

Université de Montréal

**Modélisation de la diffraction des ondes de cisaillement en  
élastographie dynamique ultrasonore**

par

Emmanuel MONTAGNON

Institut de Génie Biomédical

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)  
en génie biomédical

Septembre 2013

© Emmanuel Montagnon, 2013

## Résumé

L'élastographie ultrasonore est une technique d'imagerie émergente destinée à cartographier les paramètres mécaniques des tissus biologiques, permettant ainsi d'obtenir des informations diagnostiques additionnelles pertinentes. La méthode peut ainsi être perçue comme une extension quantitative et objective de l'examen palpatoire. Diverses techniques élastographiques ont ainsi été proposées pour l'étude d'organes tels que le foie, le sein et la prostate et. L'ensemble des méthodes proposées ont en commun une succession de trois étapes bien définies: l'excitation mécanique (statique ou dynamique) de l'organe, la mesure des déplacements induits (réponse au stimulus), puis enfin, l'étape dite d'inversion, qui permet la quantification des paramètres mécaniques, via un modèle théorique préétabli. Parallèlement à la diversification des champs d'applications accessibles à l'élastographie, de nombreux efforts sont faits afin d'améliorer la précision ainsi que la robustesse des méthodes dites d'inversion.

Cette thèse regroupe un ensemble de travaux théoriques et expérimentaux destinés à la validation de nouvelles méthodes d'inversion dédiées à l'étude de milieux mécaniquement inhomogènes. Ainsi, dans le contexte du diagnostic du cancer du sein, une tumeur peut être perçue comme une hétérogénéité mécanique confinée, ou inclusion, affectant la propagation d'ondes de cisaillement (stimulus dynamique). Le premier objectif de cette thèse consiste à formuler un modèle théorique capable de prédire l'interaction des ondes de cisaillement induites avec une tumeur, dont la géométrie est modélisée par une ellipse. Après validation du modèle proposé, un problème inverse est formulé permettant la quantification des paramètres viscoélastiques de l'inclusion elliptique.

Dans la continuité de cet objectif, l'approche a été étendue au cas d'une hétérogénéité mécanique tridimensionnelle et sphérique avec, comme objectifs additionnels, l'applicabilité

aux mesures ultrasonores par force de radiation, mais aussi à l'estimation du comportement rhéologique de l'inclusion (*i.e.*, la variation des paramètres mécaniques avec la fréquence d'excitation).

Enfin, dans le cadre de l'étude des propriétés mécaniques du sang lors de la coagulation, une approche spécifique découlant de précédents travaux réalisés au sein de notre laboratoire est proposée. Celle-ci consiste à estimer la viscoélasticité du caillot sanguin via le phénomène de résonance mécanique, ici induit par force de radiation ultrasonore. La méthode, dénommée ARFIRE ("Acoustic Radiation Force Induced Resonance Elastography") est appliquée à l'étude de la coagulation de sang humain complet chez des sujets sains et sa reproductibilité est évaluée.

**Mots-clés:** élastographie dynamique; imagerie ultrasonore; ondes de cisaillement; modélisation théorique; caractérisation viscoélastique; rhéologie; cancer du sein; thromboses veineuses profondes.

## **Abstract**

Ultrasound elastography is an emerging technology derived from the concept of manual palpation and dedicated to the mapping of biological tissue mechanical properties in a diagnostic context. Various elastographic approaches have been applied to the study of organs such as the liver, breast or prostate. All proposed techniques rely on a three-steps procedure: first, the tissue to be studied is mechanically excited, in a static or dynamic way. Induced displacements are then measured and used to estimate qualitatively or quantitatively mechanical properties of the medium. This step is called inversion. While application fields of elastography are constantly broadened, efforts are made to provide robust and accurate inversion algorithms.

In this monography, theoretical and experimental works related to the development of new inversion methods dedicated to the study of mechanically inhomogeneous media in dynamic ultrasound elastography are provided. In the context of breast cancer diagnosis, a localized tumour can be assumed as a confined mechanical heterogeneity, also referred as an inclusion, which can disturb the propagation of shear waves (dynamic excitation). The first objective of this thesis is to provide a theoretical model to describe physical interactions occurring between incident shear waves and a tumour, here geometrically assumed as an ellipse. Once the theoretical model is validated, an inverse problem is formulated allowing further quantification of inclusion viscoelastic parameters.

Aiming the development of realistic models, the previous work has been extended to the case of three dimensional spherical heterogeneities and adapted to the specific case of an

acoustic radiation force excitation. Furthermore, the feasibility of assessing the medium rheological model (*i.e.*, the frequency dependence of mechanical properties) is demonstrated.

Finally, in the context of vascular diseases and blood coagulation, an inversion method based on the study of the mechanical resonance phenomenon induced by acoustic radiation force is proposed. The technique, termed ARFIRE (Acoustic Radiation Force Induced Resonance Elastography), is applied to human whole blood samples and the reproducibility of results is assessed.

**Keywords :** Dynamic elastography, ultrasound imaging, shear waves, viscoelastic characterization, breast cancer, deep vein thrombosis.

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xi
Liste des abbréviations.....	xviii
Remerciements.....	xx
Chapitre 1 : L'élastographie: origines et concepts fondamentaux .....	1
1.1 Qu'est ce que l'élastographie? .....	1
1.2 Le cadre mathématique initial.....	3
1.3 L'excitation mécanique en élastographie .....	4
1.4. Comment estimer les déplacements induits? .....	6
1.5. Comment estimer l'élasticité une fois les déplacements mesurés? .....	7
1.5.1. Le régime statique ou quasi-statique.....	7
1.5.2. Les régimes harmonique et transitoire.....	9
1.5.3 Méthodes numériques: l'inversion par la méthode des éléments finis. ....	12
1.5.4. L'élastographie: du laboratoire à l'outil clinique.....	13
1.6 La viscosité: un paramètre mécanique incontournable.....	14
1.7 Objectifs et plan de la thèse .....	15
Chapitre 2 : Le cancer du sein: quelle contribution additionnelle l'élastographie peut-elle apporter? .....	18
2.1 Épidémiologie du cancer du sein .....	18
2.2 Physiopathologie du cancer du sein.....	19
2.3 Imagerie diagnostique non-invasive du cancer du sein .....	22
2.3.1 La mammographie .....	22
2.3.2 L'ultrasonographie .....	24
2.3.3 L'imagerie par résonance magnétique.....	25
2.4 L'imagerie nucléaire dans le contexte du cancer du sein .....	26
2.5 État de l'art de l'élastographie appliquée au cancer du sein .....	28
2.5.1 L'élastographie par résonance magnétique .....	28

2.5.2 L'élastographie statique ultrasonore.....	29
2.5.3 L'élastographie dynamique ultrasonore .....	30
Chapitre 3 : Viscoelastic characterization of elliptical mechanical heterogeneities using a semi-analytical shear-wave scattering model for elastometry measures .....	35
3.1 Avant-propos.....	35
3.2 Abstract .....	37
3.3 Introduction.....	37
3.4 Methods.....	40
3.4.1 Theoretical model .....	40
3.4.2 Simulations with the finite element method .....	43
3.4.3 Experiment protocol.....	44
3.4.4 Inverse problem .....	47
3.4.5 Robustness study.....	48
3.5 Results.....	49
3.5.1 Forward problem.....	49
3.5.2 Inverse problem .....	51
3.5.3 Robustness study.....	53
3.6. Discussion .....	57
3.6.1 Forward problem based on simulated results.....	57
3.6.2 Inverse problem validation with phantoms.....	57
3.6.3 Robustness study.....	58
3.6.4 Approximation of the elliptic model by the cylindrical case.....	61
3.6.5 Comparison with other dynamic elastography methods.....	62
3.6.6 Limitations and future perspectives .....	65
3.7 Conclusion .....	67
Acknowledgments.....	67
Chapitre 4 : Rheological assessment of a polymeric spherical structure using a three-dimensional shear wave scattering model in dynamic spectroscopy elastography .....	68
4.1 Avant propos.....	68
4.2 Abstract.....	70
4.3 Introduction.....	70

4.4. Methods.....	72
4.4.1 Theoretical model .....	72
4.4.2 Polymer gel made of polyvinyl chloride (PVC) plastisol .....	74
4.4.3 Reference spectroscopy rheometry method .....	75
4.4.4 Experimental setup.....	75
4.4.5 Inverse problem formulation.....	77
4.4.6 Robustness study of the proposed inversion method.....	77
4.4.7 Rheological model assessment .....	79
4.4.8 Acoustic radiation force setup .....	79
4.5. Results.....	81
4.5.1 Inverse problem .....	81
4.5.2 Robustness study.....	84
4.5.3 Rheological model assessment .....	88
4.5.4 Acoustic radiation force experiment.....	88
4.6 Discussion .....	89
4.7 Conclusion .....	93
Chapitre 5 : Apport de l'élastographie à la détection et la caractérisation des thromboses veineuses profondes de la jambe (TVP). .....	95
5.1 Épidémiologie des thromboembolies.....	95
5.2 Formation et évolution du thrombus.....	96
5.2.1 La triade de Virchow. ....	96
5.2.2 Évolution naturelle d'un thrombus.....	99
5.3 Prise en charge des thromboses veineuses profondes.....	99
5.3.1 Outils diagnostiques.....	99
5.3.2 Traitement des thromboses veineuses profondes.....	104
5.4 Que peut apporter l'élastographie à la problématique des thrombophlébites?.....	106
5.4.1 Origines des propriétés mécaniques du thrombus .....	106
5.4.2 Étude de la coagulation sanguine par des méthodes ultrasonores: quels paramètres acoustiques étudier? .....	108
5.4.3 L'élastographie statique appliquée aux thrombophlébites .....	108
5.4.4 Approche dynamique.....	111



5.4.5 Limitations actuelles et perspectives .....	114
Chapitre 6 : Acoustic Radiation Force Induced Resonance Elastography: Basic Principles And Application To Rheological Study of Clotting Blood .....	115
6.1. Avant-propos.....	115
6.2 Abstract.....	117
6.3 Introduction.....	117
6.3.1 Theoretical model .....	119
6.3.2 Experimental setup.....	122
6.3.3 Phantom preparation .....	123
6.3.4 Blood Samples preparation .....	124
6.3.5 Signal Processing.....	125
6.4 Results.....	125
6.4.1 Theoretical results .....	125
6.4.2 Experimental results.....	127
6.5 Discussion .....	130
6.5.1 Theoretical model .....	130
6.5.2 Experiments on human whole blood.....	131
6.5.3 Perspectives.....	132
6.5 Conclusion .....	133
Chapitre 7 : Discussion et conclusion.....	134
7.1 Synthèse des travaux présentés.....	134
7.2 Originalité des travaux .....	136
7.3 Travaux futurs.....	138
7.3.1 Quelles limites pour l'élastographie? .....	138
7.3.2 Passer du stade de l'expérimentation <i>in vitro</i> au stade <i>in vivo</i> .....	139
7.3.3 Vers le développement d'un outil clinique dédié à la caractérisation viscoélastique des tissus biologiques.....	140
7.4 Conclusions.....	141
Annexes.....	143
A- Real-Time Processing In Dynamic Ultrasound Elastography:A Gpu-Based Implementation Using Cuda .....	143

A.1 Abstract .....	143
A.2 Introduction .....	143
A.3 Methods.....	145
A.3.1 Normalized cross-correlation coefficient and parabolic interpolation.....	145
A.3.2 Hardware architecture .....	146
A.3.3 Serial implementation .....	147
A.3.4 OpenMP implementation .....	147
A.3.5 GPU implementation.....	147
A.3.7 Experimental setup.....	150
A.4. Results .....	150
A.5 Discussion .....	151
A.6 Conclusion .....	153

## Liste des tableaux

Tableau 2-1. Classification BI-RADS: Évaluation finale après lecture des images mammographiques et recommandations adéquates.....	23
Tableau 2-2 Performances in vivo des modalités ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) et SSI (Supersonic Shear Imaging). (VPN: valeur prédictive négative).....	32
Tableau 3-1 Mechanical parameters, excitation frequencies and incidence angles used in the forward problem approach; subscript Th indicates “theory”.....	44
Tableau 3-2 Agar and gelatin concentrations (in % of water weight) for phantoms A and B mimicking the theoretical conditions of table 3-1. ....	45
Tableau 3-3 Means and standard deviations of estimated storage and loss moduli for inclusions and surrounding media; subscript Exp indicates “experiments”.....	52
Tableau 4-1 Zener parameters estimated using the inverse problem on shear wave data and from data of the “reference” rheometry method for spherical inclusions harder or softer than the surrounding medium. ....	88
Tableau 6-1. Hematologic analyses results for both volunteer, at each experiment iteration.	124
Tableau 6-2. Elasticity and viscosity values obtained for various types of blood and hematocrit (Hb). ....	133

## Liste des figures

- Figure 1.1 Plage dynamique des paramètres d'imagerie selon les types de tissus. Le module de cisaillement s'étend sur une gamme plus large que d'autres paramètres employés en imagerie médicale, ce qui offre un potentiel de discrimination entre différents types de tissus. Extrait de (Schmitt 2011), adapté de (Mariappan, Glaser 2010). ..... 2
- Figure 1.2 Synthèse des principales techniques d'élastographie dynamique ultrasonore transitoire et harmonique utilisant la force de radiation. ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse; SWEI: Shear Wave Elasticity Imaging; SSI: Supersonic Shear Imaging; VA: Vibro-Acoustography; CWS: Crawling Waves Sonoelastography; SDUV: Shear wave Dispersion Ultrasound Vibrometry; HMI: Harmonic Motion Imaging. Adapté de (Doherty, Trahey 2013). ..... 6
- Figure 1.3 Un exemple typique en élastographie statique. Sur l'image mode B (a), l'inclusion dure est indistincte, seul un léger cône d'ombre (flèches blanches) traduit la présence d'une inclusion. (b) L'élastogramme établi après une légère compression du milieu permet une visualisation claire de l'inclusion rigide. Adapté de (Parker, Dooley 2011). ..... 9
- Figure 2.1 Évolution de la probabilité de développer un cancer du sein en fonction de l'âge. Adapté de (Greif 2010). ..... 19
- Figure 2.2 Microscopie électronique à balayage de l'épithélium de la cornée d'un poussin, mettant en évidence l'organisation stratifiée des cellules épithéliales. Adapté de (Weinberg 2007) Chapitre 2. ..... 20
- Figure 2.3 Formation progressive de la tumeur: de gauche à droite, les cellules épithéliales recouvrent la membrane basale du canal galactophore. La multiplication anarchique des cellules cancéreuses obstrue progressivement la lumière du canal, jusqu'à l'invasion du stroma. Adapté de (Weinberg 2007). ..... 20
- Figure 2.4 Exemple de mammographie d'un carcinome invasif (cercle) apparaissant comme une masse diffuse aux contours mal définis. Les flèches indiquent la présence de microcalcifications (non visibles sur l'image du fait de la résolution). Adapté de (Shin, Kim 2011). ..... 24

Figure 2.5 Exemples d’images ultrasonores obtenues dans les cas (a) d’un kyste, (b) d’un fibroadénome et (c) d’un carcinome. Le kyste et le fibroadénome présentent des contours réguliers à l’inverse du carcinome. .... 25

Figure 2.6 Imagerie par résonance magnétique d'un carcinome invasif (cercle jaune). L'excellente résolution spatiale de la méthode permet de distinguer les ramifications de la tumeur au sein du tissu mammaire. Adapté de (Millet, Pages 2012). .... 26

Figure 2.7 Métabolismes comparés du glucose et du FDG: une fois dans le milieu cellulaire, le FDG est phosphorylé par l'hexokinase et s'accumule dans le milieu cellulaire, contrairement au glucose, dégradé lors de la glycolyse. Cette accumulation traduit l'activité métabolique du tissu, (Adapté de (Soo, Baker 2003)). .... 27

Figure 2.8 Exemples d'image obtenue par modalité TEP/TDM dans le cas du cancer du sein. L'accumulation du traceur (FDG) se traduit à l'image par des zones brillantes localisées. .... 28

Figure 3.1 Geometrical configuration of the 2-D semi-analytical shear-wave scattering model. Plane shear vertical waves polarized along  $\vec{k}_s$  (red arrows) propagate into an infinite medium 2, before impinging an elliptic inclusion 1, stiffer or softer than the surrounding medium. The dimensions of the inclusion are  $a = 5$  mm and  $b = 3.8$  mm. .... 41

Figure 3.2 Flow chart of the experimental setup and data processing. Transient displacements are mechanically induced using a mechanical shaker. Those displacements are assessed from RF data acquired at an ultrafast frame rate using a standard 1-D cross-correlation algorithm. Stationary displacement maps are computed using Fourier transforms. Experimental displacement profiles are then extracted to compute the cost function defined as the distance between theoretical ( $U^T$ ) and experimental ( $U^E$ ) profiles. .... 46

Figure 3.3 Normalized displacement profiles obtained by using the finite element method (dashed line) and the semi-analytical model (dots) in the case of a soft inclusion (configuration A of table 3-1). The NRMSE between both theoretical models was 0.8%. .... 50

Figure 3.4 Normalized displacement profiles obtained by using the finite element method (dashed line) and the semi-analytical model (dots) in the case of a hard inclusion (configuration B of table 3-1). The NRMSE between both theoretical models was 0.7%. 51

Figure 3.5 Experimental (left) and theoretical (right) stationary displacement maps obtained by using the solution of the inverse problem at 250 Hz (phantom A with a soft inclusion). The blue ellipse indicates the location of the inclusion insonified at an angle  $\theta$  of -15 degrees. Field of view depth and width axes are centered on the ellipse. .... 52

Figure 3.6 Experimental (left) and theoretical (right) stationary displacement maps obtained by using the solution of the inverse problem at 300 Hz (phantom B with a hard inclusion). The blue ellipse indicates the location of the inclusion insonified at an angle  $\theta$  of 45 degrees. Field of view depth and width axes are centered on the ellipse. .... 53

Figure 3.7 Viscoelastic parameters estimated for increasing noise amplitudes applied to FEM results in the case of the hard inclusion B.  $G'$  indicates the storage modulus,  $G''$  the loss modulus, the subscript incl refers to the inclusion, whereas the subscript surr indicates the surrounding material. The label Inf on the x-axis indicates an infinite SNR (i.e., the zero noise condition)..... 54

Figure 3.8 Theoretical displacement profiles obtained at the optimization convergence of the inverse problem for a signal-to-noise ratio (SNR) of 10 dB (red line) compared with simulated data corrupted with noise at the same SNR (blue line). .... 54

Figure 3.9 Errors on inclusion viscoelastic parameters (in % of reference values given in table 3-1) obtained by using biased ellipse large and small radii as inversion input parameters for soft and hard configurations with  $G''/G' = 0.05$  (a, b) and  $G''/G' = 0.5$  (c, d). .... 55

Figure 3.10 Errors on inclusion viscoelastic parameters (in % of reference values given in table 3-1) obtained by using biased inclusion locations along the x-axis and y-axis as inversion input parameters for soft and hard configurations with  $G''/G' = 0.05$  (a, b) and  $G''/G' = 0.5$  (c, d). .... 56

Figure 3.11 Errors on inclusion viscoelastic parameters (in % of reference values given in table 3-1) obtained for various phases of the reference stationary displacement profile for soft and hard configurations with  $G''/G' = 0.05$  (a) and  $G''/G' = 0.5$  (b). .... 57

Figure 3.12 Reference (full line) and estimated (dots) displacement profiles at convergence of the optimization procedure for the hard inclusion case at 300 Hz (a); the NRMSE was 0.7% while the error on the inclusion loss modulus was 81.4%. Same as (a) but at 450 Hz

(b); the NRMSE was 1.3% and the error on the inclusion loss modulus was 21.0%. The error on the inclusion loss modulus estimation decreases with frequency. .... 60

Figure 3.13 Errors on inclusion storage and loss moduli obtained by applying an inverse problem, based on a cylindrical shear wave scattering model (Hadj Henni et al., 2008) denoted by subscript "circ" and elliptical model ("ell"), to displacement profiles corresponding to various b/a ratios. Hard case with  $G''/G' = 0.05$  (a) and  $G''/G' = 0.5$  (b). .... 62

Figure 3.14 (a) Simulated displacement profile along the large axis of the hard inclusion (configuration B<sub>th</sub> of table 3-1). (b) Unwrapped phase corresponding to the displacement profile in (a). (c) Shear moduli obtained using the direct inversion method (dotted blue line), the phase gradient method (dashed red line), the time-of-flight method (green line, circles) and simulated shear moduli (full black line). .... 65

Figure 4.1 Experimental data acquisition and post processing. Transient waveforms were converted to mechanical shear waves using a vibrator linked to a plaque. RF lines were acquired at an ultrafast frame rate (4 kHz) and processed to estimate induced displacements. From the Fourier transform of displacements, stationary displacement maps were computed over a given frequency range around the excitation frequency. Displacement profiles extracted at multiple frequencies allowed estimating the frequency dependence of spherical inclusion viscoelastic properties. .... 76

Figure 4.2 Acoustic radiation force experimental setup (a). Three push locations (blue ellipses) separated by  $D_2 = 4.6$  mm at  $D_1 = 3.5$  cm depth from the probe were generated at a distance  $D_3 = 12$  mm from the inclusion center. (b) Chronology of both acoustic bursts and imaging sequences. .... 81

Figure 4.3 Experimental displacement profiles (full blue lines) and theoretical profiles (dashed red lines) obtained at optimization convergence for the hard inclusion at 340 Hz (a) and soft inclusion at 245 Hz (b). Shear waves were mechanically induced by a plaque embedded in the phantom. .... 82

Figure 4.4 Displacement maps obtained from experiments (left column) and theoretical ones computed using estimated viscoelastic parameters (right column) for the hard (top line) and soft (bottom line) inclusions. Normalized root-mean-square errors between

experiments and theory over the whole field of views are respectively 9.36% and 7.22%.

..... 83

Figure 4.5 Storage (red lines) and loss (blue lines) moduli of the hard (a) and soft (b) spherical inclusions estimated from 200 Hz to 450 Hz. Grey areas indicate standard deviations around mean values (full black lines) of storage and loss moduli measured using the “reference” method. .... 84

Figure 4.6 Errors on viscoelastic estimates obtained for biased input geometric parameters. Black lines indicate the single profile formulation of the inverse problem ('o' and '+' markers refer to storage and loss modulus errors, respectively), whereas red lines correspond to the multiple profiles formulation ('□' and 'x' markers refer to storage and loss modulus errors, respectively)..... 85

Figure 4.7 Effect of displacement profile signal-to-noise ratio (SNR) on viscoelastic parameter estimation accuracy. Red and black lines refer to single and multiple profiles inverse problem formulation, respectively, whereas full and dashed lines indicate storage and loss modulus estimation errors, respectively. Error bars depict standard deviations obtained after ten iterations of the inverse problem at each SNR value..... 86

Figure 4.8 Errors on spherical inclusion viscoelastic parameter estimation obtained by applying a two-dimensional (cylindrical) theoretical model to displacement profiles for the spherical three-dimensional configuration considering various positions along the y-axis. Black lines correspond to the single profile formulation ('o' and '+' markers refer to storage and loss modulus errors, respectively), whereas red lines indicate multiple profiles formulation ('□' and 'x' markers refer to storage and loss modulus errors, respectively)..... 87

Figure 4.9 Experimental storage and loss modulus variations with frequency obtained with the radiation force experiment on the hard inclusion configuration. Black 'o' markers indicate “reference” rheometry results, whereas green '□' and red '+' markers represent, respectively, estimations with and without the weighting term in the cost function formulation of equation (20). For each method, storage and loss moduli are represented by thick full and thin dashed lines, respectively. .... 89



Figure 5.1 Processus de formation d'un thrombus au niveau des valves vasculaires. (A) flux sanguin normal, (B) formation progressive, puis rupture (C) du thrombus. L'embolus est relâché dans la circulation sanguine. ....	97
Figure 5.2 Consécutivement à une lésion de la paroi vasculaire, l'exposition des facteurs tissulaires à la circulation sanguine active la cascade de coagulation, induisant la formation progressive d'un thrombus. Adapté de (Furie, Furie 2008).....	98
Figure 5.3 Mécanismes de la coagulation: les voies extrinsèque et intrinsèque convergent vers une voie commune menant à la production d' un caillot de fibrine. Extrait de (Schmitt 2011), adapté de (Colman 2006).....	98
Figure 5.4 Un exemple d'algorithme décisionnel de prise en charge de patients présentant des symptômes de TVP, adapté de (Zierler 2004). Les outils diagnostiques sont surlignés en gras.....	100
Figure 5.5 Ultrasonographie de compression couplée à l'imagerie Doppler (duplex). Avant la compression (gauche),le flux sanguin est détecté dans l'artère fémorale et non dans la veine. Lors de la compression (droite), la veine ne collapse pas, indiquant la présence d'un thrombus. ( <a href="http://www.ultrasound-images.com">http://www.ultrasound-images.com</a> ) .....	102
Figure 5.6 Vénographie par résonance magnétique: la présence d'un thrombus se traduit par une opacité le long du vaisseau (flèche rouge), indiquant l'absence d'agent de contraste. Adapté de (Li, Salanitri 2007) .....	104
Figure 5.7 Influence de l'agencement en réseau des filaments de fibrine sur les propriétés mécaniques des caillots de fibrine. Adapté de (Weisel 2004). ....	107
Figure 5.8 Imagerie par microscopie électronique à balayage de caillots sanguins pour divers taux d'hématocrite (Ht). Lorsque l'hématocrite augmente, la densité volumique de filaments de fibrine diminue. Adapté de (Gersh, Nagaswami 2009).....	107
Figure 5.9 Photographies de thrombi prélevés sur des rats à différentes stades: aigu (3 et 6 jours), chronique (10 et 12 jours). Le thrombus chronique est caractérisé par l'absence de globules rouges ainsi que par une réduction du diamètre vasculaire. Adapté de (Xie, Kim 2005) .....	111
Figure 6.1 Geometrical configuration of the proposed theoretical model. Force $\mathbf{F}$ is applied at the center of the circular cross section, is applied at the center of the circular cross	

section, along y-axis. Shear waves propagate normally to force direction and are computed at any $x$ position .....	121
Figure 6.2. Experimental protocol : two simultaneous monitoring of blood coagulation. Acoustic push beams were focused at the center of the inclusion, visible on B-mode images (yellow circle). Displacements spatially averaged over the inclusion cross section are monitored during 35 ms ( $u(t)$ ). Applying a temporal Fourier transform to $u(t)$ allows extraction of both resonance frequency ( $f_1$ ) and half-width at half maximum ( $B_{1/2}$ ) which are then compared to lookup table to estimate shear modulus ( $\mu$ ) and viscosity ( $\eta$ ).....	123
Figure 6.3 Resonance frequencies obtained for various inclusion dimensions and elasticities. $f_1$ increases with shear modulus and decreasing radius.....	126
Figure 6.4 (a) Resonance frequency, $f_1$ (Hz), and (b) half width at half maximum, $B_{1/2}$ (Hz), at a constant inclusion radius ( $R=5\text{mm}$ ) for various values of shear modulus and viscosity. ....	127
Figure 6.5 (a) Experimental normalized temporal displacements ( $u(t)$ ) acquired during 40 ms each 2minutes during 90 minutes. (b) related normalized spectra. A color threshold of 0.5 has been applied to exhibit the evolution of $B_{1/2}$ over time. Despite a barely constant time to peak response observed in (a) after 20 minutes, resonance frequency still increases.	128
Figure 6.6 Volunteer A. First row: experimental resonance frequency $f_1$ and half width at half maximum $B_{1/2}$ . Second row: estimated shear moduli $\mu$ , and viscosities $\eta$ , using the proposed inversion method. '+', '!' and 'o' markers indicate first to third experiment iteration respectively.....	129
Figure 6.7 Volunteer B. First row: experimental resonance frequency $f_1$ and half width at half maximum $B_{1/2}$ . Second row: estimated shear moduli $\mu$ , and viscosities $\eta$ , using the proposed inversion method. '+', '!' and 'o' markers indicate first to third experiment iteration respectively.....	129
Figure 7.1 Capture d'écran de l'interface graphique développée permettant le post-traitement des données expérimentales.....	141

## Liste des abréviations

ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse.

ARFIRE: Acoustic Radiation Force Induced Resonance Elastography.

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System.

DI: Direct Inversion.

MRE: Magnetic Resonance Elastography.

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique.

PG: Phase Gradient.

SWIRE: Shear Wave Induced Resonance Elastography.

TOF: Time Of Flight.

*À ma famille,*

## Remerciements

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Biorhéologie et d'Ultrasonographie Médicale, dirigé par le Dr Guy Cloutier.

Je tiens à sincèrement remercier Guy Cloutier de m'avoir accueilli au sein du LBUM et de m'avoir permis de m'épanouir scientifiquement au sein de l'équipe. Après ces années de maîtrise puis de thèse, les conférences, les discussions et parfois les débats, j'ai vraiment beaucoup appris à ses côtés.

Je remercie également Dr Elijah Van Houten, professeur agrégé à l'université de Sherbrooke ainsi que Dr An Tang, professeur adjoint au département de radiologie de l'université de Montréal pour avoir examiné ma thèse.

Mes remerciements s'adressent aussi au Dr Rick Hoge, professeur adjoint à l'université de Montréal, pour avoir présidé le jury de soutenance.

Cette thèse est définitivement le fruit de collaborations fructueuses avec mes collègues "LBUMiens", dont j'ai eu l'occasion de voir passer quelques générations ! En premier lieu, merci à Anis Hadj Henni et Cédric Schmitt, qui m'ont formé à mon arrivée, tant dans le domaine théorique qu'expérimental. Ils ont su pointer les lacunes de mes travaux et m'aider à les combler. Avec le recul, je me rends compte que cette thèse porte clairement leur "griffe".

Un grand merci aussi à Boris Chayer, pour son accompagnement tout au long de ces années, sa motivation dans mes expériences (et leur répétitions...), sa gentillesse et... son crawl. Merci aussi à Damien Garcia, dit " le spartiate", pour ses conseils avisés, son expérience et... sa nage du papillon. Un merci tout particulier à Louise pour son attention dans l'ensemble de mes démarches et pour la correction de cette thèse. Enfin, merci à Jonathan Porée, pour ses longues discussions sur nos problématiques de recherche, à Marie-Hélène pour son assistance souvent salvatrice et pour ne pas m'avoir laissé seul buveur de café au labo et tous mes autres collègues, Étienne, Julien, Abdel, Marzieh... et j'en oublie !

Merci enfin à Géraldine, à ma famille, mes amis, ainsi qu'à "Pat et Robert" pour leur présence, leur(s) soutien(s), mais aussi leur patience, tout au long de ces années de thèse.

# Chapitre 1 : L'élastographie: origines et concepts fondamentaux

## 1.1 Qu'est ce que l'élastographie?

La palpation manuelle est une technique ancestrale destinée à mettre en évidence la présence de tissus pathologiques à travers le sens du toucher. Encore largement utilisée en médecine générale pour des organes tels que le sein, la prostate ou encore le foie, l'efficacité de cette méthode est très liée à l'expérience et à l'interprétation du praticien. De plus, elle n'est pas quantitative et est limitée en profondeur pouvant être investiguée. L'élastographie est une technique d'imagerie inspirée de la palpation qui vise à cartographier la rigidité des tissus biologiques. En effet, nombre de pathologies, telles que la cirrhose, les tumeurs bénignes et malignes, induisent des variations des propriétés mécaniques des tissus. Les liens entre processus pathologiques microscopiques et altération mécanique des tissus à l'échelle macroscopique sont présentés plus en détails aux chapitres 2 et 5 dans les cas respectifs du cancer du sein et des thromboses veineuses.

Les avancées technologiques réalisées en imagerie médicale depuis la seconde moitié du XXème siècle, notamment dans le domaine de l'imagerie ultrasonore, par rayons X ou encore par résonance magnétique, offrent de nouvelles perspectives dans l'étude non-invasive des tissus biologiques. Les méthodes suscitées reposent sur la cartographie de paramètres physiques tels que l'impédance acoustique, l'absorption des rayons X ou encore la densité de protons. Jusqu'à ces deux dernières décennies, aucune d'entre elles ne permettait de cartographier l'élasticité des tissus, bien que la pertinence de ce paramètre soit reconnue dans un contexte diagnostique (*Figure 1.1*).

Comme nous allons le voir dans la suite de ce chapitre, de multiples techniques d'élastographie ont été proposées ces dernières années; le point commun de l'ensemble des méthodes proposées réside dans la succession de trois étapes fondamentales: (1) induire des

déplacements dans le milieu étudié, on parle alors d'excitation mécanique. (2) Mesurer la réponse du milieu à la stimulation appliquée par ultrasons, résonance magnétique ou encore par des méthodes optiques et enfin (3) estimer qualitativement ou quantitativement les propriétés mécaniques du milieu à l'aide de modèles mécaniques appropriés et appliqués aux mesures (processus communément appelé inversion). Après une brève description du formalisme mathématique associé à l'élastographie, ces trois étapes constitueront le fil directeur de ce chapitre. Un intérêt particulier sera porté sur l'état de l'art des méthodes d'inversion utilisées à ce jour en élastographie dynamique ultrasonore ouvrant sur la formulation des objectifs de cette thèse.

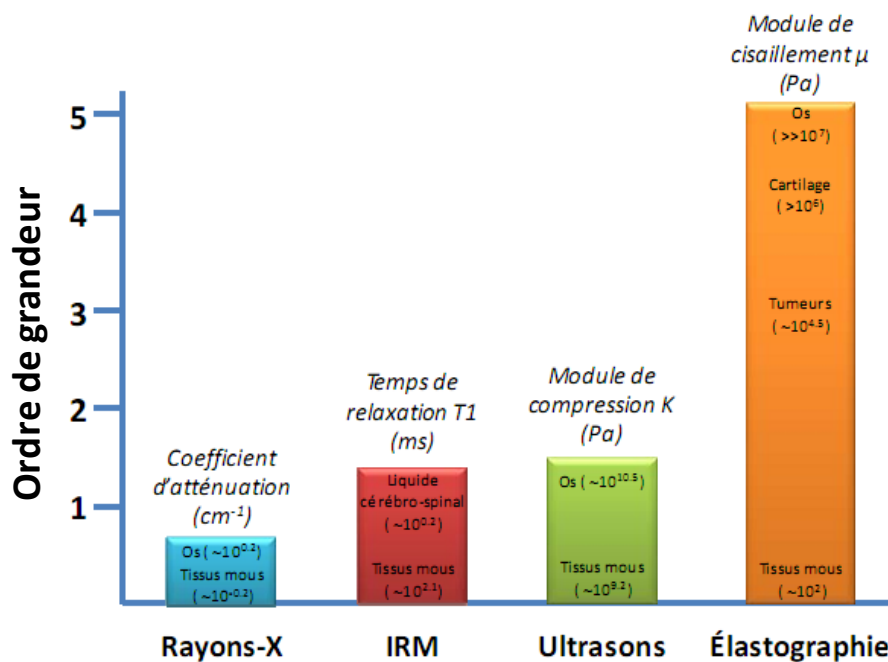


Figure 1.1 Plage dynamique des paramètres d'imagerie selon les types de tissus. Le module de cisaillement s'étend sur une gamme plus large que d'autres paramètres employés en imagerie médicale, ce qui offre un potentiel de discrimination entre différents types de tissus. Extrait de (Schmitt 2011), adapté de (Mariappan, Glaser 2010).

## 1.2 Le cadre mathématique initial

Cette section est destinée à introduire les concepts mathématiques fondamentaux de l'élastographie ainsi que les principales équations à résoudre pour quantifier les propriétés mécaniques des milieux étudiés *in vitro* ou *in vivo*.

Ici on considère un milieu mécanique continu, linéaire, homogène et isotrope de volume  $V$  et de surface  $S$ . Le principe fondamental de la dynamique stipule que la variation temporelle de la quantité de mouvement du système considéré est égale à la somme des forces externes et internes qui lui sont appliquées:

$$\frac{\partial}{\partial t} \iiint_V \rho \dot{\mathbf{u}} dV = \iint_S \mathbf{T}^{(n)} d\mathbf{S} + \iiint_V \rho \mathbf{f} dV \quad (1.1)$$

avec  $\rho$  la masse volumique,  $\dot{\mathbf{u}}$  la dérivée temporelle du vecteur de déplacement  $\mathbf{u}$ ,  $\mathbf{T}^{(n)}$  le tenseur des tractions appliquées au volume dirigées selon le vecteur normal  $\mathbf{n}$  et orienté vers l'extérieur du volume. À l'équation (1.1),  $\mathbf{f}$  représente les forces internes, telle que la gravité s'appliquant au volume. En négligeant les forces internes s'appliquant au solide et à partir du théorème de Green-Ostrogradsky, on obtient l'équation différentielle suivante:

$$\rho \ddot{\mathbf{u}} = \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} \quad (1.2)$$

avec  $\ddot{\mathbf{u}}$  la dérivée seconde par rapport au temps du déplacement,  $\nabla$  l'opérateur nabla et  $\boldsymbol{\sigma}$  le tenseur des contraintes. Dans le cas d'un milieu purement élastique, linéaire, homogène et isotrope, le tenseur des contraintes est lié à ceux des déformations  $\boldsymbol{\varepsilon}$  et des rigidités  $\mathbf{C}$  via la loi de Hooke:

$$\sigma_{ij} = \mathbf{C}_{ijkl} \varepsilon_{kl} \quad (1.3)$$

Dans le cas d'un solide linéaire, homogène et isotrope, le tenseur des rigidités s'écrit en fonction de  $\lambda$ , le premier coefficient de Lamé et  $\mu$ , le module de cisaillement (second coefficient de Lamé), souvent noté  $G$  dans la littérature.



$$\mathbf{C}_{ijkl} = \begin{bmatrix} \lambda + 2\mu & \lambda & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda + 2\mu & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda & \lambda + 2\mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2\mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2\mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2\mu \end{bmatrix} \quad (1.4)$$

L'équation (1.3) s'écrit alors:

$$\boldsymbol{\sigma} = \lambda \nabla \cdot \mathbf{u} \mathbf{I} + 2\mu \boldsymbol{\varepsilon} \quad (1.5)$$

tandis que les composantes du tenseur des déformations sont calculées à l'aide de la relation suivante:

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (1.6)$$

En insérant (1.5) dans (1.3) et en exprimant le tenseur des déformations en fonction des déplacements (1.6), on obtient l'équation de Navier (Achenbach 1973),(Doyley 2012):

$$\nabla(\lambda + \mu) \nabla \cdot \mathbf{u} + \nabla \cdot \mu \nabla \mathbf{u} = \rho \ddot{\mathbf{u}} \quad (1.7)$$

Dans le cas de milieux mécaniquement hétérogènes, l'équation (1.7) peut s'écrire sous la forme:

$$\nabla \cdot (\mu (\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T)) + \nabla (\lambda \nabla \cdot \mathbf{u}) = \rho \ddot{\mathbf{u}} \quad (1.8)$$

L'équation de Navier s'applique dans tous les régimes d'excitation mécanique, à savoir statique, harmonique ou transitoire. Elle revêt donc une importance particulière en élastographie puisqu'elle relie les paramètres mécaniques du milieu aux déplacements mesurés.

### 1.3 L'excitation mécanique en élastographie

Il existe diverses méthodes pour induire des déplacements au sein des milieux d'étude, tant sur le plan physique (application externe ou à distance) que sur le plan du régime temporel

(statique, harmonique ou transitoire). Dans le cas de l'élastographie statique ou quasi-statique, la compression est généralement réalisée à l'aide d'une plaque ou par simple pression de la sonde ultrasonore à la surface du milieu (Hiltawsky, Krüger 2001) ou encore par des mouvements physiologiques naturels tels que la pulsation sanguine (Deleaval, Le Flo'h 2012).

Deux approches distinctes ont été proposées pour induire des ondes de cisaillements: la première consiste à utiliser des vibreurs mécaniques appliqués à la surface du volume d'étude (Sandrin, Tanter 2002), (Manduca, Oliphant 2001), (Wu, Parker 2004), tandis que la seconde utilise le principe de la force de radiation (Sugimoto, Ueha 1990), (Rudenko, Sarvazyan 1996) pour générer à distance les ondes de cisaillement. L'excitation par force de radiation consiste à focaliser des ondes ultrasonores de fortes intensités sur une très courte période (<10 ms). L'atténuation acoustique du milieu de propagation entraîne alors un transfert de quantité de mouvement entre le front d'ondes acoustiques et le milieu de propagation, induisant de faibles déplacements au sein de ce dernier (Calle, Remenieras 2005). Depuis les dix dernières années, la force de radiation est devenue la modalité de référence pour l'excitation mécanique en élastographie dynamique ultrasonore car elle permet de faire vibrer précisément la région d'intérêt et ce, plus profondément que les méthodes de pulsation externe.

Il existe aujourd'hui une grande variété de techniques en élastographie dynamique basées sur la force de radiation (Doherty, Trahey 2013), (Palmeri and Nightingale 2011). Ces méthodes diffèrent entre elles sur le régime d'excitation (harmonique ou transitoire), le nombre de sources (propagation d'une seule ou plusieurs ondes de cisaillement) ou encore sur la zone d'intérêt considérée (dans l'axe de la poussée ultrasonore ou latéralement, pour le suivi des ondes de cisaillement). Ces méthodes sont schématisées à la Figure 1.2.

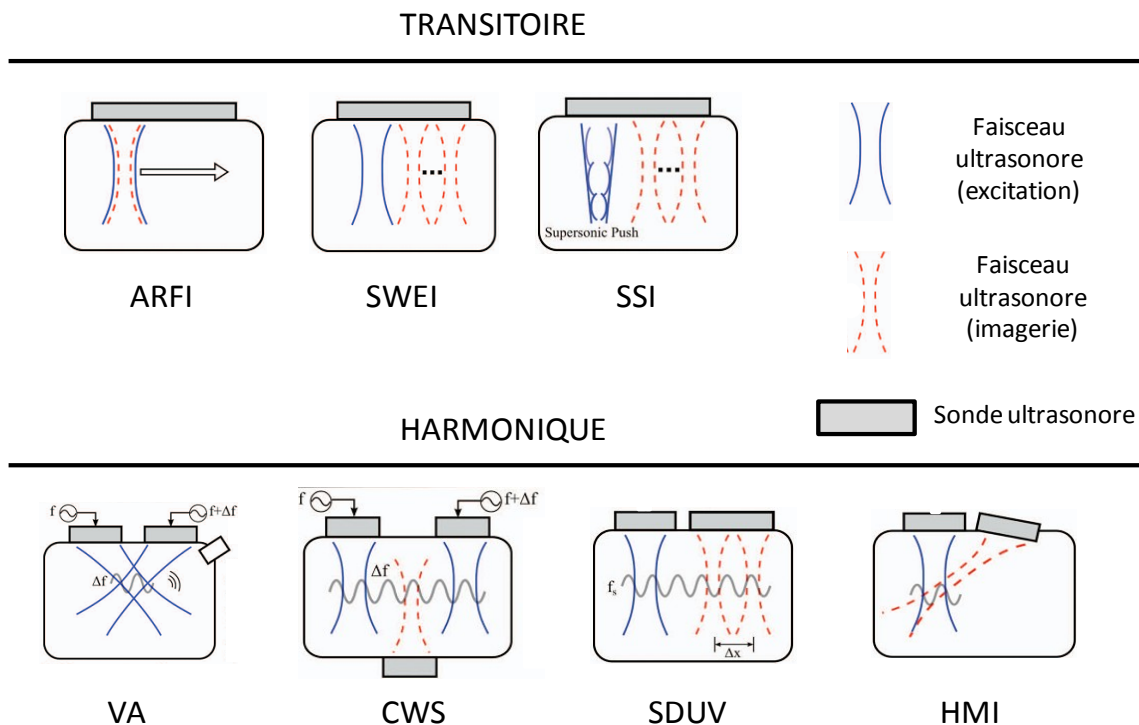


Figure 1.2 Synoptique des principales techniques d'élastographie dynamique ultrasonore transitoire et harmonique utilisant la force de radiation. ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse; SWEI: Shear Wave Elasticity Imaging; SSI: Supersonic Shear Imaging; VA: Vibro-Acoustography; CWS: Crawling Waves Sonoelastography; SDUV: Shear wave Dispersion Ultrasound Vibrometry; HMI: Harmonic Motion Imaging. Adapté de (Doherty, Trahey 2013).

## 1.4. Comment estimer les déplacements induits?

L'estimation des déplacements induits par l'excitation mécanique constitue la première étape de traitement du signal en élastographie. La qualité de l'estimation qualitative ou quantitative des propriétés mécaniques des milieux étudiés est donc intimement liée à la performance des estimateurs de déplacements mis en œuvre. On distingue deux types d'estimateurs, à savoir les estimateurs de phase (Kasai, Namekawa 1985) et les estimateurs temporels (Viola, Walker 2003). Bien que les estimateurs de phase sont généralement plus

utilisés dans des applications d'imagerie Doppler, ils demeurent applicables en élastographie (Hoyt, Parker 2006). Étant plus robustes (Hoeks, Arts 1993), les estimateurs temporels peuvent être confrontés à des limitations d'ordre technique telles que les temps de calculs nécessaires à l'estimation. Ainsi, l'estimation des déplacements par intercorrélation normalisée est admise comme étant la méthode la plus précise pour l'estimation des déplacements (Walker, Trahey 1995). Cependant, la méthode a longtemps été limitée par la charge de calculs qu'elle impose (Viola, Walker 2003), notamment en élastographie dynamique où le suivi des ondes de cisaillement impose le traitement d'un grand nombre d'images.

Dans le cadre de cette thèse, l'algorithme d'intercorrélation normalisée a été appliqué à l'ensemble des données expérimentales. Afin de réduire les temps de calculs, cette méthode a été parallélisée et exécutée sur la carte graphique de l'ordinateur, permettant des accélérations de l'ordre de 8500% et des fréquences de traitement de l'ordre de 100 images par seconde, ouvrant ainsi la voie à une utilisation en temps réel. Ce travail a été synthétisé dans un article de conférence présenté en Annexe (Montagnon, Hissoiny 2012).

## **1.5. Comment estimer l'élasticité une fois les déplacements mesurés?**

Le régime d'excitation appliqué au milieu d'étude conditionne non seulement les déplacements induits (1.7) mais aussi le type de paramètre étudié pour l'estimation de l'élasticité.

### **1.5.1. Le régime statique ou quasi-statique**

L'élastographie statique ultrasonore, initialement proposée par Ophir *et al.*, (Ophir, Cespedes 1991) consiste à imager le milieu d'étude avant puis après une légère compression appliquée à l'aide de la sonde, ou à l'aide d'un compresseur externe. À partir des données de radiofréquences (RF) obtenues, les déplacements induits ainsi que leurs dérivées spatiales sont calculés afin d'établir des cartes de déformations aussi appelées élastogrammes (Figure 1.3).

En assumant des contraintes et des déformations unidimensionnelles, il est possible d'estimer l'élasticité du milieu étudié via le module d'Young et la loi de Hooke simplifiée:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (1.9)$$

où  $E$  est le module d'Young,  $\sigma$  et  $\varepsilon$  les amplitudes des contraintes (appliquées) et les déformations (mesurées) qui sont représentées par des scalaires dans le cadre d'une hypothèse unidimensionnelle. Cependant, la relation (1.9), bien qu'élégante et facile à mettre en œuvre, présente trois défauts majeurs:

- La quantification du module d'Young repose sur la connaissance de la contrainte appliquée. En dehors du cas *in vitro* et l'utilisation de larges compresseurs sur des surfaces planes où la contrainte peut être calculée par le ratio de la force appliquée par la surface de contact, la détermination de la contrainte dans l'ensemble du champ de vue nécessite une connaissance précise des conditions aux limites.

- L'estimation des déformations induites est sujette à de larges variations car elle nécessite le calcul de dérivées numériques pour établir les élastogrammes. De plus, des déplacements hors plan, c'est-à-dire perpendiculairement au champ de vue ultrasonore, sont généralement induits par l'application de la compression, démontrant la limitation de l'hypothèse de mouvements unidimensionnels.

- L'unicité de la solution du problème inverse en élastographie statique n'est pas toujours démontrée lorsque seuls les déplacements et les conditions aux limites sont connus (Barbone, Bamber 2002).

L'établissement de cartes d'élasticité quantitatives en élastographie statique est donc un problème complexe auquel divers éléments de solution ont été proposés, tels que l'estimation des déplacements latéraux (Konofagou, Ophir 1998), (Techavipoo, Chen 2004) et en élévation (Rao, Varghese 2008), afin d'estimer de nouvelles composantes du tenseur des déformations, telles que les composantes de cisaillement. De plus, la formulation de problèmes inverses itératifs (Doyley, Meaney 2000) sur la base d'une hypothèse de distribution des contraintes uniformes ou encore la modélisation par éléments finis (Baldewsing, Danilouchkine 2008), qui est détaillée au paragraphe 5.3, ont été proposés dans l'objectif d'établir des cartes quantitatives d'élasticité.

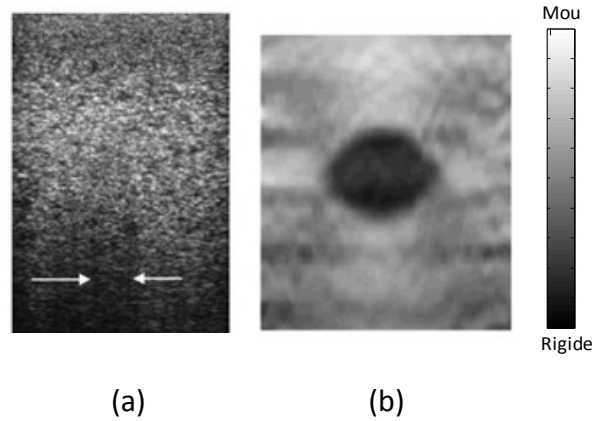


Figure 1.3 Un exemple typique en élastographie statique. Sur l'image mode B (a), l'inclusion dure est indistincte, seul un léger cône d'ombre (flèches blanches) traduit la présence d'une inclusion. (b) L'élastogramme établi après une légère compression du milieu permet une visualisation claire de l'inclusion rigide. Adapté de (Parker, Doyley 2011).

### 1.5.2. Les régimes harmonique et transitoire

Dans le cas d'une excitation statique, le second terme de l'équation (1.7) est nul. Lorsque l'excitation est harmonique, *i.e* lorsque le déplacement imposé est périodique et continu, des ondes mécaniques se propagent dans le milieu étudié. Deux types d'ondes sont susceptibles de se propager, à savoir les ondes de compression et de cisaillement. La décomposition de Helmholtz consiste à exprimer le champ de déplacement  $\mathbf{u}$  induit dans le milieu comme la somme du gradient d'un champ scalaire (à rotationnel nul)  $\varphi$  et du rotationnel d'un champ vectoriel (à divergence nulle),  $\boldsymbol{\psi}$  :

$$\mathbf{u} = \nabla\varphi + \nabla \times \boldsymbol{\psi} \quad (1.10)$$

Dans le cas présent, la décomposition de Helmholtz permet de distinguer les ondes de compression et de cisaillement. Ainsi, en introduisant (1.9) dans (1.7) on obtient deux équations de Helmholtz distinctes:

$$\Delta\varphi - \frac{1}{c_L^2} \frac{\partial^2\varphi}{\partial t^2} = 0, \quad c_L = \sqrt{\frac{\lambda + 2\mu}{\rho}} \quad (1.11)$$

$$\Delta\Psi - \frac{1}{c_T^2} \frac{\partial^2\Psi}{\partial t^2} = 0, \quad c_T = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (1.12)$$

Les équations (1.10) et (1.11) sont prépondérantes en élastographie dynamique. En effet, elles permettent de relier la vitesse des ondes de compression ( $c_L$ ) et de cisaillement ( $c_T$ ) avec les propriétés mécaniques du milieu de propagation. Dans le cas des tissus biologiques, la vitesse des ondes de compression est de l'ordre de 1500 *m/s*, ce qui les rend impossible à imager directement tandis que les ondes de cisaillement ont des vitesses de propagation de l'ordre de 10 *m/s*. Il est intéressant de noter que l'application de l'opérateur rotationnel ("curl" en anglais) au champ de déplacements  $\mathbf{u}$  permet de supprimer la contribution de l'onde de compression, comme proposé dans (Sinkus, Tanter 2005). Dans le cas d'une onde harmonique de cisaillement plane polarisée selon l'axe ( $y$ ) et se propageant selon l'axe ( $x$ ) à la fréquence angulaire  $\omega$ , une solution de l'équation de Helmholtz peut s'écrire sous la forme :

$$\mathbf{u} = \exp(i(k_T x - \omega t)) \mathbf{e}_y \quad (1.13)$$

avec  $k_T$ , le vecteur d'onde ( $\text{m}^{-1}$ ) de cisaillement, qui est lié à la longueur d'onde  $\lambda$  via:

$$k_T = \frac{\omega}{c_T} = \frac{2\pi}{\lambda} \quad (1.14)$$

L'estimation du module de cisaillement à partir de l'équation de Helmholtz est la base de la méthode dite d'inversion directe applicable dans les domaines temporel (Nightingale, McAleavey 2003) ou fréquentiel (Catheline, Gennisson 2004), (Bercoff, Chaffai 2003), (Sandrin 2002). Le module de cisaillement est déterminé à l'aide de la formule suivante:

$$\mu = \frac{\rho \ddot{u}}{\Delta u} \quad (1.15)$$

L'équation (1.14) est similaire à (1.11) si l'on considère que le déplacement comporte uniquement le terme de cisaillement. Parmi les hypothèses sous-jacentes à l'inversion directe, on citera la présence de milieux purement élastiques, linéaires, mécaniquement homogènes ou homogènes par partie, ainsi que l'hypothèse de dérivées secondes des déplacements négligeables dans le plan normal au champ de vue ultrasonore (Bercoff, Chaffai 2003). Le calcul de dérivées numériques des champs de déplacements mesurés étant reconnu comme une

source de bruit majeure dans la méthode d'inversion directe (Nightingale, McAleavey 2003), que ce soit en élastographie ultrasonore ou par résonance magnétique, celle-ci est progressivement remplacée par des méthodes d'estimation des vitesses de propagation des ondes de cisaillement présentées ci-dessous.

Lorsqu'une onde de cisaillement plane et monochromatique (régime harmonique) se propage, la différence de phase le long de l'axe de propagation permet de déterminer la célérité. En effet, si on applique l'équation (1.12) en deux points séparés par une distance  $\Delta r$  le long du parcours de l'onde, le déphasage  $\Delta\Phi$  entre ces deux points s'écrit:

$$\Delta\Phi = k_T(x_1 - x_2) = k_T\Delta r = \frac{\omega}{c_T}\Delta r \quad (1.16)$$

et donc:

$$c_T = \omega \frac{\Delta r}{\Delta\Phi} \quad (1.17)$$

Le déphasage observé lors de la propagation de l'onde permet donc la quantification de la vitesse de cisaillement et *in fine* une estimation du module de cisaillement; c'est ainsi que la méthode "Shearwave Dispersion Ultrasound Vibrometry" (SDUV) (Shigao, Urban 2009) estime l'élasticité de milieux homogènes.

Dans le cas d'excitations transitoires ou impulsionnelles (polychromatiques), le pendant temporel de la méthode de mesure du déphasage est la méthode dite du temps de vol. Similairement aux radars routiers, le principe consiste à estimer le temps nécessaire à l'onde pour se propager entre deux points distincts afin d'estimer la vitesse et par la suite le module de cisaillement via la relation dérivée de (1.11):

$$\mu = \rho v^2 \square \frac{E}{3} \quad (1.18)$$

Ainsi, le suivi du maximum de déplacement, ou encore de la forme d'onde induite le long de la barrette ultrasonore, permet une quantification rapide de la vitesse des ondes de cisaillement. L'algorithme de temps de vol est à la base de la quantification de l'élasticité proposée dans les méthodes "Supersonic Shear Imaging" (SSI),(Bercoff, Tanter 2004). et "Shear Wave Elasticity Imaging" (SWEI),(Sarvazyan, Rudenko 1998). Similairement, la méthode "Crawling Waves



Sonoelastography" (CWS) estime la vitesse de propagation de patrons d'interférences d'ondes de cisaillement pour quantifier l'élasticité (Wu, Parker 2004).

La méthode "Harmonic Motion Imaging" (HMI) est une approche élastographique par force de radiation dite locale car elle considère uniquement les déplacements au voisinage du point focal du faisceau ultrasonore (Konofagou, Hynynen 2003). Similairement à la méthode SDUV, le gradient de la phase de l'onde de cisaillement est utilisé pour déterminer le vecteur d'onde à une fréquence donnée.

Enfin, les méthodes "Acoustic Radiation Force Impulse" (ARFI),(Nightingale, McAleavey 2003) et "Vibro-Acoustography" (VA) (Fatemi, Greenleaf 1999), sont des techniques locales, orientées vers l'imagerie plus que vers la caractérisation mécanique des tissus. Ainsi, ARFI considère des paramètres tels que l'amplitude des déplacements au point focal pour traduire les contrastes mécaniques présents dans le champ de vue, tandis que la VA "écoute" à l'aide d'un hydrophone les vibrations acoustiques émises au niveau du point focal résultant de la superposition de deux champs ultrasonores.

L'ensemble des techniques dynamiques présentées jusqu'à maintenant étudient la propagation d'ondes de cisaillement du fait de leur faible vitesse de propagation comparée à celles des ondes de compression (longitudinales). Cependant, de récents travaux ont démontré théoriquement (Baghani, Salcudean 2009) et expérimentalement (Baghani, Eskandari 2009) que le suivi d'ondes longitudinales de compression était accessible à l'imagerie ultrasonore ultrarapide, moyennant un nombre conséquent d'hypothèses (Eskandari, Baghani 2009), notamment sur la géométrie de la source, les conditions aux limites (contraintes uniaxiales), la mécanique du milieu étudié (homogénéité) ainsi que sa géométrie (hypothèse de guide d'onde cylindrique infini). Par conséquent, la méthode est à l'heure actuelle principalement appliquée dans un contexte de mesures rhéométriques, mais ouvre la voie vers de potentielles avancées en termes de diversification de la polarisation des ondes mécaniques induites.

### **1.5.3 Méthodes numériques: l'inversion par la méthode des éléments finis.**

La résolution analytique de l'équation (1.7) pour n'importe quel type de géométrie, d'excitation et de distribution spatiale des paramètres mécaniques peut rapidement devenir très complexe. Dans de tels cas, l'usage de méthodes numériques telles que les simulations par

éléments finis ou par différences finies est pertinent. Actuellement, un large panel de logiciels de modélisation par éléments finis sont disponibles sur le marché (Doyley 2012). Le principe consiste à modéliser la géométrie du milieu considéré, à spécifier les paramètres mécaniques puis à le subdiviser (*i.e.*, le maillage). Une fois les conditions aux limites du domaine spécifiées, l'équation différentielle (1.7) est résolue en tout point du maillage à l'aide de solveurs dédiés. La méthode des éléments finis a été largement utilisée dans le cadre de l'élastographie, dans des cas d'excitations statiques et dynamiques (Van Houten, Paulsen 1999), (Schmitt, Montagnon 2013). Bien que très puissante, la méthode reste à l'heure actuelle limitée par les temps de calculs qu'elle nécessite, rendant difficile le développement d'outils temps réels.

#### **1.5.4. L'élastographie: du laboratoire à l'outil clinique**

L'élastographie, bien que toujours en développement, a d'ores et déjà été portée au stade d'outil clinique ; on peut ainsi citer plusieurs dispositifs cliniques dédiés à l'élastographie:

- Fibroscan (Échosens, France), dédié à l'élastographie du foie. L'appareil permet de mesurer *in vivo* la célérité des ondes de cisaillements dans le foie, mais ne permet pas l'imagerie. La facilité d'utilisation et la très bonne reproductibilité des mesures ont fait du Fibroscan un appareil de référence en élastographie du foie (Sandrin, Fourquet 2003). De nombreuses études cliniques indépendantes ont prouvées l'efficacité de cette méthode.

- Aixplorer (Supersonic Imagine, France) est un échographe clinique qui propose un module d'élastographie basé sur la technologie SSI. Plusieurs des études cliniques consacrées à l'élastographie dynamique a recours à cet échographe, puisqu'il permet d'investiguer une grande variété d'organes (Arda, Ciledag 2011), tels le sein (Tanter, Bercoff 2008), la thyroïde (Sebag, Vaillant-Lombard 2010) etc.

- Virtual Touch, proposé par Siemens, se décompose en deux applications distinctes, à savoir l'imagerie (Virtual Touch Imaging) basée sur la modalité ARFI et la mesure des vitesses des ondes de cisaillement (Virtual Touch Quantification) qui utilise la technique SWEI.

- MR Touch est une technologie d'élastographie dynamique par résonance magnétique proposée par GE Healthcare et appliquée au foie. La génération d'ondes de cisaillement est réalisée à l'aide d'un vibreur externe pneumatique posée sur le patient.

## 1.6 La viscosité: un paramètre mécanique incontournable

Le cas de matériaux purement élastique constitue une représentation limitée de la réalité physique, notamment dans le cas des tissus biologiques. Ainsi, dans le cas de matériaux présentant une viscosité non nulle (dits viscoélastiques), les coefficients de Lamé ( $\lambda$ ,  $\mu$ ) sont non pas réels mais complexes, dont la partie imaginaire traduit des phénomènes de dissipation d'énergie liés à la viscosité. La loi de comportement reliant le tenseur des contraintes à celui des déformations n'est plus celle correspondant à un ressort (équation 1.8), mais résulte de la combinaison d'un (ou plusieurs) ressort(s) avec un (ou plusieurs) amortisseur(s) visqueux. Diverses combinaisons de ressorts et d'amortisseurs visqueux, montés en série ou en parallèle, ont été proposées afin de modéliser la loi de comportement des matériaux viscoélastiques; on parle alors de modèle rhéologique, dont quelques exemples sont présentés en annexe. Dans le cas de l'élastographie quasi-statique, la viscosité induit un temps de latence avant l'obtention de la déformation à l'équilibre du matériau (ou du tissu biologique) en réponse à l'application d'une contrainte. Ainsi, en considérant ce temps de latence, (Sridhar, Insana 2007) ont pu différencier in vivo les tissus mammaires adipeux et fibroglandulaires, tandis que (Qiu, Sridhar 2008) ont démontré la pertinence de ce paramètre dans un objectif de caractérisation de la malignité des tumeurs.

En élastographie dynamique (harmonique ou transitoire), la viscosité entraîne principalement une atténuation des ondes de cisaillement au fil de la propagation (le temps de latence étant plus lent que le régime ondulatoire du mouvement). En effet, en écrivant le vecteur d'onde sous la forme d'un complexe:  $k = k' + ik''$ , une onde plane de cisaillement se propageant selon l'axe  $x$  s'écrit alors:

$$\exp(ikx) = \exp(i(k' + ik'')x) = \exp(ik'x) \exp(-k''x) \quad (1.19)$$

On constate alors que contrairement au cas purement élastique, l'amplitude de l'onde décroît exponentiellement avec la distance. Le vecteur d'onde étant proportionnel à la fréquence, l'atténuation de l'onde sera d'autant plus prononcée que la fréquence d'excitation sera grande. Ceci constitue un facteur limitant dans la bande fréquentielle d'excitation des tissus accessibles en élastographie dynamique. Un second effet lié à la viscosité est celui de la dispersion, décrivant la dépendance fréquentielle de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement.

Sachant que la mesure de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement est à la base de la plupart des méthodes quantitatives proposées en élastographie, l'étude de la viscosité à travers le phénomène de dispersion est direct et ne requiert *a priori* aucun développement technique ou théorique additionnel. Ainsi, des méthodes telles que CWS (Hoyt, Parker 2008), SSI (Deffieux, Montaldo 2009), SDUV (Chen, Greenleaf 2004), HMI Vappou, Maleke 2009) ou encore l'élastographie par résonance magnétique (Asbach, Klatt 2008), (Sack, Braun 2008) ont été appliquées à l'estimation de la viscosité *in vitro* et *in vivo*. La quantification de la viscosité via l'étude de la dispersion requiert cependant une hypothèse *a priori* sur le modèle rhéologique décrivant le matériau étudié. En effet, la célérité des ondes de cisaillement, ainsi que le module complexe de cisaillement sous-jacent, sont des paramètres qui dépendent de la fréquence d'excitation. Ainsi, la quantification des paramètres élastiques et visqueux (indépendants de la fréquence) requiert l'utilisation de modèles rhéologiques qui permettent de décrire analytiquement la dépendance fréquentielle du module complexe de cisaillement. On distinguera deux types d'approches, consistant soit à faire une hypothèse *a priori* comme précédemment cité, soit déterminer le modèle rhéologique à partir d'une mesure du module complexe de cisaillement sur une gamme de fréquence donnée, tel que présenté dans (Schmitt, Hadj Henni 2011) ainsi que dans les travaux présentés dans le second article de cette thèse.

## 1.7 Objectifs et plan de la thèse

Ce chapitre dédié à l'introduction des concepts fondamentaux de l'élastographie a permis de mettre en évidence le large panel de méthodes disponibles à ce jour pour la mise en évidence de contrastes mécaniques de manière qualitative ou quantitative.

Dans le cadre de l'élastographie dynamique ultrasonore, l'ensemble des méthodes présentées repose sur la détermination de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement, que ce soit à travers l'étude de la phase, du vecteur d'onde ou encore du temps de vol. Or, la présence d'hétérogénéités mécaniques localisées (inclusions) entraîne des phénomènes de diffraction et de réflexion des ondes de cisaillement, affectant ainsi la propagation des ondes. Dans le cadre du suivi des ondes de cisaillement, ces phénomènes sont perçus comme du "bruit", nécessitant la mise en œuvre de techniques dédiées pour en limiter les effets sur la robustesse de l'inversion (Klein, McLaughlin 2012), (Deffieux, Gennisson 2011). Une autre

approche consiste à considérer ces phénomènes comme des sources potentielles d'informations sur la mécanique des milieux étudiés. Ainsi, la modélisation analytique des phénomènes de diffraction des ondes de cisaillement par des structures confinées a été proposée au sein de notre laboratoire dans un objectif de caractérisation viscoélastique, notamment dans le cas d'hétérogénéités circulaires ou sphériques (Hadj Henni, Schmitt 2012, Hadj Henni, Schmitt 2008).

Le développement de nouveaux modèles de diffraction d'ondes de cisaillement dédiés à l'élastographie dynamique et à la quantification de la viscoélasticité de divers tissus biologiques constitue le cœur de cette thèse, dont les travaux sont organisés sous forme d'articles.

Le **chapitre 2** introduit la problématique du diagnostic du cancer du sein et propose une revue des méthodes diagnostiques non-invasives actuelles (mammographie, ultrasons, imagerie par résonance magnétique), ainsi que les avancées réalisées en élastographie sur ce sujet spécifique.

Le **chapitre 3** présente le premier article de cette thèse lié au premier objectif qui consiste à établir et valider un nouveau modèle dédié à l'étude de structures confinées bidimensionnelles elliptiques, modélisant la géométrie des tumeurs en imagerie ultrasonore. L'intérêt majeur de la géométrie elliptique considérée réside dans sa flexibilité permettant ainsi une fine approximation de la géométrie des tumeurs et par conséquent, une modélisation plus réaliste des phénomènes de diffraction. Une fois le modèle validé dans une approche de type problème direct, un problème inverse destiné à la quantification du module complexe de cisaillement est proposé et validé expérimentalement.

Toujours dans un objectif de modélisations près de la réalité clinique, le second objectif découle naturellement des avancées réalisées dans les travaux précédents, à savoir la modélisation de la diffraction par des structures viscoélastiques tridimensionnelles sphériques. Un effort particulier est porté sur l'application de la méthode à l'excitation mécanique par force de radiation. Enfin, contrairement aux méthodes basées sur l'étude de la dispersion fréquentielle, le problème inverse formulé est appliqué non seulement pour quantifier le module complexe de cisaillement de l'inclusion sphérique, mais aussi pour déterminer le modèle rhéologique qui la gouverne. L'ensemble de ces travaux constitue le second article (**chapitre 4**).

Le **chapitre 5** introduit un second champ d'application de l'élastographie dynamique, à savoir la caractérisation viscoélastique du sang lors de la coagulation, dans le cadre du diagnostic des thromboses des veines profondes de la jambe. À l'heure actuelle, aucune méthode élastographique ne permet la quantification de l'élasticité et de la viscosité du thrombus en formation dans des volumes physiologiquement réalistes. Ce travail, qui constitue le troisième article de cette thèse (**chapitre 6**) fusionne des méthodes précédemment développées dans notre laboratoire, (Schmitt, Hadj Henni 2011) avec un modèle théorique spécifique dédié à l'élastographie par force de radiation appliquée à l'étude des thromboses.

Le **chapitre 7** est consacré aux sections **Discussion** et **Conclusion** de cette thèse, en mettant l'emphase sur la contribution des travaux présentés à la thématique de l'élastographie dynamique, les défis à venir et des pistes pour les surmonter.

Enfin, en **Annexe** sont présentés les articles de conférences réalisés dans le cadre de cette thèse.

# **Chapitre 2 : Le cancer du sein: quelle contribution additionnelle l'élastographie peut-elle apporter?**

## **2.1 Épidémiologie du cancer du sein**

Le cancer du sein représente la seconde cause de mortalité chez les femmes après le cancer du poumon. Selon la société américaine du cancer (American Cancer Society 2012), 230 000 cas de cancer du sein ont été détectés et 40 000 décès sont survenus aux États-Unis des suites de cette maladie en 2011. Au Canada, le cancer du sein représentait 26% des nouveaux cas de cancer chez la femme en 2012 et 14% des décès par cancer (Société Canadienne du Cancer 2013). Une telle incidence de la maladie s'explique notamment par la diversité des facteurs de risques; on citera de manière non-exhaustive l'âge (Figure 2.1), le patrimoine génétique, en particulier les porteurs des gènes BRCA-1 et BRCA-2, la densité mammographique (Boyd, Gua 2007) et les thérapies hormonales lors de la ménopause.

Le lien étroit entre la précocité du diagnostic et le taux de survie (McCarthy 2000), (Deshpande, Jeffe 2009) justifie les politiques de dépistage mises en place dans les pays industrialisés. Le dépistage systématique basé sur des examens mammographiques annuels ou bisannuels offerts aux femmes de 40 ans et plus (à partir de 50 ans au Québec) a ainsi permis une baisse de la mortalité liée au cancer du sein de l'ordre de 30 % (Doris, Chris 2009). L'intervalle entre deux mammographies consécutives varie selon les pays, mais il a été démontré que l'annualisation de la mammographie ne permettait qu'une faible baisse de la mortalité liée au cancer du sein comparé aux examens bisannuels (Wai, D'yachkova 2005). Sur le plan économique, les coûts associés aux traitements varient en fonction du stade de développement de la tumeur (Radice, Redaelli 2003) tandis que les dépenses relatives aux programmes de dépistage précoce du cancer du sein sont largement inférieures aux coûts de la thérapie si la maladie est détectée tardivement (Feig 2010). La détection précoce du cancer du sein constitue donc une problématique de santé et un souci socio-économique de première importance, mais aussi un défi pour les méthodes d'imagerie actuelles comme nous allons le voir dans la suite de ce chapitre.

Une attention particulière sera portée sur les performances et les limitations des méthodes d'imagerie utilisées dans le cadre du diagnostic du cancer du sein, à savoir la mammographie, l'ultrasonographie ainsi que l'imagerie par résonance magnétique. Puis, sur la base des caractéristiques physiologiques liées au développement des tumeurs, la pertinence de l'élastographie ainsi que l'avancement des approches actuelles pour cette problématique seront discutés.

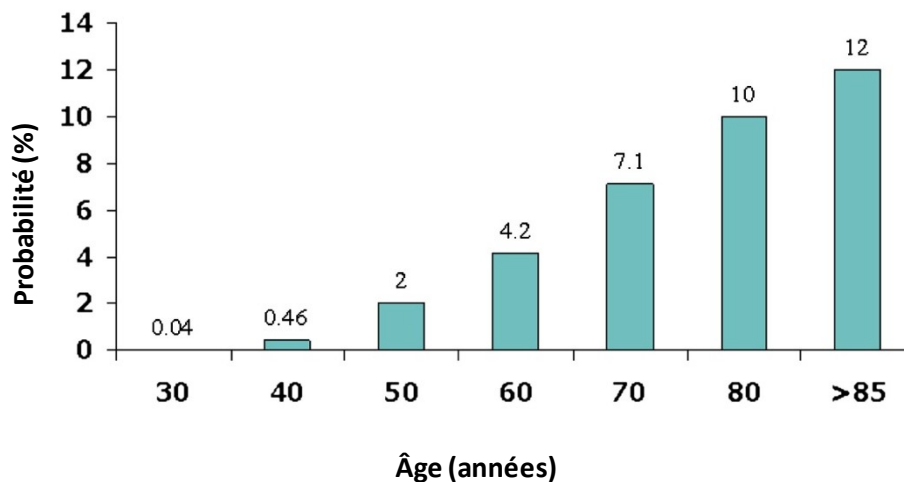


Figure 2.1 Évolution de la probabilité de développer un cancer du sein en fonction de l'âge. Adapté de (Greif 2010).

## 2.2 Physiopathologie du cancer du sein

La majorité des cancers (80%) se développent à partir des cellules épithéliales qui recouvrent les parois de cavités (*e.g.* l'épithélium intestinal) ou de canaux (*e.g.* canaux galactophores) (Weinberg 2007). Ce type de cancer est appelé carcinome. Ces cellules reposent sur une membrane basale qui constitue l'interface avec le stroma environnant (Figure 2.2). À la suite de mutations génétiques, les mécanismes naturels de croissance et de régulation cellulaires sont affectés. On citera notamment l'apoptose, phénomène naturel de "mise à mort" de la cellule permettant la régulation de la population cellulaire. Dans le cas des cellules cancéreuses, ce phénomène est altéré et mène ainsi à la prolifération de cellules mutées (Adams and Cory 2007) (Figure 2.3). Le processus de dissémination des cellules cancéreuses dans le reste de l'organisme et le développement subséquent de métastases



constituent des phénomènes complexes. Ceux-ci débutent par l'invasion locale du parenchyme par les cellules cancéreuses, puis leur circulation dans l'organisme via les systèmes lymphatique et sanguin avant la fixation en de nouveaux sites distants et l'apparition de métastases (Talmadge, Fidler 2010).

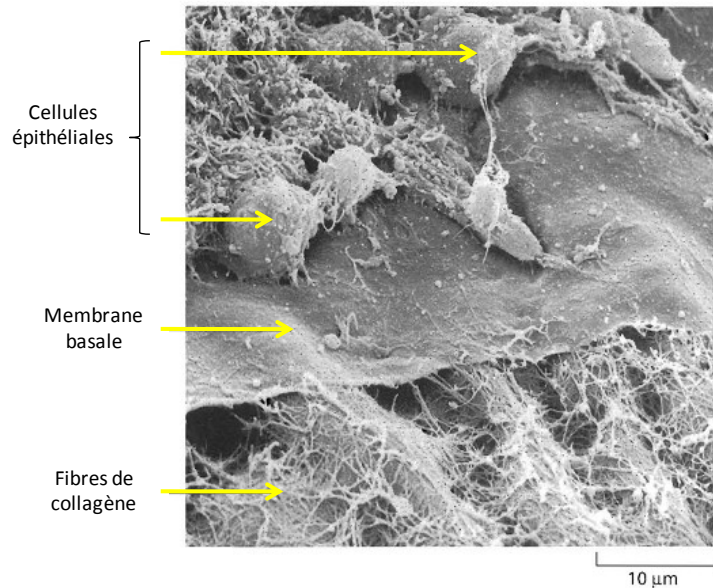


Figure 2.2 Microscopie électronique à balayage de l'épithélium de la corne d'un poussin, mettant en évidence l'organisation stratifiée des cellules épithéliales. Adapté de (Weinberg 2007) Chapitre 2.

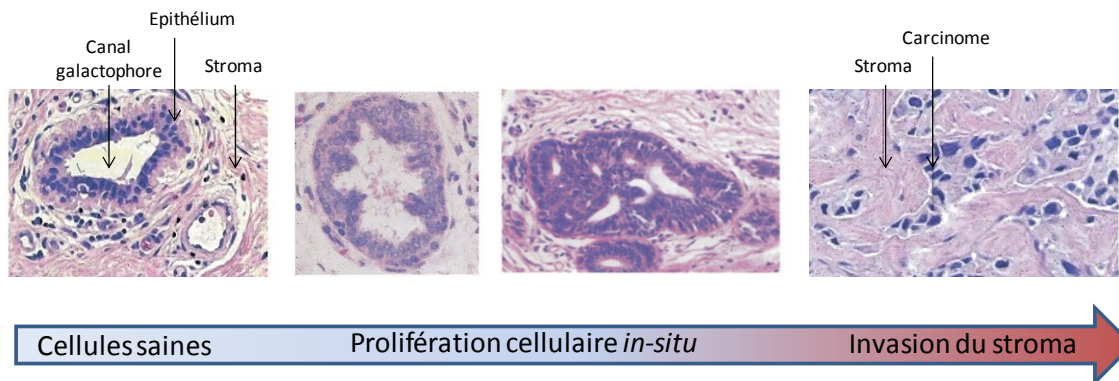


Figure 2.3 Formation progressive de la tumeur: de gauche à droite, les cellules épithéliales recouvrent la membrane basale du canal galactophore. La multiplication anarchique des

*cellules cancéreuses obstrue progressivement la lumière du canal, jusqu'à l'invasion du stroma. Adapté de (Weinberg 2007).*

Le développement de la tumeur requiert la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse) afin de subvenir aux besoins métaboliques vitaux (apport de nutriments, évacuation des déchets métaboliques etc.) (Hanahan, Weinberg 2011). La néovascularisation associée au développement de la tumeur se différencie de l'angiogénèse naturelle en ce sens qu'elle n'est pas un phénomène transitoire, mais permanent; on parle ainsi "d'interrupteur angiogénique" pour décrire le déséquilibre entre agents promoteurs et inhibiteurs de l'angiogénèse (Risau 1997), (Baeriswyl and Christofori 2009). De plus, le réseau lié au développement de la tumeur est particulièrement anarchique, présentant de multiples branchements, des diamètres vasculaires irréguliers ou encore des "contre-sens" circulatoires (Carmeliet, Jain 2000).

La principale réponse du stroma au développement de la tumeur est la desmoplasie, c'est-à-dire la formation de tissus fibreux, présentant entre autres d'importantes concentrations de collagène de type I, de fibroblastes et de fibronectine (Elenbaas, Weinberg 2001). Il est intéressant de noter la synergie entre angiogénèse et desmoplasie. En effet, le facteur vasculaire endothélial de croissance (VEGF pour «vascular endothelial growth factor»), qui est le principal promoteur de l'angiogénèse, joue un rôle central dans l'apparition de la réaction stromale; or, ce dernier est principalement produit par les fibroblastes et les cellules inflammatoires (Kalluri, Zeisberg 2006). Ainsi, la combinaison de l'augmentation de la densité de collagène et de vaisseaux au niveau de la tumeur tend à rigidifier localement le tissu. Les fibroadénomes sont des tumeurs bénignes du sein, composées de tissus fibreux et glandulaire. Cependant, à l'inverse des tumeurs malignes, le fibroadénome est une lésion localisée n'engendrant pas de déformation du tissu environnant, stable dans le temps (la taille varie peu au fil du temps), présentant des frontières clairement définies et généralement moins rigides que les tumeurs malignes.

Finalement, il est à noter que le cancer du sein ne se résume pas à un seul type de tumeurs; en effet, en plus du caractère invasif ou non, il existe des sous-types de cancer (*e.g.* carcinomes papillaires, mucineux etc. ). Les statistiques montrent cependant une grande

disparité de l'incidence en fonction du type de cancer; ainsi, 80% des cancers sont invasifs (dont 72% sont des carcinomes canauxaires infiltrants) tandis que 85% des cancers non invasifs sont des carcinomes canauxaires dits *in-situ*.

## **2.3 Imagerie diagnostique non-invasive du cancer du sein**

### **2.3.1 La mammographie**

La palpation étant une méthode limitée et peu reproductible pour la mise en évidence de masses dans le tissu mammaire, la mammographie, basée sur l'imagerie par rayons X, est actuellement la méthode de référence dans le cadre de l'imagerie non-invasive mais irradiante du sein. En effet, la méthode présente une bonne sensibilité, permettant ainsi la détection de masses suspectes, en dépit d'une spécificité moyenne puisque 95% des biopsies recommandées après une mammographie sont négatives (Elmore, Armstrong 2005). La méthode à elle seule permet donc difficilement de distinguer les masses bénignes des masses malignes. De plus, les performances de la mammographie sont liées à l'âge de la patiente. En effet, chez les femmes jeunes (en deçà de 40 ans), les tissus mammaires sont plus denses; les seins sont alors dits radio-opaques, rendant le diagnostic plus difficile à établir. La sensibilité de l'examen chute ainsi de 85% pour des femmes au-delà de 50 ans à 50-70% pour des femmes plus jeunes. Cependant, la densité des tissus mammaires étant reconnue comme un facteur de risque du cancer du sein (Boyd, Gua 2007), de nombreuses biopsies inutiles sont réalisées chaque année, induisant d'importants coûts aux systèmes de santé, mais aussi un important stress des patientes (Keyzer-Dekker, De Vries 2012), (Brett, Bankhead 2005).

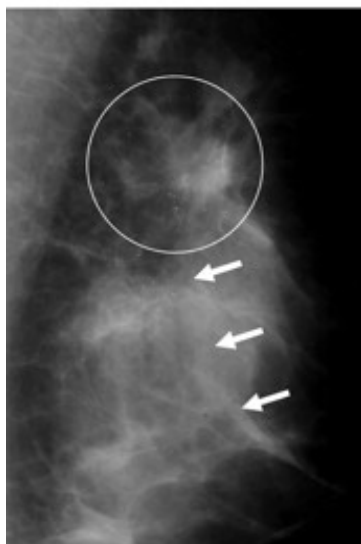
Afin de limiter l'opérateur-dépendance de la mammographie, *i.e.* les variations liées à l'interprétation des résultats par le clinicien, une table de scores (Tableau 2-1) a été proposée par le collège américain de radiologie appelée classification BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System). Cette dernière est basée sur les caractéristiques des masses, telles que la forme, la taille, l'orientation et la présence de microcalcifications (Lazarus, Mainiero 2006) (Figure 2.4). La classification BI-RADS suit une échelle ordinaire en 6 catégories. Ainsi, une lésion mammaire de score 1 sera jugée bénigne, tandis qu'un score de 6 constitue un cas

avéré de malignité. La "pierre angulaire" de la classification, tant du point de vue de la patiente que des moyens mis en œuvre, se situe dans la distinction des lésions de type BI-RADS 3 et 4. En effet, tandis qu'une lésion de catégorie 3 justifiera un simple suivi à court terme, la biopsie sera recommandée pour la catégorie 4 et au-delà. Bien que la probabilité de malignité puisse être faible dans cette catégorie, l'utilisation de la biopsie permet de déterminer la nature cancéreuse ou non de la lésion. Par conséquent, afin d'éviter d'éventuels retards dans la prise en charge des patientes, le recours à la biopsie dès lors qu'une lésion suspecte est détectée, est compréhensible, en dépit des conséquences citées plus haut que cela implique.

Ainsi, la mammographie est une modalité d'imagerie essentielle dans le diagnostic du cancer du sein, mais présente cependant des limitations telles que l'utilisation de radiations ionisantes, une spécificité limitée, ainsi qu'un inconfort, voire une douleur chez la patiente lors de l'examen (Warner 2011). Enfin, le réel apport de la méthode chez les femmes en deçà de 50 ans est remis en question, en considérant la faible spécificité, ou encore les risques de sur diagnostic (*i.e.* traiter de manière radicale des tumeurs qui n'auraient probablement jamais évoluées) (Jorgensen 2010).

*Tableau 2-1. Classification BI-RADS: Évaluation finale après lecture des images mammographiques et recommandations adéquates.*

Catégorie	Évaluation	Recommandations
1	Négatif	Examens de routine. Rien à signaler.
2	Bénin	Examens de routine. Bénignité confirmée.
3	Probablement bénin	Haute probabilité de bénignité (>98%). Recommandation de suivi à court-terme.
4	Masse suspecte	Probabilité moyenne de malignité (2-95%). Biopsie à considérer.
5	Haute suspicion de malignité	Haute probabilité de malignité (>95%). Mise en oeuvre des actions appropriées.
6	Malignité prouvée	Mise en oeuvre des actions appropriées.



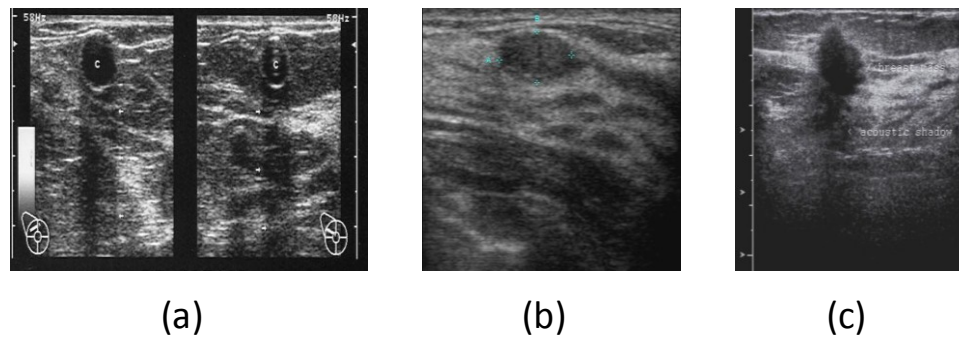
*Figure 2.4 Exemple de mammographie d'un carcinome invasif (cercle) apparaissant comme une masse diffuse aux contours mal définis. Les flèches indiquent la présence de microcalcifications (non visibles sur l'image du fait de la résolution). Adapté de (Shin, Kim 2011).*

### **2.3.2 L'ultrasonographie**

La pertinence de l'utilisation de l'ultrasonographie dans le diagnostic du cancer du sein a été démontrée par sa capacité à distinguer efficacement les kystes (liquides) des masses solides, ainsi que son indépendance face à la densité du tissu mammaire (Nothacker, Duda 2009), (Corsetti, Houssami 2008). Combinée à la mammographie, la méthode permet d'atteindre une sensibilité de 89%, mais influe peu sur la spécificité (70%) (Berg, Blume 2008, Flobbe, Nelemans 2002). Parmi les critères diagnostiques associés à la malignité, on citera l'orientation de la masse par rapport à la surface de la sonde (parallèle ou non), l'irrégularité des contours, l'aspect lobulaire et la présence de cônes d'ombre induits par la masse suspecte (Rahbar, Sie 1999), (Madjar,, Mendelson 2008) (Figure 2.5). En revanche, la résolution de la méthode d'imagerie ne permet pas, à l'heure actuelle, une bonne visualisation des microcalcifications pouvant indiquer la présence d'un carcinome intraductal. Une autre limitation de l'échographie dans sa forme actuelle est l'acquisition d'images dans des plans

arbitraires (technique main libre) tandis que d'autres modalités (tomographie et IRM) sont multiplanaires.

L'ultrasonographie présente donc les avantages d'être portable, peu dispendieuse, reproductible car non-ionisante, mais elle permet aussi l'imagerie temps réel lors de procédures invasives telles que la biopsie. Cependant, la place de l'imagerie ultrasonore dans le diagnostic du cancer du sein reste discutée: bien que permettant la détection de tumeurs invisibles à la mammographie, notamment chez les jeunes femmes (Girardi, Tonegutti 2013), (Nothacker, Duda 2009), la pertinence de l'ajout systématique de la modalité en complément de la mammographie n'est pas reconnue par l'ensemble de la communauté (Brancato, Binardi 2007).

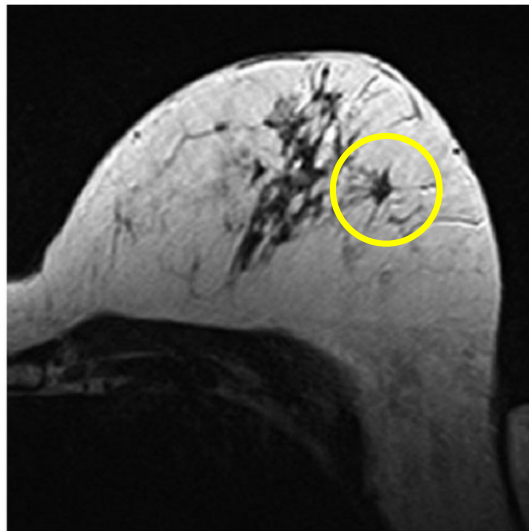


*Figure 2.5 Exemples d'images ultrasonores obtenues dans les cas (a) d'un kyste, (b) d'un fibroadénome et (c) d'un carcinome. Le kyste et le fibroadénome présentent des contours réguliers à l'inverse du carcinome.*

### **2.3.3 L'imagerie par résonance magnétique**

L'imagerie par résonance magnétique, couplée à la mammographie, a démontré d'excellentes performances en terme de sensibilité (Lord, Lei 2007), mais présente simultanément une spécificité limitée (Peters, Borel Rinkes 2008), intimement liée au choix des critères représentatifs de malignité tels que la cinétique d'absorption des agents de contraste (Mahoney, Gatsonis 2012) mais aussi à la difficulté d'interprétation en dépit de la bonne résolution spatiale de la modalité (Pages, Millet 2012) (Figure 2.6). Temps de traitement, accessibilité et coûts rendent difficile l'utilisation massive de l'IRM dans un cadre diagnostique public du cancer du sein, justifiant son emploi pour les patientes à haut risque

uniquement. Néanmoins, la modalité se prête bien au monitoring de traitements par chimiothérapie (Martincich, Montemurro 2004), à la mise en évidence de métastases (de Bresser, de Vos 2010), (DeMartini, Lehman 2008), ainsi que lors de l'évaluation préopératoire (Hollingsworth, Stough 2008, Santamaría, Velasco 2008).



*Figure 2.6 Imagerie par résonance magnétique d'un carcinome invasif (cercle jaune). L'excellente résolution spatiale de la méthode permet de distinguer les ramifications de la tumeur au sein du tissu mammaire. Adapté de (Millet, Pages 2012).*

## **2.4 L'imagerie nucléaire dans le contexte du cancer du sein**

La tomographie par émission de positons (TEP, ou "PET" en anglais), combinée à la tomographie assistée par ordinateur (aussi appelée tomodensitométrie (TDM) ou encore "CT-scan" en anglais) est une modalité d'imagerie nucléaire permettant d'évaluer l'activité métabolique d'organes tels que le sein (Lavyssière, Cabée 2009) ou le cerveau (Silverman 2004), à l'aide de traceurs radioactifs (Boellaard, O'Doherty 2010). Le principe consiste à "marquer" une molécule intervenant dans le métabolisme d'un organe à l'aide d'atomes radioactifs. Les photons émis lors de la désintégration des agents radioactifs sont détectés en coïncidence permettant ainsi la localisation de l'émission, puis la reconstruction d'images (Boellaard, O'Doherty 2010). Parmi la gamme de traceurs disponibles, le fluorodeoxyglucose

( $^{18}\text{F}$ -FDG, ou FDG) est le plus utilisé en imagerie oncologique, car il permet de mettre en évidence des dysfonctions métaboliques associés à la malignité. Une fois le  $^{18}\text{F}$ -FDG injecté dans la circulation sanguine, il suit un chemin métabolique très proche du glucose: une fois la paroi cellulaire traversée, il est phosphorylé par une enzyme, l'hexokinase. Cependant, tandis que le glucose est dégradé lors de la glycolyse, le  $^{18}\text{F}$ -FDG s'accumule dans le milieu cellulaire (Figure 2.7) induisant une concentration spatiale des photons émis détectée par l'imagerie TEP/TDM (Figure 2.8).

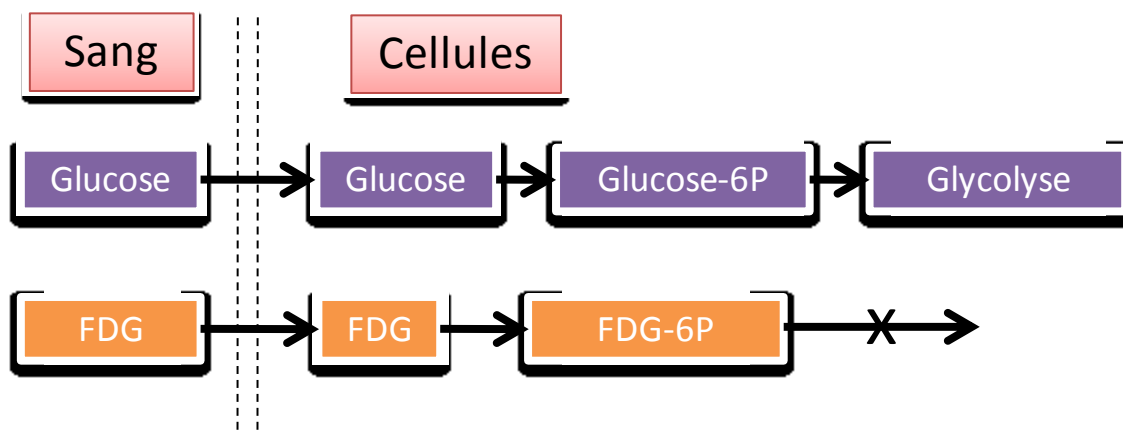


Figure 2.7 Métabolismes comparés du glucose et du FDG: une fois dans le milieu cellulaire, le FDG est phosphorylé par l'hexokinase et s'accumule dans le milieu cellulaire, contrairement au glucose, dégradé lors de la glycolyse. Cette accumulation traduit l'activité métabolique du tissu (Adapté de (Soo, Baker 2003)).

Dans le contexte du cancer du sein, la modalité est principalement utilisée dans un cadre de suivi thérapeutique, de réévaluation ou encore de détection de métastases (diffusion du cancer dans l'organisme) (Lavayssière, Cabée 2009). Bien que la combinaison TEP/TDM ait démontré de meilleures performances diagnostiques que la modalité CT seule (Duch, Fuster 2009), l'imagerie TEP/TDM n'est pas recommandée pour le diagnostic du cancer du sein, du fait de sa faible capacité de détection de tumeurs non palpables ou encore inférieures à 10 millimètres (Samson, Flamm 2002). Sur le plan chronologique du développement du cancer du sein, la modalité TEP/TDM s'inscrit donc dans le domaine du suivi thérapeutique plus que



dans le diagnostic précoce, investigué par la mammographie, l'IRM ou encore l'ultrasonographie.

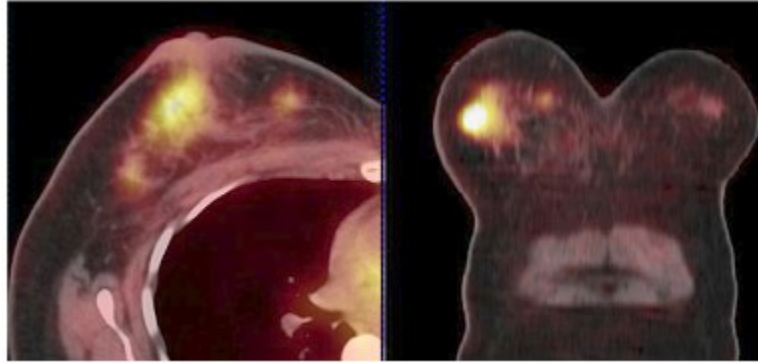


Figure 2.8 Exemples d'image obtenue par modalité TEP/TDM dans le cas du cancer du sein. L'accumulation du traceur (FDG) se traduit à l'image par des zones brillantes localisées.

## 2.5 État de l'art de l'élastographie appliquée au cancer du sein

### 2.5.1 L'élastographie par résonance magnétique

L'élastographie par résonance magnétique présentée au chapitre 1 a permis l'étude *in vivo* des propriétés viscoélastiques des tissus mammaires et des tumeurs. Bien que permettant la mesure tridimensionnelle des déplacements induits, la technique souffre de temps d'acquisition relativement longs (de l'ordre de 20 min), tandis que les résultats quantitatifs présentés dans la littérature apparaissent très variables avec des écarts de l'ordre de 2000% dans l'élasticité mesurée des carcinomes (de type non spécifié) (Kruse, 2000), (Sinkus, Lorenzen 2000) ou dans le cas des tissus adipeux ou glandulaires (Van Houten, Doyley 2003). (Sinkus, Tanter 2005) proposèrent une méthode permettant l'estimation simultanée de l'élasticité et de la viscosité des tumeurs et conclurent que ce dernier paramètre n'avait potentiellement qu'un très faible pouvoir de discrimination des tissus. La méthode d'inversion proposée nécessitait le calcul des dérivées numériques au troisième ordre du déplacement, ce qui peut être une source importante de variabilité dans l'inversion, tandis que les simulations démontraient une faible robustesse de l'estimation de la viscosité pour des rapports signaux à bruit de l'ordre de 20 dB,

soit une valeur très acceptable dans le cadre d'expérimentations *in vitro* ou *in vivo*. La plus value de l'estimation de la viscosité dans un contexte de caractérisation viscoélastique des tissus reste donc à être démontrée.

### **2.5.2 L'élastographie statique ultrasonore**

Historiquement, le sein a été l'un des premiers organes investigués par l'élastographie du fait de sa simplicité d'accès, tant en terme de fenêtre acoustique que de compression mécanique (Ophir, Céspedes 1991), (Céspedes 1993). En vingt ans, l'élastographie statique est passée du stade du développement en laboratoire à l'implémentation de modules dédiés sur des échographes commerciaux (Balleyguier, Canale 2013). L'élastographie statique ne permettant pas la quantification du module d'Young, de nombreux paramètres qualitatifs tels que le ratio de déformation entre parenchyme et lésion, la classification des types d'élastogrammes appelé le score de Tsukuba (Itoh, Ueno 2006), le ratio de la largeur de la lésion observée sur l'image mode B et sur l'élastogramme (score 5 Tsukuba) (Destounis, Arieno 2013), ou encore l'estimation de la liaison mécanique entre la lésion et le parenchyme (Thittai, Galaz 2010) ont été proposés afin d'optimiser les performances diagnostiques de la méthode.

Bien que l'opérateur dépendance de l'élastographie statique soit souvent désignée comme source de variabilité (Yoon, Kim 2011), du fait de l'application de la compression et des mouvements hors-plan, les performances obtenues dans diverses études cliniques démontrent une réelle pertinence de la méthode (Alhabshi, Rahmat 2012), (Yerli, Yilmaz 2011), (Leong, Sim 2010), (Wojcinski, Farrokh 2010) notamment dans l'augmentation de la spécificité lorsque combinée avec l'imagerie ultrasonore (Sadigh, Carlos 2012), (Schaefer, Heer 2011) ou avec la classification BI-RADS (Zhi, Xiao 2012). De plus, la variabilité inter-observateur dans l'utilisation de la table de Tsukuba s'est avérée équivalente à celle observée dans la classification BI-RADS (Park, Kim 2013). Cependant, l'imagerie qualitative a ses limites: considérer des ratios de déformations mesurées dans les lésions et le parenchyme est sujet à de larges variations dépendamment de l'âge de la patiente du fait de la densité du tissu mammaire (Wojcinski, Boehme 2013). Ainsi, si l'on considère une tumeur d'élasticité donnée, le ratio des déformations observées entre le tissu environnant et la tumeur sera surévalué dans le cas de tissus de faible densité, pouvant ainsi mener à un faux-positif et inversement à un faux-négatif dans le cas de tissus denses.

### 2.5.3 L'élastographie dynamique ultrasonore

Les premiers travaux *in vivo* en élastographie dynamique appliqués au cancer du sein utilisaient un vibreur externe pour induire la propagation d'ondes de cisaillement dans les tissus (Bercoff, Chaffai 2003) et appliquaient la méthode d'inversion directe pour estimer le module de cisaillement (Catheline, Gennisson 2004). En raison de problèmes liés à la manipulation du vibreur ainsi qu'à la directivité des ondes émises, la technique de vibration a rapidement été supplée par la force de radiation tout en conservant la même méthode d'inversion. Comme énoncé au chapitre 1, la méthode d'inversion directe nécessite le calcul de dérivées numériques des déplacements, ce qui induit soit de larges variations dans l'estimation du module de cisaillement, soit le recours à de lourds algorithmes de post-traitement (Nightingale, McAleavey 2003). Pour ces raisons, les méthodes de temps de vol, basées sur la mesure de la vitesse de groupe des ondes de cisaillement sont généralement utilisées pour la quantification du module de cisaillement, notamment sur les appareils commerciaux.

Deux approches distinctes liées à la méthode ARFI (Acoustique Radiation Force Impulse) ont été proposées: la première, qualitative, basée sur la mesure des déplacements, déformations (Melodelima, Bamber 2006) et temps de recouvrement (Sharma 2004) à l'endroit de la poussée ultrasonore, permet l'établissement d'élastogrammes et peut ainsi être perçue comme une extension de l'élastographie statique. La force exacte appliquée par la poussée ultrasonore est inconnue et ne permet donc pas la quantification du module de cisaillement des milieux insonifiés tout comme en élastographie statique. De plus, la mesure des déformations n'étant possible qu'au voisinage de la région d'excitation, l'établissement d'un élastogramme requiert une multitude de séquences d'acquisitions pour couvrir le champ de vue. La seconde approche, quant à elle, repose sur la mesure des vitesses de propagation des ondes de cisaillement induites en dehors de la zone de poussée (Nightingale, Stutz 2002), telle que présentée au chapitre 1.

Similairement à la classification des élastogrammes de (Itoh, Ueno 2006), (Tozaki, Isobe 2011) proposèrent d'évaluer la malignité des lésions mammaires sur la base du contraste de couleurs des élastogrammes établis par la méthode ARFI, cette dernière approche étant implémentée sur un échographe SIEMENS Virtual Touch. Ainsi, un score de 1 étant attribué à une lésion plus "brillante" que le milieu environnant, indique une région plus molle, tandis

qu'une région plus sombre correspond à un score de 3; le score de 2 indique une similitude visuelle à l'élastogramme. Bien que très peu spécifique (56%), la méthode a cependant permis d'obtenir une valeur prédictive négative de 100%. À l'aide du même type d'échographe, l'approche quantitative fût appliquée sur fantômes et quelques lésions mammaires démontrant la variabilité de la méthode en fonction de la profondeur des tissus investigués ainsi que leur élasticité (Tozaki, Saito 2011). Enfin, la combinaison d'une échelle de score à cinq niveaux avec les mesures de vitesses a permis d'obtenir une spécificité de 93% sur un ensemble de 161 lésions étudiées (Tozaki, Isobe 2012), bien que 58% des carcinomes canaux *in-situ* furent classifiés bénins (faux-négatifs). L'utilisation des ratios des vitesses de propagation entre lésion et tissu environnant (mode quantitatif Virtual Touch Quantification) ou encore des ratios de surfaces observées à l'imagerie mode B et sur les élastogrammes a été récemment proposée (Jin, Li 2012). Tout comme dans le cas de l'élastographie statique, l'utilisation de ratios de vitesse peut être supposée variable en fonction de l'âge et de la densité des tissus mammaires. Ce raisonnement s'applique donc aussi à la déclaration des auteurs de (Jin, Li 2012) selon laquelle le ratio des vitesses dépend du type de tumeur considéré, puisque l'élasticité du tissu environnant elle-même est sujette à variations en fonction de l'âge.

L'élastographie dynamique utilisant la technologie "supersonic shear imaging" (SSI, Supersonic Imagine©, France) a suscité un réel engouement dans la communauté scientifique tant dans le domaine de la recherche que pour l'utilisation clinique, notamment suite à la commercialisation d'échographes cliniques dédiés (Aixplorer, Supersonic Imagine). Les premiers résultats cliniques présentés dans (Tanter, Bercoff 2008), (Athanasidou, Tardivon 2010) démontrèrent l'applicabilité *in vivo* de la modalité ainsi que la pertinence de l'élasticité comme paramètre de discrimination des tumeurs bénignes et malignes avec des élasticités moyennes respectives de l'ordre de 50 kPa et 150 kPa. Depuis lors, la littérature s'enrichit régulièrement de nouvelles études cliniques sur les performances diagnostiques de la modalité SSI combinée ou non avec la classification BI-RADS. La plus large étude à ce jour, proposée par (Berg, Cosgrove 2012) et portant sur l'étude de 939 masses a permis de démontrer l'apport de la technologie SSI à la classification BI-RADS (Tableau 2-2), en terme de spécificité (de 61% pour BI-RADS seul à 78.5% pour la combinaison BI-RADS et SSI). De plus, l'étude

proposa l'introduction de paramètres quantitatifs (élasticité maximale et moyenne) et qualitatifs (forme de la lésion, homogénéité de la carte élastographique) afin d'obtenir la meilleure spécificité possible. Les auteurs concluent que l'élasticité maximale et la forme de la lésion à l'image élastographique permettaient la meilleure distinction entre tumeurs bénignes et malignes. Cependant, il est important de noter que les tumeurs présentant une carte d'élasticité relativement homogène de forme ovale au niveau de la lésion et dont l'élasticité est comprise entre 80 kPa et 160 kPa ont été considérées "indéterminées" et recommandées pour une interprétation au sens des critères BI-RADS uniquement. Similairement, les auteurs suggèrent que l'obtention de cartes élastographiques hétérogènes dans le cas de masses classées BI-RADS 2 (bénignes) pourrait à tort mener à une reclassification erronée, affectant ainsi la spécificité. Après une étude de 114 masses à l'aide de la modalité SSI (Wang, Li 2012), la combinaison BI-RADS avec l'élasticité maximale mesurée mena à une spécificité de 68%. L'auteur conclut que la modalité ne peut pas remplacer la classification BI-RADS. Nombre d'études supplémentaires utilisant la modalité SSI permirent de démontrer, entre autres, la corrélation entre l'élasticité de la tumeur et sa taille (Chang, Moon 2011), mais aussi avec le niveau de fibrose du tissu (Chamming's, Latorre-Ossa 2013).

Auteurs	Modalité	Nombre de Lésions	Paramètres étudiés	Performances
(Tozaki, Isobe, 2011)	ARFI	40	Visibilité lésion mode B et ARFI	Spécificité: 80% VPN:100%
(Tozaki, Isobe, 2012)	ARFI	161	Gradients de couleurs dans la lésion	Sensibilité: 91% Spécificité: 93 %
(Berg, Cosgrove 2012)	SSI	939	BI-RADS+ Élasticité	Sensibilité: 97% Spécificité : 78% BI-RADS seul: 61%
(Athanasidou, Tardivon 2010)	SSI	48	BI-RADS + Élasticité	Sensibilité: 97.2% Spécificité: 96% BI-RADS seul: 63%

Tableau 2-2 Performances in vivo des modalités ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) et SSI (Supersonic Shear Imaging). (VPN: valeur prédictive négative).

Sur la base de précédents travaux théoriques et expérimentaux réalisés dans notre laboratoire, la faisabilité de la mise en résonance de lésions mammaires à l'aide d'ondes de torsion a été investiguée, dans un objectif de caractérisation viscoélastique des tumeurs (Hadj Henni, Schmitt 2012, Hadj Henni, Schmitt 2008, Hadj Henni, Schmitt 2010). L'approche combine les avantages d'augmenter les contrastes d'amplitudes des déplacements au sein de l'hétérogénéité mécanique lors de la résonance, mais aussi de permettre la quantification des propriétés viscoélastiques de la lésion par l'étude fréquentielle des déplacements induits. Les concepts menant au développement d'une sonde ultrasonore octogonale dédiée à la modalité sont en cours au sein de notre laboratoire (Ekeom, Hadj Henni 2013).

En conclusion, la pertinence de l'élastographie dynamique, dans le diagnostic du cancer du sein a été démontrée, du fait de sa capacité à cartographier et quantifier l'élasticité des tissus biologiques, mais aussi par sa reproductibilité (Cosgrove, Berg 2012) contrairement à l'élastographie statique (Burnside, Hangiandreou 2007). Bien qu'une différence significative d'élasticité ait été démontrée entre tumeurs malignes et bénignes, l'élasticité à elle seule ne permet pas de différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes justifiant la combinaison de l'approche avec la classification BI-RADS ou encore l'introduction de paramètres qualitatifs propres aux cartes d'élasticité (Berg, Cosgrove 2012), (Gweon, Youk 2013), (Kim, Youk 2013). Cependant, la pertinence d'une telle approche est remise en question (Lee, Jung 2013). Les récentes avancées proposées pour la modalité SSI incluent l'imagerie tridimensionnelle à l'aide de sondes matricielles. Bien que la méthode permette la reconstruction volumique de cartes élastographiques, l'apport en terme de spécificité n'est pas encore démontré (Youk, Gweon 2012). Enfin, il semble que les algorithmes de reconstruction utilisés tant dans les modalités ARFI que SSI soient sujets à des artefacts (Tozaki, Fukuma 2011), (Barr 2012) suggérant la poursuite d'efforts dans le développement de méthodes d'inversion robustes.

Bien qu'une certaine variabilité de l'élasticité des tissus biologiques soit attendue, on observe cependant des écarts supérieurs à 500% pour un même type de tumeur et une même méthode d'imagerie (Van Houten, Doyley 2003). Une question se pose alors naturellement: de telles variations d'élasticité sont-elles liées aux échantillons ou bien à la méthode de mesure ?

Les mesures rhéométriques par compression effectuées par (Krouskop, Hall 1998) ont permis de mettre en évidence de larges variations de l'élasticité mesurée en fonction de la précompression appliquée mais aussi de la fréquence des oscillations induites lors de la mesure. Ainsi, des variations d'élasticité de 200% à 1000% ont été mesurées pour des tumeurs à des précompressions de 5% à 20%, laissant supposer une forte non-linéarité du tissu (Samani, Zubovits 2007), tandis que la dépendance fréquentielle observée tend à démontrer la dispersivité des tissus étudiés. Cette tendance a aussi été observée en élastographie dynamique par résonance magnétique (Van Houten, Doyley 2003). De tels comportements mécaniques peuvent être perçus soit comme des sources de variabilité de mesure s'ils ne sont pas considérés adéquatement, soit comme autant de paramètres d'études pouvant mener à une meilleure caractérisation des tissus. Ainsi, la mesure de paramètres non-linéaires de tumeurs en élastographie statique tridimensionnelle a démontré de larges différences entre tumeurs bénignes et malignes (Sayed, Layne 2013).

Dans le cadre de l'élastographie dynamique ultrasonore, les déplacements générés par force de radiation étant de l'ordre de quelques dizaines de microns, il est raisonnable de supposer que les déformations induites sont dans le domaine linéaire de la réponse des milieux étudiés. En outre, la plupart des algorithmes d'inversion proposés, notamment les méthodes de temps de vol, ne prennent pas en compte les phénomènes de dispersion liés à la viscosité, ainsi que de la diffraction des ondes de cisaillement (Tanter, Bercoff 2008), (Palmeri, Wang 2008). Il est donc pertinent de développer des méthodes d'inversion basées sur la prise en compte simultanée des effets de la diffraction des ondes de cisaillement ainsi que de la viscosité des milieux de propagation, dans un objectif de caractérisation viscoélastique des tissus biologiques.

# **Chapitre 3 : Viscoelastic characterization of elliptical mechanical heterogeneities using a semi-analytical shear-wave scattering model for elastometry measures**

## **3.1 Avant-propos**

Comme il a été vu dans la précédente revue de la littérature, plusieurs méthodes d'inversion ont été proposées afin de quantifier l'élasticité des tissus biologiques en élastographie dynamique. L'inversion directe, les méthodes de gradients de phase ou encore de temps de vol sont autant de moyens simples et efficaces lorsqu'appliqués à des milieux homogènes. Cependant, la présence d'hétérogénéités mécaniques (inclusions) induit des phénomènes de réflexion et de diffraction des ondes de cisaillement pouvant affecter les performances de l'inversion et justifiant donc l'utilisation de méthodes complémentaires de traitement du signal (Deffieux, Gennisson 2011), ( Klein, McLaughlin 2012). D'autre part, bien que les tissus biologiques soient viscoélastiques, l'estimation de la viscosité en élastographie dynamique reste un défi important, de surcroît dans le cas d'inclusions mécaniques localisées.

Dans la continuité des précédents travaux réalisés au sein de notre laboratoire (Hadj Henni, Schmitt 2012, Hadj Henni, Schmitt 2008, Hadj Henni, Schmitt 2010), le premier article de cette thèse propose et valide un modèle théorique de diffraction d'ondes de cisaillement par des structures elliptiques modélisant la géométrie de tumeurs BI-RADS de type 3 à 4 observées en ultrasonographie. À l'opposé des méthodes de filtrage directionnel, la présente approche introduit les ondes réfléchies et diffractées par l'inclusion dans un problème inverse permettant la quantification de l'élasticité mais aussi de la viscosité des hétérogénéités mécaniques.

Une fois le modèle théorique de diffraction des ondes de cisaillement par des structures elliptiques présenté, celui-ci est validé à l'aide de la méthode des éléments finis. Une seconde validation expérimentale est réalisée à l'aide de fantômes d'agar-gélatine contenant des cylindres elliptiques modélisant la géométrie des tumeurs. Enfin,



l'approche proposée est comparée aux méthodes d'inversion usuelles et sa robustesse à l'introduction de valeurs initiales biaisées est évaluée.

**Contributions:**

Lors de la réalisation des travaux liés à cet article, Emmanuel Montagnon a écrit le modèle théorique, puis traduit en programme informatique, réalisé les expérimentations et rédigé l'article associé.

Les expériences réalisées sont basées sur un protocole précédemment établi par Cédric Schmitt et Anis Hadj Henni. L'écriture du modèle mathématique a été supervisée par Anis Hadj Henni, les expérimentations par Cédric Schmitt.

Guy Cloutier a été le superviseur des travaux et directeur de la recherche liée à ce projet.

**État de la soumission :** Le présent article a été revu avec comité de pairs et publié dans le journal *Physics in Medicine and Biology*, Volume 58, Numéro 7 : Emmanuel Montagnon *et al* 2013 *Phys. Med. Biol.* 58 2325 doi:10.1088/0031-9155/58/7/2325

## 3.2 Abstract

This paper presents a semi-analytical model of shear wave scattering by a viscoelastic elliptical structure embedded in a viscoelastic medium, and its application in the context of dynamic elastography imaging. The commonly used assumption of mechanical homogeneity in the inversion process is removed introducing *a priori* geometrical information to model physical interactions of plane shear waves with the confined mechanical heterogeneity. Theoretical results are first validated using the finite element method for various mechanical configurations and incidence angles. Secondly, an inverse problem is formulated to assess viscoelastic parameters of both the elliptic inclusion and its surrounding medium, and applied *in vitro* to characterize mechanical properties of agar-gelatin phantoms. The robustness of the proposed inversion method is then assessed under various noise conditions, biased geometrical parameters, and compared to direct inversion, phase gradient and time-of-flight methods. The proposed elastometry method appears reliable in the context of estimating confined lesion viscoelastic parameters.

## 3.3 Introduction

Mechanical properties of biological tissues may vary during pathological diseases/processes such as cancer (Samani, Zubovits 2007), fibrosis (Andersen, Christensen 2009), or with heating (Bharat, Techavipoo 2005). A wide variety of techniques has been developed to map tissue elasticity for diagnosis, screening or in the context of surgery (Parker, Doyley 2011). Within the last twenty years, the ultrasound modality has been widely used to investigate mechanical properties of biological tissues (Lerner, Huang 1990, Ophir, Cespedes 1991). Static elastography takes advantage of the Hooke's law in the linear domain to establish relative strain maps, called elastograms. *In vivo* studies using static elastography demonstrated the relevance of the technique for breast (Schaefer, Heer 2011, Wojcinski, Farrokh 2010) and prostate cancer screening (Castaneda, Hoyt 2009), despite operator dependency limitations. Shear wave elastography imaging (SWEI) (Rudenko, Sarvazyan 1996, Sarvazyan, Rudenko 1998, Sugimoto, Ueha 1990)) is another technique allowing quantitative estimation of the shear modulus, by assessing velocity of propagating shear waves. The concept has also been

applied to magnetic resonance imaging (Muthupillai, Lomas 1995, Plewes, Bishop 2000, Sinkus, Tanter 2005) and magnetic resonance elastography (MRE) has received attention in the last decade (Mariappan, Glaser 2010).

Most inversion methods used in dynamic SWEI, such as the direct inversion (DI) (Bercoff, Tanter 2004, Catheline, Gennisson 2004, Nightingale, McAleavey 2003, Sandrin, Tanter 2002), the phase gradient (PG) (Chen, Fatemi 2004), and the time-of-flight (TOF) (Tanter, Bercoff 2008) methods rely on global or local mechanical homogeneity, linearity and isotropy assumptions. The DI method estimates the shear modulus by solving the Helmholtz equation from displacement spatial and time derivatives (Catheline, Gennisson., 2004). PG and TOF methods estimate the shear wave speed from the phase shift or the time-of-arrival between two distant points to quantitatively assess the Young's elasticity modulus  $E = 3\rho c^2$ , where  $\rho$  is the density of the medium and  $c$  the estimated shear wave speed. The last two methods assume non-dispersive material because the shear wave tracking only allows assessing the group velocity (Palmeri, Wang 2008, Tanter, Bercoff 2008).

The major source of variability of the DI method is the computation of displacement numerical derivatives on noisy data to solve the Helmholtz's equation. Data filtering may thus be required to obtain reliable assessment (Nightingale, McAleavey 2003). For both PG and TOF methods, since the shear modulus is proportional to the square of the celerity, the variability follows the same quadratic non-linear relation, which increases for small regions of interest (Chen, Fatemi 2004). Moreover, during the propagation of shear waves, scattering and attenuation affect the wavefront pattern challenging tracking algorithms (McLaughlin, Renzi 2006). To minimize those effects, directional filtering has been proposed (Deffieux, Gennisson 2011), allowing suppression of reflected waves in tracked patterns. Another alternative is to take into account the pattern of shear wave spreading along the propagation path (Klein, McLaughlin 2012).

Since biological tissues are not purely elastic but viscoelastic, viscous effects have been introduced in theoretical models. Viscosity is related to the shear wave attenuation during propagation and to dispersion (*i.e.*, the frequency dependence of the shear wave speed). For this goal, the DI method takes advantage of the imaginary part of the wavenumber (Catheline, Gennisson 2004), related to dissipative effects, whereas PG and

TOF methods use dispersion curves (Chen, Fatemi 2004, Deffieux, Montaldo 2009). Another way to highlight viscous effects is to take advantage of the phase shift between applied stress and measured strain (Sridhar, Liu 2007, Vappou, Maleke 2009).

In the breast cancer screening context, the distinction between benign and malignant lesions is challenging and often leads to unnecessary biopsies (Mitka M 2007, Seltzer 1997). Such procedure induces stress for the patient (Jatoi, Zhu 2006, Keyzer-Dekker, De Vries 2012), and avoidable high costs to health systems (Greif 2010). In this context, increasing diagnostic specificity using elastography is a recognized challenge with potential high impact (Berg, Cosgrove 2012, Cho, Jang 2012). In the current work, it was assumed that low grade tumors can be described geometrically by ellipses (Madjar, Mendelson 2008), and mechanically as viscoelastic materials. Such geometrical fitting of the shape of breast tumors has recently been proposed in static elastography, in the context of axial-shear strain imaging (Thittai, Galaz 2010).

Therefore, the problem of shear wave scattering by viscoelastic elliptical inclusions was addressed and presented as a generalization of the circular case (Hadj Henni *et al.*, 2008). The manuscript is organized as follows: first, a semi-analytical model of shear wave scattering is presented and validated using the finite element method (FEM) for an inclusion softer or harder than the surrounding material. Then, an iterative inverse problem is formulated and applied to *in vitro* results obtained using agar-gelatin phantoms to provide elastometry mechanical measures. The robustness of the inversion method is finally presented considering input data with low signal-to-noise ratios (SNR) and biased geometrical parameters. The impact of the phase of the stationary displacement field on elastometry estimates was also evaluated. The viscoelastic characterization was done without any assumption on the rheological behavior of each material, and did not necessitate computation of numerical derivatives, likely improving robustness.

## 3.4 Methods

### 3.4.1 Theoretical model

Two dimensional (2-D) scattering of elastic plane shear waves by a viscoelastic elliptical structure (inclusion) embedded in an infinite viscoelastic surrounding medium is considered here (Figure 3.1). The polarization vector is contained in the  $(xy)$ -plane (*i.e.*, shear vertical waves or SV-waves). The incidence angle  $\theta$  is defined as the angle between the incident wave vector and the  $x$ -axis, the latter corresponding to the large axis of the ellipse. In the following, subscript  $j = \{incl, surr\}$  refers to the elliptic inclusion and surrounding medium, respectively. Time-dependence terms in  $e^{i\omega t}$  are omitted and assumed understood. The complex shear modulus  $G_j$  can then be written as:

$$G_j = G'_j + iG''_j \quad (3.1)$$

where  $G'_j, G''_j$  are storage and loss moduli, respectively of medium  $j$ . Inserting (3.1) in the motion equation gives (Achenbach 1973):

$$\rho_j \omega^2 \mathbf{U}_j + (\lambda_j + 2G_j) \nabla(\nabla \cdot \mathbf{U}_j) - G_j \nabla \times (\nabla \times \mathbf{U}_j) = \mathbf{0} \quad (3.2)$$

with  $\rho_j$ ,  $\omega$ ,  $\mathbf{U}_j$  and  $\lambda_j$  being respectively the density of medium  $j$  fixed at 1100 kg/m<sup>3</sup> for both media, the angular frequency, the displacement field, and the first Lamé coefficient. Using the Helmholtz decomposition and by considering  $\varphi$  as an irrotational scalar potential related to the compression wave, and  $\boldsymbol{\Psi}$  a vector potential describing the shear wave, one obtains:

$$\mathbf{U} = (U_x(x, y) \quad U_y(x, y) \quad 0)^T = \nabla \varphi + \nabla \times \boldsymbol{\Psi} \quad (3.3)$$

Two Helmholtz equations are obtained by inserting (3.3) in (3.2) for both shear and compressional components of the displacement field (referred below by subscripts S and C, respectively). Namely,

$$\nabla^2 \varphi_j + k_{Cj}^2 \varphi_j = 0 \quad (3.4)$$

$$\nabla^2 \psi_j + k_{Sj}^2 \psi_j = 0 \quad (3.5)$$

In (3.4) and (3.5), longitudinal and transverse wavenumbers are respectively:

$$k_{Cj}^2 = \frac{\rho_j \omega^2}{(\lambda_j + 2G_j)} = \frac{\omega^2}{c_C^2} \quad (3.6)$$

$$k_{Sj}^2 = \frac{\rho_j \omega^2}{G_j} = \frac{\omega^2}{c_S^2} \quad (3.7)$$

with  $c_C$  and  $c_S$  the longitudinal and shear wave speeds, respectively.

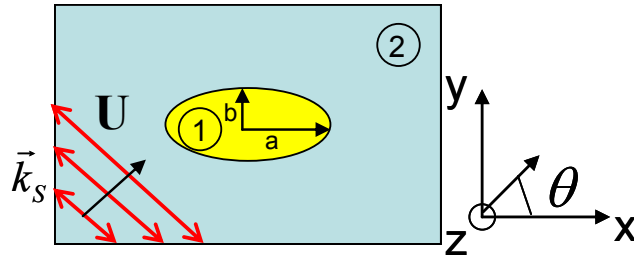


Figure 3.1 Geometrical configuration of the 2-D semi-analytical shear-wave scattering model. Plane shear vertical waves polarized along  $\vec{k}_s$  (red arrows) propagate into an infinite medium 2, before impinging an elliptic inclusion 1, stiffer or softer than the surrounding medium. The dimensions of the inclusion are  $a = 5$  mm and  $b = 3.8$  mm.

According to the geometry considered, Helmholtz equations are solved in elliptical coordinates (Abramovitz, Stegun 1965), where  $(\eta, \xi)$  are the angular and radial components, respectively. Using the separation of variable method, solutions of the Helmholtz equations in elliptical coordinates are expressed in terms of infinite series of

angular and radial Mathieu functions (Chaos-Cador 2002). A plane incident shear wave propagating in the infinite surrounding medium with an incidence angle  $\theta$  is thus expressed in elliptical coordinates as:

$$\begin{aligned}\Psi_{inc} &= \sum_p \sum_{n=0}^{\infty} 2i^n ce_n^p(\eta, q_{surr,S}) Ce_n^p(\xi, q_{surr,S}) ce_n^p(\theta, q_{surr,S}) \\ \varphi_{inc} &= 0\end{aligned}\quad (3.8)$$

where  $ce_n^p(\eta, q_2)$ ,  $Ce_n^p(\xi, q_2)$  are respectively angular and radial Mathieu functions of order  $n$ , with parity  $p=0,1$  for even and odd functions, respectively. In (3.8),  $q_{surr,S}$  is a dimensionless parameter that depends on the geometry and mechanical properties of the medium through the wavenumber (Chaos-Cador 2002). It is given by:

$$q_{surr,S} = \frac{f^2 k_{S,surr}^2}{4} \quad (3.9)$$

where  $f = \sqrt{a^2 - b^2}$  with  $f$ , the distance interfoci of the considered ellipse, and  $a$ ,  $b$  its large and small half axes, respectively. Refracted waves, which are regular at the origin, are described using radial Mathieu functions of the first kind, whereas scattered waves, which are outgoing waves are expressed in terms of radial Mathieu functions of the third kind, called Mathieu-Hankel functions. Scalar and vector potentials of both refracted and scattered waves can therefore be expressed as:

$$\Upsilon_j^{kr} = \sum_p \sum_{n=n_0}^{\infty} A_{npk}^j(\omega) ce_n^p(\eta, q_{jk}) Ce_n^{rp}(\xi, q_{jk}) \quad (3.10)$$

where  $k = \{C, S\}$  refers to longitudinal and transverse wave polarization, respectively,  $r = \{1, 3\}$  denotes the kind of radial Mathieu function used. The parameters  $q_{jk}$  are determined from (3.9) using wavevectors expressed in (3.6)-(3.7). In (3.10),  $n_0 = \{0, 1\}$  is the first order of computation for even and odd Mathieu functions, respectively, and  $A_{npk}^j$  are unknown scattering coefficients to be computed.

Since angular Mathieu functions of different  $q$  parameters are not orthogonal (due to existing mechanically different media, as in the present case), the angular dependency cannot be easily removed as in the circular case (Faran, James 1951, White 1958). In this

sense, it has been proposed to express angular Mathieu functions in the Fourier domain (Seyyed, Sanaei 2008). Here, the difficulty is overcome by writing elastic boundary conditions, *i.e.* the continuity of both radial and tangential components of displacement and stress, over a finite set of points along the elliptic contour  $\xi = \xi_0$ :

$$\begin{aligned}
U_{\xi_{incl}} \Big|_{\xi=\xi_0} - U_{\xi_{surr}} \Big|_{\xi=\xi_0} &= 0 \\
U_{\eta_{incl}} \Big|_{\xi=\xi_0} - U_{\eta_{surr}} \Big|_{\xi=\xi_0} &= 0 \\
\sigma_{\xi_{incl}} \Big|_{\xi=\xi_0} - \sigma_{\xi_{surr}} \Big|_{\xi=\xi_0} &= 0 \\
\sigma_{\eta_{incl}} \Big|_{\xi=\xi_0} - \sigma_{\eta_{surr}} \Big|_{\xi=\xi_0} &= 0
\end{aligned} \tag{3.11}$$

Assuming a homogeneous isotropic and linear medium, second order stress and strain tensors are expressed respectively as:

$$\bar{\boldsymbol{\sigma}} = \lambda(\nabla \cdot \mathbf{U})\mathbf{I} + 2G\bar{\boldsymbol{\epsilon}} \tag{3.12}$$

$$\bar{\boldsymbol{\epsilon}} = \frac{1}{2}(\nabla\mathbf{U} + \mathbf{U}\nabla) \tag{3.13}$$

where  $\mathbf{I}$  is the identity matrix. Inserting (3.10) in (3.12) and (3.13) allows writing (3.11) as a linear system of equations under the form  $\mathbf{A} \mathbf{x} = \mathbf{b}$ ,  $\mathbf{x}$  containing unknown scattering coefficients introduced in (3.10). Each line of  $\mathbf{A}$  describes one boundary condition of (3.11) expressed at one discrete point of the elliptic contour ( $\xi = \xi_0, \eta \in [0, 2\pi]$ ). Since the displacement field in the surrounding medium is the sum of the incident and scattered displacement fields, known incident terms are indexed in  $\mathbf{b}$  for each boundary condition. Finally, solving the formulated system allows thereafter the computation of both refracted and scattered waves at any point in space using (3.3) and (3.10). Details on the construction of the linear system are provided in Appendix.

### 3.4.2 Simulations with the finite element method

The geometry of Figure 3.1 and mechanical configurations listed in table 3-1 were implemented using the finite element method (COMSOL Inc., Burlington, MA, USA, ver. 3.3) in two dimensions, as considered in the theoretical model. The surrounding medium was modeled as a square region ( $20 \times 20 \text{ cm}^2$ ). Plane shear wave generation was



ensured by imposing a harmonic displacement at each node of the left boundary. To encounter the infinite medium assumption made in the theoretical model, *i.e.* to avoid undesired reflections on domain boundaries, mechanical absorbers were mimicked on the remaining three boundaries by imposing the same shear modulus as for the surrounding medium, but with an exponentially increasing viscosity with thickness. The thickness of mechanical absorbers was arbitrary defined as four wavelengths to allow vanishing of shear waves. The mesh element sizes were fixed at one quarter of a wavelength. The elliptical inclusion embedded in the surrounding medium was defined by specifying elastic boundary conditions (*i.e.*, stress and displacement continuity at the boundary). Both media were mechanically described as linear, homogeneous and isotropic.

*Tableau 3-1 Mechanical parameters, excitation frequencies and incidence angles used in the forward problem approach; subscript Th indicates “theory”.*

Medium	$G_{\text{incl}} (kPa)$	$G_{\text{surr}} (kPa)$	$f (Hz)$	Incidence (deg)
Soft $A_{Th}$	$2.4 + i 0.09$	$17 + i 1.0$	250	-15
Hard $B_{Th}$	$17 + i 0.94$	$3 + i 0.19$	300	20

### 3.4.3 Experiment protocol

*In vitro* experiments were realized with two distinct one-liter agar-gelatin phantoms (product numbers G-1890 and A-9799 for gelatine and agar, respectively, Sigma Chemical, Saint-Louis, MO, USA), with mixture proportions given in table 3-2. The mechanical heterogeneity (inclusion) was a cylinder having an elliptic cross-section with major and minor radii of 5 mm and 3.8 mm, respectively. The ultrasonic beam-axis was oriented normal to the cylinder axis to assess displacements occurring in its cross-section (*xy*-plane). As presented in Figure 3.2, transient excitation signals (typically 300 Hz central frequency, six-period long, weighted by a Hamming window) were generated by a function generator (model 33250A, Agilent, Palo Alto, CA, USA), then amplified (type 2706, low frequency amplifier, Brüel&Kjær) before supplying a vibrator (type 4810, Brüel&Kjær, Nærum, Denmark) mechanically linked to a plaque embedded in the

phantom. To avoid any effects along the z-axis and hence encounter 2-D assumption formulated in both theoretical model and FEM simulation, z-axis dimensions of both plaque ( $120 \times 120 \text{ mm}^2$ ) and cylinder (110 mm) were fixed more than ten times the major diameter of the inclusion (10 mm). Radiofrequency data (RF-lines) were acquired using an ultrasonic scanner (Sonix RP, Ultrasonix Medical Corporation, Burnaby, BC, Canada) and a 10 MHz central frequency probe (model L14-5/38, 38 mm width, 128 elements, Ultrasonix Medical Corporation). Synchronization of excitation-acquisition sequences derived from an ECG-gated method (Chérin, Williams 2006) were triggered by the scanner computer and allowed achieving a reconstructed frame rate of 3850 Hz. Such frame rate was obtained by receiving data from only two elements of the probe over a 8-cm depth, while the transmission sequence consisted in 32-element aperture beams, with a 4-cm depth of focus (F-number = 4). To cover the whole probe width, 64 acquisitions were successively repeated, shifting active elements from 1 to 128. One thousand frames were acquired for each acquisition, and final images were reconstructed from the 64 acquisition sequences.

*Tableau 3-2 Agar and gelatin concentrations (in % of water weight) for phantoms A and B mimicking the theoretical conditions of table 3-1.*

Phantom	Inclusion		Surrounding medium	
	Agar (%)	Gelatin (%)	Agar (%)	Gelatin (%)
Soft $A_{Exp}$	1	3	3	4
Hard $B_{Exp}$	3	5	1	3

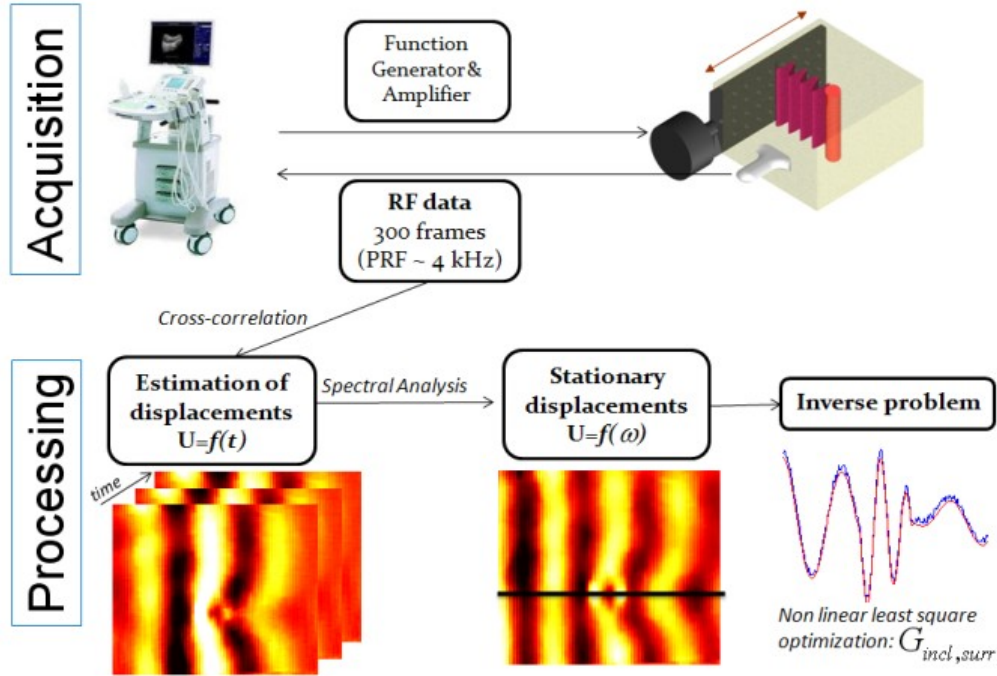


Figure 3.2 Flow chart of the experimental setup and data processing. Transient displacements are mechanically induced using a mechanical shaker. Those displacements are assessed from RF data acquired at an ultrafast frame rate using a standard 1-D cross-correlation algorithm. Stationary displacement maps are computed using Fourier transforms. Experimental displacement profiles are then extracted to compute the cost function defined as the distance between theoretical ( $U^T$ ) and experimental ( $U^E$ ) profiles.

Displacements were estimated from RF data using a dedicated parallel 1-D normalized cross-correlation algorithm implemented on a graphical processor unit (GPU) (NVIDIA CUDA 2008). By taking advantage of the low latency of the GPU cache memory, the whole computing task was divided into blocks, each one processing data from one element of the ultrasound probe. This allowed quasi real-time processing of RF data, achieving a processing frame rate greater than 150 frames/sec for an  $80 \times 38 \text{ mm}^2$  field of view. From temporal transient displacements, the complex amplitude of each pixel at the excitation frequency was computed using temporal Fast Fourier Transforms (FFT) leading to complex stationary displacement maps (Schmitt, Hadj Henni 2011). Three acquisitions were realized for each phantom by translating the probe along the cylinder-axis (z-axis) over a minimum distance of two millimeters between each

recording to consider data from various cylinder cross-sections. This allowed assessing the reproducibility of the proposed inversion method.

### 3.4.4 Inverse problem

Due to the mechanical impedance contrast between the inclusion and surrounding medium, the incident shear wave is simultaneously refracted inside the inclusion and scattered in the surrounding medium. Displacements occurring in the inclusion thus depend on mechanical properties of both media; therefore, considering both media as one global system is of interest. In sake of generality, no assumption was made neither about the surrounding medium viscoelasticity nor about rheological models; consequently, the inverse problem allowed assessing shear storage and loss moduli of both media.

Initial viscoelastic moduli for both media were arbitrarily fixed to:  $G_j = 10 + 0.1 i\omega$  kPa, for  $j = 1, 2$ . This configuration describes a mechanically homogeneous medium and thus no *a priori* information about the elasticity contrast was introduced in the inversion process. Since experimentally assessed displacements are a projection of the real displacement vector on the ultrasonic beam axis, theoretical displacement components  $(U_x, U_y)$  were projected on an axis corresponding to the experimental ultrasonic beam. Therefore, both displacement components assessed by the theoretical model were fully taken into account in the inversion process. Viscoelastic parameters of both media were finally estimated by minimizing a cost function using a non-linear least square solver. The cost function was formulated as the distance between normalized experimental and theoretical displacement profiles:

$$(G_{incl}, G_{surr}) = \arg \min \left\{ \left| \text{Re}[U^T] - \text{Re}[U^E] \right|^2 \right\} \quad (3.14)$$

where  $\text{Re}$  indicates the real part operator, and  $U^T, U^E$  are theoretical and experimental displacement profiles, respectively.

The minimum of the cost function (14) was determined using the non linear Levenberg-Marquardt least-square solver (*lsqnonlin* function of Matlab, The MathWorks

Inc., Natick, MA, USA, version 6.5). The elliptical inclusion location was determined from B-mode images, allowing the definition of the elliptical system of coordinates, which origin coincided with the ellipse center. From Fourier transforms computed in Section 2.3, stationary experimental displacement profiles at 250 Hz and 300 Hz for "soft" and "hard" cases, respectively, were then extracted along the line normal to the ultrasonic beam axis (*i.e.*, along the image width) crossing the inclusion through its center (see Figure 3.2). The phase was arbitrarily chosen to zero for the first point of considered displacement profiles (*i.e.*, at  $x = -2$  cm). The effect of the phase on the inversion is discussed later in sections on robustness.

### 3.4.5 Robustness study

The robustness of the inversion method was first addressed by considering variability of estimated viscoelastic parameters from noisy input data. Normalized displacement profiles obtained by using the 'hard' configuration  $B$  in the FEM model were used as reference (table 3-1). A zero-mean random noise following a standard uniform distribution was added to the reference displacement profile and weighted to produce different SNRs. The noiseless data had an infinite SNR that was reduced to values between 22 and 10 dB. The SNR was computed from:

$$SNR = 20 \log_{10} \left( \frac{RMS_{signal}}{RMS_{noise}} \right) \quad (3.15)$$

where  $RMS_{signal}$ ,  $RMS_{noise}$  indicate the root mean square of the reference signal and added noise, respectively. For each SNR, the inversion algorithm was applied ten times, with a different random noise generation (new seed), at each iteration. Since breast tumors are mostly expected to be harder than surrounding tissues, robustness results are only presented for the hard case inclusion.

As mentioned earlier, the inversion method requires *a priori* on ellipse dimension (large radius  $a = 5$  mm and small radius  $b = 3.8$  mm) and location to define the elliptic coordinate system. The effect of those parameters on the inversion accuracy was also

addressed by considering biased inclusion dimensions and locations for both soft ( $A_{Th}$ ) and hard ( $B_{Th}$ ) configurations used in the forward problem (table 3-1). Biased input values were expressed in percentage of the initial geometry and location, and errors on estimated mechanical parameters were computed using:

$$Err(\%) = \frac{X_{estimated} - X_{reference}}{X_{reference}} \quad (3.16)$$

where  $X_{estimated}$ ,  $X_{reference}$  indicate estimated and reference values of either  $G'_{incl}$  or  $G''_{incl}$ . Additionally, an evaluation was conducted to test the influence of the phase of considered stationary displacement profiles on  $G'_{incl}$  and  $G''_{incl}$ . The inversion process was tested for various phase values in the range  $[0; \pi]$  for both hard and soft configurations.

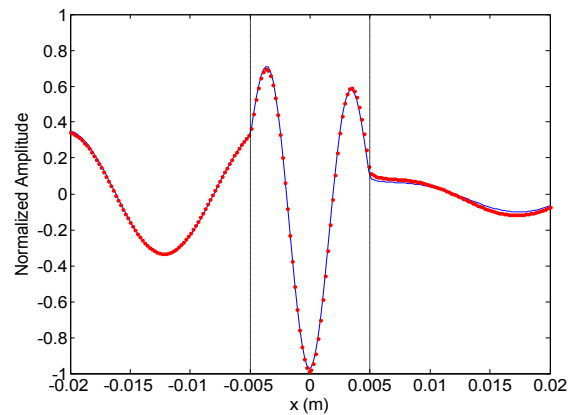
Mechanical configurations presented in table 3-1 are within the range of viscoelastic properties of agar-gelatin phantoms (Hadj Henni *et al.*, 2011), which are known to exhibit low  $G''/G'$  ratios, also designated as  $\tan \delta$ . For biological tissues such as the liver, kidney or breast,  $\tan \delta$  has been measured in the range  $[0.3; 0.6]$  (Sinkus, Tanter 2005). To assess robustness of the proposed method for such biological materials, two additional mechanical configurations ( $C_{Th}$  and  $D_{Th}$ ) derived from  $A_{Th}$  and  $B_{Th}$  were simulated by specifying the inclusion loss modulus to half the shear modulus (*i.e.*,  $G''/G' = 0.5$ ).

## 3.5 Results

### 3.5.1 Forward problem

To simulate experimental configurations where induced displacements are parallel to the illuminating beam (Figure 3.2), theoretical displacement vector components were projected along the  $y$ -axis of Figure 3.1. Normalized displacement profiles obtained using the FEM and the semi-analytical model, using configurations of table 3-1, are presented in Figure 3.3 (soft inclusion) and Figure 3.4 (hard inclusion). Normalized root mean square errors (NRMSE) between the reference and the simulated profiles are 0.8% and 0.7% for the soft and hard cases, respectively. Those values become 3.5% and 5% when considering 2-D fields of view of  $4 \times 4 \text{ cm}^2$  centered on the ellipse. In Figure 3.3,

displacements are greater in the soft inclusion due to the lower shear modulus than in the surrounding medium. Furthermore, at the interface inclusion/surrounding medium, refracted waves are dominantly reflected with attenuated transmission to the surrounding medium due to the mechanical contrast impedance. Therefore, multiple internal reflections contribute to the enhanced displacements within the inclusion. As observed in (Hadj-Henni *et al.*, 2010; 2012), reflected waves in the inclusion lead to constructive interferences at specific frequencies, leading to a mechanical resonance phenomenon. For the hard inclusion case in Figure 3.4, opposite trends are observed; due to the mechanical contrast, incident waves are predominantly reflected by the inclusion toward the external mechanical vibrator.



*Figure 3.3 Normalized displacement profiles obtained by using the finite element method (dashed line) and the semi-analytical model (dots) in the case of a soft inclusion (configuration A of table 3-1). The NRMSE between both theoretical models was 0.8%.*

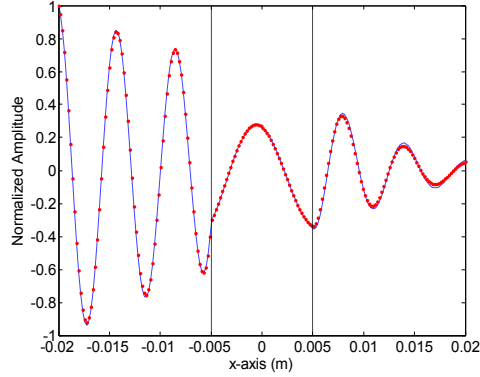


Figure 3.4 Normalized displacement profiles obtained by using the finite element method (dashed line) and the semi-analytical model (dots) in the case of a hard inclusion (configuration B of table 3-1). The NRMSE between both theoretical models was 0.7%.

### 3.5.2 Inverse problem

The experimental stationary displacement maps in the long-axis of the inclusion were used to formulate the inverse problem. To assess reproducibility, three data sets corresponding to three positions of the probe along the cylinder axis were processed for each phantom. Means and standard deviations of estimated storage and loss moduli are presented in table 3-3. Angles between the long-axis of the elliptic inclusion and the incident wave vector were  $-15^\circ$  and  $45^\circ$  for the soft phantom  $A$  and hard phantom  $B$ , respectively. Such angle values were arbitrarily chosen in sake of generality aiming *in vivo* application of the proposed method. By considering the estimated viscoelastic parameters in table 3-3, theoretical displacement maps are compared to experiments in Figure 3.5 for the soft inclusion and in Figure 3.6 for the harder one. The NRMSE between experimental displacement maps and theoretical ones computed from estimated viscoelastic parameters are 9% and 10% for soft ( $A_{Exp}$ ) and hard ( $B_{Exp}$ ) phantoms, respectively. Since shear wave speed increases with shear modulus, wavefronts are disturbed within the inclusion and either decelerate for the soft case or accelerate for the harder one, as seen in both theoretical and experimental maps.



Tableau 3-3 Means and standard deviations of estimated storage and loss moduli for inclusions and surrounding media; subscript *Exp* indicates “experiments”.

Phantom	$G_{\text{incl}}'$ (kPa)	$G_{\text{incl}}''$ (kPa)	$G_{\text{surr}}'$ (kPa)	$G_{\text{surr}}''$ (kPa)
Soft $A_{\text{Exp}}$	$2.24 \pm 0.09$	$0.32 \pm 0.09$	$16.40 \pm 0.09$	$2.26 \pm 1.34$
Hard $B_{\text{Exp}}$	$15.67 \pm 0.12$	$2.3 \pm 0.19$	$5.0 \pm 0.03$	$0.32 \pm 0.03$

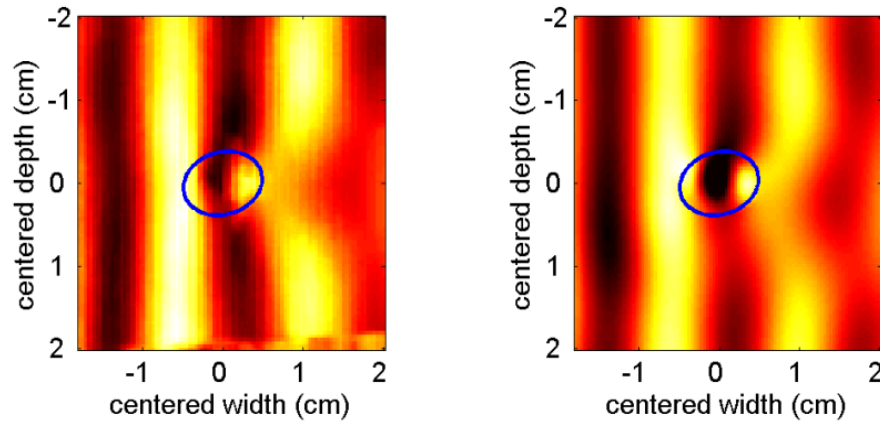


Figure 3.5 Experimental (left) and theoretical (right) stationary displacement maps obtained by using the solution of the inverse problem at 250 Hz (phantom A with a soft inclusion). The blue ellipse indicates the location of the inclusion insonified at an angle  $\theta$  of -15 degrees. Field of view depth and width axes are centered on the ellipse.

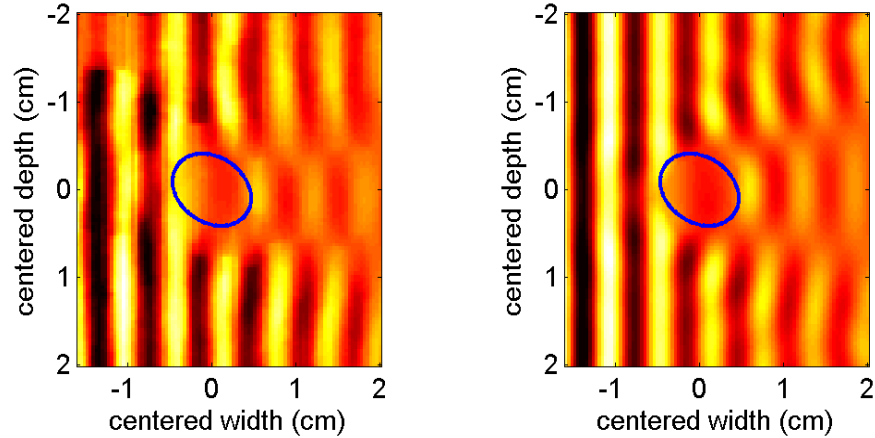


Figure 3.6 Experimental (left) and theoretical (right) stationary displacement maps obtained by using the solution of the inverse problem at 300 Hz (phantom B with a hard inclusion). The blue ellipse indicates the location of the inclusion insonified at an angle  $\theta$  of 45 degrees. Field of view depth and width axes are centered on the ellipse.

### 3.5.3 Robustness study

Estimated mechanical parameters for different noise amplitudes are presented in Figure 3.7. Estimated shear moduli are little affected by noise (differences of 1.94% for the hard inclusion and 1.3% for the surrounding medium in the case of the minimum SNR of 10 dB). However, loss moduli are more variable with errors on mean assessments, at a SNR of 10 dB, of 16.4% and 11.6%, for the inclusion and surrounding medium, respectively. An example of solution for a SNR of 10 dB is presented in Figure 3.8. With that noise magnitude, mean estimated storage moduli from 10 measures are  $16670 \pm 516 \text{ Pa}$  for the inclusion and  $2961 \pm 24 \text{ Pa}$  for the surrounding medium, instead of the simulated values of  $17000 \text{ Pa}$  and  $3000 \text{ Pa}$  for the same components. Estimated loss moduli are  $786 \pm 769 \text{ Pa}$  and  $168 \pm 18 \text{ Pa}$  instead of  $940 \text{ Pa}$  and  $190 \text{ Pa}$ , respectively.

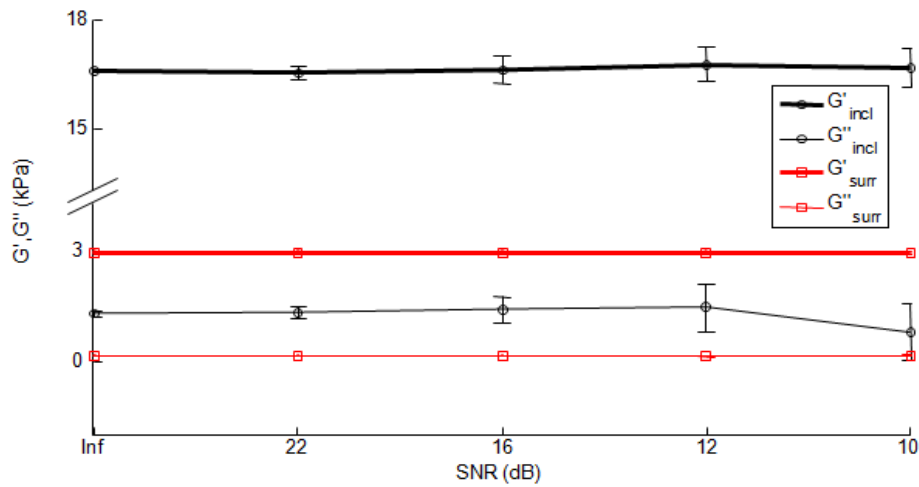


Figure 3.7 Viscoelastic parameters estimated for increasing noise amplitudes applied to FEM results in the case of the hard inclusion B.  $G'$  indicates the storage modulus,  $G''$  the loss modulus, the subscript *incl* refers to the inclusion, whereas the subscript *surr* indicates the surrounding material. The label *Inf* on the x-axis indicates an infinite SNR (i.e., the zero noise condition).

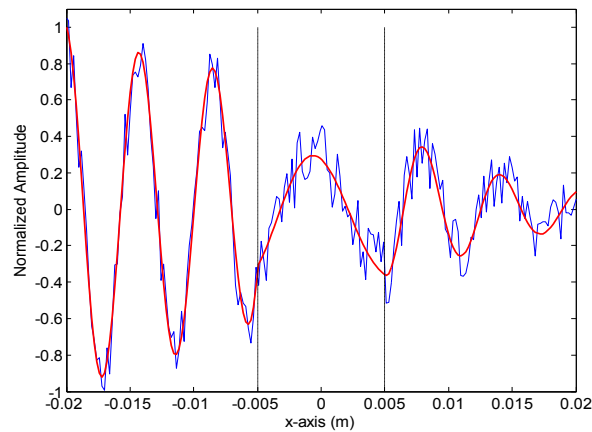


Figure 3.8 Theoretical displacement profiles obtained at the optimization convergence of the inverse problem for a signal-to-noise ratio (SNR) of 10 dB (red line) compared with simulated data corrupted with noise at the same SNR (blue line).

Errors on estimated viscoelastic parameters in the case of biased large and small elliptic radii for both hard and soft configurations with  $G''/G' = 0.05$  and  $G''/G' = 0.5$  are presented in Figure 3.9. Biases applied to both large and small axes range from -15% to

15% of initial ellipse dimensions. As seen in Figure 3.9, the largest impact of the large axis dimension variation was on the accuracy of the inclusion loss modulus  $G''$ . It was maximum for the hard case inclusion at both  $G''/G'$  values. Errors for  $G''/G' = 0.5$  were globally lower than for the low viscous configuration, especially for the hard configuration.

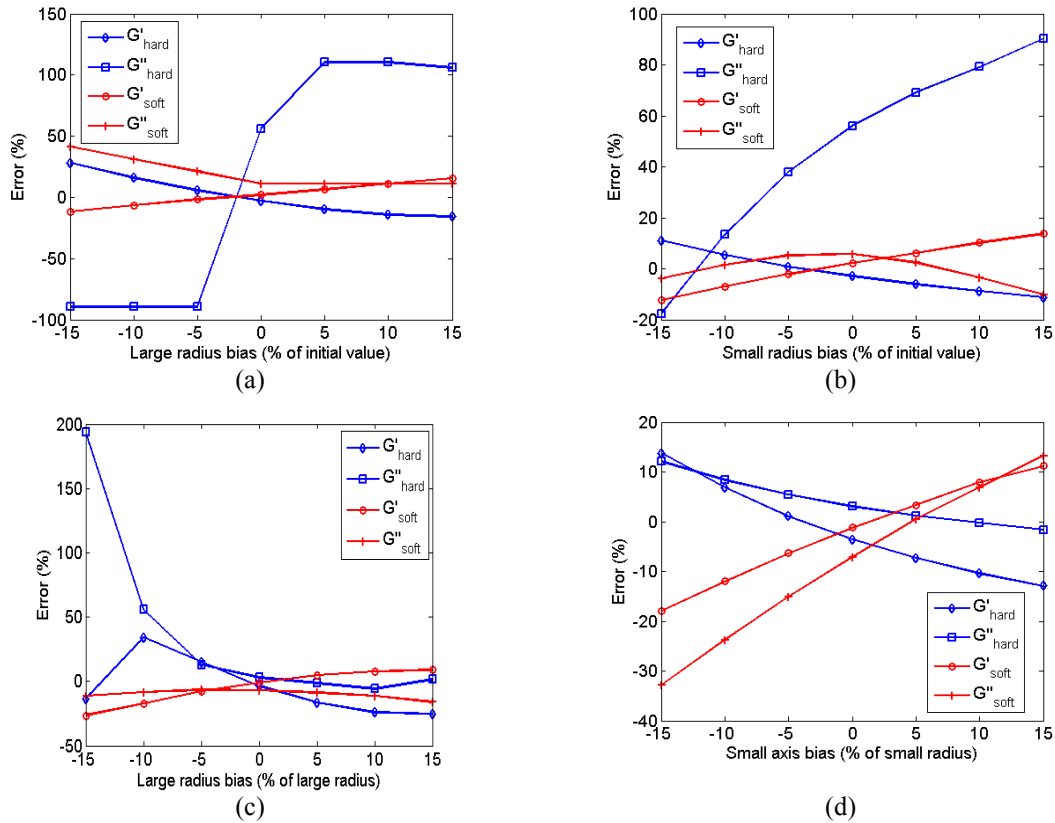


Figure 3.9 Errors on inclusion viscoelastic parameters (in % of reference values given in table 3-1) obtained by using biased ellipse large and small radii as inversion input parameters for soft and hard configurations with  $G''/G' = 0.05$  (a, b) and  $G''/G' = 0.5$  (c, d).

Changing the location of the inclusion (*i.e.*, of the displacement profile line used in the inversion process) was done by shifting the origin of the elliptical coordinate system along ( $x$ ) and ( $y$ ) axes from -15% to 15% of initial ellipse dimensions (Figure 3.10). Again, largest errors were noted for  $G''$  of the hard inclusion, especially for the low

$G''/G'$  ratio. Shear modulus estimations were little affected by biased location of axes, especially for y-axis shifts.

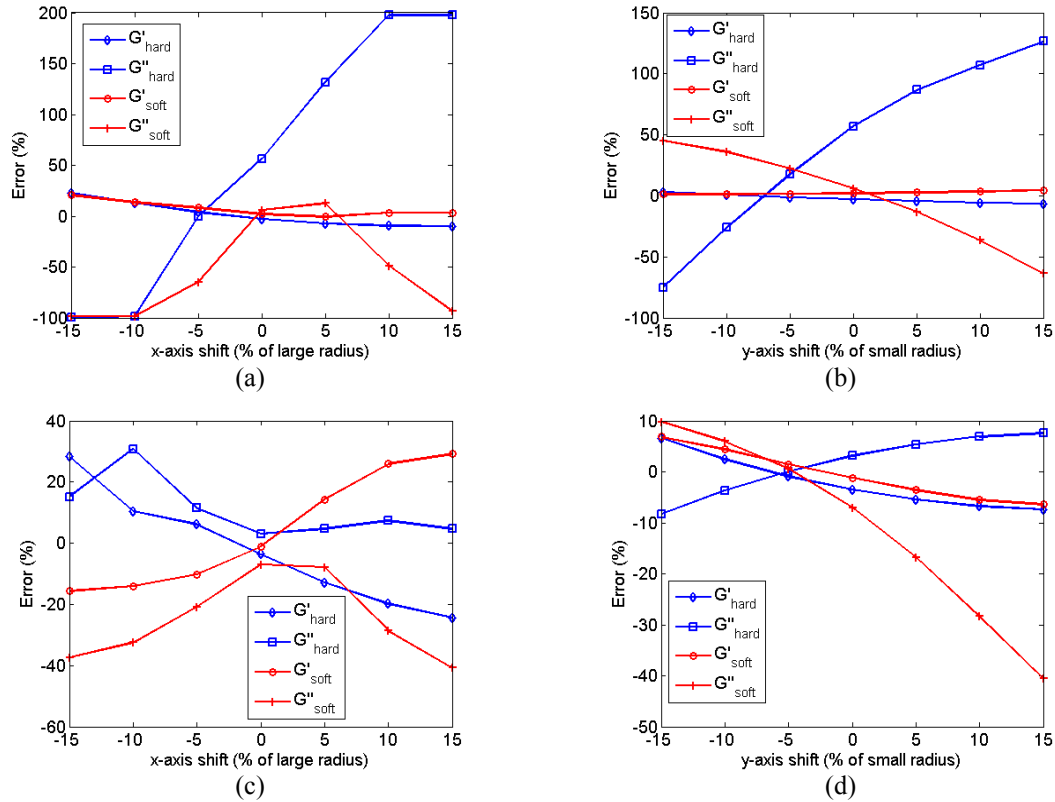


Figure 3.10 Errors on inclusion viscoelastic parameters (in % of reference values given in table 3-1) obtained by using biased inclusion locations along the x-axis and y-axis as inversion input parameters for soft and hard configurations with  $G''/G' = 0.05$  (a, b) and  $G''/G' = 0.5$  (c, d).

Figure 3.11 presents the impact of various phases of the reference stationary displacement profile on storage and loss moduli. As noticed for other abovementioned robustness tests,  $G'$  presented few variations, whereas  $G''$  were more variable. The initial phase had the largest impact on  $G''$  of the hard inclusion. Loss modulus estimation errors could achieve 90% for the low viscous inclusion (Figure 3.11-a), but did not exceed 16% for  $G''/G' = 0.5$  (Figure 3.11-b).

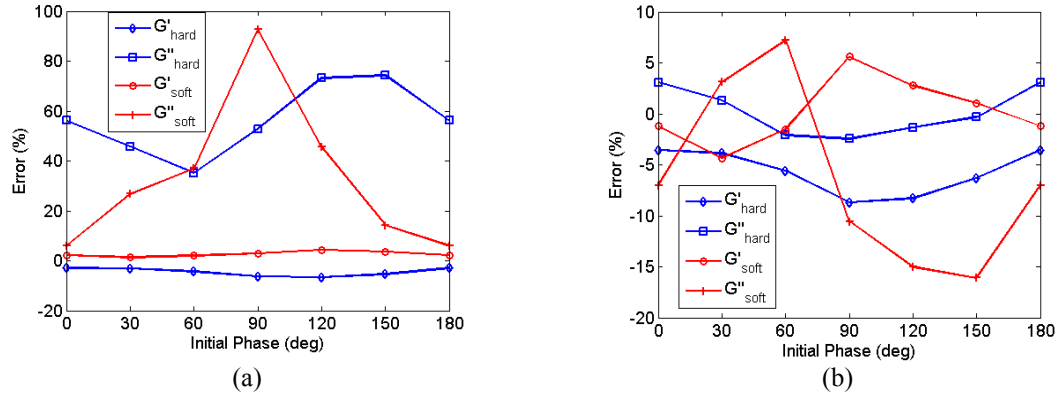


Figure 3.11 Errors on inclusion viscoelastic parameters (in % of reference values given in table 3-1) obtained for various phases of the reference stationary displacement profile for soft and hard configurations with  $G''/G' = 0.05$  (a) and  $G''/G' = 0.5$  (b).

## 3.6. Discussion

### 3.6.1 Forward problem based on simulated results

An excellent agreement between semi-analytical and FEM results was obtained for various configurations of viscoelasticity contrasts, incidence angles and frequencies. The main advantage of the semi-analytic simulation is the ability to compute displacement fields at any points in space, once scattering coefficients are determined, with a better time efficiency than FEM. This property makes the proposed approach relevant in a clinical context.

### 3.6.2 Inverse problem validation with phantoms

The formulated inverse problem converged and allowed to assess viscoelastic parameters of both media with good reproducibility for the two phantoms. It is important to note that unlike the DI method, no spatial derivatives are needed in the proposed inversion algorithm; therefore no additional post-processing such as filtering of estimated displacements were required.

The accuracy of the solution depends on the formulated cost function (14). Here, we considered displacement profiles determined by the mechanical property of the

inclusion and surrounding medium, and by the inclusion geometry. However, a challenge was to obtain reliable solutions for inclusion sizes at a fraction of the wavelength. Indeed, as one can see in Figure 3.4 for the inclusion domain (between the two dashed lines), roughly half a wavelength is observed within the hard inclusion at the vibration frequency of 300 Hz. Estimating the loss modulus for the soft inclusion was less critical because close to a complete wavelength could be available at a frequency of 250 Hz, as seen in Figure 3.3. Therefore, an inverse problem formulation estimating only inclusion mechanical parameters might be problematic and encounter more than one solution (*i.e.*, local minima). In our formulation, since the displacement profile was extracted along a line crossing both media (inclusion and surrounding medium), both reflected and scattered waves were taken into account to estimate viscoelastic shear moduli of both structures. Reflected waves are thus considered valuable in the inversion method. Such approach is at the exact opposite of directional filtering techniques (Deffieux, Gennisson 2011) where reflected waves are suppressed to minimize decorrelation in the shear wave tracking. Furthermore, the low NRMSE obtained between experimental and theoretical displacement maps demonstrate the goodness of estimated viscoelastic parameters. Thus, from a 1-D experimental displacement profile, the proposed method allowed estimating viscoelastic parameters of both media and retrieving 2-D maps.

### 3.6.3 Robustness study

As one can see in Figure 3.8, the elasticity estimation remained robust and not significantly affected by noise. Such robustness to noise is mainly explained by the 2-D formulation of the scattering phenomenon. Indeed, two  $x$ - $y$  components of theoretical displacements are used to retrieve the 1-D displacement on which the inverse problem was formulated. Another explanation for robustness is the absence of numerical derivatives to assess the viscoelasticity. However, as discussed above, the inclusion loss modulus estimation was more sensitive to noise than the storage modulus assessment.

Introducing biased inclusion dimensions in the inverse problem did not affect drastically the storage modulus estimation for both configurations, whatever  $\tan \delta$  (Figure 3.9). Indeed, despite geometrical variations, shear wave scattering occurs roughly under

similar conditions compared to the unbiased case. However, while errors on loss modulus for the soft  $A_{Th}$  case remained acceptable for geometrical variations within  $\pm 15\%$ , the hard inclusion exhibited large errors (Figure 3.9). This trend for the  $B_{Th}$  case was generally reduced for the larger  $G''/G'$  ratio (Figure 3.9-c, d).

Figure 3.10 reported errors on viscoelastic parameters related to biased inclusion locations, corresponding to an elliptical coordinate system not centered on the inclusion geometry. As in previous cases, the real part of the complex shear modulus remained stable, unlike the imaginary part, especially in the case of the inclusion stiffer than the surrounding medium at the low  $G''/G'$  ratio. Estimation errors related to changes in the reference displacement profile phase, presented in Figure 3.11, exhibited the same general trends as in Figure 3.9 and 10, *i.e.* that the loss modulus estimation for the low viscous condition was sensitive to input parameter variations. These observations naturally raise the question as to whether viscous parameters are really achievable using the proposed model for low  $G''/G'$  ratios, and more generally, does small inclusion viscosity really affect shear wave scattering for such conditions?

To address this question, we present in Figure 3.12-a the reference profile obtained for the hard case using FEM and the theoretical profile computed from estimated parameters considering an initial phase of zero and  $G''/G' = 0.05$ . As notice, an excellent agreement is obtained (NRMSE = 0.7%), despite a large error on the estimated inclusion loss modulus (81.4%). Therefore, it clearly appears that for the hard inclusion configuration, its loss modulus has a very weak influence on observed displacement profiles. This can be explained by the fact that for a viscoelastic medium with a low  $\tan \delta$ , the loss modulus mainly affects displacement magnitude over distance and time. In the hard case, since the wavelength became greater than the inclusion dimension ( $\lambda = 1.13$  cm for the example of Figure 3.12-a), the decrease in displacement magnitude had little impact. In the case of the soft inclusion, the wavelength within its boundary was much smaller ( $\lambda = 0.59$  cm), thus reducing errors in  $G''$  estimates. Overall, the performance of the proposed inversion approach was improved for the case of more viscous contrast (*i.e.*, high  $\tan \delta$ ).



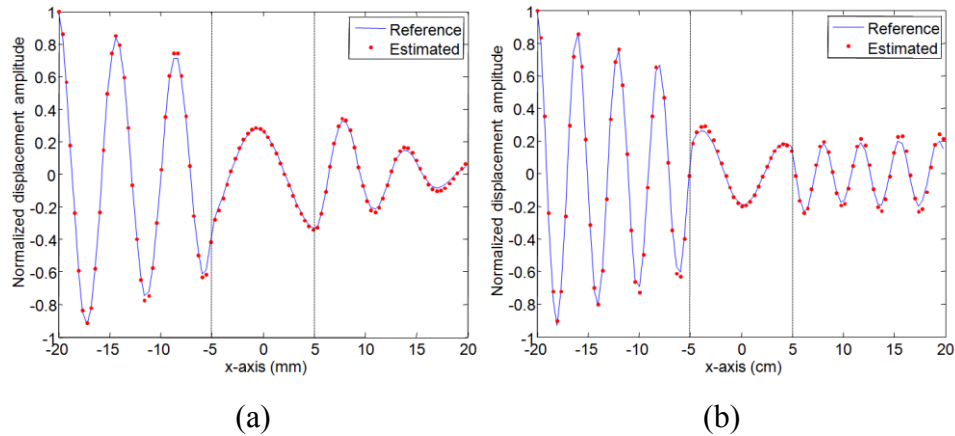


Figure 3.12 Reference (full line) and estimated (dots) displacement profiles at convergence of the optimization procedure for the hard inclusion case at 300 Hz (a); the NRMSE was 0.7% while the error on the inclusion loss modulus was 81.4%. Same as (a) but at 450 Hz (b); the NRMSE was 1.3% and the error on the inclusion loss modulus was 21.0%. The error on the inclusion loss modulus estimation decreases with frequency.

According to our observations, errors on the inclusion loss modulus are expected to decrease in the case of larger inclusions, higher shear wave excitation frequencies, and higher  $\tan \delta$ . As an example, changing the excitation frequency for the hard configuration from 300 Hz to 450 Hz, which is still a frequency achievable in practice with shear wave imaging, the error in the estimate of the inclusion loss modulus dropped to 21 % (Figure 3.12-b), which is roughly four times smaller than at 300 Hz. At the opposite, for very low frequencies, if wavelengths are larger than the inclusion dimension, no scattering occurs, and thus errors on viscoelastic parameters are expected to increase. This robustness study allowed highlighting key parameters for reliable viscoelastic measurements using the proposed method. First, at a constant  $G''/G'$  ratio, the loss modulus estimation is affected by the “elastographic signature”, *i.e.* displacement profiles containing few but enough oscillations in both media, highlighting elastic and viscous effects through changes in wavelength and attenuation. Secondly, it has been shown that for poorly viscous media, despite excellent fittings (Figure 3.12-a), errors can still achieve unacceptable values. However, considering materials with  $G''/G'$  ratios in the same range as those measured on biological tissues, both storage and loss moduli can be suitably assessed.

### 3.6.4 Approximation of the elliptic model by the cylindrical case

In continuity of the above discussion on robustness, in the case the inclusion would be close to circular, a 2-D shear wave scattering model by cylinders (Hadj Henni, Schmitt 2008) would be applicable. However, to prove the flexibility of the current model and to assess how the cylindrical scattering model would depart from expected results in the case of elliptical inclusions with different  $b / a$  ratios (*i.e.*, different ellipticities), displacement profiles of the current study were fitted to both models. The circular inclusion with radius  $r$  was matched to the area of the ellipse by using  $r = \sqrt{ab}$ . Results for the hard configuration  $B_{th}$  (table 3-1) and  $G''/G' = 0.05$  or  $0.5$  with  $b / a$  ratios from 0.40 to 0.76 are plotted in Figure 3.13. Errors reported using the circular model are highly variable and most results are irrelevant. Such errors can be explained by the combination of the inability of circular Bessel functions (see Hadj Henni *et al.*, 2008) to describe displacement fields related to elliptical geometries, and the presence of local minima during the inversion process. For the elliptical model,  $b / a$  ratios were obtained by decreasing small axis values. An increase in estimation errors is observed for low  $b / a$  values. This can be explained because for "flat" ellipses, the small axis dimension is smaller than the incident wavelength and thus scattering is barely inexistent. In such cases, increasing the excitation frequency, and thus reducing incident wavelengths, is expected to provide better accuracy. Nevertheless, this figure clearly highlights limitations of the cylindrical model and demonstrates the flexibility of the elliptical one to fit different tumour geometries.

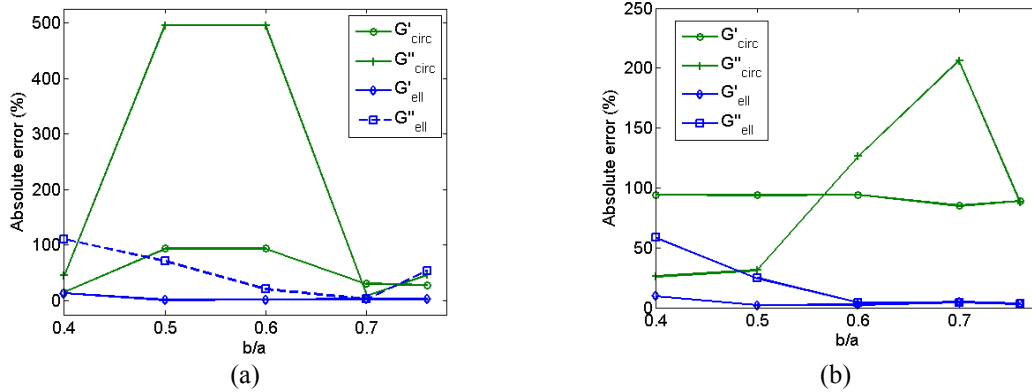


Figure 3.13 Errors on inclusion storage and loss moduli obtained by applying an inverse problem, based on a cylindrical shear wave scattering model (Hadj Henni et al., 2008) denoted by subscript "circ" and elliptical model ("ell"), to displacement profiles corresponding to various  $b/a$  ratios. Hard case with  $G''/G' = 0.05$  (a) and  $G''/G' = 0.5$  (b).

### 3.6.5 Comparison with other dynamic elastography methods

To assess the impact of the mechanical homogeneity and one dimensional displacement assumptions on the inversion accuracy in the case of a heterogeneous medium, the DI (Sandrin, Tanter, 2002; Bercoff, Chaffai, 2003; Nightingale, McLeavey., 2003) and PG (Chen, Greenleaf, 2004) methods (both aiming quantitative estimation of the complex shear modulus) were implemented and applied to previously validated displacement profiles presented in Figure 3.4. The goal was not to presume on the relevance or validity of those algorithms in other elastography contexts, but to highlight consequences of assuming mechanical homogeneity in the case of a heterogeneous medium, without directional filtering. We recall here that DI and PG methods have been applied to map elasticity even in the case of heterogeneous media through spatial variations of shear wave speeds (ignoring diffraction and scattering effects), while the present approach requires the inclusion geometry to be known and assumes its homogeneity within the heterogeneous medium in order to take into account physical interactions. As mentioned earlier, low noise and high frequency sampling are required to compute numerical derivatives. Here, noiseless analytical displacements are considered, with a spatial sampling of 0.2 mm (less than roughly the 0.3 mm pitch of the

probe). From the Helmholtz equation, the shear wave celerity corresponding to the direct inversion method was assessed as (Nightingale, McAleavey 2003):

$$k(\omega) = \sqrt{\frac{-\Delta U(x, \omega)}{U(x, \omega)}} \quad (3.17)$$

$$c(\omega) = \frac{\omega}{\text{Re}(k(\omega))} \quad (3.18)$$

The phase gradient inversion method was applied on the same datasets; the celerity of shear waves was computed as (Chen, Fatemi 2004):

$$c_s = \frac{\omega \Delta r}{\Delta \phi} \quad (3.19)$$

with  $\omega$  the angular frequency and  $\Delta \phi$  the phase shift between two points separated by a distance  $\Delta r$ , fixed to 1 mm in this case.

To provide fair comparisons, the time-of-flight (ToF) method with directional filtering was also implemented and applied to simulated data. As for phantom experiments, the temporal excitation signal was modeled as a 300 Hz transient plane shear wave with a length of six periods. The simulated frame rate was 4 kHz. Using the theoretical model, displacement profiles were computed over the frequency range of the excitation signal (as in Hadj Henni *et al.*, 2008) and weighted by respective complex amplitudes in the Fourier domain. Transient temporal displacements resulting from shear wave interactions with the elliptic cylinder were retrieved through inverse Fourier transforms.

Directional filtering, as described in (Deffieux, Gennisson 2011), was applied to simulated displacement profiles. Briefly, negative  $k$ -space components of the displacement spatio-temporal 2-D Fourier transform, which are related to reflected waves in the time domain, were set to zero. Directionally filtered temporal displacements were recovered by using inverse 2-D Fourier transforms. Shear wave pattern tracking was performed using a cross-correlation algorithm on filtered data. To increase the accuracy of the shear wave speed estimation, the cross-correlation function was oversampled ten times before maximum search. Finally, estimated shear moduli were obtained from estimated velocities using:  $G' = \rho c^2$ .

Results are presented in Figure 3.14. As one can see, both DI and PG methods are affected by the presence of the mechanical heterogeneity. Particularly, the PG method presents strong oscillations over the whole profile. Those oscillations are most likely due to the presence of reflected and scattered waves. On the other hand, the DI method, despite the absence of noise and a high spatial resolution, highlights variability and underestimates the inclusion shear modulus by approximately 15%. In Figure 3.14-b, the unwrapped phases of studied profiles are presented. Variations of the phase slope depending on the propagating medium were low, even with an elasticity contrast greater than 5. It is important to recall that an infinite medium is considered here; therefore all changes in wavefront are due to the inclusion only, which are unavoidable even in transient elastography. Therefore, DI and PG methods may appear more appropriate for large homogeneous areas because the inversion accuracy decreases in the presence of a mechanical heterogeneity since physical interactions are not taken into account. One has to note that results obtained using ten times oversampled data exhibited the same trends.

According to Figure 3.14-c, the ToF method with directional filtering allowed good estimation of the inclusion storage modulus and inclusion delineation, but overestimated the surrounding storage modulus by about 40%. For this configuration, the ToF method clearly outperforms DI and PG. The incident wave was a plane shear wave propagating in a non dispersive medium, *i.e.* with equal group and phase velocities. Therefore, the shear wave pattern did not change when propagating in the surrounding medium. At the opposite, shear waves induced by an acoustic radiation force are affected by geometric scattering, thus leading to deformation of the induced shear wave pattern over the propagation path. Such behavior challenges pattern tracking methods (McLaughlin, Renzi, 2006) and might affect elasticity maps. Furthermore, it has been demonstrated in (Tanter, Bercoff 2008) that breast parenchyma highlighted frequency dependant shear wave speeds and thus can be considered as dispersive. As presented in (Deffieux, Gennisson, 2011), shear wave spectroscopy allows estimating shear wave speeds over a large frequency range. However, for dispersive confined mechanical heterogeneities such as tumors, errors on velocity measurements over short distances are expected to increase with frequency, likely affecting the accuracy of dispersion curve fitting.

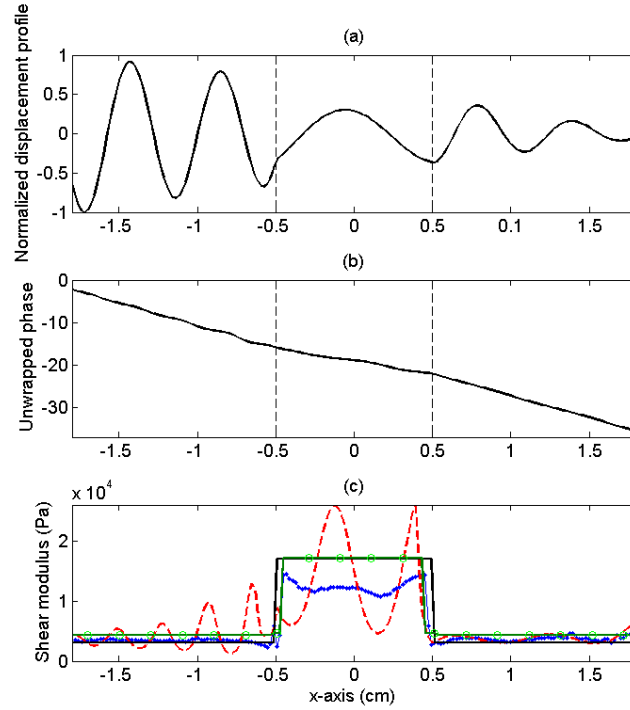


Figure 3.14 (a) Simulated displacement profile along the large axis of the hard inclusion (configuration  $B_{th}$  of table 3-1). (b) Unwrapped phase corresponding to the displacement profile in (a). (c) Shear moduli obtained using the direct inversion method (dotted blue line), the phase gradient method (dashed red line), the time-of-flight method (green line, circles) and simulated shear moduli (full black line).

### 3.6.6 Limitations and future perspectives

Since *in vivo* applications are ultimate goals, assuming a mechanically homogeneous surrounding medium along the whole probe width, as in our experiments, might be irrelevant and a source of noise in the inversion process. Considering multiple short displacement profiles or scattering patterns in the cost function might provide additional characteristic information about the inclusion. In the current form, the method is only applicable to visible lesions since an *a priori* on the geometry is needed. In the case of non-visible lesions, it would be feasible to use other elastography methods as an initial step, if one assumes that those methods provide a better detection than clinical B-scans (Hiltawsky, Krüger 2001), for localization and geometrical fitting of the lesion. According to results previously obtained

with various elastography methods, the ToF combined with directional filtering appears most suitable for inverse problem initialization in the case of non-visible lesions. The model of the current study can easily be extended to consider cylindrical waves either by using plane wave decomposition or by expressing incident shear waves as outgoing waves using Hankel functions (Stamnes 1995). Such a model thus might be efficiently applied to radiation force experiments, especially in the case of supersonic shear imaging (SSI) excitations since plane waves are remotely induced (Bercoff, Tanter 2004). Moreover, the proposed inversion strategy is not limited to ultrasound elastography and would be relevant to process magnetic resonance elastography data.

In term of computational time, the semi-analytical method proposed in this paper only requires solving one linear system (11), for computation of scattering coefficients and displacements at desired spatial positions (with 10). In the case of the FEM, the whole geometry must be considered (*i.e.*, surrounding medium, inclusion, boundary conditions). The FEM execution time depends on various parameters such as the mesh density, size of the surrounding medium and mechanical absorbers. Without claiming to provide a computationally optimized FEM model, one displacement profile computation, for the hard configuration, required  $41.1 \pm 0.85$  seconds compared to  $0.82 \pm 0.11$  seconds for the semi analytical model (mean and standard deviations obtained from 10 iterations). The computation time required for the inversion is related to various parameters, such as initial mechanical parameters or search ranges, and typically requires 90 seconds using the semi-analytical model, which barely equals two iterations of the finite element model.

The extension of this work to a three-dimensional scattering problem appears as a logical next step. However, such model would require the use of non-orthogonal spheroidal wave functions (Abramovitz and Stegun, 1965), discretization of three dimensional volumes, and finally inversion of large ill-conditioned systems. Moreover, on a practical point of view, estimating mechanical properties of 3-D structures would require a 3-D scan, then segmentation procedure and finally the assessment of the plane to display within the entire volume. Such procedure would considerably complicate the clinical exam. This question highlights the global trade off between estimation accuracy and algorithm complexity, with in mind clinical applications.

In this study, scattering coefficients were computed using discrete points along an elliptic contour. Malignant tumors are known to exhibit irregular contours (American College of Radiology 2007). Because small fluctuations of the contour geometry are much smaller than considered wavelengths in elastography, this is not expected to induce major effects on shear wave scattering, and the elliptic contour approximation may still be valid (see Schmitt *et al.*, 2013 for such assessment in the context of shear wave induced resonance elastography of deep vein thrombi). The model can consider more complex geometries by writing elastic boundary conditions on contours slightly different from an ellipse. However, in the case of very complex shapes, basic functions used to describe the displacement field might be irrelevant, leading to ill-conditioned linear systems. In those cases, FEM might be more appropriate.

### **3.7 Conclusion**

In the context of viscoelastic characterization of confined mechanical heterogeneities, a semi-analytical model of shear wave scattering has been presented and validated. Experimental results demonstrated a good reproducibility and robustness to added noise. In our approach, the lesion geometry was an *a priori* measurable parameter that was fitted by ellipses and then used as an input parameter to the proposed model. Computing  $G'$  and  $G''$  over a wide frequency range would allow the determination of the underlying general rheological model, which could be assessed *a posteriori*. At the opposite, viscoelasticity quantification methods using dispersion curves rely on *a priori* known rheological models (which choice may be unclear for biological tissues). To conclude, it is to note that the proposed plane incident wave model can be extended to consider cylindrical waves, offering perspectives for radiation force applications with *in situ* localized shear wave generation.

### **Acknowledgments**

This research was jointly supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (grant #CHRP-365656-09) and the Canadian Institutes of Health Research (grant #CPG-95288).



# **Chapitre 4 : Rheological assessment of a polymeric spherical structure using a three-dimensional shear wave scattering model in dynamic spectroscopy elastography**

## **4.1 Avant propos**

Dans le cadre du premier article de cette thèse, l'estimation de la viscoélasticité d'hétérogénéités mécaniques elliptiques a été étudiée. L'approche, bien que plus générale que la formulation circulaire, est bidimensionnelle et les récents développements techniques liés à l'imagerie ultrasonore tridimensionnelle offrent de nouvelles perspectives à l'élastographie dynamique. D'autre part, la résolution du problème inverse dans le domaine fréquentiel, telle que présentée dans le premier article, permet d'estimer le module complexe de cisaillement sur une large gamme fréquentielle (typiquement de 100 Hz à 400 Hz). Ainsi, à travers l'étude du phénomène de dispersion et plus généralement de la dépendance fréquentielle du module de cisaillement viscoélastique, il est possible de déterminer le modèle rhéologique du matériau étudié. La détermination du modèle rhéologique d'inclusions tridimensionnelles revêt un intérêt particulier car elle repose sur les propriétés viscoélastiques non pas à une fréquence d'excitation donnée, mais bien sur une plage de fréquences, permettant ainsi une caractérisation approfondie du milieu sondé.

Le présent article constitue donc une extension de l'approche présentée dans la première publication, à savoir le passage de géométries bidimensionnelles à tridimensionnelles ainsi que l'étude multi-fréquentielle du module complexe de cisaillement. Enfin, la force de radiation étant devenue au fil des années la modalité de référence pour la génération d'ondes de cisaillement en élastographie dynamique ultrasonore, un intérêt particulier a été porté à l'applicabilité de notre méthode à de telles sources d'excitation.

Dans une première étape, le modèle théorique de la diffraction d'ondes de cisaillement par une inclusion viscoélastique sphérique est présenté, suivi de la formulation d'un problème inverse dédié à la quantification des propriétés viscoélastiques de l'inclusion considérée. La

méthode d'inversion proposée est par la suite appliquée expérimentalement à des inclusions polymériques (PVC plastisol) sphériques et comparée à une méthode de référence (Rhéospectris ©). Enfin, sur la base des équations propres à la force de radiation, la formulation initiale du problème inverse est adaptée à ce type particulier d'excitation. La nouvelle formulation est par la suite validée sur la base d'expériences *in vitro*, en comparant les résultats obtenus avec l'inversion basée sur une formulation initiale en ondes planes et en ondes cylindriques (cas de la force de radiation), aux résultats de la méthode de référence.

### **Contributions:**

Lors de la réalisation des travaux liés à cet article, Emmanuel Montagnon a écrit le modèle théorique, puis traduit en programme informatique et réalisé les expérimentations. Il a de plus implémenté la force de radiation sur l'échographe à l'aide de codes dédiés et réalisé les expériences associées. Enfin, il a rédigé les algorithmes de post-traitement des données, ainsi que rédigé l'ensemble de l'article résumant les avancées réalisées.

Anis Hadj Henni et Cédric Schmitt ont permis la réalisation de la caractérisation viscoélastique des échantillons sur l'appareil Rhéospectris.

Guy Cloutier a été le superviseur des travaux et directeur de la recherche liée à ce projet.

### **État de la soumission :**

Le second article de cette thèse a été revu par un comité de pairs et accepté à la publication et sous presse dans le journal IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control. À l'heure de la rédaction de cette thèse, la date exacte de publication n'est pas connue.

## 4.2 Abstract

With the purpose of assessing localized rheological behavior of pathological tissues using ultrasound dynamic elastography, an analytical shear wave scattering model was used in an inverse problem framework. The proposed method was adopted to estimate the complex shear modulus of viscoelastic spheres from 200 to 450 Hz. The inverse problem was formulated and solved in the frequency domain, allowing assessment of the complex viscoelastic shear modulus at discrete frequencies. A representative rheological model of the spherical obstacle was determined by comparing storage and loss modulus behaviors with Kelvin–Voigt, Maxwell, Zener, and Jeffrey models. The proposed inversion method was validated by using an external vibrating source and acoustic radiation force. The estimation of viscoelastic properties of three-dimensional spheres made softer or harder than surrounding tissues did not require *a priori* rheological assumptions. The proposed method is intended to be applied in the context of breast cancer imaging.

## 4.3 Introduction

Mechanical properties have been shown to be a reliable indicator of pathological changes in biological tissues (Ophir, Cespedes 1991). From this finding, modalities using elasticity as imaging biomarker have been developed since the last two decades and have shown promising clinical results in various areas such as breast cancer or liver fibrosis (Parker, Doyley 2011). In the context of dynamic ultrasound (US) elastography, several inversion methods such as the direct inversion (DI) (Catheline, Gennisson 2004, Nightingale, Palmeri 2000), shear wave speed measurements from phase shift assessment (Chen, Greenleaf 2004) or time-of-flight in two (Palmeri, Wang 2008) or three dimensions (Lee, Chang 2012) have been proposed to quantify elasticity. When applied over a frequency range, those latter methods allow estimation of the shear wave speed dispersion (i.e., the frequency dependence of the shear wave speed), and indirectly the viscosity, through the use of a rheological model (Chen, Greenleaf 2004, Deffieux, Montaldo 2009). However, in cases of confined lesions highlighting a mechanical contrast with the surrounding medium, physical interactions such as shear wave reflections or scattering affect robustness of usual inversion methods justifying

additional processing (Deffieux, Gennisson 2011, Klein, McLaughlin 2012). In this context, theoretical modeling of shear wave scattering has been proposed to assess the complex shear modulus of confined mechanical heterogeneities (Hadj Henni, Schmitt 2008, Montagnon, Hadj Henni 2011), or compliance of biological tissues (Papazoglou, Xu 2009). Such theoretical models have also been successfully applied in the context of a new method called shear wave induced resonance elastography (SWIRE) for viscoelastic characterization of biological tissues (Hadj Henni, Schmitt 2010, Hadj Henni, Schmitt 2012, Schmitt, Montagnon 2013).

In the context of breast cancer imaging, lesions shapes and contours observed at sonography are among geometrical characteristics assessed in the Breast Imaging Report and Data System classification (BI-RADS) (Lazarus, Mainiero 2006) (American College of Radiology 2007). Lesions with a BI-RADS score of 5 (highly suggesting malignancy) are known to generally exhibit irregular lesion margins (e.g., infiltrated tumors) (Madjar, Mendelson 2008); however, low-grade categories, including benign lesions, can be approximated by generic geometries (Hadj Henni, Schmitt 2012, Palmeri, McAleavey 2006). From a mechanical point of view, a strong correlation was found *ex vivo* between tumor elasticity and type I collagen content (Barnes, Young 2009), which is known to exhibit a frequency dependant shear modulus in the range 0-100 Hz (Knapp, Barocas 1997). Breast parenchyma has also been demonstrated to be dispersive (Tanter, Bercoff 2008). Thus, mechanical properties of breast tumors are expected to be frequency dependent, making the measurement of shear storage and loss moduli of confined structures over a wide range of frequency clinically relevant (Lee, Jung 2013). The proposed method is specifically intended to improve the diagnostic specificity of ultrasound for breast cancer imaging.

In this paper, the assessment of the rheological behavior of 3-D viscoelastic mechanical heterogeneity (inclusion) is demonstrated in the case of a polymeric sphere mimicking a low-grade tumor using a plane shear wave scattering model in an inverse problem approach. The method is validated *in vitro* between 200 and 450 Hz by using an external vibrator linked to a plate (plane waves) and a radiation force source (cylindrical waves). The current paper is organized as follows: the theoretical shear wave scattering model is described, followed by the reference spectroscopy method used for comparison and the inverse problem formulation. To assess the impact of the geometrical assumption and its potential limitations, a robustness

evaluation of the proposed inversion method is provided. The third section compares estimated complex shear moduli with results of the reference method. The rheological model of the spherical polymeric inclusion is then assessed. Finally, the framework of the proposed elastometry method is extended to radiation force experiments and in vitro results are provided. To the authors' knowledge, the proposed method is the first to allow the combination of radiation force excitation with a rheological study on confined 3-dstructures.

## 4.4. Methods

### 4.4.1 Theoretical model

In this section, the theoretical model of plane shear wave scattering by a viscoelastic spherical structure of radius  $R$ , embedded in an infinite viscoelastic medium, is presented. The scattering of longitudinal or transverse waves has already been extensively studied in both acoustic and electromagnetic fields (Faran, James 1951). The main modeling steps are presented below; for a detailed presentation, the reader is referred to (Einspruch, Witterholt 1960, Feshbach. Morse 1953, Sessarego, Sageloli 1998).

The general equation of motion can be written as

$$(\lambda + 2G)\nabla(\nabla \cdot \mathbf{U}) + G\nabla^2 \mathbf{U} = \rho \left( \frac{\partial^2 \mathbf{U}}{\partial t^2} \right) \quad (4.1)$$

where  $\lambda$  is the first Lamé parameter and  $G$  is the complex shear modulus (second Lamé parameter);  $G' = \text{Re}(G)$  is the storage modulus, whereas  $G'' = \text{Im}(G)$  is the loss modulus.  $\mathbf{U}$  is the displacement field and  $\rho$  the density. Omitting the time dependent term  $\exp(i\omega t)$ , the stationary displacement field can be written as the Helmholtz decomposition:

$$\mathbf{U} = Ue^{i\omega t} = \nabla \varphi + \nabla \times \boldsymbol{\psi} \quad (4.2)$$

From (4.1) and (4.2), two Helmholtz equations, describing longitudinal and transverse displacements are obtained:

$$\nabla^2 \varphi_j + k_{Lj}^2 \varphi_j = 0 \quad (4.3)$$

$$\nabla^2 \Psi_j + k_{Tj}^2 \Psi_j = 0 \quad (4.4)$$

In spherical coordinates, solutions of the vector Helmholtz equation, denoted by  $\mathbf{u}$ , are expressed using both longitudinal ( $\mathbf{L}$ ) and transverse terms ( $\mathbf{M}$ ,  $\mathbf{N}$ ) in (4.5). All those terms are functions of vector spherical harmonics and spherical Bessel or Hankel functions (Feshbach. Morse 1953).

$$\mathbf{u} = \mathbf{L} + \mathbf{M} + \mathbf{N} \quad (4.5)$$

with

$$\begin{aligned} \mathbf{L} &= \nabla \Phi / k \\ \mathbf{M} &= \nabla \times (\mathbf{e}_r r \Psi) \\ \mathbf{N} &= \nabla \times \nabla \times (\mathbf{e}_r r \chi) / k \end{aligned} \quad (4.6)$$

and

$$(\nabla^2 + k^2)(\Phi, \Psi, \chi) = 0 \quad (4.7)$$

As explained in (Einspruch, Witterholt 1960), incident ( $\mathbf{u}_i$ ), scattered ( $\mathbf{u}_{sc}$ ) and refracted ( $\mathbf{u}_q$ ) waves can be expressed as:

$$\mathbf{u}_i = \sum_n \frac{(2n+1)i^n}{n(n+1)} [\mathbf{M}_{o1n}^{(1)}(\mathbf{r}) - i\mathbf{N}_{e1n}^{(1)}(\mathbf{r})] \quad (4.8)$$

$$\mathbf{u}_{sc} = \sum_n \frac{(2n+1)i^n}{n(n+1)} [a_n \mathbf{M}_{o1n}^{(3)}(\mathbf{r}) - ib_n \mathbf{N}_{e1n}^{(3)}(\mathbf{r}) + d_n \mathbf{L}_{e1n}^{(3)}(\mathbf{r})] \quad (4.9)$$

$$\mathbf{u}_q = \sum_n \frac{(2n+1)i^n}{n(n+1)} \times [e_n \mathbf{M}_{o1n}^{(1)}(\mathbf{r}) - if_n \mathbf{N}_{e1n}^{(1)}(\mathbf{r}) + g_n \mathbf{L}_{e1n}^{(1)}(\mathbf{r})] \quad (4.10)$$

The first subscript of vector functions L, M and N, *i.e.* o or e, refers to parity, *i.e.* whether the odd (o, imaginary) or even (e, real) part of the spherical harmonic azimuthal function is used. The second (l) and third (n) subscripts indicate the azimuthal function index and the order of the radial function, respectively. Because the incident wave is purely transverse (4.9), it does

not depend on the longitudinal term  $\mathbf{L}$ . Furthermore, scattered waves (outgoing waves indicated by superscript (3)) are expressed using spherical Hankel functions, whereas refracted (superscript (1)) waves are expressed using spherical Bessel functions, which are regular at the origin. In (4.9) and (4.10), scattering coefficients  $\{a_n, b_n, d_n, e_n, f_n, g_n\}$  are finally computed by specifying elastic boundary conditions (4.11), at the inclusion boundary ( $r = R$ ). The continuity of both displacements  $\mathbf{u}$  and stress  $\boldsymbol{\sigma}$  components can be written as:

$$\begin{aligned} u_{\zeta i} + u_{\zeta sc} &= u_{\zeta q} \\ \sigma_{r\zeta i} + \sigma_{r\zeta sc} &= \sigma_{r\zeta q} \quad (4.11) \\ \zeta &= \{r, \phi, \varphi\} \end{aligned}$$

Once scattering coefficients are known, displacements related to both reflected and scattered waves can be computed at any point of the 3D space.

#### 4.4.2 Polymer gel made of polyvinyl chloride (PVC) plastisol

Two polymeric spheres were prepared using a plastic basis solution (lot #2228 LP, M-F Manufacturing co., Fort Worth, TX) and a plastic softener (lot #4228s, M-F Manufacturing co.) with respective volume basis/softener ratios of 70%/30% and 85%/15%. The sphere containing the greater softener concentration is hereafter referred to as the soft inclusion; the other is denoted the hard inclusion). To ensure good US backscatter signals, cellulose (Sigmacell cellulose type 50, Sigma Chemical, St. Louis, MO) was added to the solution (0.3 g/20 ml of plastisol

solution). once mixed, the solution was heated to 180°C and poured into a 7.5 mm radius spherical mould. Three samples were simultaneously prepared from each mixture for subsequent viscoelastic characterization. After cooling, the spherical inclusion was placed into one liter of agar-gelatin (product numbers G-1890 and A-9799, respectively, Sigma Chemical) to produce experimental phantoms, with respective agar-gelatin weight concentrations of 2% to 3% in water for the hard sphere inclusion phantom, and 3% to 4% for the softer inclusion case. Different concentrations of agar-gelatin were used for both phantoms to assure mechanical contrasts with plastisol inclusions.

### 4.4.3 Reference spectroscopy rheometry method

Reference measurements of PVC plastisol viscoelastic properties were realized using a dynamic rheometer, Rheospectris C-400 (Rheolution Inc., Montreal, QC, Canada), allowing rheological studies over a wide range of frequency (from typically 10 Hz to 5000 Hz depending on materials) (Hadj Henni, Schmitt 2011). Reference values of complex shear moduli were defined as the mean of three rheometry measures.

### 4.4.4 Experimental setup

Excitation signals consisted in transient waveforms, generated by the echograph computer (Sonix RP scanner, Ultrasonix Medical Corporation, Burnaby, BC, Canada), and sent to a function generator (model 33250A, Agilent, Palo Alto, CA, USA), amplified (type 2706, low frequency amplifier, Brüel&Kjær, Nærum, Denmark) before supplying a vibrator (type 4810, Brüel&Kjær) mechanically linked to a  $150 \times 100 \text{ mm}^2$  plaque embedded in a phantom, as illustrated in Figure 4.1. An ultrasonic probe (model L14-5/38, 38 mm width, 128 elements, 10 MHz central frequency, Ultrasonix Medical Corporation) was used to acquire radio-frequency (RF) lines. Those latter were sampled at 40 MHz with 16 bits depth. The ultrasonic beam axis crossed the equatorial plane of the spherical inclusion. To avoid wave reflections at the phantom boundary, an acoustic absorber was embedded within the agar-gelatin gel oppositely to the US probe. To obtain a frame rate suitable for tracking shear waves, RF-data acquisitions were realized by pair of two elements of the probe. For a given transfer bandwidth, receiving from only two elements leads to increased frame rate compared to standard receiving apertures (typically 32 or 64 elements). The whole probe width was covered by repeating 64 times the mechanical excitation while shifting synchronously active elements (Montagnon, Hadj Henni 2013). This method allowed a frame rate of 3850 Hz to be retrospectively achieved (Hadj Henni, Schmitt 2012, Hadj Henni, Schmitt 2008, Hadj Henni, Schmitt 2010). Such sampling frequency satisfies the Nyquist condition since considered excitation frequencies did not exceed 500 Hz. Displacements were then estimated by applying a 1D normalized cross-correlation algorithm on RF data (Montagnon, Hissoiny 2012). From temporal transient displacements, the complex amplitude for each pixel at the excitation frequency was computed using a temporal Fast Fourier Transform (FFT) leading to complex



stationary displacement maps (Schmitt, Hadj Henni 2011). Thus transient excitations signals allow investigating larger bandwidth than harmonic signal in a single acquisition (Hadj Henni, Schmitt 2008). Two series of acquisitions were performed using transient excitations at 245 Hz and 340 Hz central frequency. Excitation waveforms were 6-periods-long cosine functions weighted by a Blackman window. This allowed establishing stationary maps from 200 Hz to 450 Hz without significant loss in (SNR).

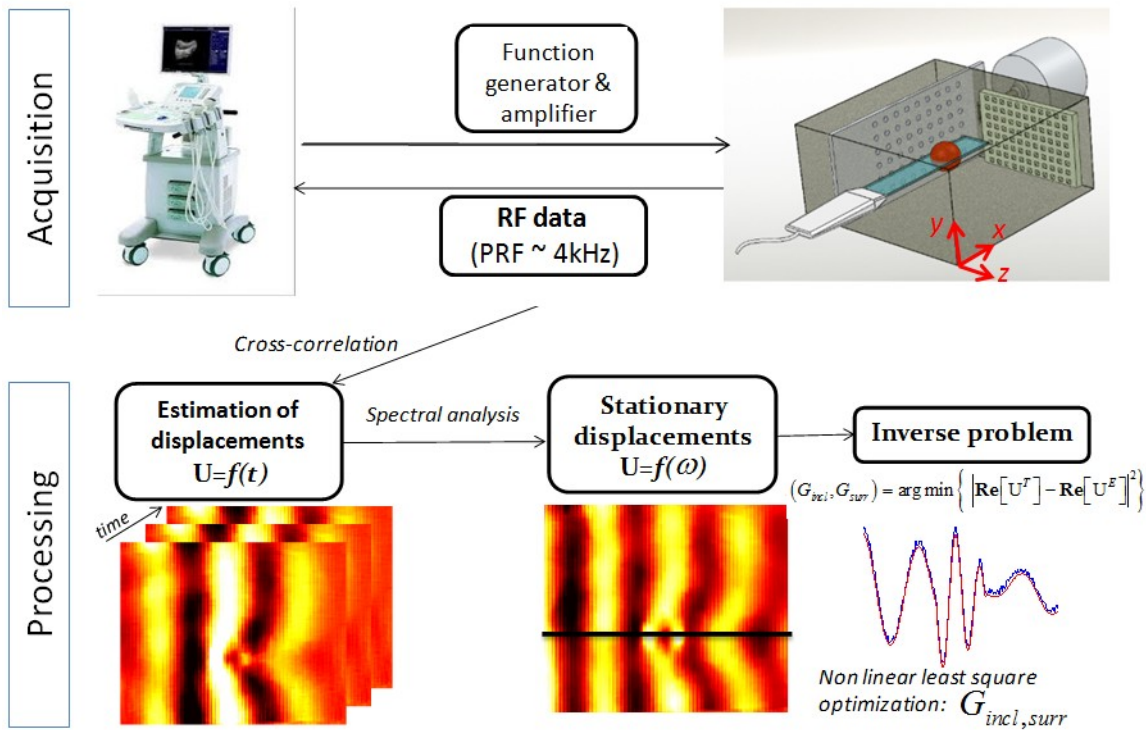


Figure 4.1 Experimental data acquisition and post processing. Transient waveforms were converted to mechanical shear waves using a vibrator linked to a plaque. RF lines were acquired at an ultrafast frame rate (4 kHz) and processed to estimate induced displacements. From the Fourier transform of displacements, stationary displacement maps were computed over a given frequency range around the excitation frequency. Displacement profiles extracted at multiple frequencies allowed estimating the frequency dependence of spherical inclusion viscoelastic properties.

#### 4.4.5 Inverse problem formulation

Assuming that the sphere radius and location are known, the theoretical model described earlier can be used to formulate an iterative inverse problem in the frequency domain, based on a non linear least squares optimization. The cost function to minimize was formulated as the distance between the real part of displacement fields, where  $U^T$  is the theoretical stationary displacement and  $U^E$  the experimental one (see the horizontal black line on the stationary displacement map of Figure 4.1, for the case of an inversion considering a single line crossing the center of the inclusion; see details below):

$$(G_{incl}, G_{surr}) = \arg \min \left\{ \left| \text{Re}[U^T] - \text{Re}[U^E] \right|^2 \right\} \quad (4.12)$$

where  $G_{incl}, G_{surr}$  are the complex shear moduli of the inclusion and surrounding medium, respectively. Because stationary displacements are complex, the phase must be adjusted between both theoretical and experimental data before distance calculations. A null phase at the first point of profiles was arbitrarily chosen in the inversion process. The influence of the phase on the inversion accuracy is addressed in the robustness study presented later. Shear storage and loss moduli of both surrounding medium and inclusion were simultaneously estimated in the inversion process for the sake of generality but also to avoid any potential bias induced by *a priori* fixed surrounding medium viscoelastic parameters. For all inversion occurrences, initial storage moduli were fixed to 10 kPa while loss moduli were set to  $0.1\omega$  (which corresponds to a viscosity  $\eta = 0.1 \text{ Pa}\cdot\text{s}^{-1}$  in the case of a Kelvin-Voigt model). It is important to note that in this formulation, initial parameters describe a mechanically homogenous medium. Furthermore, no *a priori* assumption is made about the rheological model as in (Schmitt, Hadj Henni 2011), since optimized parameters are  $G'$  and  $G''$  instead of the elasticity  $\mu$  and viscosity  $\eta$ .

#### 4.4.6 Robustness study of the proposed inversion method

As stated above, the estimation of mechanical properties using the proposed inverse problem requires *a priori* known geometrical parameters such as the sphere radius and location, to define the spherical system of coordinates at the origin. In this section, the

robustness of the formulated inverse problem is addressed and determined by computing errors on inclusion shear modulus estimation consequent to biased input parameters. First, geometrical biases ranging from -20% to 20% of inclusion properties were successively applied to the sphere radius and position along the three dimensions. Secondly, as specified in Section 2.5, because the stationary displacement profile phase has been arbitrarily chosen at the origin, the impact of such assumption was addressed by considering initial phases ranging from  $-\pi/2$  to  $\pi/2$ ,  $\pi/8$  angle stepwise. Additionally, to simulate experimental conditions, the influence of the SNR of displacement maps on the inversion process was also investigated by applying zero-mean random noises to reference data from null noise conditions to 8 dB SNR. For each SNR, the inversion was performed ten times to assess mean errors and related standard deviations. Finally, the relevance of the 3D spherical formulation was evaluated by comparing estimated viscoelastic parameters obtained by using, instead, a model considering 2D cylindrical geometries (Hadj Henni, Schmitt 2010) in the optimization process. For robustness tests, errors related to an estimated parameter  $X$  were computed as:

$$Err(\%) = \frac{X_{estimated} - X_{reference}}{X_{reference}} \quad (4.13)$$

For all abovementioned conditions, the optimization was performed by considering two distinct input data. The first one, displayed in Figure 4.1, considered only one 3.8 cm-width displacement profile, crossing the inclusion center and aligned with the  $z$ -axis (shear wave propagation direction), whereas the second was based on eleven 3.8 cm profiles parallel to the  $z$ -axis and regularly spaced, from -50% to 50% of the inclusion radius. The goal of such strategy was to assess whether the estimation accuracy is related to the complex diffraction pattern of the stationary displacement map. In this robustness study, the mechanical inclusion (referred as *incl*) was a 5 mm radius sphere exhibiting a complex shear modulus  $G_{incl} = G'_{incl} + iG''_{incl}$  of  $20 + 3i$  kPa, embedded in a surrounding medium  $G_{surr} = G'_{surr} + iG''_{surr} = 5 + i 0.25$  kPa. The excitation frequency in those simulations was chosen at 300 Hz. Such spatio-mechanical configurations are consistent with *in vivo* measurements (Tanter, Bercoff 2008).

#### 4.4.7 Rheological model assessment

As a complementary assessment of tested materials, the frequency-dependent complex shear modulus of PVC plastisol was matched to different rheological models. Four models were considered ( Klatt, Hamhaber 2007, Schmitt, Hadj Henni 2011): Kelvin-Voigt

$$G_{KV} = \mu + i\omega\eta \quad (4.14)$$

Maxwell

$$G_M = \frac{i\omega\eta\mu}{\mu + i\omega\eta} \quad (4.15)$$

Zener

$$G_Z = \frac{\mu_1\mu_2 + i\omega\eta(\mu_1 + \mu_2)}{\mu_2 + i\omega\eta} \quad (4.16)$$

and Jeffrey

$$G_J = -\omega\eta_1 \frac{\omega\eta_2 - i\mu}{\mu + i\omega(\eta_1 + \eta_2)} \quad (4.17)$$

For both reference (Rheospectris C-400) and experimental US results,  $(\mu_i, \eta_i)$  with  $i = 1, 2$  being the number of elasticity ( $\mu$ ) and viscosity ( $\eta$ ) parameters of each model were estimated by fitting each equation to the complex shear modulus amplitude over the studied frequency range.

#### 4.4.8 Acoustic radiation force setup

Experiments using acoustic radiation force as a remote shear wave source were realized using a Verasonics-V1 scanner (Verasonics Inc., Redmond, WA, USA) equipped with an L7-4 probe (Philips Healthcare, Andover, MA, USA). To encounter plane wave conditions in the imaging plane, excitation sequences derived from (Bercoff, Tanter 2004) were used (Figure 4.2). Three acoustic bursts (190  $\mu$ s, 30 V peak-to-peak at 5 MHz) vertically aligned and regularly spaced by a distance  $D_2 = 4.6$  mm were generated at  $D_3 = 12$  mm laterally to the inclusion center. The second acoustic push of the sequence was horizontally aligned with the inclusion center, which was at  $D_1 = 3.5$  cm deep. Adjusting the time delay between

consecutive bursts allowed generating a supersonic cone characterized by a Mach number close to 4 in the surrounding medium (Bercoff, Tanter 2004). Imaging sequences consisted in 100 frames acquired at a frame rate of 4 kHz. Before excitation, reference frames were acquired for subsequent cross-correlation processing. Supersonic Shear Imaging (SSI) experiments were conducted with the hard plastisol sphere inclusion previously described in Section 2.2.

Because of the cylindrical symmetry exhibited by the radiation source geometry (which can be assumed as a line source), displacement amplitudes decreased proportionally to the inverse of the distance to the source in the far field region (Bercoff, Tanter 2004, Calle, Remenieras 2005). Therefore, the observed displacement attenuation was a combination of both geometric scattering and viscous effects related to the propagating medium loss modulus. It has been demonstrated that in the case of a line source, induced displacements can be approximated by the following expression (Chen, Greenleaf 2004, Deffieux, Montaldo 2009):

$$u(r) \approx \frac{i}{4} \sqrt{\frac{2}{\pi k r}} \exp(ikr + \pi / 4) \quad (4.18)$$

In (18), terms in  $\exp(i\omega t)$  have been omitted since we consider the harmonic case. Because  $k = \omega/c = 2\pi f/c$ , with  $f$  the frequency, (18) can be rewritten as:

$$u(r) \approx \frac{i}{4\pi} c^{1/2} \sqrt{\frac{1}{fr}} \exp(ikr + \pi / 4) \quad (4.19)$$

The latter equation describes a plane shear wave which amplitude depends on the distance from the source. At a given frequency, the shear wave speed  $c$  is constant; therefore, since in the proposed inverse problem formulation displacement profiles are normalized in amplitude,  $u(r)$  does not depend on the shear wave speed. To take geometric scattering into account in the inversion process, a weighting term defined as  $\sqrt{1/fr}$  has been applied to theoretical modeled data, leading to the following cost function:

$$(G_{incl}, G_{surr}) = \arg \min \left\{ \left| \sqrt{\frac{1}{fr}} \mathbf{Re}[U^T] - \mathbf{Re}[U^E] \right|^2 \right\} \quad (4.20)$$

with  $r$  the distance to the radiation source location. Considered displacement profiles are horizontal whereas the push axis is vertical; thus in (4.20),  $r$  linearly increases along the  $z$ -axis.

To determine whether the radial dependence of incident shear wave amplitudes is of interest, both cost function formulation (4.12) and (4.20) are applied to radiation force experiments.

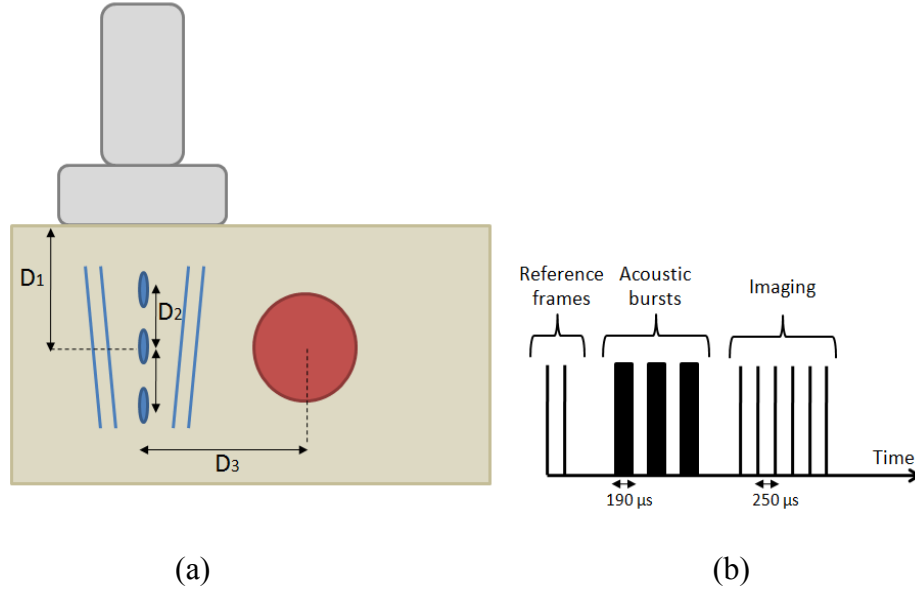


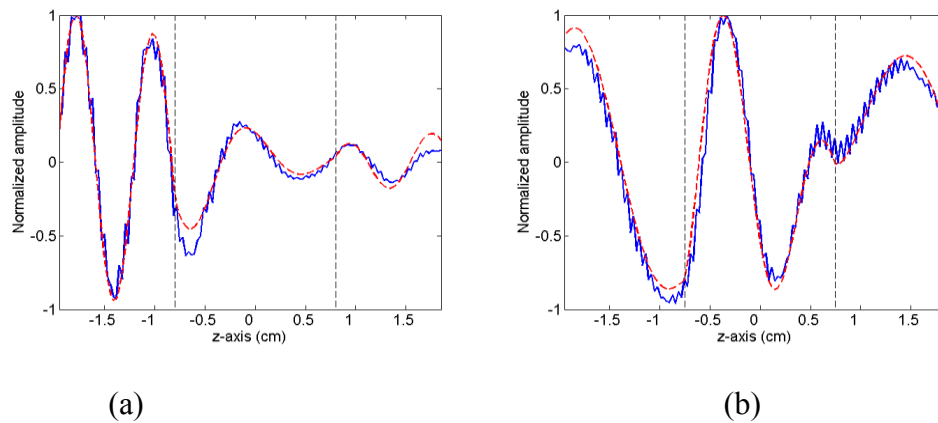
Figure 4.2 Acoustic radiation force experimental setup (a). Three push locations (blue ellipses) separated by  $D_2 = 4.6 \text{ mm}$  at  $D_1 = 3.5 \text{ cm}$  depth from the probe were generated at a distance  $D_3 = 12 \text{ mm}$  from the inclusion center. (b) Chronology of both acoustic bursts and imaging sequences.

## 4.5. Results

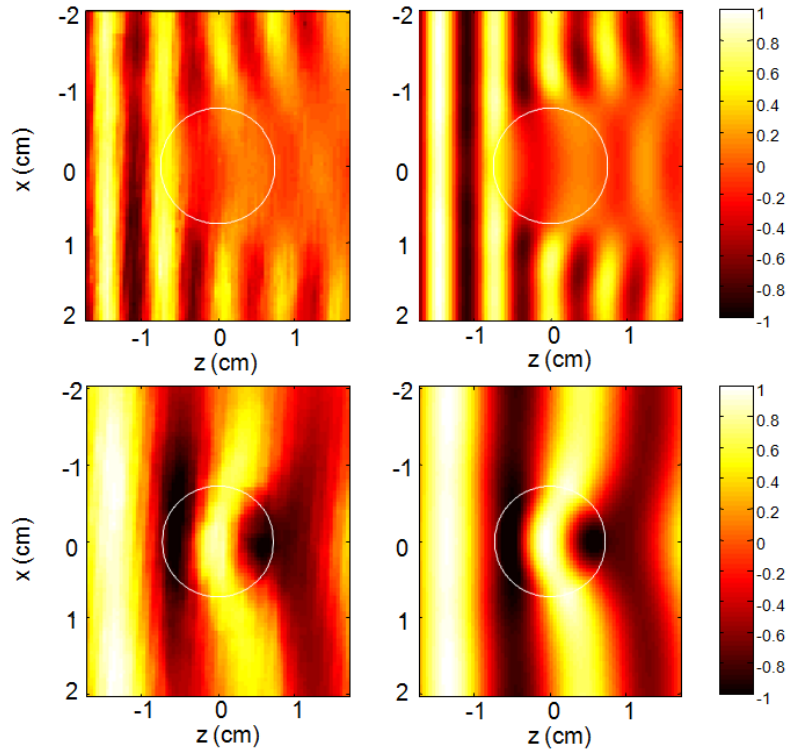
### 4.5.1 Inverse problem

Examples of displacement profiles obtained after optimization convergence in the case of hard and soft inclusions are presented in Figure 4.3. Inserting estimated solution parameters in the theoretical model (*i.e.*, solving the forward problem) allowed computing 2D displacement maps presented in Figure 4.4 (right column). Estimated viscoelastic parameters for both inclusions are compared to results obtained with the “reference” rheometer between 200 Hz and 450 Hz in Figure 4.5. Using (4.13) at each frequency, mean absolute errors  $\pm$  one standard deviations related to estimated  $G'$  and  $G''$  over that bandwidth are respectively  $5.0 \pm 4.8 \%$  and  $31.6 \pm 18.9\%$  for the hard inclusion, and  $6.1 \pm 2.4\%$  and  $19.3 \pm 11.6\%$  for the soft case. The

inversion process led to surrounding media elasticity and viscosity of  $7.56 \pm 0.18$  kPa and  $0.34 \pm 0.13$  Pa.s for the hard inclusion case and  $21.2 \pm 0.80$  kPa and  $0.93 \pm 0.32$  Pa.s for the soft case. Those values were computed from  $(G'_{surr}, G''_{surr})$  estimated in (4.12) along the same frequency range and assuming that agar-gelatin mixtures governed by a Voigt model (Gennisson and Cloutier 2006)



*Figure 4.3 Experimental displacement profiles (full blue lines) and theoretical profiles (dashed red lines) obtained at optimization convergence for the hard inclusion at 340 Hz (a) and soft inclusion at 245 Hz (b). Shear waves were mechanically induced by a plaque embedded in the phantom.*



*Figure 4.4 Displacement maps obtained from experiments (left column) and theoretical ones computed using estimated viscoelastic parameters (right column) for the hard (top line) and soft (bottom line) inclusions. Normalized root-mean-square errors between experiments and theory over the whole field of views are respectively 9.36% and 7.22%.*



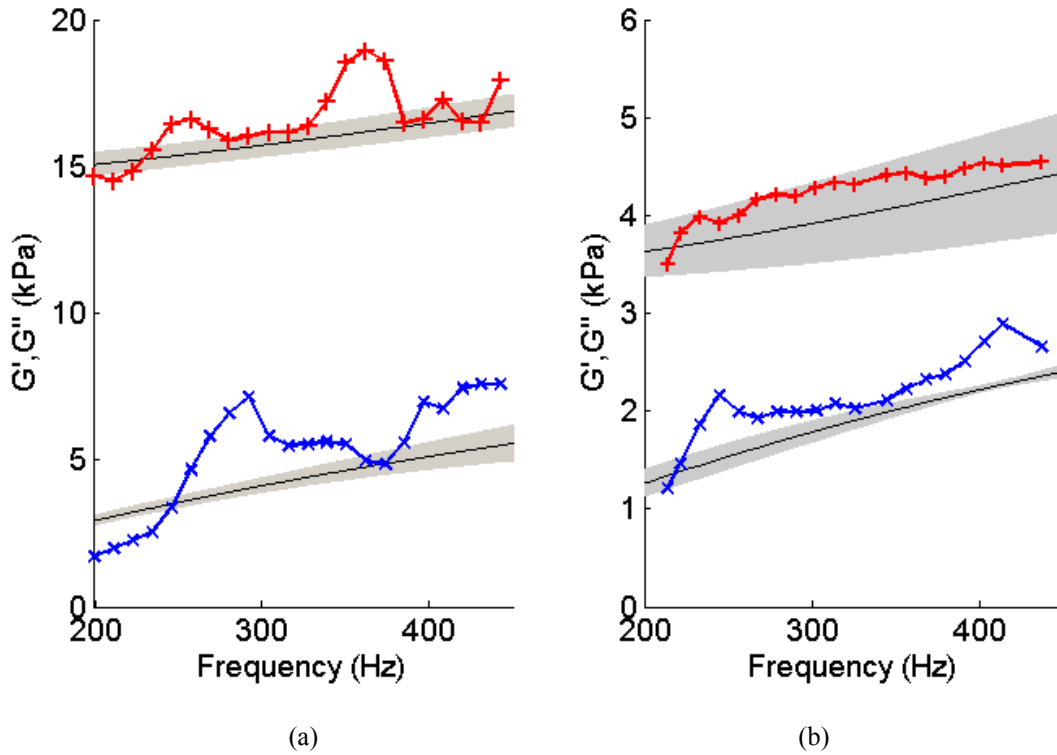


Figure 4.5 Storage (red lines) and loss (blue lines) moduli of the hard (a) and soft (b) spherical inclusions estimated from 200 Hz to 450 Hz. Grey areas indicate standard deviations around mean values (full black lines) of storage and loss moduli measured using the “reference” method.

## 4.5.2 Robustness study

### 4.5.2.1 Effects of variance in *a priori* input geometrical parameters and of the number of displacement profiles included in the inverse problem

Complex shear modulus estimation errors for the hard inclusion (*i.e.*, the one presenting the largest variability in Figure 4.5) related to biased  $x,y,z$  spatial location and radius in the formulation of the inverse problem are presented in Figure 4.6. The storage modulus appears robust to biased spatial locations along the three axes, exhibiting errors lower than 10% for all configurations. However, for biased inclusion dimensions, a 26% overestimation of the storage modulus is observed when a 20% underestimation of the inclusion radius was

imposed. Errors on loss modulus estimation do not exceed 25% for biased locations along both  $x$  and  $y$  axes, whereas accuracy is significantly affected by biases applied to the  $z$ -axis location or to the inclusion radius. The inversion based on multiple displacement profiles (*i.e.*, eleven instead of one) does not provide improvement in terms of storage modulus quantification. Although slightly better for extreme biases, no noticeable benefit of one formulation compared to the other is highlighted from results on loss moduli.

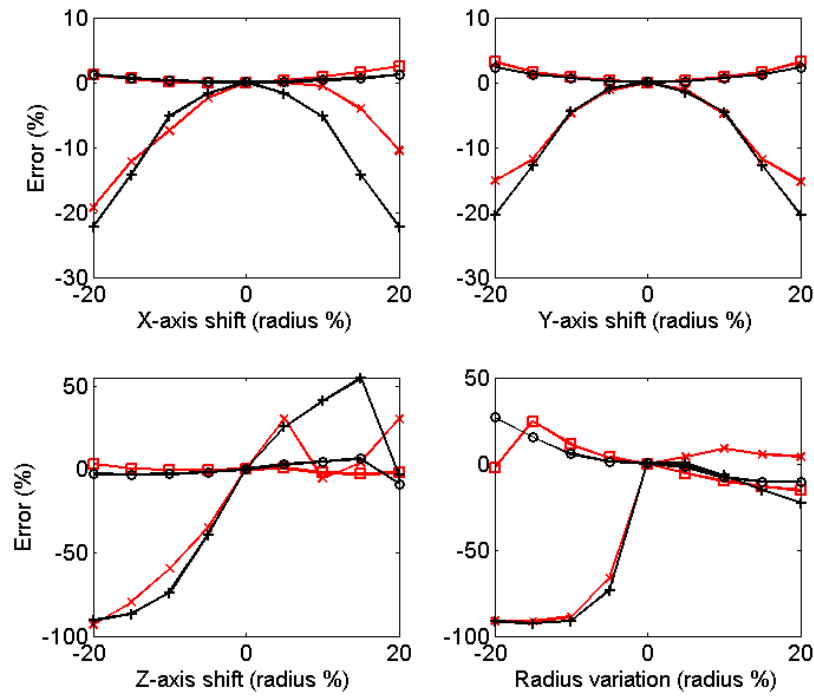


Figure 4.6 Errors on viscoelastic estimates obtained for biased input geometric parameters. Black lines indicate the single profile formulation of the inverse problem ('o' and '+' markers refer to storage and loss modulus errors, respectively), whereas red lines correspond to the multiple profiles formulation ('□' and 'x' markers refer to storage and loss modulus errors, respectively).

#### 4.5.2.2 Effect of the initial phase of the displacement profile

Errors on viscoelastic parameter estimations obtained for various initial phases in the range  $[-\pi/2; \pi/2]$  were below 1% for both storage and loss moduli when considering either single or

multiple displacement profile formulation. The accuracy of the proposed inversion method thus appears little dependent on that parameter.

#### 4.5.2.3 Effect of the displacement profile SNR

The accuracy of viscoelastic parameter estimations for various SNR conditions is depicted in Figure 4.7. For both inversions considering one or eleven displacement lines, the storage modulus is little affected by the SNR, while errors on loss modulus estimations increase as the SNR decreases. Regarding the storage modulus, single and multiple displacement profiles for the inversion perform similarly. However, as the SNR decreases, the loss modulus estimation appears less variable using multiple profiles (standard deviations typically below 10% compared with the case of a single profile for which the standard deviation reaches 38%).

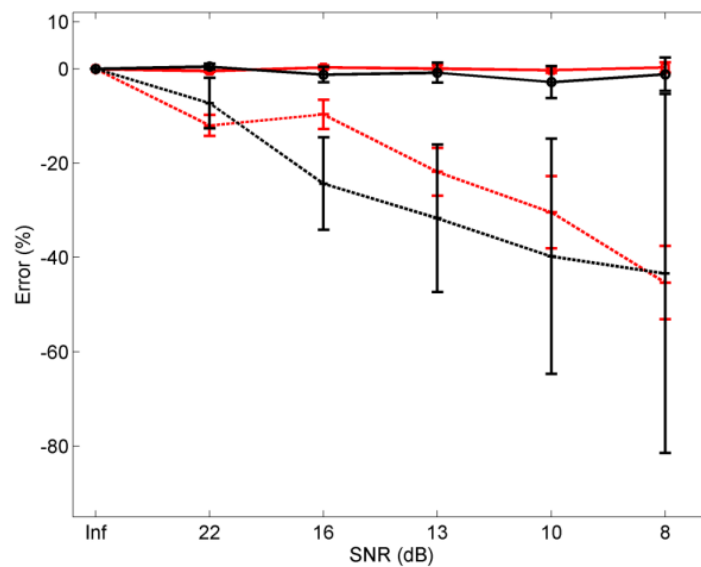


Figure 4.7 Effect of displacement profile signal-to-noise ratio (SNR) on viscoelastic parameter estimation accuracy. Red and black lines refer to single and multiple profiles inverse problem formulation, respectively, whereas full and dashed lines indicate storage and loss modulus estimation errors, respectively. Error bars depict standard deviations obtained after ten iterations of the inverse problem at each SNR value.

#### 4.5.2.4 Effect of a two-dimensional formulation of the inverse problem instead of a 3D sphere

Figure 4.8 presents errors on inclusion complex shear moduli obtained by using a scattering model considering 2D cylindrical geometries in the minimization process. In the case of a centered position of the considered slice ( $xz$ -plane), the storage modulus estimation error is below 10% for both single and multiple displacement profile formulations. However, shifting the slice position along the  $y$ -axis induces much larger errors, of up to 200% for the multiple profile case. Similarly, the loss modulus estimation exhibits errors ranging from 65% to 100% for all slice positions along the  $y$ -axis. Unlike trends observed in Figure 4.6 (3D spherical model), the 2D inversion using multiple displacement profiles is clearly less accurate than the case of a single profile.

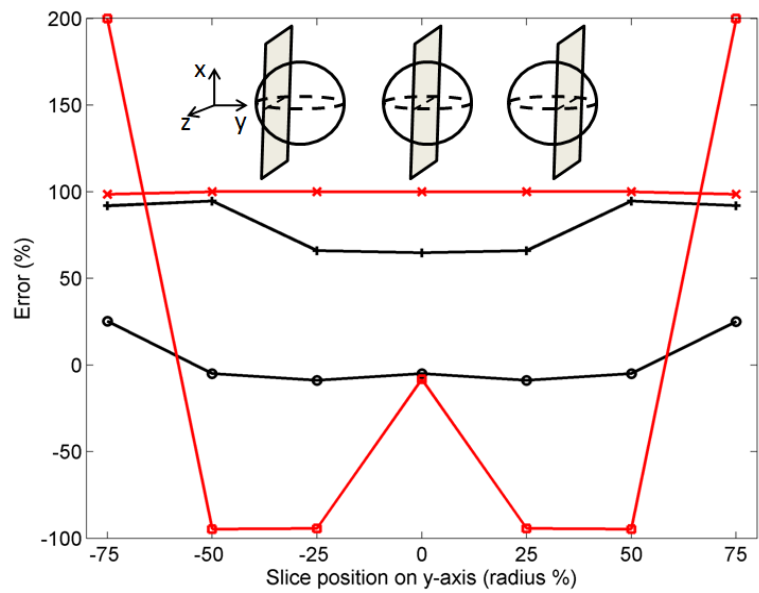


Figure 4.8 Errors on spherical inclusion viscoelastic parameter estimation obtained by applying a two-dimensional (cylindrical) theoretical model to displacement profiles for the spherical three-dimensional configuration considering various positions along the  $y$ -axis. Black lines correspond to the single profile formulation ('o' and '+' markers refer to storage and loss modulus errors, respectively), whereas red lines indicate multiple profiles formulation ('□' and 'x' markers refer to storage and loss modulus errors, respectively).

### 4.5.3 Rheological model assessment

The Zener rheological model provided the best fit of the frequency dependent viscoelastic parameters obtained from plaque experiments and the “reference” rheometry method in the range of 200-450 Hz. Related errors on model parameter estimations for both hard and soft plastisol inclusions are indexed in Table 4-1.

*Tableau 4-1 Zener parameters estimated using the inverse problem on shear wave data and from data of the “reference” rheometry method for spherical inclusions harder or softer than the surrounding medium.*

	<b>Estimated</b>	<b>Rheometer</b>	<b>Error (%)</b>
<b>Hard</b>			
$\mu_1$ (kPa)	13.53	14.50	6.7 %
$\mu_2$ (kPa)	10.16	11.21	9.4 %
$\eta$ (Pa.s <sup>-1</sup> )	3.50	2.19	59.8 %
<b>Soft</b>			
$\mu_1$ (kPa)	3.90	3.38	15.4 %
$\mu_2$ (kPa)	6.34	5.17	22.6 %
$\eta$ (Pa.s <sup>-1</sup> )	0.97	0.99	2.0 %

### 4.5.4 Acoustic radiation force experiment

From measured radiation force induced temporal displacements, the 3D spherical inverse problem has been applied in the frequency range [200; 300] Hz, 5 Hz stepwise. The combination of the limited bandwidth of the mechanical excitation and attenuation with frequency of shear waves in plastisol did not allow investigating higher frequencies. Mechanical parameters estimated using either (4.12) or (4.20) are presented in Figure.4.9. Compared with results of the reference rheometry method over the investigated frequency range, mean errors on storage and loss modulus estimations were, respectively,  $4.3 \pm 3.0\%$  and  $24.1 \pm 14.2\%$  using (4.20), and  $70.5 \pm 18.1\%$  and  $274 \pm 29\%$  using (12). The cost function (4.20) clearly allowed the best results to be obtained.

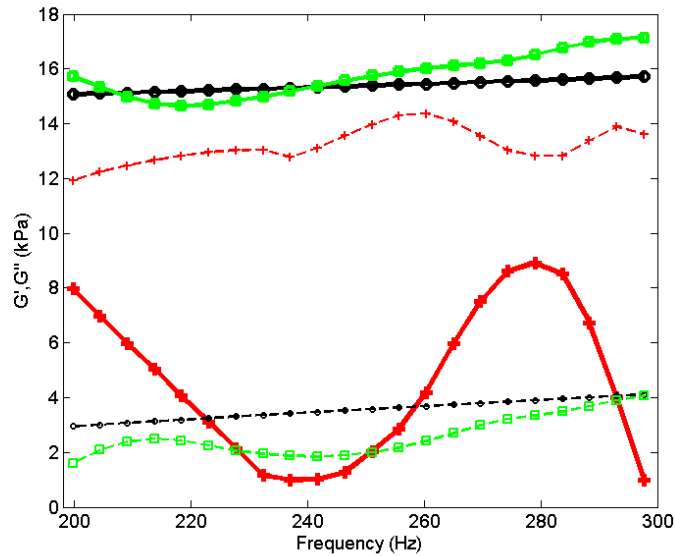


Figure 4.9 Experimental storage and loss modulus variations with frequency obtained with the radiation force experiment on the hard inclusion configuration. Black 'o' markers indicate “reference” rheometry results, whereas green '□' and red '+' markers represent, respectively, estimations with and without the weighting term in the cost function formulation of equation (20). For each method, storage and loss moduli are represented by thick full and thin dashed lines, respectively.

## 4.6 Discussion

Using an inverse problem approach, the theoretical model presented in Section 2 allowed estimating experimentally complex shear moduli of spherical mechanical inclusions. Estimated viscoelastic parameters were in good agreement with the reference rheometry method over the studied frequency range for plane wave experiments done with both the vibrating plate and the radiation force source. The frequency dependence of complex shear moduli observed in our experiments on PVC plastisol spheres are in agreement with trends highlighted for such material in (Hadj Henni, Schmitt 2011). However, in the present study, estimations of loss moduli of both hard and soft inclusions exhibited lower accuracy than storage moduli, especially for the hard inclusion case. At a fixed excitation frequency, the main effect of the loss modulus on shear wave propagation was to attenuate displacement amplitudes. Since the shear wavelength is defined as the ratio of the shear wave speed with

frequency, low frequency shear waves propagating in the stiff inclusion led to large wavelengths, complicating the detection of attenuation effect (and of the loss modulus). This point has already been discussed in a previous work (Montagnon, Hadj Henni 2013).

From robustness study results, it was demonstrated that the proposed inversion method is reliable to biased inclusion locations along  $x$  and  $y$  axes. In the perspective of future *in vivo* experiments, such robustness to  $y$ -axis incorrect positioning is an advantage because this axis corresponds to out-of-plane images. At the opposite, both inclusion size and location along the US propagating axis, and SNR, were major sources of inaccuracy regarding the loss modulus estimation (Figure 4.6 and 7). However, because those geometrical parameters can be approximated from B-mode images, or elasticity imaging methods (Tanter, Bercoff 2008), those latter are assumed to be measured with reasonable accuracy by taking advantage of existing ultrasound segmentation algorithms (Noble, Boukerroui 2006). Considering Figure 4.8, applying an inverse problem formulated using a 2D shear wave scattering model to 3D configurations appeared highly inaccurate and sensitive to the inclusion location. Minimum errors were observed at a null slice position along the  $y$  axis. This could be explained because at this position, boundary effects are minimized compare to other positions along that axis ( $y$  axis). Large errors, obtained using the 2D cylindrical model, demonstrate the relevance of the proposed method to estimate viscoelastic properties of spherical inclusions.

To combine the proposed inversion method with an acoustic radiation force excitation, a new cost function to be minimized had been formulated to take into account geometrical characteristics of the source. This allowed critical improvements in estimation accuracy (Figure 4.9) compared to the standard formulation (4.12). Indeed, neglecting geometric scattering led to large overestimations of the loss modulus, whereas the storage modulus was underestimated and highly variable. Therefore, the radial dependence of radiation force induced displacements cannot be neglected and a straightforward application of the plane wave model (4.12) in this case is not recommended. Proposed modifications of the plane wave formulation could include either expressing cylindrical outgoing waves with radially dependent amplitudes in spherical coordinates and solving the related linear system of equations (4.11) or applying the inverse problem to simulations with finite elements (FE) (Palmeri, McAleavey 2006). Simulations were performed using an eight-core processor (Intel i7-3820), clocked at 3.6 GHz, using Matlab software (ver. 6.5, MathWorks Inc., Natick, MA,

USA). Such hardware configuration allowed computation of 128-point displacement profiles (forward problem) similar to those presented in Figure 4.3 in  $0.31 \pm 0.003$  second (results from 100 consecutive iterations). Using the FE method, larger computational times are expected, even by taking into account geometrical symmetries of the considered configuration, since the motion equation (4.1) must be solved over the whole 3D volume of interest.

Model-based fitting of complex shear modulus frequency behaviors ( $G'(\omega), G''(\omega)$ ) obtained with both the reference rheometer and experimental measurements (Figure 4.5) exhibited minimum errors using the Zener rheological model. For both hard and soft inclusions, the highest bias observed on elasticity parameters of that model was 1.2 kPa ( $\mu_2$ , soft inclusion). The viscosity parameter  $\eta$  obtained with the Zener model fitting on shear wave experiments exhibited an error close to 60% in the hard case, whereas it was much better at 2% for the soft inclusion. As observed in Figure 4.5, this can be explained by the largest coefficients of variation on  $G''$  in Figure 4.5-a, giving higher uncertainties in fitting the frequency-dependent Zener model. The rheological model fitting reliability is tightly influenced by both the robustness of dynamic elastography measures and by the investigated frequency range (bandwidth). Furthermore, whereas fitting experimental data using Maxwell and Jeffrey models led to errors for both elastic and viscous parameters above 50% compared with the reference method, errors on elasticity and viscosity using the Kelvin–Voigt model were respectively 18.3% and 31.0% in the soft case and 8.8% and 59.8% in the hard inclusion situation. For the hard inclusion case, the Kelvin–Voigt model may appear suitable over the investigated frequency range and is simpler than the Zener formulation, because it only requires two parameters. Indeed, the hard inclusion storage modulus exhibited a variation close to 10% from 200 to 450 Hz (Figure 4.5 (a)) which makes the assumption of a constant value, as in the Kelvin–Voigt model (4.14), not too restrictive.

Kelvin-Voigt and Maxwell rheological models can be seen as particular cases of Jeffrey and Zener formulations (Schmitt, Hadj Henni 2011) which both requiring three parameters. Thus, achieving a better fitting using a more complex model seems obvious/normal, but at a cost of a more complex physical interpretation. Considering the Kelvin-Voigt model expression (4.14), one can see that storage modulus (real part of  $G_{KV}$ ) does not depend on the frequency, which is not true in the case of the polymeric material used in our experiments



(Figure 4.5). Thus assuming the inclusion mechanical properties governed by a Voigt model would lead to biased elasticity measurements in this case as previously discussed. Those remarks highlight the importance and potential consequences of the rheological model assumption on the viscoelastic parameters estimation.

The rheological model fitting reliability is tightly influenced by both the robustness of dynamic elastography measures and by the investigated frequency range (bandwidth). It has been demonstrated experimentally that large frequency ranges can be achieved by radiation force, using amplitude modulated excitation sequences (Urban, Fatemi 2010). Another method consists takes advantage of acoustic excitation along closed paths to enhance displacements and reduce high-frequency attenuation impact (Ekeom, Hadj Henni 2013). However, agreement of such strategies with dose limitations required by the US Food and Drug Administration remains to be demonstrated.

As demonstrated in (Shigao, Urban 2009), viscoelastic characterization of soft homogeneous media can be achieved through shear wave speed measurements over a large frequency range and the use of an *a priori* known rheological model (the Kelvin-Voigt model is the most commonly used). Shear wave speed can be computed using the following relation:

$$c = \omega \frac{\Delta r}{\Delta \varphi} \quad (4.21)$$

with  $\omega$  the angular frequency,  $\Delta r$  and  $\Delta \varphi$  the distance and the measured phase difference between two measurement points, respectively. Recently, this method has been successfully applied *in vivo* to study the dispersion phenomenon in the liver (Deffieux, Montaldo 2009), as an extension of the SSI method. However, it has been noted that phase gradient methods might be challenged in the case of non-homogeneous media, *e.g.* a medium containing a mechanical inclusion, because of the combination of shear wave interactions with the confined structure and increased errors on speed measurements over small propagation distances (Chen, Greenleaf 2004, Shigao, Urban 2009).

As an example corresponding to this latter condition, inserting viscoelastic shear moduli obtained by the “reference” method for the hard inclusion case in the 3D theoretical spherical model, and computing the shear wave speed using (4.20) over the frequency range of 200-450

Hz as in reported experiments, led to errors of 39.9%, 17.0% and 30.6% on  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  and  $\eta$  estimations, respectively. Varying  $\Delta r$  of (4.20) in our simulations did not provide significant improvements in accuracy. Such results justify modeling of shear wave scattering for viscoelastic characterization of confined mechanical heterogeneities, as studied in this work. We recognize, however, that unlike the phase-gradient or time-of-flight method, the theoretical model and inverse problem formulation require an *a priori* on the sphere radius and location.

Once detected and measured, the proposed inverse problem can retrieve not only the elasticity, but elasticity and viscosity components of the lesion. An important contribution of this work for the *in vivo* applicability of the proposed method was also to prove the feasibility of the inverse problem formulation when acoustic radiation force was considered. As observed by comparing Figure 4.9 with Figure 4.5-a, similar quantitative results were obtained by using either the vibrating plate (plane wave condition) or a radiation force with a supersonic cone characterized by a Mach number close to 4. By considering geometric scattering (Bercoff, Tanter 2004, Calle, Remenieras 2005), radiation pressure experiments coupled to other theoretical scattering models (*e.g.*, cylindrical (Hadj Henni, Schmitt 2008) or elliptical (Montagnon, Hadj Henni 2011) inclusions) are expected to be straightforward because the transition is simply based on applying a dedicated weighting function independently of the geometry considered, as proposed in (4.20). Note that shear waves propagating in soft tissues might not be exactly plane or cylindrical. In the case of the radiation force experiment, the small propagation distance resulting from geometric scattering (4.18) allowed us to assume a locally homogenous medium in the vicinity of the inclusion. Furthermore, slightly distorted wavefronts could be analytically modeled as a summation of shear waves (4.8) at various phases.

## 4.7 Conclusion

In this paper, a new method dedicated to the viscoelastic characterization of spherical inclusions in dynamic elastography has been presented and validated *in vitro* using an inverse problem based on a three-dimensional shear wave scattering model. The proposed method has also been extended to the particular case of radiation force experiments leading to a new formulation of the inverse problem. The proposed method might provide additional

information on confined physiological lesions by assessing both storage and loss modulus variations with frequency. Future works may focus on establishing dedicated excitation sequences to achieve a larger bandwidth for optimum rheological model fitting to retrieve the elasticity and viscosity of scanned lesions.

## **Chapitre 5 : Apport de l'élastographie à la détection et la caractérisation des thromboses veineuses profondes de la jambe (TVP).**

### **5.1 Épidémiologie des thromboembolies**

La thrombophlébite est une pathologie vasculaire caractérisée par la formation d'un caillot sanguin, principalement au niveau des jambes. Son incidence aux États-Unis est estimée à 117 pour 100,000 par an, avec une augmentation exponentielle en fonction de l'âge (jusqu'à 1,000 pour 100,000 chez les personnes âgées de plus de 80 ans) (White 2003), (Silverstein, Heit 1998). Lorsque le thrombus rompt partiellement ou totalement (Figure 5.1), des fragments sont libérés dans la circulation veineuse pouvant ainsi mener à l'embolie pulmonaire (EP), principale complication thromboses veineuses profondes (TVP). L'EP est observée dans 30% des cas de TVP, induisant le décès du patient le mois suivant le diagnostic dans 12% des cas (White 2003). De manière plus générale, les taux de survie à huit ans liés à la TVP sont de 65.2% et seulement de 41.5% en présence d'EP. 30% des patients ayant connu un premier épisode thrombotique présenteront des TVP récurrentes au cours de leur vie. Cette probabilité varie en fonction l'âge, de l'indice de masse corporelle, de la présence ou non de cancer et de chimiothérapie ou encore de la grossesse (Heit Ja 2000, Iorio, Kearon 2010).

Sur le plan économique, la conjonction du vieillissement de la population observé dans la majorité des pays industrialisés et l'incidence croissante de la TVP avec l'âge induit une hausse globale des dépenses liées au traitement des thromboembolies. Ainsi, une récente étude estime le coût annuel des soins liés au traitement des TVP aux États-Unis entre 7.5 et 39.5 milliards de dollars (Mahan, Holdsworth 2011), dépendamment de la durée d'hospitalisation et de la médication. Les coûts associés aux TVP récurrentes estimés à 30 milliards de dollars (Mahan, Borrego 2012), font de la prévention et de l'optimisation des stratégies de prise en charge du patient les principaux axes à valoriser pour la réduction des coûts. En ce sens, différentes combinaisons d'examen cliniques, sanguins et ultrasonores ont été appliquées afin

d'obtenir le meilleur compromis entre coûts et efficacité à l'échelle des systèmes de santé (Avorn and Winkelmayr 2004, Perone, Bounameaux 2001). Le diagnostic précoce de la TVP revêt donc une importance cruciale tant sur le plan de la planification du traitement que sur le plan économique.

## **5.2 Formation et évolution du thrombus.**

### **5.2.1 La triade de Virchow.**

Trois phénomènes majeurs distincts sont susceptibles d'initier la coagulation sanguine: la stase sanguine (flux sanguin très faible voire nul), une coagulabilité anormale ainsi que l'altération de la paroi vasculaire; c'est la triade de Virchow (Key, Amin 2008). La stase sanguine se produit généralement en amont des valves vasculaires (Esmon 2009), du fait de la faible vitesse du flux sanguin au niveau de la paroi vasculaire (Figure 5.1). L'immobilisation prolongée en milieu hospitalier ou les longs voyages en avion favorisent la stase et sont ainsi reconnus comme des facteurs de risques associés aux TVP.

Lorsque l'équilibre naturel entre les agents pro- et anticoagulants contenus naturellement dans le sang est rompu, des troubles tels que l'hypercoagulabilité ou à l'inverse à des pathologies telles que l'hémophilie peuvent apparaître. Une coagulabilité anormale peut résulter des effets de traitements médicamenteux, ou encore de la mutation de gènes codant pour la production de facteurs de coagulation. Dans le cas de l'hypercoagulabilité, l'origine génétique peut provenir de la mutation du gène codant pour le facteur V (facteur de Leiden) , présente chez 10% des patients présentant une TVP (Selzman, Whitehill 1998), ou encore les déficiences en protéine C et S (Belt, Sanson 1997, De Stefano, Simioni 2006)).

La réponse physiologique à une lésion de la paroi vasculaire engendre une agrégation plaquettaire au site de l'altération. Une fois fixées à la paroi vasculaire, les plaquettes activées relâchent des protéines dédiées à l'activation et au recrutement de nouvelles plaquettes formant ainsi le "clou plaquettaire" autour duquel va se développer le thrombus. Simultanément, la voie extrinsèque de la coagulation prend place. L'activation de cette dernière résulte de la mise

en contact entre les facteurs tissulaires présents dans les couches subendothéliales de la paroi vasculaire avec les facteur VII en libre circulation dans le sang (Figure 5.2). S'ensuit alors une succession de réactions et d'activations de facteurs de coagulation menant *in fine* à la polymérisation des fibrinogènes en fibrine sous l'effet de la thrombine (Figure 5.3). Ainsi le thrombus fraîchement formé peut être perçu comme un enchevêtrement de filaments de fibrine sous forme de réseau dans lequel sont emprisonnés globules rouges, plaquettes et leukocytes. Simultanément, la réponse inflammatoire consécutive à l'altération de la paroi vasculaire joue un rôle important dans la thrombogénèse, les médiateurs inflammatoires favorisant l'activation des facteurs procoagulants, tout en inhibant les agents fibrinolytiques (Esmon 2003). Il est intéressant de noter que pour les deux premiers facteurs de la triade de Virchow (stase et trouble de la coagulabilité), l'endothélium vasculaire reste intact et le phénomène déclencheur de la cascade de la coagulation reste incertain. L'hypothèse d'une déficience locale des mécanismes anti-thrombotiques naturels de l'endothélium a ainsi été émise pour expliquer l'initiation de la thrombogénèse dans ces deux cas (Key, Amin 2008). En l'absence de lésion vasculaire, on peut supposer l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation puisqu'elle ne fait pas intervenir les facteurs tissulaires contenus dans la matrice subendothéliale.

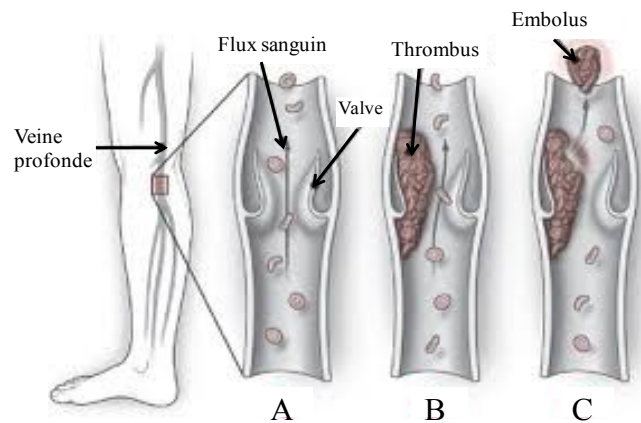


Figure 5.1 Processus de formation d'un thrombus au niveau des valves vasculaires. (A) flux sanguin normal, (B) formation progressive, puis rupture (C) du thrombus. L'embolus est relâché dans la circulation sanguine.

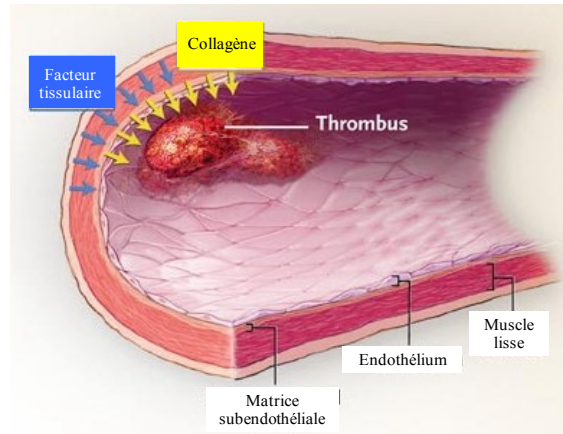


Figure 5.2 Consécutivement à une lésion de la paroi vasculaire, l'exposition des facteurs tissulaires à la circulation sanguine active la cascade de coagulation, induisant la formation progressive d'un thrombus. Adapté de (Furie, Furie 2008).

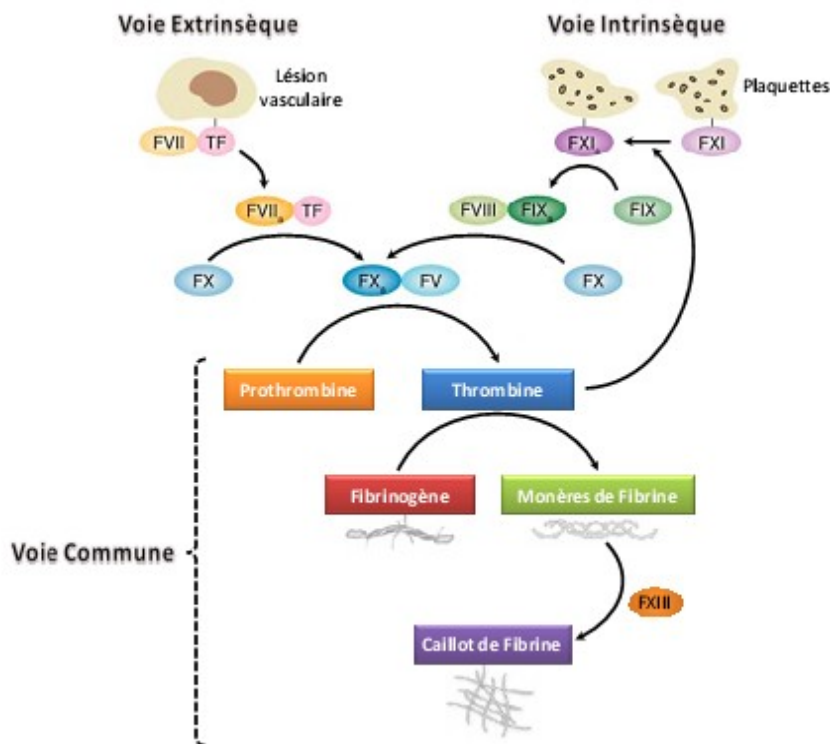


Figure 5.3 Mécanismes de la coagulation: les voies extrinsèque et intrinsèque convergent vers une voie commune menant à la production d'un caillot de fibrine. Extrait de (Schmitt 2011), adapté de (Colman 2006).

## **5.2.2 Évolution naturelle d'un thrombus**

Plusieurs jours après la formation du thrombus, la phase chronique de l'épisode thrombotique prend place à travers le phénomène naturel de résorption du caillot, assimilable à une cicatrisation du vaisseau sanguin lésé. Neutrophiles (Stewart 1993), macrophages (Humphries, McGuinness 1999) et leukocytes infiltrent successivement le caillot sanguin et la paroi vasculaire induisant une lyse progressive du réseau de fibrine, mais aussi de l'élastine présente dans la paroi, lui conférant ainsi sa compliance naturelle. Au fil du temps, l'action des leukocytes favorise la formation de tissus fibreux ainsi que le dépôt de collagène de type I et III. La combinaison de l'élastinolyse et de la formation de tissu fibreux tend à rigidifier la paroi vasculaire. Ainsi, la phase chronique qui met en exergue la présence de tissus fibreux cicatriciels succède à la phase aiguë de l'épisode thrombotique caractérisée par l'entrelacement de cellules sanguines et immunitaires dans un réseau de fibrine. De manière générale, les tissus cicatriciels sont fonctionnellement inférieurs aux tissus originels. Ainsi, en plus de la rigidification de la paroi, les valves vasculaires peuvent être affectées à long terme et entraîner une insuffisance veineuse chronique.

## **5.3 Prise en charge des thromboses veineuses profondes**

### **5.3.1 Outils diagnostiques.**

Un vaste panel d'outils est actuellement disponible dans le diagnostic des TVP. Qu'elles soient qualitatives ou quantitatives, chaque méthode présente ses propres avantages et inconvénients, justifiant le recours à plusieurs approches afin d'optimiser la détection du thrombus. Un exemple d'algorithme décisionnel pour le diagnostic des TVP est présenté en Figure 5.4. Lors de l'analyse du diagramme, il est intéressant de noter la progression tant en termes de sensibilité qu'en termes de coûts, des moyens mis en œuvre pour établir le diagnostic. La présentation subséquente des outils diagnostiques pour les TVP suit la chronologie du diagramme (Figure 5.4).



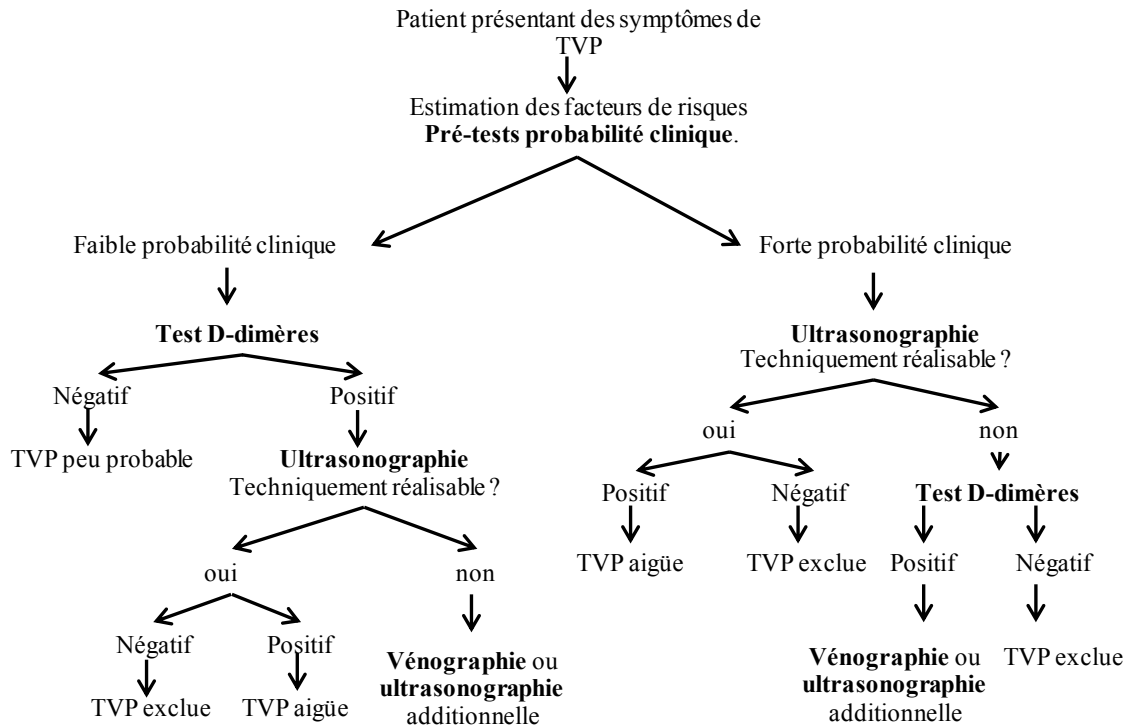


Figure 5.4 Un exemple d'algorithme décisionnel de prise en charge de patients présentant des symptômes de TVP, adapté de (Zierler 2004). Les outils diagnostiques sont surlignés en gras.

### a) Les tests de probabilité

Les tests de probabilité consistent à estimer quantitativement le risque de présence d'une TVP sur la base d'observations cliniques et de l'énumération des facteurs de risques présents chez le patient. Parmi les signes cliniques associés aux TVP, on citera non-exhaustivement: l'inflammation et les douleurs de la jambe, les douleurs thoraciques, la respiration courte, les varices (Bergan 2006). Les facteurs de risques communément considérés sont l'âge, les antécédents de TVP, la présence de cancer, de même que divers états d'hypercoagulabilité d'origine génétique (Facteur V de Leiden, déficience en protéines C et S...). Sur la base du score obtenu et en fonction du risque de thromboembolisme estimé, il est ainsi possible d'établir la suite de la prise en charge du patient (Figure 5.4). Cependant, l'utilisation seule des tests de probabilité n'est pas recommandée pour le diagnostic des TVP, du fait d'une faible valeur de prédiction positive (Wells, Hirsh 1995). La méthode est donc généralement utilisée

conjointement avec les tests sanguins (Fancher, White 2004) et l'imagerie ultrasonore afin d'améliorer simultanément la sensibilité et la spécificité du diagnostic (Wells, Anderson 1997).

### **b) Les test sanguins (D-dimères)**

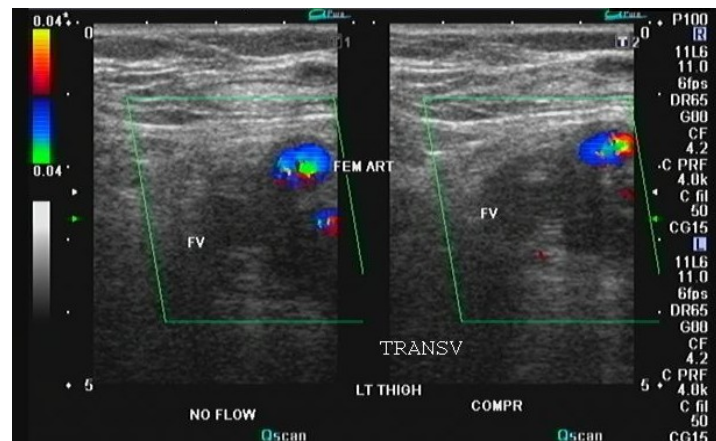
Il a été vu en introduction que la coagulation sanguine faisait intervenir un nombre important de facteurs de coagulation, d'enzymes ou encore de protéines. L'activation des mécanismes naturels de fibrinolyse induit une hausse de la concentration des D-dimères, produits de la dégradation de la fibrine par la plasmine, constituant ainsi un bon indicateur de l'activation des mécanismes de coagulation. Un test négatif aux D-dimères combiné à une faible probabilité cliniques permet d'exclure sans risque la présence de TVP (Fancher, White 2004, Wells, Anderson 2003). Cependant, nombre de facteurs tels que l'inflammation, la grossesse, les hémorragies, les infections ou encore la chirurgie peuvent mener à un test positif aux D-dimères. L'intérêt de la méthode réside donc non pas dans sa spécificité, en dépit des récentes améliorations de la technique (Di Nisio, Squizzato 2007), mais dans sa capacité à exclure l'hypothèse de la thromboembolie lors du diagnostic clinique et ainsi d'éviter le recours à des examens complémentaires coûteux (Enrico, Paolo 1998).

### **c) L'ultrasonographie (tests de compression et Doppler)**

Deux techniques d'ultrasonographie distinctes sont utilisées dans le cadre du diagnostic des TVP: l'échographie de compression et la modalité Doppler (Figure 5.5). La première méthode consiste à appliquer une légère pression sur la jambe avec la sonde et d'observer le comportement de la veine en réponse à la contrainte mécanique. Dans le cas d'une veine saine, celle-ci va complètement s'aplatir sous l'effet de la pression et disparaîtra presque totalement à l'imagerie. A l'inverse, la présence d'un thrombus va entraîner une déformation incomplète de la veine et le thrombus pourra ainsi parfois être visible à l'imagerie mode B (Lensing, Prandoni 1989).

La seconde modalité d'imagerie ultrasonore utilisée est le mode Doppler, destiné à estimer et cartographier les écoulements physiologiques. Les absences de flux spontané, d'augmentation du flux lors de la compression de la partie distale de la jambe ou encore de variations du flux sanguin avec la respiration sont autant de signes indiquant une circulation sanguine altérée, possiblement liée à la présence d'un thrombus (Bergan 2006). Comparée à la

pléthysmographie d'impédance, la modalité présente une meilleure probabilité de valeur positive, 94% contre 83% (Heijboer, Buller 1993). Cependant, similairement à la pléthysmographie, la sensibilité de l'ultrasonographie varie en fonction de la position de la TVP (cuisse ou mollet) et de la profondeur de la veine concernée (Goodacre, Sampson 2005). Cette limitation peut s'expliquer par la difficulté à appliquer une compression idéale profondément dans les tissus ainsi qu'à des rapports signaux à bruits dégradés loin de la sonde. Les performances sont aussi affectées lors de l'examen de patients asymptomatiques (Kearon, Julian 1998).



*Figure 5.5 Ultrasonographie de compression couplée à l'imagerie Doppler (duplex). Avant la compression (gauche), le flux sanguin est détecté dans l'artère fémorale et non dans la veine. Lors de la compression (droite), la veine ne s'effondre pas, indiquant la présence d'un thrombus. (<http://www.ultrasound-images.com>)*

#### **d) La vénégraphie.**

La vénégraphie est basée sur l'imagerie par rayons X du système veineux à l'aide d'agents de contrastes iodés injectés en continu dans la circulation sanguine. L'utilisation d'agents de contraste permet la visualisation globale des ramifications vasculaires dans la jambe et la détection du thrombus, apparaissant à l'imagerie comme une zone sombre le long du vaisseau (Lensing, Buller 1992). Bien que reconnue comme méthode de référence ("gold standard") dans le diagnostic des TVP, l'utilisation clinique de la veinographie reste limitée car dispendieuse, invasive et ionisante (Hull, Hirsh 1981). De fait, elle est énéralement utilisée

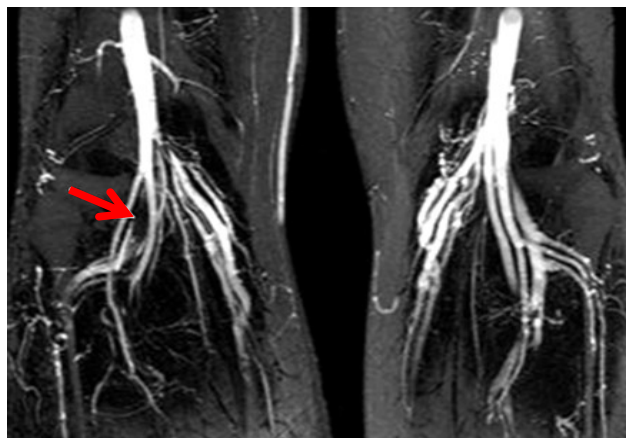
comme ultime confirmation d'un diagnostic de TVP, en complément des outils diagnostiques conventionnels (de Valois, van Schaik 1990).

#### **e) La pléthysmographie**

La pléthysmographie par mesure d'impédance est une méthode non-invasive destinée à monitorer des changements de volume dans le corps humain (*e.g* thorax, jambes). Dans le cas particulier du diagnostic des TVP, la technique consiste à bloquer la circulation veineuse au niveau de la jambe à l'aide d'un ballonnet entourant celle-ci. Le sang ne pouvant plus remonter au cœur est donc piégé au niveau de la jambe induisant une augmentation de volume mesurable. Après relâchement du garot, le volume décroît progressivement vers sa valeur normale. Lors de la présence d'une TVP, ce retour à la normale sera plus long du fait de l'obstruction à l'écoulement provoqué par la présence du thrombus. La méthode présente l'avantage d'être simple et peu coûteuse. Cependant, les résultats peuvent être biaisés en cas d'insuffisance artérielle ou de contraction musculaire pendant l'examen (Hull, van Aken 1976). De manière générale, la pléthysmographie à elle seule ne permet pas de diagnostiquer la présence ou l'absence de TVP, particulièrement dans les cas asymptomatiques (Agnelli, Radicchia 1992, Patterson, Fowl 1989).

#### **f) La vénographie par IRM**

L'imagerie par résonance magnétique appliquée à la thématique des TVP a démontré d'excellentes performances diagnostiques, avec une sensibilité de 91.5% et une spécificité de 94.8% (Sampson, Goodacre 2007). L'absence de visibilité d'une veine ou l'hétérogénéité de la lumière du vaisseau à l'imagerie sont des indices de la présence du thrombus (Figure 5.6). Cependant, des artefacts liés au flux sanguin peuvent mener à une mauvaise interprétation des résultats. Comparée à la vénographie de contraste, la méthode est non-ionisante, non-invasive et permet aussi une meilleure estimation de l'extension du thrombus le long de la veine. Néanmoins, les principales limitations de la méthode résident dans son coût, sa non-portabilité mais surtout dans sa disponibilité limitée au sein des services hospitaliers.



*Figure 5.6 Vénographie par résonance magnétique: la présence d'un thrombus se traduit par une opacité le long du vaisseau (flèche rouge), indiquant l'absence d'agent de contraste. Adapté de (Li, Salantri 2007)*

### **5.3.2 Traitement des thromboses veineuses profondes**

En plus de la réduction des symptômes, les objectifs majeurs dans le traitement de la thrombophlébite aiguë sont la prévention de l'embolie lorsque la TVP est diagnostiquée, mais aussi de la récurrence de la pathologie. On distingue par conséquent deux stratégies distinctes dans le traitement des thrombophlébites, dépendamment du stade de la pathologie.

Lorsqu'une thrombophlébite aiguë est diagnostiquée, le traitement standard consiste en l'administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée d'héparine (fractionnée ou non) pour une durée de cinq jours (Hull, Raskob 1990), suivie par un traitement oral d'anticoagulants comme la warfarine (ou d'antagonistes à la vitamine K) et ce pour une durée de six mois (Hirsh, Warkentin 2001). L'héparine fractionnée (low molecular weight heparin, 'LMWH') est généralement préférée à l'héparine non fractionnée car elle provoque moins de saignements (1.4% des patients contre 2.3% avec l'héparine non-fractionnée (Quinlan, McQuillan 2004)), moins de variabilité dans la réponse au traitement d'un patient à un autre et requiert un monitoring de la coagulabilité moins contraignant (Bates and Ginsberg 2004). L'utilisation d'agents thrombolytiques destinés à "dissoudre" les jeunes thrombi peut être requise en cas de contre-indication aux traitements usuels. Injectés à haute dose par cathéter, la méthode a démontré une réelle efficacité sur le plan de la résorption du thrombus mais au coût de risques

importants de saignements majeurs (Elsharawy, Elzayat 2002). Leur utilisation reste donc limitée aux cas sévères de thromboses et à des patients à faibles risques d'hémorragies.

La thérapie à long terme de thrombophlébites a pour objectif le maintien d'une coagulabilité normale, tout en évitant les saignements. Cette thérapie est donc généralement adaptée à chaque patient, en fonction du risque de récurrence et de la réaction aux anticoagulants (Key, Amin 2008). Bien que l'héparine fractionnée ait démontré une efficacité dans le traitement à long terme des TVP, son coût, la nécessité d'injections journalières ainsi que le risque d'ostéoporose associé en font un traitement prophylactique non optimal, justifient généralement l'utilisation d'antagonistes à la vitamine K (Bates and Ginsberg 2004).

Afin de prévenir les embolies pulmonaires chez les patients présentant de fortes contre-indications ou une faible réponse aux traitements à base d'anticoagulants, la pose de filtres au niveau de la veine cave est recommandée afin d'empêcher la migration de fragments de thrombus vers les poumons. Néanmoins, l'efficacité d'une telle approche reste limitée car elle ne permet en aucun cas la réduction de la récurrence d'épisodes thrombotiques (Decousus, Leizorovicz 1998).

Le stade de la thrombophlébite, aiguë ou chronique, détermine la stratégie de traitement comme présenté au paragraphe précédent. Par exemple, l'utilisation de thrombolytiques destinés à favoriser la fibrinolyse semble inutile sur un thrombus vieux majoritairement constitué de tissus fibreux. De plus, l'infusion en continu d'héparine administrée dans la phase aiguë de la pathologie n'est pas sans risque et peut mener à d'importantes hémorragies, parfois fatales. Par conséquent, parvenir à distinguer un thrombus jeune d'un thrombus vieux et de manière générale, différencier un premier épisode thrombotique d'une récurrence est de grande importance tant sur le plan de la santé que pour les coûts associés aux traitements (Hull, Carter 1983).

## **5.4 Que peut apporter l'élastographie à la problématique des thrombophlébites?**

### **5.4.1 Origines des propriétés mécaniques du thrombus**

Lors de la coagulation, le réseau de fibrine en formation permet d'assurer la cohésion globale du thrombus et peut ainsi être perçu comme la "charpente" de l'amas de cellules sanguines et immunitaires. Le réseau de fibrine est constitué d'une multitude de filaments de fibrine liés entre eux par une enzyme, la transglutaminase (facteur XIIIa de la cascade de coagulation). Sur le plan mécanique, il est donc logique de supposer que la fibrine et plus généralement la structure même du réseau, joue un rôle majeur dans la viscoélasticité du caillot sanguin. Des études mécaniques sur des caillots de fibrine contenant des filaments de fibrine interconnectés ou non ont permis de mettre en exergue la dépendance de l'élasticité du caillot avec la structure du réseau (Figure 5.5), (Collet, Shuman 2005),(Weisel 2004),(Piechocka, Bacabac 2010). De plus, la densité, le diamètre, ou encore la longueur des fibres au sein du réseau sont autant de paramètres pouvant modifier la viscoélasticité du thrombus (Ryan, Mockros 1999). Cependant, réduire la mécanique d'un thrombus formé *in vivo* uniquement au réseau de fibrine serait hasardeux. En effet, des liaisons existent aussi entre divers constituants du thrombus tels les plaquettes (Fegghi, Sniadecki 2011). Ainsi, l'élasticité d'un thrombus augmente avec les concentrations de plaquettes, mais aussi de fibrinogène, tandis qu'elle diminue lorsque l'hématocrite augmente (Figure 5.6). La dépendance de l'élasticité avec l'hématocrite s'explique aisément : la présence d'amas d'érythrocytes au sein du réseau de fibrine impose des distances interconnexions plus grandes que dans le cas de fibrine seule, mais aussi une plus faible densité volumique de fibres (Figure 5.8) (Gersh, Nagaswami 2009). Déterminer l'origine exacte des propriétés mécaniques d'un thrombus constitue encore un réel défi (Weisel 2008). En revanche, il est maintenant démontré que la viscoélasticité est un paramètre physique pertinent dans la caractérisation de la coagulation sanguine (Evans, Hawkins 2007). Dans le contexte de la thrombophlébite, l'estimation des paramètres viscoélastiques du thrombus peut avoir plusieurs objectifs distincts, à savoir: aider à la distinction d'épisode thrombotiques aigus ou récurrents, monitorer l'effet

des thérapies anticoagulantes et/ou thrombolytiques, quantifier le risque de rupture du thrombus et ainsi prévenir l'embolisation (Riha, Wang 1999).

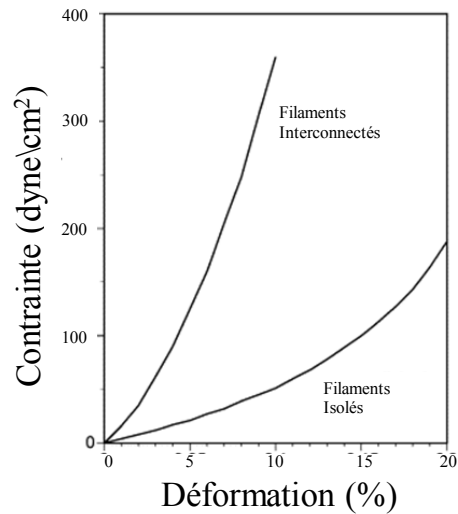


Figure 5.7 Influence de l'agencement en réseau des filaments de fibrine sur les propriétés mécaniques des caillots de fibrine. Adapté de (Weisel 2004).

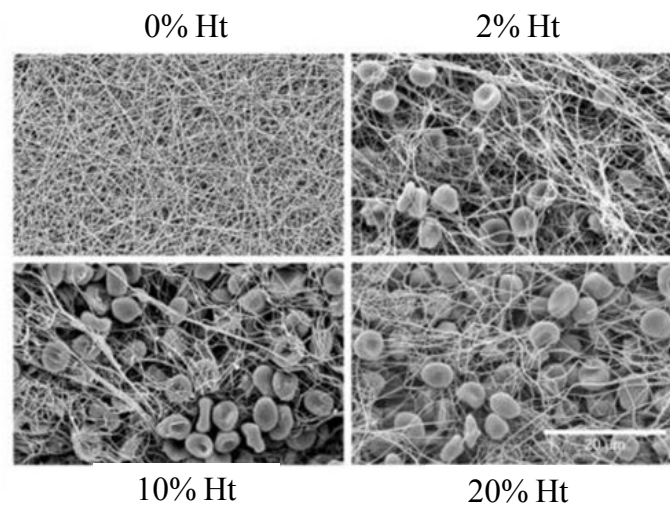


Figure 5.8 Imagerie par microscopie électronique à balayage de caillots sanguins pour divers taux d'hématocrite (Ht). Lorsque l'hématocrite augmente, la densité volumique de filaments de fibrine diminue. Adapté de (Gersh, Nagaswami 2009)



### **5.4.2 Étude de la coagulation sanguine par des méthodes ultrasonores: quels paramètres acoustiques étudier?**

Les travaux présentés dans la section précédente font appel à des techniques de laboratoire (rhéomètres, microscopie électronique à balayage etc. ) pertinentes dans le cadre d'études fondamentales sur les mécanismes de la coagulation mais non adaptées à des mesures *in vivo*.

Depuis la fin des années 70, l'étude de la coagulation sanguine par des méthodes ultrasonores est un domaine de recherche très actif (Huang, Lin 2011). En effet, il a été démontré que les signaux acoustiques rétrodiffusés par le sang variaient en fonction de sa composition (Shung 1982, Shung, Cloutier 1992),(Cloutier and Qin 1997). Lors de la coagulation, du fait de la formation du réseau de fibrine et de la conversion liquide-gel, la puissance rétrodiffusée augmente significativement, de l'ordre de 18 dB ( Shung, Msee 1984). De même, l'atténuation et la vitesse de propagation des ondes ultrasonores augmentent avec la rigidification progressive du thrombus (Libgot-Calle, Ossant 2008). Ainsi, le processus de coagulation sanguine, de par les changements structurels qu'il induit, affecte les paramètres acoustiques du thrombus traduisant indirectement l'évolution de sa viscoélasticité.

### **5.4.3 L'élastographie statique appliquée aux thrombophlébites**

Les études rhéologiques présentées en 3-4-1 ainsi que la capacité des méthodes ultrasonores à mesurer l'évolution des paramètres acoustiques du sang lors de la coagulation justifient l'application des méthodes d'élastographie à la thématique des thromboses dans un objectif d'applications cliniques.

L'élastographie statique se prête particulièrement bien à l'ultrasonographie de compression couramment utilisée dans le diagnostic des TVP, car en plus du test de collapse de la veine, la méthode permet d'établir des élastogrammes et ainsi cartographier les déformations induites par la pression de la sonde. Dès 2002, le concept d'imagerie ultrasonore "triplex", basée sur l'ajout de l'élastographie statique à la modalité duplex (imagerie mode B et Doppler) a été proposée pour déterminer l'âge du thrombus (Emelianov, Chen 2002). Les expériences menées *in vivo* sur des rats, ont permis de mettre en évidence qualitativement la

rigidification des thrombi induits, sur une plage temporelle de 10 jours, supposée permettre l'observation successive de thrombi aigus (<5jours) , puis chroniques (10 jours).

Comme énoncé au chapitre 1, une profonde limitation de l'élastographie statique réside dans son incapacité à quantifier le module d'Young du fait de la difficulté à estimer simultanément la contrainte appliquée ainsi que les conditions aux limites. Dans le cas des thromboses veineuses, un modèle théorique a été proposé, assimilant la géométrie de la veine comme un cylindre circulaire et permettant ainsi de calculer les déformations et les contraintes induites lors de la compression (Aglyamov, Skovoroda 2004). Il est intéressant de noter que selon ce modèle, l'angle d'application de la contrainte ainsi que la compression, qui tend à "aplatir" la section circulaire en ellipse, affectent peu l'estimation du ratio des modules d'Young. À partir de mesures expérimentales *in vivo* de déformations obtenues sur des rats, ce modèle a été utilisé dans une approche de type problème inverse afin de quantifier le module d'Young de thrombus au cours du temps (Figure 5.7) (Xie, Kim 2004, Xie, Kim 2005).

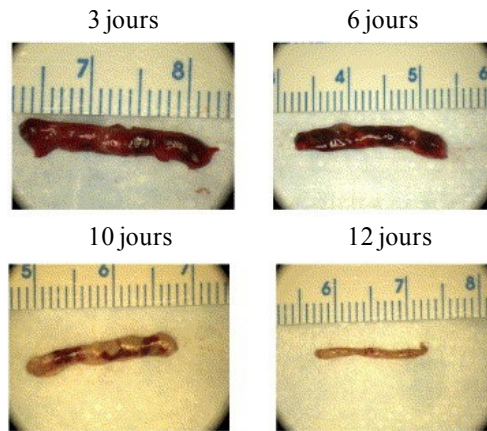
Cependant, les hypothèses sous-jacentes au modèle d'Aglyamov ainsi que l'application de ce dernier à des données expérimentales amènent quelques remarques: dans (Aglyamov, Skovoroda 2004), l'élasticité du thrombus est supposée dépendre du rayon uniquement; le thrombus est ainsi perçu comme une superposition de cylindres concentriques, d'élasticité constante à rayon constant. Comme on l'a vu dans la section sur la formation du thrombus, le développement de ce dernier débute généralement de la paroi vasculaire vers l'intérieur de la lumière, avec l'agrégation progressive de plaquettes, de globules rouges, progressivement emprisonnés dans le réseau de fibrine en formation. Ainsi, dans le cas d'une lésion spatialement localisée de l'endothélium vasculaire, le point de départ du développement du thrombus est bien la zone de formation du clou plaquettaire. L'hypothèse d'un développement du thrombus sur tout le périmètre endothélial n'est pas démontrée. Le cas le plus probable pour lequel l'hypothèse serait valide est celui d'un thrombus formé suite à une stase sanguine prolongée, notamment au niveau des valves vasculaires, en supposant la stase présente sur tout le périmètre endothélial. Enfin, les études rhéologiques sur la coagulation sanguine ainsi que l'imagerie microscopique (Gersh, Nagaswami 2009), ne s'orientent pas vers une hypothèse de structure stratifiée du réseau de fibrine, lors de la coagulation, mais plutôt vers une structure anarchique dépendant de la densité de globules rouges et de plaquettes agrégés (Figure 5.6). Il en est de même lors de la formation *in vivo* du thrombus, où la structure du réseau de fibrine

peut apparaître anisotrope, avec des orientations privilégiées des brins de fibrine sous l'effet du flux sanguin (Campbell, Aleman 2010).

Le problème inverse formulé sur la base du modèle d'Aglyamov permet d'estimer le ratio des modules de Young entre les différents milieux considérés (thrombus, paroi vasculaire, milieu environnant) (Xie, Kim 2004). Afin de quantifier le module d'Young du thrombus au fil du temps, (Xie, Kim 2005) proposèrent d'assumer un module d'Young de la paroi vasculaire égal à 1 puis de multiplier les ratios obtenus après résolution du problème inverse par des valeurs numériques obtenues par des mesures mécaniques directes. Bien qu'une telle approche soit peu applicable *in vivo*, elle permet néanmoins de démontrer une bonne correspondance entre les résultats obtenus par mesures mécaniques et par élastographie statique jusqu'à dix jours après la formation du thrombus (Figure 5.9).

Récemment, une étude *in vivo* sur des patients présentant des TVP chroniques ou aiguës a permis de démontrer que l'élastographie statique était au moins aussi performante dans la différenciation du stage de la thrombose que les ratios d'échogénicité entre la lumière artérielle et le thrombus (Rubin, Xie 2006). Bien qu'étant une preuve évidente de l'applicabilité *in vivo* de l'élastographie statique et de sa capacité à déterminer le stade d'évolution du thrombus, la réelle plus value comparée à la mesure d'échogénicité n'est pas démontrée, puisque les deux méthodes fournissent des informations qualitatives sur les propriétés mécaniques du tissu. Cette dernière méthode requérant beaucoup moins de post-traitement des données que l'élastographie statique.

Ainsi, l'élastographie statique ultrasonore est une technique prometteuse dans le domaine diagnostique des TVP. Son principal atout réside dans sa simplicité d'application, puisqu'elle ne requiert aucun matériel supplémentaire à l'ultrasonographie standard et peut être perçue comme une modalité d'imagerie complémentaire à l'échographie de compression. Cependant, la combinaison des incertitudes liées à la détermination des contraintes appliquées, des conditions aux limites ainsi qu'aux mouvement hors plan induits, ne permettent pas à la méthode de fournir des données quantitatives sur la viscoélasticité du thrombus. Certains échographes commerciaux proposent des modules complémentaires dédiés à l'élastographie statique (*e.g* SIEMENS eSie Touch) et il a récemment été démontré que l'estimation de l'aire du thrombus à partir d'élastogrammes pouvait permettre d'estimer l'âge du thrombus en formation (Wang, Wang 2012).



*Figure 5.9 Photographies de thrombi prélevés sur des rats à différents stades: aigu (3 et 6 jours), chronique (10 et 12 jours). Le thrombus chronique est caractérisé par l'absence de globules rouges ainsi que par une réduction du diamètre vasculaire. Adapté de (Xie, Kim 2005)*

#### **5.4.4 Approche dynamique**

Suite aux travaux de Sarvazyan et Rudenko (Rudenko, Sarvazyan 1996) sur le "vent acoustique", la mesure des vitesses induites par des faisceaux ultrasonores focalisés a été proposée dans la détection ultrasonore d'hémorragies internes (Hartley 1997, Shi, Martin 2002). Simultanément, dans la continuité des travaux réalisés en élastographie statique liés à la thématique des thromboses veineuses, l'élastographie dynamique a elle aussi été appliquée à l'étude du phénomène de la coagulation sanguine, à travers l'évolution des paramètres viscoélastiques qu'elle induit. La plupart des modalités d'excitation (vibreux externe, force de radiation) et d'inversion (temps de vol, gradient de phase, inversion directe...) présentées au chapitre 1 ont ainsi été utilisées et sont présentées dans la suite de cette section.

Dans la lignée des travaux de Walker en 2000 (Walker, Fernandez 2000), Viola proposa une méthode dénommée sonorhéométrie, basée sur l'étude des déplacements induits par force de radiation continue afin de monitorer *in vitro* les effets de la rigidification du caillot sanguin en développement (Viola, Kramer 2004, Viola, Walker, 2003). Du fait de l'indétermination de la force exacte appliquée par le champ ultrasonore focalisé sur le milieu sondé, la méthode ne permet pas la quantification exacte du module viscoélastique de cisaillement mais considère plutôt les élasticité et viscosité relatives (indépendantes de la force), ainsi que les constantes

de temps associées. A travers l'étude de la compliance de thrombus en formation, la sonorhéométrie a récemment permis de mettre en évidence les effets d'agents fibrinolytiques sur la cinétique de la coagulation du sang humain (Viola, Mauldin Jr 2010).

L'élastographie transitoire permet d'estimer *in vitro* la viscoélasticité du sang en phase de coagulation en combinant les mesures de vitesses et d'atténuation des ondes de cisaillement avec un modèle rhéologique choisi *a priori*. A l'aide d'un vibreur externe et d'un transducteur monoélément, Gennisson et al. (Gennisson, Lerouge 2006) appliqua la méthode d'inversion directe unidimensionnelle, aux ondes de cisaillements induites dans un bécher contenant du sang de porc en coagulation. L'inversion, basée sur l'hypothèse que le sang coagulé était régi par un modèle de Voigt a permis de mettre en évidence les effets de l'hématocrite, de l'héparine ou encore de la concentration de fibrinogène sur la cinétique de la coagulation sanguine. Les travaux présentés dans (Schmitt, Hadj Henni 2011) peuvent être perçus en plusieurs points comme une généralisation de l'approche unidimensionnelle et monofréquentielle présentée par Gennisson et al. En effet, la propagation d'ondes de cisaillements planes induites par la vibration d'une plaque est mesurée sur toute la largeur de la barrette ultrasonore (2D) et ce, sur une plage fréquentielle de 50 à 160 Hz. La partie réelle du vecteur d'onde, liée à la vitesse des ondes de cisaillement, est calculée à l'aide d'une transformée de Fourier spatiale selon la direction de propagation des ondes de cisaillement, tandis que la partie imaginaire, liée à la viscosité, est estimée à partir de la décroissance de l'amplitude de l'onde au cours de la propagation. Enfin, le module complexe de cisaillement est déduit à l'aide du vecteur d'onde complexe, de la densité du matériau et de la fréquence angulaire. Estimer ainsi le module complexe de cisaillement sur une large plage fréquentielle présente l'avantage de ne formuler aucune hypothèse *a priori* sur le modèle rhéologique gouvernant le comportement du milieu de propagation. Ainsi, l'application consécutive de plusieurs modèles rhéologiques aux données expérimentales a permis de déterminer que le modèle de Zener était plus à même de décrire la dépendance fréquentielle du module complexe de cisaillement.

Les méthodes de temps de vol (Bernal, Gennisson), de vibrométrie (Ting-Yu, Chih-Chung 2010) et de gradient de phase (Huang, Chen 2013) ont elles aussi été appliquées à la mesure des propriétés mécaniques du sang au cours de la coagulation, démontrant le réel intérêt de la communauté dans ce domaine. Dans ces études, les protocoles expérimentaux

utilisent tous la force de radiation comme source d'ondes de cisaillement et diffèrent principalement dans la méthode d'inversion. (Bernal, Gennisson) ont appliqué de manière directe la modalité SSI (Supersonic Shear Imaging) afin de suivre la rigidification du thrombus au fil de la coagulation. En l'état actuel, la viscosité n'a pas été étudiée, cependant, on peut supposer de telles investigations dans l'avenir suites aux travaux de (Deffieux, Montaldo 2009), proposant une approche spectroscopique à la technologie SSI. Dans le cas de la vibrométrie (Ting-Yu, Chih-Chung 2010), l'inversion est basée sur l'utilisation du modèle théorique présenté dans (Aglyamov, Karpouk 2007) décrivant le déplacement d'une sphère rigide de très petite taille dans un milieu viscoélastique en réponse à l'application d'une force de radiation. Selon ce modèle, l'amplitude des déplacements observés dépend simultanément de la force appliquée et des propriétés viscoélastiques du milieu de propagation. Par conséquent, tout biais dans l'estimation de l'amplitude de la force de radiation au niveau de la sphère, qu'il soit lié à la position de la sphère dans le champ acoustique ou à la modélisation même de celui-ci, se répercutera sur l'estimation de la viscoélasticité. On retrouve ici la problématique rencontrée par Viola et al. dans le cadre de la sonorhéométrie, justifiant l'utilisation de valeurs relatives des paramètres mécaniques. De plus, *in vivo*, la substitution de la sphère métallique par une structure naturellement présente dans le sang peut être problématique car expérimentalement, l'écho très intense de la sphère permet sa localisation et sa densité (connue) est utilisée dans la formule d'inversion.

Dans (Huang, Chen 2013), l'étude de la dispersion des vitesses de propagation des ondes de cisaillement dans un bloc de sang coagulé permet, en assumant un modèle de Voigt, de déterminer l'élasticité et la viscosité du milieu. Ces travaux constituent une application supplémentaire de la méthode "Shearwave Dispersion Ultrasound Vibrometry" (Chen, Fatemi 2004, Shigao, Urban 2009) à la thématique de la rhéologie sanguine. La méthode, telle que présentée, présente cependant le désavantage de nécessiter l'utilisation simultanée de deux transducteurs: un pour la génération d'ondes de cisaillement (fréquence centrale de 1 MHz), le second dédié à l'imagerie (40 MHz). Néanmoins, il est intéressant de noter le très bon accord sur la viscosité estimée avec les études de (Ting-Yu, Chih-Chung 2010) et (Schmitt, Hadj Henni 2011) dans le cas du sang de porc à 40% d'hématocrite (0.29 Pa.s, 0.28 Pa.s et 0.33 Pa.s, respectivement).

Enfin, la méthode de mise en résonance de structures confinées (SWIRE) (Hadj Henni, Schmitt 2010), appliquée *in vitro* et *ex-vivo* sur des thrombus jeunes de sang de porc a démontré la faisabilité de l'approche ainsi que sa flexibilité face au type d'excitation (ondes planes, circulaires)(Schmitt, Montagnon 2013). De plus, le protocole expérimental considère des géométries anatomiques réelles, comme par exemple des portions de veine cave de porc et adresse les cas des thrombus partiels ou totalement occlusifs, deux configurations observées cliniquement. Cependant, dans sa formulation actuelle, la méthode ne permet pas d'estimer la viscosité du thrombus et propose une formulation de type problème inverse faisant appel à la méthode des éléments finis, rendant l'inversion lourde en termes calcul et de temps de calculs.

#### **5.4.5 Limitations actuelles et perspectives**

La revue des méthodes élastographiques dédiées à l'étude des changements de la viscoélasticité du thrombus en formation met en exergue deux tendances distinctes. 1) La plupart des méthodes proposées à l'heure actuelle considèrent de larges volumes de sang (>30mL), peu réalistes avec la réalité physiologique (Bernal, Gennisson 2012),(Huang, Chen 2013),(Gennisson, Lerouge 2006). 2) Les approches utilisées pour estimer la viscosité requièrent une hypothèse *a priori* soit sur le modèle rhéologique (Huang, Chen 2013), sur les dimensions du volume étudié afin de permettre la mise en évidence de l'atténuation des ondes de cisaillement (Schmitt, Hadj Henni 2011), ou encore sur le champ acoustique induit (Ting-Yu, Chih-Chung 2010).

Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de méthode élastographique permettant la mesure du module complexe de cisaillement (modules de conservation et de perte) de thrombi de faibles dimensions. Estimer la viscosité du thrombus est d'intérêt puisque celle-ci conditionne la réponse mécanique sous l'effet du flux sanguin et donc le risque de rupture et d'embolisation. De plus, l'approche pourrait s'appliquer dans le suivi de la réponse du thrombus aux traitements thrombolytiques.

# **Chapitre 6 : Acoustic Radiation Force Induced Resonance Elastography: Basic Principles And Application To Rheological Study of Clotting Blood**

## **6.1. Avant propos**

La mise en résonance de structures confinées à des fins de caractérisation viscoélastique constitue une thématique de recherche active au sein de notre laboratoire depuis ces cinq dernières années (Hadj Henni, Schmitt 2010, Schmitt, Montagnon 2013) donnant lieu au dépôt de deux brevets internationaux liés à la méthode (WO2010/012092 et CA2009/0010666). Les derniers résultats obtenus *ex-vivo* sur des thrombi induits chez le porc ont permis de démontrer la faisabilité de la mise en résonance, ainsi que l'estimation de l'élasticité sous-jacente. Cependant, les limites actuelles de la technique résident d'une part dans le mode d'excitation (vibreux externe), ainsi que l'absence de quantification de la viscosité.

Par conséquent, dans la continuité des travaux réalisés au sein du laboratoire, une nouvelle technique est proposée, reposant sur la mise en résonance de jeune thrombi par force de radiation ultrasonore. La faisabilité est démontrée expérimentalement, tandis qu'un modèle théorique est proposé afin de quantifier simultanément l'élasticité mais aussi la viscosité. Enfin, la reproductibilité de la méthode est évaluée en effectuant six mesures indépendantes sur deux volontaires sains.

### **Contributions:**

Lors de la réalisation des travaux liés à cet article, Emmanuel Montagnon a écrit le modèle théorique, puis traduit en programme informatique, réalisé en partie les expérimentations et rédigé l'article associé.

Boris Chayer a participé à l'ensemble des expériences, permettant ainsi la mesure simultanée par rhéométrie conventionnelle et par la méthode proposée.



Étienne Mfoumou et Julien Tripette, ont contribué au développement général du projet, tant sur les plans théorique qu'expérimental à travers leurs suggestions respectives.

Guy Cloutier a été le superviseur des travaux et directeur de la recherche liée à ce projet.

**État de la soumission :**

À l'heure de la rédaction de cette thèse, ce troisième article est en cours de révision.

## 6.2 Abstract

Deep vein thrombosis is a common vascular disease which can lead to pulmonary embolism in case of clot rupture. Early diagnosis and clot age staging are important parameters for planning reliable therapy. In this context, this paper presents an acoustic radiation force based method dedicated to the viscoelastic characterization of coagulating blood. Monitoring the response of a 4 mL thrombus to a wideband mechanical excitation remotely induced, resonance frequencies can be assessed. Those latter, related to the clot mechanical properties, are used to estimate clot elasticity while viscosity is assessed by considering bandwidth of resonance peaks. A theoretical model is formulated in order to convert measured parameters into mechanical properties. Reproducibility of the approach is investigated considering results obtained by repeating six measurements on two healthy volunteers blood samples. After 90 minutes of natural clotting, elasticities were  $157.3 \pm 16.3$  Pa and  $169.5 \pm 22.2$  while viscosities were  $0.20 \pm 0.01$  Pa.s and  $0.18 \pm 0.02$  Pa.s for each volunteer respectively. The proposed method thus allows reproducible thrombi viscoelastic measurements, from samples at physiological dimensions.

## 6.3 Introduction

Deep vein thrombosis (DVT) is a major modern disease which affects up to 2 million persons in the US per year, characterized by the formation of a blood clot in the lower limbs (Esmon 2009, Hirsh, Hoak 1996). Clot release in the venous system and potential subsequent pulmonary embolism is the main complication of DVT(White 2003). Many various risk factors have been associated to venous thrombosis such as surgery, trauma, hospital or nursing home confinement, cancer with or without chemotherapy (Heit, Silverstein 2000) or coagulation disorders (Goldenberg, Manco-Johnson 2008, Heijboer, Brandjes 1990, Selzman, Whitehill 1998). Gold standard method for DVT diagnosis is contrast venography, based on the combination of contrast agents and X-ray imaging (Fletcher, Kershaw 1990). However, this method is invasive and costly, justifying its use only in order to confirm other methods such as D-dimer blood test (Wells, Anderson 2003) or vascular ultrasonography combined with compression test (Lensing, Prandoni 1989, White, McGahan 1989). Since cumulative

incidence of recurrent thrombotic events achieve up to 30% in the eight years following the first event, distinguishing acute and chronic thrombi is crucial in a therapy planning context (Hull, Carter 1983), due to costs and complications related to long term anticoagulant treatments (Hirsh, Hoak 1996, Kearon 2004).

Relying on blood clot temporal stiffening property, several ultrasound-based elastographic methods have been proposed in order to assess thrombus mechanical properties using either static compression (Emelianov, Chen 2002), on both animal (Xie, Kim 2004, Xie, Kim 2005) and human models (Rubin, Xie 2006) or shear-wave propagation based studies (Bernal, Gennisson, Gennisson, Lerouge 2006, Huang, Chen 2013, Schmitt, Hadj Henni 2011). Those latter are currently limited to *in vitro* studies due to the blood samples volumes required for shear waves tracking. At the opposite, various techniques relying on the measurement of induced displacements at the focal zone of the acoustic beam have been proposed; sonorheometry (Viola, Kramer 2004) is based on the monitoring of the induced displacements amplitude allowing assessment of relative elasticity and viscosity of clotting blood. Similarly, measuring the remotely induced vibrations of a sphere embedded in the investigated medium (Orescanin, Toohey 2009) proposed a modeling of the relaxation process to estimate viscoelastic properties of hydrogels, while (Ting-Yu, Chih-Chung. 2010) extended the application field of a previously established theoretical model (Aglyamov, Karpiouk 2007) describing the motion of a solid sphere to measure viscoelastic properties of clots. Recently, the study of mechanical resonance phenomenon has been proposed to investigate mechanical properties of various biological tissues such as breast tumors (Hadj Henni, Schmitt 2010) or blood clots (Schmitt, Montagnon 2012). The latter study demonstrated *ex-vivo* the feasibility of thrombus elasticity measurement based on the measurement of resonance frequencies. However, the proposed approach allowed the quantification of the clot elasticity only, using a tedious inverse problem approach based on finite elements simulations.

Aiming *in vivo* viscoelastic characterization of blood clots, abovementioned quantitative methods are limited either by the required sample size or by the need of an embedded scatterer with known mechanical properties. Thus, there is still a lack in thrombus viscoelastic characterization, suitable with physiological conditions. In this paper, a method derived from

SWIRE and referred as acoustic radiation force induced resonance elastography (ARFIRE), is presented, aiming to provide a simple way to estimate both elastic and viscous properties of blood thrombus. Unlike SWIRE (Schmitt, Montagnon 2012), ARFIRE uses a mechanical excitation inside the thrombus, considers shear vertical waves (SV-waves) instead of shear horizontal (SH-waves), and allows quantification of both elasticity and viscosity of blood clot. The rest of this paper is organised as follows: first, a theoretical model describing the computation of the resonance frequencies of small diameter cylindrical clot, also referred as inclusion, is provided. Next, the link between spectral response and viscoelastic properties will be studied; this will help to formulate an inverse problem to extract viscoelastic properties of the sample. Third, the proposed method is applied to monitor human whole blood coagulation process from two healthy volunteers. Finally, results are discussed and robustness of the proposed method is investigated by assessing both reproducibility of experimental results and effects of various parameters which could affect the accuracy of viscoelastic characterization.

### 6.3.1 Theoretical model

In this section an analytical model is proposed to describe the behaviour of shear waves induced by acoustic radiation force in a viscoelastic circular cylinder embedded in an infinite viscoelastic medium (Fig.6.1). Mathematical modeling of displacements induced by radiation force has been previously thoroughly investigated (Bercoff, Tanter 2004, Calle, Remenieras 2005, Rudenko, Sarvazyan 1996) and forms the theoretical framework of our work.

In case of an infinite homogeneous medium, the Green's function solution of the motion equation related to a point source applied in the direction  $j$  and observed along the component  $i$  can be written in the frequency domain as (Aki and Richards 1980, Calle, Remenieras 2005)

$$\begin{aligned}
 g_{ij}(\mathbf{x}, \omega) = & \frac{1}{4\pi\rho\omega^2} \left\{ \left[ \frac{\gamma_i\gamma_j k_c^2}{r} + \frac{(3j\gamma_i\gamma_j - \delta_{ij})k_c}{r^2} + \frac{(\delta_{ij} - 3\gamma_i\gamma_j)}{r^3} \right] \exp(jk_c r) + \right. \\
 & \left. \left[ \frac{(\delta_{ij} - \gamma_i\gamma_j)k_s^2}{r} + \frac{(\delta_{ij} - 3j\gamma_i\gamma_j)k_s}{r^2} + \frac{(3\gamma_i\gamma_j - \delta_{ij})}{r^3} \right] \exp(jk_s r) \right\} \quad (6.1)
 \end{aligned}$$

with  $\mathbf{x}$  the position vector,  $\omega$  the angular frequency,  $\rho$  the density,  $r = \sqrt{x_1^2 + x_2^2 + x_3^2}$  is the distance to the source.  $\gamma_i = x_i / r = \partial r / \partial x_i$  is the direction cosine related to the vector  $x_i$ . Wavevectors related to compressionnal and shear waves are respectively

$$\begin{aligned} k_c &= \sqrt{\frac{\rho\omega^2}{\lambda + 2\mu}} \\ k_s &= \sqrt{\frac{\rho\omega^2}{\mu}} \end{aligned} \quad (6.2)$$

As observed in (Calle, Remenieras 2005), the terms in  $r^{-2}$  and  $r^{-3}$  relate to intermediate and near field terms respectively, and are rapidly negligible for increasing  $r$  values. In the present work, only far-field term along the direction of force application related to shear waves is considered. Therefore, the incident shearwave ( $\mathbf{u}_{inc}$ ) resulting from a point source can be expressed as a spherical wave weighted by an angular function:

$$\mathbf{u}_{inc}(\mathbf{x}, \omega) = \frac{k_s^2}{4\pi\rho\omega^2} \frac{\exp(jk_s r)}{r} (\delta_{ij} - \gamma_i \gamma_j) \quad (6.3)$$

(Achenbach 1973) explained that, in case of a line source, induced displacements can be expressed in terms of Hankel functions.  $\exp(ikr)/r$  can be approximated by a zero order Hankel function. Furthermore, considering the geometrical configuration (Fig. 6.1), (6.3) can thus be rewritten as :

$$\mathbf{u}_{inc}(\mathbf{x}, \omega) = \frac{i}{4} H_0(k_{s1} r) \sin^2 \theta \quad (6.4)$$

Due to the cylindrical shape of the inclusion, the problem is solved in two dimensions. Since both geometry and excitation exhibit a cylindrical symmetry in the  $(xy)$  plane, reflected ( $\mathbf{u}_{ref}$ ) and scattered ( $\mathbf{u}_{sc}$ ) waves observed along the force direction are analytically described as:

$$\mathbf{u}_{ref}(\mathbf{x}, \omega) = A(\omega) J_0(k_{s1} r) \sin^2 \theta \quad (6.5)$$

$$\mathbf{u}_{sc}(\mathbf{x}, \omega) = B(\omega) \frac{i}{4} H_0(k_{s2} r) \sin^2 \theta \quad (6.6)$$

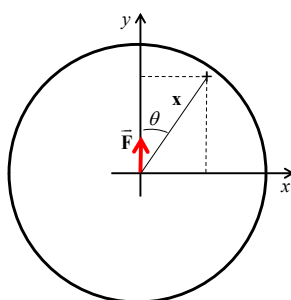
with  $A(\omega), B(\omega)$  unknown scattering coefficients to be computed and  $\theta$  the angle between  $x$ -axis, and position vector  $\mathbf{x}$  (Fig. 6.1). One can notice that Bessel functions of the first kind, which are regular at the origin are used to model ingoing reflected waves, instead of incident and scattered waves which propagate outward and are singular at the origin. Scattering coefficients  $A(\omega), B(\omega)$  are computed by specifying elastic boundary conditions, *i.e* continuity of both displacement ( $\mathbf{u}$ ) and stress ( $\boldsymbol{\sigma}$ ) along the cross-section contour ( $r=r_0$ ):

$$\begin{aligned}\mathbf{u}_{inc}^{(1)} + \mathbf{u}_{ref}^{(1)} &= \mathbf{u}_{sc}^{(2)} \Big|_{r=r_0} \\ \boldsymbol{\sigma}_{inc}^{(1)} + \boldsymbol{\sigma}_{ref}^{(1)} &= \boldsymbol{\sigma}_{sc}^{(2)} \Big|_{r=r_0}\end{aligned}\tag{6.7}$$

Superscripts <sup>(1)</sup> and <sup>(2)</sup> indicate inclusion and surrounding medium respectively. For homogenous linear viscoelastic medium, the stress tensor  $\boldsymbol{\sigma}$  is related to the strain tensor  $\boldsymbol{\varepsilon}$  and defined by:

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\sigma} &= \lambda Tr(\boldsymbol{\varepsilon})\mathbf{I} + 2\mu\boldsymbol{\varepsilon} \\ \boldsymbol{\varepsilon} &= \frac{1}{2}(\nabla\mathbf{u} + \mathbf{u}\nabla)\end{aligned}\tag{6.8}$$

With  $(\lambda, \mu)$  the Lamé coefficients and  $Tr$  the trace operator. Inserting (6.4-6.6) into (6.7) and using (6.8), a linear system is obtained and solved to determine scattering coefficients. Finally, incident, reflected and scattered waves can be computed at each position in the  $(xy)$  plane using equations (6.4-6.6).



*Figure 6.1 Geometrical configuration of the proposed theoretical model. Force  $\mathbf{F}$  is applied at the center of the circular cross section, is applied at the center of the circular cross section, along  $y$ -axis. Shear waves propagate normally to force direction and are computed at any  $x$  position*

Shear waves propagating inside the inclusion are simultaneously reflected and transmitted to the surrounding medium at the boundary. For discrete frequencies, constructive interferences occur inside the inclusion, leading to a mechanical resonance phenomenon, characterized by increased displacements amplitude inside the inclusion yielding eigenmodes of vibration. As demonstrated in (Hadj Henni, Schmitt 2010), resonance frequencies (or eigenfrequencies) depend on both mechanical properties of the propagating medium and the inclusion dimensions, thus allowing an estimation of the storage modulus. However, for a viscoelastic inclusion, viscosity acts as a low-pass filter, inducing a resonance frequency shift toward lower frequencies. Therefore, resonance frequency alone is not sufficient to simultaneously estimate elasticity and viscosity of the probed medium. In order to estimate inclusion viscosity, displacements amplitude behaviour over a finite frequency range (referred as displacements spectrum) can be used as an additional parameter in a viscoelastic characterization goal (SWIRE). In this paper, an inversion method based on the minimization of a cost function formulated in terms of distance between experimental resonance frequencies ( $f_1^{\text{exp}}$ ) and related half-width at half maximum, referred as  $B_{1/2}^{\text{exp}}$  with precomputed lookup tables ( $f_1^{\text{th}}(r_0, \mu, \eta), B_{1/2}^{\text{th}}(r_0, \mu, \eta)$ ) is proposed

Using the theoretical model presented above, resonance frequencies and HWHM of cylindrical inclusions exhibiting radii ranging from 3 to 8 mm 0.5 mm stepwise, and shear moduli from 50 to 500 Pa, 50 Pa stepwise, are assessed. Such ranges were chosen in order to encounter geometrical experimental conditions and shear modulus values found in the litterature. Inclusion rheological model was assumed as a Voigt model as in (Gennisson, Lerouge 2006, Huang, Chen 2013). Surrounding medium elasticity was fixed at 5 kPa.

### 6.3.2 Experimental setup

Experimental data were collected using a Verasonics V-1 scanner (Verasonics Inc., Redmond, WA, USA), (Fig. 6.2). Acoustic bursts (200  $\mu\text{s}$ , 35V peak-to-peak amplitude at 5 MHz central frequency) and imaging sequences at a frame rate of 2.5kHz were transmitted to an ATL L7-4 probe (Philips Healthcare, Andover, MA, USA). Probes were placed so as to scan around the middle of the inclusion column (25 mm from the surface). Cross section center was aligned with the probe center, while the push focus was generated in the center of

the circular inclusion. Before excitation, reference frames were acquired for subsequent cross-correlation processing (Montagnon, Hissoiny 2012). Ultrasound scanner allowed parallel acquisitions on two distinct blood samples using two L7-4 probes. The coagulation process was monitored by repeating measurements every two minutes during 90 minutes. Acquisitions with probe 1 and 2 were temporally interleaved by a one minute delay.

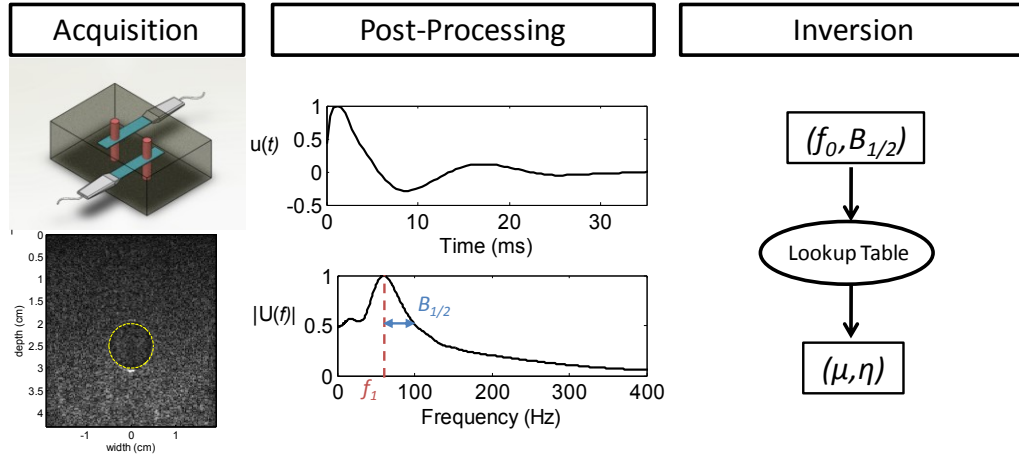


Figure 6.2. Experimental protocol : two simultaneous monitoring of blood coagulation. Acoustic push beams were focused at the center of the inclusion, visible on B-mode images (yellow circle). Displacements spatially averaged over the inclusion cross section are monitored during 35 ms ( $u(t)$ ). Applying a temporal Fourier transform to  $u(t)$  allows extraction of both resonance frequency ( $f_1$ ) and half-width at half maximum ( $B_{1/2}$ ) which are then compared to lookup table to estimate shear modulus ( $\mu$ ) and viscosity ( $\eta$ ).

### 6.3.3 Phantom preparation

Surrounding medium consisted of one liter 2% agar (product numbers A-9799, Sigma Chemical, Saint-Louis, MO, USA) and 3% gelatin (product numbers G-1890, Sigma Chemical, Saint-Louis, MO, USA) in water weight concentration agar-gelatin phantom. Such concentrations lead to shear moduli ranging from 6 to 9 kPa in our set of experiments. Two distinct 5 mm radius cylindrical holes, 5 cm height, dedicated to contain 4 mL blood samples were placed along the diagonal of the phantom top edge. Cylinders cross-section center



distance with the probe was about 2.5 cm. In order to prevent potential biases/variations in our results due to temperature (Valeri, MacGregor 1995), experiments were performed in a temperature controlled room, at 20°C.

### 6.3.4 Blood Samples preparation

Blood samples were collected from two healthy female volunteers. Each volunteer underwent the following protocol three times, at a minimum time interval of four days between each blood sampling. Blood was punctured in the morning before food intake. Three Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tubes were used for basic hematologic analyses (Table 6-1). Additionally, 2 uncoated tubes (dry tubes) were filled for ARFIRE measurements. Those latter were immediately poured in the phantom holes within a minute from puncture time, which is used as initial time ( $t_0$ ) for kinetic measurements. ARFIRE measurements started less than two minutes after blood sampling. Since dry tubes were used, coagulation process occurred naturally and did not require use of  $\text{CaCl}_2$  or any other substance to trigger the coagulation cascade (Gennisson, Lerouge 2006, Schmitt, Hadj Henni 2011). Since two independent measurements were performed for each blood sampling, a total of 6 measurements were realized for each volunteer.

*Tableau 6-1. Hematologic analyses results for both volunteer, at each experiment iteration.*

Case	Platelets ( $10^9/L$ )	Prothrombi ne time (INR)	Cephaline time (sec)	Thrombine time (sec)	Fibrin (g/L)	Hematocrit (%)
A-1	256	1	25	16	2.64	36
A-2	252	1	27	16	2.75	39
A-3	252	1	25	16	2.83	37
B-1	238	1	27	18	2.42	40
B-2	240	1	24	16	2.4	39
B-3	240	1	23	17	2.25	38
<i>Nor mal ranges</i>	<i>140-450</i>	<i>0,9-1,2</i>	<i>23-29</i>	<i>14-18</i>	<i>2,0- 4,5</i>	<i>36-46</i>

### 6.3.5 Signal Processing

From the acquired RF-data, radiation force induced displacements were computed using a normalized cross-correlation algorithm (Montagnon, Hissoiny 2012, Viola, Walker , 2003). For each frame, spatial mean value of displacement amplitude over the whole cylinder cross-section was computed, allowing to monitor temporal behaviour of displacements induced inside the inclusion (Fig. 6.2). The latter will be referred as  $u(t)$  in the rest of this paper. In order to remove any DC component, a high-pass first order Butterworth filter with a cut-off frequency of 15 Hz was applied. Resonance frequency is then assessed by computing the temporal Fourier transform  $U(\omega)$  of  $u(t)$ . Resonance frequency  $f_1^{\text{exp}}(r_0, \mu, \eta)$ , and half-width at half maximum  $B_{1/2}^{\text{exp}}(r_0, \mu, \eta)$  are then assessed from computed displacements spectrum  $U(\omega)$  (Fig. 6.2). The choice of the HWHM instead of full width at half maximum relies on the pattern exhibited by  $U(\omega)$  and will be detailed in discussion. Finally, previously established lookup tables are used to estimate both elasticity and viscosity by minimizing a cost function formulated as the distance between experimentally measured and theoretical resonance frequency and HWHM :

$$(\mu_{\text{est}}, \eta_{\text{est}}) = \arg \min \left[ \left( f_1^{\text{exp}} - f_1^{\text{th}}(r_0, \mu, \eta) \right)^2 + \left( B_{1/2}^{\text{exp}} - B_{1/2}^{\text{th}}(r_0, \mu, \eta) \right)^2 \right] \quad (6.9)$$

where superscripts  $^{\text{exp}}$ ,  $^{\text{th}}$  refer to experimental and theoretical parameters, and  $B_{1/2}$  indicates HWHM.

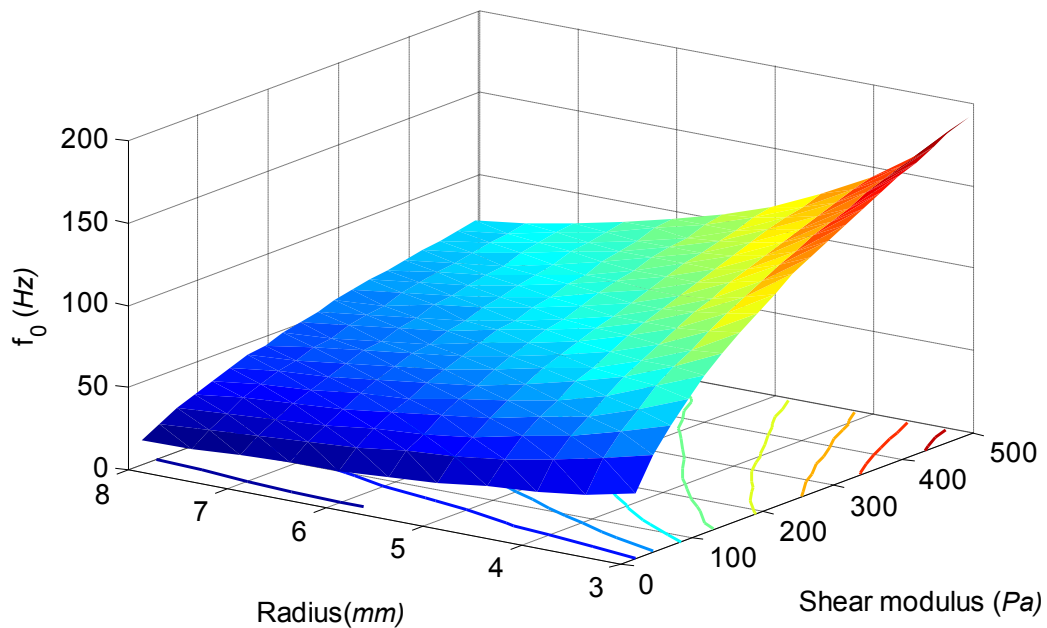
## 6.4 Results

### 6.4.1 Theoretical results

Fig. 6.3 depicts the behaviour of resonance frequency with inclusion radius and elasticity. As previously observed (Hadj Henni, Schmitt 2008), resonance frequency increases with the shear modulus while decreasing with the radius. Such dependence of resonance frequency with both inclusion geometry and mechanical parameters is the basis of ARFIRE inversion process.

In Fig. 6.4-a, the effect of viscosity on resonance frequency at fixed shear modulus and radius is presented. Increasing the viscosity smoothly lowers the resonance frequency. In case

of low shear modulus and high viscosity, resonance phenomenon does not occur, due to viscous damping. In the studied elasticity and viscosity ranges, resonance frequency shifts observed did not exceed 15 % of the purely elastic counterpart. Fig. 6.4-a and isocontours presented in Fig. 6.3, justify the need of a second parameter,  $B_{1/2}$  to estimate elasticity and viscosity. It can be seen in Fig. 6.4-b that for fixed inclusion elasticity and radius,  $B_{1/2}$  increases with viscosity, depicting a resonance peak "spreading" (consistently with a decrease in quality factor of damped mechanical oscillators).



*Figure 6.3 Resonance frequencies obtained for various inclusion dimensions and elasticities.  $f_1$  increases with shear modulus and decreasing radius.*

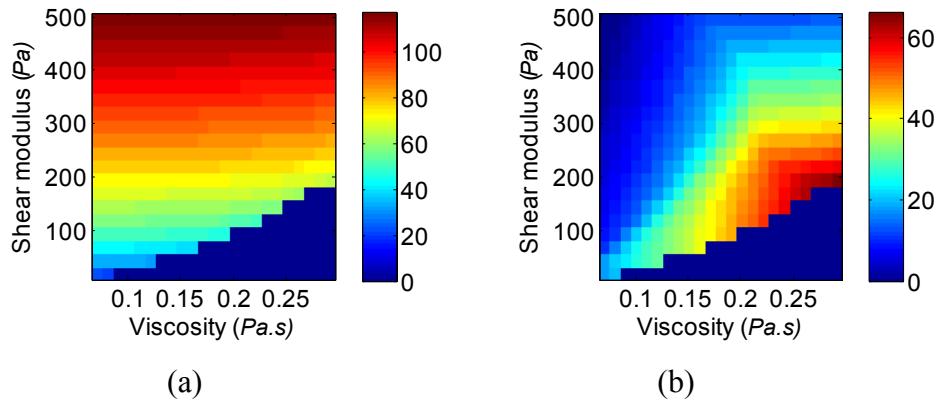


Figure 6.4 (a) Resonance frequency  $f_1$  (Hz), and (b) half width at half maximum,  $B_{1/2}$  (Hz), at a constant inclusion radius ( $R=5\text{mm}$ ) for various values of shear modulus and viscosity.

## 6.4.2 Experimental results

Temporal displacements spatially averaged over the inclusion cross-section acquired along the whole experiment duration and their related temporal Fourier transform are presented in Fig(5.a) and Fig(5.b) respectively. The results presented were obtained from the first volunteer, at the first (out of three) experiment iteration. While the delay of the temporal response maximum remained barely constant after twenty minutes (Fig.6.5-a),  $f_1^{\text{exp}}$  and  $B_{1/2}^{\text{exp}}$  ranged from 48Hz to 74 Hz, and from 24 Hz to 45Hz respectively. As observed in Fig.6.5-b, 80 minutes after acquisition beginning, some low frequency components may arise, potentially affecting the resonance frequency determination, justifying former high-pass filtering. Furthermore the choice of  $B_{1/2}$  instead of FWHM clearly appears: due to high-pass filtering previously performed and low frequency components observed, especially after one hour, considering FWHM might lead to introduce biased values in the inversion process.

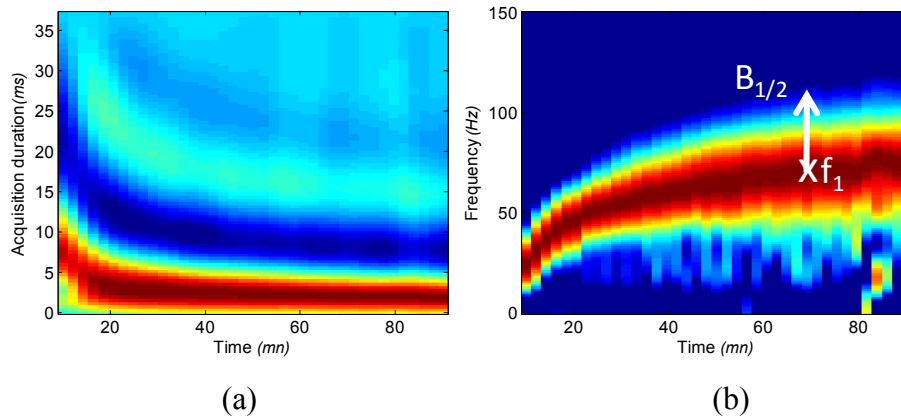


Figure 6.5 (a) Experimental normalized temporal displacements ( $u(t)$ ) acquired during 40 ms each 2 minutes during 90 minutes. (b) related normalized spectra. A color threshold of 0.5 has been applied to exhibit the evolution of  $B_{1/2}$  over time. Despite a barely constant time to peak response observed in (a) after 20 minutes, resonance frequency still increases.

Temporal evolution of  $f_1^{\text{exp}}$ ,  $B_{1/2}^{\text{exp}}$  and related viscoelastic parameters estimated using equation (9) at each experiment are presented for volunteers A and B in Fig. 6.6 to 7 respectively. For all experiments, an increase over time of both resonance frequency and  $B_{1/2}$  has been observed. This trend indicates the increasing clot stiffness during coagulation, as depicted in the shear modulus plots. For both volunteers, estimated shear moduli typically ranged from 30 Pa to 200 Pa, while estimated viscosities were comprised in the range [0.1;0.3] Pa.s. Stiffening rates, defined as slopes of  $\mu(t)$  in the first 40 minutes after liquid-gel transition are  $2.24 \pm 0.95$  Pa/min for volunteer B, and  $3.82 \pm 0.53$  Pa/min for volunteer A. Similarly slopes of viscosity were  $2.95 \pm 0.5$  mPa.s for A, and  $1.63 \pm 0.91$  mPa.s for B.

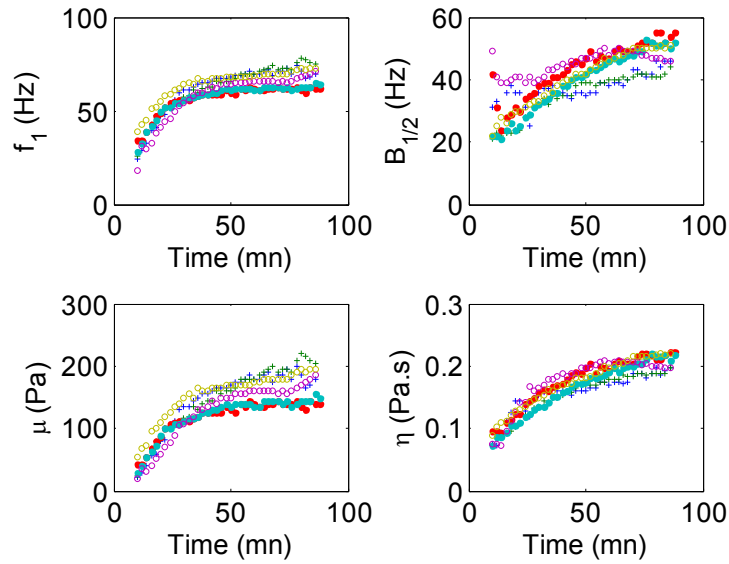


Figure 6.6 Volunteer A. First row: experimental resonance frequency  $f_1$  and half width at half maximum  $B_{1/2}$ . Second row: estimated shear moduli  $\mu$ , and viscosities  $\eta$ , using the proposed inversion method. '+', '.' and 'o' markers indicate first to third experiment iteration respectively.

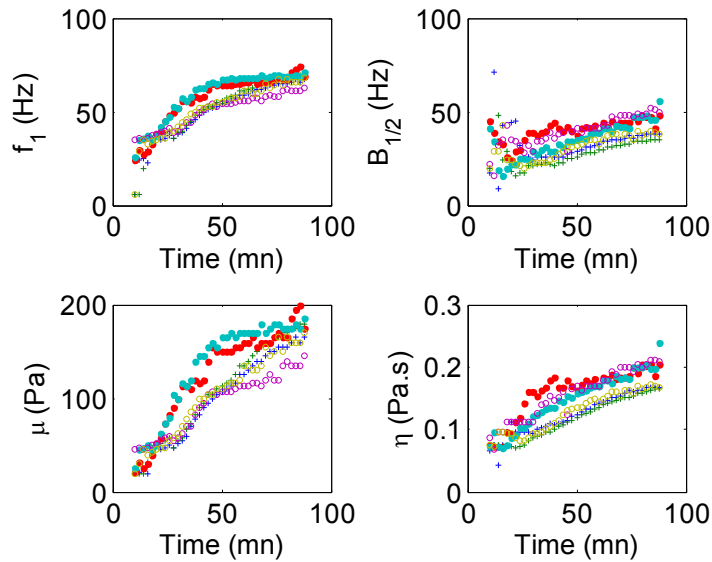


Figure 6.7 Volunteer B. First row: experimental resonance frequency  $f_1$  and half width at half maximum  $B_{1/2}$ . Second row: estimated shear moduli  $\mu$ , and viscosities  $\eta$ , using the proposed

*inversion method. '+' , '.' and 'o' markers indicate first to third experiment iteration respectively.*

## 6.5 Discussion

### 6.5.1 Theoretical model

The proposed theoretical model allowed determining eigenfrequencies for various inclusion dimensions and viscoelastic properties. Elasticity and radius are the main parameters affecting the resonance frequency value (Fig. 6.3). The effect of viscosity was not shown to be significant under the adopted experimental conditions (Fig. 6.5-b). An analytical expression of the resonance frequencies  $f_1(r, \mu)$  presented in (Fig. 6.3), is of interest for its determination over the elasticity and radius investigated in this work. Assuming the cylindrical case considered in this paper as a generalization of a 1D system (equivalent to a vibrating string), we propose the following equation to predict the resonance frequency:

$$f_1 = \alpha \frac{\sqrt{\mu/\rho}}{2r} + \beta \quad (6.10)$$

with  $\alpha, \beta$  two constants to be determined. Fitting resonance frequencies obtained using the proposed theoretical model in the ranges  $\mu \in [50; 500]$  Pa, 25 Pa stepwise,  $r \in [3; 8]$  mm, 0.5 mm stepwise using (6.10) gives  $\alpha = 1.72$ ,  $\beta = 0.30$ . Such constant values lead to mean errors over the whole investigated grid  $(r, \mu)$  on resonance frequency estimation of  $0.40 \pm 0.31\%$  compared to the provided theoretical model. (6.10) thus appears as a reliable fitting function in the studied range and shear modulus can therefore be estimated as:

$$\mu(f_1, r) = 4\rho r^2 \frac{(f_1 - \beta)^2}{\alpha^2} \quad (6.11)$$

Moreover, assuming a known inclusion density, and since  $\beta \ll f_1$ , one can write:

$$d\mu(f_1, r) = \frac{\partial\mu}{\partial f_1} df_1 + \frac{\partial\mu}{\partial r} dr \quad (6.12)$$

$$\frac{d\mu}{\mu} = 2 \left( \frac{df_1}{f_1} + \frac{dr}{r} \right) \quad (6.13)$$

From (6.13), it appears that error on shear modulus estimation is tightly bounded to errors in both resonance frequency and inclusion radius measurements errors. Such behaviour suggests a low accuracy on shear modulus estimation for very low radii. As previously discussed,  $B_{1/2}$  simultaneously depends on inclusion radius and mechanical parameters (Fig. 6.4-b), thus challenging a model based fitting approach, and will not be investigated here.

At this point, the effect of the surrounding medium mechanical properties on both resonance frequencies and  $B_{1/2}$  has not yet been investigated. In the case of a 5 mm radius inclusion, resonance frequency and  $B_{1/2}$  variations of a 200 Pa shear modulus, 0.15Pa.s viscosity inclusion embedded in a surrounding shear modulus varying between 3 kPa and 10 kPa, and viscosity 0.01 and 1Pa.s are presented respectively 1 Hz and 10 Hz. In such case, resonance frequency poorly depends on surrounding medium viscoelasticity instead of  $B_{1/2}$ . However, assessing surrounding medium elasticity, even in *in vivo* conditions is not considered as a challenge, considering the (Gennisson, Deffieux 2010) previous works realized on biological tissues such as muscle.

## 6.5.2 Experiments on human whole blood

Despite 4 or 5 days between each volunteer experiments, and potential variations in blood composition, estimated viscoelastic parameters highlight a very good reproducibility, especially for simultaneous acquisitions (Fig 6.6 and 6.7). Although all physiological parameters affecting blood coagulation process were not analyzed, the observed reproducibility appears consistent with low variations of hematologic analyses results (Table. 6-1) Typical rheological trends of clotting blood, *i.e* a fast increase of shear modulus and viscosity after liquid-gel transition followed by an asymptotic behaviour, also referred as a "plateau" (Bernal, Gennisson 2012, Gennisson, Lerouge 2006, Ryan, Mockros 1999) are visible, especially for subject *A*.



Elasticity and viscosity values obtained in this paper for human whole blood at approximately 40% hematocrit (Table 6-1) are very close to values observed for porcine blood at same hematocrit level using various techniques such as SDUV (Huang, Chen 2013), acoustic radiation force acting on a solid sphere (Huang, Shih 2011), or plane waves scattered by a cylindrical blood sample (Schmitt, Hadj Henni 2007). Mechanical parameters obtained in those studies are tabulated in table 6-2. In (Gennisson, Lerouge 2006), similar elasticity values were obtained at 40% hematocrit consistently with (Kessler, Grau 2011), but viscosities of about 2 Pa.s were obtained, which is approximately ten times greater than results found in the literature abovementioned. The source of such discrepancy was analyzed by Gennisson *et. al* as diffraction effects, related to source geometry. Consequently, measured attenuation resulted from both viscous effects and diffraction, which, if not corrected leads to an overestimation of viscosity. It is known that elastographic methods based on shear wave speed measurements (either through phase shifts or pattern tracking), are challenged in case of hard and small dimensions of propagating medium (Chen, Fatemi 2004). Instead, ARFIRE is based on frequency measurements, which is a parameter easily assessed using ultrafast imaging methods.

### 6.5.3 Perspectives

Aiming to provide a non-invasive method for assessing blood clot viscoelastic properties *in vivo*, ARFIRE has been demonstrated to be applicable to small volumes of about 4 mL, with physiologically realistic diameters (Fronek, Criqui 2001), without needing the introduction of a spherical object inside studied sample (Huang, Shih 2011). However, considering circular geometries implicitly assumes occlusive clots, which are indicators of an advanced stage of DVT, and therefore thrombus aging might not be of interest in such cases. Partial thrombi have been addressed by (Schmitt, Montagnon 2012) both experimentally and numerically using FEM. Such configuration might be challenging for an analytical approach, due to variable boundary conditions (fluid or elastic) over the inclusion contour. However, duplex imaging (Comerota, Katz 1993) makes appear elliptical geometries due to circular cross-section flattening in response to external compression. In such cases, thrombus can be seen as occlusive, and ARFIRE may be applicable, given that the proposed model has been extended to elliptical geometries. Shear waves scattering by elliptical structures has been previously

investigated in the case of plane incident shear waves (Montagnon, Hadj Henni 2011), and could be extended to ARFIRE configuration (localized source).

*Tableau 6-2. Elasticity and viscosity values obtained for various types of blood and hematocrit (Hb).*

Authors	Blood origin, Hb(%)	Elasticity (Pa)	Viscosity (Pa.s)
(Huang, Chen 2013)	Porcine (40%)	$196.8 \pm 58.4$	$0.3 \pm 0.02$
(Huang, Shih 2011)	Porcine (40%)	$173.26 \pm 52.3$	$0.33 \pm 0.07$
(Schmitt, Hadj Henni 2007)	Porcine (40%)	150	0.2
(Gennisson, Lerouge 2006)	Porcine (50%)	$244 \pm 28$	$1.8 \pm 0.1$
ARFIRE	Human ( 38%)	$157.3 \pm 16.3$ (A)	$0.2 \pm 0.01$ (A)
		$169.5 \pm 22.2$ (B)	$0.18 \pm 0.02$ (B)

## 6.5 Conclusion

In this paper, theoretical framework and initial *in vitro* results of viscoelastic characterization of coagulating blood based on mechanical resonance induced by acoustic radiation force excitation have been presented. The proposed method allowed monitoring temporal behaviour of both elasticity and viscosity of clotting human whole blood. The resonance frequency appears to be a reliable parameter to estimate *in vivo* thrombus mechanical properties, thus allowing staging thrombus (acute/chronic), monitoring response to medication, or assessing rupture risk.

# Chapitre 7 : Discussion et conclusion

## 7.1 Synthèse des travaux présentés

Au cours de cette thèse, une série de travaux théoriques et expérimentaux dédiés à la caractérisation viscoélastique de tissus biologiques tels que les tumeurs du sein ou les caillots sanguins ont été présentés sous forme de trois articles scientifiques.

Le premier article (Chapitre 3) présente un modèle théorique dédié à la diffraction d'ondes de cisaillement par des structures bidimensionnelles elliptiques, géométrie ayant été choisie afin de modéliser le plus fidèlement possible des lésions de type BI-RADS-3 à 4 (lésions "probablement bénignes" et "peut-être malignes" respectivement.. Une fois validé à l'aide de la méthode des éléments finis, le modèle proposé a été appliqué *in vitro* dans une approche de type problème inverse afin de quantifier le module complexe de cisaillement d'inclusions elliptiques plus dures ou plus molles que leurs milieux environnant respectifs, sans *a priori* sur leur modèle rhéologique. L'inversion a été réalisée à l'aide d'une minimisation par les moindres carrés d'une fonction coût définie en termes de distance entre profils de déplacements théoriques et expérimentaux. Les cartes de déplacements théoriques calculées à l'aide des paramètres viscoélastiques estimés ont démontré une excellente concordance avec les résultats expérimentaux (Figures 3.5 et 4.4). Notamment, l'étude de robustesse de la méthode d'inversion proposée a permis de mettre en évidence une faible sensibilité au rapport signal à bruit des déplacements estimés, mais aussi l'influence de la fréquence d'excitation sur la précision de l'estimation. Enfin, comparée à diverses approches utilisées en élastographie dynamique ultrasonore, la méthode proposée a démontré l'intérêt de la modélisation de la diffraction des ondes de cisaillement afin d'estimer au mieux les paramètres viscoélastiques des inclusions elliptiques.

Dans la continuité de la première étude, une méthode de caractérisation viscoélastique de structures tridimensionnelles basée sur un modèle théorique de diffraction d'ondes planes de cisaillement a été développée (Chapitre 4). Deux formulations de problèmes inverses ont été proposées et testées, à savoir la minimisation de profils de déplacements stationnaires

unidimensionnels ou d'un ensemble de profils de déplacements recouvrant ainsi une portion du champ de vue bidimensionnel. Les résultats obtenus ont démontré que les deux approches étaient équivalentes en termes de précision et de robustesse, mettant ainsi en exergue une flexibilité intéressante de la formulation du problème inverse.

Deux objectifs additionnels ont par ailleurs été investigués dans cette étude. Le premier visait à démontrer la capacité de la méthode proposée à déterminer le modèle rhéologique d'un matériau dispersif. Expérimentalement, les résultats obtenus concordent avec la méthode de référence tant sur la détermination du modèle que sur l'estimation des paramètres viscoélastiques (Tableau 4-1). Le second objectif consistait à adapter la méthode d'inversion au cas d'une excitation mécanique induite par force de radiation (4.20). La nouvelle formulation permet ainsi de mettre en évidence la nécessité de prendre en compte la diffraction des ondes de cisaillement incidentes lors de l'inversion (Figure 4.9).

La troisième étude de cette thèse (chapitre 6) porte sur le développement d'une méthode de caractérisation viscoélastique de caillots sanguins en formation par force de radiation, dénommée ARFIRE (Acoustic Radiation Force Induced Resonance Elastography). Basée sur le phénomène de mise en résonance mécanique de structures confinées, la méthode tire profit des liens étroits existants entre le comportement fréquentiel des déplacements induits au sein de l'inclusion, sa géométrie ainsi que sa viscoélasticité. Ce sont donc ici les fréquences de résonances ainsi que les caractéristiques fréquentielles des vibrations induites qui sont utilisées pour quantifier le module complexe de cisaillement.

Sur le plan expérimental, la méthode a été appliquée *in vitro* sur des échantillons de sang humain entier. Elle a permis de monitorer l'évolution des propriétés mécaniques du thrombus en cours de formation. La reproductibilité de cette méthode a été évaluée en effectuant un total de douze acquisitions sur des échantillons provenant de deux volontaires. Ainsi, après 90 minutes, des élasticités de  $157.3 \pm 16.3$  Pa et de  $169.5 \pm 22.2$  Pa, ainsi que des viscosités de  $0.20 \pm 0.01$  Pa.s et de  $0.18 \pm 0.02$  Pa.s ont été estimées respectivement pour les deux volontaires.

## 7.2 Originalité des travaux

L'originalité des travaux présentés dans cette thèse réside dans l'approche théorique appliquée, à savoir la modélisation du comportement des ondes de cisaillement induites avec le milieu de propagation. Contrairement aux méthodes d'inversion usuelles présentées dans la littérature telles que l'inversion directe (Catheline, Gennisson 2004), la mesure des vitesses de propagation par temps de vol (Bercoff, Tanter 2004) ou gradient de phase (Chen, Fatemi 2004), qui assument généralement des déplacements unidimensionnels dans des milieux mécaniquement homogènes, il a été proposé d'utiliser des modèles théoriques de diffraction d'ondes de cisaillement afin de quantifier la viscoélasticité des milieux étudiés. L'apport d'une telle approche a été démontré au Chapitre 3 (section 3.4.5) en mettant en évidence la variabilité des résultats obtenus à l'aide des méthodes standard assumant des milieux homogènes (Figure 3.14).

Des formulations de problème inverses distinctes ont été évaluées dépendamment de la modalité d'excitation mécanique (plaque vibrante ou force de radiation), permettant ainsi de développer pour la première fois une méthode d'élastographie quantitative combinant modélisation analytique tridimensionnelle de la diffraction des ondes de cisaillement et force de radiation. De plus, peu de méthodes permettent l'étude de la viscosité de structures confinées de faibles dimensions telles que des tumeurs ou des thrombi. Parmi les modalités d'estimation de ce paramètre on citera notamment l'étude du phénomène de la dispersion (Asbach, Klatt 2008, Shigao, Urban 2009), la mesure du déphasage entre contrainte appliquée et déformation mesurée (Qiu, Sridhar 2008, Sridhar, Insana 2007, Vappou, Maleke 2009), ou encore l'estimation des parties réelle et imaginaire du vecteur d'onde (Schmitt, Hadj Henni 2011). Tel que noté dans (Shigao, Urban 2009), la mesure de vitesses de propagation élevée sur de faibles distances (telles que des inclusions) peut mener à d'importantes erreurs d'estimation de la viscosité tandis que la seconde approche peut requérir de longs temps d'acquisition, limite à laquelle s'ajoute la difficulté de l'application d'une contrainte constante (Sridhar, Insana 2007).

Cependant, les résultats présentés dans les deux premières études (Chapitres 3 et 4) ont démontré que l'erreur sur l'estimation de la viscosité était directement liée à la précision des paramètres introduits en entrée du problème inverse (*i.e* dimensions de l'inclusion, position des

profils de déplacements extraits). Néanmoins, les travaux présentés offrent de nouvelles perspectives en terme de caractérisation viscoélastique des tumeurs, avec potentiellement la possibilité de discriminer différents types de tumeur, ce que ne permet pas l'élasticité seule (Youk, Gweon 2013) ou encore permettre une évaluation non-invasive de la réponse thérapeutique (Ossa 2012).

Dans le contexte de l'étude des propriétés mécaniques du sang lors de la coagulation, la principale contribution réside dans la validation d'une nouvelle méthode élastographique permettant la quantification de l'élasticité et de la viscosité du sang, pour des échantillons de dimensions physiologiquement réalistes (Fronek, Criqui 2001). A l'heure actuelle, les méthodes en élastographie dynamique ultrasonore dédiées à l'étude de la viscoélasticité du thrombus nécessitent soit de larges volumes (Bernal, Gennisson 2012, Huang, Chen 2013, Schmitt, Hadj Henni 2011), soit l'introduction d'un matériau externe dans l'échantillon sanguin (Huang, Shih 2011), ou ne permettent qu'une estimation relative des paramètres mécaniques (Viola, Kramer 2004). Inscrite dans la continuité de la méthode DVT-SWIRE (Schmitt, Montagnon 2013), ARFIRE est une modalité élastographique prometteuse, car elle s'appuie sur une technique d'excitation non-invasive, la force de radiation ultrasonore, qui ne nécessite pas de long temps de calculs et qui permet la quantification simultanée de l'élasticité et de la viscosité, offrant ainsi un "pont" entre les études rhéologiques *in vitro* (Evans, Hawkins 2007, Gersh, Nagaswami 2009) et les mesures *in vivo*. A terme, il est ainsi possible d'envisager la définition de "seuils" viscoélastiques permettant d'évaluer non seulement l'âge d'un thrombus, son évolution suite aux traitements thérapeutiques, mais aussi sa propension à se détacher de la paroi vasculaire, permettant ainsi une évaluation du risque d'embolie pulmonaire.

De manière générale, la modélisation analytique de la diffraction d'ondes de cisaillement par des géométries simples (*i.e* elliptiques, circulaires ou encore sphériques) permet la formulation de nouvelles méthodes d'inversion menant à la quantification des paramètres viscoélastiques de structures confinées, avec l'avantage d'être généralement moins coûteuses en termes de temps de calcul que la méthode des éléments finis. Ce dernier point revêt une importance particulière dans un objectif de développement d'outils cliniques.

## 7.3 Travaux futurs

### 7.3.1 Quelles limites pour l'élastographie?

Tel qu'énoncé en introduction de cette thèse, l'essence de l'élastographie réside dans la capacité à différencier les tissus sains des tissus pathologiques à travers l'étude de leurs propriétés mécaniques. En l'état actuel, il existe encore une disparité significative dans la quantification des propriétés mécaniques des tissus biologiques, dépendamment de la méthode utilisée et du type de tissu étudié (Van Houten, Doyley 2003). La mesure des propriétés mécaniques des tissus reste pour le moment un indicateur (*e.g* "une lésion mammaire plus dure que son tissu environnant") qui doit être placé dans le contexte d'informations complémentaires (*e.g*, "la lésion est classée BI-RADS 4") pour prendre son sens (Berg, Cosgrove 2012). Il est donc important de déterminer si la variabilité des mesures quantitatives est d'origine physiologique ou d'origine technique. En effet, il est légitime de supposer qu'un même type de pathologie puisse mener à des paramètres mécaniques variables. En outre, une variabilité des résultats d'origine technique, c'est à dire liés à la méthode d'inversion utilisée, incite à remettre en question la méthodologie. Au-delà du cadre de cette thèse, il serait ainsi pertinent d'évaluer les limitations d'une interprétation mécanistique macroscopique de phénomènes physiologiques microscopiques, *i.e* pouvoir répondre à la question: "Quelle est la quantité maximale d'informations sur une pathologie que l'on peut obtenir par élastographie?" Des éléments de réponse à une telle question pourraient provenir de larges études rhéologiques de tissus sains et pathologiques afin d'obtenir des statistiques pertinentes (Samani, Zubovits 2007) et ce sur la plus large gamme fréquentielle possible (Hadj Henni, Schmitt 2011).

Les méthodes de caractérisation viscoélastique présentées dans cette thèse, tant dans le contexte du cancer du sein que des thromboses veineuses, ont été confrontées à des méthodes de référence (méthode des éléments finis, rhéométrie), aux aspects théoriques et elles ont été validées *in vitro*. Cette phase de validation, indispensable à la poursuite des travaux, ne constitue cependant qu'une étape intermédiaire dans le développement de nouveaux outils cliniques. Ainsi, deux grands axes de recherche et de développement se dessinent à l'orée des travaux réalisés: d'une part, éprouver les techniques proposées lors d'expériences *ex-vivo*, puis

*in vivo* et d'autre part, adapter les méthodes développées à une utilisation dans un contexte clinique.

### **7.3.2 Passer du stade de l'expérimentation *in vitro* au stade *in vivo***

La réalisation d'expériences *ex-vivo* sur des tissus biologiques (tumeurs ou thrombi) s'inscrit dans la continuité des expériences réalisées jusqu'à présent. En ce sens des expérimentations sur des tumeurs murines placées dans des fantômes d'agar-gélatine ont été amorcées. A terme, une évaluation systématique des deux approches formulées (géométrie elliptique et sphérique) visera à mettre en évidence les forces et faibles de chacune.

Similairement, la mise en résonance *ex-vivo* de thrombi induits chez des porcs a été réalisée au sein de notre laboratoire (Schmitt, Montagnon 2013) à l'aide d'ondes de cisaillement polarisées perpendiculairement à la section de la veine (ondes de type SH, "shear horizontal"). L'application de la technique ARFIRE à ce type de protocole semble donc tout à fait concevable et permettrait ainsi de démontrer la faisabilité de la mise en résonance par force de radiation *ex-vivo*. De plus, ARFIRE considère des ondes polarisées parallèlement à la section de la veine (ondes de type SV, "shear vertical") et étend ainsi les modalités de mise en résonance d'hétérogénéités mécaniques.

Paradoxalement, les expérimentations *in vivo* seraient *a priori* plus aisées à mettre en œuvre que dans le cas *ex-vivo*. En effet, il ne serait alors pas nécessaire de procéder à l'ablation chirurgicale des tissus à étudier, ni même de couler ces derniers dans des fantômes d'agar-gélatine. Cependant, des adaptations seront nécessaires pour les deux types d'expériences (tumeurs et thrombi). Dans le cas d'expérimentations *in vivo* sur des tumeurs murines, l'utilisation d'un milieu de couplage tel que du gel échographique remplissant un ballonnet à placer au contact de l'animal semble nécessaire car les lésions sont en général très proches de la surface de la peau rendant ainsi difficile une bonne focalisation du faisceau ultrasonore à de si faibles profondeurs.

Dans le cas de la mise en résonance *in vivo* de thrombi induits chez un porc, les séquences d'excitation par force de radiation seront sans doute sujettes à des adaptations notamment en termes d'intensité de la poussée ultrasonore, du fait de l'épaisseur de la peau. Dans le cas où les déplacements induits seraient trop faibles, il serait possible de réaliser les expériences lors de



procédures chirurgicales dédiées, permettant ainsi de placer la sonde au contact des vaisseaux étudiés, avec ou sans milieu de couplage tel que présenté dans le paragraphe précédent.

Une fois démontrée la faisabilité des expériences proposées ci-dessus, la mise en place de protocoles incluant un nombre plus élevé de cas est envisageable, ciblant des thématiques spécifiques telles que la caractérisation viscoélastique de différents types de tumeurs mammaires (*e.g.* carcinomes canauxaires, lobulaires, *in-situ* ou invasifs), ou encore le suivi *in vivo* des propriétés mécaniques de thrombi en cours de formation puis lors de la thérapie (réponse aux anticoagulants et aux thrombolytiques).

### **7.3.3 Vers le développement d'un outil clinique dédié à la caractérisation viscoélastique des tissus biologiques**

Au cours du développement des méthodes présentées dans cette thèse, un effort particulier a été porté à la simplicité, à la flexibilité, ainsi qu'aux temps de calculs nécessaires à l'inversion; l'objectif étant de garder à l'esprit les contraintes liées à la pratique en routine clinique.

Ainsi, lors de la phase de post-traitement des données ultrasonores, le calcul des déplacements a été programmé sur carte graphique (GPU, Graphics Processing Unit), permettant d'atteindre des temps de calculs compatibles avec une utilisation temps réel (de l'ordre de 100 images par seconde). Ces travaux ont fait l'objet d'un article de conférence ajouté en annexe.

Parallèlement, l'ensemble des méthodes développées nécessitant une information sur la localisation et la géométrie des structures étudiées, il est nécessaire de développer des outils informatiques simples permettant de déterminer manuellement ces paramètres géométriques. Puisque les modèles considèrent des géométries simples (elliptiques, sphériques ou circulaires), seuls quelques points de l'image (de deux à trois) doivent être sélectionnés.

L'ensemble des procédures suscitées ont été regroupées au sein d'une interface graphique simple permettant de réaliser l'ensemble des procédures nécessaires au post-traitement (calculs des déplacements, segmentation, inversion) et est représentée à la Figure 7.1. Il est intéressant de noter que la même interface graphique peut regrouper les deux applications investiguées dans cette thèse (cancer du sein et thromboses veineuses) puisque seules les méthodes d'inversion changent tandis que les procédures d'initialisation demeurent identiques.

Sur la base de ces travaux préliminaires, il est possible de concevoir une application élastographique dédiée aux méthodes proposées, implémentable sur des échographes commerciaux dédiés à l'élastographie dynamique tels que l'Aixplorer ou encore le Siemens Virtual Touch.

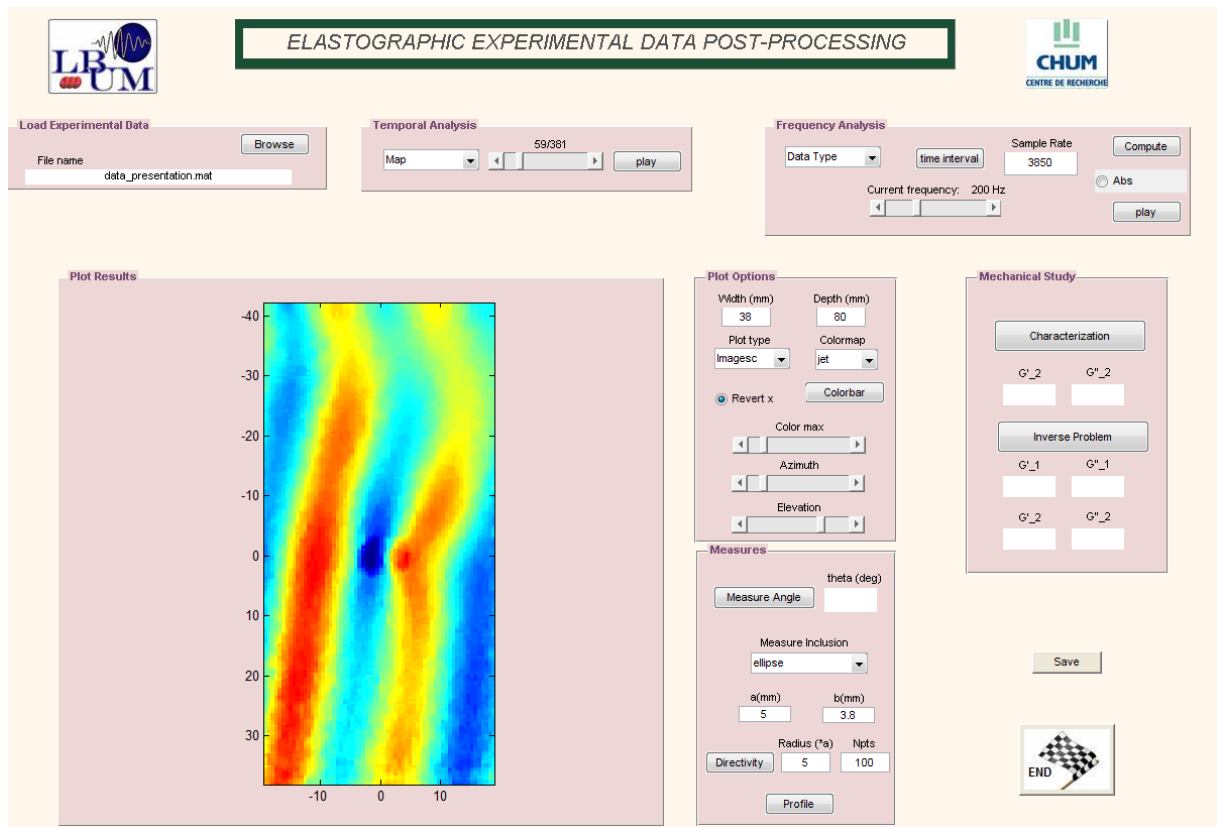


Figure 7.1 Capture d'écran de l'interface graphique développée permettant le post-traitement des données expérimentales.

## 7.4 Conclusions

La précocité du diagnostic est un facteur prépondérant pour optimiser les chances de succès de la thérapie, tant dans le contexte du cancer du sein que celui des thromboses veineuses. L'étude des propriétés mécaniques des tumeurs mammaires et des thromboses constitue un vaste champ de recherche en constante progression depuis ces vingt dernières années.

L'objectif de cette thèse était de proposer de nouvelles méthodes en élastographie dynamique ultrasonore, basées sur une modélisation réaliste des phénomènes physiques liés à

la modalité d'imagerie. La diversité des méthodes employées, des champs d'applications investigués ainsi que l'aspect novateur des résultats présentés permet d'établir de nouvelles perspectives de recherche, tant dans les domaines théorique qu'expérimental. La finalité de ces travaux reste le développement d'outils cliniques innovants permettant d'améliorer la sensibilité et la spécificité des méthodes diagnostiques actuelles.

# Annexes

## A- Real-Time Processing In Dynamic Ultrasound Elastography:A Gpu-Based Implementation Using Cuda

### A.1 Abstract

This paper addresses the computational cost of the normalized cross-correlation (NCC) algorithm in ultrasound elastography. Parallel implementations of the NCC algorithm based on multicore architectures and a graphical processor unit (GPU) are formulated and applied to radio-frequency (RF) data from dynamic elastography experiments. Compared to single computer processor unit (CPU) performances, results show that parallel implementation of the NCC algorithm allows speedups of less than 5 for multi-threaded execution on CPU and up to 85 using a GPU. Processing frame rates from 80 to 173 sec<sup>-1</sup> have been achieved for large fields of view with good spatial resolution. The trade-off between accuracy, spatial resolution and computational cost in displacement estimation using the NCC algorithm therefore appears obsolete. Open source codes for implementing the NCC algorithm on GPU are made available at [www.lbum-crchum.com](http://www.lbum-crchum.com).

*Index terms:* Ultrasound, elastography, displacement estimation, parallel computing.

### A.2 Introduction

Elastography concerns the assessment of viscoelastic properties of soft tissues/materials in response to a mechanical excitation (Parker, Taylor 2005). Induced displacement estimation is a critical step for static, steady-state and dynamic elastography; indeed displacements and their spatial or time derivatives are used either to compute induced strains (O'Donnell, Skovoroda 1994, Ophir, Cespedes 1991), or celerity of shear waves (Tanter, Bercoff 2008). Therefore,

accuracy of most of the inversion methods (e.g., direct inversion) directly depends on the displacement estimator performance (Viola, Walker, 2003).

In order to ultrasonically assess a structure motion or a fluid velocity, estimators have been formulated in both the time and phase domains. Phase domain estimators, using auto-correlation methods, have been shown to be less robust to noise than time-domain ones (Hein, O'Brien 1993). Among time domain estimators, the normalized cross-correlation (NCC) is considered the most robust algorithm (Walker, Trahey 1995) and is widely used in elastography (Elkateb Hachemi, Callé 2006, Hadj Henni, Schmitt 2008, Ophir, Cespedes 1991, Schmitt, Hadj Henni 2011, Zheng, Ding 2001). However, the computational cost of the NCC is seen as a major drawback, and the sum-squared differences (SSD) estimator has been presented as a good compromise between performance and computational efficiency (Viola, Walker 2003).

The NCC algorithm is based on the maximization of a cost function (the cross-correlation coefficient) in order to track motion of scatterers between consecutive image frames. A reference signal is divided into a set of windows and each one is compared to a window of a subsequent signal (Jianwem, Konofagou 2010). Computation and maximization of the cost function for a unique window can be seen as the elementary brick of the whole displacement estimation since the procedure is iterated for all reference windows of acquired signals. In dynamic elastography, displacement estimation can easily require more than one million iterations of the NCC algorithm, leading to long computational times.

Among parallel computing platforms, the OpenMP application program interface consists in a set of compiler directives and library routines, which extends C/C++ and Fortran language to allow the development of multithreaded applications (Mallón, Taboada 2009). Parallel programming on graphical processor units (GPUs) has been widely used in recent years in various scientific domains (Hissoiny, Ozell 2009, Hissoiny, Ozell 2010, Owens, Houston 2008), and more specifically in ultrasonic topics such as beamforming (Carl-Inge Nilsen, 2009) or simulations (Reichl, Passenger 2009). One of the most used platforms in GPU computing is the Compute Unified Device Architecture (CUDA, version 3.1) developed by NVIDIA (Santa Clara, CA, USA), which is an extension of C programming.

In this paper, the NCC algorithm is implemented on a GPU using CUDA and on CPUs using OpenMP, which are both supported by shared memory architectures. Since displacement

estimation relies on independent NCC algorithm iterations, the problem considered appears to be highly parallelizable. The goal is not to introduce a new formulation of the cross-correlation algorithm nor to evaluate its reliability, but to assess speedups resulting from various parallel implementations for a given NCC formulation. This paper is organized as follows: first, parallel implementation of the NCC algorithm using OpenMP and CUDA are presented. Resulting time speedups are then compared to single processor performances. Finally, results obtained from both platforms are discussed and perspectives arising from this work are presented.

## A.3 Methods

### A.3.1 Normalized cross-correlation coefficient and parabolic interpolation

The NCC algorithm is presented in Fig. 1. The NCC coefficients were computed from a reference window  $W_1$  and various positions of the comparison window  $W_2$ . Defining  $s$  as the maximum shift between  $W_1$  and  $W_2$  according to the position of  $W_1$ , comparison windows are moved from  $-s$  to  $+s$  along the comparison signal. For each position of the reference window, the NCC coefficients given by (1) are computed leading to a  $2s+1$  points cross-correlation function,

$$R_{12}(j) = \frac{\sum [(W_1 - \bar{W}_1)(W_2 - \bar{W}_2)]}{\left[ \sum (W_1 - \bar{W}_1)^2 \sum (W_2 - \bar{W}_2)^2 \right]^{\frac{1}{2}}}, \quad (\text{A.1})$$

$$j = \{-s, -s+1, \dots, s-1, s\}$$

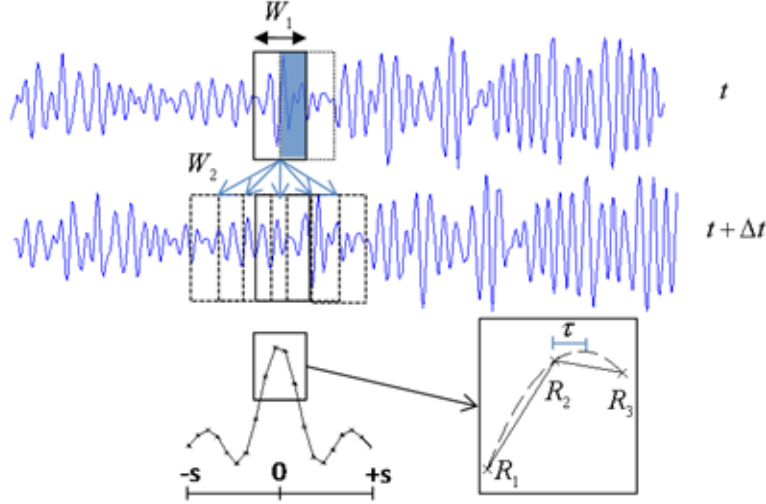
where  $\bar{W}_1$  and  $\bar{W}_2$  are means of  $W_1$  and  $W_2$  respectively, and  $\tau$  is the temporal shift between the two signals. Since the computed cross-correlation function is discrete, the maximum is estimated using a parabolic interpolation:

$$\tau_0 = i + \frac{R_{i-1} - R_{i+1}}{2R_{i-1} - 4R_i + 2R_{i+1}} \quad (\text{A.2})$$

where  $i$  is the position of the maximum,  $R_i$  is the maximum of the cross-correlation function and  $R_{i-1}, R_{i+1}$  are points adjacent to  $R_i$ . Other interpolation methods have been proposed to

avoid some false-peaks or aliasing issues. Those methods are not discussed here and the reader is referred to (Xiaoming, Torp 1999). Physical displacements  $d$  are finally estimated using:

$$d = \frac{c\tau}{2} \tag{A.3}$$



**Figure A-1.** Normalized cross-correlation algorithm. From two consecutive signals acquired at two distinct times, the best match between  $W_1$  and multiple comparison windows  $W_2$  is found by maximizing the cross-correlation function. Parabolic interpolation is realized around the discretely computed cross-correlation function maximum to increase estimation accuracy.

where  $c = 1540$  m/s is the celerity of sound in the case of soft tissues. In order to increase the spatial discretization, an overlap is applied to consecutive reference windows. For a given length of the reference signal, the number of NCC algorithm iterations depends on the window length and applied overlap.

### A.3.2 Hardware architecture

In this work, an Intel Core i7 CPU with a quad core supporting hyperthreading was used, running at 2.67 GHz, with Windows Vista 64-bits. The hyperthreading term means that each physical core is seen by the operating system as two logical processors, resulting in eight

logical processors. GPU parallel computing was realized using a Nvidia GTX 480 graphic board and CUDA 3.1. Visual Studio Professional 2008 was used for all application developments, using a 64-bits compiler.

### **A.3.3 Serial implementation**

The single CPU implementation of the NCC algorithm was defined as the reference code for the rest of this paper (i.e., comparison basis for speedup performance assessments). Serial execution of the algorithm implies three nested for loops: along the time dimension (outermost loop: number of frames to process), along each reference signals (number of windows per radiofrequency signal, *i.e.* RF-line) and finally along the  $2s+1$  points to compute the cross-correlation function (see Fig. 2).

### **A.3.4 OpenMP implementation**

The parallel computing of the NCC algorithm using OpenMP was implemented with the `omp pragma parallel for directive` (OpenMP 2005). Block instructions contained between the pragma brackets were executed by multiple threads. The number of threads was defined as the number of processors available on the The pragma definition requires specifying which variables are shared by all threads, or private to each thread. Reference and comparison RF-lines, window length, maximum overlap shift, and result pointer were defined as shared variables. The position of the reference window along the RF-line was defined as a private variable. Parallelization was realized at the second innermost for loop: the NCC algorithm was therefore iterated simultaneously by all threads until all the reference windows were processed. Since each thread writes results in distinct positions in the result array, no thread synchronization was necessary.

### **A.3.5 GPU implementation**

To allow computation of displacements on a GPU, RF-data must be copied onto the device's global memory. Parallel programming using CUDA introduces thread hierarchy. A grid is defined as a set of blocks, which are groups of threads. The kernel, which is a function executed on the grid, implemented the NCC algorithm. Therefore, one kernel processed one reference window and computed the displacement at one position and at one time. The block's



dimension was set as the number of reference windows along a RF-line (see the pseudo codes in Fig. 2). The number of blocks within the grid was the number of RF-lines to be treated (1000 in this study). On the GTX480 graphic card, grid dimensions are limited to 1024 threads per block and to 65535 blocks per grid dimension. In the various configurations studied in this paper, the number of threads per block was always consistent with grid size limitations. Therefore, with the GPU implementation, the two outermost for loops were unrolled and replaced by only one computational grid, increasing the level of parallelization. The innermost for loop took place in the kernel itself. Once the GPU processing was completed, results were transferred from the GPU to the host (CPU).

Graphic cards are made of different kinds of memory: the global memory, which is large (1.5 GB on the GTX480 board used) but suffers from high latency, and smaller on-chip memory such as the shared memory (48 kB on the GTX480). The shared memory is distributed between all the threads of one block. However, the shared memory is limited in size and its use may require some additional programming work to formulate the problem accordingly. In order to take advantage of the on-chip memory, two consecutive RF-lines were transferred from the global memory to the shared memory. To reduce the transfer time, all threads of a block loaded a small part of the RF-lines on the shared memory, and all subsequent readings in a kernel accessed the shared memory. The parallel implementation on GPU using the global memory exclusively or the global plus shared memory are referred in the rest of this paper as CUDA I and CUDA II implementations, respectively.

<pre> for (i=0,i&lt;Nb_RF_Lines,i++) { for (j=0,j&lt;Nb_Windows,j++) { for (k=-s,k&lt;(s+1),k++) { NCC coefficient computation; } Cross-correlation maximum search; Parabolic interpolation } } </pre>	<pre> for (i=0,i&lt;Nb_RF_Lines,i++) { <b>#pragma omp parallel</b> <b>shared() private()</b> { <b>#pragma omp for</b> for (j=0,j&lt;Nb_Windows,j++) { for (k=-s,k&lt;(s+1),k++) { NCC coefficient computation; } Cross-correlation maximum research; Parabolic interpolation } } } </pre>	<pre> //Sizing computational grid dimGrid=Nb_RF_Lines; dimBlock=Nb_Windows; // grid execution <b>NCC_kernel&lt;&lt;dimGrid, dimBlock&gt;&gt;</b> {.....} // kernel pseudo code NCC_kernel(...) { for (k=-s,k&lt;(s+1),k++) { NCC coefficient computation; } Cross-correlation maximum research; Parabolic interpolation } } </pre>
(a)	(b)	(c)

**Figure A-2.** Pseudo codes of the different implementations of the NCC algorithm. (a) Serial, (b) multi-threaded implementation using OpenMP, (c) parallel processing with CUDA.

Directive characteristics to each platform are in bold. Nb\_RF\_lines and Nb\_Windows designate the number of processed RF-lines and number of reference windows along RF-lines, respectively.

### A.3.6 Parameters selected for CPU and GPU implementations

Since there is generally a trade-off between accuracy, spatial resolution and computational cost for displacement assessments (Jianwem, Konofagou 2010), four distinct configurations were used (Table A-1) to assess the impact of the maximum comparison window shift  $s$ , and of the number of reference windows over a RF-line, on the performance of CPU (single and multi-core processors) and GPU (CUDA I and II) implementations. The overlap between two consecutive reference windows was fixed at 95% to achieve good spatial discretization. Means and standard deviations of computational time in seconds were determined for each configuration, from 51 executions of each code (neglecting the first cache execution). Speedups were computed from the ratio:

$$speedup = \frac{T_{Serial}}{T_{Tested}} \quad (A.4)$$

with  $T_{Serial}$  and  $T_{Tested}$  being the computational times of the CPU serial and tested implementations, respectively. The subscript Tested refers to either OpenMP, CUDA I or CUDA II implementation.

### A.3.7 Experimental setup

Ultrasound RF-data in dynamic elastography were acquired from in vitro measurements in agar-gelatin phantoms. The experimental setup was identical to the one presented in (Hadj Henni, Schmitt 2010); RF-lines were acquired along an 8 cm depth at a 3850 Hz frame rate using ECG-gating with a SonixRPechograph (model Sonix RP, Ultrasonix Medical Corporation, Burnaby, BC, Canada). Acquired RF data were 16 bits depth and stored in raw files. Computations of the NCC algorithm were performed on 1000 successive RF-lines acquired by one element of the probe (to extrapolate to all 128 elements of the L14-5/38 linear array transducer, a simple upper bound approximation of the computational time consists in multiplying the execution times by 128, see the discussion).

**Table A-1.** Window lengths in mm and in number of sample points (pts), and maximum comparison window shifts ( $s$  in number of points).

Configuration	Window Length (mm / pts)	$s$ (pts)
#1	5.78 / 300	10
#2	5.78 / 300	4
#3	1.93 / 100	10
#4	1.93 / 100	4

## A.4. Results

Mean computational times, standard deviations and speedups obtained for each configuration ran 51 times are presented in Table A-2. Reported time values include processing, and data transfer to and from the global memory for GPU implementations.

As seen in Table A-2, for all implementations except CUDA I, the maximum window shift of 10 samples gave the longest computation time for a given window length; the window length had less impact on the processing time. Speedups obtained with the multi-threaded execution

using OpenMP were quite consistent for all configurations, with values between 4.23 and 4.55. GPU processing using only the global memory (i.e., CUDA I) presented the wider range of speedups that were highly dependent on the window length (from 15.67 for a window of 5.78 mm to 89.47 for the window of 1.93 mm). Using the shared memory (CUDA II) allowed important speedups for all configurations (from 75.56 to 83.56). For the longest window length (configurations 1 and 2), CUDA II was 5 times faster than CUDA I. However, for configurations 3 and 4 (window length of 1.93 mm), CUDA I performed similarly or better than CUDA II. This point is discussed in the next section. Mean data transfer times between GPU and CPU were 0.4 ms and 0.6 ms for window shifts  $s$  of 4 and 10 samples, corresponding to 6% and 8.9 % of the execution time, respectively.

## A.5 Discussion

From Table A-2, one can see that the parallel computing using GPUs clearly outperforms CPU implementations, even without shared memory management. The small dependence of the processing time with the window length for serial, multi-threaded and CUDA II implementations can be explained by the increased computational cost for large windows that is balanced by the reduced number of windows to process. For all implementations, the computational time linearly depended on the maximum shift to compute the cross-correlation function; therefore, any *a priori* information about displacement amplitude can be efficiently used to adjust the maximum shift and hence reduce computation times.

**Table A-2.** Means and standard deviations of computation times in seconds obtained for various implementations of the NCC algorithm, neglecting transfer times from CPU to GPU.

Speedups are in parenthesis. The serial implementation is used as the reference for all comparisons.

Configuration	#1	#2	#3	#4
<b>Serial</b>	7.903 ± 0.025 (1)	3.400 ± 0.005 (1)	8.857 ± 0.021 (1)	3.862 ± 0.008 (1)
<b>OpenMP</b>	1.826 ± 0.023 (4.33)	0.804 ± 0.008 (4.23)	1.946 ± 0.072 (4.55)	0.863 ± 0.0083 (4.47)
<b>CUDA I</b>	0.500 ± 0.000 (15.81)	0.217 ± 0.000 (15.67)	0.099 ± 0.000 (89.47)	0.047 ± 0.000 (82.17)
<b>CUDA II</b>	0.097 ± 0.001 (81.47)	0.045 ± 0.001 (75.56)	0.106 ± 0.000 (83.56)	0.049 ± 0.000 (78.81)

Multi-threaded execution using the eight logical cores available exhibited speedups of less than 5. A speedup equals to the number of processors available on the platform is a theoretical limit, especially with processors featuring hyperthreading. Obtained speedups can thus be explained since, as stated before, the eight processors are not physical processors but the result of hyperthreading four physical cores. Moreover, the memory bandwidth is shared between cores and therefore affects performance. Varying the number of threads between 2 and 16 revealed that setting the number of threads to the number of cores gave the best results (exploratory tests not shown). Moreover, nesting 2 *pragmas omp parallel for* for the two outermost *for* loops did not significantly reduce computation times. Performances of the presented OpenMP implementation are limited by hardware capabilities rather than by the formulated parallelization of the NCC algorithm.

The equivalent speedups obtained for the smallest window of 1.93 mm (configurations 3 and 4) with CUDA I and CUDA II highlight the cost of transfer from the global memory to the shared memory. Indeed, data transfer in the shared memory is beneficial only if many accesses are expected in the rest of the kernel execution. For large windows, the use of the shared memory is appropriate, and the data transfer cost is highly compensated by the numerous memory accesses, explaining speedup differences between CUDA I and CUDA II for the first two configurations (window length of 5.78 mm). CUDA offers asynchronous execution of kernels and copies between the host and the device, using CUDA streams. This did not yield increased speedups in our implementations, most likely due to the short transfer times compared to grid execution times.

Configurations tested in Table A-1 were highly challenging in a computational sense since large windows, an important image depth and a significant number of processed RF-lines were considered. If one extrapolates results obtained for one element of the transducer (see Table A-2, CUDA II, configurations 1 and 2) to the 128 elements of the linear array probe, processing frame rates from 80 to 173 images / s would be achievable. Note that this is a lower bound in term of frame rate since additional parallelization and speedups may be feasible (we simply multiplied the computational times by 128 for this approximation). Therefore, for future experiments in dynamic elastography, trade-offs between estimation accuracy, spatial resolution and computational cost appear no longer valid. A real time implementation of the NCC algorithm seems feasible in the context of dynamic elastography (i.e., images acquired at a frame rate in the kHz and display at a lower frame rate).

Speedups obtained using GPU-based parallel processing highly depend on the achievable parallelization level and on the device memory management, as seen in Table A-2. For example, in the context of parallel image processing, speedups varied from 8 for discrete cosine transform (DCT) to more than 200 for edge detection (Kong, Dimitrov 2010, Zhiyi 2008), highlighting the effects of data type or algorithm dependency on obtained speedups. Performances reported in this paper demonstrate the relevance of GPU parallel processing in displacement estimations for ultrasound elastography. The implementation adopted in this study would also be suitable for other displacement estimators such as the sum-squared difference (SSD) and the sum-absolute difference (SAD) methods, by modifying only the kernel function.

## **A.6 Conclusion**

In this paper, performances of various implementations of displacement estimation in the context of dynamic ultrasound elastography using the NCC algorithm have been presented. OpenMP is an easy way to take advantage of multi-core architectures, but allows only moderate speedups. Parallel processing using GPUs yielded important speedups of up to 80 times for the considered problem therefore appearing as the most suitable implementation for real-time displacements processing in elastography. For the hardware described in this article (Sonix RP scanner, Nvidia GTX 480 graphic board, Intel Core i7 CPU with a quad core

supporting hyperthreading), the codes of each implementation can be found on-line at [www.lbum-crchum.com](http://www.lbum-crchum.com) (see publication section).

## Bibliographie

- Abramovitz M, Stegun I. (1965) Handbook of Mathematical Functions: Dover Publications.
- Achenbach JD. (1973) Wave propagation in elastic solids: Amsterdam, Hollanda : North-Holland : Elsevier.
- Adams JM, Cory S, (2007) The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene* 26:1324-37.
- Aglyamov S, Skovoroda AR, Rubin JM, O'Donnell M, Emelianov SY, (2004) Model-based reconstructive elasticity imaging of deep venous thrombosis. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 51:521-31.
- Aglyamov SR, Karpouk AB, Ilinskii YA, Zabolotskaya EA, Emelianov SY, (2007) Motion of a solid sphere in a viscoelastic medium in response to applied acoustic radiation force: Theoretical analysis and experimental verification. *J Acoust Soc Am* 122:1927-36.
- Agnelli G, Radichia S, Veschi F, Ranucci V, Nenci GG, (1992) Impedance plethysmography (IPG) has high sensitivity and specificity in patients with symptomatic DVT while it fails to detect asymptomatic DVT: The causes of the discrepancy. *Thrombosis Research* 65, Supplement 1:S47.
- Aki K, Richards PG. (1980) Quantitative seismology: Freeman San Francisco.
- Alhabshi SMI, Rahmat K, Abdul Halim N, Aziz S, Radhika S, Gan GC, Vijayanathan A, Westerhout CJ, Mohd-Shah MN, Jaszle S, Harlina Mohd Latar N, Muhammad R, (2012) Semi-Quantitative and Qualitative Assessment of Breast Ultrasound Elastography in Differentiating between Malignant and Benign Lesions. *Ultrasound in Medicine & Biology*.
- American Cancer Society, (2012) Global Cancer : Facts and Figures, 2nd Ed., [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
- American College of Radiology, (2007) ACR Practice guideline for the performance of breast ultrasound examination.569-73.
- Andersen ES, Christensen PB, Weis N, (2009) Transient elastography for liver fibrosis diagnosis. *European Journal of Internal Medicine* 20:339-42.
- Arda K, Ciledag N, Aktas E, Aribas BK, Köse K, (2011) Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. *American Journal of Roentgenology* 197:532-36.
- Asbach P, Klatt D, Hamhaber U, Braun J, Somasundaram R, Hamm B, Sack I, (2008) Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography. *Magn Reson.Med* 60:373-79.
- Athanasίου A, Tardivon A, Tanter M, Sigal-Zafrani B, Bercoff J, Deffieux T, Gennisson J-L, Fink M, Neuenschwander S, (2010) Breast Lesions: Quantitative Elastography with Supersonic Shear Imaging—Preliminary Results1. *Radiology* 256:297-303.
- Avorn J, Winkelmayr WC, (2004) Comparing the Costs, Risks, and Benefits of Competing Strategies for the Primary Prevention of Venous Thromboembolism. *Circulation* 110:IV-25-IV-32.



- Baeriswyl V, Christofori G, (2009) The angiogenic switch in carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology* 19:329-37.
- Baghani A, Eskandari H, Salcudean S, Rohling R, (2009) Measurement of viscoelastic properties of tissue-mimicking material using longitudinal wave excitation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 56:1405-18.
- Baghani A, Salcudean S, Rohling R, (2009) Theoretical limitations of the elastic wave equation inversion for tissue elastography. *The Journal of the Acoustical Society of America* 126:1541.
- Baldewsing RA, Danilouchkine MG, Mastik F, Schaar JA, Serruys PW, Steen AFWvd, (2008) An Inverse Method for Imaging the Local Elasticity of Atherosclerotic Coronary Plaques. *Trans. Info. Tech. Biomed.* 12:277-89.
- Balleyguier C, Canale S, Ben Hassen W, Vielh P, Bayou EH, Mathieu MC, Uzan C, Bourcier C, Dromain C, (2013) Breast elasticity: Principles, technique, results: An update and overview of commercially available software. *European Journal of Radiology*.
- Barbone PE, Bamber JC, (2002) Quantitative elasticity imaging: what can and cannot be inferred from strain images. *Physics in Medicine and Biology* 47:2147.
- Barnes S, Young P, Miga M, (2009) A novel model-gel-tissue assay analysis for comparing tumor elastic properties to collagen content. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 8:337-43.
- Barr RG, (2012) Shear Wave Imaging of the Breast: Still on the Learning Curve. *Journal of Ultrasound in Medicine* 31:347-50.
- Bates SM, Ginsberg JS, (2004) Treatment of Deep-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine* 351:268-77.
- Belt AG, Sanson B-J, Simioni P, Prandoni P, Büller HR, Girolami A, Prins MH, (1997) Recurrence of Venous Thromboembolism in Patients With Familial Thrombophilia. *Archives of Internal Medicine* 157:2227-32.
- Bercoff J, Tanter M, Fink M, (2004) Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* 51:396.
- Bercoff J, Chaffai S, Tanter M, Sandrin L, Catheline S, Fink M, Gennisson JL, Meunier M, (2003) In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound in Medicine & Biology* 29:1387-96.
- Bercoff J, Tanter M, Muller M, Fink M, (2004) The role of viscosity in the impulse diffraction field of elastic waves induced by the acoustic radiation force. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control* 51:1523-36.
- Berg W, Blume J, Cormack J, Mendelson E, Lehrer D, Bohm-Velez M, Pisano E, Jong R, Evans W, Morton M, (2008) Combined Screening with ultrasound and mammography vs mamography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 299:2151-63.
- Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, Schäfer FKW, Svensson WE, Hooley RJ, Ohlinger R, Mendelson EB, Balu-Maestro C, Locatelli M, Tourasse C, Cavanaugh BC, Juhan V, Stavros AT, Tardivon A, Gay J, Henry J-P, Cohen-Bacrie C, (2012) Shear-wave Elastography Improves the Specificity of Breast US: The BE1 Multinational Study of 939 Masses. *Radiology* 262:435-49.
- Bergan JJ. (2006) *The vein book*: Academic Press.
- Bernal M, Gennisson J-L, Flaud P, Tanter M, (2012) Shear Wave Elastography Quantification of Blood Elasticity During Clotting. *Ultrasound in Medicine and Biology* 38:2218-28.

- Bharat S, Techavipoo U, Kiss MZ, Liu W, Varghese T, (2005) Monitoring stiffness changes in lesions after radiofrequency ablation at different temperatures and durations of ablation. *Ultrasound in Medicine & Biology* 31:415-22.
- Boellaard R, O'Doherty M, Weber W, Mottaghy F, Lonsdale M, Stroobants S, Oyen WG, Kotzerke J, Hoekstra O, Pruim J, Marsden P, Tatsch K, Hoekstra C, Visser E, Arends B, Verzijlbergen F, Zijlstra J, Comans EI, Lammertsma A, Paans A, Willemsen A, Beyer T, Bockisch A, Schaefer-Prokop C, Delbeke D, Baum R, Chiti A, Krause B, (2010) FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37:181-200.
- Boyd N, Gua H, Martin I, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong R, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, (2007) Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Eng J Med* 356:227-36.
- Brancato B, Binardi R, Catarazi S, Iaconi C, Rissso G, Taschini R, Ciatto S, (2007) Negligible advantages and excess costs of routine addition of breast ultrasonography to mammography in dense breast. *Tumori* 93:526-66.
- Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J, (2005) The psychological impact of mammographic screening. A systematic review. *Psycho-Oncology* 14:917-38.
- Burnside E S , Hall TJ, Sommer AM, Hesley GK, Sisney GA, Svensson WE, Fine JP, Jiang J, Hangiandreou NJ, (2007) Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology* 245:401.
- Calle S, Remenieras J-P, Matar OB, Hachemi ME, Patat F, (2005) Temporal analysis of tissue displacement induced by a transient ultrasound radiation force. *The Journal of the Acoustical Society of America* 118:2829-40.
- Campbell RA, Aleman M, Gray LD, Falvo MR, Wolberg AS, (2010) Flow profoundly influences fibrin network structure: implications for fibrin formation and clot stability in haemostasis. *104:1281-84.*
- Carmeliet P, Jain RK, (2000) Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 407:249-57.
- Castaneda B, Hoyt K, Westesson K, An L, Baxter L, Joseph J, Strang J, Rubens D, Parker K, (2009) Performance of three-dimensional sonoelastography in prostate cancer detection: a comparison between ex vivo and in vivo experiments. *Proc. IEEE Ultrason. Symp.:*519.
- Catheline S, Gennisson JL, Delon G, Fink M, Sinkus R, Abouelkaram S, Culioli J, (2004) Measuring of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography: an inverse problem approach. *J.Acoust.Soc.Am.* 116:3734-41.
- Cespedes I OJ, Ponnekanti H, Maklad, N., (1993) Elastography: elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrason. Imaging* 15:73.
- Chamming's F, Latorre-Ossa H, Frère-Belda MA, Fitoussi V, Quibel T, Assayag F, Marangoni E, Autret G, Balvay D, Pidial L, Gennisson JL, Tanter M, Cuenod CA, Clément O, Fournier LS, (2013) Shear wave elastography of tumour growth in a human breast cancer model with pathological correlation. *European Radiology:*1-8.
- Chang J, Moon W, Cho N, Yi A, Koo H, Han W, Noh D-Y, Moon H-G, Kim S, (2011) Clinical application of shear wave elastography (SWE) in the diagnosis of benign and malignant breast diseases. *Breast Cancer Research and Treatment* 129:89-97.

- Chaos-Cador L, (2002) Mathieu functions revisited: matrix evaluation and generating functions. *Revista Mexicana de Fisica* 48:67-75.
- Chen S, Fatemi M, Greenleaf JF, (2004) Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion. *The Journal of the Acoustical Society of America* 115:2781-85.
- Cho N, Jang M, Lyou CY, Park JS, Choi HY, Moon WK, (2012) Distinguishing Benign from Malignant Masses at Breast US: Combined US Elastography and Color Doppler US—Influence on Radiologist Accuracy. *Radiology* 262:80-90.
- Chérin E, Williams R, Needles A, Liu G, White C, Brown AS, Zhou Y-Q, Foster FS, (2006) Ultrafast frame rate retrospective ultrasound microimaging and blood flow visualization in mice in vivo. *Ultrasound in Medicine and Biol* 32:683-91.
- Cloutier G, Qin Z. (1997) Ultrasound backscattering from non-aggregating and aggregating erythrocytes—a review. *Biorheology*. United States, 443-70.
- Collet JP, Shuman H, Ledger RE, Lee S, Weisel JW, (2005) The elasticity of an individual fibrin fiber in a clot. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 102:9133-37.
- Colman RW, (2006) Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *J Exp Med* 203:493-5.
- Comerota AJ, Katz ML, Hashemi HA, (1993) Venous Duplex Imaging for the Diagnosis of Acute Deep Venous Thrombosis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 23(suppl 1):61-71.
- Corsetti V, Houssami N, Ferrari A, Ghirardi M, Bellarosa S, Angelli O, Bani C, Sardo P, Remida G, Galligioni E, (2008) Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts:evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated costs. *Eur J Cancer* 44:539-44.
- Cosgrove D, Berg W, Doré C, Skyba D, Henry J-P, Gay J, Cohen-Bacrie C, (2012) Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *European Radiology* 22:1023-32.
- De Bresser J, de Vos B, van der Ent F, Hulsewé K, (2010) Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: A systematic review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 36:114-19.
- De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, Leone G, (2006) The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica* 91:695-98.
- De Valois JC, van Schaik CC, Verzijlbergen F, van Ramshorst B, Eikelboom BC, Meuwissen OJAT, (1990) Contrast venography: from gold standard to ‘golden backup’ in clinically suspected deep vein thrombosis. *European Journal of Radiology* 11:131-37.
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral F-G, Huet Y, Simonneau G, (1998) A Clinical Trial of Vena Caval Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism in Patients with Proximal Deep-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine* 338:409-16.
- Deffieux T, Gennisson JL, Bercoff J, Tanter M, (2011) On the effects of reflected waves in transient shear wave elastography. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 58:2032-35.

- Deffieux T, Montaldo G, Tanter M, Fink M, (2009) Shear wave spectroscopy for in vivo quantification of human soft tissues visco-elasticity. *IEEE Trans. Med. Imaging* 28:313.
- Deleaval F, Le Floch S, Bouvier A, Finet G, Cloutier G, Ohayon J, (2012) Ultrasonic assessment of arterial wall elasticity: the palpography technique revisited. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering* 15:36-37.
- DeMartini W, Lehman C, Partridge S, (2008) Breast MRI for Cancer Detection and Characterization: A Review of Evidence-Based Clinical Applications. *Academic Radiology* 15:408-16.
- Deshpande AD, Jeffe DB, Gnerlich J, Iqbal AZ, Thummalakunta A, Margenthaler JA, (2009) Racial Disparities in Breast Cancer Survival: An Analysis by Age and Stage. *Journal of Surgical Research* 153:105-13.
- Destounis S, Arieno A, Morgan R, Murphy P, Seifert P, Somerville P, Young W, (2013) Clinical Experience With Elasticity Imaging in a Community-Based Breast Center. *Journal of Ultrasound in Medicine* 32:297-302.
- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, BÜller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, (2007) Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 5:296-304.
- Doherty JR, Trahey GE, Nightingale KR, Palmeri ML, (2013) Acoustic radiation force elasticity imaging in diagnostic ultrasound. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 60:685-701.
- Doris S, Chris de W, (2009) How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 45:1916-23.
- Doyley MM, (2012) Model-based elastography: a survey of approaches to the inverse elasticity problem. *Physics in Medicine and Biology* 57:R35.
- Doyley MM, Meaney PM, Bamber JC, (2000) Evaluation of an iterative reconstruction method for quantitative elastography. *Phys Med Biol* 45:1521-40.
- Duch J, Fuster D, Muñoz M, Fernández PL, Paredes P, Fontanillas M, Guzmán F, Rubí S, Lomeña FJ, Pons F, (2009) 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 36:1551-57.
- Einspruch NG, Witterholt EJ, Truell R, (1960) Scattering of a Plane Transverse Wave by a Spherical Obstacle in an Elastic Medium. *Journal of Applied Physics* 31:806-18.
- Ekeom D, Hadj Henni A, Cloutier G, (2013) Design of a phased array for the generation of adaptive radiation force along a path surrounding a breast lesion for dynamic ultrasound elastography imaging. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 60:552-61.**
- Elenbaas B, Weinberg RA, (2001) Heterotypic Signaling between Epithelial Tumor Cells and Fibroblasts in Carcinoma Formation. *Experimental Cell Research* 264:169-84.
- Elkateb Hachemi M, Callé S, Remenieras JP, (2006) Transient displacement induced in shear wave elastography: Comparison between analytical results and ultrasound measurements. *Ultrasonics* 44:e221-e25.
- Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW, (2005) Screening for Breast Cancer. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 293:1245-56.

- Elsharawy M, Elzayat E, (2002) Early Results of Thrombolysis vs Anticoagulation in Iliofemoral Venous Thrombosis. A Randomised Clinical Trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 24:209-14.
- Emelianov SY, Chen X, O'Donnell M, Knipp B, Myers D, Wakefield TW, Rubin JM, (2002) Triplex ultrasound: elasticity imaging to age deep venous thrombosis. *Ultrasound in Medicine and Biology* 28:757-67.
- Enrico B, Paolo P, Anthonie WAL, Giancarlo A, Giuliana G, Gianluigi S, Franco P, Fabio V, Cristina T, Marco M, Luigi S, Antonio G, (1998) D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 317.
- Eskandari H, Baghani A, Salcudean SE, Rohling R, (2009) The influence of the boundary conditions on longitudinal wave propagation in a viscoelastic medium. *Phys Med Biol* 54:3997-4017.
- Esmon CT, (2003) Inflammation and thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 1:1343-48.
- Esmon CT, (2009) Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Reviews* 23:225-29.
- Evans PA, Hawkins K, Lawrence M, Williams RL, Barrow MS, Thirumalai N, Williams PR, (2007) Rheometry and associated techniques for blood coagulation studies. *Med.Eng Phys*.
- Fancher TL, White RH, Kravitz RL, (2004) Combined Use Of Rapid D-Dimer Testing And Estimation Of Clinical Probability In The Diagnosis Of Deep Vein Thrombosis: Systematic Review. *BMJ: British Medical Journal* 329:821-24.
- Faran J, James J, (1951) Sound Scattering by Solid Cylinders and Spheres. *The Journal of the Acoustical Society of America* 23:405-18.
- Fatemi M, Greenleaf JF, (1999) Vibro-acoustography: an imaging modality based on ultrasound-stimulated acoustic emission. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 96:6603.
- Feghhi S, Sniadecki NJ, (2011) Mechanobiology of Platelets: Techniques to Study the Role of Fluid Flow and Platelet Retraction Forces at the Micro- and Nano-Scale. *International Journal of Molecular Sciences* 12:9009-30.
- Feig S, (2010) Cost-effectiveness of mammography, MRI, and ultrasonography for breast cancer screening. *Radiologic clinics of North America* 48:879.
- Feshbach H, Morse PM. (1953) *Methods of theoretical physics*: McGraw-Hill, New-York.
- Fletcher JP, Kershaw LZ, Barker DS, Koutts J, Varnava A, (1990) Ultrasound diagnosis of lower limb deep venous thrombosis. *The Medical journal of Australia* 153:453-5.
- Flobbe K, Nelemans PJ, Kessels AGH, Beets GL, Meyenfeldt MFv, Engelshoven JMAv, (2002) The role of ultrasonography as an adjunct to mammography in the detection of breast cancer: a systematic review. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 38:1044-50.
- Fronek A, Criqui MH, Denenberg J, Langer RD, (2001) Common femoral vein dimensions and hemodynamics including Valsalva response as a function of sex, age, and ethnicity in a population study. *J Vasc Surg* 33:1050-6.
- Furie B, Furie BC, (2008) Mechanisms of thrombus formation. *N.Engl.J Med* 359:938-49.

- Gennisson J-L, Deffieux T, Macé E, Montaldo G, Fink M, Tanter M, (2010) Viscoelastic and Anisotropic Mechanical Properties of in vivo Muscle Tissue Assessed by Supersonic Shear Imaging. *Ultrasound in Medicine & Biology* 36:789-801.
- Gennisson J-L, Lerouge S, Cloutier G, (2006) Assessment by transient elastography of the viscoelastic properties of blood during clotting. *Ultrasound in Medicine and Biology* 32:1529-37.**
- Gennisson JL, Cloutier G, (2006) Sol-gel transition in agar-gelatin mixtures studied with transient elastography. *IEEE Trans.Ultrason.Ferroelectr.Freq.Control* 53:716-23.**
- Gennisson JL, Lerouge S, Cloutier G, (2006) Assessment by transient elastography of the viscoelastic properties of blood during clotting. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 32:1529-37.**
- Gersh KC, Nagaswami C, Weisel JW, (2009) Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes. *Thromb Haemost* 102:1169-75.
- Girardi V, Tonegutti M, Ciatto S, Bonetti F, (2013) Breast ultrasound in 22,131 asymptomatic women with negative mammography. *Breast*.
- Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ, (2008) Protein C deficiency. *Haemophilia* 14:1214-21.
- Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A, (2005) Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Medical Imaging* 5:6.
- Greif JM, (2010) Mammographic screening for breast cancer: An invited review of the benefits and costs. *The Breast* 19:268-72.
- Gweon H, Youk J, Son E, Kim J-A, (2013) Visually assessed colour overlay features in shear-wave elastography for breast masses: quantification and diagnostic performance. *European Radiology* 23:658-63.
- Hadj Henni, Schmitt C, Trop I, Cloutier G, (2012) Shear wave induced resonance elastography of spherical masses with polarized torsional waves. *Applied Physics Letters* 100:133702-5.**
- Hadj Henni A, Schmitt C, Cloutier G. (2008) Shear wave induced resonance: A new excitation mode for dynamic elastography imaging. *Ultrasonics Symposium, 2008. IUS 2008. IEEE*, 221-24.**
- Hadj Henni A, Schmitt C, Cloutier G, (2008) Three-dimensional transient and harmonic shear-wave scattering by a soft cylinder for dynamic vascular elastography. *The Journal of the Acoustical Society of America* 124:2394-405.**
- Hadj Henni A, Schmitt C, Cloutier G. (2010) Shear wave induced resonance elastography of breast tumors. *Ultrasonics Symposium (IUS), 2010 IEEE*, 916-19.**
- Hadj Henni A, Schmitt C, Cloutier G, (2010) Shear wave induced resonance elastography of soft heterogeneous media. *Journal of Biomechanics* 43:1488-93.**
- Hadj Henni A, Schmitt C, Tremblay M-É, Hamdine M, Heuzey M-C, Carreau P, Cloutier G, (2011) Hyper-frequency viscoelastic spectroscopy of biomaterials. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 4:1115-22.**
- Hanahan D, Weinberg Robert A, (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144:646-74.
- Hartley CJ, (1997) Characteristics of acoustic streaming created and measured by pulsed Doppler ultrasound. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 44:1278-85.

- Heijboer H, Brandjes DPM, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW, (1990) Deficiencies of Coagulation-Inhibiting and Fibrinolytic Proteins in Outpatients with Deep-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine* 323:1512-16.
- Heijboer H, Buller HR, Lensing A, Turpie A, Colly LP, ten Cate JW, (1993) A Comparison of Real-Time Compression Ultrasonography with Impedance Plethysmography for the Diagnosis of Deep-Vein Thrombosis in Symptomatic Outpatients. *New England Journal of Medicine* 329:1365-69.
- Hein IA, O'Brien WD, Jr., (1993) Current time-domain methods for assessing tissue motion by analysis from reflected ultrasound echoes-a review. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 40:84-102.
- Heit J, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon W, Melton L, (2000) Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Archives of Internal Medicine* 160:809-15.
- Hiltawsky KM, Krüger M, Starke C, Heuser L, Ermert H, Jensen A, (2001) Freehand ultrasound elastography of breast lesions: clinical results. *Ultrasound in Medicine and Biology* 27:1461-69.
- Hirsh J, Hoak J, (1996) Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Statement for Healthcare Professionals From the Council on Thrombosis (in Consultation With the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 93:2212-45.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE, (2001) Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *CHEST Journal* 119:64S-94S.
- Hissoiny S, Ozell B, Despres P, (2009) Fast convolution-superposition dose calculation on graphics hardware. *Medical Physics* 36:1998-2005.
- Hissoiny S, Ozell B, Despres P, (2010) A convolution-superposition dose calculation engine for GPUs
- Hoeks AP, Arts TG, Brands PJ, Reneman RS, (1993) Comparison of the performance of the RF cross correlation and Doppler autocorrelation technique to estimate the mean velocity of simulated ultrasound signals. *Ultrasound Med Biol* 19:727-40.
- Hollingsworth AB, Stough RG, O'Dell CA, Brekke CE, (2008) Breast magnetic resonance imaging for preoperative locoregional staging. *The American Journal of Surgery* 196:389-97.
- Hoyt K, Kneezel T, Castaneda B, Parker KJ, (2008) Quantitative sonoelastography for the in vivo assessment of skeletal muscle viscoelasticity. *Phys. Med. Biol.* 53:4063.
- Hoyt K, Parker KJ, Rubens DJ. (2006) Sonoelastographic Shear Velocity Imaging: Experiments on Tissue Phantom and Prostate. *Ultrasonics Symposium, 2006. IEEE*, 1686-89.
- Huang C-C, Chen P-Y, Shih C-C, (2013) Estimating the viscoelastic modulus of a thrombus using an ultrasonic shear-wave approach. *Medical Physics* 40:042901-7.
- Huang C-C, Shih C-C, Liu T-Y, Lee P-Y, (2011) Assessing the Viscoelastic Properties of Thrombus Using a Solid-Sphere-Based Instantaneous Force Approach. *Ultrasound in Medicine and Biology* 37:1722-33.

- Huang CC, Lin YH, Liu TY, Lee PY, Wang SH, (2011) Review: Study of the Blood Coagulation by Ultrasound. *Journal of Medical and Biological Engineering* 31:79-86.
- Hull R, Hirsh J, Sackett DL, Stoddart G, (1981) Cost effectiveness of clinical diagnosis, venography, and noninvasive testing in patients with symptomatic deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine* 304:1561-67.
- Hull RD, van Aken WG, Hirsh J, Gallus AS, Hoicka G, Turpie AG, Walker I, Gent M, (1976) Impedance plethysmography using the occlusive cuff technique in the diagnosis of venous thrombosis. *Circulation* 53:696-700.
- Hull RD, Carter CJ, Jay RM, Ockelford PA, Hirsch J, Turpie AG, Zielinsky A, Gent M, Powers PJ, (1983) The diagnosis of acute, recurrent, deep-vein thrombosis: a diagnostic challenge. *Circulation* 67:901-06.
- Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D, (1990) Heparin for 5 Days as Compared with 10 Days in the Initial Treatment of Proximal Venous Thrombosis. *New England Journal of Medicine* 322:1260-64.
- Humphries J, McGuinness CL, Smith A, Waltham M, Poston R, Burnand KG, (1999) Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) accelerates the organization and resolution of venous thrombi. *Journal of Vascular Surgery* 30:894-900.
- Iorio A, Kearon C, Filippucci E, (2010) Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: A systematic review. *Archives of Internal Medicine* 170:1710-16.
- Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T, (2006) Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 239:341.
- Jatoi I, Zhu K, Shah M, Lawrence W, (2006) Psychological Distress in U.S. Women Who Have Experienced False-Positive Mammograms. *Breast Cancer Research and Treatment* 100:191-200.
- Jianwen L, Konofagou EE, (2010) A fast normalized cross-correlation calculation method for motion estimation. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 57:1347-57.
- Jin Z-Q, Li X-R, Zhou H-L, Chen J-X, Huang X, Dai H-X, Li J-W, Chen X-D, Xu X-H, (2012) Acoustic Radiation Force Impulse Elastography of Breast Imaging Reporting and Data System Category 4 Breast Lesions. *Clinical Breast Cancer* 12:420-27.
- Jorgensen KJ, (2010) Systematic review: Mammography reduces breast cancer mortality in women aged 39-69 years; but harms may outweigh benefits in women under 50. *Evid Based Med* 15:62-3.
- Kalluri R, Zeisberg M, (2006) Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 6:392-401.
- Kasai C, Namekawa K, Koyano A, Omoto R, (1985) Real-Time Two-Dimensional Blood Flow Imaging Using an Autocorrelation Technique. *Sonics and Ultrasonics, IEEE Transactions on* 32:458-64.
- Kearon C, (2004) Long-Term Management of Patients After Venous Thromboembolism. *Circulation* 110:I-10-I-18.
- Kearon C, Julian JA, Math M, Newman TE, Ginsberg JS, (1998) Noninvasive Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Annals of Internal Medicine* 128:663-77.



- Kessler U, Grau T, Gronchi F, Berger S, Brandt S, Bracht H, Marcucci C, Zachariou Z, Jakob SM, (2011) Comparison of porcine and human coagulation by thrombelastometry. *Thromb Res* 128:477-82.
- Key NS, Amin CJ. (2008) Venous Thromboembolism (VTE), ed. *International Encyclopedia of Public Health*. Oxford: Academic Press, 483-91.
- Keyzer-Dekker CMG, De Vries J, van Esch L, Ernst MF, Nieuwenhuijzen GAP, Roukema JA, van der Steeg AFW, (2012) Anxiety after an abnormal screening mammogram is a serious problem. *The Breast* 21:83-88.
- Kim H, Youk JH, Gweon HM, Kim J-A, Son EJ, (2013) Diagnostic performance of qualitative shear-wave elastography according to different color map opacities for breast masses. *European Journal of Radiology In Press*.
- Klatt D, Hamhaber U, Asbach P, Braun J, Ingolf S, (2007) Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity. *Physics in Medicine and Biology* 52:7281.
- Klein J, McLaughlin J, Renzi D, (2012) Improving arrival time identification in transient elastography. *Physics in Medicine and Biology* 57:2151.
- Knapp DM, Barocas VH, Moon AG, Yoo K, Petzold LR, Tranquillo RT, (1997) Rheology of reconstituted type I collagen gel in confined compression. *journal article* 41:971-93.
- Kong J, Dimitrov M, Yang Y, Liyanage J, Cao L, Staples J, Mantor M, Zhou H. (2010) Accelerating MATLAB Image Processing Toolbox Functions on GPUs *GPGPU'10*. Pittsburg, PA, USA.
- Konofagou E, Hynynen K, (2003) Harmonic motion imaging: a new technique for the estimation of mechanical properties in tissues. *Ultrasound in Medicine & Biology* 29:S59-S59.
- Konofagou E, Ophir J, (1998) A new elastographic method for estimation and imaging of lateral displacements, lateral strains, corrected axial strains and poisson's ratios in tissues. *Ultrasound in Medicine & Biology* 24:1183-99.
- Krouskop TA, Weeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T, (1998) Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. 20:260.
- Kruse, S A, Smith J A, Lawrence A J, Dresner M A, Manduca AJ, Greenleaf JF, Ehman R,, (2000) Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results. *Physics in Medicine and Biology* 45:1579.
- Lavayssière R, Cabée A-E, Filmont J-E, (2009) Positron Emission Tomography (PET) and breast cancer in clinical practice. *European Journal of Radiology* 69:50-58.
- Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS, (2006) BI-RADS Lexicon for US and Mammography: Interobserver Variability and Positive Predictive Value. *Radiology* 239:385-91.
- Lee E, Jung H, Ko K, Lee J, Yoon J, (2013) Diagnostic performances of shear wave elastography: which parameter to use in differential diagnosis of solid breast masses? *European Radiology*:1-9.
- Lee S, Chang J, Kim W, Bae M, Cho N, Yi A, Koo H, Kim S, Kim J, Moon W, (2012) Differentiation of benign from malignant solid breast masses: comparison of two-dimensional and three-dimensional shear-wave elastography. *European Radiology*:1-12.

- Lensing AW, Buller HR, Prandoni P, Batchelor D, Molenaar AH, Cogo A, Vigo M, Huisman PM, ten Cate JW, (1992) Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thrombosis and haemostasis* 67:8-12.
- Lensing AWA, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, Krekt J, ten Cate JW, Huisman MV, Büller HR, (1989) Detection of Deep-Vein Thrombosis by Real-Time B-Mode Ultrasonography. *New England Journal of Medicine* 320:342-45.
- Leong LCH, Sim LSJ, Lee YS, Ng FC, Wan CM, Fook-Chong SMC, Jara-Lazaro AR, Tan PH, (2010) A prospective study to compare the diagnostic performance of breast elastography versus conventional breast ultrasound. *Clinical Radiology* 65:887-94.
- Lerner R, Huang S, Parker K, (1990) ‘Sonoelasticity’ images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues. *Ultrasound Med. Biol.* 16:231.
- Li W, Salanitri J, Tutton S, Dunkle EE, Schneider JR, Caprini JA, Pierchala LN, Jacobs PM, Edelman RR, (2007) Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Evaluation with Ferumoxytol-enhanced MR Imaging and Dual-Contrast Mechanism—Preliminary Experience1. *Radiology* 242:873-81.
- Libgot-Calle R, Ossant F, Gruel Y, Lermusiaux P, Patat F, (2008) High frequency ultrasound device to investigate the acoustic properties of whole blood during coagulation. *Ultrasound in Medicine and Biology.* 34:252-64.
- Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleser S, Griffiths A, Parker S, Houssami N, (2007) A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 43:1905-17.
- Madjar H, Mendelson EB. (2008) *The practice of Breast ultrasound: Techniques, findings, differential diagnosis.* 2nd Edition edn: Stuttgart, New York: Thieme Publishing Group.
- Mahan CE, Borrego ME, A.L. W, Fedirici R, Downey R, Tionson J, Bieniarz MC, Cavanaugh BJ, Spyropoulos AC, (2012) Venous thromboembolism: Annualised United States models for total, hospital-acquired and preventable costs utilising long-term attack rates. *Thrombosis and Haemostasis* 108:291-302.
- Mahan CE, Holdsworth MT, Welch M, Borrego M, Spyropoulos AC, (2011) Deep-vein thrombosis: A United-States cost model for a preventable and costly adverse event. *Thrombosis and Haemostasis* 106:405-15.
- Mahoney MC, Gatsonis C, Hanna L, DeMartini WB, Lehman C, (2012) Positive Predictive Value of BI-RADS MR Imaging. *Radiology* 264:51-58.
- Mallón D, Taboada G, Teijeiro C, Touriño J, Fraguela B, Gómez A, Doallo R, Mouriño J. (2009) Performance Evaluation of MPI, UPC and OpenMP on Multicore Architectures, In: Ropo M, Westerholm J, and Dongarra J, eds. *Recent Advances in Parallel Virtual Machine and Message Passing Interface*: Springer Berlin / Heidelberg, 174-84.
- Manduca A, Oliphant TE, Dresner MA, Mahowald JL, Kruse SA, Amromin E, Felmlee JP, Greenleaf JF, Ehman RL, (2001) Magnetic resonance elastography: Non-invasive mapping of tissue elasticity. *Medical Image Analysis* 5:237-54.
- Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL, (2010) Magnetic resonance elastography: A review. *Clinical Anatomy* 23:497-511.

- Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, Marra V, Ponzzone R, Cirillo S, Gatti M, Biglia N, Sarotto I, Sismondi P, Regge D, Aglietta M, (2004) Monitoring Response to Primary Chemotherapy in Breast Cancer using Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Breast Cancer Research and Treatment* 83:67-76.
- McCarthy E, (2000) Mammography use, breast cancer stage at diagnosis, and survival among older women. *J Am Geriatr Soc* 48:1226-33.
- McLaughlin J, Renzi D, Yoon JR, Ehman RL, Manduca A. (2006) Variance controlled shear stiffness images for MRE data. *Biomedical Imaging: Nano to Macro, 2006. 3rd IEEE International Symposium on*, 960-63.
- Melodelima D, Bamber JC, Duck FA, Shipley JA, Xu L, (2006) Elastography for breast cancer diagnosis using radiation force: System development and performance evaluation. *Ultrasound in Medicine & Biology* 32:387-96.
- Millet I, Pages E, Hoa D, Merigeaud S, Curros Doyon F, Prat X, Taourel P, (2012) Pearls and pitfalls in breast MRI. *British Journal of Radiology* 85:197-207.
- Mitka M, (2007) New Ultrasound “Elasticity” Technique May Reduce Need for Breast Biopsies. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 297:455-55.
- Montagnon E, Hadj Henni A, Schmitt C, Cloutier G. (2011) Viscoelastic characterization of an elliptic structure in dynamic elastography imaging using a semi-analytical shear wave scattering model. *Ultrasonics Symposium (IUS), 2011 IEEE International, 1163-66.***
- Montagnon E, Hadj Henni A, Schmitt C, Cloutier G, (2013) Viscoelastic characterization of elliptical mechanical heterogeneities using a semi-analytical shear-wave scattering model for elastometry measures. *Physics in Medicine and Biology* 58:2325.**
- Montagnon E, Hissoiny S, Despres P, Cloutier G. (2012) Real-time processing in dynamic ultrasound elastography: A GPU-based implementation using CUDA. *Information Science, Signal Processing and their Applications (ISSPA), 2012 11th International Conference on, 472-77.***
- Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL, (1995) Magnetic-Resonance Elastography by Direct Visualization of Propagating Acoustic Strain Waves. *Science* 269:1854-57.
- Nightingale K, McAleavey S, Trahey G, (2003) Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound in Medicine and Biology* 29:1715-23.
- Nightingale K, Palmeri M, Nightingale R, Trahey G. (2000) Acoustic remote palpation: initial in vivo results. *Ultrasonics Symposium, 2000 IEEE, 1553-58 vol.2.*
- Nightingale K, Stutz D, Bentley R, Trahey G. (2002) Acoustic radiation force impulse imaging: ex vivo and in vivo demonstration of transient shear wave propagation. *Biomedical Imaging, 2002. Proceedings. 2002 IEEE International Symposium on*, 525-28.
- Nilsen, C. I., Hafizovic, I. (2009). Digital beamforming using a GPU. *Acoustics, Speech and Signal Processing, 2009. ICASSP 2009. IEEE International Conference on* (pp. 609-612). IEEE.
- Noble JA, Boukerroui D, (2006) Ultrasound image segmentation: a survey. *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 25:987-1010.

- Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert U-S, (2009) Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 9:335.
- NVIDIA CUDA. (2008) Programming Guide: <http://developer.download.nvidia.com>.
- O'Donnell M, Skovoroda AR, Shapo BM, Emelianov SY, (1994) Internal displacement and strain imaging using ultrasonic speckle tracking. *IEEE Trans. Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 41:314-25.
- OpenMP, (2005) OpenMP API, <http://openmp.org>.
- Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, (1991) Elastography: a method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging* 13:111-34.
- Orescanin M, Toohey KS, Insana MF, (2009) Material properties from acoustic radiation force step response. *The Journal of the Acoustical Society of America* 125:2928-36.
- Ossa HL. (2012) Suivi des propriétés élastiques pendant la croissance et la thérapie du cancer: Université Paris-Diderot-Paris VII.
- Owens JD, Houston M, Luebke D, Green S, Stone JE, Phillips JC, (2008) GPU Computing. *Proceedings of the IEEE* 96:879-99.
- Pages EB, Millet I, Hoa D, Doyon FC, Taourel P, (2012) Undiagnosed Breast Cancer at MR Imaging: Analysis of Causes. *Radiology* 264:40-50.
- Palmeri ML, McAleavey SA, Fong KL, Trahey GE, Nightingale KR, (2006) Dynamic mechanical response of elastic spherical inclusions to impulsive acoustic radiation force excitation. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 53:2065-79.
- Palmeri ML, Nightingale KR, (2011) Acoustic radiation force-based elasticity imaging methods. *Interface Focus* 1:553-64.
- Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR, (2008) Quantifying Hepatic Shear Modulus In Vivo Using Acoustic Radiation Force. *Ultrasound in Medicine and Biology* 34:546-58.
- Papazoglou S, Xu C, Hamhaber U, Siebert E, Bohner G, Klingebiel R, Braun J, Sack I, (2009) Scatter-based magnetic resonance elastography. *Phys Med Biol* 54:2229-41.
- Park C, Kim S, Jung N, Choi J, Kang B, Jung H, (2013) Interobserver variability of ultrasound elastography and the ultrasound BI-RADS lexicon of breast lesions. *Breast Cancer*:1-8.
- Parker KJ et al., (2011) Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective. *Physics in Medicine and Biology* 56:R1.
- Parker KJ, Taylor LS, Gracewski S, Rubens DJ, (2005) A unified view of imaging the elastic properties of tissue. *J Acoust.Soc.Am.* 117:2705-12.
- Patterson RB, Fowl RJ, Keller JD, Schomaker W, Kempczinski RF, (1989) The limitations of impedance plethysmography in the diagnosis of acute deep venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery* 9:725-30.
- Perone N, Bounameaux H, Perrier A, (2001) Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *The American Journal of Medicine* 110:33-40.
- Peters NHGM, Borel Rinkes IHM, Zuithoff NPA, Mali WPTM, Moons KGM, Peeters PHM, (2008) Meta-Analysis of MR Imaging in the Diagnosis of Breast Lesions. *Radiology* 246:116-24.

- Piechocka IK, Bacabac RG, Potters M, MacKintosh FC, Koenderink GH, (2010) Structural Hierarchy Governs Fibrin Gel Mechanics. *Biophysical Journal* 98:2281-89.
- Plewes DB, Bishop J, Samani A, Sciarretta J, (2000) Visualization and quantification of breast cancer biomechanical properties with magnetic resonance elastography. *Phys. Med. Biol.* 45:1591.
- Qiu Y, Sridhar M, Tsou JK, Lindfors KK, Insana MF, (2008) Ultrasonic viscoelasticity imaging of nonpalpable breast tumors: preliminary results. *Academic radiology* 15:1526-33.
- Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW, (2004) Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Annals of Internal Medicine* 140:175-83.
- Radice D, Redaelli A, (2003) Breast cancer management: quality-of-life and cost considerations. *Pharmacoeconomics* 21:383-96.
- Rahbar G, Sie A, Hansen G, Prince J, Melany M, Reynolds H, Jackson V, Syre J, Bassett L, (1999) Benign versus malignant solid breast masses: us differentiation. *Radiology* 213:889-94.
- Rao M, Varghese T, (2008) Correlation analysis of three-dimensional strain imaging using ultrasound two-dimensional array transducers. *J Acoust Soc Am* 124:1858-65.
- Reichl T, Passenger J, Acosta O, Salvado O. (2009) Ultrasound goes GPU: real-time simulation using CUDA, In: Miga M and Wong K, eds. 1 edn. Lake Buena Vista, FL, USA: SPIE, 726116.
- Riha P, Wang X, Liao R, Stoltz JF, (1999) Elasticity and fracture strain of whole blood clots. *Clin.Hemorheol.Microcirc.* 21:45-49.
- Risau W, (1997) Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386:671-74.
- Rubin JM, Xie H, Kim K, Weitzel WF, Emelianov SY, Aglyamov SR, Wakefield TW, Urquhart AG, O'Donnell M, (2006) Sonographic Elasticity Imaging of Acute and Chronic Deep Venous Thrombosis in Humans. *Journal of Ultrasound in Medicine* 25:1179-86.
- Rudenko OV, Sarvazyan AP, Emelianov SY, (1996) Acoustic radiation force and streaming induced by focused nonlinear ultrasound in a dissipative medium. *The Journal of the Acoustical Society of America* 99:2791-98.
- Ryan EA, Mockros LF, Weisel JW, Lorand L, (1999) Structural origins of fibrin clot rheology. *Biophys.J.* 77:2813-26.
- Sack I, Beierbach B, Hamhaber U, Klatt D, Braun J, (2008) Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography. *NMR Biomed.* 21:265.
- Sadigh G, Carlos R, Neal C, Wojcinski S, Dwamena B, (2012) Impact of breast mass size on accuracy of ultrasound elastography vs. conventional B-mode ultrasound: a meta-analysis of individual participants. *European Radiology*:1-9.
- Samani A, Zubovits J, Plewes D, (2007) Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples. *Physics in Medicine and Biology* 52:1565.
- Sampson F, Goodacre S, Thomas S, Beek ER, (2007) The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *European Radiology* 17:175-81.

- Samson DJ, Flamm CR, Pisano ED, Aronson N, (2002) Should FDG PET be used to Decide Whether a Patient with an Abnormal Mammogram or Breast Finding at Physical Examination should Undergo Biopsy? *Academic Radiology* 9:773-83.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R, (2003) Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine and Biology* 29:1705-13.
- Sandrin L, Tanter M, Catheline S, Fink M, (2002) Shear modulus imaging with 2-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 49:426-35.
- Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M, (2002) Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 49:436-46.
- Santamaría G, Velasco M, Farrús B, Zanón G, Fernández PL, (2008) Preoperative MRI of pure intraductal breast carcinoma--A valuable adjunct to mammography in assessing cancer extent. *The Breast* 17:186-94.
- Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY, (1998) Shear wave elasticity imaging: A new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound in Medicine and Biology* 24:1419-35.
- Sayed A, Layne G, Abraham J, Mukdadi O, (2013) Nonlinear characterization of breast cancer using multi-compression 3D ultrasound elastography in vivo. *Ultrasonics* 53:979-91.
- Schaefer FKW, Heer I, Schaefer PJ, Mundhenke C, Osterholz S, Order BM, Hofheinz N, Hedderich J, Heller M, Jonat W, Schreer I, (2011) Breast ultrasound elastography—Results of 193 breast lesions in a prospective study with histopathologic correlation. *European Journal of Radiology* 77:450-56.
- Schmitt C. (2011) L'élastographie ultrasonore dynamique vasculaire: une nouvelle modalité d'imagerie non-invasive pour la caractérisation mécanique de la thrombose veineuse. Département de physiologie. Montréal: Université de Montréal, 260.**
- Schmitt C, Hadj Henni A, Cloutier G. (2007) Characterization of Time-Varying Mechanical Viscoelastic Parameters of Mimicking Deep Vein Thrombi with 2D Dynamic Elastography. *Ultrasonics Symposium, 2007. IEEE, 1009-12.***
- Schmitt C, Hadj Henni A, Cloutier G, (2011) Characterization of blood clot viscoelasticity by dynamic ultrasound elastography and modeling of the rheological behavior. *Journal of Biomechanics* 44:622-29.**
- Schmitt C, Montagnon E, Hadj Henni A, Shijie Q, Cloutier G, (2013) Shear Wave Induced Resonance Elastography of Venous Thrombi: A Proof-of-Concept. *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 32:565-77.**
- Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry J, Petit P, Oliver C, (2010) Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95:5281-88.
- Seltzer MH, (1997) Preoperative prediction of open breast biopsy results. *Cancer* 79:1822-27.
- Selzman CH, Whitehill TA, Krupski WC, (1998) Thrombophilia and Activated Protein C Resistance. *Annals of Vascular Surgery* 12:601-04.

- Sessarego J-P, Sageloli J, Guillermin R, Uberall H, (1998) Scattering by an elastic sphere embedded in an elastic isotropic medium. *The Journal of the Acoustical Society of America* 104:2836-44.
- Seyyed MH, Sanaei R, (2008) Ultrasonic Scattering by a Fluid Cylinder of Elliptic Cross Section, Including Viscous Effects. *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelect., Freq. Contr.* 55.
- Sharma AC, Soo MS, Trahey GE, Nightingale KR, (2004) Acoustic radiation force impulse imaging of in vivo breast masses. *Proc. IEEE Ultrason. Symp.*:728.
- Shi X, Martin RW, Vaezy S, Crum LA, (2002) Quantitative investigation of acoustic streaming in blood. *The Journal of the Acoustical Society of America* 111:1110-21.
- Shigao C, Urban M, Pislaru C, Kinnick R, Yi Z, Aiping Y, Greenleaf J, (2009) Shearwave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV) for measuring tissue elasticity and viscosity. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 56:55-62.
- Shin HJ, Kim HH, Huh MO, Kim MJ, Yi A, Kim H, Son BH, Ahn SH, (2011) Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer. *British Journal of Radiology* 84:19-30.
- Shung KK, (1982) On the Ultrasound Scattering from Blood as a Function of Hematocrit. *Sonics and Ultrasonics, IEEE Transactions on* 29:327-30.
- Shung KK, Msee DF, Bsbe Y-WY, Reeves WC, (1984) Ultrasonic Characterization of Blood During Coagulation. *Journal of Clinical Ultrasound* 12:147-53.
- Shung KK, Cloutier G, Lim CC, (1992) The effects of hematocrit, shear rate, and turbulence on ultrasonic Doppler spectrum from blood. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 39:462-69.
- Silverman DH, (2004) Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *Journal of Nuclear Medicine* 45:594-607.
- Silverstein M, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon W, Melton L, (1998) Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Archives of Internal Medicine* 158:585-93.
- Sinkus R, Lorenzen J, Schrader D, Lorenzen M, Dargatz M, Holz D, (2000) High-resolution tensor MR elastography for breast tumor detection. *Phys. Med. Biol.* 45:1649.
- Sinkus R, Tanter M, Xydeas T, Catheline S, Bercoff J, Fink M, (2005) Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by MR elastography. *Magn Reson. Imaging* 23:159-65.
- Société Canadienne du cancer, (2013). [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca).
- Soo M, Baker J, Rosen E, (2003) Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast calcification. *AJR* 180:941-48.
- Sridhar M, Insana M, (2007) Ultrasonic measurements of breast viscoelasticity. *Med. Phys.* 34:4757.
- Sridhar M, Liu J, Insana M, (2007) Viscoelasticity imaging using ultrasound: parameters and error analysis. *Phys. Med. Biol.* 52:2425.
- Stamnes JJ, (1995) Exact two-dimensional scattering by perfectly reflecting elliptical cylinders, strips and slits. *Pure and Applied Optics: Journal of the European Optical Society Part A* 4:841.
- Stewart GJ, (1993) Neutrophils and Deep Venous Thrombosis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 23(suppl 1):127-40.

- Sugimoto T, Ueha S, Itoh K, (1990) Tissue hardness measurement using the radiation force of focused ultrasound. Proc. IEEE Ultrason. Symp.:1377.
- Talmadge JE, Fidler IJ, (2010) AACR Centennial Series: The Biology of Cancer Metastasis: Historical Perspective. Cancer Research 70:5649-69.
- Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson J-L, Montaldo G, Muller M, Tardivon A, Fink M, (2008) Quantitative Assessment of Breast Lesion Viscoelasticity: Initial Clinical Results Using Supersonic Shear Imaging. Ultrasound in Medicine & Biology 34:1373-86.
- Techavipoo U, Chen Q, Varghese T, Zagzebski JA, (2004) Estimation of displacement vectors and strain tensors in elastography using angular insonifications. Medical Imaging, IEEE Transactions on 23:1479-89.
- Thittai AK, Galaz B, Ophir J, (2010) Axial-Shear Strain Distributions in an Elliptical Inclusion Model: Experimental Validation and *in vivo* Examples With Implications to Breast Tumor Classification. Ultrasound in Medicine and Biology 36:814-20.
- Ting-Yu L., Chih-Chung H. (2010) In-vitro assessment of viscoelastic properties of fibrin clot by using acoustic radiation force on a solid sphere. Ultrasonics Symposium (IUS),IEEE.
- Tozaki M, Fukuma E, (2011) Pattern classification of ShearWave™ Elastography images for differential diagnosis between benign and malignant solid breast masses. Acta Radiologica 52:1069-75.
- Tozaki M, Isobe S, Sakamoto M, (2012) Combination of elastography and tissue quantification using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology for differential diagnosis of breast masses. Japanese Journal of Radiology 30:659-70.
- Tozaki M, Isobe S, Yamaguchi M, Ogawa Y, Homma K, Saito M, Joo C, Fukuma E, (2011) Ultrasonographic elastography of the breast using acoustic radiation force impulse technology: preliminary study. Japanese Journal of Radiology 29:452-56.
- Tozaki M, Saito M, Joo C, Yamaguchi M, Isobe S, Ogawa Y, Homma K, Fukuma E, (2011) Ultrasonographic tissue quantification of the breast using acoustic radiation force impulse technology: phantom study and clinical application. Japanese Journal of Radiology 29:598-603.
- Urban MW, Fatemi M, Greenleaf JF, (2010) Modulation of ultrasound to produce multifrequency radiation force. The Journal of the Acoustical Society of America 127:1228-38.
- Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, Tinney R, Pompei F, (1995) Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. Crit Care Med 23:698-704.
- Van Houten EEW, Doyley MM, Kennedy FE, Weaver JB, Paulsen KD, (2003) Initial *in vivo* experience with steady-state subzone-based MR elastography of the human breast. Journal of Magnetic Resonance Imaging 17:72-85.
- Van Houten EEW, Paulsen KD, Miga MI, Kennedy FE, Weaver JB, (1999) An overlapping subzone technique for MR-based elastic property construction. Magn. Reson. Med. 42:779.
- Vappou J, Maleke C, Konofagou E (2009) Quantitative viscoelastic parameters measured by harmonic motion imaging. Physics in Medicine and Biology 54:3579.



- Viola F, Kramer MD, Lawrence MB, Oberhauser JP, Walker WF, (2004) Sonorheometry: A Noncontact Method for the Dynamic Assessment of Thrombosis. *Annals of Biomedical Engineering* 32:696-705.
- Viola F, Mauldin Jr FW, Lin-Schmidt X, Haverstick DM, Lawrence MB, Walker WF, (2010) A novel ultrasound-based method to evaluate hemostatic function of whole blood. *Clinica Chimica Acta* 411:106-13.
- Viola F, Walker WF, (2003) A comparison of the performance of time-delay estimators in medical ultrasound. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 50:392-401.
- Viola F, Walker WF, (2003) Radiation force imaging of viscoelastic properties with reduced artifacts. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 50:736-42.
- Wai E, D'yachkova Y, Olivotto I, Tyldesley S, Phillips N, Warren L, Coldman A, (2005) Comparison of 1-and 2-year screening intervals for women undergoing screening mammography. *British journal of cancer* 92:961-66.
- Walker F.W, Fernandez F.J, Negron L.A, (2000) A method of imaging viscoelastic parameters with acoustic radiation force. *Physics in Medicine and Biology* 45:1437.
- Walker WF, Trahey GE, (1995) A fundamental limit on delay estimation using partially correlated speckle signals. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 42:301-08.
- Wang C, Wang L, Zhang Y, Chen M, (2012) A Novel Approach for Assessing the Progression of Deep Venous Thrombosis by Area of Venous Thrombus in Ultrasonic Elastography. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*.
- Wang Z, Li J, Li M, Huang Y, Wan W, Tang J, (2012) Study of quantitative elastography with supersonic shear imaging in the diagnosis of breast tumours. *La radiologia medica*:1-8.
- Warner E, (2011) Breast-Cancer Screening. *New England Journal of Medicine* 365:1025-32.
- Weinberg RA. (2007) *The biology of cancer*: Garland Science New York.
- Weisel JW, (2004) The mechanical properties of fibrin for basic scientists and clinicians. *Biophys.Chem.* 112:267-76.
- Weisel JW, (2008) Biophysics. Enigmas of blood clot elasticity. *Science* 320:456-57.
- Wells PS, Hirsh J, Anderson D, Lensing AA, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P, Girolami A, Ginsberg J, (1995) Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *The Lancet* 345:1326-30.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B, (1997) Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *The Lancet* 350:1795-98.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ, (2003) Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine* 349:1227-35.
- White RH, (2003) The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* 107:I-4-I-8.
- White RH, McGahan JP, Daschbach MM, Hartling RP, (1989) Diagnosis of deep-vein thrombosis using duplex ultrasound. *Annals of internal medicine* 111:297-304.
- White RM, (1958) Elastic Wave Scattering at a Cylindrical Discontinuity in a Solid. *The Journal of the Acoustical Society of America* 30:771-85.

- Wojcinski S, Boehme E, Farrokh A, Soergel P, Degenhardt F, Hillemanns P, (2013) Ultrasound real-time elastography can predict malignancy in BI-RADS(R)-US 3 lesions. *BMC Cancer* 13:159.
- Wojcinski S, Farrokh A, Weber S, Thomas A, Fischer T, Slowinski T, Schmidand W, Degenhardt F, (2010) Multicenter study of ultrasound real-time tissue elastography in 779 cases for the assessment of breast lesions: improved diagnostic performance by combining the BI-RADS ® -US classification system with sonoelastography. *Ultraschall Med.* 31:484.
- Wu Z Taylor LS, Rubens DJ, Parker KJ, (2004) Sonoelastographic imaging of interference patterns for estimation of the shear velocity of homogenous materials. *Phys. Med. Biol.* 49:911.
- Xiaoming L, Torp H, (1999) Interpolation methods for time-delay estimation using cross-correlation method for blood velocity measurement. *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 46:277-90.
- Xie H, Kim K, Aglyamov SR, Emelianov SY, Chen X, O'Donnell M, Weitzel WF, Wroblewski SK, Myers DD, Wakefield TW, Rubin JM, (2004) Staging deep venous thrombosis using ultrasound elasticity imaging: animal model. *Ultrasound in medicine & biology* 30:1385-96.
- Xie H, Kim K, Aglyamov SR, Emelianov SY, O'Donnell M, Weitzel WF, Wroblewski SK, Myers DD, Wakefield TW, Rubin JM, (2005) Correspondence of ultrasound elasticity imaging to direct mechanical measurement in aging DVT in rats. *Ultrasound in Medicine & Biology* 31:1351-59.
- Yerli H, Yilmaz T, Kaskati T, Gulay H, (2011) Qualitative and Semiquantitative Evaluations of Solid Breast Lesions by Sonoelastography. *Journal of Ultrasound in Medicine* 30:179-86.
- Yoon JH, Kim MH, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, (2011) Interobserver variability of ultrasound elastography: how it affects the diagnosis of breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 196:730-6.
- Youk J, Gweon H, Son E, Chung J, Kim J-A, Kim E-k, (2012) Three-dimensional shear-wave elastography for differentiating benign and malignant breast lesions: comparison with two-dimensional shear-wave elastography. *European Radiology*:1-9.
- Youk J, Gweon H, Son E, Kim J-A, Jeong J, (2013) Shear-wave elastography of invasive breast cancer: correlation between quantitative mean elasticity value and immunohistochemical profile. *Breast Cancer Research and Treatment* 138:119-26.
- Zheng Y, Ding C, Bai J, Mak A, Qin L, (2001) Measurement of the layered compressive properties of trypsin-treated articular cartilage: An ultrasound investigation. *Medical and Biological Engineering and Computing* 39:534-41-41.
- Zhi H, Xiao XY, Ou B, Zhong WJ, Zhao ZZ, Zhao XB, Yang HY, Luo BM, (2012) Could ultrasonic elastography help the diagnosis of small ( $\leq 2$  cm) breast cancer with the usage of sonographic BI-RADS classification? *Eur J Radiol* 81:3216-21.
- Zhiyi Y. (2008) Parallel Image Processing Based on CUDA, In: Yating Z and Yong P, eds., 198-201.
- Zierler BK, (2004) Ultrasonography and Diagnosis of Venous Thromboembolism. *Circulation* 109:I-9-I-14.

