. R. B. Merritt, Q. Dai, M. Solcova, and B. B. Goldberg, "On the Usefulness of the Mechanical Index Displayed on Clinical Ultrasound Scanners for Predicting Contrast Microbubble Destruction," *Journal of Ultrasound in Medicine*, vol. 24, no. 4, pp. 443–450, 2005, doi: 10.7863/jum.2005.24.4.443.
- [28] R. S. Meltzer, "Food and Drug Administration ultrasound device regulation: The output display standard, the 'mechanical index,' and ultrasound safety," *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 9, no. 2, pp. 216–220, Mar. 1996, doi: 10.1016/S0894-7317(96)90035-8.
- [29] F. A. Duck, H. C. Starritt, G. R. ter Haar, and M. J. Lunt, "Surface heating of diagnostic ultrasound transducers," *BJR*, vol. 62, no. 743, pp. 1005–1013, Nov. 1989, doi: 10.1259/0007-1285-62-743-1005.
- [30] K. Martin and F. Duck, "ULTRASONICS METROLOGY I. THE HISTORY OF THE MEASUREMENT OF ACOUSTIC PRESSURE AND INTENSITY USING HYDROPHONES," p. 20, 2021.
- [31] L. Zhukov and A. H. Barr, "Heart-muscle fiber reconstruction from diffusion tensor MRI," in *IEEE Visualization, 2003. VIS 2003.*, Oct. 2003, pp. 597–602. doi: 10.1109/VISUAL.2003.1250425.
- [32] D. D. Streeter Jr. and D. L. Bassett, "An engineering analysis of myocardial fiber orientation in pig's left ventricle in systole," *The Anatomical Record*, vol. 155, no. 4, pp. 503–511, 1966, doi: 10.1002/ar.1091550403.
- [33] C. P. Fleming, C. M. Ripplinger, B. Webb, I. R. Efimov, and A. M. Rollins, "Quantification of cardiac fiber orientation using optical coherence tomography," *JBO*, vol. 13, no. 3, p. 030505, May 2008, doi: 10.1117/1.2937470.

Chapitre IV – La rigidité myocardique : Nouveau biomarqueur pour l'évaluation des greffons cardiaques

La transplantation cardiaque demeure incontournable dans le cadre de certains traitements, tel que l'insuffisance cardiaque. Les greffes cardiaques restent cependant rares, on en recense environ 500 par an en France. Néanmoins ce chiffre n'augmente plus depuis plusieurs années malgré un besoin croissant et le nombre de greffon reste largement insuffisant. Il existe toujours deux candidats pour un unique greffon.

Cette pénurie est connue et de nombreuses solutions sont recherchées. Afin d'essayer d'y remédier, des campagnes publiques en faveur du don d'organes ainsi que l'expansion du nombre et du type de donneurs ont été mises en place. En particulier, les organes de certains types de donneurs considérés comme non éligible suivant les critères actuels pourraient le devenir si ces critères étaient plus larges. La conservation du greffon est également un élément essentiel qui pourrait compenser et équilibrer cette balance entre besoin et disponibilité. Un objectif exploré est de prolonger les temps de conservations aujourd'hui limités à quelques heures, mais également d'augmenter les taux de succès et de survie à la transplantation.

Pour accéder à un pool plus large de greffons disponible (assouplissement des critères, allongement des durées de conservation et type de conservation), il pourrait être intéressant de caractériser et de mesurer l'état du greffon afin de s'assurer de sa viabilité. Néanmoins, cette caractérisation du greffon reste difficile car il n'existe pas d'outils dédié à cette application. Cela s'explique par la nécessité de mettre en place un système permettant d'apporter des caractéristiques de quantification du muscle cardiaque, que ce soit *in vivo*, avant transplantation ou *in vitro* lors de sa conservation. De plus, la transplantation est une course contre la montre nécessitant un transport et une conservation spécifiquement définis avec de nombreuses contraintes.

C'est dans cette optique et dans le cadre d'un projet ANR coordonné par René Ferrara, INSERM (CarMeN, Université de Lyon, Villeurbanne, France), que nous avons proposé l'élastographie par onde de cisaillement pour l'évaluation des greffons cardiaques sur un modèle porcin.

1 - La transplantation cardiaque

1.1 - Histoire de la transplantation cardiaque

L'histoire de la transplantation cardiaque remonte à 1964, à cette époque James Hardy s'intéresse aux travaux de Keith Reemtsma ayant abouti à la première xénogreffe rénale quelques mois auparavant [1], [2]. J. Hardy acquiert dès lors quatre chimpanzés et envisage une future transplantation vers l'Homme. De par la procédure hautement expérimentale et risquée de l'intervention, il rédige un protocole afin de préparer la transplantation et porte comme critère de la réaliser sur un patient proche de la mort sans aucune autre chance de survie possible.

Le 21 janvier 1964, Boyd Rush un homme de 68 ans est interné dans le service d'unité de soins intensifs de l'hôpital universitaire du Mississippi. Souffrant d'hypertension cardiovasculaire depuis de nombreuses années l'équipe de cardiologie définit l'état de santé de Boyd ainsi : « Du point de vue cardiovasculaire, la situation est critique et l'espérance de vie ne peut être évaluée qu'à quelques heures seulement ». C'est dans cette configuration qu'avec cinq autres chirurgiens J.Hardy réalise la transplantation. L'intervention terminée, le cœur bat pendant une demi-heure puis est assisté par un stimulateur cardiaque avant de s'arrêter une demi-heure plus tard. Rush est alors déclaré mort, n'ayant jamais pu reprendre conscience.

Il faudra attendre trois ans pour voir la première allogreffe humaine être réalisée. Pour cela, direction l'Afrique du Sud et l'hôpital Groote Schuur où le 3 décembre 1967, après 9h d'intervention et une équipe d'une trentaine de personnes, la première greffe cardiaque est réalisée [3], [4]. L'intervention menée par le chirurgien Christiaan Barnard, représenté à gauche de la **Figure 52**, permet à Louis Washkansky atteint d'insuffisance cardiaque sévère d'être greffé du cœur de Denise Darvall, 25 ans, victime d'un accident de la route. Suite à l'intervention, aucune complication majeure n'apparaît et ce durant plusieurs jours. Néanmoins lors du 13e jour, l'état de santé de Louis Washkansky se détériore causé par le traitement immunosuppresseur visant à éviter le rejet du greffon. Cette immunodépression causera la mort du patient au 18ème jour des suites d'une pneumonie.



Figure 52 - Principaux acteurs à la transplantation cardiaque, de gauche à droite : Christiaan Barnard connu pour avoir réalisé la première greffe cardiaque en Afrique du Sud ; Norman Shumway acteur de la première greffe cardiaque sur le continent américain et reconnu pour ses travaux ayant permis de perfectionner la technique ; Christian Cabrol connu comme le premier chirurgien à avoir réalisé une greffe cardiaque en France à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière

Shumway se lance à son tour le 6 janvier 1968 et pratique la première greffe aux États-Unis sur un homme de 54 ans dont le cœur a été endommagé par une infection virale. L'opération est un succès, bien que le patient soit décédé 14 jours plus tard. Shumway entreprendra par la suite la plus importante série mondiale de transplantations cardiaques en nombre et en qualité et perfectionne le traitement immunosuppresseur. La première transplantation cardiaque en Europe est également réalisée en 1968, et est réalisée en France. En 1968, c'est à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris que

Christian Cabrol réalise la 7e transplantation cardiaque humaine au monde. Malheureusement, Clovis Roblain, le patient transplanté ne survit que 52 heures.

La transplantation cardiaque inspire et le potentiel clinique pousse les chirurgiens à développer la technique. Ainsi une centaine de greffes sont réalisées en 1968, néanmoins à la vue des courts temps de survie des patients, la plupart des chirurgiens cessent de pratiquer l'intervention et seulement 18 transplantations sont réalisées deux ans plus tard en 1970.

Pourtant certaines interventions sont encourageantes et confortent la possibilité de réaliser l'acte chirurgical. En mai 1968, le professeur Charles Dubost transplante avec succès Damien Boulogne, révérend dominicain, qui survivra 17 mois et 5 jours. Néanmoins suite à son décès Charles Dubost semble pessimiste à voir la greffe cardiaque comme une solution viable sur le long terme et déclare : "J'arrête les transplantations tant que les immunologistes n'auront pas trouvé un médicament vraiment efficace pour empêcher le rejet".

C'est dix ans plus tard, à l'aube des années 1980, que la transplantation cardiaque connaît un nouvel essor. Ceci est dû à la découverte et le développement pharmacologique de la cyclosporine par Jean Borel [5]. Cet agent immunosuppresseur est découvert à partir d'échantillons provenant d'un prélèvement de sol. Initialement délaissé car aucun effet antibiotique n'avait été observé de ces substances, Jean-François Borel continua néanmoins à s'y intéresser et décida d'injecter la cyclosporine à des souris. Il observe que la substance présente des propriétés immunosuppressives éliminant certaines cellules du système immunitaire tout en préservant celles responsables de la défense de l'organisme.

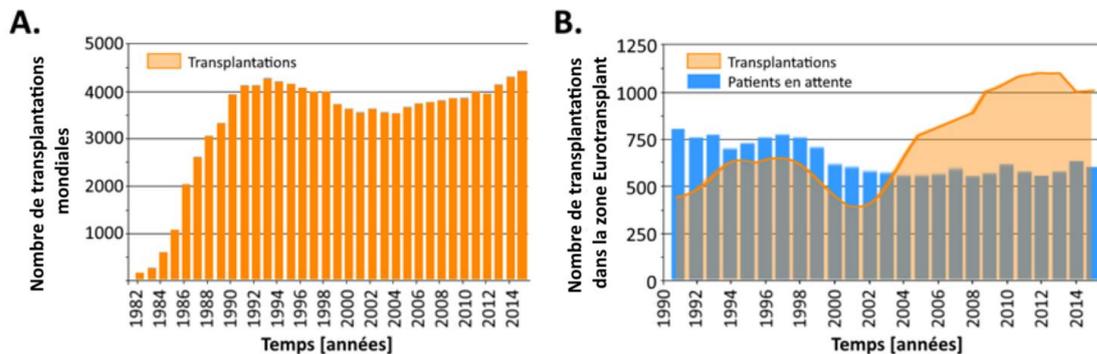


Figure 53 - Chiffres liés à la transplantation cardiaque. **A.** Nombre de transplantations cardiaques par années et dans le monde depuis les années 1982 adapté du registre ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation). **B.** Déséquilibre entre liste d'attente et nombre de transplantations cardiaques dans la zone Eurotransplant. Adapté de <http://statistics.eurotransplant.org/>

Grâce à la cyclosporine qui a permis de faire évoluer le taux de survie à 3 ans de 40% à 70% le nombre de greffes cardiaques augmente aussitôt dans les années 1980 jusqu'aux années 1990. Depuis 1990 environ, le nombre de transplantation n'augmente plus. Ceci est dû en grande partie au manque de donneurs éligibles à la transplantation cardiaque. Cette observation peut être réalisée sur la courbe mondiale du nombre de transplantations sur le A de la **Figure 53**. À contrario, le nombre de patients en attente d'une greffe ne cesse d'augmenter et atteint aujourd'hui des niveaux supérieurs au nombre de transplantations réalisées, cela a été observé en Europe telle qu'il est représenté sur le graphique en B (Données issue d'Eurotransplant l'organisme responsable de l'attribution des organes des donneurs en Autriche, en Belgique, en Croatie, en Allemagne, en Hongrie, au Luxembourg, aux Pays-Bas et en Slovénie. Ce cadre de collaboration internationale inclut tous les hôpitaux de transplantation). Cette tendance est également observée dans le reste du monde.

1.2 - Problématiques liées à la transplantation

L'avenir de la transplantation cardiaque repose sur différentes stratégies envers les receveurs, donateurs ou encore sur la préservation même de l'organe. Pour le receveur, il est nécessaire d'améliorer le taux de survie lors de la transplantation aujourd'hui évalué à 75% à 1 ans, à 66% à 5 ans et à 50% à 10 ans [6]. Pour cela, il est essentiel d'avoir une meilleure compréhension des causes de rejet aiguës et chroniques afin de proposer des traitements immunodépresseurs ou d'autres stratégies pouvant améliorer la tolérance des organes transplantés. Par ailleurs, pour empêcher les décès liés à la pénurie d'organes disponibles, une stratégie possible consiste à stabiliser les malades en attentes d'une greffe afin de prolonger le temps d'attente et d'améliorer les conditions des receveurs potentiels [7]–[10]. Cela peut être réalisé grâce à l'introduction de nouveaux dispositifs médicaux tels que les dispositifs d'assistance circulatoires mécaniques, permettant d'assurer la circulation corporelle provisoire dans l'attente d'une transplantation [11]–[14]. Néanmoins ce type de solutions est provisoire et contraignant pour le patient qui reste en attente d'une greffe future. La xénotransplantation est également une solution envisagée au problème de pénurie de donateurs [15], [16]. Avec des organes de taille et d'anatomie similaires aux cœurs humains, tels que chez le cochon, il serait possible d'apporter une solution aux pénuries actuelles d'organes. Néanmoins, de nombreuses limitations à cette technique persistent en pratique clinique en termes de modèles de cœur, de rejets potentiels, de risques viraux tel que les zoonoses et soulève également des questions éthiques importantes.

Les stratégies portant sur la conservation du greffon sont essentielles afin de permettre aux greffons d'être conservés longtemps sans se dégrader et ainsi permettre à un receveur géographiquement éloigné de bénéficier d'une greffe cardiaque. Actuellement, les difficultés à conserver un organe prélevé dans de bonnes conditions ne permettent pas d'étendre la liste des donateurs. Dans le cadre d'une transplantation cardiaque, le greffon est conservé à basse température dans un liquide physiologique adapté aux besoins du muscle cardiaque. Cependant, les cellules cardiaques supportent mal la privation d'oxygène et les greffons ne sont conservés que quelques heures (un maximum de 4h) afin d'assurer son intégrité [17], [18]. De nombreuses stratégies portant sur la solution de préservation, la température ou la méthode de conservation sont alors envisagées. Cela peut réduire la mortalité sur les listes d'attente en permettant l'attribution de cœurs donateurs géographiquement éloignés mais également d'augmenter le taux de réussite des greffes cardiaques.

Enfin, de nombreux donateurs potentiels ne répondent pas aux critères de transplantation. Par exemple, en Europe, les donateurs décédés sont classés selon les critères de Maastricht en quatre catégories dans lesquelles deux circonstances de survenue du décès sont définies, les décès dit contrôlés et non contrôlés. Dans les décès non contrôlés, on retrouve les Maastricht 1, les Maastricht 2 et les Maastricht 4. Dans la première, sont placées toutes personnes ayant fait un arrêt cardiaque en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée. Dans le type 2, sont classifiées les personnes ayant fait un arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés et pris en charge rapidement comme par exemple pour un accident de la route. Enfin dans le type 4, regroupe l'ensemble des personnes décédées en mort encéphalique qui font un arrêt cardiaque irréversible au cours de la prise en charge en réanimation.

Les décès dit contrôlés regroupent le protocole Maastricht 3 ce protocole regroupe les personnes pour lesquelles une décision d'arrêt de soins thérapeutique ou de limitation thérapeutique est prise, décidé après évaluation du caractère déraisonnable de la réanimation. Après avoir été abandonnés vers la fin des années 1960, les prélèvements dans le cadre de tels protocoles ont repris en 2006. En France ce protocole a déjà permis la greffe de nombreux organes tel le rein, le foie, la cornée ou encore de valves cardiaques. Néanmoins cela n'a pas encore été appliqué au cœur dans son intégralité car ces greffons

sont prélevés après un arrêt respiratoire causant l'arrêt cardiaque chez ces patients donneurs. Cet arrêt respiratoire entraîne inévitablement des lésions ischémiques initiales avec une durée d'ischémie cardiaque *in situ* estimée à environ 30 minutes. Cette nouvelle procédure clinique est actuellement envisagée pour prolonger le groupe de donneurs potentiel cardiaques [19], [20].

L'évaluation non invasive des greffons cardiaques explantés demeure difficile. Il repose principalement sur l'interprétation qualitative du chirurgien qui se base sur l'aspect de l'organe d'un point de vue anatomique en se basant sur sa forme et sa couleur ou encore sa rigidité lors d'une palpation manuelle. Des systèmes de perfusion du greffon existent et offrent la possibilité d'effectuer une évaluation globale des paramètres physiologiques tels que la fréquence cardiaque (FC), l'activation électrique de l'organe ou par des évaluations hémodynamiques qui estiment les débits coronaires ou les pressions des cavités cardiaques et sont actuellement utilisés en pratique clinique [21]. Une évaluation non invasive utilisant des méthodes d'imagerie telles que l'IRM, la tomodynamométrie ou l'échographie a également été proposée pour évaluer l'intégrité des tissus au niveau local. Cependant, l'IRM et la tomodynamométrie exigent un temps d'acquisition long et une logistique complexe qui ne sont pas adaptés à la nécessité de solutions rapides lors de la transplantation d'organes. En contrepartie l'imagerie échographique classique ne fournit pas de biomarqueurs quantitatifs des tissus pouvant être exploitables pour de tels types d'études.

1.3 - Objectifs de l'étude

La viabilité du greffon après prélèvement demeure inconnue et difficile à évaluer. Dans cette partie, l'utilisation de l'élastographie est proposée. Cet outil pourrait évaluer la viabilité des greffons cardiaques lors du prélèvement au cours de sa conservation et lors de la transplantation via la mesure de rigidité. Pour cela des greffons provenant de modèles porcins sont étudiés, différents segments de l'organe sont évalués par élastographie au cours du temps.

Deux modèles de prélèvement sont étudiés afin de modéliser les deux types de donneurs spécifiques à la transplantation cardiaque. Un prélèvement dans des conditions standard et un après une ischémie chaude *in situ* qui se rapproche du cadre des donneurs Maastricht III. Dans ce chapitre nous démontrons que la rigidité peut être un marqueur prédictif de la viabilité de l'organe ce qui permettra d'envisager des stratégies de préservation et d'évaluer leur performance afin de repousser les barrières liées à la conservation des greffons. Le but étant d'améliorer les taux de réussite des greffes cardiaques et d'étendre progressivement les temps de conservations de ces organes pour augmenter la liste des donneurs.

2 - Évaluation de la rigidité du greffon par élastographie d'onde de cisaillement

L'élastographie par ondes de cisaillement par ultrasons a été mise en œuvre avec succès pour diverses applications et ce jusqu'aux applications cardiaques [22], [23]. Cela a permis de constater que la rigidité myocardique augmentait de façon significative chez les patients présentant des altérations myocardiques que ce soit en fonction de l'âge ou de leur pathologie [24]–[27]. Ainsi, l'élastographie semble tout naturellement envisageable dans le cadre de la caractérisation du greffon pré transplantation, durant la conservation et après la transplantation.

2.1 - Système proposé

Pour effectuer l'évaluation échographique du greffon cardiaque, un contenant de conservation a été développé. Ce récipient de conservation de forme hexagonale a été fabriqué afin de pouvoir imager le cœur directement depuis l'extérieur de la boîte. La boîte entière a été moulée à l'aide d'un polymère TPX, matériau utilisé pour sa faible atténuation acoustique et pour son impédance proche de celle de l'eau assurant la continuité de l'impédance acoustique [28] et la propagation des ondes ultrasonores. Chaque facette permet des balayages longitudinal et transversal du cœur permettant une exploration complète de l'organe suspendu par l'aorte et placé en immersion tel que représenté dans la **Figure 54**.

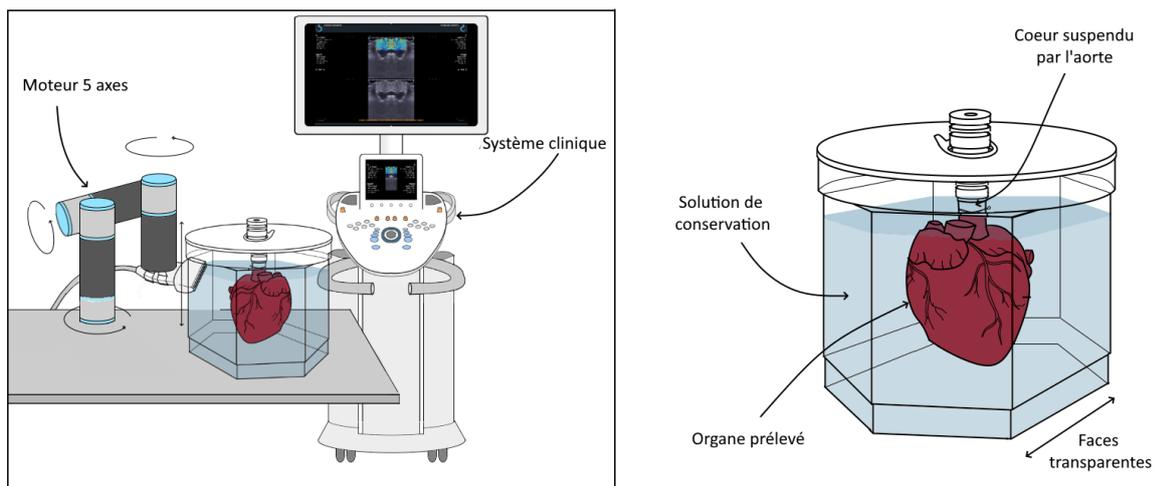


Figure 54 – Set up expérimental permettant un scan de l'ensemble du greffon cardiaque. A gauche le set up avec l'échographe clinique et le bras motorisé permettant le scan automatique de l'organe suspendu par l'aorte dans sa boîte de conservation représenté sur la droite.

Un robot est utilisé pour maintenir la sonde à ultrasons et scanner l'organe entier avec une simple couche de gel à ultrasons apposé entre la boîte et la sonde. Une face de la boîte n'est pas accessible car réservée au système de purge du liquide de conservation. Néanmoins, l'ensemble des autres faces permettent une reconstruction complète de l'organe et une visualisation de l'ensemble des structures cardiaques. Deux sondes et systèmes d'échographie différents ont été utilisés. Un système d'échographie clinique, Aixplorer (Supersonics Imagine, France), système de référence d'élastographie par onde de cisaillement, avec une sonde linéaire (SL 10-2) pour réaliser des images échographiques conventionnelles et les cartes d'élasticité par la méthode d'élastographie par onde de cisaillement. Le DM introduit au chapitre III a également été utilisé pour quantifier la vitesse de cisaillement le long des fibres ainsi que l'orientation des fibres musculaires du cœur.

Nous avons défini dix régions d'intérêt dans les régions ventriculaire gauche, ventriculaire droite et septale allant de l'apex à la base en coupe transversale. Une section longitudinale a également été obtenue, aussi appelée vue grand axe. Enfin, le septum a été caractérisé à l'aide d'une seule section transversale et longitudinale. L'ensemble de ces coupes est représenté dans la **Figure 55**.

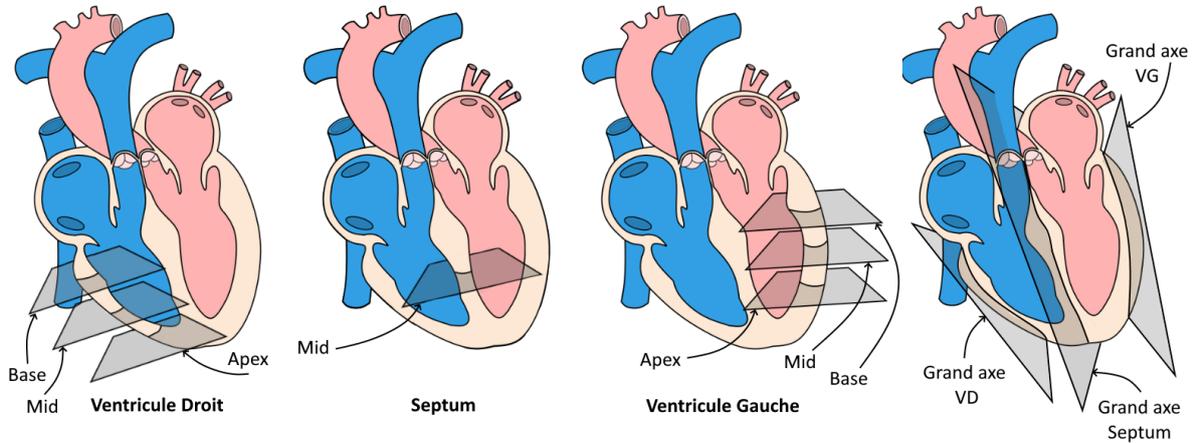


Figure 55 -Représentations des segments étudiés lors de l'analyse de l'évolution de rigidité des greffons cardiaques. Au total 10 segments sont sélectionnés incluant le ventricule droit, le septum et le ventricule gauche sur des coupes transversales et longitudinales.

L'échographie clinique est couplée à un robot six axes (UR3, Universal Robots, Danemark). Ce dispositif développé est utilisé pour évaluer l'ensemble de l'anatomie cardiaque et la rigidité myocardique aux différents endroits anatomiques précédemment définis. Après le prélèvement, la rigidité du myocarde est étudiée au cours du temps et ces modifications sont évalués et comparées entre deux modèles, le premier composé de cœurs contrôle et le second de cœurs prélevés après un arrêt cardiopulmonaire dits ischémiques imitant les conditions de prélèvement Maastricht 3. Enfin, la rigidité du myocarde a été corrélée à la fonction cardiaque après réanimation des cœurs explantés afin de montrer que l'élastographie des greffons pourrait être utilisée comme biomarqueur de leur viabilité.

2.2 - Modèle de greffons

Un modèle porcin des deux sexes a été utilisé. Les animaux, pesant de 30 à 35 kg, ont été anesthésiés par injection intramusculaire à l'aide d'un mélange de kétamine et de xylazine. Après l'introduction d'un cathéter dans une veine marginale de l'oreille, un bolus de propofol et de fentanyl est injecté par voie intraveineuse afin de compléter l'anesthésie. L'installation d'une sonde trachéale, connectée à un respirateur assure une ventilation assistée et le maintien de l'anesthésie. Après stabilisation des paramètres hémodynamiques, une thoracotomie gauche est réalisée pour prélever l'organe. L'ensemble des manipulations réalisées sur les animaux furent effectuées par les équipes du laboratoire CarMeN.

Les cœurs prélevés sont distribués en deux groupes. Le premier est le groupe contrôle (N=8) où le cœur a été arrêté par cardioplégie froide (4 °C) et rapidement immergé dans une solution de conservation. L'ensemble du processus est représenté dans la **Figure 56** (Page 113). Chaque cœur est alors suspendu par l'aorte et immergé dans la boîte précédemment introduite dans laquelle se trouve une solution de conservation. Cette solution nommée LYPS a été développée par l'équipe du laboratoire CarMeN [29].

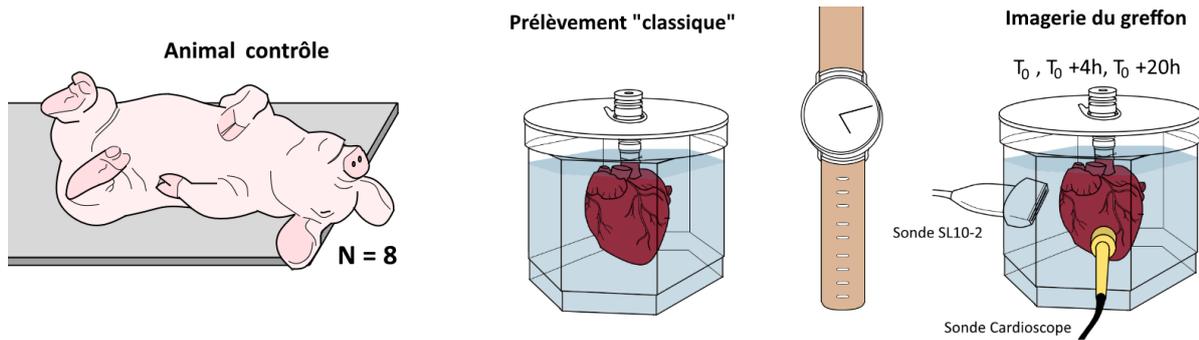


Figure 56 – Processus d'explantation des cœurs contrôles, l'animal est anesthésié et endormi avant d'être prélevé et imagé par les deux systèmes à T_0 , T_0+4h et T_0+20h

Cette technique de conservation a été choisie pour sa simplicité et sa reproductibilité lors du prélèvement du greffon. Une fois conservé, l'organe est évalué avec les deux systèmes à trois intervalles de temps. T_0 temps initial qui définit le temps de référence, une seconde imagerie est effectuée post prélèvement à T_0+4h actuellement le temps de référence de conservation des greffons cardiaques ; et finalement un dernier point est effectué à T_0+20h afin d'observer les effets d'une conservation long terme sur l'organe.

Les prélèvements du deuxième groupe (N=6) sont précédés d'une ischémie chaude in situ de 30 minutes, pour imiter un protocole de Maastricht 3. Après prélèvement et refroidissement de l'organe, le même protocole que pour le groupe contrôle est réalisé. L'ensemble du processus est représenté ci-dessous, sur la **Figure 57**.

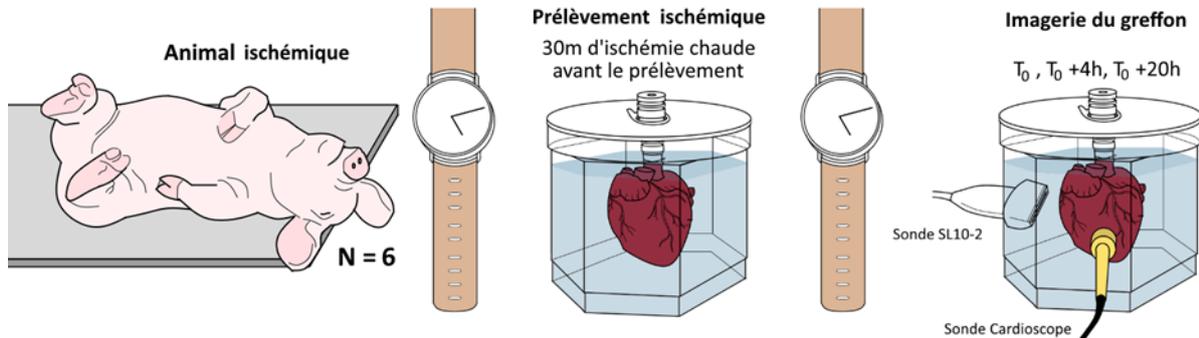


Figure 57 - Processus d'explantation des cœurs ischémiques, l'animal est anesthésié et endormi, une ischémie chaude de 30m est réalisée in situ avant que l'organe soit prélevé et imagé par les deux systèmes à T_0 , T_0+4h et T_0+20h

Après la fin de la période de conservation, deux cœurs de chaque modèle sont réanimés afin d'évaluer la fonction cardiaque post réanimation. Pour ce faire, un ballon en latex est introduit dans le ventricule gauche et est fixé dans l'anneau mitral. Le ballon est gonflé avec de l'eau à une pression diastolique ventriculaire gauche de 5 mmHg. Les cœurs sont soumis à une reperfusion aortique avec 600 ml de sang hépariné et conservé à 38 °C. La pression de perfusion a progressivement été augmentée durant 20 min à 30 min suivi par un ajout de calcium. Après 15, 30, 45 et 60 minutes de reperfusion, l'état fonctionnel du cœur est évalué en mesurant la pression développée du ventricule gauche (LVDP), la fréquence cardiaque (FC), le RPP (= LVDP.FC), la contractilité et le taux de relaxation du myocarde et la pression diastolique finale (EDP). Ces valeurs représentatives de l'état du cœur sont alors comparées à celles obtenues par élastographie. Les organes provenant des deux groupes sont réanimés, à 4h et 20h de conservation.

3 - Résultats

3.1 - Reconstruction tri dimensionnelle de l'organe

Nous avons d'abord effectué une acquisition du cœur entier, les images B- mode à partir de vues transversales et longitudinales ont été acquises de chaque côté de la boîte de préservation. Au total, 91 coupes ont été acquises par pas de 1 mm. Afin de montrer qu'il était possible de reconstruire l'ensemble de l'organe avec le système tel que représenté sur la **Figure 58**. Les images sont obtenues après recalage à l'aide de transformations géométriques. L'organe entier reconstruit montre les segments pouvant être explorés par le système et l'accessibilité des différents segments. Le cœur reconstruit est inclus dans une boîte de taille 150 x 150 x 90 mm.

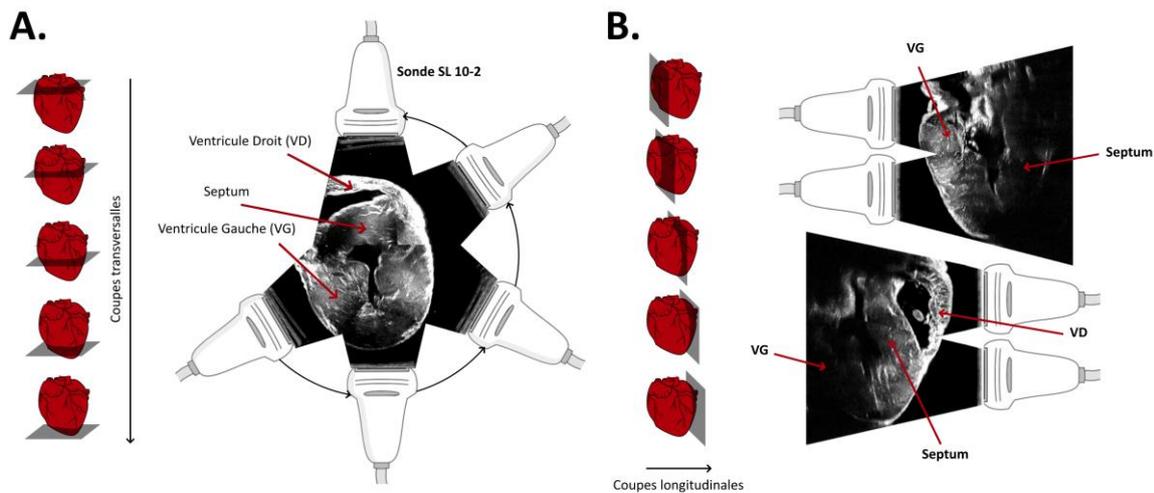


Figure 58 - Reconstruction tri dimensionnelle du greffon cardiaque, à gauche un reconstruction transversale et longitudinal sur la partie droite de l'image.

3.2 - Évolutions de la rigidité des greffons cardiaques

Tout d'abord, nous avons évalué l'évolution de la rigidité myocardique lors de la préservation par hypothermie (4 °C) des cœurs témoins (N=8). La **Figure 59** (Page 115) permet de montrer le processus de rigidification de ces cœurs contrôle, et ce, sur trois segments distincts, les deux ventricules et le septum. Une première observation est que les différents segments du cœur semblent relativement homogènes et leur rigidification semblable au cours du temps. Par ailleurs, le ventricule droit est trouvé quelque peu moins rigide que les deux autres structures.

Tableau 17 - Évolution de la rigidité des différentes structures cardiaque des greffons contrôles

	VG	VD	Septum	Global
SWV à T ₀	1,87 +/- 0,35 m/s	1,52 +/- 0,37 m/s	1,85 +/- 0,33 m/s	1,78 +/- 0,30 m/s
SWV à T ₀ + 4h	1,86 +/- 0,23 m/s	1,50 +/- 0,24 m/s	1,82 +/- 0,32 m/s	1,69 +/- 0,19 m/s
SWV à T ₀ + 20h	3,38 +/- 0,92 m/s	3,32 +/- 0,66 m/s	3,38 +/- 0,88 m/s	3,40 +/- 0,75 m/s

Afin d'estimer les différences entre la rigidité lors du prélèvement et après 4h et 20h de conservation, une analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel GraphPad Prism. Un test t apparié unilatéral est utilisé en supposant une hypothèse nulle. La significativité a été supposée pour $p < 0,05$ et la notation suivante adoptée. (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

Après 4h de conservation, la SWV est comparée à celle lors du prélèvement et ne montre aucune différence significative, sur aucune des structures que sont le VG ($p = 0,392$), le VD ($p = 0,282$) et le septum ($p = 0,334$). La rigidité myocardique reste similaire jusqu'à au moins 4 heures de conservation. Néanmoins, une forte augmentation de rigidité est constatée entre le prélèvement et 20 heures de conservation. Lorsque les SWV sont comparées, une différence significative est trouvée sur le VG ($p = 0,020$), le VD ($p = 0,002$) et le septum ($p = 0,018$). On peut regrouper les segments afin d'obtenir la figure à droite représentative d'une évaluation globale de la rigidité du greffon au cours du temps. Une valeur SWV moyenne est alors calculée suivant trois temps de conservation définis.

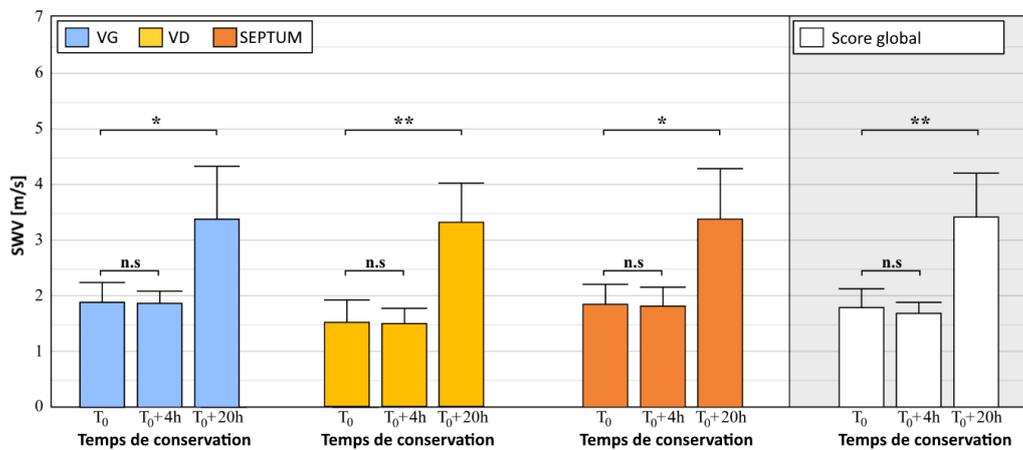


Figure 59 –Évolution de rigidité des cœurs contrôles. L'ensemble des structures sont représentées à trois temps de conservation. De gauche à droite : En bleu, rigidité du VG au prélèvement et après 20h de conservation. En jaune, rigidité du VD au prélèvement et après 20h de conservation. En orange, rigidité du septum au prélèvement et après 20h de conservation.

De la même manière, la rigidité du second modèle a pu être évaluée. Ainsi, N = 6 cœurs du second modèle (ischémique), ont été analysés aux mêmes instants de conservation. Sur la **Figure 60** (Page 116) on peut observer les cartes de rigidités obtenues par le système sur ces deux modèles. En A, on observe un même cœur à T₀ et après 20h de conservation. La carte de SWV étant codé du bleu au rouge du moins rigide au plus rigide on peut observer la rigidification du greffon au cours du temps, tel qu'il fut présenté précédemment. En B, un second cœur, provenant du second groupe montre également une rigidification importante au cours du temps mais contrairement à nos données contrôle l'organe, cette fois-ci, semble avoir entamé son processus de rigidification dès le prélèvement avec une rigidité plus importante des T₀.

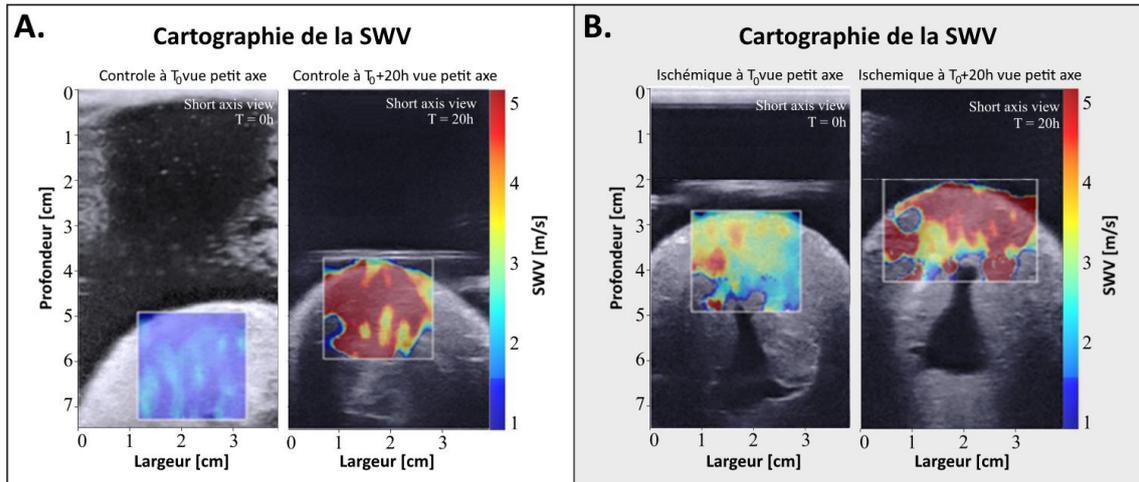


Figure 60 – Cartographie de la SWV à T₀ et après 20h de préservation. **A** – Ventricule Gauche d'un modèle contrôlé. **B** – Ventricule gauche d'un modèle ischémique

Si l'on compare alors chaque segment de nos deux modèles et ce au cours du temps on peut mettre en avant un écart significatif de rigidité entre ces deux modèles tel que représenté sur la **Figure 61** (Page 117).

En bleu clair, la SWV du VG du groupe témoin est confrontée au groupe ischémique, en bleu foncé. Les cœurs ischémiques sont significativement plus rigides ($p=0,027$) au départ, à 4 heures ($p=0,004$) et à 20 heures ($p=0,018$).

Les mêmes observations peuvent être faites sur le ventricule droit, en jaune, présente des différences significatives à T₀ ($p = 0,0422$) et après quatre heures de conservation ($p = 0,0311$). Aucune différence significative n'a été constatée après 20h mais le VD reste plus rigide dans le modèle ischémique ($p = 0,068$).

En ce qui concerne la cloison septale, représentée en orange sur la figure, une différence significative est trouvée entre les deux modèles à chaque temps de conservation, après le prélèvement ($p = 0,0051$), à 4h ($p = 0,0027$) et après 20 h ($p = 0,0367$)

Si l'on compare l'évaluation globale de la rigidité du greffon avec celle précédemment calculée, on trouve, des valeurs de SWV à T₀ ($p = 0,0146$), 4 heures ($p = 0,0595$) et 20 heures ($p = 0,0285$) avec des différences significatives systématiques par rapport aux contrôles.

Tableau 18 - Évolution de la rigidité des différentes structures cardiaque des greffons ischémique

	VG	VD	Septum	Global
SWV à T ₀	2,54 +/- 0,79 m/s	1,89 +/- 0,24 m/s	2,77 +/- 0,55 m/s	2,35 +/- 0,53 m/s
SWV à T ₀ + 4h	3,41 +/- 0,89 m/s	2,58 +/- 0,97 m/s	3,41 +/- 0,82 m/s	3,04 +/- 0,69 m/s
SWV à T ₀ + 20h	4,94 +/- 0,65 m/s	4,62 +/- 1,99 m/s	4,75 +/- 1,03 m/s	4,77 +/- 1,22 m/s

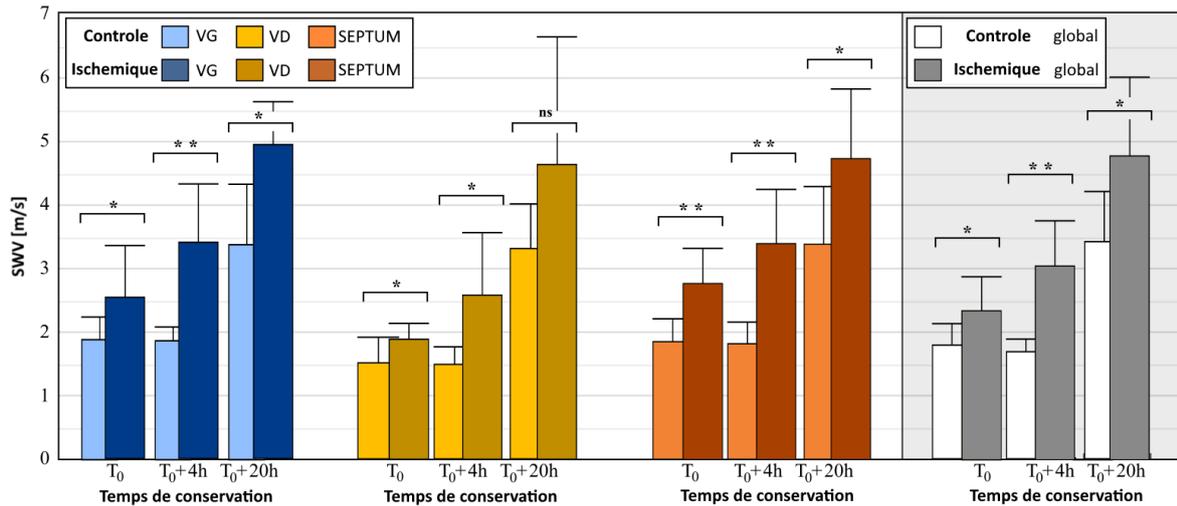


Figure 61 – Comparaison de l'évolution de rigidité entre le modèle contrôle et ischemique. L'ensemble des structures, sont représentés à trois temps de conservation. De gauche à droite : En bleu, rigidité du VG au prélèvement et après 20h de conservation. En jaune, rigidité du VD au prélèvement et après 20h de conservation. En orange, rigidité du septum au prélèvement et après 20h de conservation. Les couleurs claires regroupent les modèles contrôles et les couleurs sombres les greffons ischemiques.

3.3 - Fraction d'anisotropie et organisation des fibres

Pour analyser plus finement les modifications de rigidité et tenter d'évaluer de nouveaux marqueurs nous effectuons une quantification de l'anisotropie myocardique avec le système cardioscope. Ainsi, deux valeurs de SWV sont quantifiées : La SWV parallèle ($v_{//}$) le long des fibres musculaires et (v_{\perp}) à leur rencontre. On peut également évaluer l'orientation des fibres musculaires des cœurs préservés, cela a été réalisé sur un cœur de chaque modèle. La **Figure 62**, montre en A, l'orientation des fibres musculaires du VG d'un cœur contrôle à T₀ et à T₀+4h. On observe que la variation d'orientation le long de la paroi a fortement diminué au cours du temps avec un $\Delta\theta$ de 73° à T₀, qui descend à 25° à T₀+4h pour terminer à 19°, cela est visible sur la partie B de la figure. Cette réorganisation des fibres pourrait être un marqueur au même titre que la rigidité de la dégradation de l'organe musculaire.

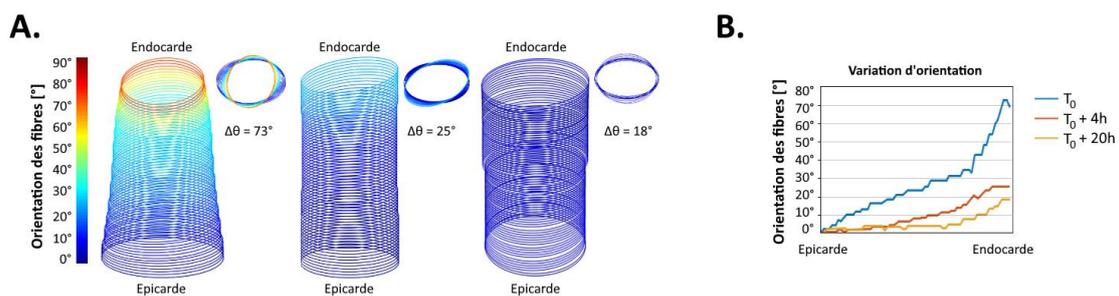


Figure 62 – Évaluation de l'orientation des fibres du ventricule gauche de l'épicarde jusqu'à l'endocarde des cœurs contrôles. **A.** Ellipse reconstruites de rigidité de l'épicarde à l'endocarde avec un code couleur montrant l'orientation de celles-ci. De gauche à droite les reconstructions sont respectivement des cœurs contrôles à T₀, T₀+4h et T₀+20h. **B.** Évolution de l'orientation des fibres en fonction de l'épicarde à l'endocarde pour les trois cœurs.

De la même manière, sur le modèle ischemique les mêmes résultats ont pu être obtenus. Il en ressort que dès le prélèvement l'orientation des fibres est altéré avec une diminution de l'amplitude de variation $\Delta\theta$ à 33° à T₀ qui reste sensiblement similaire à T₀+4 (35°). L'orientation d'un cœur ischemique à T₀+24h n'a pas pu être obtenue car la rigidité étant trop importante l'évaluation de l'orientation des fibres musculaires à différentes profondeurs devient difficile.

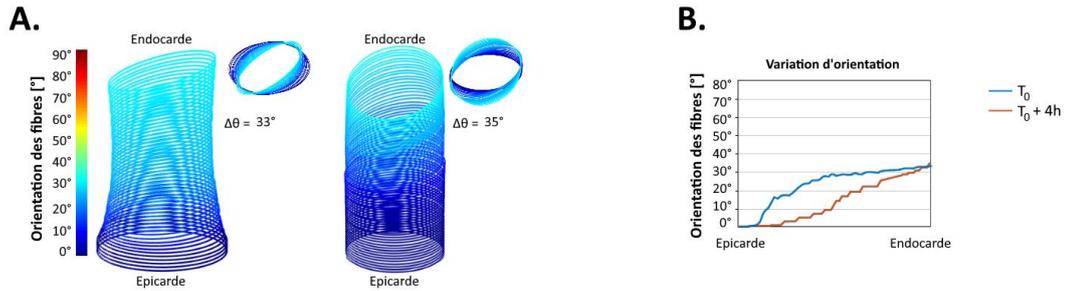


Figure 63 - Évaluation de l'orientation des fibres du ventricule gauche de l'épicarde jusqu'à l'endocarde des cœurs ischémiques. **A.** Ellipse reconstruites de rigidité de l'épicarde à l'endocarde avec un code couleur montrant l'orientation de celles-ci. De gauche à droite les reconstructions sont respectivement des cœurs ischémiques à T₀ et T₀+4h. **B.** Évolution de l'orientation en fonction de la structure cardiaque pour les deux cœurs.

Finalement, la **Figure 64** montre les différences entre vitesses perpendiculaire et parallèle. Ce qu'il en ressort entre les groupes témoins et ischémiques à 4h est une augmentation de la vitesse parallèle, tandis que la vitesse perpendiculaire reste inchangée. En revanche, à 20h, une forte augmentation des deux vitesses est observée. Ces résultats montrent l'importance d'avoir un système capable d'évaluer les vitesses parallèles et perpendiculaires du muscle cardiaque car le processus de rigidification de celui-ci entraîne une réorganisation de sa structure pouvant être détectée et quantifiée autrement que par sa rigidité moyenne.

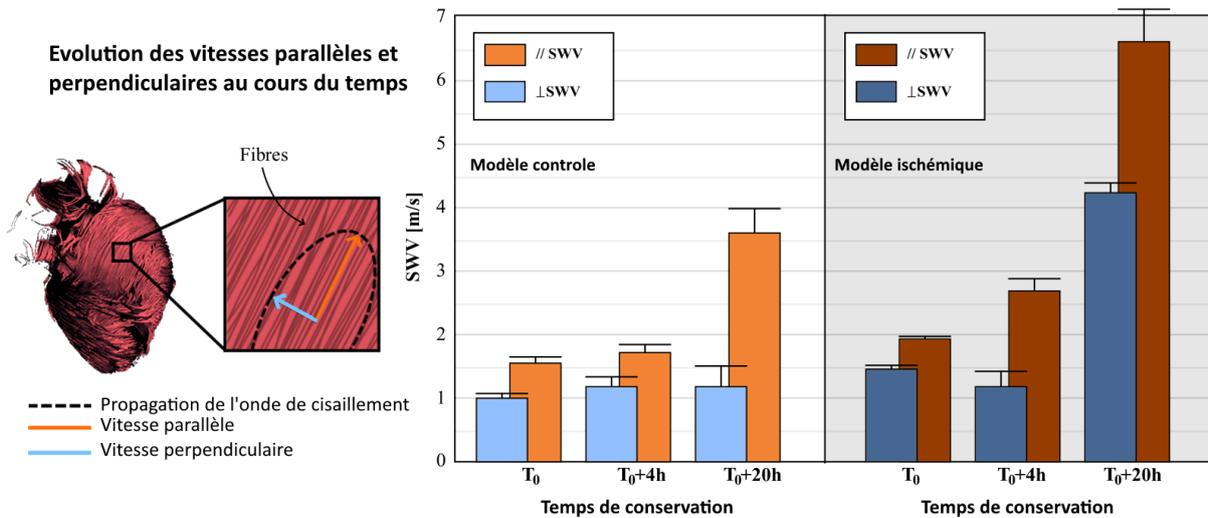


Figure 64 – Vitesses parallèles et perpendiculaires de l'onde de cisaillement à T₀, T₀+4h et T₀+20h. À gauche en bleu sont représentés les cœurs contrôles et à droite en orange les cœurs ischémiques.

Les orientations des fibres n'ayant été obtenues que sur deux animaux, il est nécessaire d'augmenter ce nombre et vérifier les observations faites. Ces résultats pourraient être vérifiés grâce notamment à une étude histologique des organes à différents temps de préservation ou par DTI et étude IRM.

3.4 - Corrélations entre SWV et viabilité post réanimation

Les deux cœurs de chaque groupe réanimé à 4h et 20h de conservation sont évalués à l'aide de scores multifactoriels. Le premier score évalué est le Rate Pressure Product (RPP). Il est obtenu en multipliant la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique. Cela permet de quantifier la charge de travail du myocarde, c'est un index quotidiennement utilisé en pratique clinique. Le score de palpation est réalisé par deux opérateurs indépendants qui palpent le muscle en lui donnant un score compris entre 0 et 5, du plus mou au plus rigide. La contractilité du muscle est la capacité qu'à le cœur à développer une force de contraction et avec une prise en considération de la vitesse à laquelle la contraction est réalisée. À l'inverse, la relaxation du muscle permet d'évaluer la capacité de l'organe à se détendre. Enfin, l'End Diastolic Pressure (EDP) est obtenu en calculant la pression à la fin de la diastole. L'ensemble des scores sont représentés dans le tableau ci-dessous, **Tableau 19**. Seuls les temps T₀+4h et T₀+20h furent réanimés par contraintes logistiques.

Tableau 19 – Mise en correspondance des valeurs de SWV et des scores multiparamétriques post réanimations sur les greffons contrôles et ischémiques à T₀+4h et T₀+20h

	Conservation [h]	RPP [mmHg/min]	Score de palpation	Contractilité [mmHg/s]	Relaxation [mmHg/s]	EDP [mmHg]	SWV [m/s]
Contrôle	4	14445,86	0	1908,29	1281,29	16,29	1,69 +/- 0,19
Contrôle	20	10584,33	0,63	112,00	963,00	17,40	3,40 +/- 0,75
Ischémique	4	4866,00	1,56	1259,00	945,00	15,50	3,04 +/- 0,69
Ischémique	20	0,00	3,55	0,00	0,00	60,00	4,77 +/- 1,22

Les valeurs de SWV sont par la suite corrélées à tous les paramètres de la fonction cardiaque, comme le montre le **Tableau 20**. Le calcul de la corrélation repose sur l'hypothèse que les valeurs sont échantillonnées à partir de populations qui suivent une distribution gaussienne en appliquant un test bilatéral. Un fort coefficient de corrélation est déterminé pour l'ensemble des paramètres avec la valeur de SWV. La rigidité myocardique estimée par palpation effectuée par deux opérateurs ($r^2=0,81$), le taux de relaxation (0,88) et la contractilité (0,81) ont un coefficient de détermination supérieur à 0,8.

Le produit de pression cardiaque (RPP) utilisé pour déterminer la charge de travail du greffon ($r^2=0,77$), le durcissement myocardique à partir de la palpation effectuée par deux opérateurs ($r^2=0,81$) et le taux de relaxation (0,88). Les autres paramètres ont également montré une forte corrélation avec les valeurs de SWV, le taux de contractilité qui estime l'efficacité de la contraction et la pression diastolique finale (EDP) avec un score r^2 respectifs de 0,81 et 0,67.

Tableau 20 – Score de corrélation entre les paramètres post réanimation et la valeur de SWV.

		RPP	Score de palpation	Contractilité	Relaxation	EDP
Pearson r	SWV	0,88	0,90	- 0,90	- 0,94	0,82
r^2	SWV	0,77	0,81	0,81	0,88	0,67

Les greffons cardiaques ayant pour but d'être transplantés, l'évaluation de leur fonction post réanimation est donc une étape essentielle. Si des modifications de rigidité ont pu être observées, l'ensemble de cette étude a mis en évidence qu'une relation existait entre la viabilité du cœur post prélèvement et sa valeur de rigidité au même instant. Les scores multifactoriels corrèlent avec les valeurs de rigidité. On remarque que la rigidité du myocarde à T_0+4h est similaires aux valeurs obtenues à T_0 sur le modèle contrôle et montre les meilleurs scores après réanimation. À contrario, le modèle ischémique montre une dégradation du muscle sur l'ensemble des temps, à T_0+20h le modèle n'a pas pu être réanimé et les valeurs de rigidité montrent une dégradation significative comparé aux autres mesures. Malgré un nombre de données limitées, il est possible de concevoir des valeurs de rigidité comme étant représentative de la fonction cardiaque post réanimation. Des valeurs standards de rigidité pourraient dès lors prédire la viabilité des greffons cardiaque.

4 - Discussion et perspectives

Dans cette étude, nous avons évalué l'altération de la rigidité des cœurs préservés au fil du temps. Une configuration dédiée à l'imagerie échographique de l'ensemble de l'organe et au SWV a été développée pour l'imagerie de cœurs explantés. 14 cœurs porcins ont été évalués en deux groupes : un groupe témoin prélevé dans des conditions normales et un groupe ischémique avec 30 min d'ischémie chaude *in situ* avant le prélèvement. Chaque modèle a été étudié pendant 20h afin d'évaluer les modifications de rigidité dues à l'ischémie et à la préservation. Enfin, nous avons trouvé une forte corrélation entre les valeurs SWV et les paramètres de fonction cardiaque mesurés de la reperfusion des cœurs.

La rigidité myocardique est un biomarqueur majeur qui reflète l'architecture tissulaire et son contenu aux niveaux macroscopique et microscopique. Des études antérieures ont montré que la rigidité myocardique mesurée *in vivo* par SWV était significativement altérée avec l'âge et avec des pathologies telles que la cardiomyopathie hypertrophique, l'amyloïdose et après greffe cardiaque [24], [30]. À notre connaissance, il s'agit de la première étude qui propose la rigidité myocardique comme biomarqueur de la viabilité d'une greffe cardiaque. Nous montrons dans cette étude que le SWV est un marqueur fiable pour le suivi de la conservation des organes en fonction du temps. Dans les cœurs sains, la rigidité du myocarde demeure inchangée jusqu'à 4 heures de conservation, mais a considérablement augmenté après 20 heures, ce qui est conforme à la recommandation pour la durée de conservation (qui est généralement inférieure à 4 heures en moyenne dans la pratique clinique). En revanche, les cœurs ischémiques de 30 minutes (qui correspondent à ce qu'on appelle les greffes de Maastricht-3) étaient initialement plus rigides et se sont également raidis prématurément avant 4 heures, ce qui suggère une altération plus rapide du myocarde. On a constaté que le SWV était fortement corrélé avec les paramètres de la fonction cardiaque après avoir ranimé les cœurs, ce qui suggère que le SWV pouvait être un marqueur prédictif de la fonction cardiaque. La SWV normal était d'environ 1,7 m/s, et une rigidité myocardique d'environ 3 m/s et plus était associée à une diminution significative de la fonction cardiaque. Au-dessus de 4,5m/s les cœurs étaient définitivement morts et ne pouvaient pas être réanimés. Pour déterminer des valeurs limites précises, d'autres validations seront nécessaires sur les animaux et les humains.

Le myocarde est composé de fibres orientées localement dans une direction, cela rend le tissu anisotrope avec une vitesse de l'onde de cisaillement plus rapide le long des fibres musculaires. Ainsi, une mesure de la vitesse de l'onde de cisaillement le long d'une unique direction n'est pas représentative de l'ensemble des propriétés de rigidités de l'organe [31], [32]. Pour calculer une valeur moyenne de la rigidité, nous avons choisi d'utiliser une sonde linéaire classique avec plusieurs orientations et sur différents segments de la greffe. Cependant, de nouvelles stratégies avec des sondes plus complexes pourraient conduire à une estimation plus locale de la rigidité ainsi qu'à une étude de l'orientation des fibres. Cette orientation suit une distribution hélicoïdale complexe contribuant grandement à la capacité de contraction du cœur. Son évaluation devient dès lors un marqueur de la fonction cardiaque à part entière.

Ces dernières années, le protocole Maastricht III a été envisagé dans le cadre de la transplantation. Actuellement appliqué en clinique pour la greffe de nombreux organes, elle ne l'est pas encore actuellement pour le cœur. C'est dans cette optique que le modèle ischémique a été étudié, car les greffons étudiés ont subi une ischémique proche d'un protocole Maastricht III. En évaluant la SWV sur ce type de prélèvement, des différences significatives apparaissent comparées au modèle contrôle, et ce, dans l'ensemble des temps de conservation et sur différents segments du muscle cardiaque.

En perspectives, il sera intéressant de comprendre le processus de durcissement des greffons cardiaques et l'influence que cela a sur la rigidité de l'organe. Plusieurs causes pourraient être corrélées au durcissement de l'organe tel que l'œdème, la vasoconstriction ou la contraction des cardiomyocytes. L'œdème résultant d'une augmentation du liquide interstitiel au sein des fibres musculaires pourrait être observée à l'IRM notamment avec injection de gallium au moment du prélèvement et corrélé à l'élastographie. La vasoconstriction peut être modifiée en administrant des vasoconstricteurs ou vasodilatateur. Enfin, la contraction des cardiomyocytes nécessite une étude histologique des cœurs prélevés, l'utilisation de la mesure d'ATP à l'IRM ou encore l'utilisation d'antenne RMN. Cela permettra de mieux comprendre le processus de durcissement du greffon cardiaque.

La quantification des propriétés du myocarde est cruciale lors de l'optimisation des stratégies de conservation et des techniques de prélèvement. Une évaluation quantitative de rigidité permettrait de mieux monitorer la conservation des greffons et d'augmenter ainsi leur viabilité. L'évaluation des greffons cardiaques développée dans le cadre de ce travail est relativement abordable par rapport à d'autres systèmes tels que l'IRM pouvant fournir une évaluation de l'organe complète en très peu de temps compatibles avec l'urgence rencontrée dans la pratique clinique.

Table des figures et tableaux

Figure 52 - Principaux acteurs à la transplantation cardiaque, de gauche à droite : Christiaan Bernard connu pour avoir réalisé la première greffe cardiaque en Afrique du Sud ; Norman Shumway acteur de la première greffe cardiaque sur le continent américain et reconnu pour ses travaux ayant permis de perfectionner la technique ; Christian Cabrol connu comme le premier chirurgien à avoir réaliser une greffe cardiaque en France à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière	107
Figure 53 - Chiffres liés à la transplantation cardiaque. A. Nombre de transplantations cardiaques par années et dans le monde depuis les années 1982 adapté du registre ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation). B. Déséquilibre entre liste d'attente et nombre de transplantations cardiaques dans la zone Eurotransplant. Adapté de http://statistics.eurotransplant.org/	108
Figure 54 – Set up expérimental permettant un scan de l'ensemble du greffon cardiaque. A gauche le set up avec l'échographe clinique et le bras motorisé permettant le scan automatique de l'organe suspendu par l'aorte dans sa boîte de conservation représenté sur la droite.	111
Figure 55 - Représentations des segments étudiés lors de l'analyse de l'évolution de rigidité des greffons cardiaques. Au total 10 segments sont sélectionnés incluant le ventricule droit, le septum et le ventricule gauche sur des coupes transversales et longitudinales.	112
Figure 56 – Processus d'explantation des cœurs contrôles, l'animal est anesthésié et endormi avant d'être prélevé et imagé par les deux systèmes à T0, T0+4h et T0+20h	113
Figure 57 - Processus d'explantation des cœurs ischémiques, l'animal est anesthésié et endormi, une ischémie chaude de 30m est réalisée in situ avant que l'organe soit prélevé et imagé par les deux systèmes à T0, T0+4h et T0+20h	113
Figure 58 - Reconstruction tri dimensionnelle du greffon cardiaque, à gauche un reconstruction transversale et longitudinal sur la partie droite de l'image.....	114
Figure 59 –Évolution de rigidité des cœurs contrôles. L'ensemble des structures sont représentées à trois temps de conservation. De gauche à droite : En bleu, rigidité du VG au prélèvement et après 20h de conservation. En jaune, rigidité du VD au prélèvement et après 20h de conservation. En orange, rigidité du septum au prélèvement et après 20h de conservation.	115
Figure 60 – Cartographie de la SWV à T0 et après 20h de préservation. A – Ventricule Gauche d'un modèle contrôle. B – Ventricule gauche d'un modèle ischémique.....	116
Figure 61 – Comparaison de l'évolution de rigidité entre le modèle contrôle et ischémique. L'ensemble des structures, sont représentés à trois temps de conservation. De gauche à droite : En bleu, rigidité du VG au prélèvement et après 20h de conservation. En jaune, rigidité du VD au prélèvement et après 20h de conservation. En orange, rigidité du septum au prélèvement et après 20h de conservation. Les couleurs claires regroupent les modèles contrôles et les couleurs sombres les greffons ischémiques.	117
Figure 62 – Évaluation de l'orientation des fibres du ventricule gauche de l'épicarde jusqu'à l'endocarde des cœurs contrôles. A. Ellipse reconstruites de rigidité de l'épicarde à l'endocarde avec un code couleur montrant l'orientation de celles-ci. De gauche à droite les reconstructions sont respectivement des cœurs contrôles à T0, T0+4h et T0+20h. B. Évolution de l'orientation des fibres en fonction de l'épicarde à l'endocarde pour les trois cœurs.....	117
Figure 63 - Évaluation de l'orientation des fibres du ventricule gauche de l'épicarde jusqu'à l'endocarde des cœurs ischémiques. A. Ellipse reconstruites de rigidité de l'épicarde à l'endocarde avec un code couleur montrant l'orientation de celles-ci. De gauche à droite les reconstructions sont respectivement des cœurs ischémiques à T0 et T0+4h. B. Évolution de l'orientation en fonction de la structure cardiaque pour les deux cœurs.....	118
Figure 64 – Vitesses parallèles et perpendiculaires de l'onde de cisaillement à T0, T0+4h et T0+20h. À gauche en bleu sont représentés les cœurs contrôles et à droite en orange les cœurs ischémiques.	118
Tableau 17 - Évolution de la rigidité des différentes structures cardiaque des greffons contrôles	114
Tableau 18 - Évolution de la rigidité des différentes structures cardiaque des greffons ischémique	116

Tableau 19 – Mise en correspondance des valeurs de SWV et des scores multiparamétriques post réanimations sur les greffons contrôles et ischémiques à T0+4h et T0+20h 119

Tableau 20 – Score de corrélation entre les paramètres post réanimation et la valeur de SWV..... 119

Références

- [1] K. Reemtsma *et al.*, "Renal Heterotransplantation in Man," *Ann Surg*, vol. 160, no. 3, pp. 384–408, Sep. 1964.
- [2] J. D. Hardy *et al.*, "Heart Transplantation in Man: Developmental Studies and Report of a Case," *JAMA*, vol. 188, no. 13, pp. 1132–1140, Jun. 1964, doi: 10.1001/jama.1964.03060390034008.
- [3] D. J. DiBardino, "The history and development of cardiac transplantation.," *Tex Heart Inst J*, vol. 26, no. 3, pp. 198–205, 1999.
- [4] J. C. Spann and C. V. Meter, "CARDIAC TRANSPLANTATION," *Surgical Clinics*, vol. 78, no. 5, pp. 679–690, Oct. 1998, doi: 10.1016/S0039-6109(05)70344-3.
- [5] J. F. Borel, Z. L. Kis, and T. Beveridge, "The History of the Discovery and Development of Cyclosporine (Sandimmune®)," in *The Search for Anti-Inflammatory Drugs: Case Histories from Concept to Clinic*, V. J. Merluzzi and J. Adams, Eds. Boston, MA: Birkhäuser, 1995, pp. 27–63. doi: 10.1007/978-1-4615-9846-6_2.
- [6] Y. Logeais, B. Lelong, T. Langanay, H. Corbineau, C. Rioux, and A. Leguerrier, "Résultats de la transplantation cardiaque : expérience de 233 greffes," *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 187, no. 2, pp. 325–343, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0001-4079(19)34053-1.
- [7] M. S. Jahania, J. A. Sanchez, P. Narayan, R. D. Lasley, and R. M. Mentzer, "Heart preservation for transplantation: principles and strategies," *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 68, no. 5, pp. 1983–1987, Nov. 1999, doi: 10.1016/S0003-4975(99)01028-0.
- [8] R. Vanholder *et al.*, "Organ donation and transplantation: a multi-stakeholder call to action," *Nat Rev Nephrol*, vol. 17, no. 8, pp. 554–568, Aug. 2021, doi: 10.1038/s41581-021-00425-3.
- [9] L. Jing, L. Yao, M. Zhao, L. Peng, and M. Liu, "Organ preservation: from the past to the future," *Acta Pharmacol Sin*, vol. 39, no. 5, pp. 845–857, May 2018, doi: 10.1038/aps.2017.182.
- [10] P. E. Cippà, "New ideas for old problems: how scientific advances can change the future of organ transplantation," *Transplant International*, vol. 32, no. 6, pp. 561–562, 2019, doi: 10.1111/tri.13419.
- [11] T. Resch *et al.*, "Transplanting Marginal Organs in the Era of Modern Machine Perfusion and Advanced Organ Monitoring," *Front Immunol*, vol. 11, p. 631, May 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.00631.
- [12] M. L. Cobert, L. M. West, and M. E. Jessen, "Machine perfusion for cardiac allograft preservation," *Current Opinion in Organ Transplantation*, vol. 13, no. 5, pp. 526–530, Oct. 2008, doi: 10.1097/MOT.0b013e32830fdf9a.
- [13] C. Mi, W. Lm, and J. Me, "Machine perfusion for cardiac allograft preservation," *Current opinion in organ transplantation*, vol. 13, no. 5, Oct. 2008, doi: 10.1097/MOT.0b013e32830fdf9a.
- [14] D. Van Raemdonck, F. Rega, S. Rex, and A. Neyrinck, "Machine perfusion of thoracic organs," *J Thorac Dis*, vol. 10, no. Suppl 8, pp. S910–S923, Apr. 2018, doi: 10.21037/jtd.2018.02.85.
- [15] R. N. Pierson *et al.*, "Progress Toward Cardiac Xenotransplantation," *Circulation*, vol. 142, no. 14, pp. 1389–1398, Oct. 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048186.
- [16] G. W. Byrne and C. G. McGregor, "Cardiac Xenotransplantation: Progress and Challenges," *Curr Opin Organ Transplant*, vol. 17, no. 2, pp. 148–154, Apr. 2012, doi: 10.1097/MOT.0b013e3283509120.
- [17] M. Komajda, I. Gandjbakhch, R. Dorent, P. Leprince, J.-N. Trochu, and C. Welty, "Rapport 20-05 – La transplantation cardiaque chez l'adulte," *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 205, no. 2, pp. 111–117, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.banm.2020.12.008.
- [18] S. Keitel and A. die Q. von A. Europarat, *Guide to the quality and safety of organs for transplantation*. 2018.
- [19] K. K. Dhital *et al.*, "Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series," *Lancet*, vol. 385, no. 9987, pp. 2585–2591, Jun. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60038-1.
- [20] F. D. Pagani, "Use of Heart Donors Following Circulatory Death: A Viable Addition to the Heart Donor Pool* | Journal of the American College of Cardiology," 2019.
- [21] J. N. Schroder *et al.*, "Successful Utilization of Extended Criteria Donor (ECD) Hearts for Transplantation - Results of the OCS™ Heart EXPAND Trial to Evaluate the Effectiveness and Safety of the OCS Heart System to Preserve and Assess ECD Hearts for Transplantation," *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 38, no. 4, p. S42, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.healun.2019.01.088.
- [22] J. Bercoff *et al.*, "Ultrafast compound Doppler imaging: providing full blood flow characterization," *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 58, no. 1, pp. 134–147, Jan. 2011, doi: 10.1109/TUFFC.2011.1780.

- [23] R. M. S. Sigrist, J. Liau, A. E. Kaffas, M. C. Chammas, and J. K. Willmann, "Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications," *Theranostics*, vol. 7, no. 5, pp. 1303–1329, 2017, doi: 10.7150/thno.18650.
- [24] O. Villemain *et al.*, "Myocardial Stiffness Evaluation Using Noninvasive Shear Wave Imaging in Healthy and Hypertrophic Cardiomyopathic Adults," *JACC. Cardiovascular imaging*, 2018, doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.002.
- [25] A. Petrescu *et al.*, "Velocities of Naturally Occurring Myocardial Shear Waves Increase With Age and in Cardiac Amyloidosis," *JACC. Cardiovascular imaging*, 2019, doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.029.
- [26] P. Santos *et al.*, "Natural Shear Wave Imaging in the Human Heart: Normal Values, Feasibility, and Reproducibility," *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2019, doi: 10.1109/TUFFC.2018.2881493.
- [27] A. J. Engel, H. H. Hsu, P. Song, and G. R. Bashford, "Cardiac atrial kick shear wave elastography with ultrafast diverging wave imaging: An in vivo pilot study," in *2017 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, Sep. 2017, pp. 1–4. doi: 10.1109/ULTSYM.2017.8092742.
- [28] H. Wang, T. A. Ritter, W. Cao, and K. K. Shung, "Passive materials for high-frequency ultrasound transducers," in *Medical Imaging 1999: Ultrasonic Transducer Engineering*, Jun. 1999, vol. 3664, pp. 35–42. doi: 10.1117/12.350684.
- [29] P. Michel, R. Vial, C. Rodriguez, and R. Ferrera, "A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia," *J Heart Lung Transplant*, vol. 21, no. 9, pp. 1030–1039, Sep. 2002, doi: 10.1016/s1053-2498(02)00414-x.
- [30] C. Pislaru, M. W. Urban, S. V. Pislaru, R. R. Kinnick, and J. F. Greenleaf, "Viscoelastic properties of normal and infarcted myocardium measured by a multifrequency shear wave method: comparison with pressure-segment length method," *Ultrasound in medicine & biology*, 2014, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.03.004.
- [31] M. Couade *et al.*, "In Vivo Quantitative Mapping of Myocardial Stiffening and Transmural Anisotropy During the Cardiac Cycle," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2011, doi: 10.1109/TMI.2010.2076829.
- [32] H. Y. Lee *et al.*, "Shear wave elastography using ultrasound: effects of anisotropy and stretch stress on a tissue phantom and in vivo reactive lymph nodes in the neck," *Ultrasonography*, vol. 36, no. 1, pp. 25–32, Jan. 2017, doi: 10.14366/usg.16003.

Chapitre V - Application au cœur humain

1 - Introduction

Selon la Société européenne de cardiologie l'insuffisance cardiaque (IC) aurait une prévalence comprise entre 1 et 2 % dans les pays développés [1], [2]. En France c'est un million de personnes qui seraient touchées et ces chiffres ont tendance à augmenter. Le diagnostic de l'IC s'avère parfois difficile en pratique clinique et souffre d'un manque d'outil quantitatif et qualitatif qui permettrait de mieux diagnostiquer, suivre et comprendre la maladie [3].

L'imagerie échographique ultrarapide a permis l'observation d'ondes de cisaillement mécaniques. Ainsi, cette technique a rapidement été envisagée comme un outil d'imagerie non invasive et quantitative des propriétés élastiques des tissus. La combinaison de l'imagerie UF et de la génération d'ondes de cisaillement par la force de radiation acoustique a été développée avec succès en clinique sur de nombreux organes tel que le sein, le foie et la thyroïde. Les applications cardiaques de l'élastographie ont également été étudiées. Avec cette approche, la vitesse des ondes de cisaillement pourrait être mesurée à tout moment du cycle cardiaque pour évaluer la variation de rigidité [4], fournir un indice de contractilité [5] ou des estimations de propriétés passives [5] respectivement basées sur les propriétés élastiques systoliques et diastoliques. Plus récemment, l'élastographie par onde de cisaillement a été transposée chez l'Homme et la preuve de concept clinique démontrée chez des volontaires sains [6], [7] et des patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique [8].

L'objectif de ce chapitre est d'appliquer le dispositif précédemment introduit au cours de ce manuscrit à la mesure de rigidité du cœur humain et de démontrer l'intérêt de l'évaluation non invasive de la rigidité myocardique sur des patients atteints de pathologies cardiaque. En particulier sur des patients insuffisants cardiaques et des patients atteints d'amylose cardiaque. La valeur de rigidité des patients sera comparée aux paramètres échographiques et biologiques actuellement utilisés afin de démontrer que l'évaluation par élastographie est un critère de diagnostic et de suivi de l'atteinte cardiaque.

Pour ce faire, notre équipe participe à une étude clinique réalisée dans le cadre du projet PACIFIC (Physiopathologie, Classification, Innovation dans l'Insuffisance Cardiaque) qui a pour but de redéfinir l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP). Financé par des fonds publics et privés et coordonné par Sanofi, l'étude clinique réunit de nombreux acteurs scientifiques et technologiques du domaine médical. L'étude actuellement en cours a débuté en 2019 et se déroule dans cinq hôpitaux de l'APHP. Les résultats fournis dans cette partie sont donc des résultats préliminaires obtenus sur une portion du groupe d'étude.

Une seconde étude clinique a également débuté en parallèle et permet de recruter d'autres types de malades tels que des patients atteints d'amylose cardiaque exclus de l'étude PACIFIC. Au sein des deux études, des patients sans atteinte cardiaque sont également inclus afin d'avoir des valeurs de rigidité représentatives de cœurs sains.

1.1 - Partenaires de l'étude

À l'heure actuelle et en l'absence de connaissances suffisantes sur l'IC certains patients ne peuvent être diagnostiqués que par élimination des autres maladies envisageables [9], [10]. Afin de caractériser au mieux et plus précocement l'ICFEP, un consortium est né sous l'impulsion des laboratoires internationaux Sanofi et Servier et portés par la BPI France et le pôle compétitivité Médicen : c'est le projet PACIFIC. En collaboration avec l'Assistance publique des hôpitaux de Paris (APHP) et cinq centres (George Pompidou, Bichat, Henri Mondor, Lariboisière et La Pitié Salpêtrière) l'étude clinique permet une évaluation multicentrique et multiparamétrique de l'IC. L'ensemble des centres participant aux études cliniques est représenté sur la **Figure 65**, ci-après :

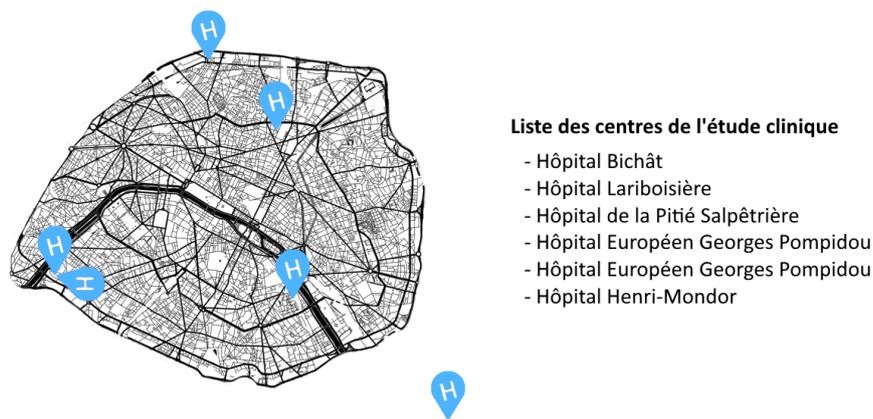


Figure 65 – Liste des différents centres de l'étude avec leur représentation sur la carte de Paris

En plus des examens cliniques standard habituellement réalisés de nouveaux marqueurs seront étudiés et ce à l'aide des partenaires de l'étude. Bioserenity un des acteurs propose aux patients de porter sur plusieurs jours un T-shirt connecté. Ce dispositif permet de suivre le rythme cardiaque et la saturation en oxygène au cours du temps afin de les corrélés à l'effort correspondant à la vie réelle des patients. Firalis, société de biotechnologie cherche un marqueur propre à l'ICFEP qui pourrait être quantifiable grâce à un prélèvement sanguin. Casis par l'utilisation d'algorithmes d'IA sur les données d'imagerie des patients examine les nouveaux marqueurs prédictifs qui pourraient être visibles à l'imagerie. Enfin, Fealinx spécialiste des solutions de logiciels industriels s'occupe du recueil et de l'évaluation multiparamétriques de l'ensemble des acteurs.

Une des principales hypothèses est que l'ICFEP est entre autres due à une élévation de la rigidité du myocarde. C'est dans cette optique que le dispositif a été ajouté à l'étude comme partenaire apportant un nouveau marqueur jusqu'à présent jamais évalué sur ce type de pathologie.

La seconde étude nommée ElastoCardio 2 est également réalisée en parallèle avec la société européenne de cardiologie et l'hôpital européen Georges Pompidou. Cette étude a permis d'enrôler des patients atteints d'autres pathologies cardiaques. L'objectif est de démontrer l'intérêt de l'évaluation non invasive de la rigidité myocardique chez les patients.

1.2 - Atteintes cardiaques étudiées

Au cours des deux études, deux pathologies principales sont donc étudiées, l'IC et l'amylose cardiaque. Ces deux pathologies sont caractérisées par une augmentation de la rigidité myocardique, d'où leur choix pour l'étude par le DM.

L'IC est un état pathologique qui indique que le cœur n'est plus capable d'assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme. L'IC est diagnostiqué à l'aide de symptômes évocateurs telle que l'essoufflement au repos ou à l'effort, l'orthopnée, la toux nocturne, la fatigue ou

la difficulté à réaliser les activités quotidiennes. Ce premier bilan effectué, le diagnostic doit être confirmé par une étude structurelle ou fonctionnelle notamment grâce à l'échocardiographie afin de mesurer la taille du ventricule gauche et l'épaisseur pariétale. À l'aide de l'effet Doppler, il est possible de calculer la qualité de l'éjection et du remplissage ventriculaire gauche ainsi que la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) rapport entre volume systolique et diastolique. Ainsi, l'IC peut être découpée en deux sous-groupes, l'IC diastolique ou encore ICDFP et l'IC systolique dénommée insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER). La prévalence au sein de la population de ces deux sous-groupes est similaire, avec autant d'ICFER que d'ICDFP. Si l'ICFER est caractérisée par une FE<60%, le diagnostic de l'ICDFP est extrêmement difficile se basant sur des critères Doppler, anatomiques ou fonctionnels (strain, strain rate, speckle tracking) dépendant des conditions de charge et peu spécifiques [11], [12]. Dans le cadre de l'ICDFP, l'altération de la relaxation et de la compliance vont entraîner une diminution du remplissage par perte d'aspiration post-systolique. L'ICDFP est caractérisé par une augmentation de la rigidité passive du muscle cardiaque [13], [14], son évaluation permet ainsi de diagnostiquer la maladie.

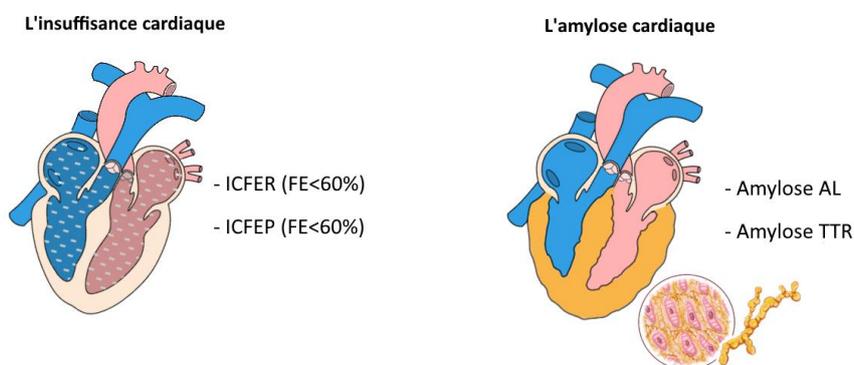


Figure 66 – Pathologies cardiaques étudiées aux cours des études cliniques avec le système.

L'amylose cardiaque est une maladie surnommée l'Alzheimer du cœur [15], [16]. Cette pathologie est liée à une modification de la structure moléculaire des protéines produites par l'organisme. Dans le cadre de l'amylose, ces protéines vont s'agglomérer et s'assembler en bâtonnets appelés fibrilles amyloïdes. Une accumulation extracellulaire des protéines fibrillaires envahissent alors progressivement le myocarde créant un aspect d'hypertrophie des structures cardiaques [17], tel que représenté **Figure 66**, cela entraînera une forte augmentation de la rigidité de l'organe. À terme, cette infiltration se complique, évoluant en insuffisance cardiaque et pouvant entraîner des troubles de la conduction.

Longtemps considérée comme une maladie rare, l'amylose cardiaque est aujourd'hui reconnue par les chercheurs et cliniciens comme très répandue chez les patients souffrant d'ICDFP. Due à la complexité du diagnostic, elle était largement sous-évaluée depuis de nombreuses années. Les patients souffrants d'amylose cardiaque représentent en réalité plus de 15% de tous les patients ICDFP soit 4 millions de personnes dans le monde.

Il existe trois principaux types d'amylose, l'amylose inflammatoire (AA), l'amylose immunoglobulinique (AL) [18], [19] et l'amylose transthyréline (ATTR) [20]. L'AA est secondaire à une inflammation prolongée dans l'organisme avec un surplus de protéine SAA dans le sang. C'est la plus rare des amyloses et est de moins en moins fréquente dans les pays occidentaux et n'est pas associée à une atteinte cardiaque [21]. Les AL sont caractérisés par l'agrégation d'une partie d'immunoglobulines produites le plus souvent par des cellules de la moelle osseuse, les plasmocytes. Ce type d'amylose peut atteindre les structures cardiaques et le pronostic vital du patient est alors fortement diminué entraînant un décès le plus souvent d'insuffisance cardiaque réfractaire ou de trouble rythmique.

Finalement la dernière forme est l'ATTR, elle provient d'une protéine synthétisée par le foie. Les amyloses TTR sont de deux types : transthyrétine dite sénile survenant quasi exclusivement chez des hommes âgés et l'amylose à transthyrétine héréditaire, la forme familiale où la transthyrétine est mutée. Elle se présente sous forme d'insuffisance cardiaque congestive ou de fibrillation auriculaire avec dyspnée et asthénie avec un pronostic meilleur que celui de l'amylose AL. L'amylose est une maladie difficile à diagnostiquer à la vue de la diversité des atteintes et de leur discrétion lors des phases précoces de la maladie. Le diagnostic nécessite un parcours patient fastidieux incluant diverses techniques d'imagerie tel que l'échographie, l'IRM, le scanner ou encore la biopsie [22] qui pourrait être évitée grâce à l'évaluation de la SWV des structures cardiaques.

2 - Méthodes

2.1 - Protocole

Conformément au code de la santé publique, chaque patient doit donner son consentement éclairé. Le protocole de recherche a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes (CPP). Le CPP est chargé d'émettre un avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche impliquant la personne humaine. Le CPP se prononce alors sur les conditions dans lesquelles le promoteur de la recherche assure la protection des personnes et notamment des participants ; la pertinence et le bien-fondé de l'étude clinique ; la méthodologie employée.

Lors de l'inclusion, l'investigateur du centre propose au patient de participer à l'étude, il l'informe oralement des modalités de l'étude et lui remet la note d'information. Chaque patient inclus dans l'étude aura une consultation spécifique, lors de laquelle l'investigateur lui expliquera l'étude.

L'étude PACIFIC inclut l'étude de patients atteints d'IC et ce en deux groupes distincts, les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite (ICFER) et les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée (ICFEP). L'étude PACIFIC permet une évaluation multiparamétrique réalisée avec d'autres intervenants de technologies du domaine médical présentés précédemment afin de corréliser la rigidité myocardique aux autres paramètres pour mieux comprendre et caractériser cet état pathologique.

L'étude ElatoCardio2 permet quant à elle le recrutement de patients atteints d'ICFEP et d'ICFER et d'un autre groupe de patient atteints d'amylose cardiaque.

Enfin, des patients dits contrôle dont aucune pathologie cardiaque n'est connue au moment de l'examen sont également recrutés. Ce groupe est commun aux deux études. Il permet d'étudier les valeurs de rigidité du myocarde chez des patients sans atteinte cardiaque connue. La rigidité du muscle étant liée à l'âge [11]–[13] les patients inclus sont sélectionnés avec des âges similaires afin de pouvoir être comparés. Les patients sont soumis aux examens cliniques standards actuellement réalisés pour diagnostiquer d'éventuelles atteintes cardiaques inconnues du patient. Ces données sont les valeurs de référence de l'organe sain.

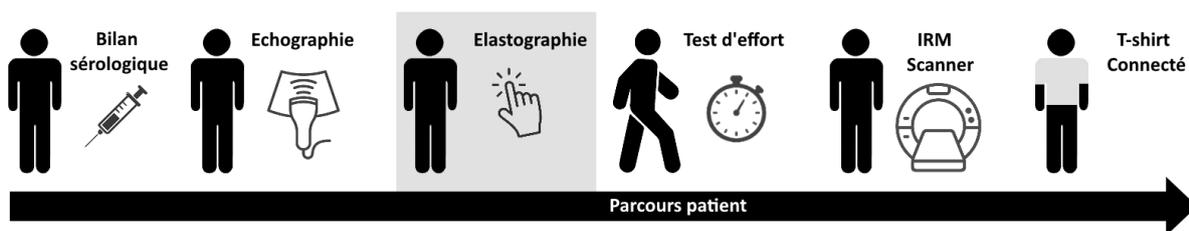


Figure 67 - Parcours patient réalisé au cours de l'étude. Le parcours débute par un bilan sérologique à son arrivée puis est suivi par les mesures échographiques et élastographique. Se suivent ensuite le test d'effort, l'IRM et le t-shirt connecté.

Au cours de la consultation d'inclusion, un examen clinique et un bilan sérologique sont réalisés. Le patient reçoit l'échocardiographie afin d'évaluer sa fonction cardiaque à l'aide d'un échographe clinique. Le parcours se poursuit par les acquisitions d'élastographie avec le DM développé. Le patient est ensuite soumis à un test d'effort et une IRM cardiaque. La consultation est réalisée sur le centre de recrutement du patient, afin de lui éviter des déplacements surajoutés. Finalement, le t-shirt connecté permet de suivre sur la nuit et la journée suivante le patient. L'ensemble du parcours est représenté sur la **Figure 67**, ci-dessous. Sa durée est d'une journée si l'on ne tient pas en compte la dernière phase qui se tient au domicile.

Le sujet passe un examen clinique pendant lequel sont recueillis, les données démographiques (âge, sexe, origine géographique en raison du lien connu avec l’hypertension), ses mensurations (Taille, poids et tour de taille), les informations portant sur les antécédents médico-chirurgicaux et histoire de la maladie ainsi que les facteurs de risques (dyslipidémie, diabète de type 2, HTA, test de tolérance au glucose, tabagisme). Des critères d’inclusions et d’exclusions ont été définis dans l’étude et sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 21 - Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - Formulaire de consentement signé - Bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale - Absence de pathologie pulmonaire associée - Pas d'autre cardiopathie connue 	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse - Arythmie - Trouble cinétique segmentaire - Présence de pacemaker ou défibrillateur - Anéchogénéicité - Allergie au gel échographique - Contre-indication à l'IRM

L'ensemble du parcours permet de recueillir un maximum de données pour caractériser au mieux le muscle cardiaque. Cela permet de croiser les différents résultats et de les corrélés. Lors de l'étude, pour l'évaluation de la rigidité myocardique on utilise la séquence décrite au cours du chapitre III de cette thèse. L'évaluation est réalisée avant l'onde P lors de la phase de diastole pour une évaluation de la rigidité passive du muscle cardiaque. Les données sont anonymes et randomisées, l'examen clinique est réalisé dans les centres de l'APHP dédiés à l'étude clinique et ce par les utilisateurs formés à l'utilisation du système.

Les mesures réalisées avec le cardioscope sont décrites avec les statistiques habituelles : moyennes ou médianes. La reproductibilité des mesures est évaluée à partir d'une analyse de covariance permettant de calculer l'erreur de mesure sur des acquisitions successives dans les mêmes conditions. Les valeurs de rigidité sur le myocarde sain et pathologique sont évaluées. On réalise aussi un test de corrélation linéaire entre la rigidité myocardique et les paramètres biologiques, échographiques et d'IRM.

2.2 - Déroulement examen

Le DM est prévu pour être utilisé dans un service hospitalier par des cardiologues, radiologues et personnels manipulateurs en électro-radiologie médicale formés dans le cadre de l'essai clinique. Tout autre utilisateur qui utiliserait le dispositif devra le faire sous le contrôle des utilisateurs formés précédemment cités.

Une fois le système démarré, le patient est allongé sur le côté en position décubitus latéral gauche, bras gauche replié derrière la tête, tel qu'indiqué sur la **Figure 68**. Le praticien doit se placer en vue parasternale du cœur grâce au mode TM. À l'aide de cette vue la paroi du VD, du septum et du VG sont visibles au cours du temps, ces structures sont labélisées sur l'image droite de la **Figure 68**. L'imagerie permet l'exploration en mode TM de 150mm de profondeur, néanmoins due à la haute cadence d'imagerie utilisée pour la visualisation de l'onde de cisaillement (10 000 Hz) seuls les 70 premiers mm sont exploitables par la séquence d'élastographie.

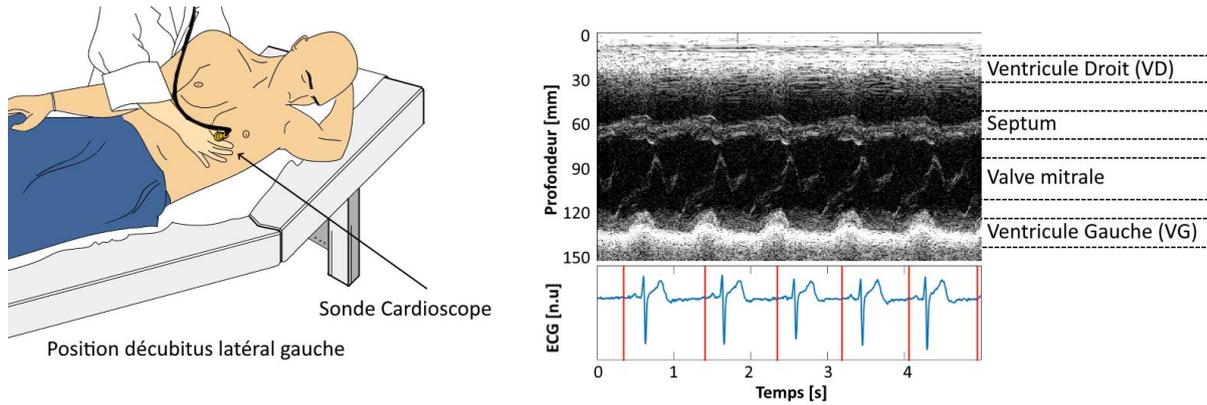


Figure 68 - A gauche est représenté le patient lors de l'examen. Le patient est allongé en position décubitus latérale gauche, l'opérateur se charge dès lors de positionner la sonde en vue parasternale. À droite on retrouve le mode TM correspondant à cette vue sur laquelle on peut identifier les différentes structures cardiaques grâce à leur taille et leur dynamique.

En plus d'assurer le placement de la sonde échographique, l'opérateur vérifie le moment du cycle cardiaque pendant lequel la mesure est réalisée. L'ECG enregistré en continu est affiché en concordance de temps avec le mode TM. L'instant de déclenchement est automatiquement calculé par le système et est représenté par une barre rouge (voir **Figure 68**). L'opérateur peut tout de même adapter cette détection afin d'être au plus proche de l'activité électrique du cœur du patient.

Lorsque l'ensemble de ce processus est validé, l'acquisition débute. Afin d'obtenir une variabilité de la mesure et assurer que le push soit visible un total de vingt acquisitions sont réalisées par patients. Le post traitement des données sera par la suite réalisé au laboratoire et aucun résultat n'est donné sur le lieu de l'examen. Cela a été choisi non pas par le temps de calcul qui est relativement rapide de par le nombre limité de voies disponibles par la sonde mais afin d'avoir une étude en aveugle pour l'opérateur afin de ne pas influencer sur sa manière de rejeter certaines acquisitions ou d'orienter son diagnostic.

2.3 - Traitement des données

L'ensemble du processus de traitement des données se fait à postériori au laboratoire. Les données sont traitées de la même manière que présenté au chapitre 2. Contrairement aux résultats *in vitro* et *ex vivo* l'analyse de rigidité *in vivo* est plus difficile à obtenir à cause du mouvement des structures cardiaques. Pour analyser les données, on se base dans un premier temps sur le mode d'imagerie afin d'identifier la profondeur à laquelle les structures sont localisées. On retranscrit alors ces profondeurs en un second temps sur la carte d'élastographie afin d'évaluer localement la vitesse de l'onde de cisaillement. En A de la **Figure 69**, on identifie le VD du patient qui est retranscrit sur la carte de vitesse en B. Sur l'image gauche en B, on remarque que les vitesses sont polluées par différents mouvements que ce soit du muscle ou du sang dans la cavité. À l'aide d'un passe bas, on élimine les bruits hautes fréquences de l'acquisition. Une soustraction du mouvement moyen est également réalisée en calculant la vitesse moyenne du muscle sur les 5 dernières millisecondes de l'image, durée durant laquelle la vitesse de la paroi du ventricule est considérée constante. Le résultat est représenté sur la partie droite de l'image et l'on remarque que les mouvements autres que l'onde de cisaillement sont corrigés. Sur les 30 premiers millimètres de l'acquisitions on peut observer une onde de cisaillement plus précoce due aux structures superficielles non cardiaques, dans le rectangle noir l'onde de cisaillement se propageant sur le VD et sous cette zone l'intérieure de la cavité du VD.

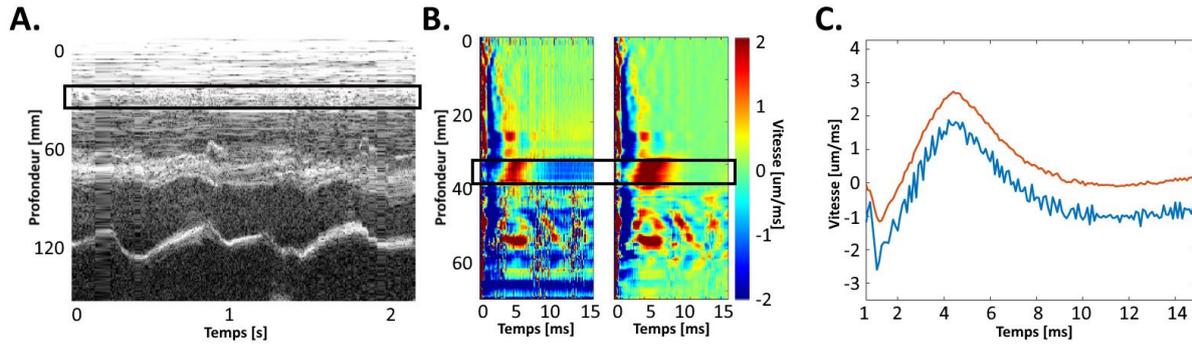


Figure 69 – Résultats lors du traitement d'une donnée d'élastographie. **A.** Mode TM au moment de l'acquisition, en noir le VD identifié par l'opérateur. **B.** Carte de vitesse d'un seul élément latéral avec le rectangle noir identifié précédemment reporté. Cette carte de vitesse est filtrée et le mouvement moyen retiré sur la droite. **C.** Courbe de vitesse au centre du VD qui permettra l'évaluation de temps de vol de l'onde suivant une des trois directions.

En calculant la vitesse moyenne dans la zone spécifiée, on obtient la courbe de vitesse représentée en C, en bleu provenant des données non filtrées et en orange après traitement. Ce qui nous intéresse sur cette courbe est alors le maximum, instant de passage de l'onde de cisaillement qui nous permet de calculer la vitesse de l'onde de cisaillement à l'aide de l'équation 6, évaluée dans le chapitre 3 et ce pour les trois éléments.

3 - Résultats

On se propose d'analyser les résultats obtenus au cours de cette étude en trois temps. En un premier une analyse de cas provenant d'un patient de chaque groupe est réalisée afin de se rendre compte des différences qui apparaissent suivant ces patients lors du traitement des données. En un second temps la reproductibilité de la mesure est évaluée sur un même patient et ce dans différents centres et à différents instants. Enfin, on analyse les résultats sur l'ensemble de des patients inclus provenant des différents groupes.

3.1 - Analyse de cas

Afin de montrer les différences pouvant apparaître dans le cadre d'atteintes pathologiques du muscle cardiaque on se propose de montrer les différentes courbes de vitesse obtenues sur trois patients. Un patient de chaque groupe est étudié, et le déplacement du muscle cardiaque entraîné par le push est évalué suivant les trois directions. Sur la **Figure 70**, on représente de gauche à droite, le patient contrôle, le patient ICFEP et un patient amyloïde. Les trois courbes sont les courbes de vitesses du tissu suivant chaque direction et donc au nombre de trois. En pointillés on représente le temps de vol estimé par chaque élément. La première observation est d'avoir des temps de vol différents en fonction de la direction de propagation, ce qui est propre à un milieu anisotrope. D'autre part en fonction des pathologies cardiaques on se rend compte que le temps de vol diminue entraînant une augmentation de la vitesse de l'onde de cisaillement et donc de la rigidité du milieu.

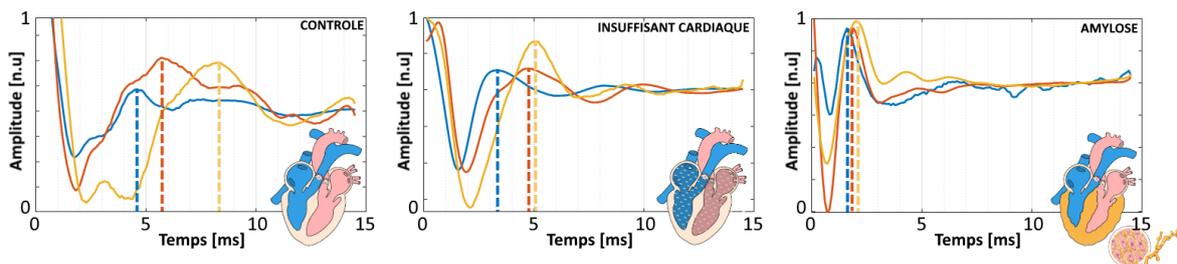


Figure 70 – Résultats de vitesse vue par chaque élément latéral, de gauche à droite sur un cœur sain, un cœur insuffisant cardiaque et un cœur souffrant d'amylose.

À partir de ces temps de vol, on peut alors reconstruire l'ellipse représentative de la propagation de l'onde de cisaillement dans l'ensemble des directions de l'espace. Entre chaque donnée, on peut ainsi observer l'accroissement des valeurs dans l'ensemble des directions et définir la vitesse de l'onde de cisaillement parallèle ($v_{//}$), la vitesse de l'onde de cisaillement perpendiculaire (v_{\perp}) et la fraction d'anisotropie (FA). Dans le cadre du patient contrôle, les résultats obtenus sont de $v_{\perp} = 0,87$ m/s, $v_{//} = 1,24$ m/s et FA = 0,24. Pour le patient atteint d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée on obtient $v_{\perp} = 1,14$ m/s, $v_{//} = 1,58$ m/s et FA = 0,23 et pour le patient amylose $v_{\perp} = 1,63$ m/s, $v_{//} = 2,82$ m/s et FA = 0,37.

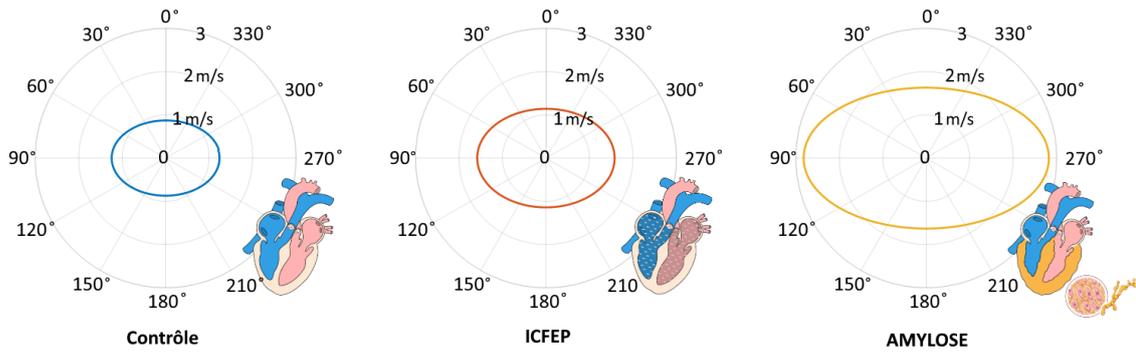


Figure 71 – Ellipse de rigidité reconstruite pour chacune des trois atteintes cardiaques, en bleu sur cœur sain, en orange sur le cœur insuffisant cardiaque et en jaune amylose.

Ces résultats sont le fruit d'une seule acquisition par patient, c'est-à-dire que la génération d'une seule onde de cisaillement par force de radiation acoustique est nécessaire afin de reconstruire l'ellipse de propagation. Dans le cadre du protocole un plus grand nombre d'acquisitions est réalisé afin de s'assurer de pouvoir réaliser une mesure de rigidité, mais également d'évaluer la reproductibilité du système. Si la répétabilité du système a pu être évaluée grâce aux études *in vitro* et *ex vivo*, dans le cadre d'une exploration *in vivo* il est essentiel d'évaluer la reproductibilité de la mesure. C'est grâce notamment aux différentes mesures réalisées au cours d'un même examen que l'on évalue ce paramètre lié à l'opérateur mais également au muscle cardiaque en lui-même.

3.2 - Reproductibilité de la mesure

L'échographie est une technique de diagnostic observateur dépendante, cela signifie que l'évaluation de rigidité du muscle cardiaque pourrait être dépendante de l'échographiste et de son positionnement de la sonde échographique. Si un segment de l'organe est défini et vérifié lors du traitement des données par une visualisation du mode TM juste avant la mesure, la sonde ne permet d'évaluer la rigidité que sur une zone limitée du muscle cardiaque de surface proche du cm^2 . Pour cela on se propose d'évaluer avec le système un même patient par trois opérateurs et systèmes différents. Cela permet de confronter les résultats à l'opérateur dépendance, par ailleurs par soucis pratique il n'a pas été possible d'évaluer ce même patient le même jour. Ainsi, une seconde composante a pu être évaluée la variabilité « inter-jours » de ce même patient.

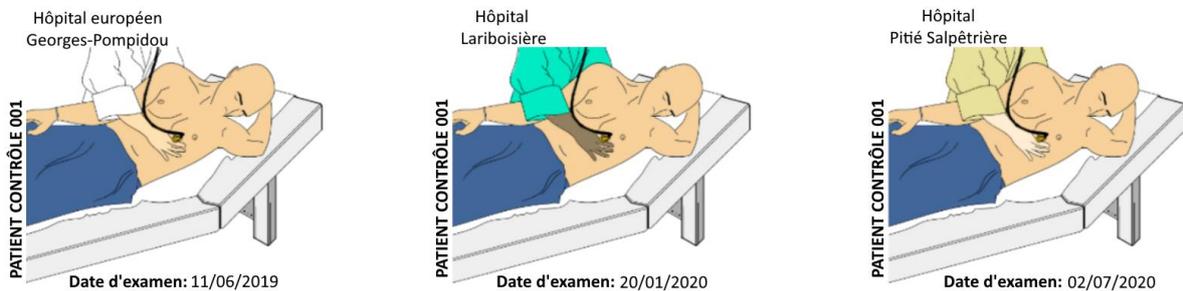


Figure 72 – Parcours multicentrique du même patient contrôlé, trois examens sont réalisés dans trois centres à 6 mois d'intervalle.

Concernant le parcours patient, celui-ci a rejoint les trois centres d'examen à six mois d'intervalle. Dans chacun de ces centres, un système cardioscope était présent, c'est donc trois systèmes utilisés lors des acquisitions. Lors de chaque examen, 15 acquisitions ont été réalisées et 9 de ces données ont pu être

traitées sur chaque centre. L'ensemble des résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Si l'on prend chacun des trois examens de manière séparée on remarque que la variabilité de la mesure de chaque centre est similaire, autour de 10% ce qui est plus élevé que lors de l'évaluation *in vitro* qui était estimée autour de 5%. Cet écart pourrait s'expliquer par la variation de rigidité de l'organe à des instants similaires de relaxation mais également par une possible hétérogénéité de l'organe. Lors des acquisitions, la respiration, la contraction de l'organe ou les mouvements de l'opérateur peuvent modifier la position de la sonde échographique et donc la zone dans laquelle on évalue la propagation de l'onde.

Tableau 22 – Détail des résultats de vitesse d'onde de cisaillement, sur neuf acquisitions distinctes provenant de trois centres et de trois opérateurs différents.

Centre 1 11/06/2019			Centre 2 20/01/2020			Centre 3 02/07/2020		
VD			VD			VD		
Acquisition	v	v _⊥	Acquisition	v	v _⊥	Acquisition	v	v _⊥
1	1,3 m/s	1,0 m/s	1	1,4 m/s	0,8 m/s	1	1,4 m/s	0,7 m/s
2	1,3 m/s	1,0 m/s	2	1,2 m/s	0,7 m/s	2	1,3 m/s	0,7 m/s
3	1,5 m/s	0,9 m/s	3	1,4 m/s	0,7 m/s	3	1,1 m/s	0,9 m/s
4	1,4 m/s	1,2 m/s	4	1,0 m/s	0,7 m/s	4	1,3 m/s	1,0 m/s
5	1,3 m/s	0,9 m/s	5	1,4 m/s	0,7 m/s	5	1,2 m/s	1,1 m/s
6	1,1 m/s	0,6 m/s	6	1,2 m/s	0,8 m/s	6	1,3 m/s	1,0 m/s
7	1,2 m/s	0,9 m/s	7	1,0 m/s	0,8 m/s	7	1,4 m/s	1,2 m/s
8	1,1 m/s	0,9 m/s	8	1,2 m/s	0,9 m/s	8	1,4 m/s	1,3 m/s
9	1,3 m/s	1,0 m/s	9	1,2 m/s	0,8 m/s	9	1,4 m/s	1,0 m/s
Moyenne	1,3 m/s	0,9 m/s	Moyenne	1,2 m/s	0,8 m/s	Moyenne	1,3 m/s	1,0 m/s
Déviations	0,13 m/s	0,16 m/s	Déviations	0,16 m/s	0,07 m/s	Déviations	0,11 m/s	0,2 m/s

Si l'on prend désormais l'ensemble des résultats et qu'on évalue les différences entre les différents centres aux différentes dates, une variabilité de moins de 10% apparaît le long de la vitesse parallèle. Une des principales limitations répercutées à l'échographie est son opérateur-dépendance. Dans ce travail, l'influence du manipulateur et la variabilité inter journalière a pu ainsi être mise en avant sur un patient. Par ailleurs, en réalisant sur ce même individu plusieurs mesures dans chaque centre, la variabilité a également pu être évaluée avec une valeur quelque peu plus élevée que lors des évaluations *in vitro* montrant une variabilité autre que celle du système.

3.3 - Résultats de l'étude clinique

L'étude clinique étant encore en cours, lors de la rédaction de ce manuscrit, seule une partie des patients (N=30) ont pu être évalués. Les patients analysés ont un âge compris entre 56 et 88 ans pour une valeur médiane de 78 ans. Les patients sont répartis de la manière suivante : 6 patients contrôles, 11 patients ICFEP et 10 patients atteints d'amyloses TTR. Par ailleurs 3 patients n'ont pu être évalués, car la visualisation des temps de vol de l'onde de cisaillement sur certains éléments était impossible. Cela peut être causé soit par un mauvais positionnement, une mauvaise échogénicité du patient ou une obstruction des éléments latéraux soit par une côte ou les poumons.

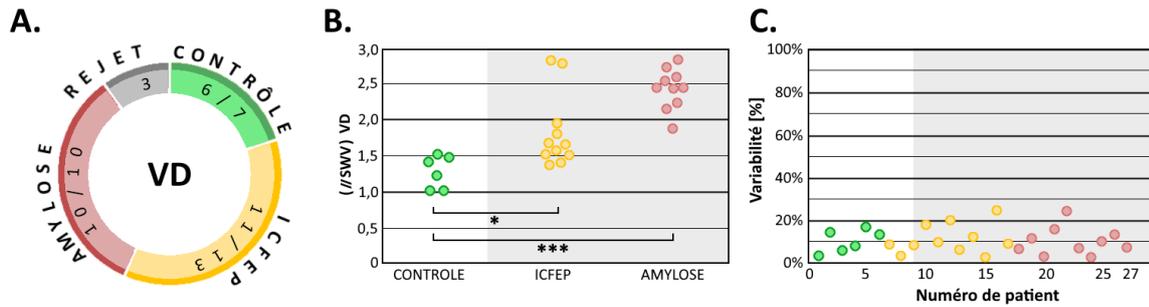


Figure 73 – Résultats de l'évaluation de l'onde de cisaillement sur les différents groupes de l'étude. **A.** Nombre de patients ayant pu être évalués par le système cardioscope. **B.** Valeur moyenne de la vitesse parallèle de l'onde de cisaillement en fonction de l'atteinte cardiaque des patients. **C.** Variabilité de la mesure de chaque patient.

Le principal résultat obtenu est la vitesse de l'onde de cisaillement le long des fibres musculaires du VD de chaque patient. Ces résultats sont présentés en **Figure 73.B** avec en vert le groupe de patients contrôle, en jaune le groupe ICFEP et en rouge le groupe amylose. Chaque valeur est une moyenne de l'ensemble des acquisitions obtenues sur chaque patient. On remarque que la rigidité moyenne du groupe contrôle ($1,29 \pm 0,22$ m/s) est inférieure à celle du groupe ICFEP ($1,84 \pm 0,5$ m/s), elle-même inférieure à celle du groupe amylose ($2,38 \pm 0,3$ m/s). Des différences significatives sont observées entre l'ensemble de ces groupes (résultat du t-test non apparié bi latéral entre le groupe contrôle et le groupe ICFEP $p < 0,05$ / résultat du t-test non apparié bi latéral entre le groupe contrôle et le groupe amylose $p < 0,001$).

Afin de se rendre compte de la variabilité de la mesure sur chacun de ces patients on représente en C, la déviation standard calculée pour chaque patient. On obtient ainsi une variabilité moyenne de 10,7%.

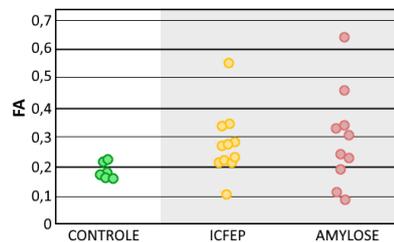


Figure 74 – Évaluation de la fraction d'anisotropie sur les différents groupes de l'étude.

Un autre paramètre qui a pu être évalué au cours de l'étude est la fraction d'anisotropie (FA). Si la FA est similaire pour l'ensemble des patients contrôles elle augmente en moyenne chez les patients ICFEP ($0,18 \pm 0,3$ vs $0,26 \pm 0,12$ $p=0,68$) on remarque également que son évaluation est difficile chez les patients amylose avec une variabilité très importante de ce paramètre. Cette difficulté lors de l'évaluation de la FA est due à la forte rigidité de leur cœur proche des limites mesurables par le système mis en avant au cours du chapitre 2.

Sur les patients contrôles et ICFEP, respectivement 5 et 6 évaluations ont été effectuées sur le septum en plus du VD. Si le nombre d'acquisitions ayant pu être évalué sur cette structure cardiaque est si inférieur, cela est dû à la profondeur de cette structure qui se retrouve fréquemment à plus de 7cm de profondeur et donc trop profonde pour être évalué ou causé par une absorption du signal trop importante rendant l'analyse difficile.

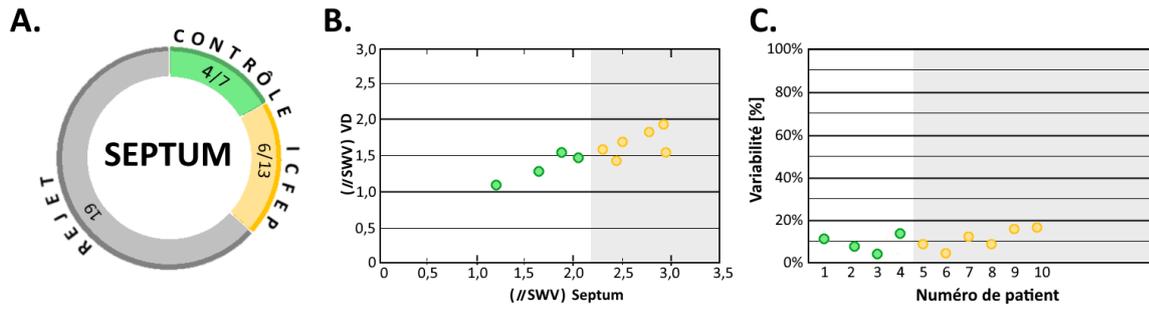


Figure 75 – Comparaison entre la vitesse d'onde de cisaillement du VD et du septum. **A.** Taux de réussite de l'évaluation septale de la vitesse d'onde de cisaillement. **B.** Comparaison entre la rigidité du VD et du septum. **C.** Variabilité de la mesure sur le septum.

Sur ces patients ayant été évalués sur deux segments distincts, la rigidité de leur VD et de leur septum ont été comparés. La corrélation entre ces deux valeurs est assez forte ($r^2=0,64$) ce qui pourrait permettre d'extrapoler la mesure du VG lorsque la mesure est difficile. Néanmoins, il faut rester prudent sur cette extrapolation car en théorie il peut y avoir une atteinte du VG sans atteinte du VD et vice versa.

4 - Discussion et perspectives

Ces résultats démontrent la faisabilité sur le cœur humain de la mesure quantitative de la rigidité myocardique par onde de cisaillement avec le système cardioscope. L'évaluation est répétable avec une variabilité de l'ordre de 10%. On a pu démontrer que les valeurs de rigidité varient significativement en fonction de l'atteinte cardiaque des patients (patients contrôles, ICFEP et Amylose). Ces résultats ont été obtenus sur un petit nombre de patients et devront être confirmés pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude. Le but final du projet PACIFIC est de stratifier les patients atteints d'ICFEP en utilisant l'ensemble des marqueurs utilisés dans l'étude dont la rigidité du myocarde mesurée par le cardioscope. Au-delà de cette étude, de nombreuses perspectives sont envisagées tant pour le diagnostic des maladies cardiaques (insuffisance cardiaque, amylose, cardiomyopathies) que le suivi des patients, cela permettra de connaître l'efficacité des traitements ou en étudier de nouveaux avec un retour quantitatif de leurs effets. À terme, en disséminant cet outil clinique, cette technique pourrait être utilisée couramment lors d'un examen du cœur par échocardiographie. Grâce à l'étude ElastoCardio2 le dispositif a été confronté à d'autres types de pathologies cardiaques telles que l'amylose montrant également des différences significatives de rigidité avec l'ensemble des patients contrôle.

Une limitation actuelle du système est la mesure élastographique restreinte à la paroi VD et du septum. De plus, du fait de l'anatomie des patients et de la profondeur des structures cardiaques, la mesure du septum n'est pas systématiquement réalisable chez l'ensemble des patients. Pour pallier à ce problème, il est également possible d'accéder au septum en position apicale. Cette approche est actuellement en cours d'évaluation clinique. Aujourd'hui, la plupart des travaux se sont focalisés sur la mesure de rigidité du VG et le VD a rarement été étudié. Afin de caractériser au mieux le muscle cardiaque il serait intéressant de réussir à repousser les limites du système actuel afin d'évaluer des structures cardiaques autres que celles présentés au cours de ce chapitre.

Dans cette étude, nous avons mis en évidence que le système était capable de quantifier de manière non invasive et en temps réel les propriétés élastiques du muscle cardiaque. Avec un nombre d'éléments limités et une mesure de la SWV dans trois directions le système est capable de reconstruire la propagation de la SWV et ce dans l'ensemble des directions. Ce dispositif a donc le potentiel pour devenir un outil clinique majeur pour l'évaluation de la rigidité et de la fonction cardiaque.

Table des figures et tableaux

Figure 65 – Liste des différents centres de l'étude avec leur représentation sur la carte de Paris	131
Figure 66 – Pathologies cardiaques étudiées aux cours des études cliniques avec le système.....	132
Figure 67 - Parcours patient réalisé au cours de l'étude. Le parcours débute par un bilan sérologique à son arrivée puis est suivi par les mesures échographiques et élastographique. Se suivent ensuite le test d'effort, l'IRM et le t-shirt connecté.....	134
Figure 68 - A gauche est représenté le patient lors de l'examen. Le patient est allongé en position décubitus latérale gauche, l'opérateur se charge dès lors de positionner la sonde en vue parasternale. À droite on retrouve le mode TM correspondant à cette vue sur laquelle on peut identifier les différentes structures cardiaques grâce à leur taille et leur dynamique.	136
Figure 69 – Résultats lors du traitement d'une donnée d'élastographie. A. Mode TM au moment de l'acquisition, en noir le VD identifié par l'opérateur. B. Carte de vitesse d'un seul élément latéral avec le rectangle noir identifié précédemment reporté. Cette carte de vitesse est filtrée et le mouvement moyen retiré sur la droite. C. Courbe de vitesse au centre du VD qui permettra l'évaluation de temps de vol de l'onde suivant une des trois directions.	137
Figure 70 – Résultats de vitesse vue par chaque élément latéral, de gauche à droite sur un cœur sain, un cœur insuffisant cardiaque et un cœur souffrant d'amylose.	138
Figure 71 – Ellipse de rigidité reconstruite pour chacune des trois atteintes cardiaques, en bleu sur cœur sain, en orange sur le cœur insuffisant cardiaque et en jaune amylose.....	139
Figure 72 – Parcours multicentrique du même patient contrôle, trois examens sont réalisés dans trois centres à 6 mois d'intervalle.....	139
Figure 73 – Résultats de l'évaluation de l'onde de cisaillement sur les différents groupes de l'étude. A. Nombre de patients ayant pu être évalués par le système cardioscope. B. Valeur moyenne de la vitesse parallèle de l'onde de cisaillement en fonction de l'atteinte cardiaque des patients. C. Variabilité de la mesure de chaque patient.	141
Figure 74 – Évaluation de la fraction d'anisotropie sur les différents groupes de l'étude.	141
Figure 75 – Comparaison entre la vitesse d'onde de cisaillement du VD et du septum. A. Taux de réussite de l'évaluation septale de la vitesse d'onde de cisaillement. B. Comparaison entre la rigidité du VD et du septum. C. Variabilité de la mesure sur le septum.	142
Tableau 21 - Critères d'inclusion et d'exclusion	135
Tableau 22 – Détail des résultats de vitesse d'onde de cisaillement, sur neuf acquisitions distinctes provenant de trois centres et de trois opérateurs différents.....	140

Références

- [1] F. Delahaye, A. Mercusot, and R. Sediq-Sarwari, “Épidémiologie de l’insuffisance cardiaque en Europe : épidémie du 21^e siècle ?,” *MT Cardio*, vol. 2, no. 1, pp. 62–72, Jan. 2006.
- [2] T. Saudubray *et al.*, “Prévalence et prise en charge de l’insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles,” *La Revue de Médecine Interne*, vol. 26, no. 11, pp. 845–850, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.revmed.2005.04.038.
- [3] M. Galinier, “Insuffisance cardiaque à fraction d’éjection préservée,” *La Presse Médicale*, vol. 37, no. 7, pp. 1121–1131, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.lpm.2007.09.017.
- [4] M. Pernot, M. Couade, P. Mateo, B. Crozatier, R. Fischmeister, and M. Tanter, “Real-time assessment of myocardial contractility using shear wave imaging.,” *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.042.
- [5] M. Pernot *et al.*, “Shear Wave Imaging of Passive Diastolic Myocardial Stiffness,” *JACC. Cardiovascular imaging*, 2016, doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.022.
- [6] P. Song *et al.*, “Quantitative Assessment of Left Ventricular Diastolic Stiffness Using Cardiac Shear Wave Elastography: A Pilot Study.,” *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 2016, doi: 10.7863/ultra.15.08053.
- [7] M. Correia, J. Provost, S. Chatelin, O. Villemain, M. Tanter, and M. Pernot, “Ultrafast Harmonic Coherent Compound (UHCC) Imaging for High Frame Rate Echocardiography and Shear-Wave Elastography,” *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 63, no. 3, pp. 420–431, Mar. 2016, doi: 10.1109/TUFFC.2016.2530408.
- [8] O. Villemain *et al.*, “Myocardial Stiffness Evaluation Using Noninvasive Shear Wave Imaging in Healthy and Hypertrophic Cardiomyopathic Adults,” *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 12, no. 7, Part 1, pp. 1135–1145, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.002.
- [9] B. Pieske *et al.*, “How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC),” *European Journal of Heart Failure*, vol. 22, no. 3, pp. 391–412, 2020, doi: 10.1002/ejhf.1741.
- [10] J. E. Ho, M. M. Redfield, G. D. Lewis, W. J. Paulus, and C. S. P. Lam, “Deliberating the Diagnostic Dilemma of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction,” *Circulation*, vol. 142, no. 18, pp. 1770–1780, Nov. 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041818.
- [11] B. A. Borlaug, W. A. Jaber, S. R. Ommen, C. S. P. Lam, M. M. Redfield, and R. A. Nishimura, “Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction,” *Heart*, vol. 97, no. 12, pp. 964–969, Jun. 2011, doi: 10.1136/hrt.2010.212787.
- [12] Y. N. V. Reddy *et al.*, “Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction,” *European Journal of Heart Failure*, vol. 21, no. 7, pp. 891–900, 2019, doi: 10.1002/ejhf.1464.
- [13] M. R. Zile, C. F. Baicu, and W. H. Gaasch, “Diastolic Heart Failure — Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle,” *New England Journal of Medicine*, vol. 350, no. 19, pp. 1953–1959, May 2004, doi: 10.1056/NEJMoa032566.
- [14] A. Borbély *et al.*, “Cardiomyocyte Stiffness in Diastolic Heart Failure,” *Circulation*, vol. 111, no. 6, pp. 774–781, Feb. 2005, doi: 10.1161/01.CIR.0000155257.33485.6D.
- [15] R. M. Larsen, “A Pathological Study of Primary Myocardial Amyloidosis,” *Am J Pathol*, vol. 6, no. 2, pp. 147–160.5, Mar. 1930.
- [16] M. Fontana, Á. A. Coróvi, P. Scully, and J. C. Moon, “Myocardial Amyloidosis,” *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 12, no. 11_Part_2, pp. 2345–2356, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.jcmg.2019.06.023.
- [17] B. Pinamonti *et al.*, “Quantitative texture analysis in two-dimensional echocardiography: Application to the diagnosis of myocardial amyloidosis,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 14, no. 3, pp. 666–671, Sep. 1989, doi: 10.1016/0735-1097(89)90108-3.
- [18] R. A. Kyle and P. R. Greipp, “Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases,” *Mayo Clin Proc*, vol. 58, no. 10, pp. 665–683, Oct. 1983.
- [19] R. W. Simms, M. N. Prout, and A. S. Cohen, “The epidemiology of AL and AA amyloidosis,” *Baillière’s Clinical Rheumatology*, vol. 8, no. 3, pp. 627–634, Aug. 1994, doi: 10.1016/S0950-3579(05)80119-0.
- [20] F. L. Ruberg and J. L. Berk, “Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis,” *Circulation*, vol. 126, no. 10, pp. 1286–1300, Sep. 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.

- [21] “Atteinte cardiaque au cours de l’amylose AA : étude prospective sur 38 patients - ScienceDirect.” <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866317310214> (accessed Feb. 25, 2022).
- [22] “Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers | BMC Cardiovascular Disorders | Full Text.” <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-018-0952-8> (accessed Mar. 12, 2022).
- [23] A. Biernacka and N. G. Frangogiannis, “Aging and Cardiac Fibrosis,” *Aging Dis*, vol. 2, no. 2, pp. 158–173, Mar. 2011.
- [24] P. A. Wassenaar *et al.*, “Measuring age-dependent myocardial stiffness across the cardiac cycle using MR elastography: A reproducibility study,” *Magn Reson Med*, vol. 75, no. 4, pp. 1586–1593, Apr. 2016, doi: 10.1002/mrm.25760.
- [25] S. Ferrari and M. Pesce, “Stiffness and Aging in Cardiovascular Diseases: The Dangerous Relationship between Force and Senescence,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 7, Art. no. 7, Jan. 2021, doi: 10.3390/ijms22073404.

Conclusion

Au cours de cette thèse, nous avons pu développer une méthode permettant d'évaluer la rigidité de milieux anisotropes. Un dispositif est développé et permet une évaluation multidirectionnelle de la vitesse d'onde de cisaillement. Intégré à un dispositif médical, il est ainsi possible de réaliser une mesure quantifiable et répétable de la rigidité myocardique *in vivo* de manière transthoracique chez l'homme. Basée sur la technique d'élastographie par force de radiation acoustique, cela permet de mesurer le module élastique en une zone spécifique du muscle et à un instant défini du cycle cardiaque.

Évaluation tri directionnelle de l'onde de cisaillement en milieu anisotrope

Une sonde permettant de mesurer la vitesse de l'onde de cisaillement suivant trois directions a été réalisée. La faisabilité a été vérifiée numériquement en simulant des milieux isotropes et anisotropes de rigidité différente. Sur les différents modèles l'approche multidirectionnelle a permis de vérifier la reconstruction de l'ellipse de propagation de l'onde de cisaillement et ce quel que soit la configuration des trois directions évaluées. Les ondes de cisaillements ont été simulées numériquement avec des valeurs de vitesse représentatives de milieux sains et pathologiques. Ces simulations ont montré une bonne reconstruction de l'onde avec le système développé pour les différentes vitesses.

Développement d'un outil clinique

Par la suite, ce concept a été transposé en dispositif médical afin de pouvoir être utilisé en pratique clinique. L'outil a été calibré afin qu'il réponde aux différentes normes applicables à la pratique clinique. De la même manière l'innocuité des puissances acoustiques transmises a été vérifiée. Le dispositif a été confronté à des gels calibrés, des modèles *ex vivo* avant d'imager un cœur *in vivo* sur le modèle porcin à thorax ouvert. Ainsi, nous avons pu vérifier la cohérence de la reconstruction de la vitesse de cisaillement.

Application à la caractérisation du greffon cardiaque

Au cours d'une étude en partenariat avec l'équipe CarMeN, l'élastographie myocardique a été réalisée sur des modèles de greffons cardiaques. Pour cela deux modèles porcins ont été étudiés, un modèle contrôle prélevé dans des conditions dites normales et un modèle ischémique où l'organe a subi 30 m d'ischémie chaude avant prélèvement afin d'imiter un prélèvement dans le cadre du protocole Maastricht 3. Des variations de rigidité du greffon ont ainsi été observées au cours du temps et en fonction du type de prélèvement avec des différences significatives.

Étude clinique

Finalement, deux études cliniques ont permis d'évaluer l'atteinte cardiaque à l'aide de l'élastographie par onde de cisaillement. Grâce aux protocoles d'inclusions, des patients contrôle sans atteinte cardiaque, des patients insuffisants cardiaques ainsi que des patients amyloses ont été évalués avec le dispositif précédemment développé. Entre ces différents groupes d'âge similaires des différences significatives de vitesse d'onde de cisaillement ont été observées avec une rigidification de l'organe dans le cadre d'une atteinte.

Ouverture

Les travaux présentés au cours de ce manuscrit ont permis d'apporter une solution à l'élastographie en milieu anisotrope. À l'aide d'une solution transposée vers la clinique l'élastographie myocardique a le potentiel d'apporter un nouvel outil quantitatif pouvant être appliqué aux pratiques quotidiennes de la cardiologie. Cela permet un diagnostic précoce et un suivi longitudinal des maladies à l'aide d'un système transportable et abordable.

Production scientifique

Publications dans des revues internationales à comité de lecture

Quantitative stiffness assessment of cardiac grafts using ultrasound in a porcine model: A tissue biomarker for heart transplantation (eBioMedicine, 2022)

Olivier Pedreira, Clément Papadacci, Lionel Augeul, Joseph Loufouat, Mégane Lo-Grasso, Mickael Tanter, René Ferrera, Mathieu Pernot

Smart Ultrasound Device for Non-Invasive Real-Time Myocardial Stiffness Quantification of the Human Heart (IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2021)

Olivier Pedreira, Mafalda Correia, Simon Chatelin, Olivier Villemain, Guillaume Goudot, Stephane Thiebaut, Goia Bassan, Emmanuel Messas, Mickael Tanter, Clément Papadacci, Mathieu Pernot

Wall Shear Stress Measurement by Ultrafast Vector Flow Imaging for Atherosclerotic Carotid Stenosis (Ultraschall in der Medizin, 2021)

Guillaume Goudot, Jonathan Poree, Olivier Pedreira, Lina Khider, Pierre Julia, Jean-Marc Alsac, Emeline Laborie, Tristan Mirault, Mickael Tanter, Emmanuel Messas, Mathieu Pernot

De-aliasing High-Frame-Rate Color Doppler using Dual-wavelength processing (IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2021)

Jonathan Porée, Guillaume Goudot, Olivier Pedreira, Emeline Laborie, Lina Khider, Tristan Mirault, Emmanuel Messas, Pierre Julia, Jean - Marc Alsac, Mickaël Tanter, Mathieu Pernot

Carotid Stiffness Assessment With Ultrafast Ultrasound Imaging in Case of Bicuspid Aortic Valve (Frontiers in Physiology, 2019)

Guillaume Goudot, Tristan Mirault, Lina Khider, Olivier Pedreira, Charles Cheng, Jonathan Porée, Maxime Gruest, Xavier Jeunemaître, Mathieu Pernot and Emmanuel Messas

Présentations orales en conférences scientifiques

Quantitative Characterization of Cardiac Transplant Grafts Using Shear Wave elastography (IEEE IUS, 2022, Venice, Italy)

Olivier Pedreira, Clément Papadacci, René Ferrera, Mathieu Pernot

Non-Invasive Real-Time Quantification of Myocardial Anisotropic Elastic Properties in the Human Heart

(IEEE IUS - Cardiovascular Elasticity Imaging, 2021, Xi'an, China)

Olivier Pedreira, Clément Papadacci, Simon Chatelin, Mafalda Correia, Mickael Tanter, Mathieu Pernot

Smart ultrasound device for real-time myocardial stiffness quantification of the human heart (EACVI - Best of Imaging, 2020, Barcelona, Spain)

Olivier Pedreira, Clément Papadacci, S. Chatelin, Mafalda Correia, Tanter Mickael, Guillaume Goudot, Emmanuel Messas, Mathieu Pernot

Autres

Best Student Paper Award (Présentation IEEE IUS 2021, catégorie Medical Ultrasonics)

Smart ultrasound device for real-time myocardial stiffness quantification of the human heart

Olivier Pedreira, Clement Papadacci, S. Chatelin, Mafalda Correia, Tanter Mickael, Guillaume Goudot, Emmanuel Messas, Mathieu Pernot

Vidéo de vulgarisation scientifique (Fête de la science 2019, Paris)

L'Esprit sorcier - Voir l'invisible grâce aux ultrasons (<https://youtu.be/QVmQe3JrYq4>)

Olivier Pedreira, Frédéric Courant

Brevet (2021)

Suivi de la rigidité des greffons cardiaques par Ultrasons

Mathieu Pernot, René Ferrera, Clement Papadacci, **Olivier Pedreira**

RÉSUMÉ

L'insuffisance cardiaque (IC) affecte actuellement 20 millions de personnes en Europe et ce nombre devrait augmenter rapidement dans les années qui viennent. Un diagnostic précoce de l'IC est essentiel pour pouvoir s'attaquer avec succès aux causes sous-jacentes. Cependant, le diagnostic initial est difficile et l'IC n'est diagnostiqué correctement que chez environ la moitié des patients affectés. L'IC à fraction d'éjection préservée, en particulier, qui représente plus de 50% de tous les patients IC, est due à une rigidité ventriculaire anormale qui reste très difficile à évaluer. L'évaluation non-invasive de la rigidité du myocarde reste aujourd'hui un défi et il n'existe actuellement aucune technique permettant d'évaluer la rigidité du myocarde en pratique clinique.

Dans cette thèse, un nouveau dispositif à ultrasons est développé permettant une évaluation précise, rapide et non-invasive de la rigidité du muscle cardiaque. Cette approche repose sur l'élastographie par ondes de cisaillement, un concept de physique des ondes développé par notre équipe pour l'imagerie de l'élasticité des tissus mous. Ce concept est adapté à la quantification de la rigidité du myocarde dans les applications de cardiologie, qui est difficile, car le cœur se déplace rapidement et est situé profondément dans le corps humain.

Pour ce faire, nous avons réalisé une approche simple et innovante qui permet l'évaluation de l'élasticité des ondes de cisaillement à l'aide d'une approche multidirectionnelle. Ainsi, quelle que soit la disposition préalable de la sonde échographique la rigidité du myocarde et la direction des fibres myocardiques peuvent être évalués, et ce, à un moment prédéterminé du cycle cardiaque.

Cette approche a été transposée vers la clinique en développant un dispositif médical répondant aux normes en vigueur afin de permettre l'acquisition chez l'Homme. Le développement de ce dispositif médical est réalisé et plusieurs prototypes sont assemblés et disséminés dans des hôpitaux de la région parisienne.

L'intérêt de la rigidité myocardique comme biomarqueur de la viabilité cardiaque est évalué sur un modèle de transplantation cardiaque. Une étude portant sur la viabilité des greffons cardiaques a également été réalisée au cours de cette thèse. Si le manque de greffons disponible est connu, aucune solution permettant d'évaluer la viabilité des greffons lors du prélèvement ou pendant son transport n'existe. Afin d'apporter des outils de quantifications qui permettraient d'orienter les stratégies de prélèvement ou de préservation des organes, l'élastographie a été proposée. Pour cela, des greffons cardiaques immergés provenant de modèles porcins ont été suivis durant leur conservation par élastographie afin d'évaluer leur viabilité.

Finalement, la preuve de concept clinique de cette technologie est réalisée grâce à deux études cliniques. Des patients sans atteintes cardiaques, des patients souffrant d'insuffisance cardiaque diastolique ainsi que des patients atteints d'amylose ont été évalués avec le système dans plusieurs hôpitaux parisiens. Cette technologie innovante, simple et peu coûteuse, apporte une solution claire aux besoins médicaux non satisfaits. Elle offre donc un grand potentiel d'adoption et d'utilisation par les cliniciens à l'hôpital, mais également à d'autres praticiens.

MOTS CLÉS

Ultrasons – Élastographie – Cardiologie – Diagnostic

ABSTRACT

Heart failure (HF) currently affects 20 million people in Europe, and this number is expected to increase rapidly in the future. Early diagnosis of HF is essential in order to successfully address the underlying causes. However, initial diagnosis is difficult meaning that HF is only correctly diagnosed in about half of affected patients. HF with preserved ejection fraction, that accounts for more than 50% of all HF patients, is due to abnormal ventricular stiffness which remains very difficult to diagnose. Non-invasive evaluation of myocardial stiffness remains today a challenge and there is currently no technique that can assess myocardial stiffness in clinical practice.

In this PhD thesis, a novel ultrasound device has been developed for non-invasive quantification of myocardial stiffness for accurate, quick and non-invasive assessment of the diastolic function. The device relies on shear wave elastography a concept developed in our group for soft tissue elasticity imaging. In this PhD this concept is adapted for myocardial stiffness quantification in cardiology applications which is challenging because the heart moves rapidly and is deeply located in the human body.

We realized a simple and innovative approach that allows the evaluation of the elasticity of the shear waves using a multidirectional approach. Thus, whatever the prior arrangement of the ultrasound probe, the rigidity of the myocardium and the direction of the myocardial fibers can be evaluated at a predetermined moment of the cardiac cycle.

This approach has been transposed to the clinic by developing a medical device to allow stiffness evaluation in humans. The development of this medical device is achieved and several prototypes are assembled and disseminated in clinical Parisian centers.

The interest of myocardial stiffness as a biomarker of myocardial viability is investigated on a preclinical model of cardiac transplantation. A study on the viability of heart grafts was done during this thesis. If the lack of available grafts is known, there is no solution to assess the viability of the grafts during graft harvesting or transport. In order to provide a new biomarker for graft viability the elastography has been proposed. For this, immersed heart grafts from porcine models were monitored using elastography during the preservation in order to assess their viability.

In contrast with conventional Shear Wave Imaging that requires costly and complex multichannel electronics and transducers, this project aims to develop a low cost and portable approach which does not rely on 2D or 3D imaging of the heart. The clinical proof of concept of this technology has been performed on control patients, patients with HF with preserved ejection fraction and patients with cardiac amyloidosis in 6 clinical centers in Paris. This simple and low-cost innovative technology could provide a clear solution to unmet medical needs and thus has great potential for take-up and use by clinicians at hospital but also in other points of care.

KEYWORDS

Ultrasound – Elastography – Cardiology – Diagnosis