

Université de Montréal

**L'élastographie ultrasonore dynamique vasculaire: une
nouvelle modalité d'imagerie non-invasive pour la
caractérisation mécanique de la thrombose veineuse**

par

Cédric Schmitt

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

Avril 2011

© Cédric Schmitt, 2011.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

L'élastographie ultrasonore dynamique vasculaire: une nouvelle modalité d'imagerie non-invasive pour la caractérisation mécanique de la thrombose veineuse

Présentée par :

Cédric Schmitt

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Frédéric Lesage, président-rapporteur

Guy Cloutier, directeur de recherche

André Roussin, membre du jury

Mickael Tanter, examinateur externe

Arnaud Bonnefoy, représentant du doyen de la FES

Résumé

L'accident thromboembolique veineux, tel que la thrombose veineuse profonde (TVP) ou thrombophlébite des membres inférieurs, est une pathologie vasculaire caractérisée par la formation d'un caillot sanguin causant une obstruction partielle ou totale de la lumière (portion du vaisseau où il y a circulation du sang). Les embolies pulmonaires sont une complication potentiellement mortelle des TVP qui surviennent lorsque le caillot se détache, circule dans le sang et produit une obstruction de la ramification artérielle irriguant les poumons. La combinaison d'outils et de techniques d'imagerie cliniques tels que les signes et symptômes cliniques et les tests sanguins (D-dimères) complétés par un examen ultrasonographique veineux (test de compression, écho-Doppler), permet de diagnostiquer les premiers épisodes de TVP. Cependant, la performance de ces outils diagnostiques reste très faible pour la détection de TVP récurrentes. Afin de diriger le patient vers une thérapie optimale, la problématique n'est plus de détecter la thrombose mais plutôt d'évaluer la maturité et l'âge du thrombus, paramètres qui sont directement corrélés à ses propriétés mécaniques (*i.e.* élasticité, viscosité).

L'élastographie dynamique (ED) a récemment été proposée comme une nouvelle modalité d'imagerie non-invasive capable de caractériser quantitativement les propriétés mécaniques de tissus. L'ED est basée sur l'analyse des paramètres acoustiques (*i.e.* vitesse, atténuation, patron de distribution de l'amplitude des ondes) d'ondes de cisaillement basses fréquences (10-7000 Hz) se propageant dans le milieu sondé. Ces ondes de cisaillement générées par vibration externe, ou par source interne à l'aide de la focalisation de faisceaux ultrasonores (force de radiation), sont mesurées par imagerie ultrasonore ultra-rapide ou par résonance magnétique. Une méthode basée sur l'ED adaptée à la caractérisation mécanique de thromboses veineuses permettrait de quantifier la sévérité de cette pathologie à des fins d'amélioration diagnostique.

Cette thèse présente un ensemble de travaux reliés au développement et à la validation d'une nouvelle technique d'imagerie non-invasive élastographique pour la mesure quantitative des propriétés mécaniques de thromboses veineuses.

L'atteinte de cet objectif principal nécessite une première étape visant à améliorer les connaissances sur le comportement mécanique du caillot sanguin (sang coagulé) soumis à une sollicitation dynamique telle qu'en ED. Les modules de conservation (comportement élastique, G') et de perte (comportement visqueux, G'') en cisaillement de caillots sanguins porcins ont été mesurés par ED lors de la cascade de coagulation (à 70 Hz), et après coagulation complète (entre 50 Hz et 160 Hz). Ces résultats constituent les toutes premières mesures du comportement dynamique de caillots sanguins dans une gamme fréquentielle aussi étendue.

L'étape subséquente a consisté à mettre en place un instrument innovant de référence (« gold standard »), appelé RheoSpectris, dédié à la mesure de la viscoélasticité hyperfréquence (entre 10 Hz et 1000 Hz) des matériaux et biomatériaux. Cet outil est indispensable pour valider et calibrer toutes nouvelles techniques d'élastographie dynamique. Une étude comparative entre RheoSpectris et la rhéométrie classique a été réalisée afin de valider des mesures faites sur différents matériaux (silicone, thermoplastique, biomatériaux, gel). L'excellente concordance entre les deux technologies permet de conclure que RheoSpectris est un instrument fiable pour la mesure mécanique à des fréquences difficilement accessibles par les outils actuels.

Les bases théoriques d'une nouvelle modalité d'imagerie élastographique, nommée SWIRE (« shear wave induced resonance elastography »), ont par la suite été validées sur des fantômes vasculaires. Cette approche permet de caractériser les propriétés mécaniques d'une inclusion confinée (*e.g.* caillot sanguin) à partir de sa résonance (amplification du déplacement) produite par la propagation d'ondes de cisaillement judicieusement orientées. SWIRE a également l'avantage d'amplifier la vibration à l'intérieur de l'hétérogénéité afin de faciliter sa détection et sa segmentation.

Finalement, la méthode DVT-SWIRE (« Deep venous thrombosis – SWIRE ») a été adaptée à la caractérisation de l'élasticité quantitative de thromboses veineuses pour une

utilisation éventuelle en clinique. Cette méthode exploite la première fréquence de résonance mesurée dans la thrombose lors de la propagation d'ondes de cisaillement planes (vibration d'une plaque externe) ou cylindriques (simulation de la force de radiation par génération supersonique). DVT-SWIRE a été appliquée sur des fantômes simulant une TVP et les résultats ont été comparés à ceux donnés par l'instrument de référence RheoSpectris. Cette méthode a également été utilisée avec succès dans une étude *ex vivo* pour l'évaluation de l'élasticité de thromboses porcines explantées après avoir été induites *in vivo* par chirurgie.

Mots-clés : thromboses veineuses profondes, élastographie dynamique, rhéologie, coagulation sanguine, mesure viscoélastique, hyper-fréquence, biomatériaux, imagerie ultrasonore, résonance mécanique.

Abstract

The venous thromboembolism such as the lower limb deep venous thrombosis (DVT) is a vascular pathology characterized by a blood clot formation that induces partial or total vessel lumen occlusion. Pulmonary embolism is an often fatal complication of DVT where the clot detaches from the wall, circulates in the blood flow, and produces an obstruction of pulmonary arterial branches. The combination of clinical prediction rules (signs or symptoms) and blood tests (D-dimer testing) coupled to venous ultrasonography (*i.e.* compression ultrasonography, color Doppler) allows an accurate diagnosis of first DVT. Nevertheless, such clinical tools present poor results to detect recurrent thrombotic events. Then, in order to guide patients towards optimal therapy, the problem is no more to detect the presence of thrombus, but to evaluate its maturity and its age, which are correlated to their mechanical properties (*i.e.* elasticity and viscosity).

The dynamic elastography (DE) has been recently proposed as a novel non-invasive imaging modality capable to characterize the quantitative mechanical properties of tissues. The DE is based on the analysis of acoustical parameters (*i.e.* velocity, attenuation, wave pattern of waves amplitude) of low frequency (10-7000 Hz) shear waves propagating within the probed medium. Such shear waves generated by external vibration, or remotely using ultrasound beam focalisation (radiation force), were tracked using ultra-fast ultrasound or magnetic resonance imaging. A method based on DE and adapted to the mechanical characterization of venous thrombosis may allow quantifying the severity of diseases in order to improve the final diagnosis.

This thesis presents the works related to the development and validation of a novel non-invasive elastography imaging method for the quantitative and reliable estimation of mechanical properties of venous thrombosis.

In order to fulfil the main objective, it was first necessary to improve knowledge about mechanical behaviors of blood clots (coagulated blood) subjected to a dynamic solicitation similar to DE. The shear storage (elastic behaviour, G') and loss (viscous

behavior, G'') moduli of porcine blood clots were measured by DE during the blood coagulation kinetics (at 70 Hz) and after completely coagulation (between 50 Hz and 160 Hz). These results are the first dynamic behaviour measurements of blood clots in such wide frequency range.

The subsequent step consisted in introducing an innovative reference instrument (« gold standard »), called RheoSpectris, dedicated to measure the hyper-frequency viscoelasticity (between 10 Hz and 1000 Hz) of materials and biomaterials. This tool is indispensable to validate new dynamic elastography techniques. A comparative study between RheoSpectris and classical rheometry was performed to validate the measurements on different materials (silicon, thermoplastic, biomaterials, gel). The excellent agreement between both technologies allowed to conclude that RheoSpectris is a reliable instrument for mechanical measurements at high frequencies, which is not always possible with current tools.

The theoretical basis of a novel elastographic imaging modality, labelled SWIRE (« shear wave induced resonance elastography ») was then presented and validated on vascular phantoms. Such approach allows the characterization of mechanical properties of a confined inclusion (*e.g.* blood clot) from its resonance (displacement amplification) due to the propagation of judiciously oriented shear waves. SWIRE has also the advantage to amplify the vibration amplitude within the heterogeneity to help for its detection and segmentation.

Finally, the method DVT-SWIRE (« Deep venous thrombosis – SWIRE ») was adapted to the quantitative elasticity estimation of venous thrombosis in the context of clinical use. DVT-SWIRE exploits the first resonance frequency measured within the thrombosis during the plane (vibration of rigid plate) or cylindrical (simulating supersonic radiation force generation) shear wave propagation. The technique was applied on DVT phantoms and the results were compared to those given by the RheoSpectris reference instrument. This method was also used successfully in an *ex vivo* study for the elasticity assessment of explanted porcine thrombi surgically induced *in vivo*.

Keywords : deep venous thrombosis, dynamic elastography, rheology, blood coagulation, viscoelastic measurement, hyper-frequency, biomaterials, ultrasound imaging, mechanical resonance.

Table des matières

Table des matières	vii
Liste des tableaux	xiv
Liste des figures	xvi
Liste des symboles et abréviations	xxviii
Remerciements	xxxviii
Chapitre 1 : La thrombophlébite et les outils de détection	1
1.1. Les accidents thromboemboliques veineux et les thérapies associées.....	1
1.2. Les facteurs de risques : premiers évènements thrombotiques et récurrences.....	3
1.3. Impact économique des maladies thrombotiques	4
1.4. Thrombogénèse et évolution de la thrombophlébite.....	5
1.4.1. Phase 1 : L'hémostase, un mécanisme vital d'auto-défense.....	6
1.4.2. Phase 2 : Développement de la thrombose à long terme	7
1.5. Outils cliniques pour la détection des TVP et des thromboses récurrentes	8
1.5.1. Signes et symptômes.....	8
1.5.2. Test sanguin	9
1.5.3. Veinographie (Phlébographie).....	10
1.5.4. Ultrasonographie.....	11
1.5.4.1. Principes physiques.....	12
1.5.4.2. Échographie mode-B.....	13
1.5.4.3. Échographie-Doppler.....	15
1.5.5. Imagerie par résonance magnétique.....	16
1.6. L'imagerie élastographique : vers une modalité d'imagerie clinique pour la caractérisation mécanique non-invasive des thromboses veineuses	18
1.7. Résumé.....	22
Chapitre 2 : L'Élastographie Dynamique (ED) : Revue de la littérature	24
2.1. Notions de mécanique dynamique	24

2.1.1. Tenseur des contraintes et des déformations.....	24
2.1.2. Loi de Hooke linéaire.....	26
2.1.3. Équation d’ondes dans un milieu homogène, isotrope et élastique	28
2.1.4. Comportement viscoélastique linéaire	31
2.2. Les techniques d’élastographie dynamique	35
2.2.1. Introduction.....	35
2.2.2. La sonoélastographie (« SonoElastography », SE).....	38
2.2.2.1. Paramètres d’amplitude et de phase.....	38
2.2.2.2. « Crawling Waves SonoElastography » (CWSE).....	39
2.2.3. L’élastographie par résonance magnétique (« MR Elastography », MRE)	41
2.2.4. « Ultrasound-Stimulated Vibro-Acoustography » (USVA).....	43
2.2.5. « Shear wave elastography imaging » (SWEI)	45
2.2.6. « Transient Elastography » (TE).....	47
2.2.6.1. Méthode uni-dimensionnelle (1-D).....	47
2.2.6.2. Méthode bi-dimensionnelle (2-D).....	49
2.2.7. « Acoustic Radiation Force Impulse » (ARFI)	51
2.2.8. « Supersonic Shear Wave Imaging » (SSI).....	52
2.2.9. Autres méthodes d’élastographie dynamique	54
2.2.9.1. L’élastographie impulsionnelle par résonance magnétique (« Transient MR elastography », T-MRE)	54
2.2.9.2. « Spatially Modulated Ultrasound Radiation Force » (SMURF).....	55
2.2.9.3. « Shear Wave Dispersion Vibrometry » (SDUV).....	55
2.2.9.4. « Transient OptoElastography » (TOE)	55
2.2.9.5. « Harmonic Motion Imaging » (HMI)	56
2.2.10. Avantages et inconvénients des méthodes d’élastographie dynamique.....	56
2.2.11. Outils et modalités d’imagerie cliniques intégrant l’élastographie dynamique.....	62
2.2.11.1. Fibroscan.....	62
2.2.11.2. MR-Touch.....	63
2.2.11.3. Aixplorer	64

2.2.11.4. Virtual Touch	65
2.2.12. L'élastographie dynamique et la coagulation sanguine	66
2.3. Résumé	68
Chapitre 3 : Instruments et outils de référence (« gold standard ») en imagerie par élastographie dynamique, objectifs et plan de la thèse	70
3.1. Introduction	70
3.2. Analyseur Mécanique Dynamique (AMD)	73
3.3. Rhéomètre	75
3.4. Rhéomètre adapté aux hautes fréquences	77
3.5. Principe d'équivalence temps-température	78
3.6. Résumé	80
3.7. Objectifs	80
3.7.1. Plan de la thèse	81
Chapitre 4 : Characterization of Blood Clot Viscoelasticity by Dynamic Ultrasound Elastography and Modeling of the Rheological Behavior	84
4.1. Avant-propos	84
4.2. Abstract	85
4.3. Introduction	86
4.4. Methods	87
4.4.1. Experimental set-up	87
4.4.2. Acquisition of RF sequences and post-processing	89
4.4.3. Theory	90
4.4.4. Summary of data processing	91
4.4.5. Modeling of the viscoelasticity behavior	92
4.5. Results	95
4.6. Discussion and conclusion	99
4.6.1. Viscoelasticity evolution during blood coagulation	99
4.6.2. Blood clot rheological behavior	101
4.7. Acknowledgements	102

Chapitre 5 : Hyper-frequency viscoelastic spectroscopy of biomaterials	103
5.1. Avant-propos.....	103
5.2. Abstract	104
5.3. Introduction.....	105
5.4. Materials.....	107
5.4.1. Silicone gel.....	107
5.4.2. Polyvinyl chloride (PVC) plastisol	107
5.4.3. Polyvinyl alcohol cryogel	108
5.4.4. Chitosan hydrogel	108
5.4.5. Agar-gelatin gel.....	109
5.5. Methods.....	109
5.5.1. Rheological spectroscopy measurements.....	109
5.5.2. Statistical analysis	111
5.6. Results	111
5.6.1. Sensitivity of the HFVS instrument	115
5.7. Discussion	116
5.8. Acknowledgments.....	118
Chapitre 6 : Shear wave induced resonance elastography of soft heterogeneous media	119
6.1. Avant-propos.....	119
6.2. Abstract	120
6.3. Introduction.....	121
6.4. Theoretical model	122
6.5. Experimental configuration.....	125
6.5.1. Phantom materials.....	125
6.5.2. Shear wave generation and ultrasound acquisitions.....	126
6.6. Methods.....	127
6.7. Results	129
6.7.1. Resonances and eigenmodes imaging (forward problem)	129

6.7.2. Toward a viscoelasticity characterization method (inverse problem).....	133
6.8. Discussion	134
6.9. Acknowledgments.....	136
Chapitre 7 : Shear wave induced resonance elastography of venous thrombi.....	137
7.1. Avant-propos.....	137
7.2. Abstract	138
7.3. Introduction.....	139
7.4. Materials and Methods.....	141
7.4.1. In vitro phantoms, experimental setup and data acquisition	141
7.4.2. DVT animal model and ex vivo phantoms	144
7.4.3. FEM simulation.....	145
7.4.4. Data post-processing and inverse problem formulation	147
7.4.5. Viscoelastic characterization with a reference instrument.....	149
7.5. Results	150
7.5.1. Validation of forward problems	150
7.5.2. Mimicking DVT quantitative elasticity assessment.....	157
7.5.3. Ex vivo porcine thrombi	159
7.6. Discussion	162
7.6.1. Usefulness of the vibration spectral information content	163
7.6.2. Forward and inverse problem validation.....	164
7.6.3. Ex vivo characterization of fresh animal thrombi.....	165
7.6.4. Potential limitations for clinical validation.....	166
7.6.5. Towards an in vivo imaging tool	167
7.7. Conclusion	168
7.8. Acknowledgments.....	169
Chapitre 8 : Discussion et Conclusion.....	170
8.1. Résumé général	170
8.2. Originalité	173
8.2.1. Caillots sanguins et biomécanique dynamique	173

8.2.1.1. Contexte de l'élastographie dynamique	173
8.2.1.2. Contexte de la biomécanique	174
8.2.2. Un nouvel instrument de spectroscopie viscoélastique.....	174
8.2.2.1. Contexte de l'élastographie dynamique	174
8.2.2.2. Contexte des biomatériaux.....	175
8.2.3. Une nouvelle modalité d'imagerie pour la caractérisation mécanique de thromboses veineuses.....	176
8.2.3.1. Un nouveau mode d'excitation en élastographie dynamique	176
8.2.3.2. Vers l'imagerie in vivo des thromboses veineuses	177
8.3. DVT-SWIRE : une modalité d'imagerie sécuritaire pour le patient.....	178
8.3.1. Amplitude de la déformation lors du test de compression.....	178
8.3.2. Effet de la vibration sur la stabilité du thrombus	179
8.3.3. Flux sanguin et thromboses veineuses	180
8.4. Travaux futurs	182
8.4.1. Spectroscopie viscoélastique de fantômes et de tissus biologiques	182
8.4.1.1. Recherche en biomécanique de l'hémostase	183
8.4.1.2. Pour l'imagerie par élastographie	184
8.4.2. Micro-SWIRE	185
8.4.3. DVT-SWIRE par force de radiation pour l'évaluation de la viscoélasticité des thromboses veineuses.....	186
8.4.3.1. Génération des ondes de cisaillement par pression de radiation.....	187
8.4.3.2. Vers une mesure viscoélastique	187
8.4.4. DVT-SWIRE in vivo	188
8.4.4.1. Modèle animal de thromboses veineuses.....	188
8.4.4.2. Suivi d'une population atteinte de thrombophlébite	190
8.5. Conclusions.....	191
Bibliographie	192
Annexe A – Articles de conférence	I
Annexe B – Articles de revue scientifique.....	XXVI

Annexe C – Brevets	LI
Annexe D – Permissions des éditeurs	CLXXIX

Liste des tableaux

Tableau 2.1 : Liste des avantages et inconvénients des méthodes d'élastographie dynamique.	61
Tableau 4.1: Mean values and intra- and inter-animal dispersions of G'_{max} , $G' slope_{max}$, t_e and $G''_{plateau}$ rheological parameters.	95
Tableau 4.2: Blood clot frequency dependence model fitting with mean elasticity and viscosity parameters and corresponding standard deviations (in parenthesis) for 3 experiments in 3 animals. Residue χ^* for the best-fitting mechanical parameters is also given.	98
Tableau 5.1: Experimental values of dynamic strains (ϵ), frequency ranges, elasticity modulus (G') and lost modulus (G'') variability values for the materials tested on the MCR 501 and the RheoSpectris instruments.	112
Tableau 7.1: <i>In vitro</i> phantom composition (agar-gelatin concentrations), mean viscoelasticity (elasticity μ and viscosity η) and corresponding standard deviations measured with the RheoSpectris reference instrument for the different materials mimicking the clot or the leg muscles. The materials were classified as very soft, medium soft and soft. For given agar-gelatin mixture concentrations, the small elasticity and viscosity variabilities are explained by changes in gelation experimental conditions (<i>e.g.</i> , small changes in the ambient temperature). To assure similar conditions to compare DVT-SWIRE and RheoSpectris elasticity measures, the RheoSpectris sample holder was placed at the location of the clot inclusion in Figure 7.2 and surrounded by the same volume of agar-gelatin (mimicking muscles) to assure comparable gelation. The sample holder containing the agar-gelatin gel was removed from the phantom for the measurement in the RheoSpectris instrument. .	150
Tableau 7.2: First resonance frequencies measured from experimental and simulated data for mimicking total and partial clots, and for plane and cylindrical wavefront configurations in the context of the forward problem validation.	157

Tableau 7.3: Comparison of DVT-SWIRE and reference instrument estimates for the mimicking partial clot and for the configuration of plane and cylindrical wavefronts.
..... 159

Liste des figures

Figure 1.1: Illustrations de la formation de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs (a) et conséquences fatales du détachement d'un embolus qui peut migrer jusqu'aux poumons et engendrer une embolie pulmonaire (b).	1
Figure 1.2 : Proportion cumulée de thromboses récurrentes après arrêt de la médication par anticoagulant chez les hommes et les femmes après un premier épisode de thromboses veine idiopathique. Adapté de [31].	3
Figure 1.3: Répartition des facteurs de risques à l'origine d'un premier épisode de thrombose veineuse profonde. Adapté de [35].	4
Figure 1.4: Coût annuel total moyen d'hospitalisation pour un patient dans le cas d'un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP), ou après réadmission due à une thrombose ou à une embolie récurrentes. Adapté de [36].	5
Figure 1.5: Illustration de la cascade de coagulation (voies extrinsèque, intrinsèque et commune) inhérente à la production d'un caillot de fibrine à partir de la transformation du fibrinogène en monomères de fibrine. Adapté de [42].	7
Figure 1.6: Illustration d'une vue anatomique de la cuisse gauche et de l'introduction d'un cathéter afin d'injecter un agent radio-opaque pour réaliser une veinographie (a). Image obtenue par veinographie par agent de contraste montrant un défaut d'écoulement dans la veine fémorale due à la présence d'une thrombose veineuse profonde (TVP) (b). Adapté de [47].	10
Figure 1.7: Illustrations de deux modalités d'imagerie par ultrasonographie : le mode-B (a) et le mode écho-Doppler (b). La sonde ultrasonore (US) permet de faire l'acquisition des signaux radio-fréquences (RF) sur lesquels sont appliqués des algorithmes pour calculer soit l'enveloppe du signal (mode-B), soit un champ de vitesse du flux sanguin (Doppler couleur).	12

- Figure 1.8: Test de compression en ultrasonographie du segment fémoral des membres inférieurs (A : artère, V : veine). La sonde ultrasonore (US) est positionnée à la surface de la peau et permet d'appliquer une pression sur le milieu imagé afin d'induire la compression des vaisseaux. La présence de thrombi, contrairement aux veines saines, évite aux segments veineux de se collapser après application de la compression. Adapté de [49]. 13
- Figure 1.9: Examens ultrasonographiques en mode-B du segment poplitée des membres inférieurs (PV : veine poplitée, PA : artère poplitée, L : lumière veineuse, T : thrombus) pour un même patient en fonction du temps. Évolution sur 18 mois de l'anatomie (diamètre des veines) et des propriétés acoustiques (échogénicité) du réseau veineux pathologique (thrombose veineuse totale d'une maturité de 1 et 4 mois, puis partielle pour les mois 11 et 18). Adapté de [49]. 15
- Figure 1.10: Veinographie en résonance magnétique par injection d'agent de contraste du réseau veineux d'un patient atteint d'enflures récurrentes de la jambe droite (a). Une occlusion complète des veines saphène et fémorale superficielle peut être visualisée (dans la région identifiée par l'ellipse en pointillés blancs). Image obtenue par MRDTI (magnetic resonance direct thrombus imaging) qui montre un signal de forte intensité indiquant une thrombose (flèche blanche) au niveau de la veine poplitée gauche (b). Adaptés de [61] (a), et [62] (b). 17
- Figure 1.11: Illustration de l'élastographie statique (ou quasi statique). Un milieu hétérogène formé de trois inclusions de niveau de rigidité variable (moyen, rigide et mou) est scanné à l'aide d'une sonde ultrasonore avant et après application d'une contrainte (après déformation). Les déplacements locaux du matériau en fonction de la profondeur sont estimés à partir des signaux ultrasonores, puis la déformation est calculée. Cette déformation permet l'identification de différentes zones de rigidité, *i.e.* faibles déformations pour les régions très dures et grandes déformations pour les régions très molles. 19
- Figure 1.12: Courbes représentant le module élastique (module de Young) de thromboses veineuses développées dans la veine cave inférieure de rats après chirurgie (création

d'une stase) en fonction de l'âge de la thrombose (de 3 jours à 14 jours). Les valeurs ont été obtenues *in vivo* par imagerie par élastographie statique (données normalisées) et *ex vivo* par tests mécaniques. La courbe *in vivo* a été normalisée par les mesures *ex vivo*. Pour chaque niveau de maturité, des photographies ont été prises pour montrer la morphologie et la composition des thrombi. Les thromboses fraîches sont de plus gros diamètre et contiennent un faible pourcentage de tissu fibreux (thrombus rouge) alors que les thrombi les plus âgés sont très petits et principalement fibreux (couleur blanche). Adapté de [67]. 20

Figure 1.13: Image en mode-B et carte de déformations de thromboses aiguë (maturité de 7 jours) (a) et chronique (maturité de 1 an) (b). Une déformation plus importante pour la thrombose récente par rapport à celle âgée peut être observée. Courbe représentant les déformations normalisées mesurées dans une cohorte de 46 patients (23 avec des thromboses aiguës, 23 avec des thromboses chroniques) (b). Adapté de [70]. 22

Figure 2.1: Contraintes et déformations appliquées sur les faces d'un cube élémentaire.... 26

Figure 2.2: Illustration des ondes de compression (a) et de cisaillement (b) planes se propageant à des vitesses c_L et c_T , respectivement. Le mouvement particulière du matériau, sollicité par une onde de compression, est orienté dans la direction de propagation de l'onde (a) alors que ce mouvement est transverse en présence d'une onde de cisaillement (b). 31

Figure 2.3: Éléments analogiques élémentaires : le ressort de raideur μ_i (a) et l'amortisseur de viscosité η_i (b). Modèles rhéologiques simples à deux paramètres : modèles de Maxwell (c) et de Kelvin-Voigt (d). 32

Figure 2.4: Illustration de l'effet des paramètres viscoélastiques (modulation de la viscosité) sur la réponse mécanique d'une balle sur lors d'un test de rebond. La balle peu visqueuse (a) restitue une énergie plus importante que celle très visqueuse (b). 34

Figure 2.5: Exemple de différentes modalités d'imagerie et de l'étendu du contraste des paramètres qu'elles mesurent. Le module de cisaillement présente la plus grande variation avec un ordre de magnitude d'environ 5 pour les tissus sains ou pathologiques. Adapté de [73]. 36

- Figure 2.6 : Arbre de classification simple des approches principales en élastographie dynamique selon le type de mesure, la localisation de la source de vibration et la nature de la vibration. Toutes ces méthodes sont détaillées dans ce chapitre. La méthode SWIRE constitue l'essence de cette thèse. 37
- Figure 2.7: Vue d'ensemble de la technique de sonoélastographie (a) employée pour cartographier l'amplitude des déplacements de l'onde de cisaillement (b). Le contraste de ces cartes varie selon la rigidité et la taille de l'inclusion mécanique et selon la fréquence de vibration du piston (c). Adapté de [84; 85]..... 39
- Figure 2.8: Vue d'ensemble de la technique de sonoélastographie par « crawling waves » (a) employée pour estimer le champ de déplacement des ondes de « crawling » (c). La distribution de la vitesse des ondes de cisaillement (d) calculée à partir de la carte (c) renseigne sur la rigidité du milieu non possible par l'imagerie échographique mode-B (b). Adapté de [89]..... 40
- Figure 2.9: Vue d'ensemble de l'élastographie par résonance magnétique (MRE) (a). La carte d'amplitude des ondes de cisaillement est mesurée à partir des données acquises par un IRM (b). La distribution du module élastique calculé au moyen de divers algorithmes de reconstruction montre clairement la présence d'une inclusion plus rigide que le milieu environnant (c). Adapté de [4]. 42
- Figure 2.10 : Évolution de la vitesse des ondes de cisaillement obtenue par MRE en fonction de la fréquence de vibration de l'excitateur pour un matériau synthétique (gélatine (a)) et deux tissus biologiques (foie (b) et rein (c) de porc). Adapté de [4]. 43
- Figure 2.11: Vue d'ensemble de l'« Ultrasound-Stimulated Vibro-Acoustography », ou vibro-acoustographie, utilisée pour sonder les propriétés mécaniques d'un objet (i.e. tissu) par focalisation ultrasonore (a) (voir détails dans le texte). Cette méthode propose des cartes de contraste d'excellente qualité avec une bonne résolution spatiale, autant pour des applications vasculaires (b) que pour la détection de macrocalcifications dans une tumeur mammaire (b). Adapté de [106-108]. 44
- Figure 2.12: Vue d'ensemble de « Shear wave elastography imaging » par force de radiation induite dans le milieu (a). Cette « poussée » ultrasonore engendre la

génération d'une onde de cisaillement se propageant dans le matériau (c). La vitesse de cette onde de cisaillement, ainsi que le temps pour lequel son amplitude est maximale, sont mesurés sur la courbe (b). Adapté de [109]. 46

Figure 2.13: Vue d'ensemble de l'élastographie impulsionnelle en 1-D (a). L'onde de cisaillement, générée lors de l'impact du transducteur sur la surface du volume, est suivie par la modalité ultrasonore. Les différentes ondes induites (compression, cisaillement et cisaillement retour) sont représentées en (b). La vitesse (déduite de la phase (c)) et l'atténuation (déduite de l'amplitude (d)) de l'onde de cisaillement permettent de calculer la viscoélasticité du milieu (équations 2.40 et 2.41). Par exemple, le fantôme a une élasticité de 7.7 kPa et une viscosité de 3.6 Pa.s alors que le muscle bovin a une élasticité de 21.4 kPa et une viscosité de 22.5 Pa.s. Adapté de [111]. 49

Figure 2.14: Vue d'ensemble de l'élastographie impulsionnelle en 2-D (a). L'onde de cisaillement, générée lors de l'impact de la face d'une sonde échographique US sur la surface du volume, est suivie en 2-D grâce aux ultrasons. Le film de propagation de l'onde de cisaillement obtenue à une cadence d'imagerie ultra-rapide (b) est utilisé pour reconstruire la carte d'élasticité du milieu (c) (voir détails dans le texte pour les algorithmes de reconstruction de (c)). Adapté de [117]. 50

Figure 2.15: Vue d'ensemble de l'« Acoustic Radiation Force Impulse » (a) pour lequel un balayage point par point 2-D du milieu est insonifié par focalisation ultrasonore (c). La « poussée » locale du matériau est mesurée (b). L'amplitude maximale du déplacement de la courbe (b) permet de produire une carte de contraste d'amplitude (e) indiquant la présence d'une zone rigide (amplitude faible) non détectable par imagerie mode-B (d). Adapté de [118]. 52

Figure 2.16: Vue d'ensemble de « Supersonic Shear Wave Imaging » (a) dont l'idée de base est de créer un front d'onde plan par focalisation ultrasonore supersonique à plusieurs profondeurs (b). La propagation de cette onde de cisaillement impulsionnelle présente une accélération lorsqu'elle traverse une hétérogénéité plus

- rigide (c). Ce patron de propagation est exploité pour reconstruire la carte d'élasticité du milieu (d). 53
- Figure 2.17 : Le Fibroscan commercialisé par Echosens (a). Interface logiciel permettant l'estimation de la rigidité du foie à partir de la vitesse des ondes de cisaillement (b). Évolution de la rigidité du foie en fonction du grade de la fibrose hépatique (c). 63
- Figure 2.18 : Le MR-Touch commercialisé par GE Healthcare (a). Configuration du vibreur pneumatique positionné sur l'abdomen du patient est qui permet la génération d'ondes de cisaillement (b). Image de la distribution de l'amplitude des ondes et de la valeur de l'élasticité du foie (c). 64
- Figure 2.19 : L'Aixplorer commercialisé par Supersonic Imagine (a). Sonde utilisée pour la génération et la mesure de l'onde de cisaillement (b). Interface logiciel pour la visualisation de la carte d'élasticité du milieu et de l'imagerie mode-B (c). 65
- Figure 2.20 : L'ACUSON S2000 avec le mode « Virtual touch » commercialisé par Siemens (a). Image obtenue en mode sonoélastographie d'amplitude (b). Valeur de la vitesse de l'onde mesurée dans une région d'intérêt en mode ARFI (c). 66
- Figure 3.1 : Illustration des gammes de fréquences de la sollicitation dynamique selon le tissu ou l'organe étudié en élastographie dynamique. Les différents outils et instruments de mesure des propriétés mécaniques utilisés comme référence en élastographie dynamique. a [1], b [1], c [2], d [3], e [4], f [4], g [5], h [6; 7], i [8], j [9], k [10], l [11], m [12], n [13], o [14], p [15], q [16], r [18], s [20], t [21], u [23], v [26], w [27], x [29], y [30], z [32], α [34]. 72
- Figure 3.2 : Illustration des différents composants d'un analyseur mécanique dynamique (AMD) (a). La plaque supérieure effectue un mouvement sinusoïdal en translation verticale (a). Définition de la géométrie de l'échantillon avant et après déformation (b). Relation décrivant le calcul de la compression ε et de la contrainte σ (c). Signaux caractéristiques lors d'un test en compression oscillatoire avec une déformation maximale imposée de $\pm \varepsilon_{compression}^0$ et une contrainte maximale mesurée de $\pm \sigma_{compression}^0$ (d). Le déphasage entre la déformation et la contrainte est définie par δ (d). 74

- Figure 3.3 : Illustration des différents composants d'un rhéomètre à géométries plan-plan.
 La plaque supérieure effectue une rotation sinusoïdale d'un angle de $\pm\theta$ 76
- Figure 3.4 : Mesures utiles pour appliquer le principe d'équivalence temps-température (a).
 Ce protocole consiste à mesurer le module élastique dans une gamme fréquentielle restreinte (entre f_0 et f_1) et pour différentes températures (T_0 à T_3) (a). Courbe maîtresse du module élastique G' obtenue en utilisant l'équation 3.10, qui montre l'évolution de G' dans une large gamme fréquentielle (f_0 à f_{max}) (b)..... 79
- Figure 4.1: *In vitro* experimental set-up used to generate and track shear waves for dynamic ultrasound elastography (DE)..... 88
- Figure 4.2: Block-diagram of the data processing for the calculation of the wave number k' and the attenuation α from RF sequences (see text for details)..... 92
- Figure 4.3: Experimental (symbols) and simulated (line graphs) storage (G' , open symbols) and loss (G'' , filled symbols) modulus dispersions of blood clots (samples from animal #1). Simulated fittings correspond to Maxwell, Kelvin-Voigt, Jeffrey, Zener, and 3rd order generalized Maxwell models. Experiment 1 (data: black circles; fitting: black dashed line graphs), experiment 2 (data: red triangles-down; fitting: red dashed-dotted line graphs) and experiment 3 (data: green squares; fitting: green solid line graphs). 94
- Figure 4.4: Time-varying storage G' (open symbols) and loss G'' (filled symbols) moduli of blood during clotting for 3 experiments (*a*, *b*, *c*) with blood samples withdrawn from the same pig (animal #1). Experimental means (symbols) and corresponding standard deviations (gray solid line graphs) were calculated from measurements at 20 different depths following the *y*-axis depicted in Figure 4.1. $G' slope_{max}^i$ and G'_{max}^i describing G' evolution is displayed on each panel. $G''_{plateau}^i$ indicating the value of G'' at the plateau after 120 min of coagulation, the region of G'' inflexion (gray box), and the time t_e^i corresponding to the maximum of G'' are also plotted on each panel. 96
- Figure 4.5: Model fitting residues χ^* for Maxwell, Kelvin-Voigt, Jeffrey, Zener and generalized Maxwell rheological laws (results for all animal data, $n = 9$)...... 99

- Figure 5.1: Schematic view of the sample mechanical excitation and dynamical response measurement of RheoSpectris for hyper-frequency viscoelastic spectroscopy..... 110
- Figure 5.2: Superposition of low and high frequency dynamic moduli (G' and G'' represented by filled circles and diamonds, respectively) obtained by classical rheometry (blue) and RheoSpectris (red) for (a) the silicone gel and (b) the polyvinyl chloride (PVC) plastisol. Arrows designate measurement points presenting a statistically significant difference ($p < 0.05$) between the two measurement methods. “ n ” signifies the number of samples investigated..... 113
- Figure 5.3: Superposition of low and high frequency dynamic moduli (G' and G'' represented with filled circles and diamonds, respectively) obtained by classical rheometry (blue) and RheoSpectris (red) for (a) the polyvinyl alcohol cryogel (PVA-C) and (b) the chitosan hydrogel. Arrows designate measurement points presenting a statistically significant difference ($p < 0.01$) between both measurement methods. “ n ” designates the number of samples investigated. 114
- Figure 5.4: Comparison of mean ($n = 4$) values of (a) storage and loss moduli and (b) phase angle (δ) of gels with different concentrations of gelatin and agar: 1.5% and 0% (G' and δ represented by \blacklozenge and G'' by \blacklozenge), 3% and 1% (G' and δ represented by \bullet and G'' \circ), 7% and 1% (G' and δ represented by \blacksquare and G'' by \square) and 10% and 1% (G' and δ represented by \blacktriangle and G'' by Δ). 116
- Figure 6.1: (left) 3D representation of the plane SH wave scattered by the cylindrical heterogeneity and (right) experimental set-up used for measurements. 124
- Figure 6.2: (a) B-mode image of the experimental deep vein thrombosis phantom (for illustration purpose only, the ultrasound probe was moved to image the inclusion in cross-section, at $z = 0 \text{ mm}$). The cross represents the displacement spectrum measurement point M (-2.4 mm , -1.15 mm). (b) Comparison of measured and simulated displacement spectra within the inclusion. 130
- Figure 6.3: 3D representation of the three experimentally measured eigenmodes of the cylindrical heterogeneity showing the out of plane normalized displacements. 131

- Figure 6.4: Measured (left) and simulated (right) stationary normalized displacement fields of the three first eigenmodes. 132
- Figure 6.5: Elasticity (μ_1^A, μ_1^B) and viscosity (η_1^A, η_1^B) values of agar-gelatin materials constituting heterogeneities of phantoms A and B obtained by solving the inverse problem for the four acquisitions. Results in gray area represent global mean values together with standard deviations. 133
- Figure 7.1: Schematic drawing illustrating the geometries of *in vitro* phantoms with mimicking total (a) or partial (b) clots. 142
- Figure 7.2: *In vitro* experimental set-up used to generate and track plane (rigid plate vibration) or cylindrical (needle vibration) shear waves to perform shear wave induced resonance elastography imaging for deep venous thrombosis application (DVT-SWIRE). An ultrasound scanner properly synchronized with the shearing source using a dedicated electronic circuit (SYNCH) allowed the acquisition of high frame rate RF sequences. 143
- Figure 7.3: Block-diagram of data processing for the estimation of the inclusion elasticity (μ_{SWIRE}) using the DVT-SWIRE technique. This integrates the processing of experimental data and the formulation of the inverse problem (see text for details). 149
- Figure 7.4: B-mode image of the probed phantom containing a total inclusion (dashed line) and a water-filled cylindrical cylinder (dotted line) embedded in an agar-gelatin gel (phantom #2) (a). Displacement spectra within the inclusion (cross in panel (a)) for a 125 Hz plane transient shear wave and for four repeated measurements (b). Corresponding experimental (c) and simulated (d) two-dimensional (2-D) normalized stationary displacement maps at the first resonance frequency (123.5 Hz experimental and 121.3 Hz theoretical) and corresponding profile on line A (axial) in (e) and B (lateral) in (f). 152
- Figure 7.5: Experimental (a) and simulated (b) two-dimensional (2-D) normalized stationary displacement maps at the first resonance frequency (122.0 Hz and 122.2 Hz for experimental and simulated data, respectively) for a 125 Hz cylindrical

transient shear wave that propagated within a phantom (phantom #2) containing a mimicking total clot and a water-filled cylindrical hole (dotted line). The needle is located at positions $z = -27$ mm and $x = 15$ mm. Corresponding profile on line A (axial) in (b) and B (lateral) in (c). 153

Figure 7.6: Typical two-dimensional (2-D) displacement maps as a function of time for a 125 Hz cylindrical transient shear wave and a mimicking total clot (phantom #2) made of agar-gelatin (a), and B-mode image of the same phantom (b). 154

Figure 7.7: Experimental (a) and simulated (b) two-dimensional (2-D) normalized stationary displacement maps at the first resonance frequency (127.0 Hz experimental and 129.5 Hz theoretical) for a 125 Hz plane transient shear wave that propagated within a phantom (phantom #7) containing a mimicking partial clot and a water-filled cylindrical hole (dotted line). Corresponding profile on line A (axial) in (b) and B (lateral) in (c). 155

Figure 7.8: Experimental (a) and simulated (b) two-dimensional (2-D) normalized stationary displacement maps at the first resonance frequency (136.0 Hz experimental and 136.6 Hz theoretical) for a 125 Hz cylindrical transient shear wave that propagated within a phantom (phantom #7) containing a mimicking partial clot and a water-filled cylindrical hole (dotted line). The needle is located at positions $z = -22$ mm and $x = 18$ mm. Corresponding profile on line A (axial) in (b) and B (lateral) in (c). 156

Figure 7.9: Linear correlation analysis comparing the elasticity obtained with the DVT-SWIRE technique (μ_{SWIRE}) and the reference measurements for 5 phantoms (#1, #3-6, #8) when insonified by plane (blue circles) and cylindrical (red squares) shear wavefronts. The standard deviation (SD) is only plotted for the reference measurements (a). The Bland-Altman analysis for the corresponding plane and cylindrical wavefront configurations are plotted in (b) and (c), respectively. In each plot (b and c), the solid horizontal lines correspond to the mean difference and the dashed horizontal lines correspond to the mean ± 2 SD differences between the elasticities measured with DVT-SWIRE and the reference instrument. 158

- Figure 7.10: Picture of the dissected whole venous segment in a pig model of surgically induced DVT. The inferior vena cava (IVC) and the right and left common iliac veins (RCIV and LCIV) were embedded in an agar-gelatin phantom for experimental acquisitions. 160
- Figure 7.11: B-mode image of the probed phantom made of fresh thrombi formed within the inferior vena cava (IVC) (a) and right common iliac vein (RCIV) (c) segments and manual segmentations of the vessel walls (dotted lines), of the mimicking artery (dot-dashed line), and of the thrombi (solid lines). Corresponding experimental two-dimensional (2-D) normalized stationary displacement maps at the first resonance frequency (68 Hz for the IVC and 74 Hz for the RCIV) for the IVC (b) and the RCIV (d). The shearing source was a 85 Hz transient plane (b) or cylindrical (d) wave... 161
- Figure 7.12: Elasticity moduli estimated with DVT-SWIRE in the *ex vivo* study for clots formed within the inferior vena cava (IVC) and the right common iliac vein (RCIV) ($n = 3$ per segment). N.S. = not statistically significant. 162
- Figure 8.1 : Illustration de la génération d'ondes de cisaillement vertical (CV) (a) ou horizontal (CH) (b). Configuration de la propagation et de la polarisation selon l'orientation de l'inclusion par rapport à la source. 177
- Figure 8.2 : Illustration d'une veine contenant un thrombus attaché à la paroi (a). Schéma global définissant les différents paramètres utilisés pour la formulation des relations en mécanique des fluides (b) ou ceux définis en mécanique du solide (c) (voir les détails dans le corps du texte). (a) est adapté de [38]. 182
- Figure 8.3 : Micrographie obtenue par microscopie par balayage électronique d'un caillot sanguin formé à partir d'un sang à différents hémocrites (a). Module de conservation (G') et de perte (G'') de caillots sanguins mesurés par rhéométrie quasi-statique (0.8 Hz) en fonction du taux d'hématocrite (b). Adapté de [243]. 184
- Figure 8.4 : Étude par simulation de l'évolution du spectre de vibration mesuré au centre de l'inclusion molle pour différentes viscosités η de l'hétérogénéité (pour une élasticité μ constante) (a). Effet de la viscosité η sur les caractéristiques du spectre de la

vibration de l'inclusion molle (fréquences des modes de résonance $Freq_1$ et $Freq_2$, et amplitude des résonances définies dans (a)) (b)..... 188

Figure 8.5 : Photographie de la position de la sonde US sur la surface de la peau de l'animal (a) afin d'imager la veine fémorale obtenue en (b). Illustration 3D de la position de la sonde US et de l'anatomie vasculaire dans le but de générer une onde de cisaillement à l'origine de la résonance du thrombus formé *in vivo* par chirurgie (c, d)..... 190

Liste des symboles et abréviations

∇	Opérateur du gradient
μ	Second coefficient de Lamé (module de cisaillement) (Pa)
μ_{KV}	Paramètre d'élasticité dans le modèle de Kelvin-Voigt
μ_M	Paramètre d'élasticité dans le modèle de Maxwell
μ_D	Viscosité dynamique (Pa.s)
μ_i	Paramètres d'élasticité (Pa)
1-D	Uni-dimensionnel
2-D	Bi-dimensionnel
3-D	Tri-dimensionnel
α	Coefficient d'absorption acoustique (m-1)
a	Ouverture du transducteur US (m)
AMD	Analyseurs mécaniques dynamiques
α_n	Constante viscoélastique (Pa)
ANOVA	Analyse de variance (« analysis of variance »)
ARFI	« Acoustic Radiation Force Impulse »
α_T	Coefficient d'atténuation des ondes de cisaillement (Np.m-1)
a_T	Coefficient de décalage horizontal
ATV	Accident thromboembolique veineux
β	Paramètre relié à l'amplitude des vibrations

β_0	Constante viscoélastique (Pa)
β_n	Constante viscoélastique (Pa)
b_T	Coefficient de décalage vertical
χ	Erreur de la fonction coût (Pa)
χ^*	Résidu de la fonction coût (Pa)
C^0_1	Constante viscoélastique
C^0_2	Constante viscoélastique
CaCl ₂	Chlorure de calcium
$c_{crawling\ waves}$	Vitesse des ondes de crawling (m.s ⁻¹)
CH	Cisaillement horizontal
C_{ijkl}	Tenseur des rigidités élastiques
c_L	Vitesse des ondes de compression (m.s ⁻¹)
CMOS	« Complementary metal–oxide–semiconductor »
CT	« Computed tomography »
c_T	Vitesse des ondes de cisaillement (m.s ⁻¹)
CV	Cisaillement vertical
CWSE	« Crawling Waves SonoElastography »
δ	Phase de l'angle (°)
d	Distance focale du transducteur US (m)
DE	« Dynamic elastography »
δ_{ij}	Symbole de Kronecker
$D_{initial}$	Diamètre de la lumière saine (m)

DMA	« Dynamic mechanical analysis »
$\Delta position radiale$	Distance parcourue par l'onde en un temps Dtemps (m)
$D_{résiduel}$	Diamètre de la lumière résiduelle (m)
$\Delta temps$	Temps de parcours d'une onde (s)
Δu_1	Laplacien de u_1
DVT	« Deep venous thrombosis »
DVT-SWIRE	« Deep venous thrombosis – shear wave induced resonance dynamic elastography »
ε	Déformation
E	Module d'Young (Pa)
E^*	Module de compression complexe (Pa)
E'	Module de conservation en compression (Pa)
E''	Module de perte en compression (Pa)
$\varepsilon_{cisaillement}^0$	Déformation en cisaillement maximale
$\varepsilon_{compression}^0$	Déformation en compression maximale
ED	Élastographie dynamique
ε_{ij}	Tenseur des déformations
EP	Embolie pulmonaire
ES	Élastographie statique
ε_{xx}	Déformation en compression selon x
ε_{xy}	Déformation en cisaillement selon xy
ε_{yy}	Déformation en compression selon y

ε_{yz}	Déformation en cisaillement selon yz
ε_{zx}	Déformation en cisaillement selon zx
ε_{zz}	Déformation en compression selon z
ϕ	Potentiel scalaire exprimé dans la décomposition de Helmholtz
F	Force de radiation acoustique ($\text{kg}\cdot\text{s}^{-2}\text{cm}^{-2}$)
F	Fréquence (Hz)
f_0	Fréquence (Hz)
f_i	Fréquence (Hz)
FEM	« Finite element method »
f_{SMURF}	Fréquence des ondes SMURF (Hz)
FT	Transformation de Fourier (« Fourier transform »)
$f_{vibration}$	Fréquence de vibration (Hz)
FVIIa	Facteur de proconvertine activé
FX	Facteur Stuart-Prower
FXIII	Facteur fibrin-stabilizing
G'	Module de conservation en cisaillement (Pa)
G''	Module de perte en cisaillement (Pa)
G^*	Second coefficient de Lamé complexe (ou module de cisaillement complexe) (Pa)
G^*	Module de cisaillement complexe (Pa)
GPIB	« General-purpose interface bus »
GPU	« Graphic processing unit »

η	Viscosité (Pa.s)
η_{KV}	Paramètre de viscosité dans le modèle de Kelvin-Voigt
η_M	Paramètre de viscosité dans le modèle Maxwell
HFVS	« Hyper-frequency viscoelastic spectroscopy »
η_i	Paramètres de viscosité (Pa.s)
HIFU	« High-intensity focused ultrasound »
HMI	« Harmonic Motion Imaging »
$H_n(1)(.)$	Fonction d'Hankel de première espèce
I	Intensité temporelle moyenne d'un faisceau acoustique ($W.cm^{-2}$)
InterAD	Dispersion Inter-animal (%)
IntraAD	Dispersion Intra-animal (%)
I_{RF}	Séquence temporel d'images RF
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IVC	Veine cave inférieure (« Inferior vena cava »)
$J_n(.)$	Fonction de Bessel de première espèce
K	Module d'incompressibilité (Pa)
k	Nombre d'onde (m^{-1})
k'	Partie réelle du nombre d'onde (m^{-1})
λ	Premier coefficient de Lamé (Pa)
λ^*	Premier coefficient de Lamé complexe (Pa)
λ_{SMURF}	Longueur d'onde des ondes SMURF (m)
λ_T	Longueur d'onde spatiale (m)

LCIV	Veine fémorale commune gauche (« Left common iliac vein »)
LVE	« Linear viscoelastic »
$M(x,y,z)$	Point de coordonnées (x,y,z)
MRDTI	« Magnetic resonance direct thrombus imaging »
MRE	« Magnetic resonance elastography »
MRI	« Magnetic resonance imaging »
MR-Touch	« Magnetic resonance-Touch »
ν	Coefficient de Poisson
NCC	Inter-corrélation normalisée (« Normalized cross-correlation »)
O	Origine
$P(.)$	Fonction polynomiale
PE	Embolie pulmonaire (« Pulmonary embolism »)
PETT	Principe d'équivalence temps-température
PVA-C	« Polyvinyl alcohol cryogel »
PVC	« Polyvinyl chloride »
θ	Dilatation volumique
θ	Angle de rotation (°)
Q	Débit ($\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$)
ρ	Densité (kg/m^3)
RCIV	Veine iliaque commune droite (« Right common iliac vein »)
RF	Radio-fréquence
σ	Contrainte (Pa)

$\sigma_{cisaillement}^0$	Contrainte en cisaillement maximale (Pa)
$\sigma_{compression}^0$	Contrainte en compression maximale (Pa)
SD	« Standard deviation »
SDUV	« Shear Wave Dispersion Vibrometry »
SE	Sensibilité (%)
SE	Sonoélastographie
SH	Cisaillement horizontal (« Shear horizontal »)
σ_{ij}	Tenseur des contraintes
SMURF	« Spatially Modulated Ultrasound Radiation Force »
SP	Spécificité (%)
SPT	Syndromes post-thrombotiques
SSI	« Supersonic Shear Wave Imaging »
STD	« Standard deviation »
SV	Cisaillement vertical (« Shear vertical »)
σ_{ω}	Étendue spectrale du signal Doppler (Hz)
SWEI	« Shear wave elastography imaging »
SWIRE	« Shear wave induced resonance dynamic elastography »
t	Temps (s)
T_0	Température de référence (°C)
T_0	Température (°C)
T_1	Température (°C)
$\tan(\delta)$	Facteur d'amortissement

TE	« Transient Elastography »
TF	Facteur tissulaire (« Tissue factor »)
T_i	Température (°C)
T-MRE	« Transient MR elastography »
TOE	« Transient OptoElastography »
τ_p	Contrainte pariétale (Pa)
TVP	Thrombose veineuse profonde
\vec{U}	Champ de déplacement (m)
\vec{u}	Déplacement vectoriel (m)
u_1	Déplacement selon x (m)
u_2	Déplacement selon y (m)
u_3	Déplacement selon z (m)
U_{max}	Déplacement maximal (m)
US	Ultrasonore
USVA	« Ultrasound-Stimulated Vibro-Acoustography »
V	Vitesse du flux sanguin ($m.s^{-1}$)
VCI	Veine cave inférieure
VFCD	Veine fémorale commune droite
V_{max}	Vitesse maximale du sang ($m.s^{-1}$)
V_{moyen}	Vitesse moyenne de l'écoulement sanguin ($m.s^{-1}$)
V_{moyen}^0	Vitesse moyenne du sang dans le segment veineux sain ($m.s^{-1}$)
VRM	Veinographie par résonance magnétique

VTAO	Veinographie tomographique assistée par ordinateur
VTE	« Venous thromboembolism »
ω	Pulsatilité (rad.s^{-1})
$\Delta\omega$	Décalage fréquentiel (Hz)
ω_L	Fréquence de vibration (Hz)
$\vec{\psi}$	Potentiel vecteur exprimé dans la décomposition de Helmholtz

À mes parents

Remerciements

Je ne pourrais pas commencer ce paragraphe sans adresser mes sincères remerciements à Guy Cloutier pour m'avoir accueilli, à nouveau, au sein de la grande famille LBUM. Au-delà du soutien financier, il a grandement contribué à mon épanouissement scientifique et personnel grâce à sa rigueur, à sa motivation, à sa créativité, à sa latitude concernant mes choix d'orientation de mes travaux, et surtout à l'importance qu'il apporte à la valorisation scientifique et au transfert technologique. Toutes ces qualités qu'il a su m'inculquer seront indispensables dans ma carrière professionnelle. L'aboutissement de cette thèse a également été favorisé par l'environnement de travail instauré et les nombreuses ressources mises à ma disposition.

Je veux également exprimer mes remerciements à Louise Allard pour ses énormes qualités d'organisation, son aide pour la rédaction du dossier pour les études *ex vivo* et *in vivo*, son soutien lors des derniers jours de rédaction et pour les heures passées à la lecture et à la correction de cette thèse.

Je tiens à témoigner mon respect et ma gratitude à Frédéric Lesage qui m'a fait l'honneur de présider ce jury, mais également pour avoir siégé sur mon comité d'examen pré-doctoral. Je veux également exprimer ma reconnaissance à Mickael Tanter pour avoir accepté d'être l'examineur externe. Je remercie André Roussin, membre du jury, d'avoir eu l'amabilité d'évaluer mon travail de doctorat, et également Josée Dubois pour sa présence en tant que représentante du doyen de la faculté des études supérieures.

Du tout début de mon doctorat jusqu'à aujourd'hui, tout le chemin réalisé n'aurait pas pu être possible sans l'aide et la complémentarité de Anis Hadj Henni. Cela a été pour moi une chance de travailler avec une personne ayant la même motivation, la même imagination et le dévouement pour atteindre des objectifs communs. Initialement académique, notre collaboration a été tellement fructueuse que nous nous sommes engagés dans une aventure entrepreneuriale passionnante : élever ensemble Rheolution! Je tiens également à saluer

l'ami qui a toujours été présent pour me soutenir et avec qui travailler ou faire le « parté » est toujours un plaisir.

Merci au personnel de l'animalerie et tout particulièrement au Dr Hélène Héon, vétérinaire, sans qui l'étude *in vivo* n'aurait jamais pu avoir lieu, ainsi qu'au Dr Shijie Qi qui a réalisé un travail d'une qualité exceptionnelle lors de la chirurgie. Merci également aux membres du CREPEC, Pr. Pierre Carreau, Pr. Marie-Claude Heuzey, Mélina Hamdine et Marie Élise Tremblay avec qui j'ai eu le privilège de collaborer lors de la validation de RheoSpectris.

Comme je le mentionnais, le LBUM est une grande famille, donc j'ai eu le plaisir de partager le « bateau de l'aventure doctorale » avec François Y., Marie-Hélène, Marie-Ange et Ekathérina. Un grand Merci à Julien et Étienne pour avoir accepté de relire ma thèse et pour avoir contribué à améliorer le manuscrit. Merci également aux membres de l'équipe Élasto dynamique et en particulier à Emmanuel, pour sa bonne humeur et avec qui les échanges scientifiques ont toujours été fructueux. Je remercie également les autres membres (passés, actuels et futurs) du LBUM, autant les étudiant(e)s que les post-doctorant(e)s, les assistant(e)s de recherche, ainsi que les assistants professeurs, avec qui il a toujours été agréable d'échanger...surtout lors des débats très mouvementés pendant le lunch. Cet environnement dynamique et motivant restera une expérience inoubliable pour moi.

Ces remerciements seraient incomplets s'ils ne faisaient pas aussi référence à toutes les personnes que j'ai côtoyées lors de ces 2.5 + 5 années à Montréal : Sophie, Éric, Émilie, André-John, Mélissa, Gwen, Mouss, Antoine, Jérémie, Jérêmei, Nawel, Véronique, Éva, Daniel, Vanessa, Mouhcine, Yanqin, Xavier, Audrey, Vincent, ... et tous ceux et celles que j'ai pu oublier dans cette liste mais qui se reconnaîtront.

Vivre à la fois avec un finissant au doctorat et un jeune entrepreneur n'est jamais facile donc je tiens à remercier « meine lieben giraffe » Jenny pour son soutien et ses encouragements tout au long de ces années.

Mes derniers remerciements vont naturellement à ma famille qui, même de l'autre côté de l'océan, m'a toujours soutenu et a toujours cru en moi.

Chapitre 1 : La thrombophlébite et les outils de détection

1.1. Les accidents thromboemboliques veineux et les thérapies associées

L'accident thromboembolique veineux (ATV) se situe au 3^{ème} rang des maladies cardio-vasculaires les plus importantes développées par les populations occidentales, précédé seulement par les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux [17]. Les statistiques récentes sur l'ATV révèlent une incidence de 71 à 117 pour 100,000 personnes chaque année aux États-Unis [19]. Près de 66% des ATV diagnostiqués se produisent au niveau des membres inférieurs dans lesquels une thrombose veineuse profonde (TVP) se forme (Figure 1.1a).

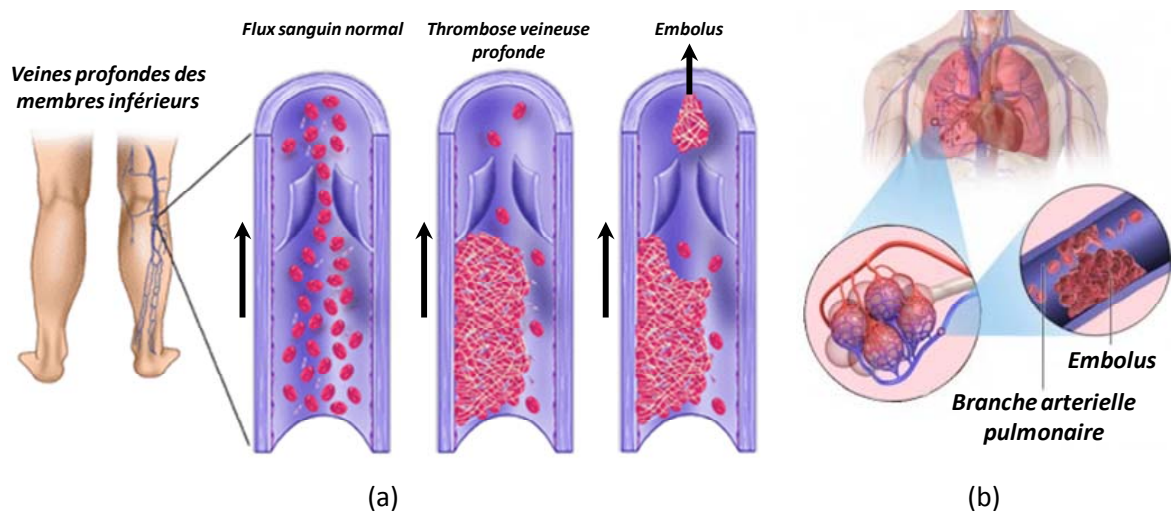


Figure 1.1: Illustrations de la formation de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs (a)¹ et conséquences fatales du détachement d'un embolus qui peut migrer jusqu'aux poumons et engendrer une embolie pulmonaire (b)².

¹ Source: <http://www.sirweb.org/> (accédée le 05/02/2011).

² Source: <http://www.bupa.co.uk/> (accédée le 05/02/2011).

La TVP, ou thrombophlébite profonde, est causée par l'activation localisée de la coagulation engendrant la constitution et le développement d'un thrombus dans le système veineux profond. Le détachement d'un embolus peut avoir des conséquences fatales et provoquer entre autres une embolie pulmonaire (EP) lorsque le caillot se détache, circule dans le sang et produit une obstruction de la ramification artérielle irriguant les poumons (Figure 1.1b).

Six pourcents des cas de TVP entraînent le décès du patient par EP dans une fenêtre temporelle d'un mois suivant le diagnostic. Les patients qui développent une première TVP sont diagnostiqués avec succès dans les premiers jours de la formation du thrombus en utilisant une combinaison de règles de prédiction clinique (signes et symptômes) et des tests sanguins (test de D-dimères) couplés à une ultrasonographie veineuse (*i.e.* compression ultrasonographique, Doppler couleur) [22]. Cependant, 30% de cette population développera des TVP récurrentes après 8 ans [24], avec une probabilité associée de décès d'environ 2 % [25]. La proportion de récurrences, après arrêt de médication administrée, évolue continuellement en fonction du temps (Figure 1.2).

La stratégie thérapeutique mise en œuvre dépend grandement de la nature du thrombus [28]. Dans le cas d'un nouvel épisode thrombotique, ou thrombose aiguë, le traitement optimal consiste à administrer de l'héparine ou de l'héparine de bas poids moléculaire par voie intraveineuse sur une période d'un minimum de 5 jours (jusqu'à 2 semaines en présence d'un thrombus compact), traitement suivi par des anticoagulants oraux pour une durée d'au moins 3 mois afin de prévenir la récurrence [28].

Dans le cas d'une thrombose mature de plus de 6 mois, ou identifiée comme chronique, la thérapie diffère et consiste à traiter le patient seulement avec des anticoagulants oraux (parfois pendant plusieurs années) afin de prévenir les saignements ou les effets anti-inflammatoires indésirables induits par l'héparine [33].

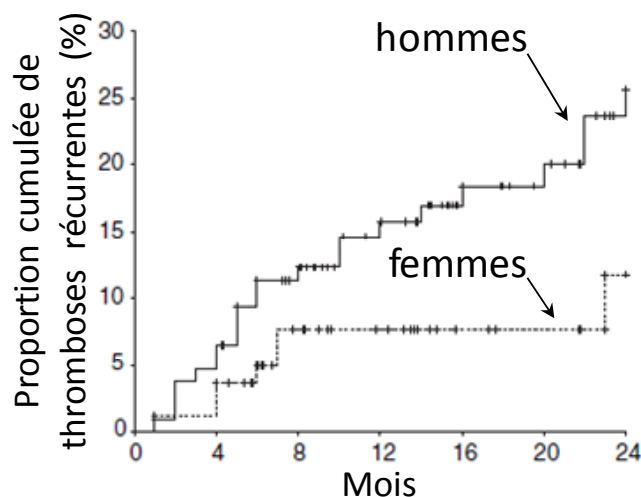


Figure 1.2 : Proportion cumulée de thromboses récurrentes après arrêt de la médication par anticoagulant chez les hommes et les femmes après un premier épisode de thromboses veineuses idiopathiques. Adapté de [31].

1.2. Les facteurs de risques : premiers évènements thrombotiques et récurrences

Il a été dénombré une liste importante de facteurs de risques à l'origine d'un premier épisode de TVP. Parmi ces facteurs, l'hospitalisation (avec ou sans chirurgie) a le taux le plus élevé, particulièrement lors de chirurgies orthopédiques, cardiovasculaires ou neurologiques (Figure 1.3 [35]). Cela est attribuable à la combinaison de plusieurs éléments : une possible blessure de l'endothélium veineux provoquée lors de l'intervention chirurgicale, la médication administrée lors de l'hospitalisation, et/ou l'inactivité physique et l'immobilisation du patient qui suit la chirurgie qui facilite la stase veineuse. Toujours selon l'étude de Heit *et al.* [35], différentes pathologies (cancer, insuffisance cardiaque, maladies neurologiques) sont à l'origine des TVP car la médication mise en place ou la maladie en elle-même ont un effet sur le développement des TVP. Ce risque augmente en

présence d'autres facteurs, tels que l'âge ou les antécédents d'accidents thrombotiques [22]. Dans le cas d'épisodes récurrents, l'implication de ces facteurs de risque est beaucoup plus faible pour les patients atteints de maladies thrombotiques provoquées (*i.e.* hospitalisation, maladies, etc.) que non provoquées.

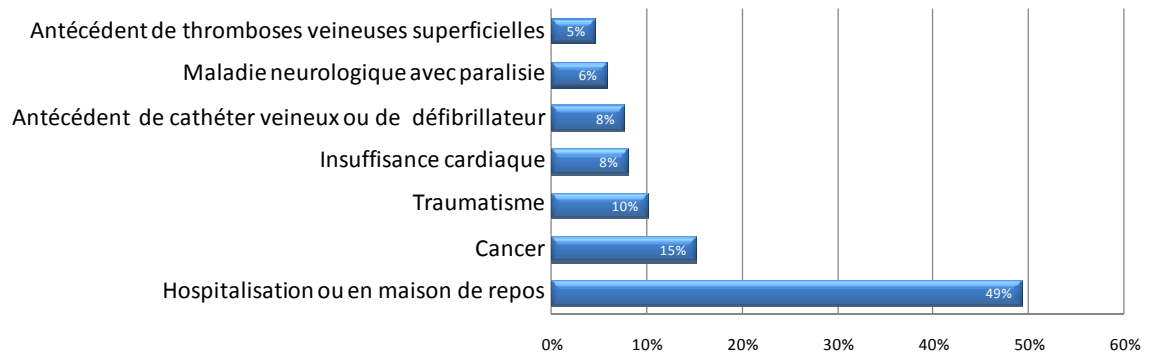


Figure 1.3: Répartition des facteurs de risques à l'origine d'un premier épisode de thrombose veineuse profonde. Adapté de [35].

1.3. Impact économique des maladies thrombotiques

Au-delà des implications cliniques des maladies thrombotiques, l'aspect économique lié à ces pathologies reste un fardeau pour le système de santé. Des coûts importants dus aux frais d'hospitalisation, d'honoraires professionnels, d'utilisation d'équipements, de suivi des patients, de gestion administrative, de prévention, etc... ont été évalués d'importance différente selon la nature de l'ATV. Une étude complète publiée par Spyropoulos et al. [36] montre qu'une personne diagnostiquée avec un premier épisode de TVP coûte annuellement 10 804 \$US alors que celle développant une première EP nécessite des frais médicaux de 16 644 \$US. Dans le cas d'épisodes récurrents, ces chiffres augmentent de 21% pour le cas d'une TPV alors que pour l'EP, les frais restent équivalents (voir la Figure 1.4 pour la répartition des frais médicaux principaux). Pour compléter ces chiffres, il est important de noter que le taux de réadmission hospitalière, 12 mois suivant

une première hospitalisation, est de 5.3% lors du développement d'une TVP initiale, et atteint 14.3% pour des TVP récurrentes [37].

De plus, les patients atteints de TVP récurrentes ont un risque élevé de développer des syndromes post-thrombotiques (SPT), qui peuvent se manifester plusieurs années après une TVP. Les SPT ont inévitablement un impact négatif sur la qualité de vie du patient, entraînant une fatigue et une détresse psychologique.

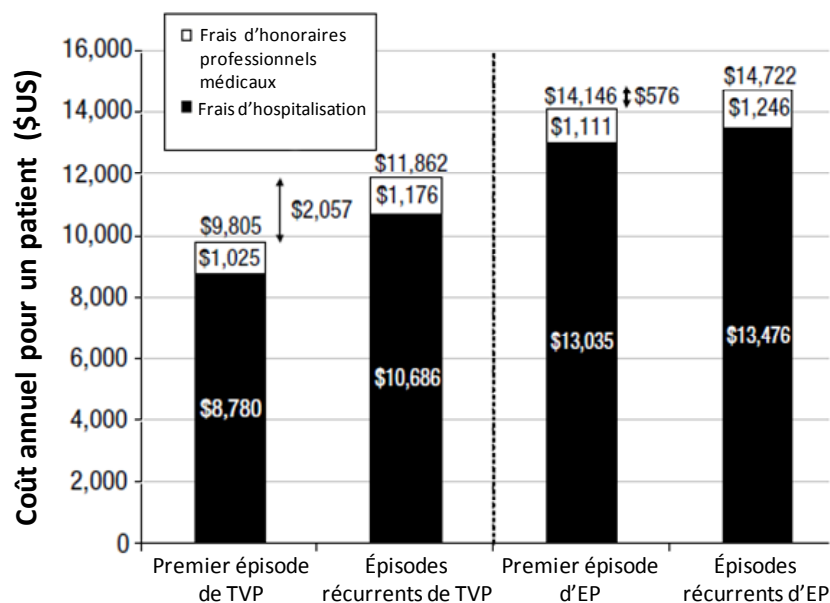


Figure 1.4: Coût annuel total moyen d'hospitalisation pour un patient dans le cas d'un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP), ou après réadmission due à une thrombose ou à une embolie récurrentes. Adapté de [36].

1.4. Thrombogénèse et évolution de la thrombophlébite

Depuis les premiers instants de la formation d'une thrombose jusqu'à sa stabilisation à l'intérieur de la lumière vasculaire, le processus complet de formation peut temporellement se diviser en deux phases : un processus rapide (quelques minutes), l'hémostase, impliquant les mécanismes de coagulation sanguine, et une étape plus lente

(quelques jours à quelques semaines), pendant laquelle le thrombus se développe pour atteindre une phase de réorganisation et de stabilisation.

1.4.1. Phase 1 : L'hémostase, un mécanisme vital d'auto-défense

Causée par un ou plusieurs facteurs de la triade de Virchow (stase du flux sanguin, fragilisation de la paroi vasculaire et hypercoagulabilité sanguine) [38], le mécanisme de l'hémostase engendre dans un premier temps la formation d'un thrombus plaquettaire. Par le biais de 4 étapes successives: la vasoconstriction du vaisseau, l'adhésion des plaquettes à une couche endothéliale, l'activation métabolique (activation plaquettaire) et l'agrégation des plaquettes; un clou plaquettaire est ainsi créé dans un délai de 3 à 5 minutes.

Cet amas plaquettaire fragile est ensuite consolidé par un mécanisme de coagulation sanguine complexe qui dure de 5 à 10 minutes, lequel implique une série de réactions enzymatiques. Deux voies de cette cascade de coagulation, déclenchées par des stimuli différents, ont été identifiées mais seule la voie extrinsèque est la plus significative d'un point de vue physiologique. Tel qu'indiqué par son nom, la cascade de coagulation (Figure 1.5) est une succession de réactions biochimiques permettant la conversion d'éléments inactifs en composants actifs (*i.e.* le facteur tissulaire TF et le facteur FVIIa activent le facteur de Stuart FX) qui activent ensuite les facteurs de coagulation suivant. La voie intrinsèque, la plus longue des deux car elle fait intervenir plus de réactions, est activée lorsque le sang est mis en contact avec le tissu conjonctif sous-endothélial ou avec des protéines résultantes d'une lésion tissulaire. En revanche, la voie extrinsèque se déclenche en quelques secondes par l'exposition du facteur tissulaire (TF) lors d'une lésion vasculaire. Les dernières étapes de la cascade (la voie commune) permettent la génération d'un composant essentiel de la coagulation, la thrombine, élément nécessaire pour la transformation du fibrinogène en monomères de fibrine. Le facteur FXIII, généré par la thrombine, crée des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine pour produire finalement un réseau compact stable de fibrine enserrant les plaquettes (ou caillot de fibrine) [39; 40]. La thrombine étant également produite en grande quantité (« thrombin

burst »), la coagulation sanguine est auto-entretenu, ce qui permet à la thrombose de se développer continuellement [41].

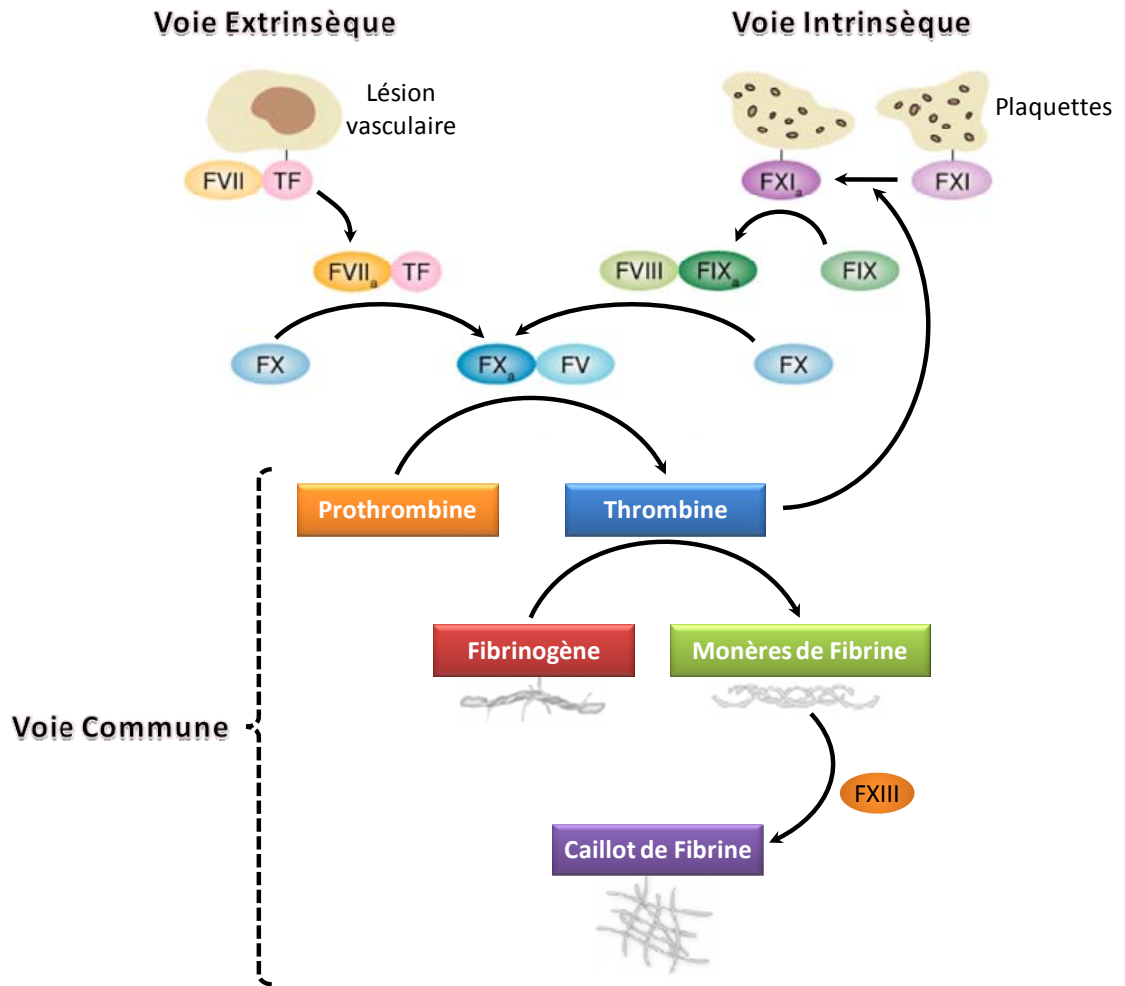


Figure 1.5: Illustration de la cascade de coagulation (voies extrinsèque, intrinsèque et commune) inhérente à la production d'un caillot de fibrine à partir de la transformation du fibrinogène en monomères de fibrine. Adapté de [42].

1.4.2. Phase 2 : Développement de la thrombose à long terme

La thrombose aiguë apparaît initialement comme une accumulation informe de plaquettes sanguines, suivie par le développement d'une structure stratifiée faite d'un

enchevêtrement de couches de plaquettes et de fibrines dans lesquelles sont emprisonnés des globules rouges [43]. Le thrombus grandit vers le centre de la lumière pour se courber ensuite sous l'effet du flux sanguin. Il continue à se développer le long du vaisseau après occlusion complète de la lumière. Pour les thrombi attachés fermement à la paroi endothéliale et qui n'ont pas été dégradés par lyse, une réponse inflammatoire de la paroi veineuse en présence de fibroblastes (environ 5 à 14 jours après le début du processus) induit le remplacement du réseau de fibrine par un tissu fibreux. Cette étape de polymérisation et de maturation du thrombus est la cause d'un phénomène de rétraction du caillot qui peut entraîner la recanalisation de la thrombose. C'est lors de cette restructuration du caillot que celui-ci a la plus grande probabilité de se détacher pour former un embolus et éventuellement provoquer une embolie pulmonaire. Après cette phase, la thrombose considérée alors comme sous-aiguë puis chronique après 6 mois de développement, restera de façon permanente sur le site de la lésion.

1.5. Outils cliniques pour la détection des TVP et des thromboses récurrentes

1.5.1. Signes et symptômes

Dès l'initiation d'une TVP apparaissent généralement un certain nombre de signes et symptômes caractéristiques au niveau des membres inférieurs tels douleurs et enflures, érythème (congestion de la peau ou des muqueuses), sensibilité au niveau des extrémités associée à une augmentation de la température locale, dilatation du réseau superficiel veineux ou accroissement du diamètre des veines collatérales à la région affectée, etc. Le profil clinique conjugué à l'historique médical du patient (*i.e.* épisodes thrombotiques précédents, facteurs de risques, antécédents familiaux de thromboses, etc.) permet d'émettre un diagnostic potentiel. Néanmoins, cette information ne renseigne que très peu sur la présence de TVP puisque la sensibilité (SE) et la spécificité (SP) de ces paramètres varient dans une gamme très étendue selon les symptômes observés [44]. Par exemple, dans

le cas de douleurs au mollet, la sensibilité est de 66-91% pour une spécificité de 3-87%, alors que lors d'une sensibilité au touché du mollet, SE = 56-82% et SP = 26-74%, et pour un gonflement du mollet ou de la jambe, SE = 35-97% et SP = 8-88% [44]. Ainsi, les signes et symptômes du patient seront plutôt utilisés comme données complémentaires dans des algorithmes cliniques de prédiction intégrant plusieurs modalités diagnostiques (tests sanguins, ultrasonographie, veinographie, etc.) [45].

1.5.2. Test sanguin

Le test sanguin couramment utilisé lorsqu'une TVP est suspectée, se base sur la présence de D-dimères dans le sang. Cette protéine, dont l'appellation vient de deux sous-unités de fragment D liés ensemble, est la résultante de la dégradation du réseau de fibrine formé lors de la cascade de coagulation. C'est un marqueur non spécifique d'un accident thrombotique puisque le mécanisme de dégradation de fibrine est également présent dans d'autres pathologies (*i.e.* inflammation aiguë, hémorragie, infections) ou lors d'états normaux spécifiques (*i.e.* grossesse, vieillesse, après une intervention chirurgicale). Bien qu'un résultat négatif du test D-dimère permette d'exclure la présence d'un premier épisode de TVP (sensibilité de 88.4-96.4%), un D-dimère positif a peu de valeur diagnostique (spécificité de 27.0-75%) [44].

Dans le contexte des TVP récurrentes, des études récentes montrent que les patients sous médication d'anticoagulants, et qui présentent des valeurs anormales de D-dimères, ont une plus faible incidence de récurrence thrombotique que les patients avec D-dimère normal sous thérapie discontinuée (7.2% vs. 16.6% [46]). Cependant, la valeur prédictive du D-dimère seule n'est pas suffisante pour être considérée comme un outil diagnostique fiable dans le cas de thromboses récurrentes [24].

1.5.3. Veinographie (Phlébographie)

La veinographie, encore considérée comme la méthode de référence (« gold standard ») utilisée en routine clinique pour la détection de TVP, est une modalité d'imagerie utilisant les rayons X qui permet d'obtenir une image radiographique (carte d'absorption du milieu irradié) de l'arbre veineux après injection par cathéter d'un bolus (substance iodée) radio-opaque (Figure 1.6a). La présence d'une thrombose est diagnostiquée lorsque l'examen révèle une obstruction du flux sanguin (absorption élevée) sur plus d'une projection radiographique du même segment vasculaire (Figure 1.6b).

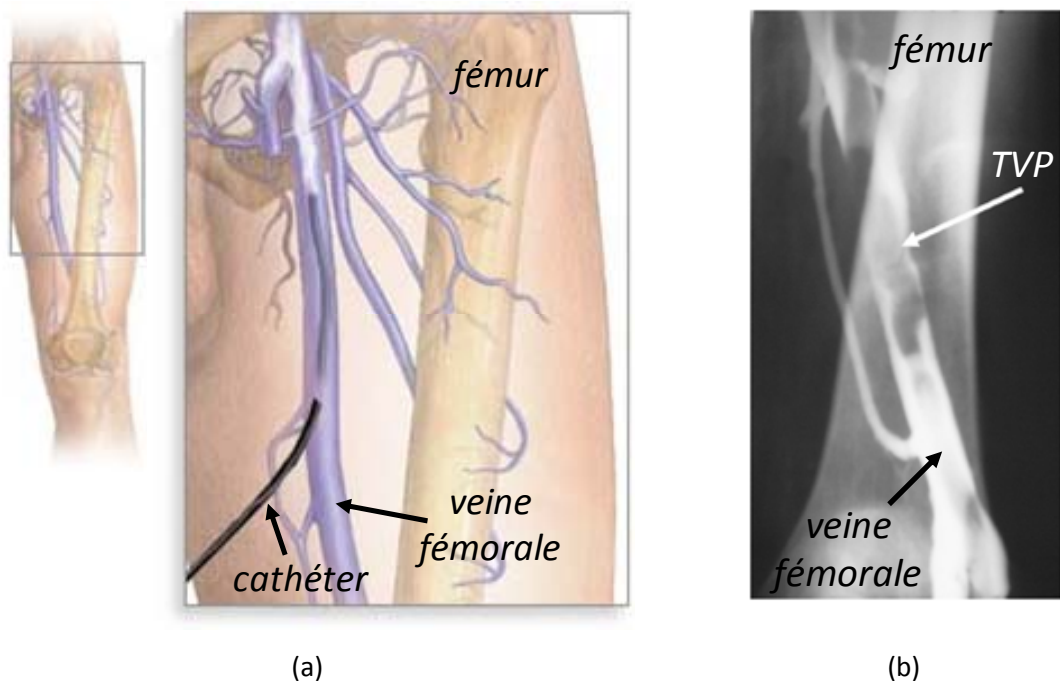


Figure 1.6: Illustration d'une vue anatomique de la cuisse gauche et de l'introduction d'un cathéter afin d'injecter un agent radio-opaque pour réaliser une veinographie (a)³. Image obtenue par veinographie par agent de contraste montrant un défaut d'écoulement dans la veine fémorale due à la présence d'une thrombose veineuse profonde (TVP) (b). Adapté de [47].

³ Source: <http://www.adam.com/> (accédée le 05/02/2011).

Une extension tri-dimensionnelle (3-D) de cette modalité, la veinographie tomographique assistée par ordinateur (VTAO) (« CT venography »), permet de reconstruire un volume 3-D du contraste d'opacité de l'arbre veineux. Cette technique utilise un système d'émission-réception des rayons X se déplaçant le long des jambes du patient suivant une trajectoire hélicoïdale.

Ces deux techniques radiologiques présentent une sensibilité et spécificité équivalentes pour la détection des TVP (SE = 100% et SP = 97% pour des TVP au niveau du mollet et du fémoro-poplité [47]), cependant la VTAO a l'avantage de nécessiter des temps de radiation moins importants. En revanche, ces techniques d'imagerie restent très coûteuses (disponibilité limitée), invasives (intervention complexe), utilisant une radiation importante (limitation de la fréquence d'examen sur un même patient), et nécessitent un personnel médical expérimenté (techniciens et radiologues). Cet examen est réalisé lorsque les autres outils cliniques n'ont pas donné de diagnostic probant ou n'ont pas pu être réalisés.

1.5.4. Ultrasonographie

L'imagerie non-invasive ultrasonore est l'outil pour le diagnostic des TVP le plus répandu en pratique clinique. Elle est réalisée chez des patients pour lesquels les pré-tests ont révélé une probabilité modérée ou élevée (signes, symptômes et test sanguin). De plus, cette modalité est non-ionisante, peu coûteuse, portable ou transportable, et disponible dans la plupart des centres de radiologie.

Les principes physiques des modalités exploitant les ultrasons (échographie mode-B et échographie-Doppler) seront dans un premier temps introduit avant de définir l'utilisation de ces techniques lors d'examens cliniques.

1.5.4.1. Principes physiques

D'un point de vue physique, l'ultrasonographie se base sur la propagation dans un milieu d'ondes de compression générées par la vibration à hautes fréquences (entre 20 kHz et 500 MHz) d'éléments piézoélectriques, lesquels convertissent une énergie électrique en mouvements mécaniques [48]. L'onde rétrodiffusée, ou signal radiofréquence (RF), est reliée au changement des propriétés acoustiques du milieu et contient une information exploitée en imageries mode-B (Figure 1.7a) et en échographie-Doppler (Figure 1.7b).

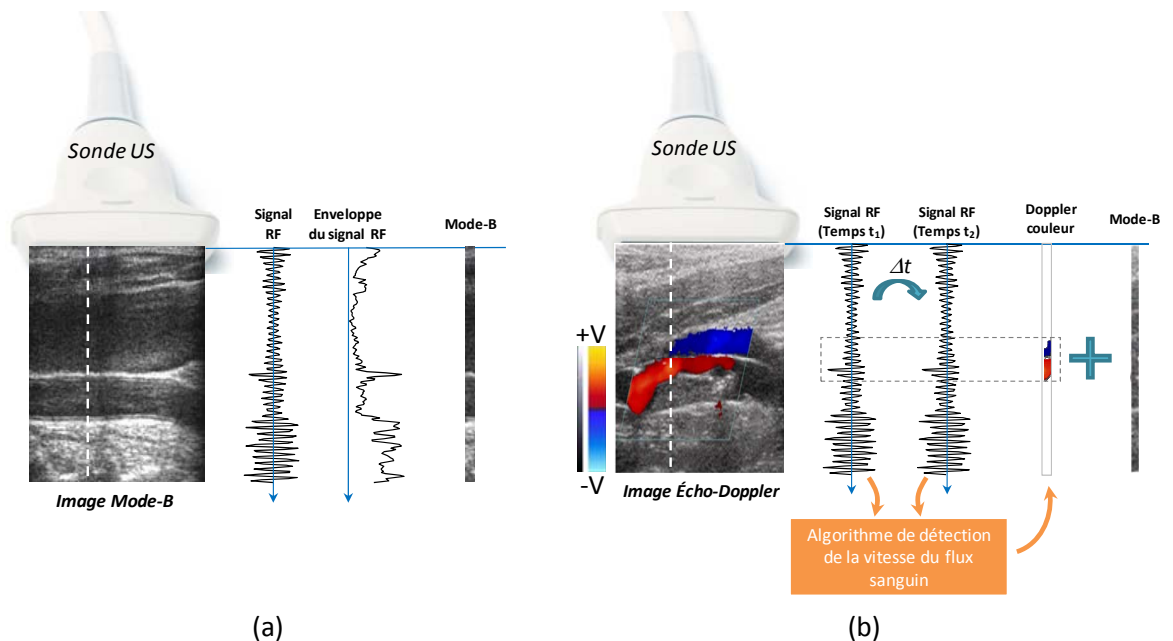


Figure 1.7: Illustrations de deux modalités d'imagerie par ultrasonographie : le mode-B (a) et le mode écho-Doppler (b). La sonde ultrasonore (US) permet de faire l'acquisition des signaux radiofréquences (RF) sur lesquels sont appliqués des algorithmes pour calculer soit l'enveloppe du signal (mode-B), soit un champ de vitesse du flux sanguin (Doppler couleur).

L'image mode-B, ou image ultrasonore (US), représente une carte de la luminosité du point en fonction de l'amplitude de l'onde rétrodiffusée et permet de produire une image anatomique du milieu sondé. Elle est principalement formée à partir de l'enveloppe des signaux RF et est codée en niveau de gris (Figure 1.7a). En revanche, l'échographie-Doppler, ou écho-Doppler, est la combinaison du mode-B et du Doppler couleur dans une

région d'intérêt définie par l'utilisateur (Figure 1.7b). Cette imagerie fonctionnelle fournit, en temps-réel et de façon non-invasive, une carte bi-dimensionnelle (2-D) de distribution des vitesses V du flux sanguin. Cette carte des vitesses est estimée à partir des signaux RF (à des instants différents) à l'aide d'algorithmes d'analyse spectrale ou temporelle.

1.5.4.2. Échographie mode-B

L'imagerie mode-B est couramment utilisée par les radiologues pour effectuer un test de compression d'un segment veineux suspecté comme thrombosé. Le protocole consiste à étudier la compressibilité du vaisseau après application d'une pression sur la peau à l'aide de la surface de la sonde échographique (Figure 1.8).

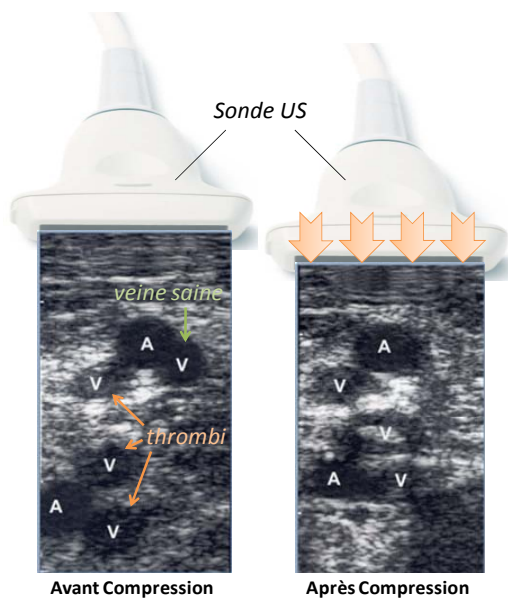


Figure 1.8: Test de compression en ultrasonographie du segment fémoral des membres inférieurs (A : artère, V : veine). La sonde ultrasonore (US) est positionnée à la surface de la peau et permet d'appliquer une pression sur le milieu imagé afin d'induire la compression des vaisseaux. La présence de thrombi, contrairement aux veines saines, évite aux segments veineux de se collapser après application de la compression. Adapté de [49].

Lorsqu'il y a présence d'un thrombus récent ou très mature, un manque de compressibilité de la veine peut être observé, alors que dans le cas d'un segment sain, la veine collapse. Le test de compression seul permet la détection de thromboses veineuses avec une sensibilité et une spécificité de 90.3% et 97.8%, respectivement [50]. Cependant, des protocoles cliniques ont démontré l'inefficacité des tests de compression ultrasonographique pour la détection de TVP récurrentes puisque ces tests sont anormaux (mauvais diagnostic) chez près de 50% des patients un an après le diagnostic initial [45].

Pour améliorer le diagnostic des TVP récurrentes, d'autres paramètres mesurés à partir de l'examen d'ultrasonographie veineuse ont été proposés. La variation de l'échogénicité du thrombus en fonction du temps a été étudiée pour déterminer l'âge du thrombus (Figure 1.9). Les résultats montrent une augmentation graduelle du signal ultrasonore mesuré, défini comme hypoéchoïque (quelques fois anéchoïque) pour les thromboses aiguës (mature de moins de 14 jours), alors que les thromboses chroniques (supérieures à 6 mois) ont été identifiées comme hyperéchogènes [49]. Cependant, la gamme dynamique limitée de l'échogénicité lors du développement de la thrombose ne permet pas d'aider à différencier les thrombi aiguës des chroniques [49; 51; 52].

Le diamètre du thrombus a également été analysé et les résultats montrent que la veine est plus large en présence d'une TVP aiguë que lors d'un état non pathologique (Figure 1.9), alors que le diamètre devient très petit dans le cas chronique [53]. Cette étude montre que la taille de la veine n'est pas un paramètre fiable pour la détection d'accidents récurrents puisqu'il apparaît un recouvrement entre les groupes de TVP aiguës et chroniques [53].

L'étude de l'évolution temporelle de paramètres morphologiques (entre deux examens ultrasonores) a montré qu'une augmentation du diamètre du thrombus supérieure à 4 mm [54] ou qu'une augmentation apparente de sa longueur égale ou supérieure à 9 cm [55] est probablement liée à la présence d'une TVP récurrente. Néanmoins, ces mesures présentent une variabilité inter-observateurs modérée [47] et nécessite un suivi rigoureux de l'historique de la TVP [49].

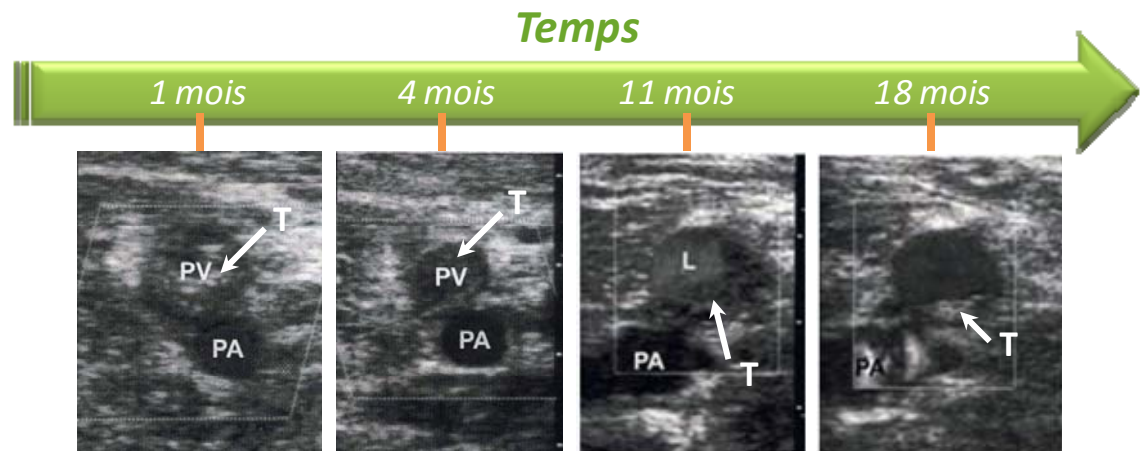


Figure 1.9: Examens ultrasonographiques en mode-B du segment poplité des membres inférieurs (PV : veine poplitée, PA : artère poplitée, L : lumière veineuse, T : thrombus) pour un même patient en fonction du temps. Évolution sur 18 mois de l'anatomie (diamètre des veines) et des propriétés acoustiques (échogénicité) du réseau veineux pathologique (thrombose veineuse totale d'une maturité de 1 et 4 mois, puis partielle pour les mois 11 et 18). Adapté de [49].

1.5.4.3. Échographie-Doppler

Lors de l'examen Doppler couleur, le critère de présence de thromboses est relatif au degré d'obstruction de la lumière du vaisseau, *i.e.* totalement obstruée sans aucun flux résiduel visible. L'information contenue dans la distribution spatiale du flux sanguin (Doppler couleur seul) présente une sensibilité et une spécificité pour la détection de TVP égales à 81.7% et 92.7% [50].

Lorsque le Doppler couleur est utilisé en complément de l'imagerie mode-B, la performance du diagnostic est augmentée avec une sensibilité de 92.1% et une spécificité de 94.0% [50].

En revanche, il reste très difficile de différencier entre des thromboses aiguës et chroniques, notamment lorsque le nouvel épisode thrombotique se produit dans un segment veineux déjà affecté auparavant [37].

1.5.5. Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une modalité permettant de produire des images anatomiques et fonctionnelles liées au contraste des propriétés magnétiques des tissus [48]. La physique sous-jacente à l'IRM est principalement définie par deux composantes : un champ magnétique principal et des ondes électromagnétiques de radiofréquence (RF) (émises ou mesurées). Lorsque le milieu à imager est soumis au champ magnétique principal de forte intensité (entre 0.1 et 7 Tesla dans le domaine médical), les particules élémentaires (principalement les protons des atomes d'hydrogène) présentent dans le tissu passent d'une orientation aléatoire à une orientation organisée suivant la direction du champ imposé. L'étape suivante, l'excitation, consiste à perturber ce nouvel état d'équilibre au moyen d'ondes électromagnétiques RF qui vont faire basculer et réorienter les protons. Cet état est instable, et dès l'arrêt de l'excitation, les protons vont retourner à l'état d'équilibre initial imposé par le champ magnétique. Au cours de ce phénomène, ou phase de relaxation, plusieurs paramètres liés aux caractéristiques magnétiques du tissu sont mesurés à l'aide d'antennes RF (temps de relaxation, densité protonique).

Ce principe physique est utilisé en veinographie par résonance magnétique (VRM) pour laquelle ont été développée une large gamme de techniques: par agent de contraste (injection d'un bolus magnétique pour améliorer la détection du flux sanguin) (Figure 1.10a), par le temps de vol (amplification du signal du flux sanguin), et par contraste de phase (détection du flux sanguin par méthodes de soustraction).

La VRM est, dans la plupart des cas, utilisée conjointement avec l'injection d'un bolus contenant du gadolinium, lequel est un composant paramagnétique idéal pour rehausser le contraste des images. Une sensibilité entre 87% et 100% et une spécificité entre 95% et 100% pour la détection de TVP ont été reportées dans la littérature [37]. En revanche, aucune étude portant sur une large population n'a évalué l'efficacité de la VRM pour le diagnostic de thromboses récurrentes. Une mesure indirecte d'un nouvel épisode thrombotique, soit le niveau d'inflammation de la paroi veineuse, a cependant été explorée par Carpenter et al. [56], afin de différencier les thrombi aigus des chroniques.

D'autres techniques récentes utilisant l'IRM, telles que le MRDTI (magnetic resonance direct thrombus imaging) (Figure 1.10b) [57; 58] ont été utilisées pour évaluer l'âge et le volume de thrombi [59] à partir de l'imagerie d'enzymes spécifiques contenues dans les globules rouges. Il a été reporté un niveau de détection équivalant à celui de la veinographie conventionnelle [60].

Malgré des résultats très prometteurs pour la détection de TVP et de thromboses récurrentes au moyen de techniques d'imagerie par résonance magnétique, les principaux inconvénients sont le coût élevé, le facteur minimalement invasif (injection d'un produit de contraste), et la disponibilité limitée de ce genre de systèmes d'imagerie dans les centres hospitaliers.

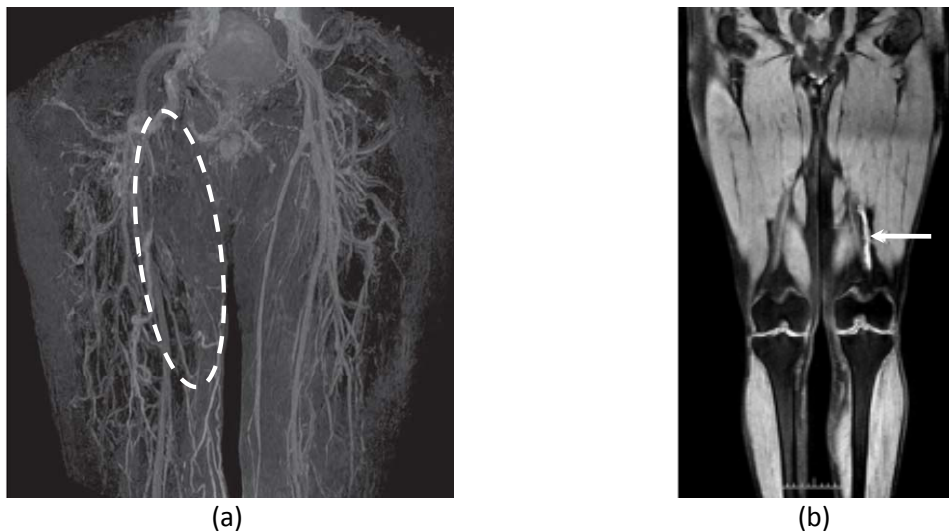


Figure 1.10: Veinographie en résonance magnétique par injection d'agent de contraste du réseau veineux d'un patient atteint d'enflures récurrentes de la jambe droite (a). Une occlusion complète des veines saphène et fémorale superficielle peut être visualisée (dans la région identifiée par l'ellipse en pointillés blancs). Image obtenue par MRDTI (magnetic resonance direct thrombus imaging) qui montre un signal de forte intensité indiquant une thrombose (flèche blanche) au niveau de la veine poplitée gauche (b). Adaptés de [61] (a), et [62] (b).

1.6. L'imagerie élastographique : vers une modalité d'imagerie clinique pour la caractérisation mécanique non-invasive des thromboses veineuses

Proposé par John Ophir et al. au début des années 90 [63; 64], la technique d'élastographie statique (ou quasi statique) (ES) permet d'estimer le module élastique (élasticité) d'un matériau à partir de sa réponse à une compression externe de très basses fréquences (< 1 Hz). Pour un milieu homogène, l'ES consiste à calculer la carte des déformations ε à l'intérieur du milieu sondé à l'aide de la modalité d'imagerie ultrasonore, après avoir imposé une contrainte σ à la surface du volume. L'élasticité E (ou module d'Young) est ensuite calculée en utilisant la loi de Hooke définie par la relation:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (2.1)$$

Dans le cas d'un milieu hétérogène, la relation simple entre la contrainte à la déformation n'est plus valide car σ n'est plus considéré homogène dans le milieu. Cependant la distribution 2-D de la déformation renseigne sur la composition mécanique du milieu sondé. Tel qu'illustré à la Figure 1.11, trois inclusions de différentes rigidités incluses dans un volume peuvent être détectées à partir d'un profil de déformation (*i.e.* dérivée des déplacements) calculé à partir d'images ultrasonores avant et après l'application d'une compression uniforme (résultante de la contrainte). La déformation obtenue dans l'inclusion rigide est moindre que celle à l'intérieur des inclusions moyennement rigide et molle.

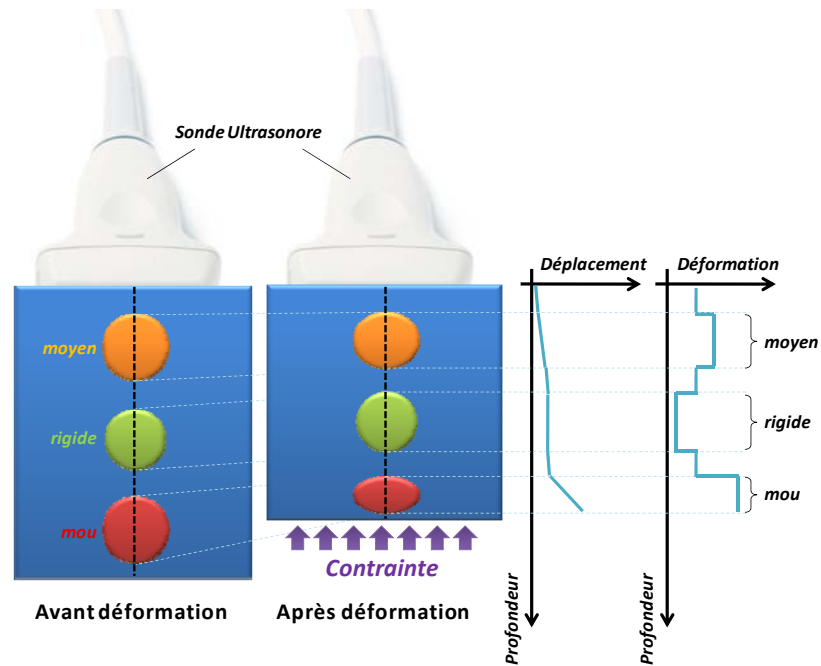


Figure 1.11: Illustration de l'élastographie statique (ou quasi statique). Un milieu hétérogène formé de trois inclusions de niveau de rigidité variable (moyen, rigide et mou) est scanné à l'aide d'une sonde ultrasonore avant et après application d'une contrainte (après déformation). Les déplacements locaux du matériau en fonction de la profondeur sont estimés à partir des signaux ultrasonores, puis la déformation est calculée. Cette déformation permet l'identification de différentes zones de rigidité, *i.e.* faibles déformations pour les régions très dures et grandes déformations pour les régions très molles.

Cette technique d'imagerie a donc un fort potentiel et des avantages indéniables pour mesurer, de façon non-invasive, l'élasticité de thromboses veineuses, et d'estimer leurs maturité. Afin de proposer une cartographie de l'élasticité de géométries similaires aux TVP, Aglyamov et al. [65] ont développé un modèle mécanique basé sur la déformation uni-axiale (1-D) d'un milieu infini et incompressible contenant une hétérogénéité mécanique de forme cylindrique (le thrombus). Un problème inverse, basé sur la comparaison de données simulées par ce modèle à celles obtenues expérimentalement, a ensuite été formulé pour évaluer l'élasticité normalisée de l'inclusion. Après validation de cette technique sur des fantômes réalistes [65], une étude *in vivo* a été menée sur des

modèles de rats de thromboses veineuses induites par stase dans le but d'étudier l'élasticité de thromboses formées en fonction du temps [66; 67]. Les résultats de la reconstruction du paramètre élastique ont montré une excellente corrélation avec des tests mécaniques *ex vivo*, *i.e.* augmentation du module élastique selon l'âge du thrombus (Figure 1.12).

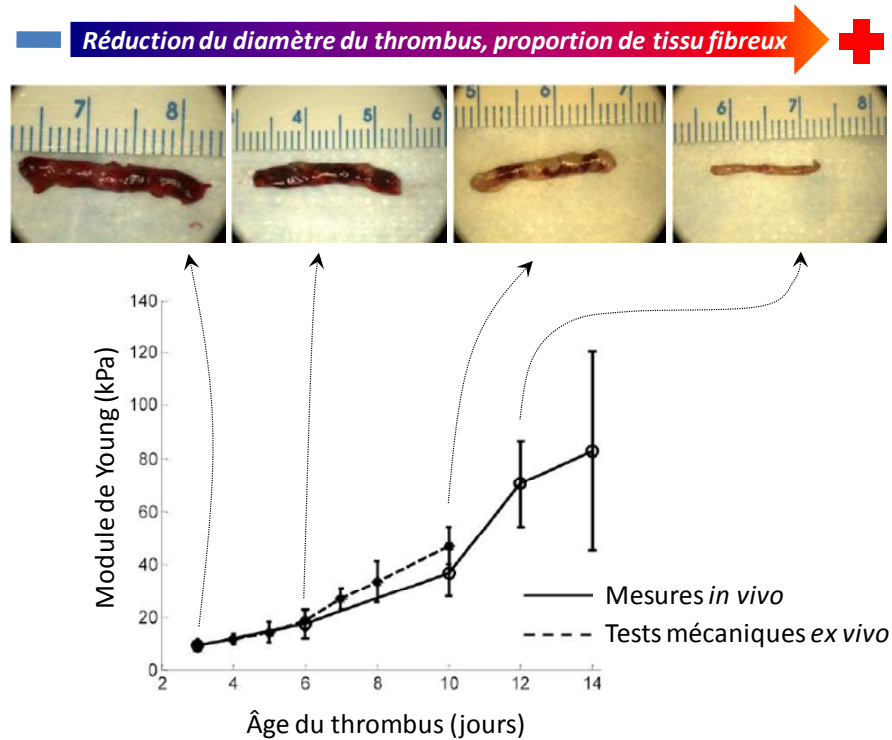


Figure 1.12: Courbes représentant le module élastique (module de Young) de thromboses veineuses développées dans la veine cave inférieure de rats après chirurgie (création d'une stase) en fonction de l'âge de la thrombose (de 3 jours à 14 jours). Les valeurs ont été obtenues *in vivo* par imagerie par élastographie statique (données normalisées) et *ex vivo* par tests mécaniques. La courbe *in vivo* a été normalisée par les mesures *ex vivo*. Pour chaque niveau de maturité, des photographies ont été prises pour montrer la morphologie et la composition des thrombi. Les thromboses fraîches sont de plus gros diamètre et contiennent un faible pourcentage de tissu fibreux (thrombus rouge) alors que les thrombi les plus âgés sont très petits et principalement fibreux (couleur blanche). Adapté de [67].

Dans une autre étude *ex vivo* publiée par Geier et al. [68], une approche plus simpliste considérait le contraste entre le champ de déformation calculé à l'intérieur du spécimen porcine de TVP et celui obtenu dans une région autour du thrombus. Les résultats de cette étude ont permis d'observer une augmentation de la rigidité de la thrombose sur une durée de 1 à 15 jours mais sans toutefois pouvoir évaluer de façon quantitative l'élasticité des thrombi [68]. L'ES a également été appliquée *in vivo* sur deux patients souffrants de TVP [69] et les résultats ont montré que le profil de déformation calculé le long d'une ligne passant par le thrombus était modulé par la sévérité de la pathologie. Cette déformation a été mesurée au moins 10 fois inférieure à celle de la paroi vasculaire en présence d'une thrombose chronique alors que cette déformation devenait 3 à 4 fois plus grande dans un thrombus aigu. Le protocole identique a été validé sur 46 patients, 23 avec une TVP aiguë (maturité moyenne, 5.7 jours), et 23 avec une TVP chronique (maturité moyenne, > 8 mois) (Figure 1.13) [70].

Les résultats obtenus ont permis de conclure que la mesure de la déformation a une sensibilité et une spécificité aussi grande que l'échogénicité du thrombus. Cependant, tel que mentionné par les auteurs de l'étude, les résultats prometteurs de cette méthode d'ES pour discriminer des thrombi aigus des chroniques doivent être nuancés puisque le protocole intégrait deux groupes de TVP largement séparés par leur niveau de maturité. De plus, 65% des thromboses aiguës imagées et 100% des thromboses chroniques étaient partiellement occluses, ce qui rendait invalides les hypothèses d'inclusions totales telles que définie dans la méthode. En outre, l'étude n'a pas démontré qu'il était possible de détecter une thrombose aiguë dans une section vasculaire post-thrombotique.

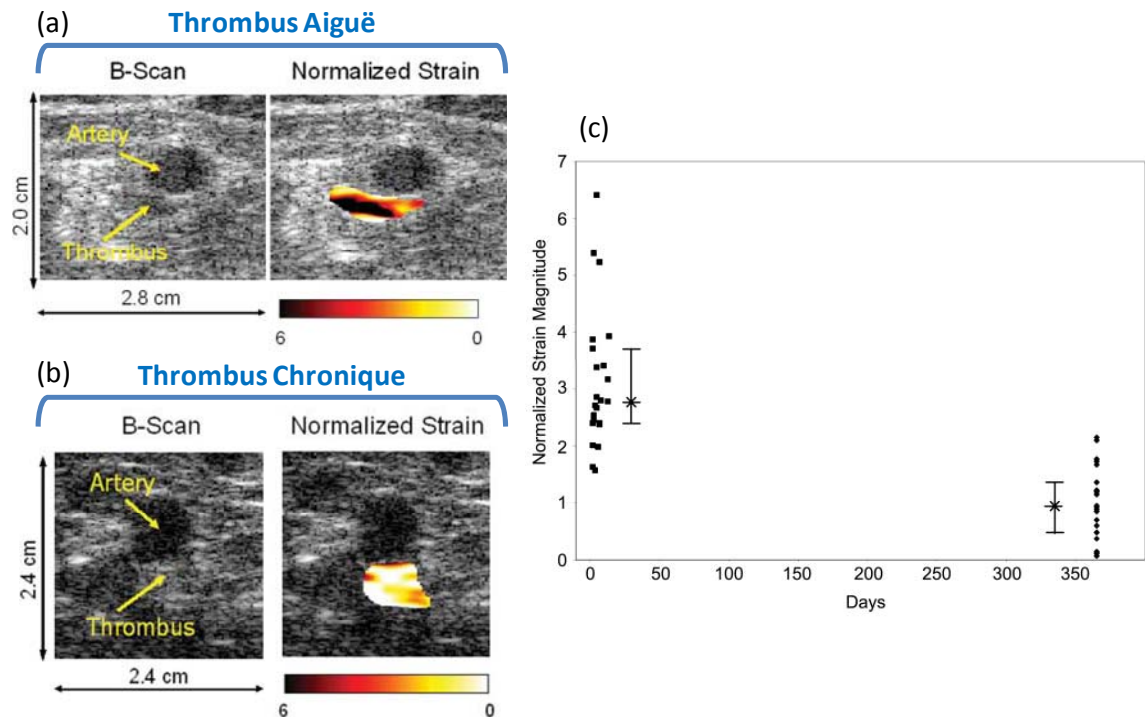


Figure 1.13: Image en mode-B et carte de déformations de thromboses aiguë (maturité de 7 jours) (a) et chronique (maturité de 1 an) (b). Une déformation plus importante pour la thrombose récente par rapport à celle âgée peut être observée. Courbe représentant les déformations normalisées mesurées dans une cohorte de 46 patients (23 avec des thromboses aiguës, 23 avec des thromboses chroniques) (b). Adapté de [70].

1.7. Résumé

Ce chapitre a introduit les maladies thrombotiques, et plus spécifiquement les thromboses veineuses profondes (ou thrombophlébites) ainsi que les facteurs de risques et les thérapies associées à différents grades de la maladie (maturité des thrombi). Une attention particulière a été portée pour définir les accidents thrombotiques récurrents (ou TVP récurrentes) puisque ces derniers toucheront près d'un tiers des patients déjà affectés par une maladie thrombotique, et auront un impact économique important sur le système de santé.

Un bilan a également été dressé concernant les outils et modalités d'imagerie cliniques à disposition des radiologues. D'après la littérature, de nombreuses études ont démontré que les règles de prédiction cliniques (signes et symptômes) et les tests sanguins (D-dimères) complétés par un examen ultrasonographique veineux (test de compression, écho-Doppler) permettent de diagnostiquer les premiers épisodes de TVP (sensibilité et spécificité supérieures à 90%). Cependant, la performance de ces outils diagnostiques reste très faible pour la détection de TVP récurrentes. Dans ce cas, la problématique n'est plus basée sur sa détection mais plutôt sur l'évaluation de sa maturité afin de diriger le patient vers une thérapie optimale.

Une approche nouvelle, l'imagerie par élastographie statique (ES), a permis de quantifier l'âge de thromboses. Malgré les résultats très prometteurs obtenus *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo* pour estimer la maturité de thromboses veineuses, cette technique présente des limitations très importantes. L'ES permet seulement d'estimer des paramètres qualitatifs, i.e. la déformation ou l'élasticité normalisée, lesquels sont très sensibles aux conditions limites (*i.e.* géométrie du milieu, configuration de la compression appliquée) et restent souvent très difficiles à interpréter par les cliniciens contrairement à une élasticité quantitative [71]. De plus, l'imagerie par élastographie statique est très opérateur-dépendante (niveau de compression externe qui diffère selon l'utilisateur) et présente une sensibilité limitée (distinction seulement entre des thrombi très récents et très âgés).

Afin de contourner ces limitations, de nouvelles approches quantitatives ont été proposées au cours des dernières années, et se basent sur l'élastographie dynamique. Le Chapitre 2 de ce document sera entièrement consacré à une revue de littérature exhaustive sur l'élastographie dynamique pour finalement introduire les objectifs de cette thèse.

Chapitre 2 : L'Élastographie Dynamique (ED) : Revue de la littérature

L'ED a pour but principal d'évaluer les propriétés mécaniques de matériaux (synthétiques ou biologiques) en se basant sur le concept de propagation d'ondes mécaniques. Depuis les premiers travaux publiés il y a près de 30 ans par les précurseurs de l'élastographie dynamique (ED) (voir les excellentes revues de la littérature publiées par Parker *et al.* [71-74]), l'ED n'a de cesse évolué afin de proposer une grande diversité d'approches. Afin d'introduire les outils essentiels pour la compréhension de cette technique, la première partie de ce chapitre sera consacrée aux notions de mécanique dynamique, suivie par une partie dédiée aux méthodes principales d'ED proposées dans la littérature. Finalement, les objectifs et le plan de cette thèse seront présentés.

2.1. Notions de mécanique dynamique

2.1.1. Tenseur des contraintes et des déformations

Lors de la propagation d'ondes dans un milieu, le matériau va se déformer localement sous l'effet d'une contrainte. Tel qu'illustré à la Figure 2.1, les contraintes appliquées sur les faces d'un cube élémentaire et les déformations résultantes (compression/dilatation ou cisaillement) sont définies dans un espace tri-dimensionnel (3-D) [75].

Le tenseur des contraintes, construit à partir de chaque contrainte appliquée aux faces du volume, définit la matrice suivante:

$$\sigma_{ij} = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{pmatrix} \quad (2.1)$$

Le tenseur des déformations représentant les déformations engendrées après application des contraintes correspond à :

$$\varepsilon_{ij} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{xx} & \varepsilon_{xy} & \varepsilon_{xz} \\ \varepsilon_{yx} & \varepsilon_{yy} & \varepsilon_{yz} \\ \varepsilon_{zx} & \varepsilon_{zy} & \varepsilon_{zz} \end{pmatrix} \quad (2.2)$$

Si on considère qu'un point M de coordonnées (x,y,z) effectue un déplacement $\vec{u}(u_1, u_2, u_3)$ dans l'espace lors de la déformation du milieu, alors on peut écrire :

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (2.3)$$

Les déformations sont : soit de la compression (ou une dilation) du volume (Figure 2.1) telles que :

$$\varepsilon_{xx} = \frac{\partial u_1}{\partial x} \quad ; \quad \varepsilon_{yy} = \frac{\partial u_2}{\partial y} \quad ; \quad \varepsilon_{zz} = \frac{\partial u_3}{\partial z} \quad (2.4)$$

soit du cisaillement :

$$\varepsilon_{xy} = \varepsilon_{yx} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_2}{\partial x} + \frac{\partial u_1}{\partial y} \right) \quad (2.5)$$

$$\varepsilon_{yz} = \varepsilon_{zy} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_3}{\partial y} + \frac{\partial u_2}{\partial z} \right) \quad (2.6)$$

$$\varepsilon_{zx} = \varepsilon_{xz} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_1}{\partial z} + \frac{\partial u_3}{\partial x} \right) \quad (2.7)$$

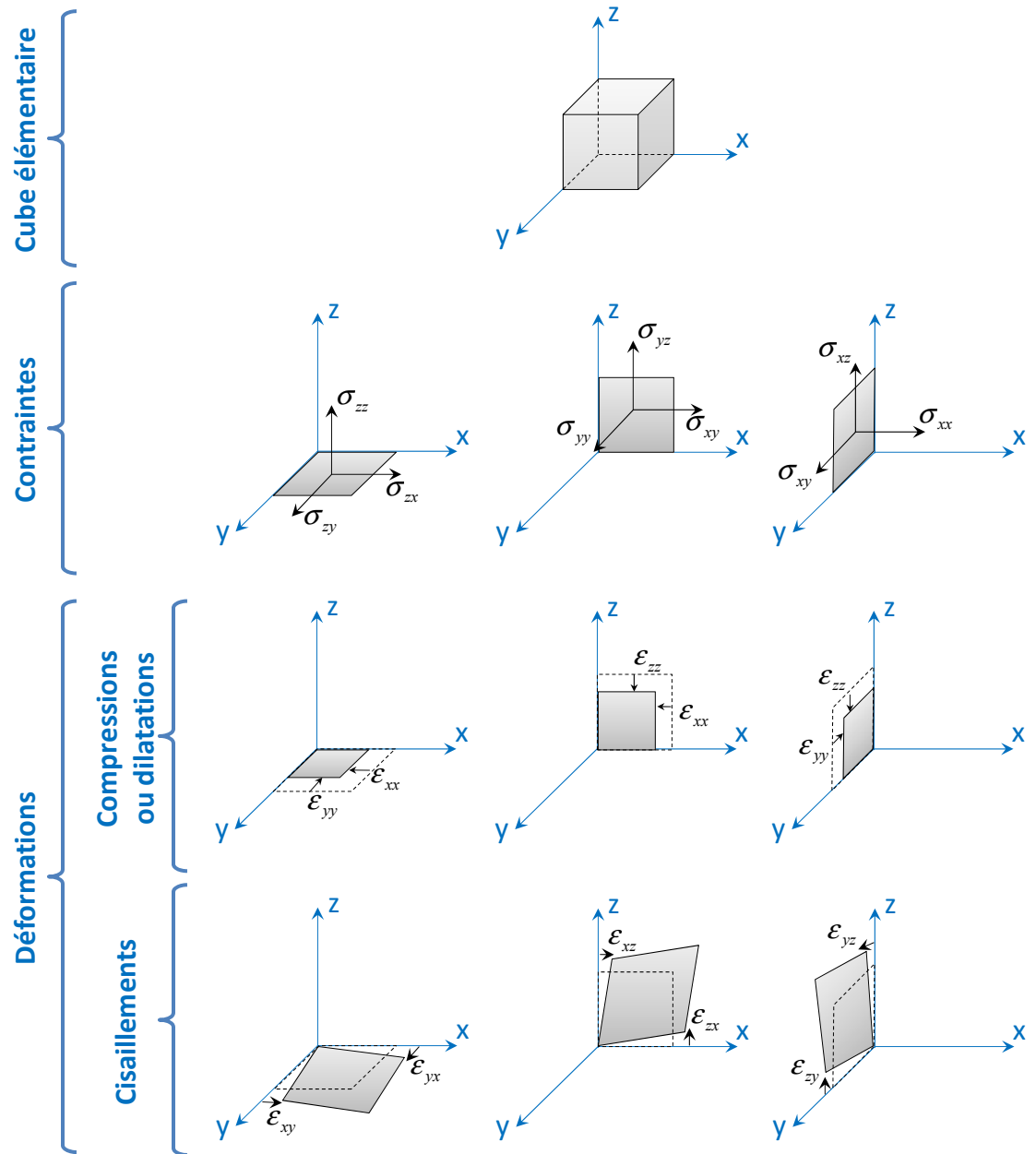


Figure 2.1: Contraintes et déformations appliquées sur les faces d'un cube élémentaire.

2.1.2. Loi de Hooke linéaire

Déoulant des travaux du scientifique et philosophe anglais Robert Hooke au XVII^{ème} siècle, la loi de Hooke linéaire (petites déformations) pour un milieu homogène, isotrope

(invariance des propriétés mécaniques du milieu selon la direction) et parfaitement élastique (viscosité nulle) s'écrit [75]:

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl}\varepsilon_{kl} \quad (2.8)$$

avec C_{ijkl} étant le tenseur des rigidités élastiques :

$$C_{ijkl} = \begin{bmatrix} \lambda + 2\mu & \lambda & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda + 2\mu & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda & \lambda + 2\mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2\mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2\mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2\mu \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

où λ et μ sont les coefficients de Lamé (voir la signification de ces paramètres plus bas).

L'équation 2.8 peut également s'écrire sous la forme condensée :

$$\sigma_{ij} = \lambda\theta\delta_{ij} + 2\mu\varepsilon_{ij} \quad (2.10)$$

avec la dilatation volumique

$$\theta = \frac{\partial u_1}{\partial x} + \frac{\partial u_2}{\partial y} + \frac{\partial u_3}{\partial z} = \text{div. } \vec{u} \quad (2.11)$$

où δ_{ij} est le symbole de Kronecker ($\delta_{ij} = 1$ si $i = j$; $\delta_{ij} = 0$ si $i \neq j$).

Toujours dans le cas de milieux homogènes et isotropes, plusieurs paramètres mécaniques ont été proposés pour décrire le comportement mécanique du matériau. Les plus pertinents sont:

- Le premier coefficient de Lamé λ .
- Le second coefficient de Lamé μ (ou module de cisaillement) qui mesure, dans un milieu isotrope, le rapport de la contrainte tangentielle au cisaillement. Il correspond à:

$$\mu = \frac{1}{2} \frac{\sigma_{xy}}{\varepsilon_{xy}} \quad (2.12)$$

- Le coefficient de Poisson ν , représentant le rapport de la déformation suivant une direction par la déformation suivant la direction perpendiculaire :

$$\nu = -\frac{\varepsilon_{yy}}{\varepsilon_{xx}} \quad (2.13)$$

- Le module d'Young E , ou le rapport de la contrainte normale à la compression correspondante, s'écrit également :

$$E = 2\mu(1 + \nu) \quad (2.14)$$

- Le module d'incompressibilité K , ou le rapport de la variation de pression à la dilatation volumique, peut également être formulé comme :

$$K = \lambda + \frac{2}{3}\mu \quad (2.15)$$

2.1.3. Équation d'ondes dans un milieu homogène, isotrope et élastique

Puisque le cube élémentaire est soumis à une perturbation dynamique, le problème peut être formulé suivant le principe fondamental de la dynamique qui relie la somme des forces externes dans une direction donnée (appliquées sur toutes les faces du volume) à la masse volumique ρ et à son accélération. Dans la direction suivant l'axe x , cette relation s'écrit [75]:

$$\sum Forces = \frac{\partial \sigma_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{yx}}{\partial y} + \frac{\partial \sigma_{zx}}{\partial z} = \rho \frac{\partial^2 u_1}{\partial t^2} \quad (2.16)$$

En intégrant la loi de Hooke (équation 2.10) dans l'équation 2.16, toujours dans la direction Ox , on obtient :

$$(\lambda + \mu) \frac{\partial \theta}{\partial x} + \mu \Delta u_1 = \rho \frac{\partial^2 u_1}{\partial t^2} \quad (2.17)$$

avec le Laplacien de u_1

$$\Delta u_1 = \frac{\partial^2 u_1}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u_1}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u_1}{\partial z^2} \quad (2.18)$$

Dans le cas 3-D (directions Ox , Oy et Oz), la forme générale de la relation, connue comme l'équation d'onde ou équation aux déplacements de Navier, s'écrit [75]:

$$(\lambda + \mu)\overrightarrow{grad}(\text{div}.\vec{u}) + \mu\Delta\vec{u} = \rho \frac{\partial^2 \vec{u}}{\partial t^2} \quad (2.19)$$

Cette équation d'onde 2.19 décrit le comportement du milieu suite à la propagation d'ondes. Cependant, il est plus adapté d'exprimer ce phénomène par la combinaison de deux ondes : une onde de compression (déplacement particulaire dans la même direction de propagation dans le cas d'une onde plane) et une onde de cisaillement (déplacement particulaire perpendiculaire à la direction de propagation dans le cas d'une onde plane). Cette nouvelle formulation est obtenue par décomposition de Helmholtz, ce qui permet d'exprimer le vecteur de déplacement \vec{u} en une composante de dilatation/compression (représentée par le potentiel scalaire ϕ) et une composante de distorsion (cisaillement) (représentée par le potentiel vecteur $\vec{\psi}$) :

$$\vec{u} = \overrightarrow{grad}\phi + \overrightarrow{rot}\vec{\psi} \quad (2.20)$$

La nouvelle équation obtenue par intégration de 2.20 dans 2.19 permet d'écrire :

$$\Delta\phi = \frac{1}{c_L^2} \frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2} \quad (2.21)$$

$$\Delta\psi_i = \frac{1}{c_T^2} \frac{\partial^2 \psi_i}{\partial t^2} \quad (2.22)$$

De même, les équations 2.21 et 2.22 représentent également les formes générales d'équation d'onde et on peut identifier deux ondes se propageant à deux vitesses différentes : les ondes de compression de vitesse c_L (voir équation 2.21) et celles de cisaillement de vitesse c_T (voir équation 2.22) (Figure 2.2), avec :

$$c_L = \sqrt{\frac{\lambda + 2\mu}{\rho}} \quad (2.23)$$

$$c_T = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (2.24)$$

À ce niveau du développement, deux relations simples très utilisées en élastographie dynamique peuvent être dérivées en prenant en compte la nature des matériaux caractérisés. En effet, les tissus biologiques (composés en majorité d'eau), ou la plupart des matériaux mous synthétiques utilisés en imagerie médicale, sont quasi incompressibles, c'est-à-dire que le coefficient de Poisson ν est proche de 0.5. À partir des équations 2.14 et 2.24, on peut écrire :

$$\mu = \rho c_T^2 \quad (2.25)$$

$$E \approx 3\mu \quad (2.26)$$

Il est important de noter que la vitesse de l'onde de cisaillement est valable pour une onde se propageant dans un milieu élastique ou viscoélastique, isotrope, et homogène. La vitesse c_T de l'onde de cisaillement varie selon le type de tissu : ~ 0.9 m/s pour le tissu mammaire sain, ~ 1.3 m/s pour le foie, ~ 1.4 m/s pour le cerveau, ~ 2.9 m/s pour une tumeur mammaire maligne, ~ 3 m/s pour les muscles et ~ 45 m/s pour le cartilage sain. En revanche, les ondes de compression c_L sont beaucoup plus rapides avec une vitesse d'environ 1540 m/s (vitesse du son dans l'eau, directement liée à λ).

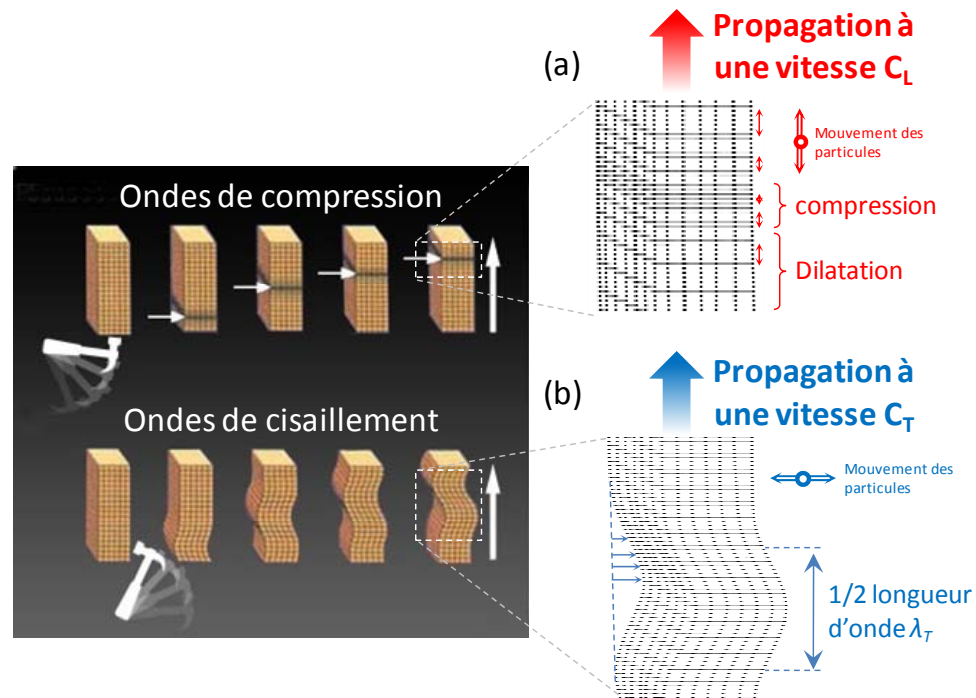


Figure 2.2: Illustration des ondes de compression (a) et de cisaillement (b) planes se propageant à des vitesses c_L et c_T , respectivement. Le mouvement particulaire du matériau, sollicité par une onde de compression, est orienté dans la direction de propagation de l'onde (a) alors que ce mouvement est transverse en présence d'une onde de cisaillement (b).⁴

2.1.4. Comportement viscoélastique linéaire

La loi de Hooke présentée à la section précédente (équation 2.10) décrit un milieu comme purement élastique. Cependant, cela n'est pas valide pour des tissus biologiques mous (i.e. foie, sein, cerveau, muscle, etc.) [76] ou des fantômes synthétiques mimant les tissus réels (agar-gélatine, silicone, etc.) car la grande majorité de ces matériaux sont viscoélastiques.

Contrairement aux matériaux purement élastiques, la réponse d'un milieu viscoélastique soumis à une sollicitation dépend également du temps. L'équation différentielle générale de la loi de Hooke linéaire viscoélastique peut s'écrire [77] :

⁴ Source: http://en.wikipedia.org/wiki/Seismic_wave (accédée le 10/02/2011).

$$\left(1 + \sum_{n=1}^{\infty} \alpha_n \frac{\partial^n}{\partial t^n}\right) \sigma_{ij} = \left(\beta_0 + \sum_{m=1}^{\infty} \beta_m \frac{\partial^m}{\partial t^m}\right) \varepsilon_{ij} \quad (2.27)$$

où α_n , β_0 et β_n sont les paramètres du modèle viscoélastique.

Des modèles analogiques construits à partir d'éléments de bases (ressort d'élasticité μ et amortisseur de viscosité η , Figure 2.3a-b) ont également été proposés afin de donner un sens physique à cette loi viscoélastique. Les deux modèles les plus simples (deux éléments) sont ceux de Maxwell (Figure 2.3c, équation 2.28) et de Kelvin-Voigt (Figure 2.3d, équation 2.29) (voir également le chapitre 4 pour des modèles viscoélastiques plus complexes).

$$\frac{1}{\mu_{KV}} \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial t} + \frac{\sigma_{ij}}{\eta_{KV}} = \frac{\partial \varepsilon_{ij}}{\partial t} \quad (2.28)$$

$$\sigma_{ij} = \mu_{KV} \varepsilon_{ij} + \eta_{KV} \frac{\partial \varepsilon_{ij}}{\partial t} \quad (2.29)$$

où μ_{KV} et η_{KV} sont l'élasticité et la viscosité, respectivement.

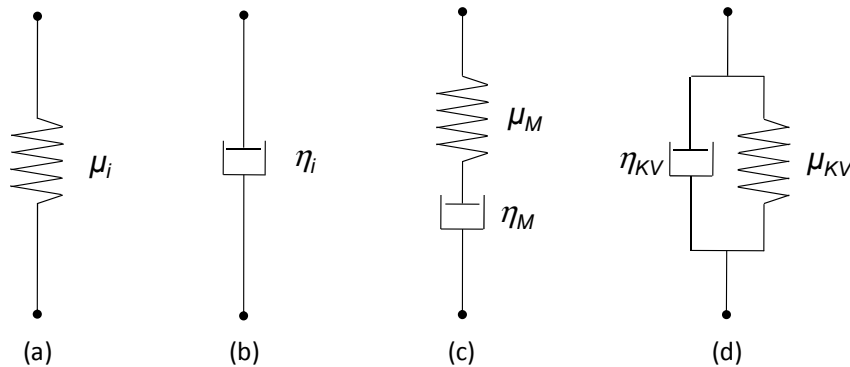


Figure 2.3: Éléments analogiques élémentaires : le ressort de raideur μ_i (a) et l'amortisseur de viscosité η_i (b). Modèles rhéologiques simples à deux paramètres : modèles de Maxwell (c) et de Kelvin-Voigt (d).

De plus, il est judicieux de considérer que toute sollicitation dynamique peut être décomposée en une somme de fonctions monochromatiques (une seule fréquence) afin de simplifier les équations mécaniques. Les relations précédentes, après décomposition en séries de Fourier, expriment les paramètres viscoélastiques en fonction de la fréquence ω de la sollicitation telles que :

$$G_M = \frac{\sigma_{ij}(\omega)}{\varepsilon_{ij}(\omega)} = \left[\frac{\mu_M \eta_M^2 \omega^2}{\mu_M^2 + \omega^2 \eta_M^2} \right] + i \left[\frac{\mu_M^2 \eta_M \omega}{\mu_M^2 + \omega^2 \eta_M^2} \right] = G' + iG'' \quad (2.30)$$

$$G_{KV} \frac{\sigma_{ij}(\omega)}{\varepsilon_{ij}(\omega)} = \mu_{KV} + i\omega\eta_{KV} = G' + iG'' \quad (2.31)$$

où G_M et G_{KV} sont les modules de cisaillement complexe pour les modèles viscoélastiques (ou rhéologiques) de Maxwell et de Kelvin-Voigt, respectivement, et i est l'unité imaginaire ($i^2 = -1$). G' et G'' sont les modules de cisaillement (comportement élastique) et de perte (comportement visqueux) et ont comme unité le Pascal (Pa).

La signification physique de G' et G'' peut être illustrée simplement par la Figure 2.4 qui montre qu'une balle peu visqueuse (G'' petit par rapport à G') restitue une grande partie de l'énergie lors du rebond sur une surface rigide (Figure 2.4a). En revanche, la balle très visqueuse a une réponse élastique très faible due à la grande quantité d'énergie dissipée en chaleur lorsque le matériau se déforme (effet de la viscosité) (Figure 2.4b).

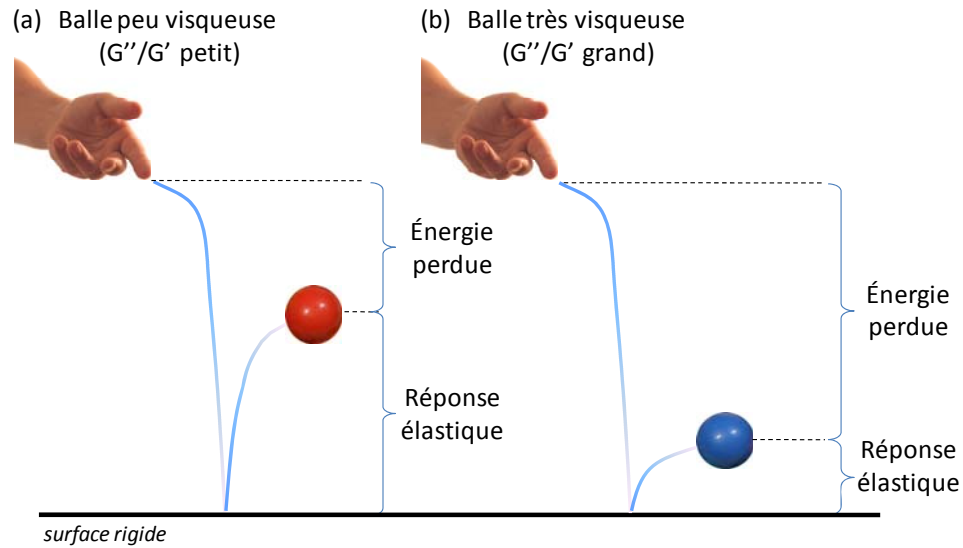


Figure 2.4: Illustration de l'effet des paramètres viscoélastiques (modulation de la viscosité) sur la réponse mécanique d'une balle lors d'un test de rebond. La balle peu visqueuse (a) restitue une énergie plus importante que celle très visqueuse (b).

Finalement, l'équation d'onde dans le domaine de Fourier pour un milieu homogène, isotrope et viscoélastique linéaire s'écrit :

$$(\lambda^* + G^*) \operatorname{grad}(\operatorname{div} \vec{U}) + \mu \Delta \vec{U} = -\omega^2 \rho \vec{U} \quad (2.32)$$

où λ^* et G^* sont le premier et le second coefficient de Lamé complexe (G^* est également appelé module de cisailment complexe), respectivement, \vec{U} est le champ de déplacement (U_1, U_2, U_3), et ω est la fréquence de sollicitation mécanique.

2.2. Les techniques d'élastographie dynamique

2.2.1. Introduction

L'élastographie dynamique (ED) a été proposée comme technique d'imagerie, ou dispositif, permettant de mesurer non-invasivement les propriétés mécaniques de tissus et organes biologiques dans un contexte clinique. Il est connu que l'information mécanique obtenue en ED est de loin la plus pertinente puisqu'elle renseigne sur l'organisation structurelle et la composition d'un tissu. Le module de cisaillement (élasticité) comporte un contraste beaucoup plus étendu que les paramètres délivrés par les autres modalités d'imagerie cliniques (coefficient d'atténuation des rayons X, temps de relaxation magnétique mesuré par IRM, module de compression ou échogénéicité fournis par les ultrasons) (Figure 2.5). En l'occurrence, l'élasticité s'étend de quelques centaines de Pascals pour les tissus mous jusqu'à plusieurs gigapascals pour l'os [73]. Cette large gamme de valeurs permet d'avoir une meilleure sensibilité au changement structural du tissu, ce qui est important pour émettre un diagnostic fiable en présence d'une pathologie, pendant son développement ou lors du suivi de traitements thérapeutiques.

Depuis les prémisses de l'élastographie jusqu'à nos jours, de nombreuses méthodes ont été proposées afin d'estimer les propriétés mécaniques de matériaux. Chaque technique a des avantages et des inconvénients liés à leur mode d'utilisation et aux applications ciblées, mais les développements récents s'orientent vers des outils non-invasifs, peu coûteux, permettant de réaliser une imagerie temps-réel de la cartographie des propriétés mécaniques de tissus. Une vue d'ensemble des techniques principales est illustrée à la Figure 2.6. Les différentes approches sont regroupées selon plusieurs paramètres tels que la technologie utilisée pour effectuer la mesure (ultrasons, IRM, son ou optique), la position de la source de la perturbation mécanique (interne vs. externe) et le type de vibration soumis au milieu caractérisé (harmonique : une seule fréquence vs. impulsionnelle : large gamme fréquentielle). Ce diagramme permet de comprendre rapidement les points communs et les différences majeures des techniques d'élastographie dynamique qui seront détaillées de façon chronologique dans les sections qui suivent.

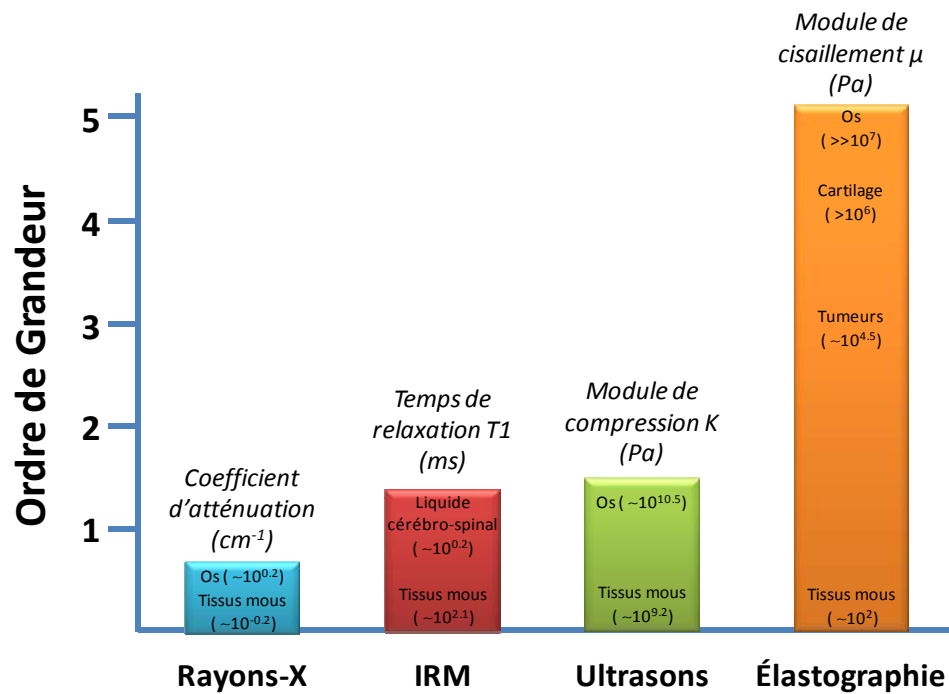


Figure 2.5: Exemple de différentes modalités d'imagerie et de l'étendu du contraste des paramètres qu'elles mesurent. Le module de cisaillement présente la plus grande variation avec un ordre de magnitude d'environ 5 pour les tissus sains ou pathologiques. Adapté de [73].

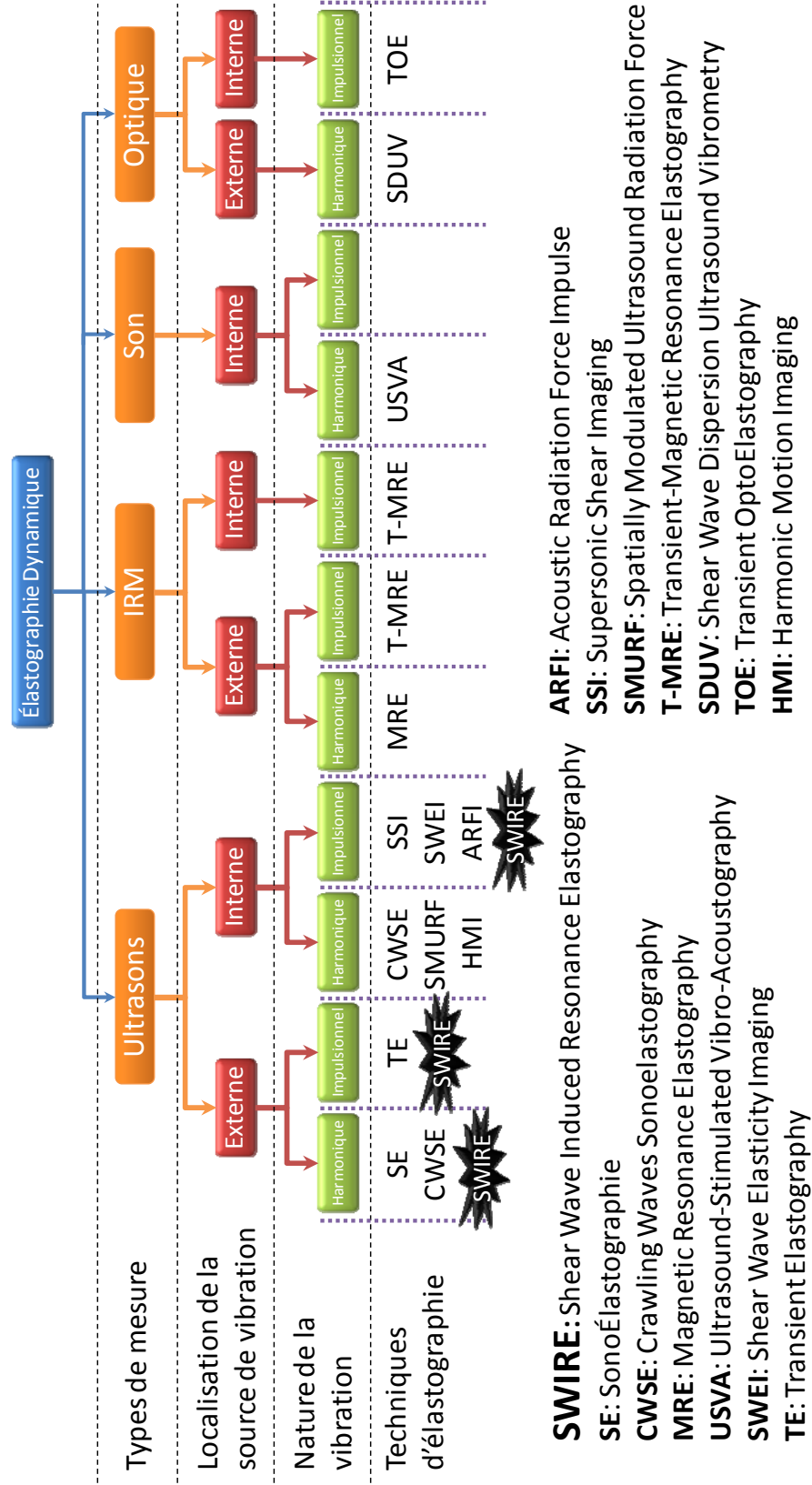


Figure 2.6 : Arbre de classification simple des approches principales en élastographie dynamique selon le type de mesure, la localisation de la source de vibration et la nature de la vibration. Toutes ces méthodes sont détaillées dans ce chapitre. La méthode SWIRE constitue l'essence de cette thèse.

2.2.2. La sonoélastographie (« SonoElastography », SE)

2.2.2.1. Paramètres d'amplitude et de phase

En 1985, Sato *et al.* [78], de l'Institut technologique de Tokyo, au Japon, publiaient les tout premiers travaux reliés à l'élastographie dynamique. Dans leur article, ils présentaient un nouveau système tomographique pour cartographier la distribution d'un paramètre mécanique relié aux propriétés mécaniques non-linéaires du milieu sondé. Cette technique se basait sur l'amplitude des ondes de cisaillement non-linéaires après application d'une vibration de très forte amplitude à la surface du volume.

Quelques années plus tard, Lerner et Parker [79] ont proposé la sonoélastographie en s'inspirant des travaux publiés par Sato *et al.* [78]. L'idée originale était de différencier des zones molles de celles rigides à partir de l'amplitude des ondes de cisaillement se propageant dans un volume. Dans cette technique, les ondes de cisaillement étaient générées par la vibration sinusoïdale en continu d'un piston (entre 20 Hz et 1000 Hz) positionné à la surface du milieu et elles étaient imagées en temps-réel à l'aide d'une sonde échographique en mode Doppler (Figure 2.7a). Le patron d'amplitude des ondes était ainsi perturbé en présence d'une inclusion plus rigide que le matériau environnant (Figure 2.7b). En outre, un matériau plus rigide induisait une résistance plus importante à la déformation lors du passage des ondes (Figure 2.7b-c). Un développement théorique de la méthode a permis de dériver une relation simple entre le paramètre β (qui est proportionnel à l'amplitude des vibrations du tissu), l'étendue spectrale du signal Doppler σ_ω et la fréquence de vibration du tissu ω_L [80] :

$$\beta = \sqrt{2}(\sigma_\omega/\omega_L) \quad (2.33)$$

De plus, il a été montré que le contraste de l'image sonoélastographique (amplitude de la vibration, voir la Figure 2.7c) dépend de la rigidité de l'inclusion et que ce contraste varie selon la taille de l'inclusion et la fréquence de vibration du piston.

La sonoélastographie a été mise en œuvre pour caractériser, dans des études *ex vivo*, des hétérogénéités mécaniques telles que le cancer de la prostate [81], des lésions

hépatiques après traitement par ablation thermique (HIFU) [82] ou sur divers tissus excisés [83].

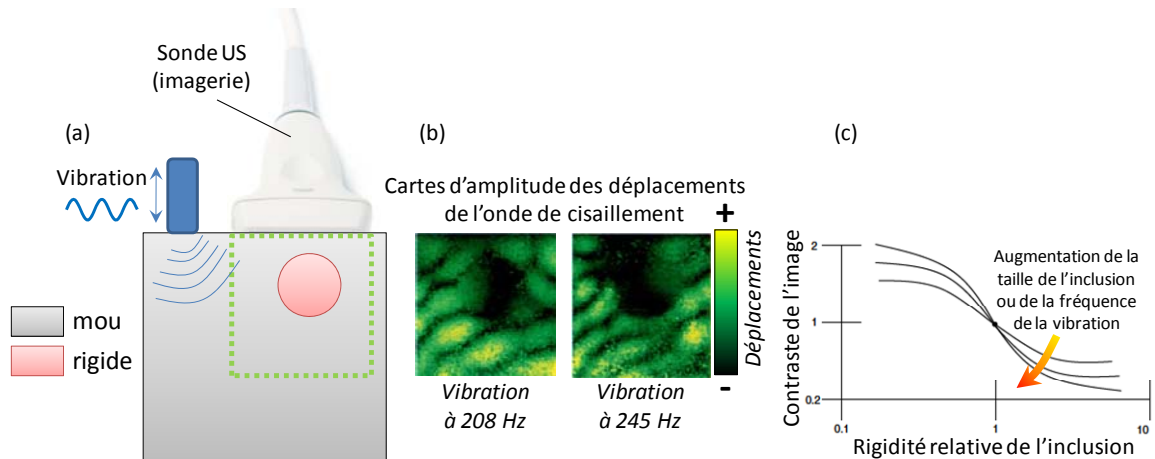


Figure 2.7: Vue d'ensemble de la technique de sonoélastographie (a) employée pour cartographier l'amplitude des déplacements de l'onde de cisaillement (b). Le contraste de ces cartes varie selon la rigidité et la taille de l'inclusion mécanique et selon la fréquence de vibration du piston (c). Adapté de [84; 85].

2.2.2.2. « Crawling Waves SonoElastography » (CWSE)

La technique de « crawling waves », également connue comme sonoélastographie par vibration, est une méthode astucieuse permettant de remonter à la vitesse des ondes de cisaillement trop rapides pour être détectées par les techniques Doppler (vitesses maximales détectables en mode Doppler : inférieure à 1 m/s ; vitesse des ondes de cisaillement : plusieurs m/s). Cela est rendu possible par la superposition de patrons d'interférences se propageant à des vitesses beaucoup plus faibles (mesurables par Doppler) [86]. Tel qu'illustré à la Figure 2.8a, deux plaques rigides positionnées sur les surfaces latérales du milieu sondé vibrent sinusoïdalement afin de générer des ondes de cisaillement planes dans le milieu. Une sonde ultrasonore (US) positionnée perpendiculairement à la propagation des fronts d'ondes mesure le champ de déplacement des ondes de « crawling » (Figure 2.8c). Lorsque ces sources vibrent à des fréquences légèrement différentes ($\Delta\omega$), il a été démontré

que la relation reliant la vitesse des ondes de «crawling », la vitesse des ondes de cisaillement c_T , le décalage fréquentiel $\Delta\omega$, et la fréquence nominale ω_1 s'écrit :

$$c_{\text{crawling waves}} \approx \frac{\Delta\omega}{2\omega_1} c_T \quad (2.34)$$

Par exemple, pour une fréquence nominale de 200 Hz avec un décalage $\Delta\omega$ égal à 0.1 Hz, les ondes de « crawling » sont 4000 fois plus lentes que les ondes de cisaillement. Dans ce cas-ci, un système ultrasonore commercial en mode Doppler a la capacité de mesurer ces ondes de faible vitesse. La cartographie des vitesses (Figure 2.8d) permet de différencier des régions plus rigides non détectées en échographie mode-B (Figure 2.8c). Quelques études *in vivo* (muscles [87]) et *ex vivo* (prostate [88]) sur des tissus biologiques ont été réalisées pour étudier leurs rigidités.

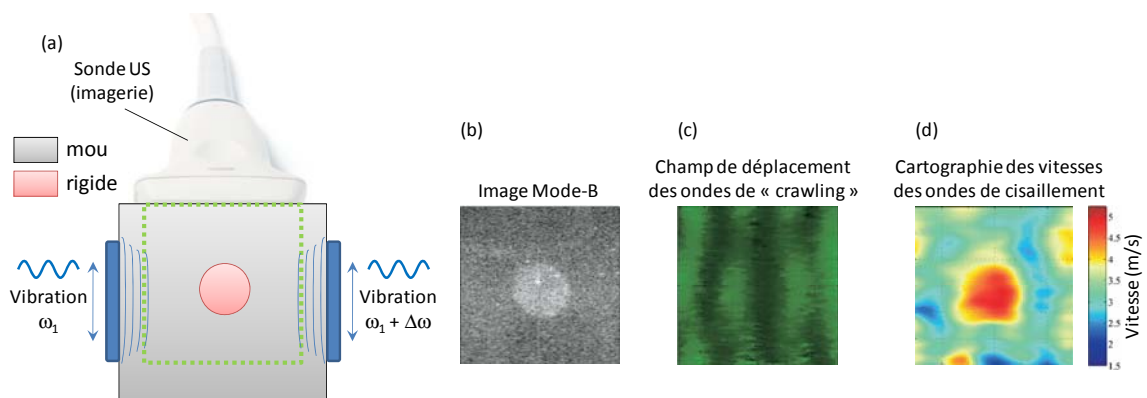


Figure 2.8: Vue d'ensemble de la technique de sonoélastographie par « crawling waves » (a) employée pour estimer le champ de déplacement des ondes de « crawling » (c). La distribution de la vitesse des ondes de cisaillement (d) calculée à partir de la carte (c) renseigne sur la rigidité du milieu non possible par l'imagerie échographique mode-B (b). Adapté de [89].

2.2.3. L'élastographie par résonance magnétique (« MR Elastography », MRE)

Une autre modalité d'imagerie, la résonance magnétique, a été proposée pour mesurer de façon non-invasive la propagation des ondes de cisaillement. Muthupillai *et al.* [73; 90] ont les premiers défini l'élastographie par résonance magnétique. Comme dans le cas de la sonoélastographie, le but de la méthode MRE est de calculer la propagation des ondes de cisaillement créées par la vibration mono-fréquentielle sinusoïdale d'une plaque positionnée sur la surface du volume (Figure 2.9a). Un système d'imagerie par résonance magnétique (IRM), dans lequel est implémentée une séquence d'acquisitions basée sur la sensibilité au mouvement, acquiert le champ de déplacement tri-dimensionnel (3-D) des ondes (voir Figure 2.9b pour un plan 2-D d'acquisition). À partir de cette carte d'amplitude, des algorithmes de reconstruction ont été proposés afin d'estimer l'élasticité (ou la viscoélasticité) du milieu [72; 91] (Figure 2.9c). L'approche initiale consistait à calculer la longueur d'onde spatiale locale λ_T grâce à l'utilisation de filtres combinant les informations radiale et directionnelle [92]. L'élasticité du milieu μ , sous hypothèse d'une densité ρ connue ($\sim 1100 \text{ kg/m}^3$ pour les tissus biologiques) et pour une fréquence de vibration $f_{vibration}$, est obtenue par l'équation :

$$\mu = \rho(\lambda_T \times f_{vibration})^2 \quad (2.35)$$

L'évolution de la vitesse des ondes pour différentes fréquences de vibration a été exploitée afin d'estimer la viscosité du milieu [4] (Figure 2.10). Sous l'hypothèse que le comportement dynamique du matériau est gouverné par le modèle de Kelvin-Voigt, la vitesse des ondes c_T (connue) peut s'exprimer en fonction de l'élasticité μ (connue), de la viscosité η (inconnue), de la fréquence de vibration $f_{vibration}$ (connue) et de la densité ρ (connue) [4]:

$$c_T = \sqrt{\frac{2(\mu^2 + f_{vibration}^2 \eta^2)}{\rho \left(\mu + \sqrt{\mu^2 + f_{vibration}^2 \eta^2} \right)}} \quad (2.36)$$

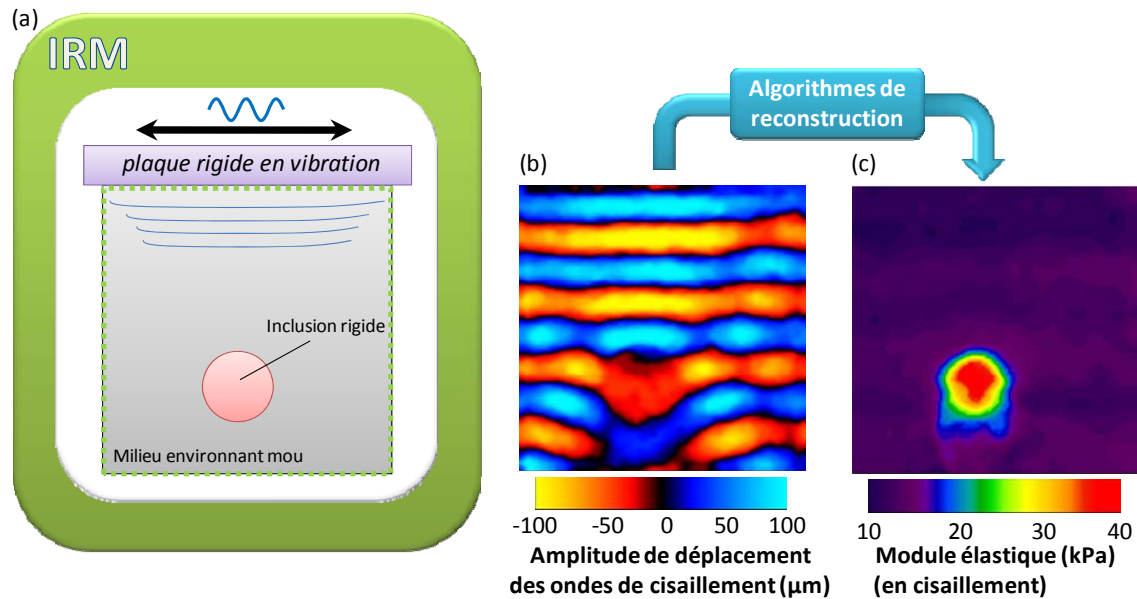


Figure 2.9: Vue d'ensemble de l'élastographie par résonance magnétique (MRE) (a). La carte d'amplitude des ondes de cisaillement est mesurée à partir des données acquises par un IRM (b). La distribution du module élastique calculé au moyen de divers algorithmes de reconstruction montre clairement la présence d'une inclusion plus rigide que le milieu environnant (c). Adapté de [4].

Des algorithmes de reconstruction plus complexes ont été formulés afin d'estimer le module de cisaillement élastique et visqueux [3; 93] par inversion directe de l'équation d'onde 2.19. Cette méthode est sensible au rapport signal sur bruit du champ de déplacement de l'onde car elle intègre des dérivés spatiales 3-D des mesures de déplacement. Dans [94], une approche itérative a été formulée dans laquelle la reconstruction de la carte d'élasticité est obtenue par minimisation d'une fonction coût intégrant les données expérimentales et celles simulées par un modèle théorique. Le modèle théorique utilisé est défini par l'équation aux dérivées partielles (équation 2.19) régissant le mouvement d'un matériau isotrope, linéaire et élastique soumis à une vibration harmonique externe.

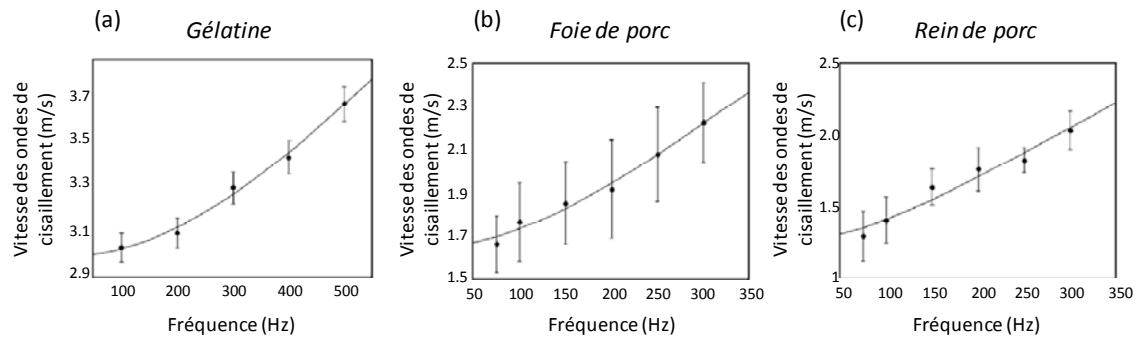


Figure 2.10 : Évolution de la vitesse des ondes de cisaillement obtenue par MRE en fonction de la fréquence de vibration de l'excitateur pour un matériau synthétique (gélatine (a)) et deux tissus biologiques (foie (b) et rein (c) de porc). Adapté de [4].

L'élastographie par résonance magnétique a été appliquée avec succès à l'imagerie *in vivo* de la viscoélasticité d'un nombre important de tissus ou organes tels que le foie [95], le cerveau [96], le poumon [97], la prostate [98], le sein [99], les muscles [100], et autres [73].

2.2.4. « Ultrasound-Stimulated Vibro-Acoustography » (USVA)

La méthode proposée par Fatemi et Greenleaf [101; 102] se base sur la réponse vibratoire (gamme des kHz) d'un matériau soumis à une force de radiation dynamique générée par la focalisation de faisceaux ultrasonores. Cette force de radiation est une force volumique proportionnelle à l'intensité et à l'absorption locale du milieu. Elle est produite par transfert de quantité de mouvement lors de la propagation d'une onde de compression.

Une sonde ultrasonore composée de deux transducteurs confocaux vibrant à des fréquences décalées de $\Delta\omega$, génère deux faisceaux US focalisés (distance focale fixe) dans le matériau analysé (Figure 2.11a). Sous l'effet de ces focalisations US, une force de radiation est produite avec une oscillation dynamique égale à $\Delta\omega$. Un hydrophone (transducteur électro-acoustique) ou un microphone, localisé en périphérie de l'objet d'intérêt, acquiert l'onde sonore produite par la vibration locale du matériau (émission acoustique). Le signal reçu est filtré afin d'obtenir l'amplitude et la phase de la vibration à

la fréquence $\Delta\omega$. Une image de vibro-acoustographie d'excellente résolution spatiale ($\sim 700 \mu\text{m}$) est reconstruite par balayage séquentiel point par point d'une région d'intérêt 2-D.

La technique de vibro-acoustographie produit une image de contraste d'amplitude (Figure 2.11b-c), ou de phase, de l'onde acoustique émise. Les différences d'amplitude dépendent non seulement de la rigidité de l'objet (i.e. calcifications entourées d'un tissu mou, Figure 2.11b-c), mais également d'autres paramètres définissant les propriétés dynamiques du milieu (i.e. viscosité).

Son applicabilité pour la caractérisation de tissus biologiques a été validée dans des études *ex vivo* pour la détection des micro-calcifications mammaires [103], pour contrôler la cryothérapie du foie [104], ou pour l'imagerie *in vivo* des parois artérielles [105].

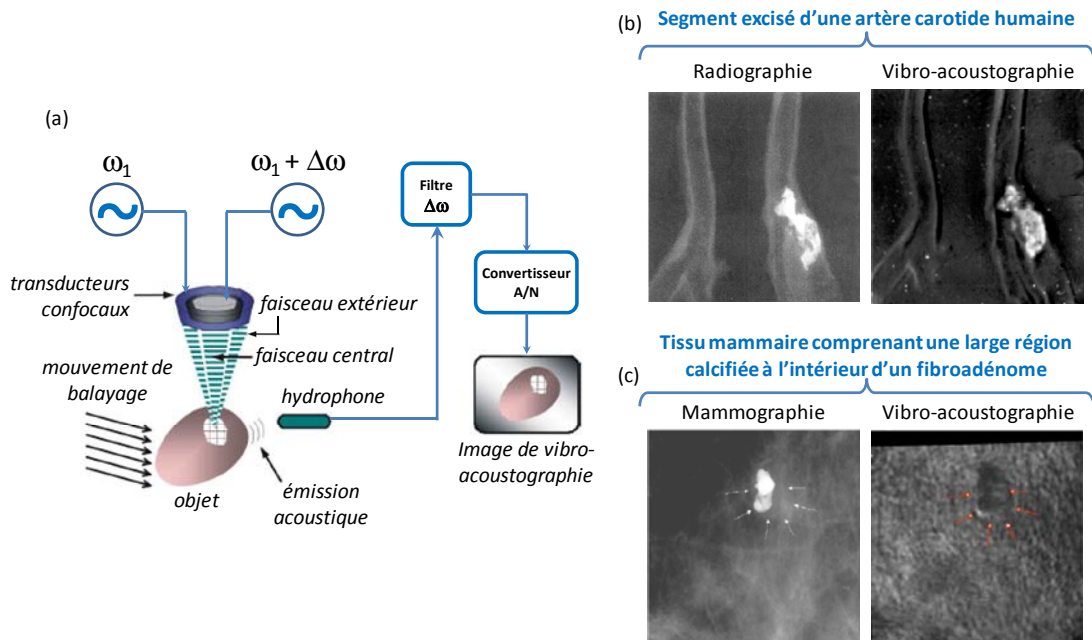


Figure 2.11: Vue d'ensemble de l'« Ultrasound-Stimulated Vibro-Acoustography », ou vibro-acoustographie, utilisée pour sonder les propriétés mécaniques d'un objet (i.e. tissu) par focalisation ultrasonore (a) (voir détails dans le texte). Cette méthode propose des cartes de contraste d'excellente qualité avec une bonne résolution spatiale, autant pour des applications vasculaires (b) que pour la détection de macrocalcifications dans une tumeur mammaire (c). Adapté de [106-108].

2.2.5. « Shear wave elastography imaging » (SWEI)

Identiquement à la vibro-acoustographie, l'imagerie élastographique par onde de cisaillement (« Shear wave elastography imaging », SWEI) repose sur la génération à distance d'une force de radiation localisée par focalisation d'ondes US [109]. Un transducteur mono-élément US de puissance, positionné à la surface du volume (Figure 2.12a), permet de produire une poussée locale dans le matériau au point de focalisation. Cette force de radiation acoustique F (force par unité de volume, en $\text{kg}/(\text{s}^2\text{cm}^2)$) a été approximée par [109]:

$$F = \frac{2\alpha I}{\rho c_L} \quad (2.37)$$

où α est le coefficient d'absorption du tissu (en m^{-1}), I est l'intensité temporelle moyenne du faisceau acoustique (en W/cm^2), ρ est la densité du tissu (kg/m^3) et c_L est la vitesse de l'onde de compression (ou vitesse son) dans le milieu (en m/s).

Cette « poussée » acoustique est à l'origine de la création d'une onde de cisaillement impulsionnelle (durée brève) se propageant perpendiculairement à la direction du faisceau US (Figure 2.12b-c). Un second transducteur (Figure 2.12a) permet d'imager, avec un cadence d'acquisition élevée (quelques milliers d'images par seconde), les signaux de radio-fréquences (RF) dans une région autour de l'origine de l'onde. Le champ de déplacement de l'onde est finalement calculé à l'aide d'un estimateur de mouvements (Figure 2.12b-c).

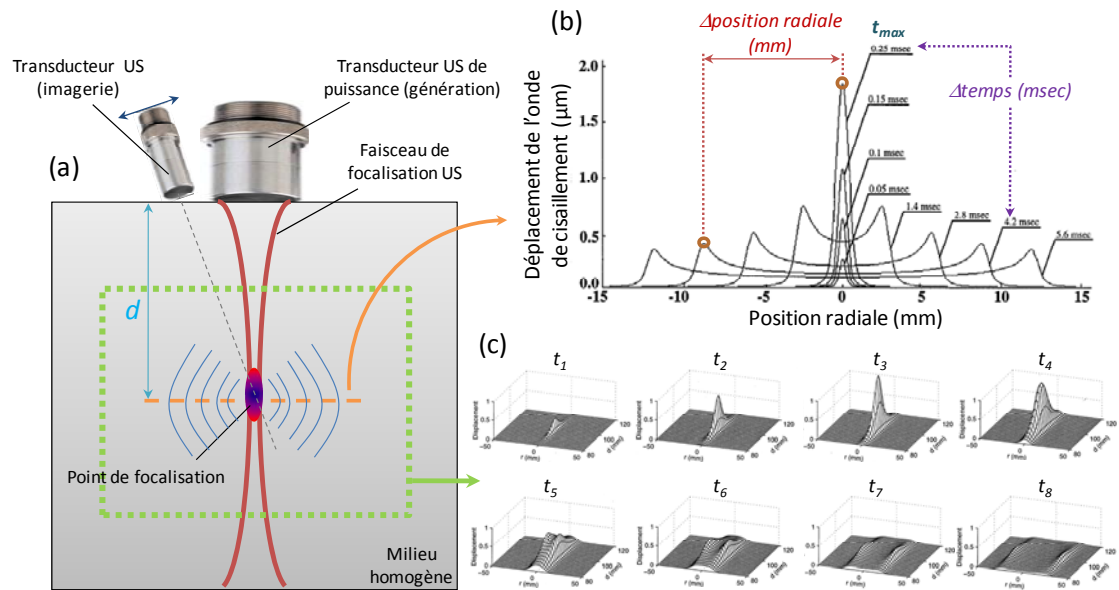


Figure 2.12: Vue d'ensemble de « Shear wave elastography imaging » par force de radiation induite dans le milieu (a). Cette « poussée » ultrasonore engendre la génération d'une onde de cisaillement se propageant dans le matériau (c). La vitesse de cette onde de cisaillement, ainsi que le temps pour lequel son amplitude est maximale, sont mesurés sur la courbe (b). Adapté de [109].

L'amplitude de l'onde et ses paramètres de propagation permettent d'estimer l'élasticité μ (modèle de Voigt) du milieu de deux façons différentes à l'aide des relations suivantes :

$$\mu = \rho(c_T)^2 = \rho \left(\frac{\Delta position radiale}{\Delta temps} \right)^2 \quad (2.38)$$

$$\mu = \rho \left(\frac{2dc}{\omega a t_{max}} \right)^2 \quad (2.39)$$

où ρ est la densité du tissu, $\Delta position radiale$ est la distance parcourue par l'onde en un temps $\Delta temps$ (« temps de vol ») (Figure 2.12b), d est la distance focale du transducteur US de puissance (Figure 2.12a), c est la vitesse de l'onde de compression, ω est la fréquence du transducteur US de puissance, a est l'ouverture du transducteur US de puissance et t_{max} est

le temps pour lequel le déplacement local du tissu est maximal (Figure 2.12b). L'évolution de l'amplitude maximale de l'onde en fonction du temps après arrêt de la « poussée » ultrasonore a été exploitée par Walker *et al.* [110] pour cartographier la viscoélasticité relative du milieu.

2.2.6. « Transient Elastography » (TE)

2.2.6.1. Méthode uni-dimensionnelle (1-D)

L'élastographie impulsionnelle (« Transient elastography », TE) s'inspire des différentes approches proposées dans la littérature (i.e. sonoélastographie, MRE, SWEI) mais l'originalité réside dans la nature impulsionnelle de la vibration [111-113]. Cette solution a été pensée afin d'éliminer les artefacts causés par la réflexion des ondes de cisaillement sur les surfaces du volume sondé lorsque l'excitateur est continuellement en vibration (ondes sinusoïdales continues). L'approche de TE 1-D utilise un transducteur US mono-élément qui est soumis à mouvement en vibration afin de générer, par impact de la face du transducteur sur la surface du milieu, des ondes de cisaillement (vibration impulsionnelle de quelques périodes) alors que le même transducteur est utilisé pour acquérir les signaux RF (cadence d'acquisition de quelques kHz) (Figure 2.13a). Un algorithme d'estimation de mouvements (i.e. intercorrélation normalisée) appliqué sur les signaux US permet de produire la représentation de l'amplitude de l'onde en fonction de la profondeur et du temps (Figure 2.13b). Les ondes de compression (propagation instantanée ≈ 1540 m/s), de cisaillement (vitesse plus lente, quelques m/s) et de cisaillement retour (après réflexion sur la partie inférieure du milieu) sont identifiées sur la carte d'amplitude (Figure 2.13b). La vitesse de phase de l'onde de cisaillement c_T est donnée par la pente d'une droite ajustée sur la courbe de la phase de l'onde en fonction de la profondeur (Figure 2.13c). L'atténuation de l'onde de cisaillement (α_T) lors de sa propagation dans le milieu est obtenue par la pente d'une droite ajustée sur la courbe du logarithme de l'amplitude de l'onde en fonction de la profondeur (Figure 2.13d). Ces deux paramètres sont ensuite

utilisés pour estimer l'élasticité (μ_{KV}) et la viscosité (η_{KV}) en supposant le modèle rhéologique de Kelvin-Voigt avec les relations [111-113]:

$$\mu_{KV} = \frac{\rho c_T^2}{\left(\left| 1 - \left(\frac{\alpha_T c_T}{2\pi f_{vibration}} \right)^2 \right| \right) \left(\frac{2}{1 - \left(\frac{\alpha_T c_T}{2\pi f_{vibration}} \right)^2} - 1 \right)} \quad (2.40)$$

$$\eta_{KV} = \frac{\rho c_T^2}{2\pi f_{vibration}} \sqrt{\frac{\left(\frac{1}{1 - \left(\frac{\alpha_T c_T}{2\pi f_{vibration}} \right)^2} - 1 \right)}{\left(\left| 1 - \left(\frac{\alpha_T c_T}{2\pi f_{vibration}} \right)^2 \right| \right) \left(\frac{2}{1 - \left(\frac{\alpha_T c_T}{2\pi f_{vibration}} \right)^2} - 1 \right)^2}} \quad (2.41)$$

où ρ et $f_{vibration}$ sont la densité du milieu ($\sim 1100 \text{ kg/m}^3$) et la fréquence de vibration de l'excitateur, respectivement. L'élastographie impulsionnelle a été essentiellement utilisée dans des applications *in vivo* pour évaluer les propriétés mécaniques du foie [114] ou du muscle [115].

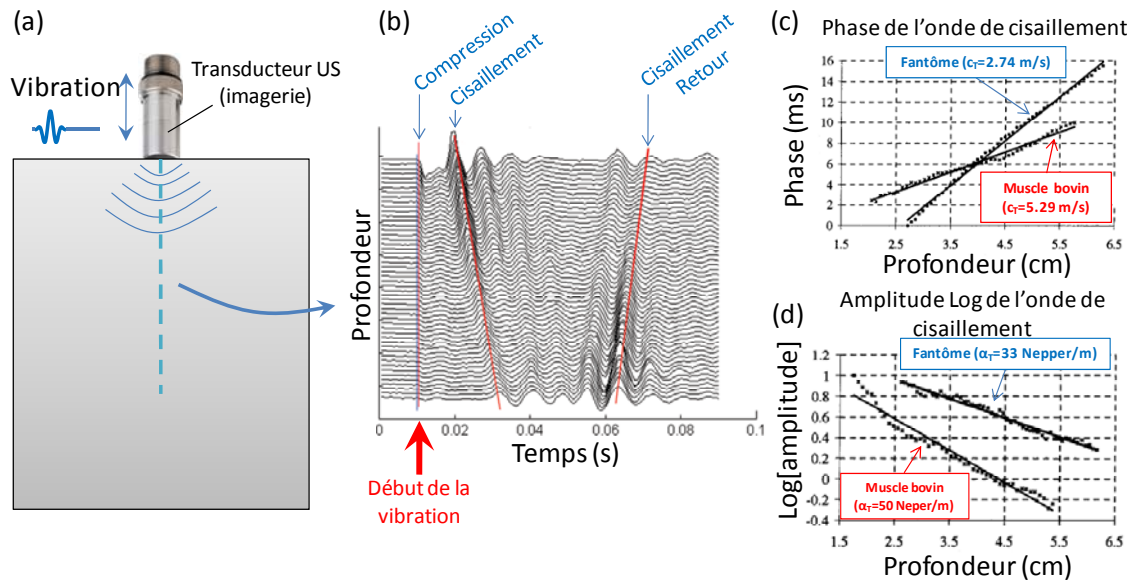


Figure 2.13: Vue d'ensemble de l'élastographie impulsionnelle en 1-D (a). L'onde de cisaillement, générée lors de l'impact du transducteur sur la surface du volume, est suivie par la modalité ultrasonore. Les différentes ondes induites (compression, cisaillement et cisaillement retour) sont représentées en (b). La vitesse (déduite de la phase (c)) et l'atténuation (déduite de l'amplitude (d)) de l'onde de cisaillement permettent de calculer la viscoélasticité du milieu (équations 2.40 et 2.41). Par exemple, le fantôme a une élasticité de 7.7 kPa et une viscosité de 3.6 Pa.s alors que le muscle bovin a une élasticité de 21.4 kPa et une viscosité de 22.5 Pa.s. Adapté de [111].

2.2.6.2. Méthode bi-dimensionnelle (2-D)

La méthode précédente a ensuite été étendue en 2-D afin de proposer une technique d'imagerie élastographique [116]. Pour se faire, l'onde de cisaillement est générée par l'impact impulsionnel de la surface d'une sonde échographique sur le milieu à imager (Figure 2.14a). Cette même sonde, reliée à un échographe ultra-rapide, acquiert des séquences RF à une cadence de plus de 5000 images par seconde.

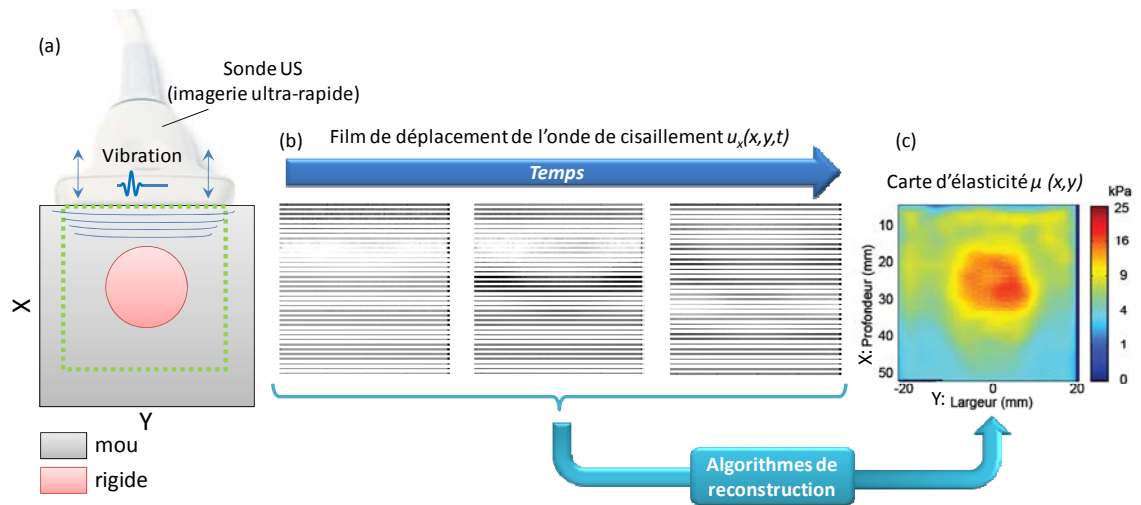


Figure 2.14: Vue d'ensemble de l'élastographie impulsionnelle en 2-D (a). L'onde de cisaillement, générée lors de l'impact de la face d'une sonde échographique US sur la surface du volume, est suivie en 2-D grâce aux ultrasons. Le film de propagation de l'onde de cisaillement obtenue à une cadence d'imagerie ultra-rapide (b) est utilisé pour reconstruire la carte d'élasticité du milieu (c) (voir détails dans le texte pour les algorithmes de reconstruction de (c)). Adapté de [117].

Le film de propagation de l'onde de cisaillement (Figure 2.14b), calculé par intercorrélation des données RF temporelles, permet de remonter à la carte d'élasticité μ (Figure 2.14c):

$$\mu(x, y) = \rho \frac{\frac{\partial^2}{\partial t^2} u_x(x, y, t)}{\frac{\partial^2}{\partial x^2} u_x(x, y, t) + \frac{\partial^2}{\partial y^2} u_x(x, y, t)} \quad (2.42)$$

L'équation 2.42 est approximée à partir des hypothèses suivantes :

- Le milieu est isotrope, linéaire, et purement élastique (viscosité nulle),
- Le milieu est homogène ou homogène par parties,
- La composante de compression, générée lors de l'impact de la surface de la sonde, a une amplitude de déplacement négligeable comparée à celle de l'onde de cisaillement,

- Les variations spatiales du second ordre (dérivées secondes) sont négligeables dans la direction perpendiculaire au plan d'imagerie.

Une étude préliminaire *in vivo* sur 15 patientes a montré la faisabilité d'utiliser l'élastographie impulsionnelle 2-D pour cartographier l'élasticité de tissus mammaires sains et pathologiques [117].

2.2.7. « Acoustic Radiation Force Impulse » (ARFI)

L'ARFI se base aussi sur le principe de génération d'une force de radiation afin de « palper » le matériau localement et à distance [118]. La focalisation électronique, réalisée au moyen d'une sonde US linéaire excitée par un signal électrique de forte puissance, a l'avantage de positionner très précisément le point de focalisation dans un plan 2-D (Figure 2.15a). Immédiatement après la « poussée » acoustique, la même sonde passe en mode imagerie pour acquérir les signaux RF dans la zone de focalisation. La séquence RF est acquise à une cadence élevée (3000-5000 images/seconde), rendue possible par l'activation de seulement quelques éléments lors de l'imagerie. Le déplacement du tissu à la tache focale, calculé à partir des signaux US, montre une augmentation rapide suivie par une décroissance lente (Figure 2.15b). La carte des amplitudes maximales du déplacement reconstruites par balayage séquentiel d'une grille sur un plan 2-D (Figure 2.15c), fournit un contraste lié aux propriétés mécaniques du milieu, e.g. déplacements plus faibles dans les zones rigides (Figure 2.15e). Ce paramètre d'amplitude révèle une information non obtenue par l'échographie mode-B (Figure 2.15d). De plus, les paramètres temporels de l'amplitude de mouvement du tissu (i.e. temps de décroissance) renseignent sur le niveau de viscosité du milieu [119].

Cette méthode a été améliorée afin de considérer la vitesse de l'onde de cisaillement générée lors de l'application de la force de radiation. La propagation de l'onde mesurée par quelques éléments de la sonde US d'un échographe commercial modifié est utilisée pour estimer l'élasticité quantitative locale du milieu (voir équation 2.38) dans une petite région

d'intérêt. La méthode ARFI a été exploitée dans de nombreuses études *in vivo* pour la caractérisation mécaniques des muscles [119], du foie et du rein [120], des artères [121], du myocarde [122] et du sein [123].

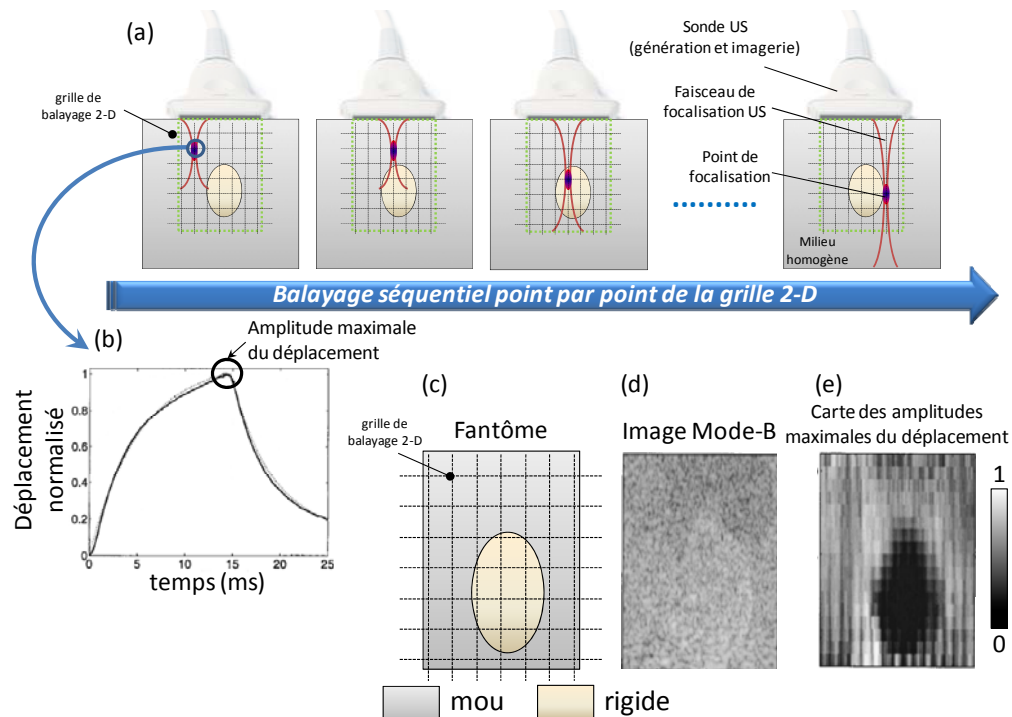


Figure 2.15: Vue d'ensemble de l'« Acoustic Radiation Force Impulse » (a) pour lequel un balayage point par point 2-D du milieu est insonifié par focalisation ultrasonore (c). La « poussée » locale du matériau est mesurée (b). L'amplitude maximale du déplacement de la courbe (b) permet de produire une carte de contraste d'amplitude (e) indiquant la présence d'une zone rigide (amplitude faible) non détectable par imagerie mode-B (d). Adapté de [118].

2.2.8. « Supersonic Shear Wave Imaging » (SSI)

Le SSI [124] a été développé en associant les avantages des différentes méthodes d'élastographie dynamique proposées jusqu'alors. Une seule et unique sonde linéaire US permet la génération de l'onde et l'imagerie de sa propagation (Figure 2.16a). L'onde de cisaillement, ou plus précisément un front d'onde plan de cisaillement, est produit par la

focalisation électronique de faisceaux ultrasonores (Figure 2.16c). L'innovation de cette technique est la multi-focalisation supersonique (Figure 2.16d). La focalisation successive à plusieurs profondeurs à une vitesse supérieure (6 m/s dans l'illustration de la Figure 2.16b) à celle de la propagation des ondes de cisaillement (2 m/s dans l'illustration de la Figure 2.16b) permet la création d'un cône de Mach [125] à l'origine d'un front d'onde plan. Ce phénomène, produit par les interférences constructives des ondes générées à chaque profondeur de focalisation, a l'avantage d'améliorer grandement le rapport signal sur bruit du déplacement de l'onde dans le milieu. En outre, il permet la génération d'un large front d'onde en une seule insonification du milieu.

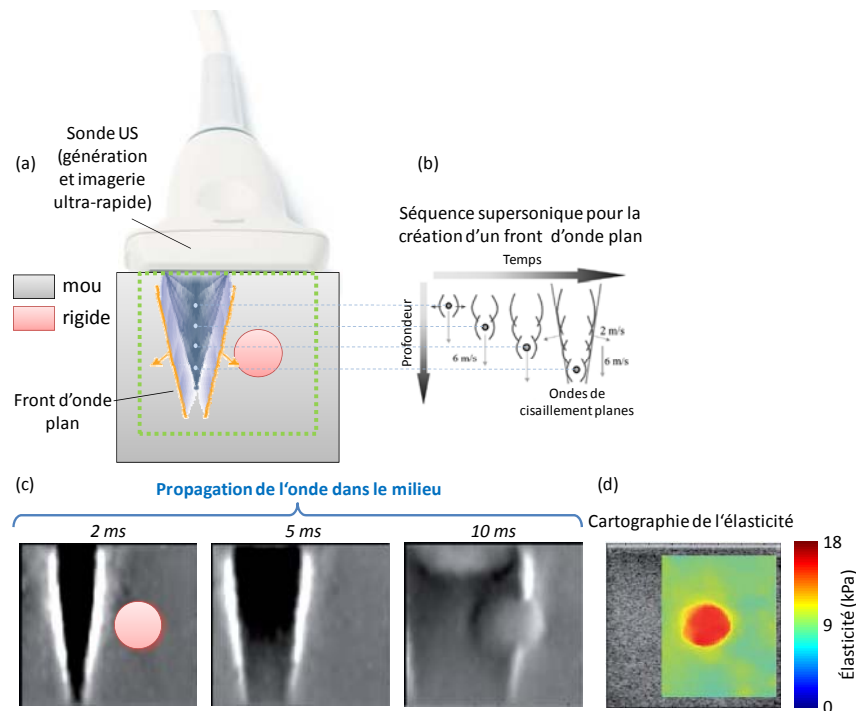


Figure 2.16: Vue d'ensemble de « Supersonic Shear Wave Imaging » (a) dont l'idée de base est de créer un front d'onde plan par focalisation ultrasonore supersonique à plusieurs profondeurs (b). La propagation de cette onde de cisaillement impulsionnelle présente une accélération lorsqu'elle traverse une hétérogénéité plus rigide (c). Ce patron de propagation est exploité pour reconstruire la carte d'élasticité du milieu (d).⁵

⁵ Source: www.supersonicimagine.fr/ (accédée le 10/02/2011).

De manière similaire à l'élastographie impulsionnelle 2-D, le scanner ultrasonore bascule ensuite en mode imagerie ultra-rapide (cadence maximale de 20 kHz) pour acquérir la séquence d'images RF (Figure 2.16c). La cartographie de l'élasticité du milieu (Figure 2.16d) est ensuite calculée soit par l'algorithme de « temps de vol » défini à l'équation 2.38, soit par celui proposé à l'équation 2.42.

Cette technique a été récemment étendue à la mesure spectroscopique (large gamme fréquentielle) de la vitesse de l'onde de cisaillement afin d'extraire la viscosité du foie et du muscle [126]. Le SSI a été utilisé pour imager, *in vivo*, la distribution de l'élasticité d'une large gamme d'organes sains ou pathologiques tels que le sein [127; 128], le foie [129], les muscles [130], les artères [6], le tissu cardiaque [8], et même la cornée de l'œil [9].

2.2.9. Autres méthodes d'élastographie dynamique

Cette section présente d'autres méthodes utilisant un ou plusieurs éléments provenant d'approches originales introduites précédemment.

2.2.9.1. L'élastographie impulsionnelle par résonance magnétique (« Transient MR elastography », T-MRE)

L'originalité de l'élastographie impulsionnelle par résonance magnétique réside dans la séquence d'acquisition utilisée pour estimer le déplacement transitoire du tissu suite à la génération d'une onde de cisaillement par force de radiation [131]. Cette séquence IRM a également l'avantage de réaliser des acquisitions extrêmement rapides afin d'éviter les artefacts de mouvements liés à la respiration du patient. La carte d'élasticité du milieu peut ensuite être obtenue par les algorithmes de reconstruction mis en œuvre en élastographie par IRM. Cette même méthode, en mode thermométrie par résonance magnétique, a permis de mesurer et de suivre l'évolution de la température locale du tissu sous l'effet de la force de radiation à des fins de sécurité.

2.2.9.2. « Spatially Modulated Ultrasound Radiation Force » (SMURF)

Le SMURF, technique récente proposée par McAleavey *et al.* [132; 133], utilise la force de radiation acoustique pour générer plusieurs sources d'ondes de cisaillement latéralement distantes d'une longueur λ_{SMURF} imposée (la longueur d'onde). La sonde ultrasonore en mode imagerie sert également à mesurer la fréquence de battement ponctuelle du tissu (f_{SMURF}). L'équation 2.35 permet finalement de calculer le module d'élasticité du milieu en considérant une densité connue. Il est important de noter que cette méthode exploite une information fréquentielle ponctuelle qui reste plus facile à mesurer qu'une information spatiale (i.e. longueur d'onde, vitesse de l'onde).

2.2.9.3. « Shear Wave Dispersion Vibrometry » (SDUV)

Dans la méthode SDUV, la cadence de focalisation ultrasonore (nombre de tir par seconde) d'un transducteur mono-élément de puissance permet d'imposer la fréquence de l'onde de cisaillement ainsi générée (quelques centaines d'Hertz) [134; 135]. Ce même transducteur, se déplaçant perpendiculairement à l'axe des faisceaux focalisés, mesure la phase de l'onde en fonction de la distance à la source. L'estimation du temps de vol de l'onde (vitesse de l'onde) en fonction de la fréquence des ondes de cisaillement fournit les paramètres élastiques (équation 2.40) et visqueux (équation 2.41) du milieu.

2.2.9.4. « Transient OptoElastography » (TOE)

L'opto-élastographie impulsionnelle couple la génération d'une onde de cisaillement par pression de radiation (voir la section 1.2.5) avec l'imagerie de cette onde par technique optique [136]. Les propriétés optiques diffusantes du milieu permettent de suivre la propagation de l'onde de cisaillement au moyen de l'information interférométrique optique en transmission acquise par une caméra CMOS rapide (2 kHz) de haute résolution (14 nm de résolution axiale et latérale). L'élasticité du milieu est calculée à partir de la vitesse de l'onde (voir l'équation 2.38). Cette méthode a également l'avantage de fusionner

l'information mécanique à une cartographie des propriétés optiques du milieu (i.e. coefficient d'absorption).

2.2.9.5. « Harmonic Motion Imaging » (HMI)

La technique HMI, développée par l'équipe de E. Konofagou [137], utilise une sonde composée d'un transducteur de puissance pour la focalisation (anneau extérieur) et d'une sonde centrale pour l'imagerie (barrette linéaire). Le transducteur annulaire impose, à distance, un mouvement oscillatoire continu (à la fréquence désirée) au tissu par modulation de l'amplitude d'une force de radiation ultrasonore. Cette méthode, dans sa version originale, fournissait une information qualitative du niveau de rigidité du milieu (amplitude du mouvement) [137], mais une extension récente par modélisation biomécanique propose une méthode quantitative de la mesure des propriétés viscoélastiques du tissu [16].

2.2.10. Avantages et inconvénients des méthodes d'élastographie dynamique

Le Tableau 2.1 présente la liste complète des techniques d'élastographie dynamique décrites précédemment ainsi que leurs avantages et inconvénients. Plusieurs aspects importants sont abordés tels que le mode d'imagerie, la stratégie de génération des ondes de cisaillement et les algorithmes de reconstruction des paramètres mécaniques (*i.e.* précision, résolution spatiale, etc.).

Méthodes	Avantages	Inconvénients
SE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Imagerie avec un échographe standard (en mode Doppler) ▪ Technique simple ▪ Aide à la détection d'inclusions rigides 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cartographie qualitative de la rigidité ▪ Interprétation difficile des cartes 2-D ▪ Imagerie d'une région superficielle car excitateur externe
CWSE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Imagerie avec un échographe standard (en mode Doppler) ▪ Elasticité quantitative ▪ Etude de la viscosité par balayage fréquentiel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Configuration des excitateurs mécaniques difficilement réalisable pour des mesures <i>in vivo</i> ▪ Imagerie d'une région superficielle car excitateur externe ▪ Pas adapté aux milieux très hétérogènes car modèle théorique non valide
MRE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Validé sur une grande variété de tissus et organes ▪ Permet de cartographier l'élasticité, la viscosité, le module de cisaillement complexe (modules d'élasticité et de perte), la non-linéarité, l'anisotropie. ▪ Distribution 3-D ▪ Bonne résolution élastographique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coût élevé ▪ Temps d'examen long (> 10min) ▪ Volume de donnée important ▪ Imagerie d'une région superficielle car excitateur externe ▪ Algorithmes de reconstruction plus ou moins complexes
USVA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Technique simple à mettre en œuvre ▪ Information fréquentielle mesurée ▪ Carte de contraste d'excellente résolution 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paramètres qualitatifs ▪ Temps d'acquisition long (balayage 2-D) ▪ Énergie induite importante

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Technique idéale pour détecter des inclusions extrêmement rigides 	(élévation de température)
SWEI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Génération à distance d'ondes de cisaillement ▪ Principe de base de l'élastographie par force de radiation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paramètres qualitatifs ▪ Faible amplitude de l'onde générée ▪ Composition d'ondes de compression et de cisaillement (modélisation complexe)
TE, 1-D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mesure de l'élasticité quantitative ▪ Vibration impulsionnelle pour éliminer les artefacts dus à la réflexion d'ondes harmoniques continues ▪ Systèmes de génération et détection de l'onde contenus dans un même élément actif (transducteur US) ▪ Algorithme simple d'estimation de l'élasticité 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Viscosité biaisée ▪ Composition d'ondes de compression et de cisaillement (modélisation complexe) ▪ Mesure d'une zone superficielle car excitateur externe ▪ Faible résolution élastographique ▪ Mesure uniquement 1-D ▪ Hypothèse de milieu homogène dans le modèle de reconstruction ▪ Mesure de la vitesse de groupe (large bande fréquentielle) et non de la vitesse de phase (pour une fréquence)
TE, 2-D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carte d'élasticité quantitative ▪ Imagerie 2-D de l'élasticité du milieu ▪ Systèmes de génération et détection de l'onde contenus dans un même élément actif (sonde US linéaire) ▪ Acquisition très rapide (insensible 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Composition d'ondes de compression et de cisaillement (modélisation complexe) ▪ Imagerie d'une région superficielle car excitateur externe ▪ Hypothèses non valides : <ul style="list-style-type: none"> ○ milieu homogène

	<p>au mouvement du patient ou de l'utilisateur)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fusion d'une information acoustique (mode-B) à celle mécanique (élasticité) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ milieu purement élastique ○ variation spatiale de l'onde principalement contenue dans le plan d'imagerie ▪ Dispositif lourd et encombrant ▪ Imagerie ultrarapide non possible avec les échographes standards ▪ Distribution 2-D de la viscosité très bruitée
ARFI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Permet de sonder très localement une région ▪ Carte de contraste liée au comportement mécanique du tissu ▪ Utilisé dans diverses applications ▪ Très bonne résolution spatiale ▪ Elasticité quantitative (pour l'ARFI par onde de cisaillement) ▪ Fusion de trois informations : acoustique (mode-B), contraste de rigidité 2-D (ARFI standard), mesure locale de l'élasticité quantitative (ARFI – shear waves) ▪ Bon rapport signal sur bruit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paramètres qualitatifs (carte de contraste dans l'ARFI standard) ▪ Temps d'acquisition long (balayage 2-D) ▪ Énergie induite importante (élévation de température) ▪ Interprétation difficile des cartes 2-D ▪ Mesure très locale de la vitesse de l'onde ▪ Signal possiblement dégradé en présence de zones très rigides (i.e. calcifications)
SSI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Systèmes de génération et détection de l'onde contenus dans un même élément actif (sonde US linéaire) ▪ Augmentation de l'amplitude de l'onde sans augmenter l'énergie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypothèse de milieu homogène dans le modèle de reconstruction ▪ Mesure de la vitesse de groupe (large bande fréquentielle) et non de la vitesse de phase (pour une

	<p>délivrée au tissu (génération supersonique)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Large surface sondée en une seule acquisition (front d'onde plan) ▪ Onde de cisaillement seule générée ▪ Aucune pièce mécanique en vibration ▪ Estimation simple de la vitesse de l'onde (temps de vol) ▪ Adapté pour estimer les paramètres mécaniques de structures fines (cornée, artère) 	<p>fréquence)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Imagerie ultrarapide non possible avec les échographes standards ▪ Faible amplitude de l'onde générée
T-MRE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Génération de l'onde de cisaillement à distance ▪ Fusion d'informations : résonance magnétique (temps de relaxation), mécanique (élasticité) et thermique (température locale du tissu) ▪ Génération et imagerie de l'onde dans un volume 3-D ▪ Bonne résolution spatiale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Validé seulement sur des milieux homogènes ▪ Coût élevé ▪ Temps d'examen long ▪ Volume de donnée important ▪ Énergie induite importante (élévation de température)
SMURF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Élasticité quantitative obtenue par mesure ponctuelle de la vibration locale du tissu ▪ Génération des ondes à distance 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Énergie induite importante (élévation de température) car focalisation US à plusieurs positions ▪ Validé seulement dans un milieu homogène ▪ Viscosité non mesurée
SDUV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mesures quantitatives des propriétés 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypothèse restrictive sur le modèle

	<p>mécaniques</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Egalement adapté pour des applications vasculaires (viscoélasticité de parois de vaisseaux) ▪ Adapté pour estimer les paramètres mécaniques d'un matériau à partir de la mesure sans contact (laser) d'une onde se propageant en surface 	<p>régissant le comportement dynamique du matériau (modèle de Voigt)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Validé seulement dans un milieu homogène ▪ Énergie induite importante (élévation de température) car focalisation US multiples à la même position ▪ Peu d'études <i>in vivo</i>
TOE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Excellente résolution spatiale ▪ Fusion d'informations mécaniques (rigidité) et optiques (atténuation) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Imagerie très superficielle ▪ Faible rapport signal sur bruit ▪ Validé seulement dans un milieu homogène
HMI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mesure à distance des propriétés viscoélastiques d'un matériau ▪ Permet d'être couplé à la thérapie par ablation thermique (HIFU) afin de contrôler son efficacité ▪ Mesure directe du module de cisaillement complexe sans a priori sur le modèle rhéologique du milieu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Validé seulement dans un milieu homogène ▪ Erreur importante sur l'estimation de la viscosité (129% d'erreur sur des matériaux en gélatine [16]) ▪ Temps d'acquisition long (balayage 2-D) ▪ Énergie induite importante (élévation de température) ▪ Hypothèse de milieu homogène dans le modèle de reconstruction

Tableau 2.1 : Liste des avantages et inconvénients des méthodes d'élastographie dynamique.

À partir de la liste des avantages du tableau de synthèse, la méthode d'élastographie dynamique optimale doit être simple à mettre en œuvre, rapide et quantitative ; elle doit produire une carte 2-D de haute-résolution spatiale des propriétés mécaniques du milieu sondé localement par force de radiation et enfin doit pouvoir être implémentée dans une modalité d'imagerie disponible en clinique.

2.2.11. Outils et modalités d'imagerie cliniques intégrant l'élastographie dynamique

Les nombreux avantages offerts par les techniques d'élastographie dynamique ont accéléré le transfert technologique vers des solutions de diagnostic commercialisées sur le marché de l'imagerie clinique ou sur celui des dispositifs médicaux.

2.2.11.1. Fibroscan

Le premier dispositif non invasif de la quantification de la fibrose hépatique (maladies du foie), appelé FibroScan, est développé et commercialisé par la compagnie EchoSens⁶ et intègre la méthode d'élastographie impulsionnelle 1-D (« Transient elastography ») (Figure 2.17). Le FibroScan utilise une sonde avec un mono-élément en vibration qui, positionnée au contact de la peau (espace intercostal), génère une onde se propageant dans le foie (Figure 2.17a). La vitesse de cette onde de cisaillement donne la rigidité du foie (Figure 2.17b), laquelle est corrélée au grade de la fibrose (Figure 2.17c).

⁶ Source: <http://www.echosens.com/> (accédée le 10/02/2011).

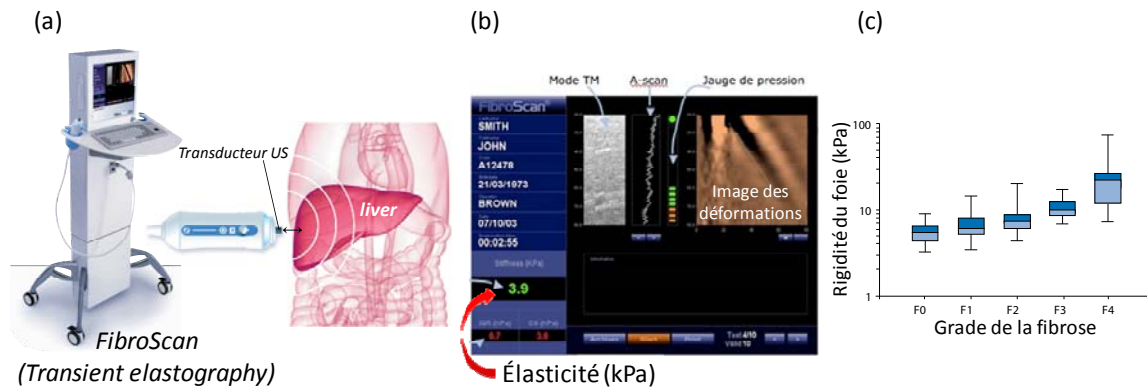


Figure 2.17 : Le Fibroscan commercialisé par Echosens (a). Interface logiciel permettant l'estimation de la rigidité du foie à partir de la vitesse des ondes de cisaillement (b). Évolution de la rigidité du foie en fonction du grade de la fibrose hépatique (c).⁷

2.2.11.2. MR-Touch

Développé à la « Mayo Clinic » par l'équipe du professeur Ehman, l'élastographie par résonance magnétique a récemment été intégrée dans une plateforme d'IRM commercialisée par GE Healthcare⁸ (Figure 2.18). La modalité MR-Touch (couplée à un IRM de 1.5 Tesla) propose une technologie de palpation visuelle quantitative (mesure d'élasticité) et non-invasive pour la détection de changements du tissu hépatique lors de l'apparition ou du développement d'une pathologie. Un actuateur pneumatique (Figure 2.18b) en vibration (vibreux) positionné sur la cage thoracique du patient (Figure 2.18a) permet de générer des ondes de cisaillement dans le foie. Le système IRM, configuré en mode élastographie, acquiert les données qui sont analysées pour estimer la distribution de l'élasticité du milieu (Figure 2.18c).

⁷ Source: <http://www.echosens.com/> (accédée le 10/02/2011).

⁸ Source: <http://www.gehealthcare.com/euen/mri/products/MR-Touch/index.html> (accédée le 10/02/2011).

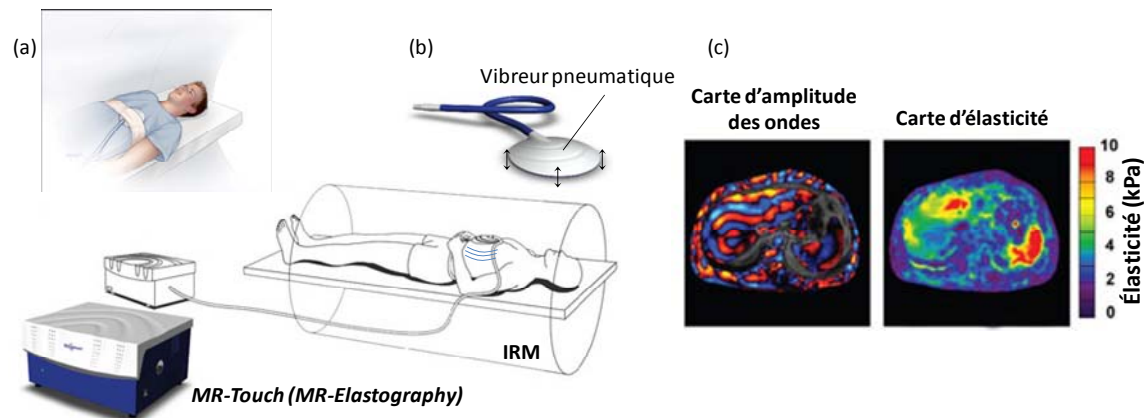


Figure 2.18 : Le MR-Touch commercialisé par GE Healthcare (a). Configuration du vibreur pneumatique positionné sur l'abdomen du patient est qui permet la génération d'ondes de cisaillement (b). Image de la distribution de l'amplitude des ondes et de la valeur de l'élasticité du foie (c).⁹

2.2.11.3. Aixplorer

La start-up Française Supersonic Imagine¹⁰ propose un échographe nouvelle génération, l'Aixplorer, intégrant la méthode « Supersonic Shear Wave Imaging » (Figure 2.19a). Une sonde échographique spécialement développée pour cette application permet la génération d'ondes de cisaillement et l'estimation des vitesses de propagation (Figure 2.19b). Ce système fournit une carte d'élasticité quantitative de façon non-invasive (Figure 2.19c). Cette information a pour but d'affiner le diagnostic et d'améliorer la spécificité de l'examen échographique dans différents cas cliniques (i.e. cancer du sein, cancer de la thyroïde, cancer de la prostate, fibrose hépatique, transplantation rénale, maladies musculaires).

⁹ Source: <http://www.gehealthcare.com/euen/mri/products/MR-Touch/index.html> (accédée le 10/02/2011).

¹⁰ Source: www.supersonicimagine.fr/ (accédée le 10/02/2011).

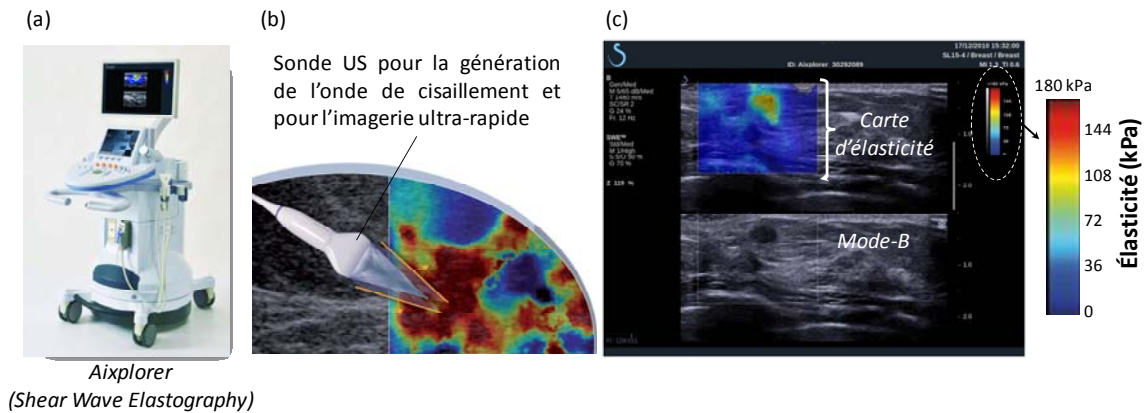


Figure 2.19 : L'Aixplorer commercialisé par Supersonic Imagine (a). Sonde utilisée pour la génération et la mesure de l'onde de cisaillement (b). Interface logiciel pour la visualisation de la carte d'élasticité du milieu et de l'imagerie mode-B (c).¹¹

2.2.11.4. Virtual Touch

Siemens a également commercialisé une plateforme échographique, l'ACUSON S2000¹² (Figure 2.20), proposant deux modalités d'imagerie élastographique disponibles en mode Virtual Touch: la sonoélastographie d'amplitude (Figure 2.20b), et l'imagerie « Acoustic Radiation Force Impulse » (ARFI) par vitesse d'ondes de cisaillement (Figure 2.20c). Une même sonde US permet la génération et le suivi d'ondes de cisaillement. L'information fournie au clinicien combine une carte 2-D d'amplitude des déplacements de l'onde (imagerie du contraste de rigidité) à la vitesse de l'onde dans une région d'intérêt (proportionnelle à la rigidité quantitative). Cette solution est dédiée aux applications de suivi, de diagnostic, et de thérapie lors de pathologies du foie.

¹¹ Source: www.supersonicimagine.fr/ (accédée le 10/02/2011).

¹² Source: <http://www.medical.siemens.com> (accédée le 10/02/2011).

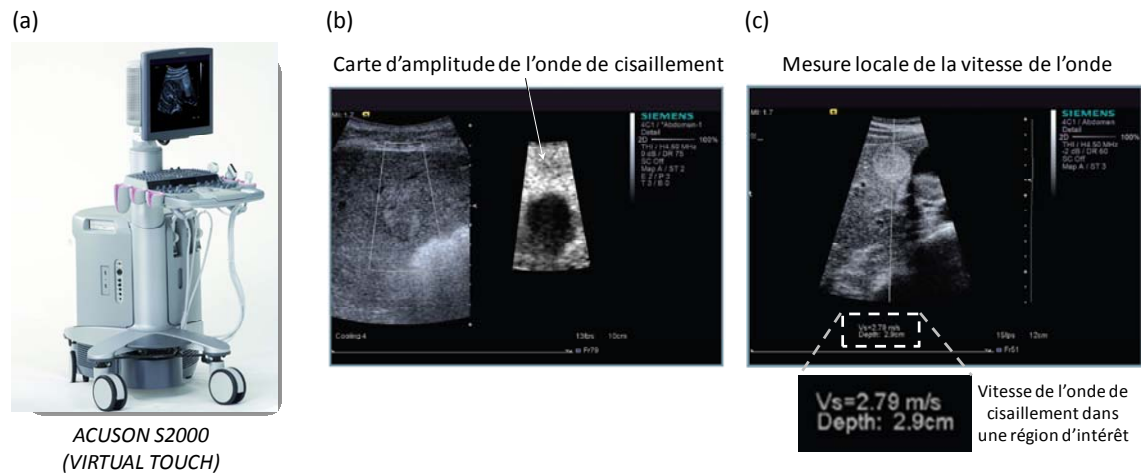


Figure 2.20 : L'ACUSON S2000 avec le mode « Virtual touch » commercialisé par Siemens (a). Image obtenue en mode sonoélastographie d'amplitude (b). Valeur de la vitesse de l'onde mesurée dans une région d'intérêt en mode ARFI (c).¹³

2.2.12. L'élastographie dynamique et la coagulation sanguine

Il a été démontré dans des études *ex vivo* et *in vivo* [66; 67; 69; 70] que l'âge du thrombus, critère important pour émettre un diagnostic optimal, était corrélé à son élasticité. Il est donc pertinent de mettre en œuvre l'élastographie dynamique pour quantifier les propriétés mécaniques de thrombi. Cependant, malgré la multitude d'approches en ED, aucune n'a été spécifiquement proposée pour l'évaluation mécanique des thromboses veineuses. Seules quelques approches qui ont été développées pour étudier la viscoélasticité d'échantillons de sang lors de la phase de coagulation, ou après coagulation complète, montrent le potentiel de l'ED pour des applications de diagnostic de maladies thrombotiques.

À partir des travaux initiaux de Walker *et al.* [110] dans lesquels ils imageaient les paramètres viscoélastiques d'un milieu au moyen de la force de radiation, Viola *et al.* [138] ont proposé la méthode de sonorhéométrie appliquée au sang. La sonorhéométrie est identique à la « Shear wave elastography imaging », dont seul l'algorithme d'estimation des

¹³ Source: <http://www.medical.siemens.com> (accédée le 10/02/2011).

paramètres mécaniques diffère, *e.g.* l'ajustement d'une fonction paramétrique sur les déformations mesurées du tissu. Les résultats obtenus par cette technique sont des distributions 2-D de l'élasticité et de la viscosité relative (modèle de Voigt) du caillot sanguin. En outre, les résultats de la sonorhéométrie ont montré la viscoélasticité de caillots formés à partir d'échantillons sanguins de 4 donneurs sains.

Les auteurs de ces travaux présentent la sonorhéométrie comme idéale dans ce type d'application car la « poussée » ultrasonore de très faible amplitude n'a pas d'effet néfaste sur la stabilité du thrombus en formation. De plus, la sonorhéométrie a été proposée comme technique utilisable potentiellement pour des applications *in vivo*. Les travaux subséquents se sont plutôt orientés vers la mise en place d'un instrument de test sanguin clinique dédié à la mesure sans contact de la fonction hémostatique du sang complet [139; 140].

Plus récemment, l'élastographie impulsionnelle 1-D appliquée au sang a montré une sensibilité aux changements des propriétés mécaniques du sang lors de la coagulation en fonction de l'hématocrite et de l'ajout de différentes concentrations de fibrinogène et d'héparine [34]. Ces mesures, réalisées dans un large volume d'échantillons sanguins (80 mL), ne fournissent seulement qu'une élasticité globale de tout le caillot alors que la viscosité reste qualitative. Un transfert vers une application *in vivo* semble difficile à cause de la technique de génération de l'onde (vibration externe) et du type d'information nécessaire (*i.e.* vitesse et atténuation de l'onde) pour l'estimation des paramètres mécaniques du milieu. Il est donc indéniable que les techniques d'ED proposées jusqu'à maintenant sont difficilement transférables à une problématique de TVP car elles s'appliquent à des géométries simples (milieu homogène) dans un environnement contrôlé (localisation superficielle).

En considérant la palette d'approches introduites en ED (Figure 2.6) et le besoin en modalités adaptées à l'imagerie des thromboses, une technique novatrice d'élastographie vasculaire semble indispensable.

2.3. Résumé

Ce chapitre a introduit les notions essentielles de mécanique du solide dans le cadre de sollicitations dynamiques afin de mieux comprendre le lien entre les paramètres de l'onde de cisaillement (vitesse) et les propriétés mécaniques du milieu (élasticité et viscosité) (équations 2.25 et 2.26). Les équations et modèles viscoélastiques principaux ont également été mis de l'avant afin de mieux comprendre l'impact de la viscosité sur le comportement de matériaux tels que les tissus biologiques. Ce point important est souvent omis dans le développement théorique de méthodes d'estimation en élastographie dynamique (ED).

La seconde partie de ce chapitre avait comme objectif de présenter les techniques d'élastographie dynamique (ED) ayant mené à une avancée substantielle dans le domaine (Figure 2.6). Malgré une grande diversité d'approches et d'applications, ce chapitre a permis de dresser une liste d'avantages et d'inconvénients. De plus, une analyse complète de la littérature a permis de valider l'absence totale de méthodes d'ED dédiées à la caractérisation mécanique de maladies thrombotiques. Cela renforce la pertinence des travaux de recherche présentés dans ce document.

Un besoin important en nouvelles modalités d'imagerie clinique non-invasive dont la mesure n'est pas dépendant de l'utilisateur, a mené au transfert technologique de l'ED vers des plateformes commerciales. Cette forte présence dans le marché clinique de produits développés autour de l'ED facilitera l'intégration de nouvelles approches (telle que celles proposées aux chapitres 6 et 7 de cette thèse) sans nécessiter des efforts de développement substantiels.

Finalement, cette croissance rapide d'un point de vue technologique a malheureusement contribué à réduire les efforts pour valider les approches d'ED. Le manque d'outils ou d'instruments de référence (« gold standard »), du à la difficulté d'obtenir des mesures dynamiques, pénalise grandement la recherche en ED. Le chapitre 3 sera donc consacré à évaluer l'importance d'une mesure de référence et présentera les

solutions disponibles actuellement pour la caractérisation de fantômes élastographiques ou tissus biologiques.

Chapitre 3 : Instruments et outils de référence (« gold standard ») en imagerie par élastographie dynamique, objectifs et plan de la thèse

3.1. Introduction

Ce chapitre vise à introduire les différents instruments et outils utilisés comme référence afin de valider, améliorer et calibrer les techniques d'élastographie dynamique (ED). L'information d'intérêt est la viscoélasticité des matériaux dans une gamme fréquentielle étendue. En effet, telle qu'indiquée à la Figure 3.1, l'ED nécessite de faire vibrer le milieu à des fréquences différentes (10 Hz – 7000 Hz) selon la nature du tissu afin de générer et faire propager des ondes de cisaillement. Par exemple, il est optimal d'utiliser des fréquences élevées (petites longueurs d'onde) dans des milieux très rigides (*e.g.* cartilage) ou de petites tailles (*e.g.* vaisseaux, tissu cardiaque, etc.). De plus, il a été récemment démontré que la performance des algorithmes de reconstruction du module de cisaillement par ED est affectée par le manque de connaissances concernant le comportement dynamique du milieu caractérisé [32].

Il est donc indispensable d'utiliser des instruments « gold standard » réalisant des tests mécaniques dynamiques afin d'étudier les tissus biologiques qui sont connus pour avoir un comportement viscoélastique, *i.e.* leur élasticité et leur viscosité sont très dépendantes de la fréquence de sollicitation mécanique [1-7; 9; 10].

Parmi les instruments ou méthodes de référence, on distingue deux grandes familles, les analyseurs mécaniques dynamiques (AMD) ou les rhéomètres oscillatoires. Les fréquences maximales recensées dans la littérature dans le cadre d'une utilisation de ces appareils en ED sont de 400 Hz pour les AMD et de 100 Hz pour les rhéomètres oscillatoires (Figure 3.1). Une adaptation de la rhéométrie pour l'étude à hautes fréquences a

été développée spécifiquement pour la recherche en ED alors que le principe d'équivalence temps-température, délivrant des mesures indirectes, a montré son potentiel pour atteinte des fréquences élevées (Figure 3.1). Le principe de chaque technique et leurs limitations sont décrits dans les sections suivantes.

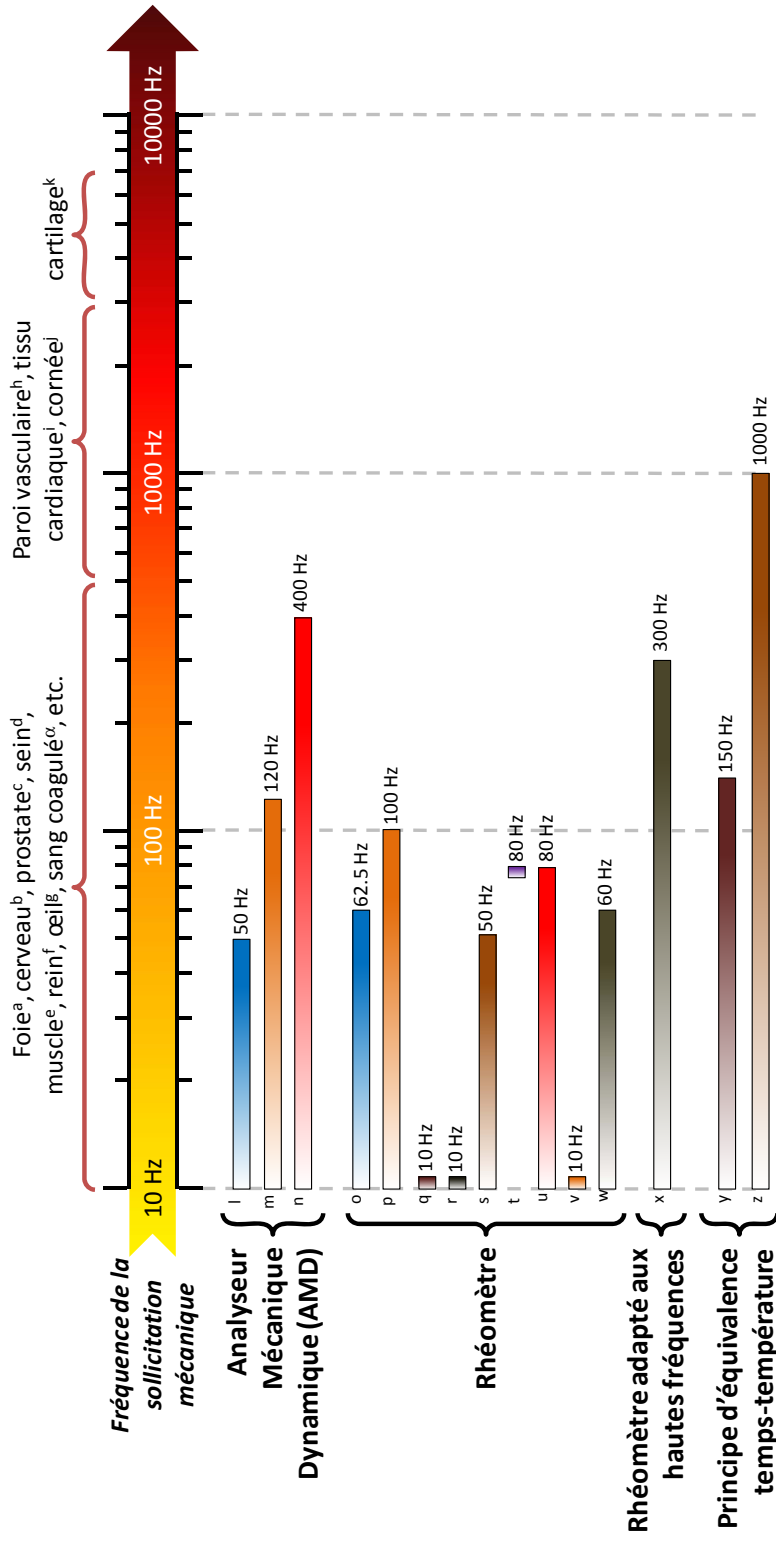


Figure 3.1 : Illustration des gammes de fréquences de la sollicitation dynamique selon le tissu ou l'organe étudié en élastographie dynamique. Les différents outils et instruments de mesure des propriétés mécaniques utilisés comme référence en élastographie dynamique. a [1], b [1], c [2], d [3], e [4], f [4], g [5], h [6; 7], i [8], j [9], k [10], l [11], m [12], n [13], o [14], p [15], q [16], r [18], s [20], t [21], u [23], v [26], w [27], x [29], y [30], z [32], α [34].

3.2. Analyseur Mécanique Dynamique (AMD)

L'analyseur mécanique dynamique (ou « dynamic mechanical analysis ») est une famille d'instruments dédiés à la caractérisation mécanique de matériaux par tests de traction/compression [141]. Tel qu'illustré à la Figure 3.2a, l'AMD, pour une configuration en compression, est composé de plaques mobile (mouvement de translation vertical) et statique entre lesquelles est confiné l'échantillon à caractériser. Un capteur de force branché à la plaque inférieure mesure la force résultante (donc la contrainte) lors de la déformation du matériau induite par la plaque supérieure (Figure 3.2b-c). En mode dynamique, le déplacement de la plaque mobile (donc la déformation) suit un profil sinusoïdal à une fréquence f . À partir des mesures instantanées en fonction du temps de la contrainte σ et de la déformation ε (Figure 3.2d), les modules de conservation et de perte en compression, E' et E'' , sont donnés par :

$$E^* = E' + iE'' \quad (3.1)$$

$$\tan(\delta) = \frac{E''}{E'} \quad (3.2)$$

$$E' = \frac{\sigma_{compression}^0}{\varepsilon_{compression}^0} \cos(\delta) \quad (3.3)$$

$$E'' = \frac{\sigma_{compression}^0}{\varepsilon_{compression}^0} \sin(\delta) \quad (3.4)$$

Le module de compression complexe (E^*) représente le comportement mécanique du matériau (E' pour l'élasticité, E'' pour la viscosité) dans le cas où la déformation s'effectue perpendiculairement à la surface de l'échantillon. Ce type de mesure est effectué séquentiellement à différentes fréquences afin d'obtenir l'évolution harmonique de E' et E'' .

Cet instrument présente plusieurs inconvénients majeurs qui induisent des mesures peu précises ou contraignantes à réaliser. En effet, l'hypothèse de base, qui considère que l'échantillon garde toujours sa géométrie initiale (cylindre) lors de sa déformation, est difficile à respecter car il faut assurer un glissement parfait entre les plaques et l'échantillon.

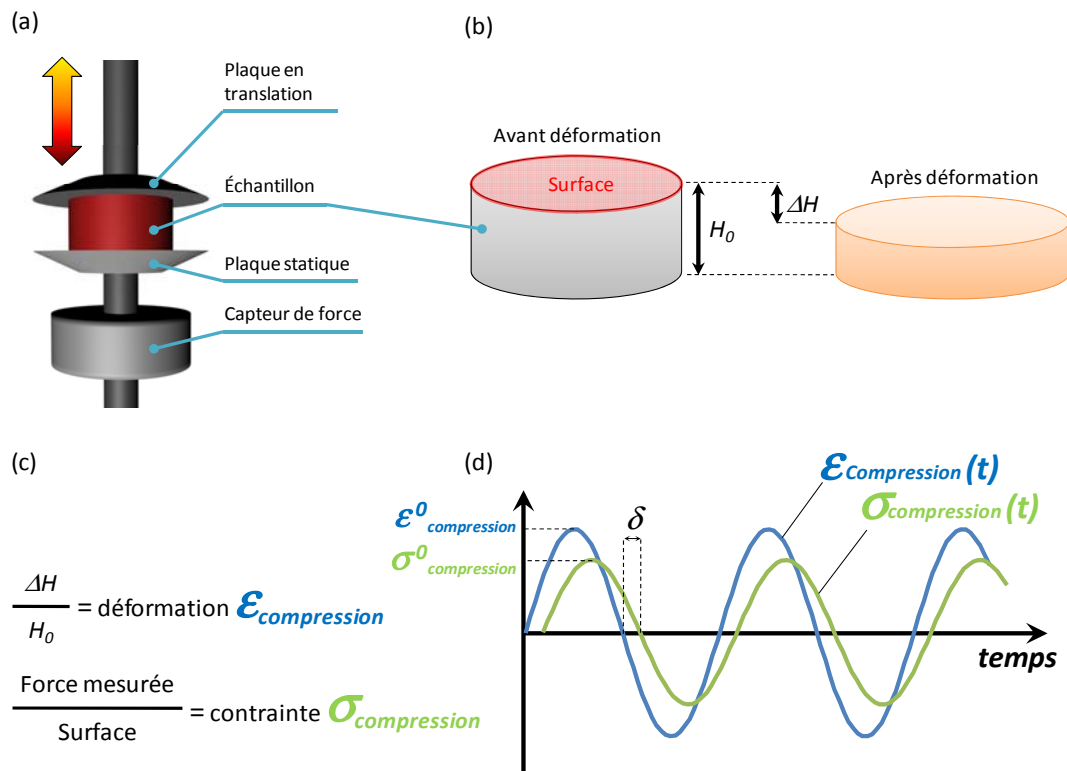


Figure 3.2 : Illustration des différents composants d'un analyseur mécanique dynamique (AMD) (a). La plaque supérieure effectue un mouvement sinusoïdal en translation verticale (a). Définition de la géométrie de l'échantillon avant et après déformation (b). Relation décrivant le calcul de la compression \mathcal{E} et de la contrainte σ (c). Signaux caractéristiques lors d'un test en compression oscillatoire avec une déformation maximale imposée de $\pm \mathcal{E}_{\text{compression}}^0$ et une contrainte maximale mesurée de $\pm \sigma_{\text{compression}}^0$ (d). Le déphasage entre la déformation et la contrainte est définie par δ (d).

De plus, l'échantillon doit avoir une forme parfaitement cylindrique (parallélisme critique entre les surfaces supérieure et inférieure) avec un diamètre de quelques dizaines de millimètres pour une hauteur de quelques millimètres. Ces caractéristiques géométriques sont très difficiles à obtenir pour des échantillons mous ou complexes à découper (*e.g.* les tissus biologiques). De plus, il est connu que des phénomènes de résonance du système causés par l'inertie provoquent des erreurs d'estimation dans des gammes fréquentielles élevée (>100-150 Hz). Ainsi, tel que reporté dans l'article de Kiss *et al.* [13] sur la caractérisation de tissus hépatiques canins, seul le module de conservation E' peut être estimé jusqu'à 400 Hz alors que le module de perte E'' est erroné au-delà de 100 Hz. Finalement, la durée du temps de mesure sur une large gamme de fréquences peut être problématique lorsque l'échantillon présente des effets d'assèchement ou de vieillissement. Il est également important de noter que les paramètres mécaniques en compression (E' et E'') ne sont pas rigoureusement identiques à ceux obtenus sous l'effet d'un cisaillement comme dans le cas de l'élastographie dynamique.

3.3. Rhéomètre

Une seconde famille d'instruments, les rhéomètres, permettent d'estimer les paramètres viscoélastiques de matériaux. Cette technologie diffère des AMD par le type de contrainte (cisaillement) appliquée à l'échantillon [141]. En effet, dans la configuration en mode oscillatoire, l'échantillon à analyser est positionné entre deux plaques rigides dont celle supérieure effectue un mouvement de rotation sinusoïdale de fréquence f et d'amplitude $\pm \theta$ (Figure 3.3). Le capteur de couple donne une mesure du couple résultant (force en rotation) après application d'un cisaillement à l'échantillon. Identiquement aux équations de l'AMD, on peut écrire la relation entre le module de cisaillement complexe, les amplitudes maximales des contraintes et déformations en cisaillement et leur déphasage comme:

$$G^* = G' + iG'' \quad (3.5)$$

$$\tan(\delta) = \frac{G''}{G'} \quad (3.6)$$

$$G' = \frac{\sigma_{\text{cisaillement}}^0}{\varepsilon_{\text{cisaillement}}^0} \cos(\delta) \quad (3.7)$$

$$G'' = \frac{\sigma_{\text{cisaillement}}^0}{\varepsilon_{\text{cisaillement}}^0} \sin(\delta) \quad (3.8)$$

Dans ce cas-ci, on parle de modules de cisaillement complexe G^* car le matériau est soumis à une force de cisaillement. Tel que mentionné à la section 2.1.4 du chapitre 2, G' et G'' sont les modules de cisaillement (comportement élastique) et de perte (comportement visqueux).

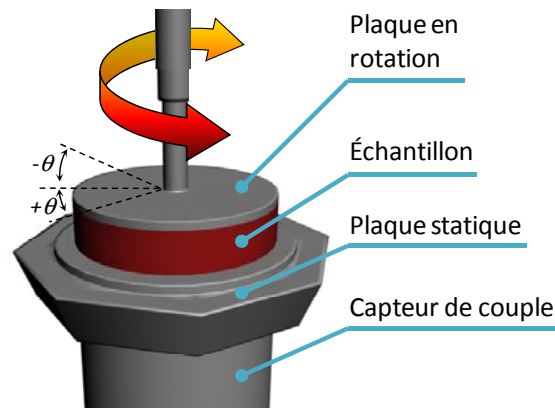


Figure 3.3 : Illustration des différents composants d'un rhéomètre à géométries plan-plan. La plaque supérieure effectue une rotation sinusoïdale d'un angle de $\pm\theta$.

Les rhéomètres ont également des inconvénients limitatifs. En premier lieu, préparer des échantillons parfaitement cylindriques d'une épaisseur de 1-3 mm provenant de matériaux mous et très délicats à manipuler reste excessivement difficile. Deuxièmement, la théorie sous-jacente à cette technologie fait l'hypothèse d'un contact sans glissement entre l'échantillon et les plaques du rhéomètre. Cette condition s'avère difficile pour certains matériaux (*e.g.* tissus biologiques, matériaux humides) lors de tests longs

nécessaires pour balayer une gamme fréquentielle étendue car l'échantillon peut libérer du liquide est ainsi changer le mode de contact avec la plaque supérieure. Finalement, comme pour les AMD, l'inertie importante du système limite les mesures à une gamme fréquentielle inférieure à 100 Hz.

3.4. Rhéomètre adapté aux hautes fréquences

L'instrument initialement proposé par Arbogast *et al.* [142] a ensuite été amélioré par Madsen *et al.* [29] afin d'atteindre une fréquence maximale de 300 Hz. L'idée générale d'un tel instrument est de réduire l'inertie du système en minimisant le niveau de contrainte de l'échantillon (réduction de volume), en réduisant la masse de la plaque rigide reliée au capteur de couple ainsi que la masse équivalente du capteur lui-même. Cette amélioration de la conception est couplée à des algorithmes de correction des données afin de prendre en compte plusieurs paramètres tels que la propagation d'ondes de cisaillement dans l'échantillon, la valeur précise de la raideur totale et de la masse du détecteur de force. Malgré les résultats prometteurs obtenus avec cet instrument pour la mesure du module de cisaillement complexe de 10 Hz à 300 Hz, plusieurs inconvénients sont à déplorer. Le point limitant majeur est la géométrie de l'échantillon puisque les mesures sont valides uniquement pour de faibles épaisseurs, soit pour des échantillons d'une épaisseur de 0.2 mm et d'un diamètre de 14 mm. Cette erreur de mesure est conditionnée par les effets de bord. De plus, l'instrument a été validé seulement pour un type de matériau, à savoir un silicone caoutchouc très mou (G' entre 0.8 et 1.3 kPa, G'' entre 0.3 et 0.7 kPa), facile à mouler afin de former des disques de géométries précises. Finalement, la sollicitation dynamique appliquée à l'échantillon se fait séquentiellement à différentes fréquences donc le temps nécessaire à l'exploration de la gamme fréquentielle peut être long.

3.5. Principe d'équivalence temps-température

Ce principe d'équivalence temps-température (ou fréquences-température) (PETT) est un outil standard utilisé dans le domaine de la rhéologie des polymères. Le PETT a été originalement déduit d'observations pratiques pour lesquelles il a été démontré que les paramètres viscoélastiques (*i.e.* G' , G'' , temps de relaxation, etc.) d'un matériau à hautes températures pour des fréquences de sollicitations mécaniques élevées sont équivalents à ceux mesurés à basses températures pour des fréquences faibles [143]. Suivant ce principe, la méthode consiste à réaliser des mesures en rhéométrie oscillatoire (G' et G'') à différentes températures (*i.e.* T_0 , T_1 , etc.) pour une gamme fréquentielle pour laquelle l'inertie du système est négligeable (entre f_0 et f_1) (Figure 3.4a). Ce protocole de mesure est réalisé afin de construire les courbes maîtresses de G' (Figure 3.4b) et G'' :

$$G'(f, T_0) \cong b_T G'(a_T f, T_i) \quad (3.9)$$

$$G''(f, T_0) \cong b_T G''(a_T f, T_i) \quad (3.10)$$

où T_0 est la température de référence, f est la fréquence, T_i est la température choisie, et b_T et a_T sont des coefficients de décalage verticaux et horizontaux, respectivement, tels que :

$$b_T = \frac{\rho_i T_i}{\rho_0 T_0} \quad (3.11)$$

$$\log(a_T) = -\frac{C_1^0(T_i - T_0)}{C_2^0 + T_i - T_0} \quad (3.12)$$

où ρ_i et ρ_0 sont la densité du matériau à la température T_i et T_0 , et où C_1^0 et C_2^0 sont des constantes viscoélastiques du matériau.

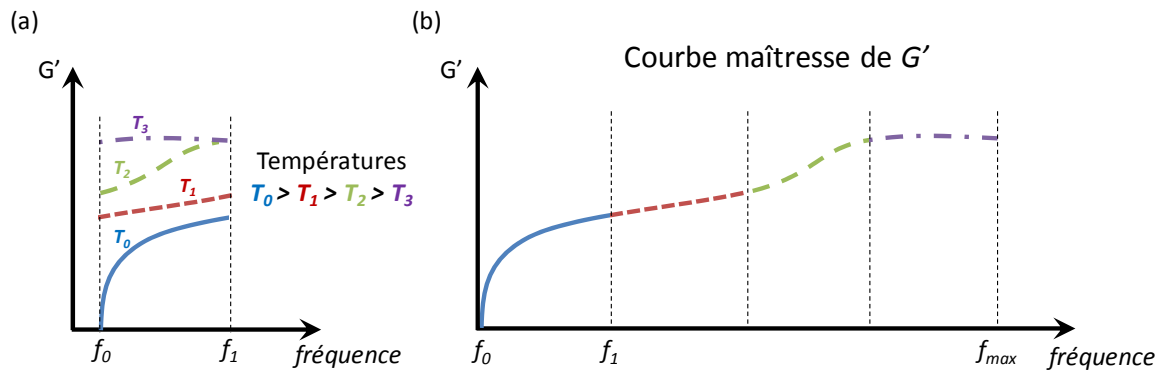


Figure 3.4 : Mesures utiles pour appliquer le principe d'équivalence temps-température (a). Ce protocole consiste à mesurer le module élastique dans une gamme fréquentielle restreinte (entre f_0 et f_1) et pour différentes températures (T_0 à T_3) (a). Courbe maîtresse du module élastique G' obtenue en utilisant l'équation 3.10, qui montre l'évolution de G' dans une large gamme fréquentielle (f_0 à f_{max}) (b).

Les résultats du PETT ont été exploités comme référence en élastographie dynamique par Perreard *et al.* [30] et Doyley *et al.* [32] pour estimer indirectement G' et G'' jusqu'à des fréquences de 150 Hz et 1 kHz, respectivement. Bien que le PETT délivre une information hyper-fréquence non disponible par les autres outils, un nombre important d'inconvénients sont présents. Tel que mentionné précédemment, la mesure est indirecte puisqu'elle estime la viscoélasticité selon des hypothèses concernant le comportement thermomécanique de l'échantillon. En outre, le PETT a été initialement développé pour des matériaux dits « thermorhéologiquement simples », c'est-à-dire que la température et le temps (ou la fréquence) ne sont pas deux variables d'état indépendantes. En d'autres termes, le matériau présente un même comportement à différentes températures. Cette hypothèse est valide pour des polymères mais semble beaucoup moins réaliste pour les biomatériaux ou les tissus biologiques. En effet, les résultats d'une étude sur le tissu musculaire [144] ont permis de conclure que le PETT ne s'applique pas pour ce genre d'échantillons car le ratio G''/G' n'est guère influencé pour des températures basses ($< 29^\circ\text{C}$). De même, de nombreux travaux [145-148] ont prouvé que le comportement mécanique des tissus biologiques soumis à des températures supérieures à $25\text{-}30^\circ\text{C}$ change

de façon significative et imprévisible jusqu'à une modification irréversible des propriétés mécaniques du tissu.

3.6. Résumé

Ce chapitre a introduit les différentes solutions disponibles pour la communauté élastographique afin de valider, calibrer, optimiser ou améliorer leurs techniques. Il a été dénombré trois critères limitatifs majeurs soit: la gamme de fréquence trop restreinte, la difficulté d'utilisation dans le cadre de l'ED (type d'échantillon, géométrie, etc.) et le temps de mesure trop long. Il existe donc un besoin réel d'un instrument nouvelle génération pour la mesure hyper-fréquence des propriétés mécaniques en cisaillement de matériaux, biomatériaux et tissus biologiques. Cet instrument doit être facile à mettre en œuvre et doit fournir une mesure précise et reproductible en un temps très court.

3.7. Objectifs

À ma connaissance, à ce jour, aucun outil ou technique permettant d'évaluer quantitativement et de façon non-invasive et reproductible les propriétés mécaniques de thromboses veineuses n'a été proposé. Dans le cadre du développement d'une méthode appliquée aux thromboses veineuses, il est également indispensable de bien comprendre le comportement mécanique du sang coagulé (thrombose) soumis à une sollicitation dynamique. Finalement, toute nouvelle modalité d'imagerie doit être validée par un instrument de référence (« Gold standard »). Or, il subsiste un manque d'instrument de référence afin de réaliser ce type de mesures, ce qui peut remettre en cause l'utilisation à long terme de l'ED dans un contexte clinique.

L'objectif principal de cette thèse est de développer et de valider une technique possédant les caractéristiques suivantes :

- Mesure des paramètres mécaniques utiles pour l'évaluation de la maturité de thromboses veineuses,
- Mesure non invasive pouvant être facilement applicable *in vivo*,
- Implémentable dans un échographe (modalité clinique de première ligne pour la détection de thromboses),
- Simple à mettre en œuvre,
- Peu coûteuse à intégrer dans une plateforme clinique,
- Fournit une information en temps réelle,
- Technique sensible, robuste et fiable,
- Aide à la détection et à l'évaluation de la morphologie des thromboses.

En second lieu, le premier objectif sera complété par le développement d'un instrument de référence utilisé comme « gold standard » dans nos travaux. Cet outil aura les capacités techniques d'étudier le comportement dynamique de matériaux et biomatériaux soumis à des fréquences de vibration équivalentes à celles reproduite en ED. Finalement, le dernier objectif est d'explorer le comportement rhéologique d'échantillon de sang pendant et après le phénomène de coagulation.

3.7.1. Plan de la thèse

La réalisation de ces différents objectifs sera présentée sous forme de 4 articles scientifiques, publiés ou sur le point de l'être, dans des revues internationales à comité de lecture.

Le Premier article (**chapitre 4**) décrit une méthode originale basée sur la propagation d'ondes de cisaillement (entre 50 Hz et 160 Hz) afin d'évaluer la cinétique de coagulation du sang porcin et le comportement rhéologique du caillot sanguin formé. Les paramètres mécaniques (module de cisaillement complexe) sont évalués en fonction du temps lors de la cascade de coagulation et en fonction de la fréquence lorsque le caillot est complètement formé.

Le second article (**chapitre 5**) introduit et valide RheoSpectris, un nouvel instrument de spectroscopie hyper-fréquence de la viscoélasticité de biomatériaux. RheoSpectris permet de caractériser des matériaux dans une large gamme fréquentielle (entre 10 Hz et 1000 Hz) par analyse du spectre de vibration de l'échantillon soumis à une excitation mécanique impulsionnelle. Une étude comparative entre RheoSpectris et la rhéométrie classique a été réalisée afin de valider les mesures faites sur différents matériaux (silicone, thermoplastique, biomatériaux).

Le troisième article (**chapitre 6**) présente les fondements théoriques d'une nouvelle modalité d'imagerie élastographique, nommée SWIRE (« shear wave induced resonance elastography »), ainsi que sa validation sur des fantômes vasculaires. Cette approche permet de caractériser les propriétés mécaniques d'inclusions confinées à partir de la résonance produite par la propagation d'ondes de cisaillement judicieusement orientées. SWIRE a également l'avantage d'amplifier l'amplitude des vibrations à l'intérieur de l'hétérogénéité afin de faciliter sa détection et sa segmentation.

Le quatrième article (**chapitre 7**) propose la méthode DVT-SWIRE (« Deep venous thrombosis – SWIRE ») adapté à la caractérisation de l'élasticité quantitative de thromboses veineuses pour une utilisation en clinique. Cette méthode exploite la première fréquence de résonance mesurée dans la thrombose lors de la propagation d'ondes de cisaillement planes (vibration d'une plaque externe) ou cylindriques (simulation de la pression de radiation par génération supersonique). DVT-SWIRE est appliqué sur des fantômes de thromboses et les résultats sont comparés à ceux donnés par l'instrument de référence développé au chapitre 5. Cette méthode est également utilisée dans une étude *ex vivo* pour la caractérisation mécanique de thromboses porcines explantées après avoir été induites par chirurgie chez l'animal.

Discussion et conclusion (Chapitre 8). Cette thèse se termine par l'énumération des originalités de ce travail, de la portée scientifique des résultats obtenus et des méthodes développées ainsi que des améliorations et perspectives futures.

Annexes. Dans cette section se trouve les brevets reliés à quelques méthodes développées ou utilisées dans cette thèse (chapitres 5, 6 et 7) ainsi que les articles de revues

et de conférences réalisés dans le cadre de cette thèse. Une section contient les permissions des éditeurs pour la reproduction des documents publiés.

Chapitre 4 : Characterization of Blood Clot Viscoelasticity by Dynamic Ultrasound Elastography and Modeling of the Rheological Behavior

4.1. Avant-propos

Ce chapitre reproduit l'article " Characterization of Blood Clot Viscoelasticity by Dynamic Ultrasound Elastography and Modeling of the Rheological Behavior" publié en 2011 dans le journal "Journal of Biomechanics" par Cédric Schmitt, Anis Hadj Henni et Guy Cloutier.¹⁴

Cet article propose d'utiliser la technique d'élastographie dynamique pour étudier les propriétés viscoélastiques de 9 caillots sanguins porcins pendant et après la cascade de coagulation. Les évolutions temporelles des modules de conservation (G') et de perte (G'') ont été décrit par 4 paramètres : la pente maximale lors de l'augmentation de l'élasticité G' , l'élasticité G' après 120 min de coagulation, le temps pour lequel G'' est maximal et la valeur de G'' au plateau. Les variabilités intra et inter animal de ces paramètres ont été évaluées.

Des résultats originaux ont également été obtenus concernant l'utilisation de lois rhéologiques (Maxwell, Kelvin-Voigt, Jeffrey, Zener et Maxwell généralisé du 3^{ème} ordre) pour la modélisation du comportement mécanique du caillot dans la gamme fréquentielle 50-160 Hz. L'étude montre que le modèle de Kelvin-Voigt (2 paramètres viscoélastiques) ne permet pas de prédire le comportement dynamique du caillot sanguin mais qu'il faut plutôt utiliser des modèles d'ordre supérieur plus complexes (*i.e.* Zener).

¹⁴ Publié dans Journal of Biomechanics, 44(4) : 622-629, 2011.

4.2. Abstract.

Dynamic elastography (DE) is a new tool to study mechanical behavior of soft tissues via their motion response to propagating shear waves. This technique characterized viscoelasticity of 9 porcine whole blood samples (3 animals) during coagulation for a shearing frequency of 70 Hz, and after complete clot formation between 50-160 Hz. Clot storage (G') and loss (G'') moduli were calculated from shear wave velocity and attenuation. Temporal evolutions of G' and G'' during coagulation were typified with 4 parameters: maximum change in elasticity ($G' slope_{max}$), elasticity after 120 min of coagulation (G'_{max}), time occurrence of G'' maximum (t_e), and G'' at the plateau ($G''_{plateau}$). G' and G'' frequency-dependence of completely-formed blood clots was fitted with 5 standard rheological models: Maxwell, Kelvin-Voigt, Jeffrey, Zener and 3rd order generalized Maxwell. DE had sufficient sensitivity to follow the coagulation kinetics described by a progressive increase in G' , while G'' transitory increased followed by a rapid stabilization. Inter- and intra-animal dispersions (InterAD and IntraAD) of G'_{max} (InterAD = 15.9%, IntraAD = 9.1%) showed better reproducibility than $G' slope_{max}$ (InterAD = 40.4%, IntraAD = 21.9%), t_e (InterAD = 27.4%, IntraAD = 18.7%) and $G''_{plateau}$ (InterAD = 58.6%, IntraAD = 40.2%). G' evolution within the considered range of frequency exhibited an increase, followed by stabilization to a plateau, whereas G'' presented little variations with convergence at a quasi-constant value at highest frequencies. Residues χ^* , describing the goodness of fit between models and experimental data, showed statistically ($p < 0.05$) that the Kelvin-Voigt model was less in agreement with experimental data than other models. The Zener model is recommended to predict G' and G'' dispersion of coagulated blood over the explored frequency range.

4.3. Introduction

Deep venous thrombosis (DVT) is a vascular disease characterized by the formation of blood clots or thrombi in lower limb veins that can lead to pulmonary embolism. Thrombus maturity, related to its age-dependent elasticity [67; 68], is important for its classification [49] and, thus, for identifying an appropriate therapy. Recently, dynamic elastography (DE) methods were proposed to characterize the viscoelasticity of biological tissues [90; 109]. These novel non-invasive and quantitative approaches first imply generation of properly-polarized, low-frequency, harmonic or transient shear waves in the medium, and tracking of these waves with ultrasound [85; 112; 116; 124], magnetic resonance [3; 4] or laser-based approaches [136; 149]. A major advantage of DE is that it can be adapted to image, in real time, mechanical displacements provoked by shear wave motion, thus potentially allowing an *in vivo* mechanical characterization of DVT. Most DE methods employ a reconstruction algorithm, which retrieve mechanical parameters of probed medium by assuming a certain viscoelastic behavior. The choice of the most adequate viscoelastic model is essential to improve mechanical estimates. It is thus obvious that developing DE for DVT application requires accurate knowledge of blood viscoelastic properties during clotting and after complete coagulation.

A wide variety of *in vitro* techniques has been proposed to characterize blood viscoelasticity during and after clotting. Among quantitative methods, rotational rheometers were used to measure storage (G') and loss moduli (G'') [150-153]. However, uncertainty of sample geometries due to handling restrictions can imply measurement errors, whereas difficulties in imposing perfect non-slipping contact between the blood clot and rotating plates limit these instruments to a range of frequencies typically below 10 Hz.

One-dimensional (1-D) ultrasound DE, introduced by Sandrin *et al.* [113] and adapted by Gennisson *et al.* [34] to blood clot mechanical characterization allowed to quantitatively detect changes in viscoelasticity during clotting and proved to be sensitive to variations in hematocrit, fibrinogen and heparin concentrations. However, the latter study,

carried out at a single frequency (25 Hz) and assuming a Kelvin-Voigt viscoelastic model, gave biased viscosity values because of the 1-D formulation, chosen mechanical model, and shear wave generation strategy.

In this context, the present study is filling the lack of information about G' and G'' evolution during whole blood clotting and explores clot rheological behavior over a large frequency range (50-160 Hz) with DE. This range of frequency is justified by the abovementioned DVT application, for which image resolution improves with frequency but image quality degrades with frequency-dependent attenuation of shear waves. Velocities (v) and attenuations (α) of plane shear waves propagating into large and homogeneous blood clots as a function of time or frequency were estimated to calculate the complex shear modulus ($G = G' + iG''$). The frequency dependence of G was fitted to different rheological laws to find which model better reproduces the dynamic mechanical behavior of blood clots. The reproducibility and variability of measurements with different porcine blood samples were also investigated.

4.4. Methods

4.4.1. Experimental set-up

The experimental set-up was composed of a large rigid plate ($202 \times 85 \text{ mm}^2$) attached to a vibrator (Type 4810, Brüel & Kjær, Nærum, Denmark) and applied on the phantom surface (Figure 4.1). A low-frequency 20-period harmonic excitation (50-160 Hz) was produced by a function generator (Model 33250A, Agilent, Palo Alto, CA, USA) configured using the general purpose interface bus (GPIB) and amplified (Type 2706 low-frequency amplifier, Brüel & Kjær) before supplying the vibrator. A clinical ultrasound array transducer (L14-5/38, Ultrasonix) of a Sonix RP scanner (Ultrasonix Medical Corporation, Burnaby, BC, Canada) was positioned parallel to displacements of scatterers within the phantom to acquire and reconstruct radio-frequency (RF) sequences (see details below). The excitation frequency of the probe, sampling frequency and bit depth were 10

MHz, 40 MHz, and 16 bits, respectively. An electronic circuit (SYNCH) was designed to properly synchronize the RF image acquisition with the shear wave pulsation for retrospective RF image reconstructions. Experiments were conducted in a temperature-controlled chamber at 20°C.

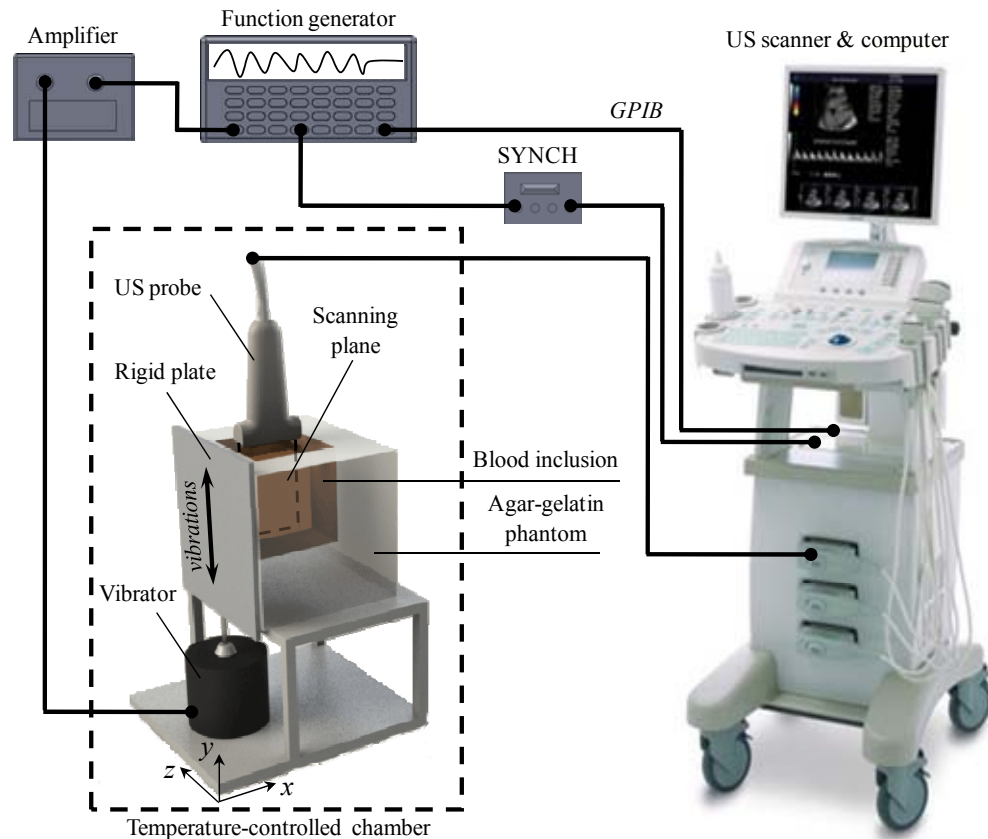


Figure 4.1: *In vitro* experimental set-up used to generate and track shear waves for dynamic ultrasound elastography (DE).

Phantom-building consisted of pouring an agar (3% w/w) - gelatin (4% w/w) mixture [154] into a $20.5 \times 27.5 \times 10.5 \text{ cm}^3$ hollow box containing a $8 \times 10 \times 3.5 \text{ cm}^3$ parallelepiped inclusion that was filled with fresh porcine blood. Coagulation was initiated by adding $2 \text{ g/L}_{\text{blood}}$ of calcium ions (CaCl_2 , calcium chloride dihydrate, Acros Organics, Geel, Belgium) diluted into $40 \text{ mL/L}_{\text{blood}}$ of saline solution. The reproducibility and

variability of blood clot viscoelastic properties were tested with 9 blood samples, withdrawn from 3 different healthy animals (3 samples per animal), and experiments were performed within 16 h of blood sampling.

4.4.2. Acquisition of RF sequences and post-processing

Immediately after adding CaCl_2 to blood, the mixture was poured into the inclusion footprint. This time defined the beginning of experiments consisting in acquiring RF sequences every 4 min for 2 h, and tracking the 70-Hz shear wave propagation into the inclusion. To study viscoelasticity, a multi-frequency strategy, which consisted of repeating the above procedure at frequencies from 50 to 160 Hz with a step of 10 Hz, was then undertaken on the previously-described phantom after complete blood coagulation (3 h after the beginning of data acquisition).

To overcome the scanner frame rate limit (i.e., ~ 250 images/s for small regions of interest), high frame rate RF sequences were retrospectively reconstructed to follow shear wave propagation without aliasing. As outlined by Hadj Henni *et al.* [155], the 128 transducer array elements were sequentially activated in 64 groups of two elements. At each firing of pairs of elements, the low-frequency shear wave vibration was synchronized and generated within the phantom. The scanner then acquired 1000 consecutive frames at a high frame rate of 3850 images/s. This process was repeated for each group of elements. Off-line, retrospective post-processing consisted of re-assembling measured RF echoes to reconstruct the matrix width \times depth \times time (38-mm \times 80-mm \times 260-ms) of each image frame. Successive ultrasonic signal propagation paths over time were processed with a 1-D cross-correlation algorithm to compute shear wave motion along the x axis within the blood medium (see Figure 4.2).

4.4.3. Theory

Let an infinite medium be homogeneous, isotropic, linear, viscoelastic and incompressible. The displacement field induced by the propagation of a harmonic plane shear wave is then described by the Navier differential equation [156]. If one assumes a plane shear wave $U_y(x,t)$ propagating in the x direction and polarized in the y direction (Figure 4.1), the displacement differential equation is reduced to the Helmholtz wave equation:

$$G(\omega)\frac{\partial^2 U_y(x)}{\partial x^2} + \rho\omega^2 U_y(x) = 0 \quad (4.1)$$

where $G(\omega)$ is the complex shear modulus, $U_y(x)$ is the wave amplitude $U_y(x,t) = U_y(x)e^{i\omega t}$, and ρ is the material density assumed constant at 1080 kg/m² [157]. Because harmonic plane shear waves were used, the time dependence can be omitted for simplification. The stationary shear wave amplitude $U_y(x)$ solving Eq. (4.1) has the following form:

$$U_y(x) = U_0 e^{i(k'+i\alpha)x} e^{i\phi} \quad (4.2)$$

where U_0 denotes the absolute wave amplitude and ϕ is an arbitrary phase (indeed, generated shear waves are pseudo-harmonic with only 20 periods). Parameters k' and α designate the real (velocity) and imaginary (attenuation) parts of the wave number, respectively. The wave velocity v was calculated from the wave number real part k' , and wave angular frequency ω as

$$v = \frac{\omega}{k'} \quad (4.3)$$

whereas the attenuation α was given by the slope of the linear regression applied on the natural logarithm of the absolute $U_y(x)$ waveform [112]:

$$\alpha = \arg \min_{\alpha} \left\| \ln[abs(U_y)] - (\alpha x + b) \right\|_2^2 \quad (4.4)$$

Without any assumption on the viscoelastic behavior of experimental data, the complex shear modulus $G(\omega)$ and wavenumber $k = k' + i\alpha$ are related through the shear wave propagation equation as:

$$G(\omega) = \rho \frac{(2\pi \times f_{wave})^2}{k^2} \quad (4.5)$$

where f_{wave} is the frequency of the harmonic shear wave. As shown [16], the real and imaginary parts of Eq. (4.5) can be rewritten as:

$$G'(\omega) = \rho \omega^2 \frac{k'^2 - \alpha^2}{(k'^2 + \alpha^2)^2} \quad (4.6)$$

$$G''(\omega) = -2\rho \omega^2 \frac{k' \alpha}{(k'^2 + \alpha^2)^2} \quad (4.7)$$

Using Eqs (4.6) and (4.7), the storage $G'(\omega)$ (elastic behavior) and loss $G''(\omega)$ (viscous behavior) moduli were calculated from the wave velocity and attenuation (Eqs (4.3) and (4.4)).

4.4.4. Summary of data processing

As illustrated in Figure 4.2, the first step consisted in computing spatio-temporal blood clot displacements induced by shear waves using a normalized cross-correlation (NCC) algorithm applied to the RF temporal sequence ($I_{RF}(x,y,t)$). For each pixel of the time-varying displacement waveform, a Fourier transform (FT) was computed and the corresponding complex spectral amplitude at the generated frequency was used to form the complex stationary displacement field. The wave number k' was retrieved at each depth y by applying a second spatial Fourier transform to the real part of the stationary displacement field at the corresponding depth, to obtain the wave velocity v in Eq. (4.3). On the other hand, the wave attenuation α at each depth was linearly interpolated according to

Eq. (4.4) using the natural logarithm (\ln) of the absolute part of the complex value of the stationary displacement field at the corresponding depth. Finally, with Eqs (4.6) and (4.7), we deduced G' and G'' .

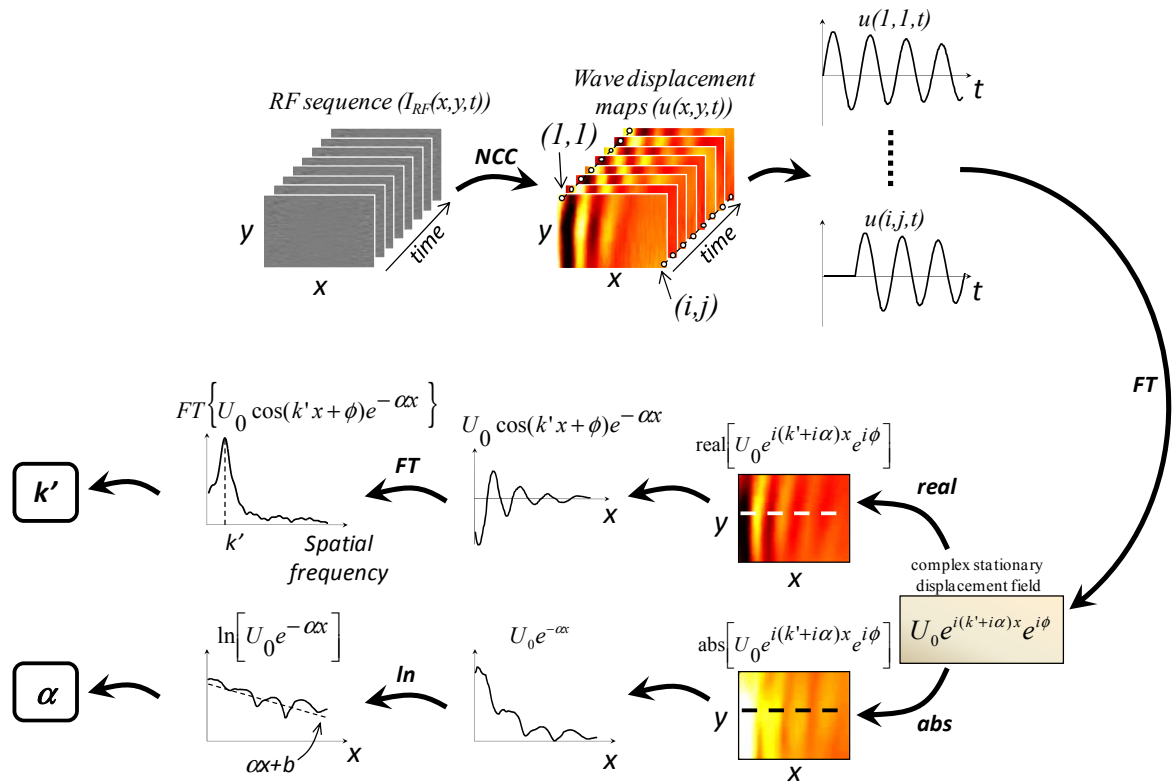


Figure 4.2: Block-diagram of the data processing for the calculation of the wave number k' and the attenuation α from RF sequences (see text for details).

4.4.5. Modeling of the viscoelasticity behavior

Model fittings of $G'(\omega)$ and $G''(\omega)$ were used to deduce elasticity (μ) and viscosity (η) moduli of blood clots. Equations and schematic representations of each viscoelastic model are presented in Figure 4.3. Rheological laws varied according to their level of complexity, ranging from the simplest (Maxwell and Kelvin-Voigt) to higher-order models (Jeffrey and Zener). Moreover, a generalized model (3rd order generalized Maxwell),

considering series-parallel viscosities and elasticities, was also tested. These five models were fitted to the experimental data by minimizing the error χ as a function of viscoelastic parameters (μ_i, η_i) ,

$$\chi = \left\| G'(\omega) - \hat{G}'(\omega) \right\|_2 + \left\| G''(\omega) - \hat{G}''(\omega) \right\|_2 \quad (4.8)$$

where $\hat{G}'(\omega)$ and $\hat{G}''(\omega)$ are fitted theoretical storage and loss moduli of each model (Figure 4.3). In Eq. (4.8), the non-linear least square minimization of χ was done with the *Lsqnonlin* function of Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA, version 6.5) for each frequency. After convergence of the solution, the resulting parameter χ^* denoted the best-fit between models and experimental data. Note that the optimization problem was built with the complex shear modulus instead of ν and α because G' and G'' , unlike wave velocity and attenuation, have the same unit and a similar range of values, which avoided numerical instability during the inverse problem-solving.

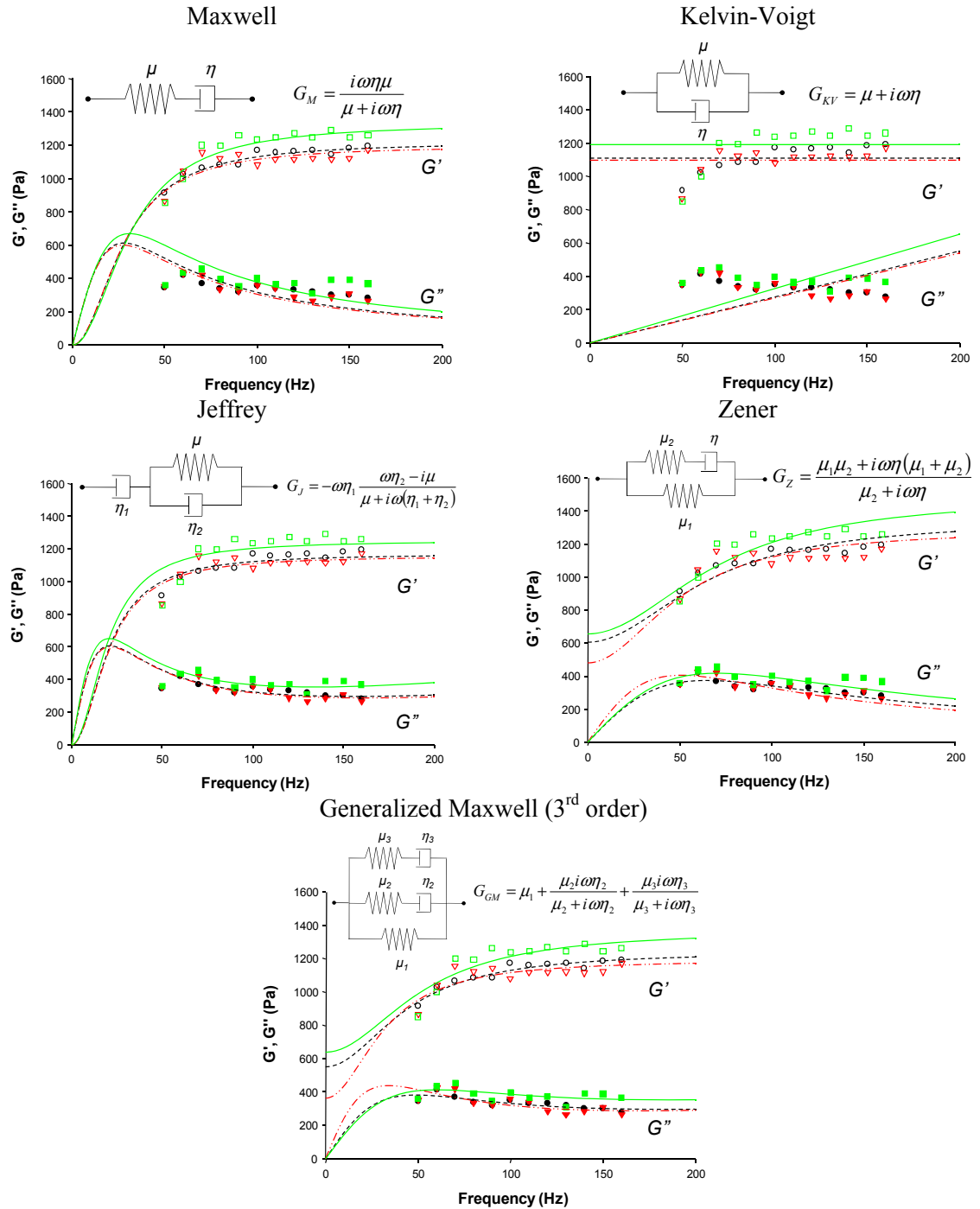


Figure 4.3: Experimental (symbols) and simulated (line graphs) storage (G' , open symbols) and loss (G'' , filled symbols) modulus dispersions of blood clots (samples from animal #1). Simulated fittings correspond to Maxwell, Kelvin-Voigt, Jeffrey, Zener, and 3rd order generalized Maxwell models. Experiment 1 (data: black circles; fitting: black dashed line graphs), experiment 2 (data: red triangles-down; fitting: red dashed-dotted line graphs) and experiment 3 (data: green squares; fitting: green solid line graphs).

4.5. Results

Typical kinetics of blood viscoelasticity (G' , G'') during coagulation are presented in Figure 4.4 for 3 experiments with animal #1. Experimental means and standard deviations (STD) were calculated from measurements at 20 different depths (y direction, Figure 4.1), between $y = 27.5$ mm and $y = 47.7$ mm. Because G' and G'' assessment presents significant variability for incipient clots (semi-liquid material), these parameters could only be estimated for time starting from 30-40 min after the addition of calcium. All plots can be typified by a strong increment in G' with maximum changes in elasticity at the beginning of estimation ($G' slope_{max}^i = 27.0 \pm 10.4$ Pa/min), and quasi-stabilization after 120 min (G'_{max}^i between 1030-1240 Pa). G'' presented very different trends with quite constant evolution until a sudden maximum at t_e^i (between 38-81 min) followed by a decrease to $G''_{plateau}^i$. Results of G'_{max} , $G' slope_{max}$, t_e and $G''_{plateau}$ of all animal bloods served to calculate intra-animal (IntraAD, $n = 3$) and inter-animal (InterAD, $n = 3$) dispersions [158]. As seen in Table 4.1, IntraAD and InterAD were respectively 9.1% and 15.9% for G'_{max} , 21.9% and 40.4% for $G' slope_{max}$, 18.7% and 27.4% for t_e , and largest dispersions were 40.2% and 58.6% for $G''_{plateau}$.

	Mean	SD/mean (%)	
		Intra	Inter
G'_{max} (Pa)	953.9	± 9.1	± 15.9
$G' slope_{max}$ (Pa/min)	21.26	± 21.9	± 40.4
t_e (min)	69.6	± 18.7	± 27.4
$G''_{plateau}$ (Pa)	167.8	± 40.2	± 58.6

Table 4.1: Mean values and intra- and inter-animal dispersions of G'_{max} , $G' slope_{max}$, t_e and $G''_{plateau}$ rheological parameters.

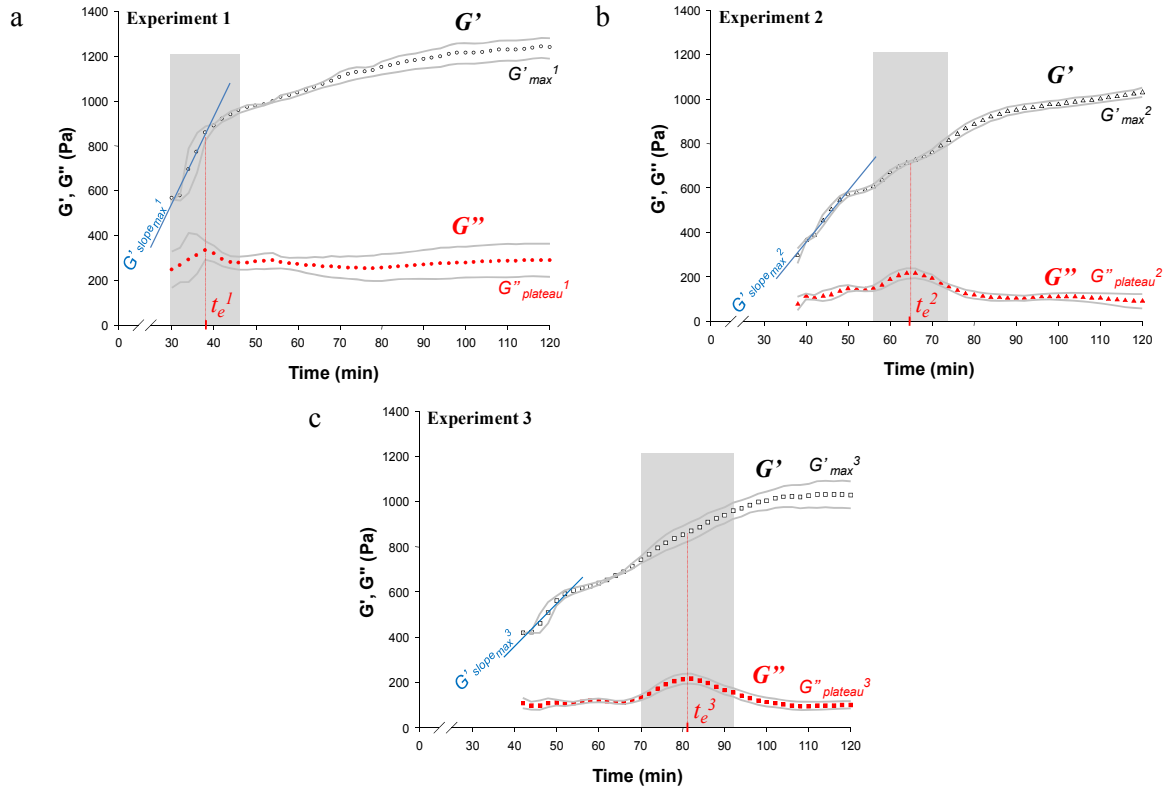


Figure 4.4: Time-varying storage G' (open symbols) and loss G'' (filled symbols) moduli of blood during clotting for 3 experiments (*a*, *b*, *c*) with blood samples withdrawn from the same pig (animal #1). Experimental means (symbols) and corresponding standard deviations (gray solid line graphs) were calculated from measurements at 20 different depths following the y -axis depicted in Figure 4.1. $G'_{slope_{max}^i}$ and G'_{max}^i describing G' evolution is displayed on each panel. $G''_{plateau}^i$ indicating the value of G'' at the plateau after 120 min of coagulation, the region of G'' inflexion (gray box), and the time t_e^i corresponding to the maximum of G'' are also plotted on each panel.

Examples of storage and loss moduli of formed clots (after 3h) as a function of frequency are plotted in Figure 4.3 for animal #1 (3 experiments) along with fitted rheological models for each of these experiments. G' and G'' varied with frequency, especially G' that presented a significant increase from 877 ± 31 Pa at 50 Hz to 1208 ± 47 Pa at 160 Hz. Similar viscoelastic curves were obtained for all 9 experiments (3 animals)

with corresponding averaged variability over frequency for G' and G'' , defined as STD/mean, respectively of $5.5 \pm 1.7\%$ and $9.5 \pm 5.6\%$ (animal #1), $6.8 \pm 3.0\%$ and $9.7 \pm 7.3\%$ (animal #2), and $9.2 \pm 0.8\%$ and $12.5 \pm 12\%$ (animal #3).

The best fitted viscoelastic parameters for all rheological models and corresponding residues χ^* (Eq. (4.8)) are reported in Table 4.2. Except for the Maxwell and Jeffrey equations, which could not fit G'' at 50 Hz, or the Kelvin-Voigt model which is not adapted to fit both G' and G'' curves (Figure 4.3), other models could qualitatively describe blood clot viscoelasticity. Moreover, averaged intra-animal viscoelastic parameter (μ_i , η_i) dispersions were found to be $8.0 \pm 2.4\%$, $7.8 \pm 2.0\%$, $13.3 \pm 6.2\%$, $13.2 \pm 6.0\%$, and $27.0 \pm 19.1\%$ for Maxwell, Kelvin-Voigt, Jeffrey, Zener and generalized Maxwell models, whereas averaged inter-animal dispersions were $19.7 \pm 5.9\%$, $24.7 \pm 18.3\%$, $28.0 \pm 20.5\%$, $51.6 \pm 36.6\%$, and $57.9 \pm 27.0\%$ for these same models. Regarding residues χ^* of Table 4.2, Maxwell ($\chi^* = 71.4$ Pa) and Kelvin-Voigt ($\chi^* = 86.2$ Pa) laws gave mean residues that were about twice values of other models (mean $\chi^* \leq 46.6$ Pa).

An analysis of variance (one-way ANOVA with the Bonferroni post hoc test) applied on residues (Figure 4.5) revealed a significant difference ($p < 0.05$) between the group composed of the Maxwell and Kelvin-Voigt models and the generalized Maxwell model, while such a significant difference ($p < 0.05$) could also be observed between the Kelvin-Voigt and higher-order explored viscoelastic laws (Jeffrey, Zener and generalized Maxwell).

Viscoelastic models		Animal 1 (n=3)	Animal 2 (n=3)	Animal 3 (n=3)	Mean
Maxwell	μ (Pa)	1,250.78 (70.50)	958.16 (89.28)	973.16 (41.86)	1,060.70 (164.78)
	η (Pa.s)	6.95 (0.09)	11.11 (0.93)	8.44 (1.55)	8.83 (2.10)
	χ^* (Pa)	78.68 (13.06)	54.12 (4.07)	81.26 (18.02)	71.35 (14.98)
Kelvin-Voigt	μ (Pa)	1,134.13 (50.60)	933.74 (85.91)	928.67 (52.68)	998.84 (117.18)
	η (Pa.s)	0.47 (0.05)	0.22 (0.02)	0.31 (0.03)	0.33 (0.12)
	χ^* (Pa)	144.26 (12.10)	46.93 (8.16)	67.46 (8.80)	86.22 (51.30)
Jeffrey	μ (Pa)	1,235.16 (58.37)	947.21 (90.74)	955.79 (48.71)	1,046.05 (163.82)
	η_1 (Pa.s)	9.51 (0.64)	30.11 (6.27)	20.16 (4.01)	19.92 (10.30)
	η_2 (Pa.s)	0.17 (0.04)	0.15 (0.01)	0.21 (0.03)	0.17 (0.03)
	χ^* (Pa)	53.93 (16.65)	32.00 (1.29)	46.60 (18.34)	44.18 (11.16)
Zener	μ_1 (Pa)	578.20 (90.59)	805.20 (44.11)	771.79 (48.19)	718.39 (122.55)
	μ_2 (Pa)	796.36 (46.12)	319.06 (20.43)	449.99 (57.78)	521.80 (246.62)
	η (Pa.s)	2.07 (0.39)	0.44 (0.14)	0.54 (0.08)	1.01 (0.91)
	χ^* (Pa)	63.18 (14.07)	22.17 (1.17)	54.47 (14.87)	46.61 (21.61)
Generalized Maxwell	μ_1 (Pa)	518.42 (140.82)	797.76 (40.70)	629.15 (145.16)	648.44 (43.06)
	μ_2 (Pa)	1.30×10^{15} (0.34×10^{15})	8.49×10^{14} (3.66×10^{14})	969.88 (409.16)	7.16×10^{14} (12.32×10^8)
	η_2 (Pa.s)	0.13 (0.01)	0.08 (0.01)	0.20 (0.02)	0.14 (0.04)
	μ_3 (Pa)	748.66 (71.40)	216.79 (39.65)	316.13 (126.59)	427.19 (302.15)
	η_3 (Pa.s)	2.95 (1.03)	0.51 (0.25)	2.00 (1.85)	1.82 (1.9)
	χ^* (Pa)	45.25 (16.65)	15.51 (2.21)	40.71 (20.48)	33.82 (16.02)

Table 4.2: Blood clot frequency dependence model fitting with mean elasticity and viscosity parameters and corresponding standard deviations (in parenthesis) for 3 experiments in 3 animals. Residue χ^* for the best-fitting mechanical parameters is also given.

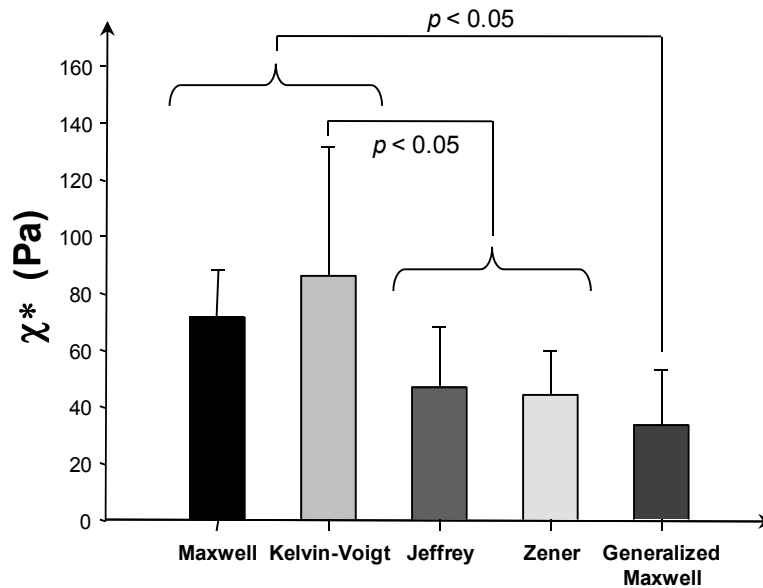


Figure 4.5: Model fitting residues χ^* for Maxwell, Kelvin-Voigt, Jeffrey, Zener and generalized Maxwell rheological laws (results for all animal data, $n = 9$).

4.6. Discussion and conclusion

This study aimed demonstrating *in vitro* that the generation and tracking of harmonic plane shear waves into a blood clot can characterize its kinetics of coagulation and rheological behavior. To our knowledge, this is the first work dedicated to quantitatively assess G' and G'' of fresh whole blood, both during the clotting process and after complete coagulation at such frequency ranges (70 Hz during coagulation and between 50-160 Hz after 3h of clotting).

4.6.1. Viscoelasticity evolution during blood coagulation

Both storage and loss moduli were sensitive to clot formation, but could not be measured at the early stage (< 30-40 min after the coagulation cascade initiation). Indeed, in the presence of incipient blood clots, measurement accuracy was strongly affected by 2

mechanical considerations: the strong wave attenuation (low signal-to-noise ratio) due to significant blood clot viscosity, and the difficulty in measuring very short wavelengths in very soft immature clots filling only a limited volume of the phantom inclusion.

As clearly seen in Figure 4.4 and also for experiments with blood animals #2 and #3 (data not shown), G'' stabilized very quickly compared to G' curves. The G' evolution is comparable to results obtained with 1-D transient ultrasound elastography [34] and in rheometry [152; 159; 160]. As noted in Table 4.1, the temporal evolution of elasticity reached a mean value of 953.9 Pa (after 120 min of coagulation). Since no previous works had similar conditions (animal vs. human blood, blood sample volume, frequency range, hematocrit, etc.), quantitative comparison with the literature is difficult.

Interestingly, the difference in gelation stabilization time between G' and G'' reported in Figure 4.4 is supported by a model describing the kinetics of blood clot structure formation [40]. As proposed in that model, the increase in G'' is attributed to the conversion of the fibrin monomer to fibrin polymer, followed by an increment in G' because of fibrin network formation from fibrin polymer. During coagulation, we also observed a transient increase in G'' that could be accompanied by an inflection in the G' rate of increase (gray zones in Figure 4.4). This phenomenon may be due to clot retraction. Indeed, around 30-60 min after blood clots begin to form, platelets entrapped within the fibrin network shrink because of protein activity and contractile force [161]. As a result, the clot diminishes in size, expelling free serum (seen experimentally during blood coagulation). A similar clot retraction phase was also detected in mechanical rheometry measurements of shear moduli [152; 160], or by acoustic methods quantifying sound velocity [162] or integrated attenuation coefficient [158]. These latter acoustic studies confirmed that this sudden, small “thrust” occurred at the precise moment of serum expulsion. Note that the time apparition of such G'' modal increase at t_e could be affected by the initial blood composition, by the age of the sample [163; 164] or by chemical interactions between the agar-gelatin block surface of the phantom and the blood sample.

4.6.2. Blood clot rheological behavior

Among five rheological models that differ from each other by their level of complexity (2 to 5 viscoelastic parameters), residue calculation proved statistically ($p < 0.05$, Figure 4.5) that the Kelvin-Voigt model is less adapted to characterize blood clot dynamic behaviors. This allows to conclude that such a simple 2-parameter model, contrary to the simplifying assumption made by us and others [34; 138], cannot predict the viscoelasticity of whole porcine blood clots in the frequency range of 50 Hz to 160 Hz.

As listed in Table 4.2, the residue χ^* averaged over all measurements (9 experiments) was minimum for the generalized Maxwell model. However, the second elastic modulus (μ_2) of that model tended to infinity for animals #1 and #2. This implies convergence of the generalized Maxwell law towards a 4-parameter viscoelastic model equivalent to Kelvin-Voigt in parallel with Maxwell. Moreover, the fit of G' and G'' by such 4-parameter model (3 elasticities and 1 viscosity) did not improve results compared to the generalized Maxwell model, since the calculated residue χ^* of 34.05 ± 19.04 Pa was superior to χ^*_{GM} . Third order models of this study (Jeffrey and Zener) may thus be considered advantageous because stable (realistic finite estimates) second order elasticity or viscosity parameters allowed independently to adjust storage and loss moduli to consider strong stiffness dispersion over frequency, significant viscosity at low frequencies, or local frequency profile irregularities. However, recent studies with human whole blood reported interesting results that typified clot viscoelasticity evolution over excitation frequencies ranging from 0.1 to 10 Hz [152; 160]. Elastic and viscous parameters increasing with frequency were shown. At quasi-static frequency (0.1 Hz), G' was different from zero, suggesting that only Zener and generalized Maxwell models could be valid (see Figure 4.3 for extrapolation at a frequency of zero). According to the abovementioned discussion, the Zener model is thus recommended to typify blood clot viscoelasticity.

Other experiments [165], with platelet rich plasma, concluded that the elasticity remains nearly constant over the 0.01 to 160 Hz frequency range, whereas the loss modulus is proportional to frequency. These results, compared to ours, highlight the impact of red

blood cells on clot mechanical properties. Indeed, viscoelastic characterization of individual human erythrocytes in the 0.1 to 100 Hz frequency range, by magnetic twisting cytometry, disclosed a nearly frequency-independent apparent storage modulus up to 30 Hz, while the loss modulus increased as a power law [166]. Because blood clot samples characterized in our study comprise trillions of red blood cells entrapped in a dense fibrin network, it is very complex to draw a parallel with independent dynamic mechanical behavior of individual red blood cells. Most importantly, the data reported here also permitted to explore the effect of red blood cells on the dynamic mechanical behavior of blood clots, which could be the key of novel medication strategy for DVT management.

4.7. Acknowledgements

This research was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (#MOP-84358). Cédric Schmitt received a partial Ph.D. scholarship and Dr. Anis Hadj Henni, a partial post-doctoral fellowship, from the Groupe de recherche en sciences et technologies biomédicales of the Institute of Biomedical Engineering of the University of Montreal. The authors thank J. Brochu from “Les Viandes ULTRA Meats Inc.” for blood supplies. The editorial assistance of Dr. Ovid Da Silva, Research Support Office, CHUM Research Centre, is acknowledged.

Chapitre 5 : Hyper-frequency viscoelastic spectroscopy of biomaterials

5.1. Avant-propos

Ce chapitre reproduit l'article "Hyper-frequency viscoelastic spectroscopy of biomaterials" publié en 2011 dans le journal "Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials" par Anis Hadj Henni, Cédric Schmitt, Marie Élise Tremblay, Mélina Hamdine, Marie-Claude Heuzey, Pierre Carreau et Guy Cloutier.¹⁵

Cet article présente l'instrument innovant RheoSpectris pour mesurer les propriétés viscoélastiques de matériaux et biomatériaux dans une gamme hyper-fréquence (10-1000Hz). RheoSpectris est basé sur une technologie brevetée (voir l'annexe C) dont le principe physique est de faire résonner un échantillon confiné dans un étui cylindrique rigide par le biais de la propagation et la superposition d'ondes de cisaillement. La mesure de ce spectre de résonance est utilisée pour calculer les modules de conservation (G') et de perte (G'') de l'échantillon entre 10 Hz et 1000Hz. Une étude complète de validation sur 2 matériaux (silicone et PVC) et 2 biomatériaux (PVA-C et chitosane) a été menée afin de comparer les mesures effectuées avec RheoSpectris (10-1000 Hz) et celles obtenues en rhéométrie oscillatoire dans une plage fréquentielle commune (0.1-100 Hz). L'étude statistique sur G' et G'' a permis de conclure de l'excellente correspondance entre les deux types de mesure. Finalement, la sensibilité de RheoSpectris a été explorée par des tests sur des échantillons d'agar-gélatine de différentes concentrations.

¹⁵ Publié dans Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, (sous presse), 2011.

5.2. Abstract

With the emergence of new biomaterials and elastography imaging techniques, there is a need for innovative instruments dedicated to viscoelasticity measurements. In this work, we introduce a novel hyper-frequency viscoelastic spectroscopy (HFVS) technique dedicated to characterize soft media subjected to mid-to-very-high frequency stress ranges (or, equivalently, to probe short-to-very-short relaxation times). HFVS, which has been implemented in an analytical instrument performing non-contact measurements in less than 1 second between 10 and 1000 Hz, is a suitable tool to study viscoelasticity for bio-applications. In this context, HFVS has been compared to classical oscillatory rheometry on several classes of soft materials currently encountered in tissue repair, bioengineering and elastography imaging on a frequency range between 10 and 100 Hz. After having demonstrated the good correspondence between HFVS and rheometry, this study has been completed by exploring the sensitivity of HFVS to physico-chemically induced variations of viscoelasticity. HFVS opens promising perspectives in the challenging field of biomaterial science and design, and for viscoelasticity-based quality control of materials.

5.3. Introduction

Emerging research fields such as tissue replacement and engineering, injected biomaterials in tissue regeneration context, cellular mechanical transduction and elastography imaging require a good understanding and mastering of soft material mechanical properties. In most cases, viscoelastic properties play a major role in the relevance of elastography imaging for diagnostic purposes, as well as in the safety and the efficiency of biomaterial-based therapies and repair techniques.

Existing technologies for rheological characterization of soft solid materials [167], like rotational rheometers and dynamic mechanical analysis (DMA), proved their efficiency. However, these technologies present several limitations in the context of biomaterial characterization and biomedical applications. Indeed, because measurements require mechanical contact with the sample, the classical tests can be destructive, which could lead to loss of costly and rare material samples. In addition, long measurement times to explore viscoelasticity over wide frequency ranges make spectroscopic observations impossible for rapid chemically or physiologically induced effects, like material polymerization or blood coagulation [168]. Finally, the fact that only low frequencies (typically below 300 Hz) can be assessed by classical techniques is very limitative to explore high frequency behavior of biomaterials and living tissues.

In the context of biomechanics of soft tissues, a practical case is given by dynamic elastography imaging. Indeed, with the recent emergence of dynamic elastography based on ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI), reliable tools to dynamically characterize soft tissues and materials over wide frequency ranges are needed to provide gold standard measurements. Dynamic elastography [72; 73] is a medical imaging modality which aims, by the mean of relatively high frequency propagating shear waves, to image *in vivo* viscoelasticity of soft tissues and organs for diagnosis purpose. In this context, viscoelastic characterization is fundamental for two reasons. First, it is relevant for laboratory developments and investigations where a mechanical characterization over a broad range of frequencies allows calibrating and validating new elastography imaging

models and techniques [16; 155]. To circumvent the frequency limits of classical rheometers and dynamic mechanical analyzers, and to provide high frequency viscoelastic measurements, some approaches were developed. In the context of dynamic elastography, some authors proposed to use the empirical principle of time-temperature superposition to artificially increase the frequency range [32] but this technique does not provide direct measurements. Others developed in-house measurement techniques based on the study of plane shear wave propagation to assess viscoelastic properties of soft materials [112; 168-171]. In addition to the need of large material samples, the elastography method has the disadvantage to impose the use of an imaging modality (ultrasound or MRI) to scan the material. One can thus see the advantage of a dedicated viscoelastic spectroscopy instrument performing direct measurements and handling of small samples. The second major motivation for assessing high-frequency viscoelastic properties of biomaterials is related to its relevance for diagnosis and therapy monitoring. Indeed, most biological tissues like breast [128], liver [1; 147] or brain [172] exhibit complex frequency-dependent viscoelastic behaviors, which makes comparison between studies difficult. Such a fact could strongly complicate future standardization efforts in the field of elastography imaging. Consequently, to build a reliable database on viscoelastic properties of healthy and pathological tissues, and to construct optimal clinical diagnosis strategies based on such mechanical information, a dedicated reference instrument covering a broad range of frequencies currently unattainable would be highly beneficial.

Another rationale supporting this study is given by the vocal folds, which are a typical example of soft tissues vibrating *in vivo* at frequencies around 100 Hz for male and 1600 Hz for female soprano voices [173]. The rheology of these tissues, which is well understood at low frequencies but remains unexplored in higher ranges [174; 175], is a fundamental aspect to consider for developing efficient and functional repair strategies of vocal folds or their replacement by biomaterials [176-178].

In the present study, hyper-frequency viscoelastic spectroscopy (HFVS) implemented in a prototype instrument (manufactured by RheoSpectris) is introduced and compared to classical oscillatory rheometry for different classes of soft materials used in bioengineering

applications. The sensitivity of HFVS was tested by investigating the viscoelasticity of agar-gelatin gels as a function of their constituent concentrations.

5.4. Materials

5.4.1. Silicone gel

Silicone materials are widely used in biomedical applications as, for example, implantable heart valves [179; 180]. For this study, we used a standard commercial blend containing 75 wt% of a platinum-catalyzed silicone rubber (polyorganosiloxane and amorphous silica mixture, Eco-Flex® 0030, Smooth-On Inc., Easton, PA, USA, lots A #109181 and B #109178) and 25 wt% of a polyorganosiloxane softener (Slacker®, Smooth-On Inc., lot #119144). The mixture was disposed into various moulds (25 mm diameter Petri dishes for classical rheometry and 14.5 mm diameter test tubes for RheoSpectris) and maintained at ambient temperature (25 °C) for 4 hours to enhance gelation before measurements.

5.4.2. Polyvinyl chloride (PVC) plastisol

Plastisol is a polyvinyl chloride (PVC) thermoplastic polymer proposed to manufacture mimicking phantoms for imaging applications [181; 182]. We mixed a *plastic* basis solution (M-F Manufacturing Co., Fort Worth, TX, USA, lot #22282 LP) with a *plastic softener* (M-F Manufacturing Co., lot #4228 S) in a 75% / 25% v/v proportion, respectively. The softener solution permitted to modulate the plastisol viscoelasticity. Once mixed, the solution was heated in a microwave oven to 180 °C, poured into containers (25 mm diameter plates for the rheometer and 14.5 mm diameter test tubes for RheoSpectris), and then kept at ambient temperature for cooling and to initiate the polymerization process. Measurements were conducted after 45 minutes of polymerization.

5.4.3. Polyvinyl alcohol cryogel

Polyvinyl alcohol cryogel (PVA-C) is a synthetic polymer soluble in water. Its viscoelastic properties can be modulated by freeze-thaw cycles [183; 184]. PVA-C is currently used for tissue repair or replacement [179; 185] and for the fabrication of elastography imaging phantoms [186; 187]. The precise mechanical characterization of PVA-C is a major requirement for its functionality and durability *in vivo*. We used commercial PVA-C (Vassar Brothers Medical Center, Poughkeepsie, NY, USA, lot #02070082) dissolved in pure water at 80 °C at a concentration of 10% w/w. The solution was degassed into a vacuum chamber for 10 minutes and then poured into a plastic flat mould (to form thin membranes) and test tubes (8.6 mm diameter) for rheometer and RheoSpectris measurements, respectively. Samples were submitted to a unique freeze-thaw cycle (12 hours at -20 °C followed by 12 hours at +20 °C, with freeze-thaw rates of ± 0.2 °C/minute) to initiate cross-linking and obtain a viscoelastic material. Circular samples for rheometry testing were cut from the cross-linked PVA-C membranes obtained after freezing and thawing cycles.

5.4.4. Chitosan hydrogel

The polysaccharide-based chitosan hydrogel, which is extracted from the exoskeleton of crustaceans, is a biomaterial used in tissue engineering and repair [188; 189]. The viscoelastic characterization of chitosan is important to ensure its *in vivo* function and to control its rheological evolution in pre- and post-gel states [190]. In the present study, a commercial chitosan powder (Marinard Biotech, Rivière-au-Renard, QC, Canada), with an average molecular weight of 2×10^6 g/mol and a polydispersity of 3.9, was dissolved at 80 °C in an oxalic acid aqueous solution (1M and purity of 98% from Laboratoire MAT, Québec, QC, Canada) at a proportion of 5% (w/v). The preparation was centrifuged at 3000 RPM for 5 minutes to remove air bubbles. The solution was then poured into Petri dishes and test tubes, and stored at ambient temperature for 96 hours to complete the gelation before measurements.

5.4.5. Agar-gelatin gel

Agar-gelatin mixtures, widely used as phantom materials for medical imaging applications [191], were prepared by dissolving porcine skin gelatin powder (Sigma Chemical, Saint-Louis, MO, USA, G2500-1 kg, batch #058K010) into distilled water at 75 °C and concentrations of 1.5, 3, 7 and 10% (w/w). Agar powder (Sigma Chemical, A9799-1 kg, batch # 019K0011) was added when the solution reached a temperature of 70 °C, at a concentration of 1% (w/w) for all preparations, except for the 1.5% w/w gelatin one for which no agar was used. Agar-gelatin gelation was initiated by storing samples at a steady temperature of 5 °C for 12 hours and all viscoelastic measurements were performed after samples reached room temperature (25 °C).

5.5. Methods

5.5.1. Rheological spectroscopy measurements

Hyper-frequency characterization was performed by the RheoSpectris viscoelastic spectroscope (Rheolution Inc., Montreal, QC, Canada). This new instrument allows characterizing viscoelasticity of soft solid materials in a frequency range between 10 and 1000 Hz. The basic principle of RheoSpectris consists in mechanically exciting a confined sample over a wide frequency range by applying a high frequency transient vibration. The resonant dynamical response of the material, contained in a cylindrical tube, is measured without contact by the mean of a high sensitivity optical sensor (see Figure 5.1). Physically, as detailed both experimentally and theoretically in Hadj Henni *et al.* [169], the sample resonance eigenmodes depend on its viscoelasticity and are induced by the propagation and the constructive superposition of shear waves into the confined volume. This instrument performs rapid measurements (in less than 1 second) on small material volumes (as less as

1 ml) contained in sample holders. It is worth specifying that no filtering or averaging treatments have been applied to the measured raw signals.

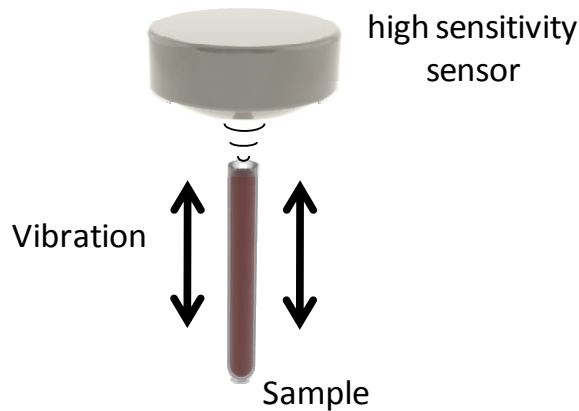


Figure 5.1: Schematic view of the sample mechanical excitation and dynamical response measurement of RheoSpectris for hyper-frequency viscoelastic spectroscopy.

For this study, material samples were contained in cylindrical tubes of volumes that ranged between 5 and 14 ml; material characteristics and the fabrication process dictated the choice of the sample volume. All measurements were performed at room temperature (25 °C). For all materials, HFVS measurements were realized in the linear viscoelastic (LVE) range. This ensured that materials vibrated at small amplitudes and, as a consequence, prevented slipping effects.

Classical rotational rheometry measurements were performed using a Physica MCR 501 rheometer (Anton Paar GmbH, Graz, Austria). Viscoelastic samples shaped into discs were confined between two plates of 25 mm diameter with a gap (sample thickness) of 1 to 1.5 mm. The surface of the plates was rough to prevent slippage during rotation. Tests were performed in dynamic mode, running first strain sweeps between 0.01 and 1 to evaluate the linear viscoelastic response of the material at low and moderate frequencies (0.1 and 10 Hz, respectively). Second, a frequency sweep between 0.01 and 100 Hz following 25 logarithmically spaced measurement points was carried out in the LVE regime. The dynamic storage and loss moduli G' and G'' were measured as functions of strain and

frequency. The upper limit of the LVE was determined as the shear strain for which G' and G'' curves presented a maximum deviation of 5% with respect to values corresponding to a 0.01 strain. All measurements were performed at a constant temperature of 25 °C, maintained by the mean of a Pelletier heating system.

5.5.2. Statistical analysis

For each tested material, results are presented in this article by comparing the viscoelastic measurements obtained by classical dynamic rheometry and HFVS. Upper limits of hyper-frequency results have been confined below 1000 Hz to focus on the comparison of these measurements with classical rheometry. Two-way analyses of variance (ANOVA, SigmaStat Ver. 3.11, SYSTAT Software Inc., Chicago, IL, USA) with the Tukey test for pairwise multiple comparisons were performed to evaluate if viscoelasticity differences existed between measurement methods for overlapping frequencies. The statistical significance was fixed at 5%. Measurement points presenting statistically significant differences are represented by arrows in reported Figures 2 and 3.

5.6. Results

Table 5.1 summarizes experimental dynamic strains and frequency ranges used to characterize each material tested with the MCR 501 and RheoSpectris instruments. Selected strain values ensured to the materials to be mechanically tested in the linear viscoelastic regime over the selected excitation frequencies.

	Silicone gel	PVC plastisol	PVA-C	Chitosane	
MCR 501	ϵ	0.01	0.08	0.05	0.03
	$[f_{\min} - f_{\max}]$ Hz	[0.14 - 100]	[0.14 - 100]	[0.14 - 100]	[0.14 - 68]
	G' variability	2 %	11 %	18 %	16 %
	G'' variability	2 %	12 %	34 %	15 %
RheoSpectris	ϵ	0.002	0.006	0.018	0.025
	$[f_{\min} - f_{\max}]$ Hz	[10 - 562]	[10 - 707]	[10 - 1000]	[14 - 316]
	G' variability	8 %	10 %	13 %	9 %
	G'' variability	6 %	34 %	39 %	19 %

Table 5.1: Experimental values of dynamic strains (ϵ), frequency ranges, elasticity modulus (G') and lost modulus (G'') variability values for the materials tested on the MCR 501 and the RheoSpectris instruments.

Table 5.1 also summarizes variabilities (*i.e.* ratios of standard deviations to mean values) obtained on the elasticity (G') and lost (G'') moduli for each material and testing instrument. One can see that the mean variability of storage and loss modulus measurements depended on the tested material. Globally, mean variability values on storage moduli for both instruments were comparable. On the other hand, variability measurements on loss moduli measured by the RheoSpectris were relatively larger compared with the MCR 501 instrument.

Figure 5.2 presents dynamic moduli measured with the Physica MCR 501 rheometer and RheoSpectris for the silicone gel and the PVC plastisol (Figure 5.2a and Figure 5.2b, respectively). Figure 5.2a shows, for the silicone gel, that measurements with both instruments of storage moduli were in good agreement. Nevertheless, differences were noted between instruments at 46 to 100 Hz ($p < 0.05$). Panel (a) also reveals a strong dependence on frequency of G' that varied by 510%, *i.e.* from 10.9 kPa at 0.14 Hz to 45.8 kPa at 562 Hz. On the other hand, loss modulus data presented statistically significant differences between the two instruments for overlapping frequencies ($p < 0.001$).

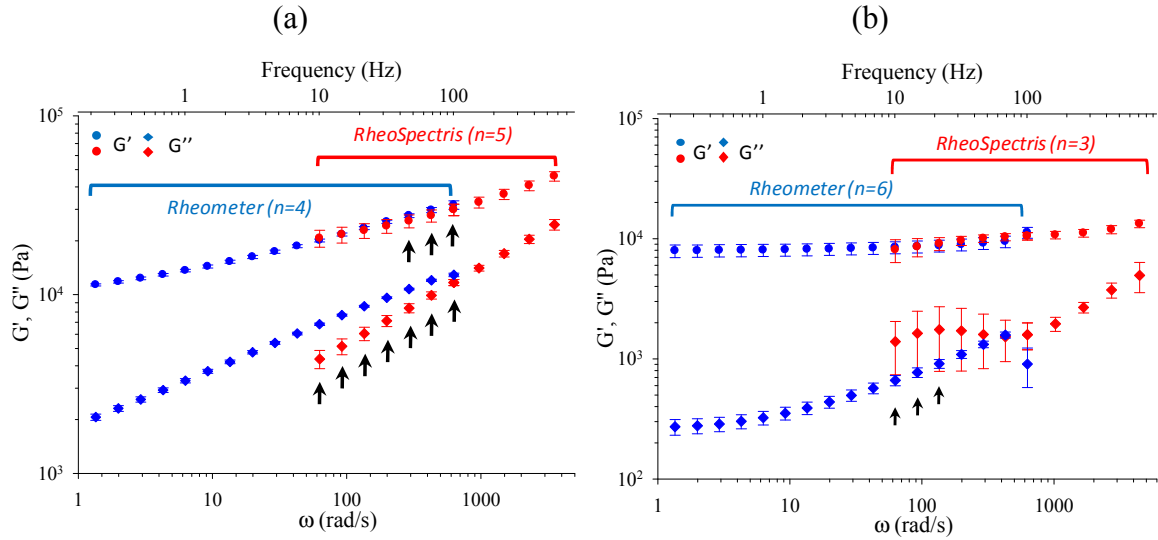


Figure 5.2: Superposition of low and high frequency dynamic moduli (G' and G'' represented by filled circles and diamonds, respectively) obtained by classical rheometry (blue) and RheoSpectris (red) for (a) the silicone gel and (b) the polyvinyl chloride (PVC) plastisol. Arrows designate measurement points presenting a statistically significant difference ($p < 0.05$) between the two measurement methods. “ n ” signifies the number of samples investigated.

The viscoelastic behavior of the polyvinyl chloride (PVC) plastisol is reported in Figure 5.2b. This material exhibited a smooth dispersion, i.e. a moderate dependence of the storage modulus on frequency. Indeed, the minimum of G' was 7.7 kPa at 0.14 Hz and its maximum was 13.3 kPa at 707 Hz. The rheological characterization of G' was in agreement for both instruments over overlapping frequencies ($p = 0.457$). However, the assessment of the loss modulus with the Physica MCR 501 and RheoSpectris varied between 10 Hz and 22 Hz ($p < 0.05$).

Figure 5.3 shows the dynamic moduli for the *Polyvinyl alcohol* cryogel (PVA-C) and the chitosan hydrogel. Concerning the PVA-C, reported in Figure 5.3a, a moderate dispersion of the material elasticity (8.5 kPa at 1000 Hz compared to 4.8 kPa at 0.14 Hz) and a strong variability particularly for loss moduli were noted. This variance is explained by the strong dependence of the PVA polymerization process on the thermal history during freeze-thaw cycles, inducing large variations of the material viscoelasticity from sample to

sample. No statistical differences between results obtained by both instruments over examined frequencies were noted ($p > 0.15$ for the storage modulus and $p > 0.05$ for the loss modulus), confirming the good agreement between the rotational rheometry and HFVS results.

Figure 5.3b shows results for the chitosan hydrogel obtained for each measurement technique. It is clearly observable that the material presents a strong dispersion since the elastic modulus at 316 Hz is seven times greater than it appears at 0.14 Hz. Concerning G' , both rheometry and HFVS results were concordant ($p > 0.536$) and the statistical comparison of the loss modulus revealed differences only for the minimum and maximum compared frequencies ($p < 0.01$).

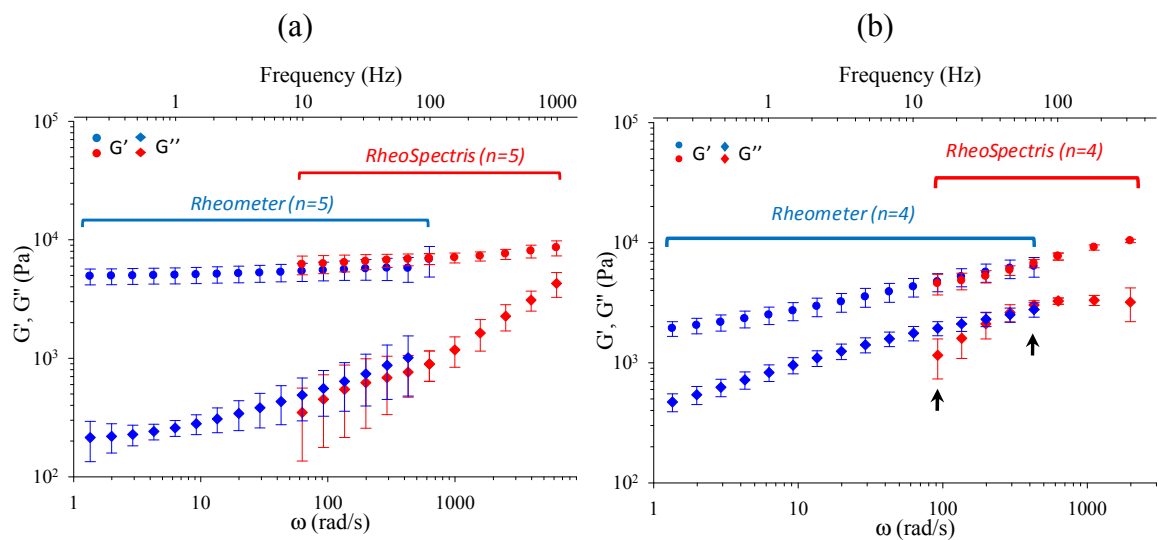


Figure 5.3: Superposition of low and high frequency dynamic moduli (G' and G'' represented with filled circles and diamonds, respectively) obtained by classical rheometry (blue) and RheoSpectris (red) for (a) the polyvinyl alcohol cryogel (PVA-C) and (b) the chitosan hydrogel. Arrows designate measurement points presenting a statistically significant difference ($p < 0.01$) between both measurement methods. “ n ” designates the number of samples investigated.

5.6.1. Sensitivity of the HFVS instrument

The sensitivity of the HFVS technique was examined by characterizing four agar-gelatin materials with various concentrations of the constituents. The first gel was composed of 1.5 wt% of gelatin only, while the other preparations contained 3, 7 and 10 wt% of gelatin along with 1 wt% of agar. The storage and loss moduli, and phase angle (δ) frequency dependence of each mixture, are represented in Figure 5.4 between 10 Hz and 1000 Hz. From Figure 5.4a, it appears that the gelatin concentration had a strong effect on the viscoelastic behavior of the mixtures since both elastic and loss moduli increased with gelatin content. These gels behave as solid-like materials with elastic modulus values much larger than the loss ones. The maximum measured variability (with $n = 4$ for each mixture), which are not represented in panel (a) for clarity, were 4% and 17% for storage and loss moduli, respectively. The solid-like behavior of the agar-gelatin gel can also be appreciated in panel (b) that shows the phase angle (δ) as a function of frequency for different compositions of the mixtures. One can see that viscous effects were inversely proportional to the gelatin concentration. In addition, it is interesting to note that the frequency at which δ shows a maximum remained constant (600 Hz) for a fixed concentration of agar (1%).

Since studies on the mixed agar-gelatin gel system showed that the two polymers form individual networks [192; 193], the modulus increases and the solid-like character observed here are most probably a unique contribution of the gelatin chains to the macromolecular network that gets stronger at high gelatin content. However, the frequency for maximum phase angle seems mostly related to the presence of the agar network that makes the overall network more fluid-like at very high frequencies, as seen in Figure 5.4b. These measurements show that HFVS allows to characterize very low elasticity gels (with $G' \approx 200$ Pa) presenting relatively high loss moduli.

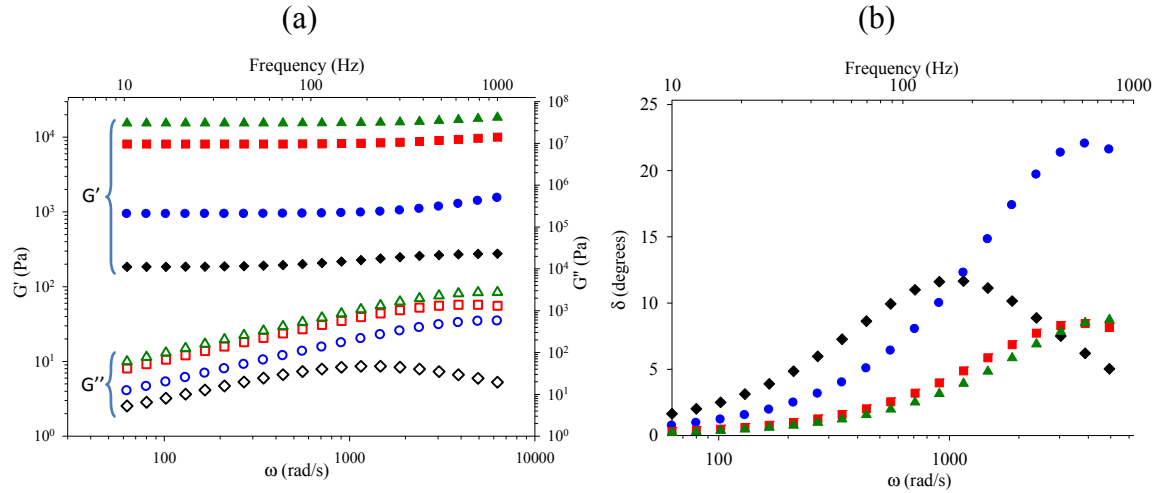


Figure 5.4: Comparison of mean ($n = 4$) values of (a) storage and loss moduli and (b) phase angle (δ) of gels with different concentrations of gelatin and agar: 1.5% and 0% (G' and δ represented by \blacklozenge and G'' by \blacklozenge), 3% and 1% (G' and δ represented by \bullet and G'' \circ), 7% and 1% (G' and δ represented by \blacksquare and G'' by \square) and 10% and 1% (G' and δ represented by \blacktriangle and G'' by \triangle).

These results also demonstrate that hyper-frequency measurements are sensitive enough to measure viscoelastic variations due to physicochemical differences. However, it is important to note here that the instrument used for HFVS cannot measure the properties of fluids. Tests performed on a Newtonian fluid (polybutene with a viscosity of 1600 Pa.s) and on a viscoelastic Boger fluid with a dominant viscous behavior [194] did not succeed. HFVS is hence clearly suitable to characterize viscoelastic materials exhibiting a dominant elastic behavior.

5.7. Discussion

Different biomaterials were characterized in viscoelastic spectroscopy using classical rheometry and a novel hyper-frequency measurement technology. Differences at specific frequencies in assessing the loss modulus between standard rheometry and RheoSpectris

were noted for the silicone gel, polyvinyl chloride plastisol and chitosan hydrogel. On the other hand, a quite good agreement was observed for the elastic modulus. Some differences were nevertheless observed between the two measurement techniques for the silicone gel. Globally, observed differences, notably noted at both ends of overlapping frequencies covered by both instruments, can be explained by two factors. First, the random nature of gelation (for the silicone gel and chitosan hydrogel) and polymerization (for PVA-C and PVC plastisol) processes can induce inter-sample variability on the final viscoelastic properties. This effect also explains the intra-measurement technique variability observed in Figure 5.2 and Figure 5.3. Second, differences may also be due to current limits of both technologies on dynamic scanning since rheometry is more adapted to low-frequency characterization while the RheoSpecris is dedicated to medium and hyper-frequency measurements. Globally, since the comparison of viscoelastic spectrograms revealed that the two methods were generally in good agreement and presented a comparable inter-sample variability, particularly for the storage modulus, one can conclude on the validity of the HFVS RheoSpectris technique. In addition, the capacity of HFVS to characterize the viscoelastic behavior of gels as a function of their chemical composition was demonstrated, along with the sensitivity of the technique to finely analyze physical and chemical effects.

It would be interesting in a future work to compare the HFVS approach with the time-temperature equivalence principle traditionally used in rheometry to study dispersion effects over larger frequency ranges. Fundamentally, these dispersion phenomena are directly related to the intrinsic response of the tested materials since the increase of the storage modulus (or dispersion) intensifies with relaxation time.

For biomedical applications, HFVS is particularly well adapted to support the development of new biomaterials with specific rheological properties and to monitor their behavior in interaction with the physiological environment. The rapidity of measurements (less than 1 s) and the fact that they are contactless make HFVS particularly suitable to analyze time-varying bioprocesses and to characterize biomaterials under sterile conditions. In the context of dynamic elastography imaging, hyper-frequency measurements can serve to establish, *ex vivo*, statistically significant databases on viscoelastic properties of healthy

and pathological soft tissues. For this purpose, tissue samples can be confined into cylindrical extractors comparable to those used in biopsy. These data would greatly help to calibrate emerging elastography imaging techniques. For industrial applications, HFVS may serve to precisely monitor, in real time during the fabrication (by on-line measurements) or in quality control laboratories, rheological properties of biomaterials and, more generally, industrial products.

5.8. Acknowledgments

The authors thank Thidachanh Keomaniphet for her contribution to the achievement of this work. This work was financed by the Collaborative Health Research Program of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (grant #CHRP-365656-09) and the Canadian Institutes of Health Research (grant #CPG-95288).

Chapitre 6 : Shear wave induced resonance elastography of soft heterogeneous media

6.1. Avant-propos

Ce chapitre reproduit l'article "Shear wave induced resonance elastography of soft heterogeneous media" publié en 2010 dans le journal "Journal of Biomechanics" par Anis Hadj Henni, Cédric Schmitt et Guy Cloutier.¹⁶

Dans ce manuscrit est présenté SWIRE (« shear wave induced resonance elastography »), une méthode innovante d'élastographie dynamique pour la caractérisation des paramètres viscoélastiques d'une inclusion confinée molle par l'entremise du phénomène de résonance. L'utilisation d'ondes de cisaillement horizontales (front d'onde parallèle à l'axe de l'inclusion cylindrique) induit une superposition d'ondes constructives qui vont amplifier le déplacement du matériau à l'intérieur de l'inclusion à certaines fréquences particulières. Le spectre de résonance, lié à la géométrie de l'hétérogénéité mécanique et à sa viscoélasticité, est intégré dans la formulation d'un problème inverse utilisé pour estimer l'élasticité (μ) et la viscosité (η) de l'inclusion. La méthode proposée a été validée avec succès dans une étude *in vitro* utilisant des fantômes en agar-gélatine. SWIRE a également le potentiel de pouvoir segmenter l'inclusion à partir des cartes d'amplitude des ondes de cisaillement aux fréquences de résonance.

¹⁶ Publié dans Journal of Biomechanics, 48(8) : 1488-1493, 2010.

6.2. Abstract

In the context of ultrasound dynamic elastography imaging and characterization of venous thrombosis, we propose a method to induce mechanical resonance of confined soft heterogeneities embedded in homogenous media. Resonances are produced by the interaction of horizontally polarized shear (SH) waves with the mechanical heterogeneity. Due to such resonance phenomenon, which amplifies displacements up to 10 times compared to non resonant condition, displacement images of the underlying structures are greatly contrasted allowing direct segmentation of the heterogeneity and a more precise measurement of displacements since the signal to noise ratio is enhanced. Coupled to an analytical model of wave scattering, the feasibility of shear wave induced resonance (SWIR) elastography to characterize the viscoelasticity of a mimicked venous thrombosis is demonstrated (with a maximum variability of 3 % and 11 % for elasticity and viscosity, respectively). More generally, the proposed method has the potential to characterize the viscoelastic properties of a variety of soft biological and industrial materials.

6.3. Introduction

Dynamic elastography is a medical imaging modality which provides a quantitative elasticity map of soft biological tissues [156; 195; 196]. Physically, it consists in generating low frequency shear waves (50 to 1000 Hz, typically) that propagate into the scanned medium. The elasticity map is obtained by imaging the shear wave propagation (*i.e.*, tissue displacements or strains and wave velocity) and by using an adapted inverse problem. Dynamic elastography imaging aims to enhance the diagnosis of pathologies inducing local mechanical changes in organs like liver, breast, lung, etc... Elasticity imaging methods also have the potential to characterize the elasticity of vascular pathologies, like deep venous thrombosis (DVT), in order to enhance their medical diagnosis. Indeed, it is well known that the viscoelasticity of coagulated blood [160; 197] depends on its composition [40; 198] and age [150; 152]. Exploiting these dependences with static elastography methods has been shown feasible for assessing qualitatively elastic properties of DVTs [69; 199]. But main limitations of these methods, contrary to dynamic approaches, are that the elasticity characterization is not quantitative, the viscosity is not assessed, and the mechanical behavior is highly dependent on the boundary conditions of the medium.

Different approaches exist to generate low frequency shear waves for dynamic elastography imaging of soft tissues. These methods employ external vibrating sources in contact with the structure to image [90; 200], or an internal excitation using ultrasound radiation force to generate shear waves deeply into tissues [125; 201]. These techniques are used in sonoelasticity, magnetic resonance elastography and transient ultrasound elastography to image, among other medical applications, confined pathologies like tumors. Paradoxically, except for vibro-acoustic spectrography [101], which concerns vibration of hard tissues at high acoustical frequencies, the abovementioned excitation methods generally do not take advantage of the confined geometry of certain pathologies [72]. Inspired by the theory of elastic resonance excitation by wave scattering [202], shear wave induced resonance elastography (SWIR Elastography, SWIRE) consists in forcing the mechanical resonance of confined heterogeneities subjected to properly chosen incident

shear waves. The aim of this development is twofold. The first objective is to improve the potential of dynamic elastography imaging to segment mechanically heterogeneous regions by maximizing the displacement contrast between the heterogeneity and its surrounding medium. The second objective is to propose a viscoelasticity characterization method based on the inclusion resonance properties.

With the objective to develop new methods to image and characterize viscoelasticity of deep vein thrombi (and of any equivalent structure) using dynamic elastography, shear wave induced resonance of a circular cylindrical heterogeneity is proposed. In a first time, and to solve the forward problem, SWIRE was studied theoretically and investigated experimentally in a phantom containing a circular cylindrical heterogeneity made of very soft material mimicking coagulated blood, as performed in a recent work using vertically polarized shear (SV) waves with no induction of resonance [155]. In the present study, horizontally polarized shear (SH) waves, as used by [203], permitted to induce low frequency resonance of a soft heterogeneity. Theoretically, an analytical model [204; 205] to simulate the heterogeneity-shear wave interaction was implemented to predict the resonance frequencies and eigenmodes. Experimental and theoretical results (resonance spectra and eigenmode images) are compared to validate the modeling.

In a second time, this model served to formulate and solve an inverse problem in order to evaluate the feasibility of characterizing the viscoelasticity of two different soft and confined heterogeneities using SWIRE. Finally, the contribution of SWIRE to dynamic elastography imaging and viscoelasticity characterization is discussed.

6.4. Theoretical model

In order to understand theoretically the resonance phenomena of heterogeneities induced by shear waves and to explore their potential for dynamic elastography and soft material characterization, an analytical model was developed to simulate the scattering of a SH wave by a cylindrical circular heterogeneity embedded in a different material. Indeed,

as it will be shown later, resonances are produced by the mechanism of scattering and refraction of SH waves as a result of the viscoelastic contrast existing between constituents of the propagation medium.

The harmonic plane incident shear wave propagated following the x direction (perpendicularly to the heterogeneity) and was polarized following the cylinder axis in the z direction (see Figure 6.1). One can notice that these characteristics are those of a plane SH-wave. Both materials were assumed to be homogeneous, isotropic, and linear viscoelastic and since the displacement field is purely transverse, its divergence is equal to zero. In the frequency domain, by omitting the harmonic time dependence term $e^{i\omega t}$, the Navier differential equation, which governs the displacement field in the two media [156], becomes a Helmholtz equation :

$$\mu_j(\Delta \mathbf{U}_j) + \rho_j \omega^2 \mathbf{U}_j = \mathbf{0} \quad \text{with } j = \{1, 2\}, \quad (6.1)$$

where $\mathbf{U}_j = U_j \mathbf{e}_z$ is the stationary displacement field in medium j (j equals 1 for the heterogeneity material and 2 for the surrounding one), whereas ρ_j is the density of the current phase. In the following, the wave number in each phase is defined by $k_{T_j} = \omega / \sqrt{\mu_j / \rho_j}$. One has to note that the complex shear Lamé coefficients μ_j can have any arbitrary form. In other words, materials of media 1 and 2 can be governed by any viscoelastic behavior law like Kelvin-Voigt, Maxwell, Kelvin-Voigt fractional derivative, Zener, Jeffrey, etc...

The Helmholtz equation (6.1) can be solved in a cylindrical system of coordinates $(o, \mathbf{e}_r, \mathbf{e}_\theta)$, see Figure 6.1, by the mean of Bessel and trigonometric function series [205]. Displacement field in medium 2 is a combination of the known incident plane wave and the scattered one. This latter and displacements within the inclusion (medium 1) are expressed using infinite series containing unknown coefficients A_n and B_n :

$$\begin{aligned}
 U_1 &= \sum_{n=0}^{+\infty} A_n J_n(k_{T_1} r) \cos(n\theta) \\
 U_2 &= \sum_{n=0}^{+\infty} \left(B_n H_n^{(1)}(k_{T_2} r) + \varphi(\omega) \varepsilon_n(i)^n J_n(k_{T_2} r) \right) \cos(n\theta)
 \end{aligned}
 \tag{6.2}$$

where $J_n(\cdot)$ and $H_n^{(1)}(\cdot)$ are the first kind Bessel and Hankel functions, respectively, $\varphi(\omega)$ is the incident wave amplitude and ε_n is the Neumann factor ($\varepsilon_0 = 1$ and $\varepsilon_n = 2$ for $n \geq 1$). Coefficients A_n and B_n ($n = 0, 1, \dots, \infty$) were calculated by taking into account the continuity of displacement and stress at the cylinder boundary: $U_1 = U_2$ and $\sigma_{rz_1} = \sigma_{rz_2}$ at $r = R$ [205].

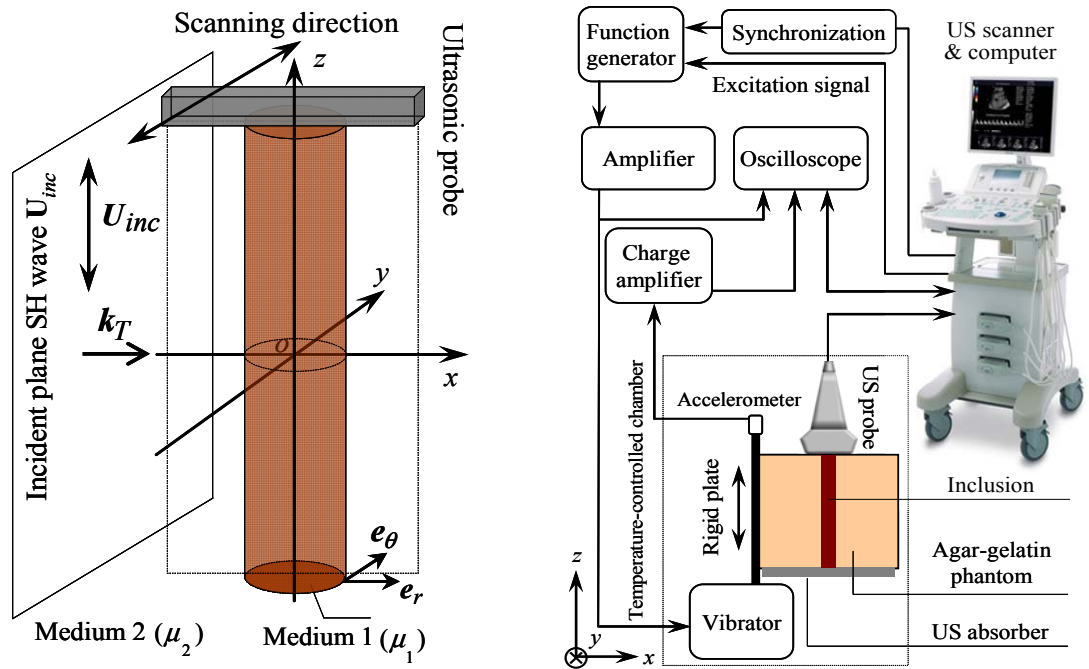


Figure 6.1: (left) 3D representation of the plane SH wave scattered by the cylindrical heterogeneity and (right) experimental set-up used for measurements.

Using displacements of Eq. (6.2) and calculating the normal stress at the boundary R , one obtains a system of two equations containing the infinite set of unknowns. The

orthogonality property of trigonometric functions permits to separate, after some developments, the boundary conditions into an infinite set of systems of linear equations with respect to the order n :

$$\mathbf{T}_n \begin{pmatrix} A_n \\ B_n \end{pmatrix} = \mathbf{b}_n \text{ with } r = R \text{ and } n = 0, \dots, +\infty. \quad (6.3)$$

In Eq. (6.3), T_n and b_n are a matrix and a vector containing the n^{th} order contribution of, respectively, scattered and incident fields to displacement and stress at the boundary. Knowing the geometrical and mechanical properties of the propagation heterogeneous medium, one can solve Eq. (6.3) for each order n (until a truncature order N). This leads to determine the searched coefficients and finally, from Eq. (6.2), the total stationary displacement field in both heterogeneity and propagation medium.

6.5. Experimental configuration

6.5.1. Phantom materials

First, to solve the forward problem, measurements on a first heterogeneous phantom was performed to compare experimentally observed resonance phenomena (eigenfrequencies, patterns of corresponding eigenmodes) with the theoretical ones. In a second time, two other heterogeneous phantoms were used to solve the inverse problem, *i.e.* to characterize the viscoelasticity of heterogeneities. All phantoms used in this study were designed to mimic blood clots.

For the first phantom, as depicted in Figure 6.1, experiments were conducted on a surrounding material (medium 2) made of 4.0% porcine skin gelatin and 3.0% agar powder (Sigma Chemical, Saint-Louis, MO, USA) dissolved in distilled water and containing a very soft 5.0 mm radius circular cylinder (medium 1) made of 3.0% gelatin and 1.0% agar. To solve the forward problem (*i.e.*, to validate the theoretical modeling), the viscoelastic properties of both agar-gelatin materials had to be measured before entering them into the

model. The complex shear viscoelastic properties of agar-gelatin materials are governed by the Kelvin-Voigt model $\mu = \mu' + i\omega\eta$ [112]. This is in agreement with a previous study suggesting that the viscoelastic behavior of coagulated whole blood, in a frequency range of few hundred hertz, also follows a Kelvin-Voigt rheological model [206]. Viscoelasticity of agar-gelatin materials were assessed, following a method described in [112], on two different cubic samples using harmonic plane shear waves with frequencies ranging between 50 and 400 Hz. We obtained $(2700+0.5i\omega)$ Pa and $(17000+0.8i\omega)$ Pa for the complex viscoelastic shear coefficients μ_1 and μ_2 , respectively, with relative errors (SD/mean) of $\pm 3.5\%$ for the elasticity and $\pm 13.0\%$ for the viscosity ($n \approx 50$ measures per sample).

Two other heterogeneous phantoms (indicated by letters A and B) were used to solve the inverse problem. Both of them were made of the same surrounding medium as the one used to validate the model (*i.e.*, 4.0% porcine skin gelatin and 3.0% agar powder) and included 5.0 mm radius circular cylindrical inclusions. Phantom A contained a heterogeneity made of 3% gelatin and 1% agar, whereas the heterogeneity of phantom B was made of 3% gelatin and 2% agar. Viscoelastic parameters of these confined heterogeneities were labeled μ_1^X and η_1^X (with $X = \{A, B\}$).

6.5.2. Shear wave generation and ultrasound acquisitions

SH waves were generated, as represented in Figure 6.1, by a rigid vibrating plate connected to a vibrator (Brüel&Kjær, type 4810, Nærum, Denmark) and maintained in contact with the phantom. The vibrator displacement was powered by a function generator (Agilent, model 33250A, Palo Alto, CA, USA) and measured by an accelerometer (Brüel&Kjær, type 4375, Nærum, Denmark). Radio frequency (RF) acoustic signals used to track vibrational motions within the phantom were acquired with a clinical 10 MHz array transducer (128 elements, 38.0 mm width) connected to a Sonix RP scanner (Ultrasonix Medical Corporation, Burnaby, BC, Canada) along an acquisition deep of 80.0 mm.

Displacements of tissue speckles were calculated using a normalized cross-correlation algorithm applied on RF signals.

The high frame rate of the RF image acquisition system (3850 images per second) was obtained by using a shear wave gating method and a retrospective reconstruction strategy. The shear wave gating was developed similarly to the electrocardiogram-gated image acquisition strategy used by [207; 208]. In the present case, probe acquisitions over pairs of transducer elements (64 pairs) were synchronized with the beginning of the SH wave generation. Each pair was sequentially activated to generate ultrasound and receive echoes at a very high frame rate. Using this strategy, and for the probing depth of 80.0 mm, it was possible to increase the frame rate from about 20 Hz (when the 128 elements are simultaneously active in RF mode) to 3850 images per second. In post-processing, the retrospective reconstruction strategy consisted in loading stored RF signals, calculating displacements using a cross-correlation algorithm and assembling the successive calculated displacements over the different lines (corresponding to each pair of transducer elements) to build the four dimensional displacement matrix (width \times depth \times height \times time).

6.6. Methods

Firstly, with the objective of extracting the vibrational eigenfrequencies of the cylindrical heterogeneity, we measured the displacement spectrum produced by a set of harmonic SH incident waves at frequencies f ranging from 70 Hz to 350 Hz (with $\Delta f=0.5$ Hz). For this purpose, as represented in Figure 6.1 and Figure 6.2, an ultrasonic beam parallel to the z axis and crossing the plane (o,x,y) at M (-2.4 mm, -1.15 mm), was used to measure out of plane displacements. A Fourier analysis, applied to the displacement temporal signals for each frequency, permitted to obtain the displacement amplitude of the heterogeneity at the excitation frequency and to construct the researched experimental spectrum. In order to compare the theory with experiments, the theoretical displacement spectrum was calculated, at position M , using the measured viscoelastic and geometrical

properties of both media. For a realistic comparison, the incident SH wave used in simulations had an amplitude spectrum equal to the one measured by the accelerometer.

The second step of this study consisted in exciting, experimentally, the heterogeneous inclusion at the identified eigenfrequencies (e.g., f_1, f_2 and f_3 in Figure 6.2b) to visualize the corresponding eigenmodes of vibration. The incident waves were composed of 20 sinusoidal oscillations with frequencies equal to those appearing in the resonance spectrum. The 3-D scanning of the phantom was performed by sequentially translating, following the y axis, the ultrasonic probe to image 35 consecutive planes along a distance of 21.3 mm (Figure 6.1). Since the scattering problem did not depend on the z coordinate, displacement fields were averaged, without filtering, following the elevational direction to get 2-D displacement images in the temporal domain. The stationary displacement maps were obtained by first applying a Fourier transform to the temporally measured displacement fields and then, by extracting the complex displacement amplitude corresponding to the excitation frequency (i.e. the eigenfrequency). Theoretically, the displacement images corresponding to the eigenmodes were simulated, in the same spatial region, by the analytical model.

In order to explore the potential of SWIRE to characterize viscoelasticity of soft heterogeneities, we formulated and solved an inverse problem involving experimentally measured spectra, obtained as described above, and simulated ones. A minimization algorithm (nonlinear least-square problem solver using the Levenberg-Marquardt method to perform line search) solved the optimization problem expressed as:

$$\text{Min}_{\mu, \eta} \sum_{i=1}^{N_{pt}} (U_1^{\text{Exp}}(f(i)) - U_1^{\text{Sim}}(\mu, \eta, f(i)))^2 \quad (6.4)$$

where U_1^{Exp} and U_1^{Sim} are the experimental and simulated displacement spectra into the heterogeneity, respectively, and $f(i)$ ($i = 1, \dots, N_{pt}$) are frequency samples of the spectra (N_{pt} was fixed to 200 samples centered onto f_1). In this equation, μ^X and η^X (where

$X = \{A, B\}$) are the searched parameters of the Voigt model governing the viscoelastic behavior of the heterogeneities studied to solve the inverse problem.

In total, four acquisitions of resonance spectra were performed for each inclusion. After each, the ultrasonic probe was removed and repositioned to perform another measurement to evaluate the repeatability of the proposed method. For each acquisition, viscoelasticity of phantom heterogeneities A and B were evaluated, using the inverse problem of equation (6.4), on five experimental spectra calculated at different depths into the cylindrical inclusions to evaluate the spatial dependence of the method.

6.7. Results

6.7.1. Resonances and eigenmodes imaging (forward problem)

As shown in Figure 6.2, three dominant frequencies clearly appear at $f_1=100$ Hz, $f_2=158$ Hz and $f_3=230$ Hz in the measured displacement spectrum. The amplification of displacements at these frequencies is characteristic of resonance phenomena. Comparison of experimental and simulated spectra in Figure 6.2 reveals a good correspondence of both curves, including the eigenfrequencies of the heterogeneity. The small differences in amplitude and frequency can be explained by the inter-sample variability on mechanical properties of materials 1 and 2. Nevertheless, one can conclude that the model is able to predict resonance frequencies and spectral response shapes that are directly related to the whole medium viscoelastic and geometrical properties.

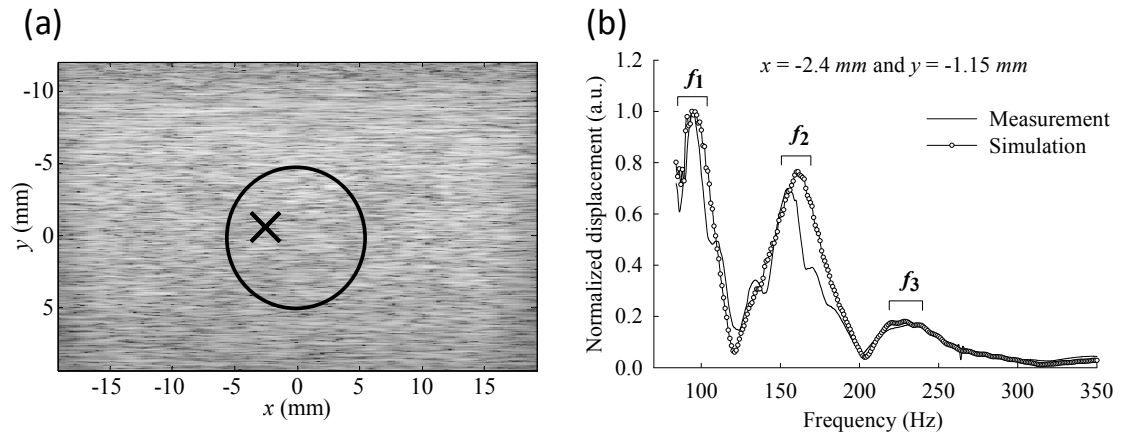


Figure 6.2: (a) B-mode image of the experimental deep vein thrombosis phantom (for illustration purpose only, the ultrasound probe was moved to image the inclusion in cross-section, at $z = 0$ mm). The cross represents the displacement spectrum measurement point M (-2.4 mm, -1.15 mm). (b) Comparison of measured and simulated displacement spectra within the inclusion.

The stationary displacement fields corresponding to the three identified and imaged eigenmodes are shown in three-dimensions in Figure 6.3. It is noticeable that eigenmodes appear clearly and that a strong contrast exists between the inclusion displacement and that of the surrounding medium. To appreciate the add-on value of this new imaging modality, one may compare with the B-mode image of the whole medium, given in Figure 6.2, which does not exhibit any echogenic contrast allowing to identify the inclusion.

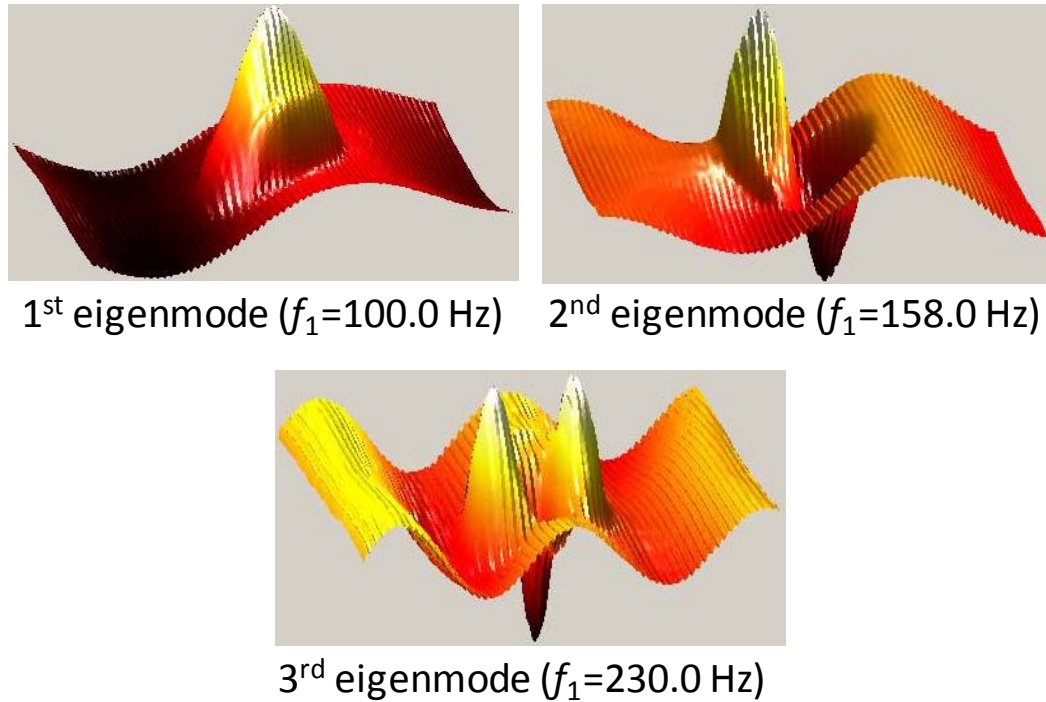


Figure 6.3: 3D representation of the three experimentally measured eigenmodes of the cylindrical heterogeneity showing the out of plane normalized displacements.

The resonance-mode images permit a clear segmentation of the inclusion boundary from displacement stationary images. This is particularly true for the first eigenmode, since this latter imposes to the whole cylinder an in-phase displacement along its axis. The second eigenmode has the particularity to split the inclusion in two equivalent parts vibrating in opposition of phase. The third eigenmode is characterized by the apparition of three vibrating regions: the inclusion center oscillates in opposition of phase with the two others. Figure 6.4 shows, in two-dimensions, the good agreement between experimentally imaged eigenmodes and simulated ones, confirming again the validity of the proposed theoretical model of SH wave propagation.

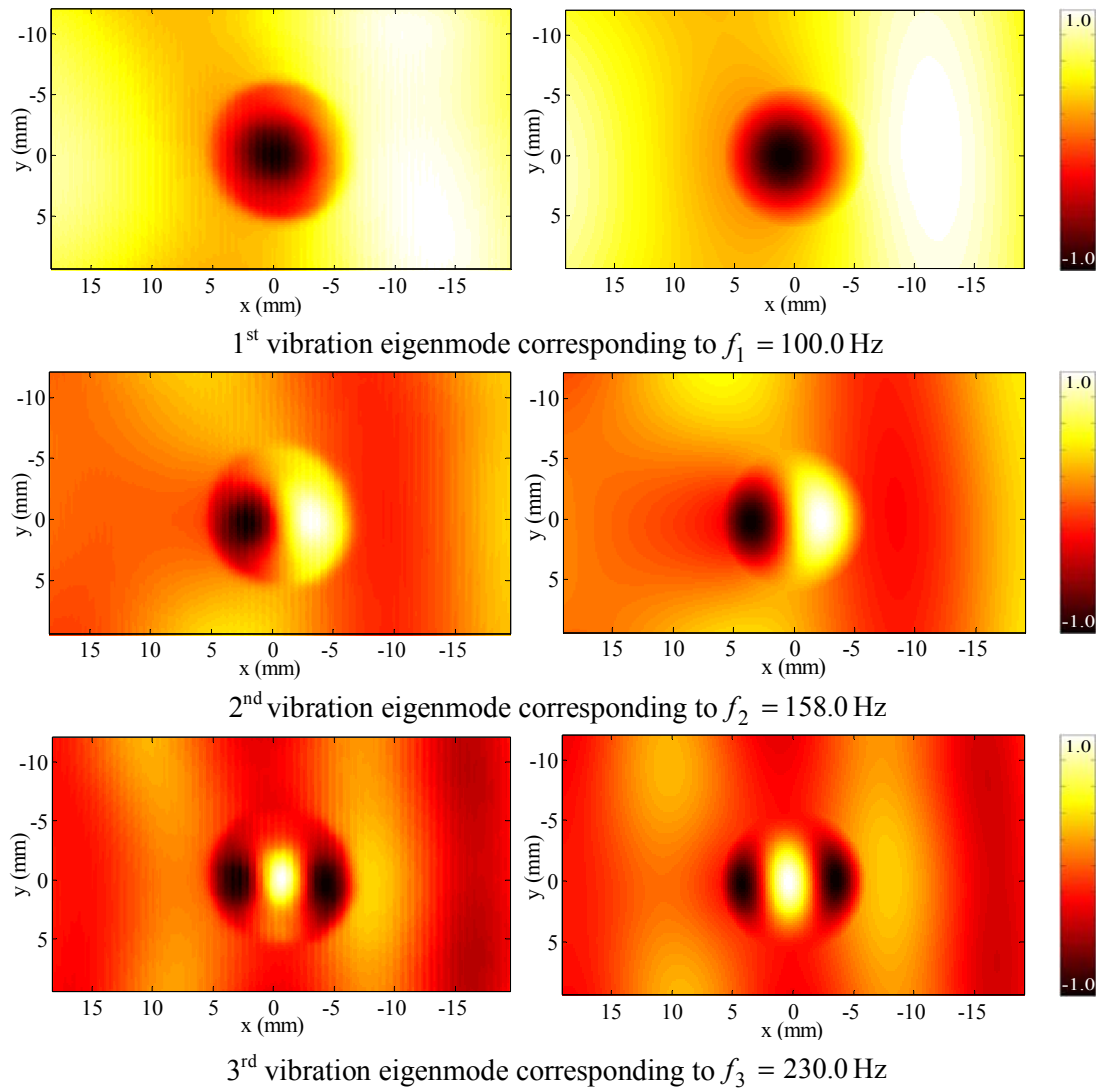


Figure 6.4: Measured (left) and simulated (right) stationary normalized displacement fields of the three first eigenmodes.

6.7.2. Toward a viscoelasticity characterization method (inverse problem)

Results obtained by solving the inverse problem (6.4), shown in Figure 6.5, exhibit a significant contrast between viscoelastic properties of heterogeneities A and B: $\mu_1^A = (2174.2 \pm 32.5)$ Pa compared with $\mu_1^B = (3037.0 \pm 99.4)$ Pa, and $\eta_1^A = (0.49 \pm 0.03)$ Pa.s versus $\eta_1^B = (0.79 \pm 0.09)$ Pa.s. One can notice that the viscoelasticity of the agar-gelatin mixture is very sensitive to the concentration of its components. Indeed, in the present case, the addition of 1% agar resulted in elasticity and viscosity increases of 40% and 61%, respectively. The proposed characterization method also exhibited a good spatial reproducibility in elasticity (with a maximum relative error (SD/mean) of $\pm 2\%$) but more variability for the viscosity (maximum relative error of $\pm 17\%$). It is also noticeable that the proposed method was repeatable (from an acquisition series to another) with a maximum relative error of $\pm 3\%$ on elasticity and $\pm 11\%$ on viscosity.

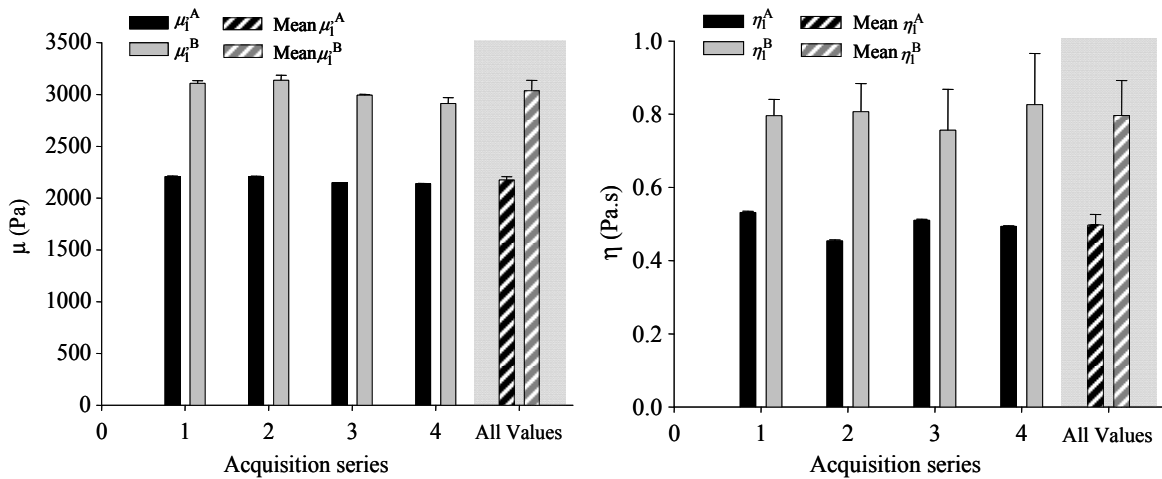


Figure 6.5: Elasticity (μ_1^A, μ_1^B) and viscosity (η_1^A, η_1^B) values of agar-gelatin materials constituting heterogeneities of phantoms A and B obtained by solving the inverse problem for the four acquisitions. Results in gray area represent global mean values together with standard deviations.

6.8. Discussion

A new method, called Shear Wave Induced Resonance, for dynamic elastography imaging has been presented. Physically, resonance phenomena are explained by the convergence of shear wavefronts within the inclusion since the inclusion was softer than the surrounding medium. In addition, the absence of mode conversions affecting SH waves, which can be reasonably assumed with regards to the present experimental configuration [156; 209], amplifies the observed resonance phenomenon. For certain incident wavelengths, corresponding to the eigenfrequencies and related to the inclusion geometry and viscoelasticity of both media, the constructive combination of the refracted wavefronts into the inclusion allowed the formation of standing waves and, consequently, the amplification of displacements. This mechanism is made possible by the viscoelastic contrast existing between the inclusion heterogeneity and that of the surrounding medium. At fixed mechanical properties, it is interesting to mention that the spectrum of resonance (*i.e.* both eigenfrequencies and eigenmodes) is shifted toward low frequencies when the heterogeneity dimension increases and, inversely, toward high frequencies when the diameter decreases.

The potential of SWIRE to discriminate mechanically a heterogeneity from its background, since resonances are confined, has been shown. From a medical imaging point of view, in the absence of echogenicity contrast, as shown in the B-mode image of the whole phantom in Figure 6.2, this advantage should allow to segment a different mechanical region directly from the eigenmode displacement images without calculating the elasticity map. Compared with static or standard dynamic elastography methods, the dynamical resonances enhance the displacement signal-to-noise ratio and could, under *in vivo* conditions, optimize the quality of elastography images, facilitate pathology segmentation and improve mechanical characterization. Future developments will generalize SWIRE to confined heterogeneities with more complex shapes like elliptical cross-section (as often encountered for partially collapsed veins), cylindrical wall containing a partial elliptical soft obstruction (to model the case of a partially occlusive

thrombus), etc... In practical, the use of a transient excitation (with a large frequency bandwidth) should permit to extract, in a short acquisition time, at least the first resonance frequency. Moreover, one could note the flexibility of SWIRE since it could easily be coupled to other imaging modalities, like MRI elastography [90] and supersonic shear imaging [125], to enhance the contrast of vascular thrombosis images and assess their viscoelasticity without any *a priori* on mechanical properties of underlying tissues. This last advantage is a key feature of the present method because it could permit to determine, in the explored frequency range, the viscoelastic behavior law (i.e. the rheological model) of vascular thrombosis under *in vivo* conditions. From a clinical point of view, the application of SWIRE to image and characterize vascular thrombosis has to be adapted to *in vivo* conditions. Indeed, one has to correct the biased measured displacements due to possible inclination of the ultrasound beam with respect to the pathology. In addition, since the shear wave source can possibly be inclined, mode conversions of elastic waves (between horizontally and vertically polarized shear waves) can affect the quality of resonances. Consequently, it is important to adapt the excitation and send a maximum of energy in the form of SH waves to take advantage of SWIRE in clinical applications.

Characterization results presented in this study show the sensitivity of the SWIRE-based inverse problem to discriminate heterogeneities with small contrast in viscoelasticity, with a satisfying precision and repeatability. In the light of results reported here concerning agar-gelatin mixtures, it is possible to conclude that SWIRE has the potential to characterize the viscoelasticity of soft materials. Moreover, since displacement resonance is measured over a relatively large frequency range and using an adapted inverse problem strategy, SWIRE could serve to determine the viscoelastic behavior law of biological tissues. Beyond these medical applications, SWIRE could also be adapted to propose an innovative rheology measurement instrument to characterize a wide range of soft and viscous materials currently encountered in industries like polymers, food, pharmacy, chemistry, hydrocarbons, etc...

6.9. Acknowledgments

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (#MOP-84358), by a National Scientist award of the Fonds de la Recherche en Santé du Québec, and by partial scholarships of the Groupe de Recherche en Sciences et Technologies Biomédicales of the Institute of Biomedical Engineering of the École Polytechnique and Université de Montréal.

Chapitre 7 : Shear wave induced resonance elastography of venous thrombi

7.1. Avant-propos

Ce chapitre reproduit l'article "Shear wave induced resonance elastography of venous thrombi" soumis en 2011 au journal "IEEE Transactions on Medical Imaging" par Cédric Schmitt, Anis Hadj Henni, Shijie Qi et Guy Cloutier.¹⁷

Cet article présente DVT-SWIRE (« deep venous thrombosis - SWIRE»), la première méthode d'élastographie dynamique dédiée à la caractérisation quantitative de l'élasticité de thromboses veineuses. Cette méthode utilise le phénomène de résonance d'une inclusion molle confinée, par ajustement de la polarisation des ondes de cisaillement. Les ondes de cisaillement ont été générées selon deux configurations : front d'onde plan (vibration d'une plaque rigide à la surface du milieu) ou front d'onde cylindrique (vibration d'une aiguille introduite à proximité de l'inclusion et simulant une force de radiation linéique). Une étude *in vitro* comprenant 9 fantômes de thromboses veineuses partielles ou totales a permis de valider la modélisation par éléments finis ainsi que la formulation du problème inverse. Une excellente corrélation ($r^2 \geq 0.986$) a été obtenue entre l'estimation des élasticités avec DVT-SWIRE et celle mesurée par l'instrument de référence (RheoSpectris). Une étude *ex vivo* sur des thromboses veineuses induites par chirurgie chez le cochon a également été réalisée. Des valeurs d'élasticité équivalentes ($p = 0.22$) ont été estimées pour les deux thromboses partielles formées dans la veine cave inférieure ($\mu = 498 \pm 58$ Pa) et la veine fémorale commune droite ($\mu = 436 \pm 45$).

¹⁷ Soumis dans IEEE Transactions on Medical Imaging, 2011.

7.2. Abstract

Shear wave induced resonance elastography (SWIRE) is proposed for deep venous thrombosis (DVT) elasticity assessment. This new imaging technique takes advantage of properly polarized shear waves to induce resonance of a confined mechanical heterogeneity. Realistic phantoms ($n = 9$) of DVT total and partial clot occlusions with elasticities from 406 to 3561 Pa were built for *in vitro* experiments. An *ex vivo* study was also performed to evaluate the elasticity of two fresh porcine venous thrombi in a pig model. Transient shear waves at 45 to 205 Hz were generated by the vibration of a rigid plate (plane wavefront) or by a needle to simulate a radiation pressure on a line segment (cylindrical wavefront). Induced propagation of shear waves was imaged with an ultrafast ultrasound scanner and a finite element method was developed to simulate tested experimental conditions. An inverse problem was then formulated considering the first resonance frequency of the DVT inclusion. Elasticity agreements between SWIRE and a reference spectroscopy instrument (RheoSpectrisTM) were found *in vitro* for total clots either in plane ($r^2 = 0.989$) or cylindrical ($r^2 = 0.986$) wavefront configurations. For total and partial clots, elasticity estimation errors were $9.0 \pm 4.6\%$ and $9.3 \pm 11.3\%$, respectively. *Ex vivo*, the blood clot elasticity was 498 ± 58 Pa within the inferior vena cava and 436 ± 45 Pa in the right common iliac vein ($p = 0.22$). To conclude, the SWIRE technique seems feasible to quantitatively assess blood clot elasticity in the context of DVT ultrasound imaging.

7.3. Introduction

Statistics on venous thromboembolism (VTE) reveal an incidence of 100 per 100,000 persons each year in the United States [19]. About 66% of diagnosed VTE occur in lower limbs where a deep vein thrombus (DVT), usually above the knee, migrates to trigger a pulmonary embolism (PE). Mortality of DVT cases is 6% within one month of diagnosis. Patients experiencing a first DVT are diagnosed by clinical symptoms and blood tests (D-dimer) combined with venous ultrasonography (*i.e.*, compression ultrasonography and color Doppler) [22]. Thirty percent of DVT patients will develop recurrent episodes within 8 years, with an associated mortality of 2% [25]. The therapeutic strategy greatly depends on the nature of the thrombus and on its severity (total or partial occlusion). If it is a new episode of DVT, namely an acute DVT, the optimal treatment consists of heparin or low-molecular weight heparin intravenously injected followed by oral anticoagulants [28]. In contrast, for a chronic thrombus older than 6 months, the therapy is different and consists of oral anticoagulants alone because heparin can induce bleeding complications or non-desirable anti-inflammatory effects [33].

For distinguishing acute from chronic DVT, or more generally to estimate the age of a thrombus, one intuitive approach is to determine the mechanical property of the blood clot. This is a realistic assumption since blood clots harden over time due to the modification of their intrinsic organization and composition [49]. To pursue this objective, static (or quasi-static) elastography imaging has been proposed as a non-invasive tool to map the strain or normalized elastic modulus of a thrombus from its deformation due to a uniform external compression. *Ex vivo* and *in vivo* results revealed that the relative elasticity of animal blood clots increases with age [66-68; 199]. The same technique was also applied on a population of 54 patients to distinguish acute from chronic DVT using a strain parameter defined as the ratio of the strain within the clot to that of the surrounding tissue [70]. However, such an approach cannot assess quantitative elasticity maps because of uncertainty on the mechanical stress distribution within the probed medium [71]. In addition, it is very challenging to perform such evaluations in the presence of fluid-

structure coupling (*i.e.*, a partial clot). These techniques also exhibit low inter and intra-operator reproducibility and a restricted sensitivity range.

To avoid the limitations of static elastography, dynamic elastography (DE) imaging approaches were introduced. The technique involves the generation of low frequency (typically 10-3000 Hz) harmonic or transient shear waves, which propagate into the probed medium, and the tracking of these waves with an ultrafast ultrasound scanner (B-mode [109] or Doppler mode [85]), by MRI [90] or by optic-based techniques [210]. Because tissue elasticity can be deduced from the shear wave velocity or wavelength parameters, DE can quantitatively map stiffness of the medium. This method allowed characterizing mechanical properties of a wide variety of organs or diseases [20; 93; 100; 114; 128; 211] but only two studies were proposed to assess, *in vitro*, viscoelastic properties of blood during and after clotting [34; 168]. Due to the uni-dimensional (1-D) formulation problem and the chosen shear wave generation technique, only one absolute clot elasticity and one biased viscosity value at a single excitation frequency could be calculated using the proposed method [34]. In contrast, the technique introduced in [168] could assess the complex shear modulus (both elastic and viscous parts without any assumption about the viscoelastic law of the blood clot) in a wide frequency range (from 50 Hz to 160 Hz), but such an approach is not applicable *in vivo* because the characterization was performed on a large parallelepiped volume of blood, assuming a homogeneous material.

More recently, we proposed a new concept based on the mechanical resonance of a cylindrical soft heterogeneity to quantitatively assess its viscoelasticity, with sub-objectives consisting of increasing the measurement sensitivity by accentuating vibrations and improving segmentation of the heterogeneity by increasing its mechanical contrast [169]. The proposed shear wave induced resonance elastography (SWIRE) method is based on the phenomenon of confined inclusion resonance induced by propagating shear-horizontal waves (SH-waves, *i.e.* waves polarized parallel to the long axis of the heterogeneity). Using such a configuration, the confined cylindrical heterogeneity is forced into mechanical resonance at particular frequencies. A great advantage of this approach is that the corresponding resonance spectrum (resonance frequencies) is strongly dependent of the

inclusion diameter and viscoelasticity. Thus, one can retrieve the viscoelastic parameters of the confined inclusion by formulating an appropriate inverse problem involving a theoretical model. However, the proposed geometry (a unique cylinder surrounded by a harder material) and imaging strategy (three-dimensional (3-D) acquisitions using a set of monochromatic waves) involved in the original SWIRE technique [169] need to be reformulated and adapted for DVT imaging in a clinical context.

In this study, we propose the DVT-SWIRE technique as a novel imaging modality capable of characterizing quantitative elasticity of mimicking and real thrombi. Specifically, after introducing the data processing and validating the forward problem that integrates the finite element method (FEM), the inverse problem formulation is tested in an *in vitro* study including realistic mimicking DVT phantoms (partial and total occlusions). Assessments are compared to ‘gold standard’ measurements to evaluate the accuracy and sensitivity of the DVT-SWIRE technique. Furthermore, *ex vivo* phantoms containing thrombosed inferior vena cava and right common iliac veins of a porcine model are mechanically characterized. The paper concludes with a discussion of the results and the applicability for *in vivo* imaging.

7.4. Materials and Methods

7.4.1. In vitro phantoms, experimental setup and data acquisition

Realistic phantoms composed of a fluid-filled arterial conduit and a mimicking acute total or partial venous clot were built for *in vitro* experiments. They consisted of $17 \times 16 \times 12$ cm³ parallelepiped blocks (mimicking leg muscles) containing two inclusions having similarity to real tissues: a completely (Figure 7.1a) or a partially (Figure 7.1b) occluded 8-mm diameter and 120-mm long inclusion mimicking a venous thrombosis, and a 6-mm diameter and 120-mm long cylindrical cavity filled with degassed water representing the healthy artery. Following the protocol described in [155], the materials involved in the phantom fabrication were composed of a mixture of agar (1%, 2% or 3%, Sigma Chemical,

number A-6924, Saint-Louis, MO) that also provided ultrasound scatterers, gelatin (2%, 3% or 4%, Sigma Chemical, number G-2500 Type A from porcine skin) forming the structural matrix and water. Tested concentrations of each phantom component are summarized in Table 7.1. To simulate different acute clot maturity (*i.e.*, stiffness), nine phantoms (7 with total clots, 2 with partial clots) were made and divided into three groups: very soft (phantom #1), medium soft (phantoms #2 - #7) and soft (phantoms #8 and #9).

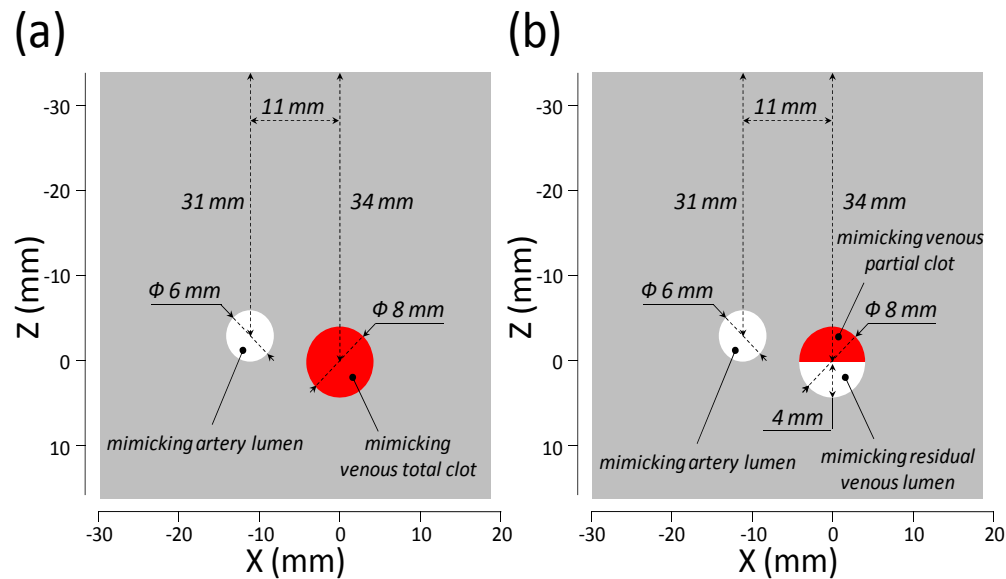


Figure 7.1: Schematic drawing illustrating the geometries of *in vitro* phantoms with mimicking total (a) or partial (b) clots.

We investigated two exciting wave types generated in close proximity of the scanned region (radial distance from the mimicking clot at 25 mm to 32 mm; see the vibrating devices on the right side of the phantom in the x - y plane of Figure 7.2). We used plane wavefronts as in [112; 155] and cylindrical wavefronts as already proposed by a few groups [18; 212; 213]. For both wavefronts, the acquisition protocol consisted of generating transient (six oscillations modulated with a Blackman temporal window) shear waves at frequencies from 45 to 205 Hz with steps of 20 Hz.

As illustrated in Figure 7.2 (left panel), the experimental setup for the plane wavefront configuration consisted of a $14 \times 15 \text{ cm}^2$ aluminum rigid plate positioned at the phantom surface and vibrating parallel to the inclusion's long axis (y -axis) to generate shear-horizontal plane waves (SH-waves). This vibration was transmitted to the plate by means of a mini-shaker (type 4810, Brüel & Kjær, Nærum, Denmark) powered by a function generator (model 33250A, Agilent, Palo Alto, CA, USA) configured using the general-purpose interface bus (GPIB). The excitation signal was amplified with a power amplifier (low frequency amplifier, type 2706, Brüel & Kjær). The local tissue motion was tracked using a 10 MHz linear probe (L14-5/38, Ultrasonix) connected to a Sonix RP scanner (Ultrasonix Medical Corporation, Burnaby, BC, Canada), and located at the upper phantom surface (see Figure 7.2).

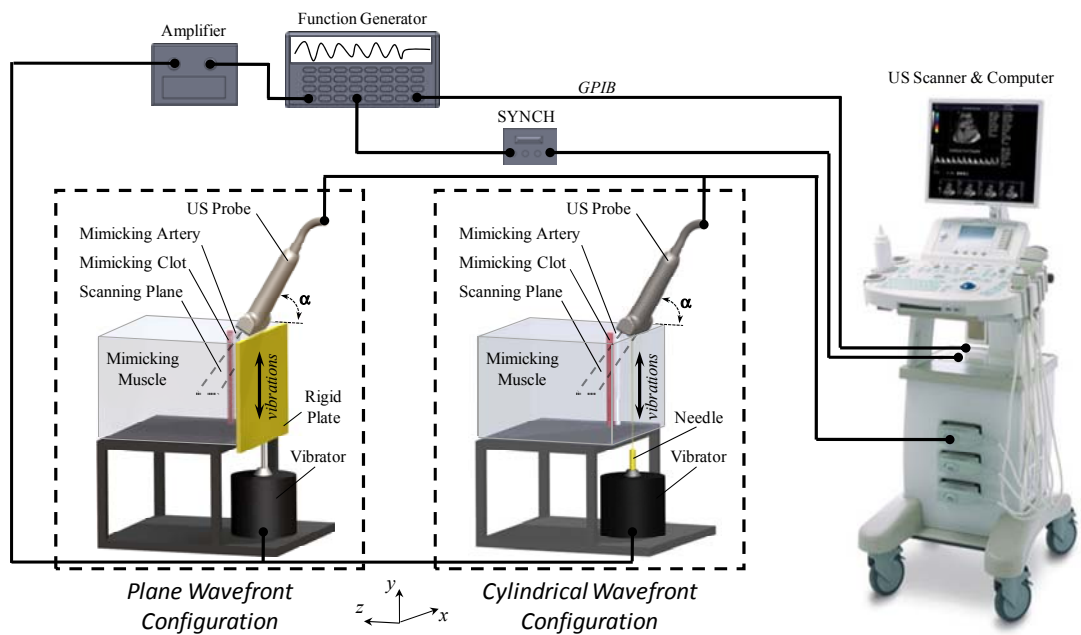


Figure 7.2: *In vitro* experimental set-up used to generate and track plane (rigid plate vibration) or cylindrical (needle vibration) shear waves to perform shear wave induced resonance elastography imaging for deep venous thrombosis application (DVT-SWIRE). An ultrasound scanner properly synchronized with the shearing source using a dedicated electronic circuit (SYNCH) allowed the acquisition of high frame rate RF sequences.

In order to propose a scanning configuration adapted to the clinical context of DVT cross-sectional image acquisitions, and considering that shear waves were polarized following the y -direction and propagated in the z -direction, the probe was positioned with an angle α at 65° from the surface to acquire radio-frequency (RF) sequences. This probe orientation allowed tracking of shear wave displacement projection along the 2D scanning plane. To follow shear wave propagation, an electronic circuit (SYNCH) was designed to properly synchronize the first RF image acquisition with the low shear wave pulsation for retrospective RF image reconstructions [155; 168; 169]. This allowed the acquisition of RF sequences (width \times depth \times time of 38-mm \times 80-mm \times 260-ms) at a high frame rate of 3850 images/s.

For the cylindrical wavefront configuration, the experimental arrangement was equivalent to the above-mentioned one except that shear waves were generated by the y -direction vibration of a needle (18 Gauge, 1.3-mm outer diameter, 90-mm long) located in proximity of the scanned region of interest (see Figure 7.2, right panel). Such a configuration roughly simulated the radiation pressure on a line segment, as generated in the case of an ultrasonic “pushing” beam along the y -axis [124].

7.4.2. DVT animal model and ex vivo phantoms

In the proposed protocol, one male Landrace pig (70 kg) was first anaesthetized with a perfusion of propofol (0.1 to 0.2 mg/kg/min) and placed in the supine position. During the entire experiment, the pig was ventilated and anesthesia was maintained with a 2% isoflurane air mix. The surgery consisted of a skin incision at the position of the inferior vena cava located 1 cm below the renal veins. A segment of the vena cava was surgically dissected along about 1 cm and tied off with a 7-mm diameter spacer (equivalent to around 50% of the vein lumen diameter). Additionally, the vena cava was pinched with a surgical instrument all along the surgical segment and upstream to the lumen narrowing to generate local endothelial damage to amplify the formation and development of thrombosis. A segment of the left common femoral vein was then dissected along about 1 cm and

cannulated with a catheter for the infusion of bovine thrombin (total of 500 IU, number T4648, Sigma-Aldrich Inc, St. Louis, MO, USA) at a rate of 12.5 IU/min during 40 min. After 20 min of thrombin injection, the vena cava was completely compressed to induce complete blood stasis. Three hours after the beginning of surgery, the pig was euthanized and the subsequent autopsy consisted of the extraction of the entire venous segment of interest. The inferior vena cava, the iliac bifurcation and common iliac veins, which were partially occluded, were dissected out and removed en bloc for *ex vivo* experiments. The specimen was then separated into three segments that were immediately cast in agar-gelatin blocks identical to those employed for *in vitro* experiments: *i.e.*, the inferior vena cava segment and both common iliac segments forming the bifurcation. The *ex vivo* measurements were performed 24 hours post-surgery. All procedures were approved by the animal care committee of the Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal in accordance with the Canadian Council on Animal Care guidelines and also conformed with the guide for the care and use of laboratory animals of the USA National Institutes of Health (assurance number A5377-01).

7.4.3. FEM simulation

Shear wave propagation has been simulated by the finite element method (FEM). This has been performed using a commercial FEM software (COMSOL Inc., Burlington, MA, USA, ver. 3.3). Materials constituting the media were assumed isotropic, locally homogeneous and linear viscoelastic. For simplification, the wave propagation problem was considered as two-dimensional (2-D) and formulated in a Cartesian system of coordinates. The assumption of 2-D simulation is valid regarding the experimental setting (SH waves and a cylindrical inclusion geometry) and by considering that the displacement field does not depend on the y coordinate. Moreover, because of the mechanical configuration we selected, it is important to note that there was no mode conversion of the SH waves. The FEM method consisted of solving the Navier differential equation. By

assuming harmonic time dependence and neglecting the term $e^{i\omega t}$, this equation is expressed as follows:

$$\rho\omega^2\mathbf{U} + (\lambda + 2G)\nabla(\nabla\cdot\mathbf{U}) - \mu\nabla\times(\nabla\times\mathbf{U}) = 0 \quad (7.1)$$

where $\mathbf{U}(x,y)$ is the displacement vector field, ρ is the material density, λ and G are the first complex material Lamé viscoelastic coefficient and the complex shear modulus, respectively, that depend on the spatial location (z,x) . The spatial distribution of the shear modulus $G = G' + iG''$ coefficient, with G' and G'' the storage and loss moduli, was used to model local mechanical heterogeneities. Moreover, the viscoelastic behavior of materials was considered to be governed by the Kelvin-Voigt model defined as $G = \mu + i\omega\eta$, where μ and η are the elastic and viscous parameters. This rheological law was previously proven to well predict the dynamic behavior of agar-gelatin materials [112]. This model is also adequate to predict the elasticity of blood clots [168] (see the inverse problem formulation described later in Section 7.2.4, the viscosity of *ex vivo* blood clots was not determined in this study).

In the simple case, for example, of a centered circular mechanical heterogeneity of radius R representing the total clot, the complex shear modulus distribution had the following form:

$$G(z, x) = \begin{cases} \mu_{inclusion} + i\omega\eta_{inclusion} & \text{if } (z^2 + x^2) < R^2 \\ \mu_{surrounding} + i\omega\eta_{surrounding} & \text{if } (z^2 + x^2) \geq R^2 \end{cases} \quad (7.2)$$

where, $\mu_{inclusion} + i\omega\eta_{inclusion}$ and $\mu_{surrounding} + i\omega\eta_{surrounding}$ are the complex viscoelastic shear moduli of the heterogeneity (blood clot) and of the surrounding medium, respectively. In the presence of more complex geometries corresponding to *ex vivo* experiments, the different boundaries (blood clot, arterial and venous wall boundaries, agar-gelatin phantom mimicking leg muscles) were known or manually segmented from experimental images (B-mode and wave displacement maps) and integrated into the FEM model.

Two types of shear wave sources were modeled depending on the wavefront configuration. For plane waves, at each node of one boundary of the domain was applied a

constant displacement amplitude, *i.e.* the vibration amplitude of the rigid plate with no attenuation by the medium, whereas in the case of cylindrical wavefronts, the rigid needle motion was introduced at each node of the mesh contained within a volume defining a 1.3-mm circle (*i.e.* the needle diameter). For both shear wave vibration types, the artery depicted in Figure 7.2 was simulated by a circle with an inner surface that was considered to be unpressurized, *i.e.* with no stress at the boundary (as performed experimentally). This modeling assumption was sufficient to simulate the absence of shear wave propagation within the mimicked artery filled with water.

To avoid undesirable reflections of shear waves on the free boundaries of the meshed volume, we introduced strongly attenuating artificial layers surrounding the mimicking agar-gelatin leg muscle. This was achieved by imposing to the shear modulus in these layers a real part equal to $\mu_{surrounding}$ (to insure a continuity of the mechanical impedance with the surrounding medium) and an imaginary part increasing exponentially with the thickness of the attenuating layer. FEM simulations were performed in the frequency domain. Element sizes were equal to a maximum of a third of the shear wavelength λ to ensure appropriate FEM sampling. After calculating the solution, the mapping of the complex stationary shear wave displacement within the domain was extracted with the Matlab software (ver. 6.5, MathWorks Inc., MA, USA) for further post-processing.

7.4.4. Data post-processing and inverse problem formulation

As illustrated in Figure 7.3, data post-processing consisted of the following steps:

1. The spatio-temporal displacements into the medium ($u(z,x,t)$) induced by transient shear waves were computed using a normalized cross-correlation (NCC) algorithm applied to the RF temporal sequences ($I_{RF}(z,x,t)$). This algorithm was efficiently implemented using a graphic processing unit (GPU) to speed-up the processing time needed for future real-time applications [214].
2. For each pixel of the time-varying displacement waveform, a Fourier transform (FT) was computed and the complex amplitudes, in a spectral window of 100 Hz

(centered at the generated frequency with a frequency step of 0.1 Hz), were used to form a matrix containing the absolute part of the stationary displacement fields as a function of frequency ($U^{expe}(z,x,f)$).

3. For each frequency of $U^{expe}(z,x,f)$, the average values within two regions defined by the masks $ROI_{surrounding}$ (15-cm squared region) and $ROI_{inclusion}$ (within the inclusion boundary) representing the surrounding material and the inclusion, respectively, served to calculate the spectrum of their ratio as a function of frequency ($R_{ROI}(f)$).

$$R_{ROI}(f) = \frac{\sum_{z,x \in ROI_{inclusion}^{expe}} |U^{expe}(z,x,f)|}{\sum_{z,x \in ROI_{surrounding}^{expe}} |U^{expe}(z,x,f)|} \quad (7.3)$$

In this equation, $R_{ROI}(f)$ is a simple representation of the contrast between the motion of the inclusion and that within a region surrounding the inclusion. This spectral ratio allowed the identification of the experimental resonance frequency f_I^{expe} used in the inverse problem formulation.

4. The inverse problem was formulated by employing a parametric approach. FEM simulations were used to calculate the stationary fields U^{simul} for different frequencies f and inclusion elastic moduli μ^{simul} . The first simulated resonance frequency (f_I^{simul}) as a function of the elastic modulus (μ^{simul}) was extracted from the corresponding simulated spectral ratio of Eq. 7.3 (same equation with the subscripts $simul$ instead of $expe$) by indentifying the frequency of the peak amplitude. The evolution of f_I^{simul} as a function of μ^{simul} was then fitted with a 5th order polynomial function P to precisely retrieve the researched phantom inclusion elasticity μ_{SWIRE} , using the following minimization problem:

$$\mu_{SWIRE} = \arg \min |P(\mu^{simul}) - f_I^{expe}| \quad (7.4)$$

For this minimization, the elasticity and viscosity of the mimicked leg muscles and viscosity of the agar-gelatin clot inclusions were fixed to values listed in Table 7.1 (for the *ex vivo* study, the viscosity of the blood clot was assigned to a value of 0.2 Pa s).

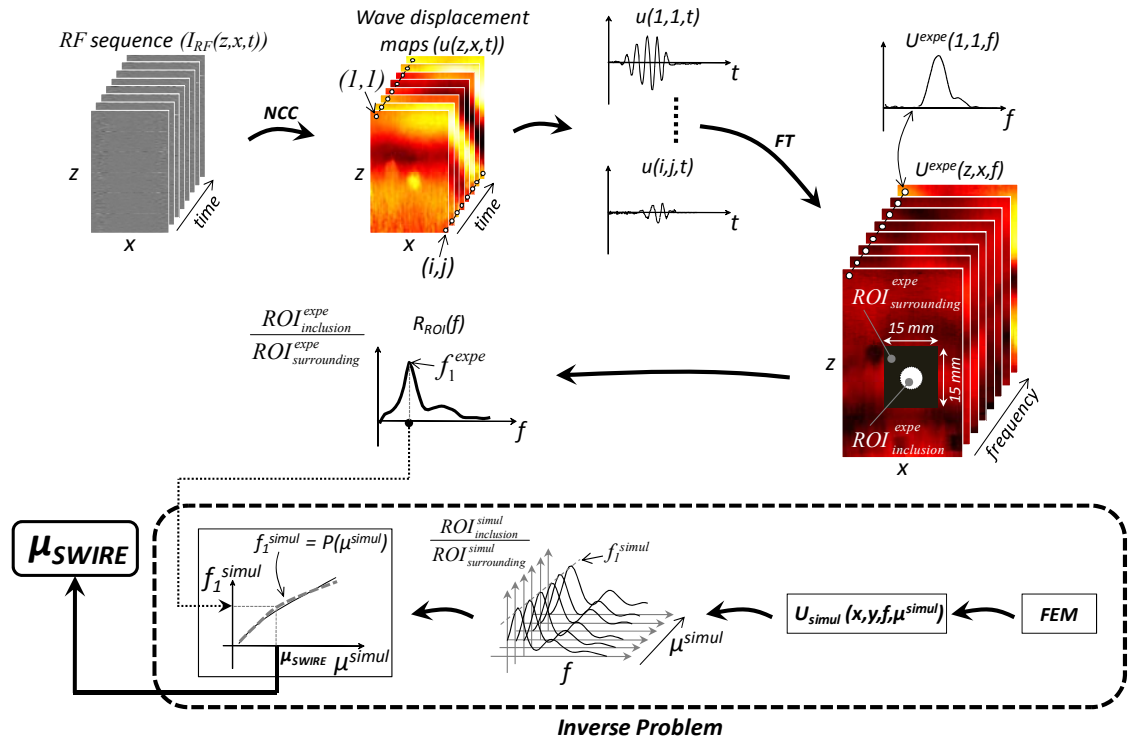


Figure 7.3: Block-diagram of data processing for the estimation of the inclusion elasticity (μ_{SWIRE}) using the DVT-SWIRE technique. This integrates the processing of experimental data and the formulation of the inverse problem (see text for details).

7.4.5. Viscoelastic characterization with a reference instrument

During the preparation of phantoms, the same gel mixtures used in the fabrication of the inclusion and surrounding materials were poured into six (three for each material) 9-mm diameter and 70-mm long cylindrical plastic test tubes and then analyzed with the RheoSpectris viscoelastic spectroscope (model C-0, Rheolution Inc., Montreal, QC, Canada), defined as reference mechanical tests [215]. From the complex shear modulus (storage and loss moduli) measured by the instrument over frequencies ranging from 10 to 1000 Hz, a rheological model fitting toolbox implemented in the RheoView software (ver. 1.1, Rheolution Inc.) was employed to assess the viscoelastic parameters defining the simple Kelvin-Voigt model.

7.5. Results

7.5.1. Validation of forward problems

In this section, we first present the validation of the forward problems for the plane and cylindrical wavefront configurations for both total (phantom #2) and partial (phantom #7) mimicking clots. For all simulated FEM data, the viscoelasticity of materials (inclusion and surrounding medium) was given by reference measurements obtained with the RheoSpectrisTM instrument (see data in Table 7.1).

Phantom number	Softness level	Clot type	Mimicking clot (inclusion) (n=3)			Mimicking leg muscles (surrounding medium) (n=3)		
			Agar (A) Gelatin (G)	$\mu_{\text{Reference}}$ (Pa)	$\eta_{\text{Reference}}$ (Pa.s)	Agar (A) Gelatin (G)	$\mu_{\text{Reference}}$ (Pa)	$\eta_{\text{Reference}}$ (Pa.s)
1	Very Soft	Total	A : 1% G : 2%	406 ± 3	0.092 ± 0.003	A : 3% G : 4%	17326 ± 1660	1.090 ± 0.240
2		Total	A : 1% G : 3%	2020 ± 29	0.163 ± 0.025	A : 3% G : 4%	18440 ± 989	0.808 ± 0.061
3	Medium Soft	Total	A : 1% G : 3%	1927 ± 88	0.162 ± 0.027	A : 3% G : 4%	15466 ± 31	0.673 ± 0.014
4		Total	A : 1% G : 3%	1829 ± 27	0.146 ± 0.020	A : 3% G : 4%	14836 ± 751	0.685 ± 0.018
5		Total	A : 1% G : 3%	1910 ± 45	0.162 ± 0.023	A : 3% G : 4%	16247 ± 590	0.479 ± 0.031
6		Total	A : 1% G : 3%	1673 ± 31	0.130 ± 0.013	A : 3% G : 4%	15393 ± 766	0.768 ± 0.126
7		Partial	A : 1% G : 3%	2383 ± 90	0.171 ± 0.026	A : 3% G : 4%	20196 ± 300	0.766 ± 0.065
8	Soft	Total	A : 2% G : 3%	3133 ± 217	0.29 ± 0.059	A : 3% G : 4%	12409 ± 228	0.680 ± 0.012
9		Partial	A : 2% G : 3%	3561 ± 69	0.206 ± 0.011	A : 3% G : 4%	22835 ± 1896	1.490 ± 0.190

Table 7.1: *In vitro* phantom composition (agar-gelatin concentrations), mean viscoelasticity (elasticity μ and viscosity η) and corresponding standard deviations measured with the RheoSpectris reference instrument for the different materials mimicking the clot or the leg muscles. The materials were classified as very soft, medium soft and soft. For given agar-gelatin mixture concentrations, the small elasticity and viscosity variabilities are explained by changes in gelation experimental conditions (*e.g.*, small changes in the ambient temperature). To assure similar conditions to compare DVT-SWIRE and RheoSpectris elasticity measures, the RheoSpectris sample holder was placed at the location of the clot inclusion in Figure 7.2 and surrounded by the same volume of agar-gelatin (mimicking muscles) to assure comparable gelation. The sample holder

containing the agar-gelatin gel was removed from the phantom for the measurement in the RheoSpectris instrument.

A B-mode image for the plane wavefront configuration with a total clot, calculated from the log-compressed RF signal envelope, is presented in Figure 7.4a. The real positions and sizes of the modeled arterial lumen and venous total clot are identified on this figure according to the phantom mould geometry. Taking into account the frequency wideband nature of a 125 Hz transient wave, displacement spectra between 105 Hz and 165 Hz (Figure 7.4b) were determined for four measurements within the inclusion (at its center as identified by a white cross symbol in Figure 7.4a). This plot depicts higher motion amplitudes at 123.5 ± 0.35 Hz (from Eq. 7.3) and denotes an excellent reproducibility (error of 0.28% for the peak detection). This equivalent resonance mode was found at a frequency of 121.3 Hz using the FEM technique. The experimental 2-D normalized stationary displacement field (Figure 7.4c) calculated at the first resonance frequency (123.5 Hz) clearly shows an eigenmode, *i.e.* a strong contrast of motion (equal to 4.4) between the inclusion and the surrounding material. These results were compared with FEM simulated data using a similar configuration (geometry and frequency) and are presented in Figure 7.4d). For quantitative comparison, the corresponding 1-D profiles following the z -axis and x -axis are plotted in Figure 7.4e and Figure 7.4f, respectively. Equivalent images with the same phantom #2 but for the cylindrical wavefront configuration were calculated for the vibrating needle positioned at $z = -27$ mm and $x = 15$ mm (Figure 7.5). Experimental and theoretical resonance frequencies were 122.0 Hz and 122.2 Hz, respectively. Because the imaging plane crosses the x - y - z axes whereas the simulation was done in the z - x plane, the experimental data were registered in the x - z coordinate system by considering the probe orientation (angle α in Figure 7.2).

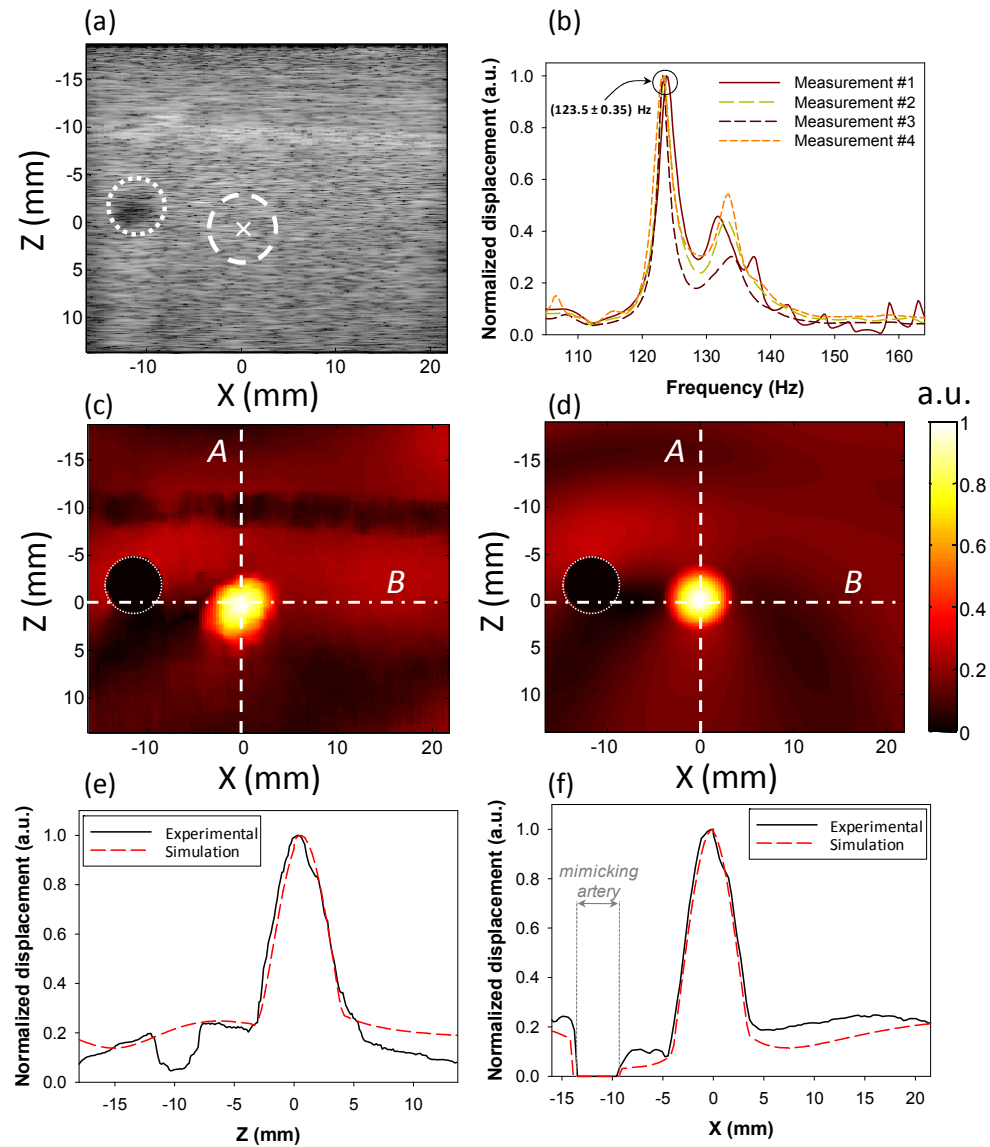


Figure 7.4: B-mode image of the probed phantom containing a total inclusion (dashed line) and a water-filled cylindrical cylinder (dotted line) embedded in an agar-gelatin gel (phantom #2) (a). Displacement spectra within the inclusion (cross in panel (a)) for a 125 Hz plane transient shear wave and for four repeated measurements (b). Corresponding experimental (c) and simulated (d) two-dimensional (2-D) normalized stationary displacement maps at the first resonance frequency (123.5 Hz experimental and 121.3 Hz theoretical) and corresponding profile on line A (axial) in (e) and B (lateral) in (f).

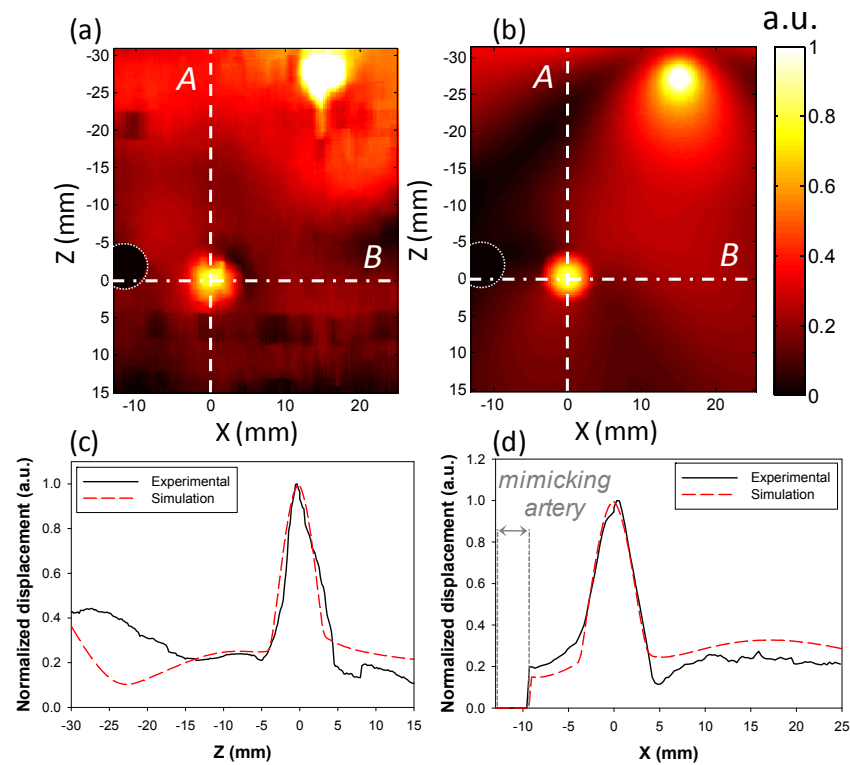


Figure 7.5: Experimental (a) and simulated (b) two-dimensional (2-D) normalized stationary displacement maps at the first resonance frequency (122.0 Hz and 122.2 Hz for experimental and simulated data, respectively) for a 125 Hz cylindrical transient shear wave that propagated within a phantom (phantom #2) containing a mimicking total clot and a water-filled cylindrical hole (dotted line). The needle is located at positions $z = -27$ mm and $x = 15$ mm. Corresponding profile on line A (axial) in (b) and B (lateral) in (c).

Figure 7.6 presents a typical propagation of a 125 Hz transient shear wave into the investigated total clot phantom at different moments. The shearing source, identified by the needle, generated a cylindrical shear wave which, during its propagation through the phantom, was diffracted by the mimicking artery, and amplified by the soft mimicking clot inclusion (see Figure 7.6a at times superior to 30.9 ms). The wideband spectral energy contained in the transient wave resulted in the inclusion heterogeneity resonance that can clearly be segmented visually (not possible from the B-mode image in Figure 7.6b). The

same comparisons of FEM with experimental results were also performed for the mimicking partial clot, for both plane (Figure 7.7) and cylindrical (Figure 7.8) transient shear waves at 125 Hz.

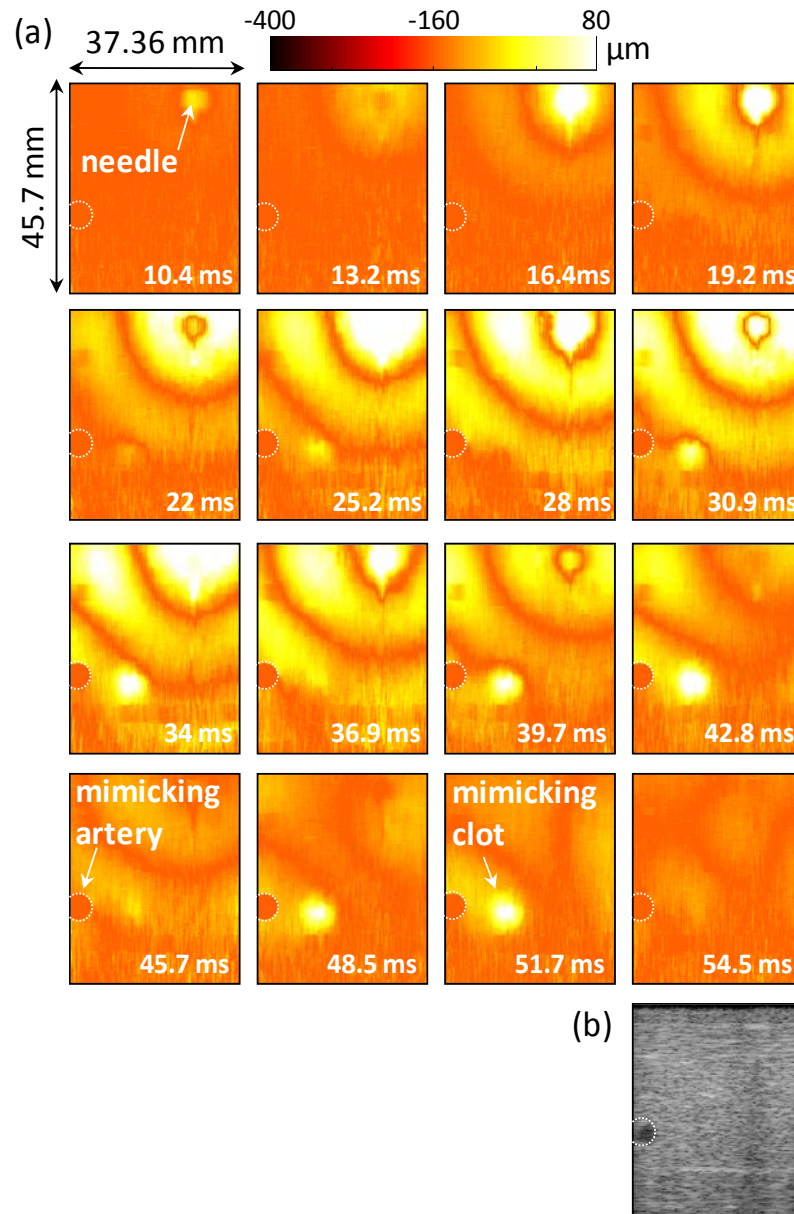


Figure 7.6: Typical two-dimensional (2-D) displacement maps as a function of time for a 125 Hz cylindrical transient shear wave and a mimicking total clot (phantom #2) made of agar-gelatin (a), and B-mode image of the same phantom (b).

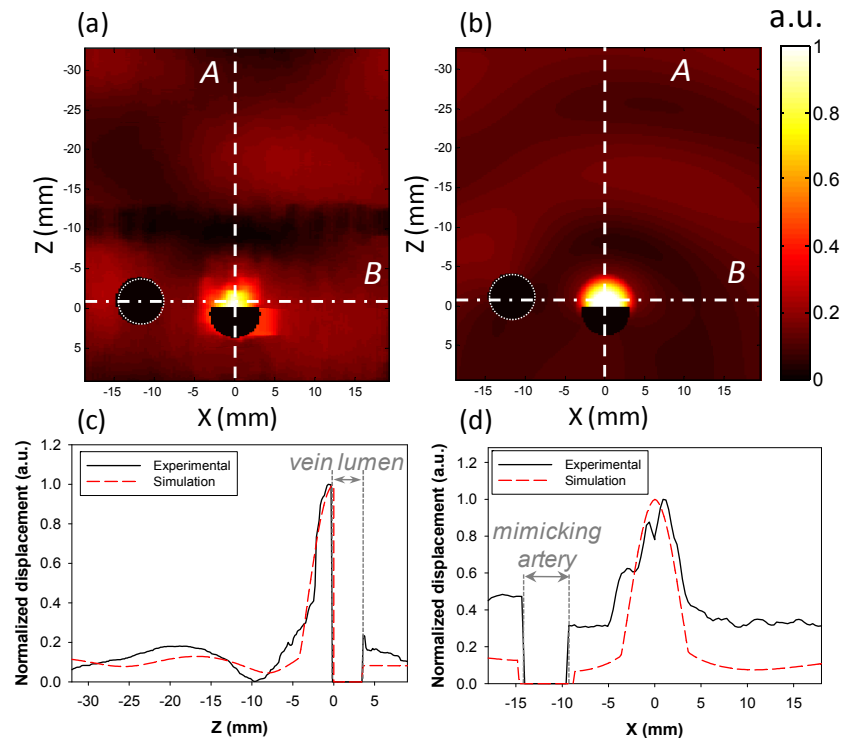


Figure 7.7: Experimental (a) and simulated (b) two-dimensional (2-D) normalized stationary displacement maps at the first resonance frequency (127.0 Hz experimental and 129.5 Hz theoretical) for a 125 Hz plane transient shear wave that propagated within a phantom (phantom #7) containing a mimicking partial clot and a water-filled cylindrical hole (dotted line). Corresponding profile on line A (axial) in (b) and B (lateral) in (c).

Some differences between experimental and FEM results could be observed and identified as artifact signals but did not have any effect on the calculated spectra. Due to the absence of ultrasound absorbers positioned on the phantom's surface, multiple reverberating echo-signals affected RF images and induced decorrelation noise in the calculated shear wave displacement maps. This can be seen in experimental results of Figure 7.4c and Figure 7.4e for the -10 mm depth z position, in Figure 7.5a and Figure 7.5c for the -21 mm and 6 mm z positions, in Figure 7.7a and Figure 7.7c for the -10 mm z position, and in Figure 7.8a and Figure 7.8c for the 10 mm z position. Another ultrasound noise source was induced by the presence of the metallic needle for the cylindrical shear

wave generation, which created a shadowing cone due to strong attenuation (Figure 7.5a for the 15 mm lateral x position and Figure 7.8a for the 18 mm lateral x position).

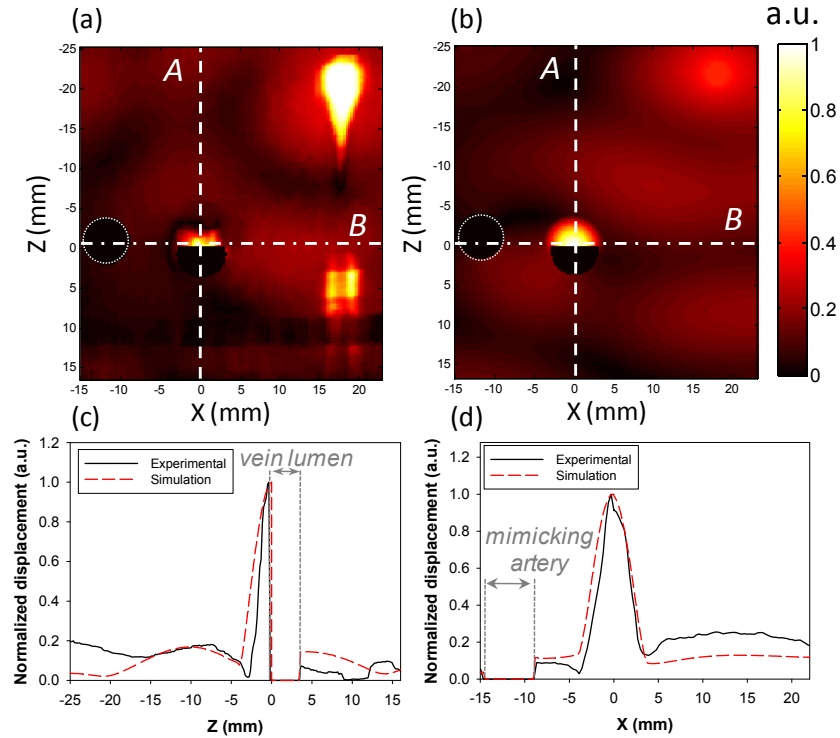


Figure 7.8: Experimental (a) and simulated (b) two-dimensional (2-D) normalized stationary displacement maps at the first resonance frequency (136.0 Hz experimental and 136.6 Hz theoretical) for a 125 Hz cylindrical transient shear wave that propagated within a phantom (phantom #7) containing a mimicking partial clot and a water-filled cylindrical hole (dotted line). The needle is located at positions $z = -22$ mm and $x = 18$ mm. Corresponding profile on line A (axial) in (b) and B (lateral) in (c).

To conclude, the good agreement between experimental and simulated stationary shear wave amplitude distributions reported in Figure 7.4, Figure 7.5, Figure 7.7, and Figure 7.8 (both 2-D maps and 1-D profiles), as well as the good matching of first resonance frequencies (see Table 7.2), confirmed the relevance of using such FEM modeling to support the inverse problem formulation. The first eigenmode that presents in-

phase motion amplification within the confined cylindrical inclusion is used next to provide a robust inclusion elasticity recovering.

Phantom	Mimicking total clot			
	<i>Plane wavefront</i>		<i>Cylindrical wavefront</i>	
	<i>Experimental</i>	<i>Simulation</i>	<i>Experimental</i>	<i>Simulation</i>
#2	123.5 Hz	121.3	122.0 Hz	122.2 Hz
	Mimicking partial clot			
	<i>Plane wavefront</i>		<i>Cylindrical wavefront</i>	
	<i>Experimental</i>	<i>Simulation</i>	<i>Experimental</i>	<i>Simulation</i>
#7	127.0 Hz	129.5 Hz	136.0 Hz	136.6 Hz

Table 7.2: First resonance frequencies measured from experimental and simulated data for mimicking total and partial clots, and for plane and cylindrical wavefront configurations in the context of the forward problem validation.

7.5.2. Mimicking DVT quantitative elasticity assessment

Experiments using 8 different phantoms (phantoms #1, and #3 to #9) served to validate the inverse problem coupled to the simulated (FEM) model for mimicking clot elasticity assessment. The complete data processing and inverse problem solving presented in Section 7.2.4 was applied to experimental data. As presented in Figure 7.9a for the mimicking total clot, linear regression analyses showed that the reference and the calculated inclusion stiffness were highly coincident, with correlation coefficients $r^2 = 0.989$ and 0.986 for the plane and cylindrical wavefront configurations, respectively. The good concordance is also portrayed by the slopes of these two plots that are close to 1 (0.973 for plane waves and 1.103 for cylindrical waves), and by the small elasticity biases (134.7 Pa for plane waves and -221 Pa for cylindrical waves). The results of the Bland-Altman analysis [216] are also shown on this figure (plane wavefront in panel (b) of Figure 7.9 and cylindrical wavefront in panel (c)). The phantoms with partial clots (#7 and #9) were characterized similarly and results are presented in Table 7.3 for the plane and cylindrical excitations, and compared with the reference measurements. To summarize, the

overall errors of estimation for the 12 measurements with total clots ($9.0 \pm 4.6\%$) and the 4 measurements with partial clots ($9.3 \pm 11.3\%$) prove the good accuracy of the proposed method whatever the clot geometry characteristics.

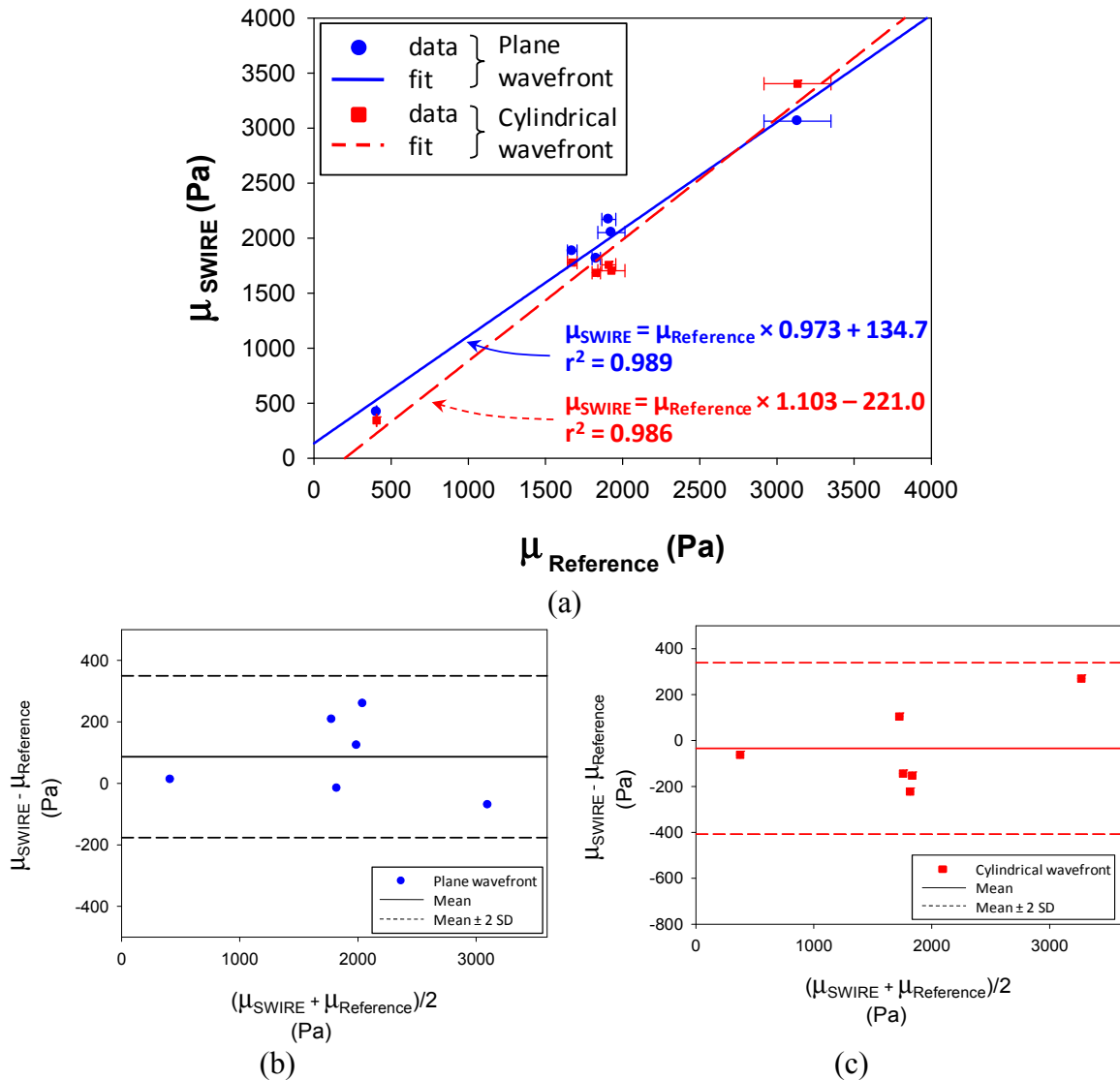


Figure 7.9: Linear correlation analysis comparing the elasticity obtained with the DVT-SWIRE technique (μ_{SWIRE}) and the reference measurements for 5 phantoms (#1, #3-6, #8) when insonified by plane (blue circles) and cylindrical (red squares) shear wavefronts. The standard deviation (SD) is only plotted for the reference measurements (a). The Bland-Altman analysis for the corresponding plane and cylindrical wavefront configurations are plotted in (b) and (c), respectively. In each plot (b and c), the solid horizontal lines correspond to the mean difference and the dashed horizontal lines correspond to the mean \pm 2 SD differences between the elasticities measured with DVT-SWIRE and the reference instrument.

Phantom	μ_{SWIRE}	$\mu_{\text{Reference}}$
<i>Plane wavefront</i>		
#7	2241 Pa	2383 \pm 90 Pa
#9	2881 Pa	3561 \pm 69 Pa
<i>Cylindrical wavefront</i>		
#7	2506 Pa	2383 \pm 90 Pa
#9	2937 Pa	3561 \pm 69 Pa

Table 7.3: Comparison of DVT-SWIRE and reference instrument estimates for the mimicking partial clot and for the configuration of plane and cylindrical wavefronts.

7.5.3. Ex vivo porcine thrombi

DVT-SWIRE was finally applied to the mechanical characterization of two fresh porcine venous thrombi, one located in the inferior vena cava (IVC) and the other in the right common iliac vein (RCIV). From the three venous segments presented in Figure 7.10, we did not analyze the left common iliac vein (LCIV) because multiple small floating clots in liquid blood were noted. B-mode images of the IVC and RCIV phantoms are presented in Figure 7.11a and Figure 7.11c, respectively. Manual segmentations of the vessel walls (dotted lines), of the mimicking artery for the IVC phantom (dot-dashed line), and of the venous thrombi (solid lines) are presented on this figure. Panels (b) and (d) of Figure 7.11 show the normalized displacement maps at the resonance frequency ($f_1 = 68$ Hz for the IVC thrombus and 74 Hz for the RCIV blood clot) for a transient excitation frequency of 85 Hz. A plane wavefront is displayed for the IVC phantom and a cylindrical wavefront is depicted for the RCIV. For both phantoms, similar results (not shown) were obtained with either the plane or cylindrical wavefront. A good concordance can be noticed between the manually segmented blood clots on B-mode images and resonance display maps in panels (b) and (d).

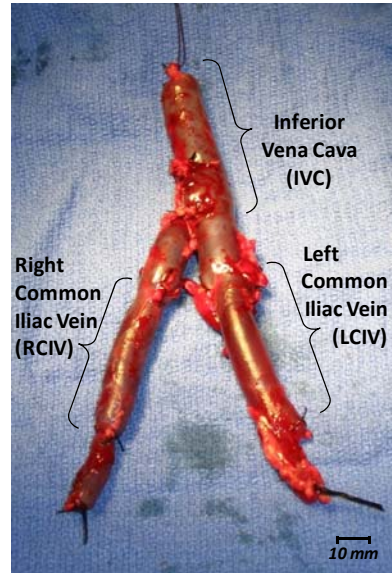


Figure 7.10: Picture of the dissected whole venous segment in a pig model of surgically induced DVT. The inferior vena cava (IVC) and the right and left common iliac veins (RCIV and LCIV) were embedded in an agar-gelatin phantom for experimental acquisitions.

The first resonance frequency determined by sweeping the transient wave excitation from 45 to 205 Hz and segmented geometries (*i.e.*, clot, vessel wall boundaries and phantom dimensions) were introduced in the inverse problem formulation to recover the elasticity of thrombi μ_{SWIRE} presented in Figure 7.12. Means and standard deviations were calculated for three acquisitions for both thrombi. The mean thrombus elastic moduli were 498 ± 58 Pa for the IVC and 436 ± 45 Pa for the RCIV (non-significant, $p = 0.22$, Student t-test). Measurements were reproducible with coefficients of variability of 11.65% and 10.31% for IVC and RCIV clots, respectively.

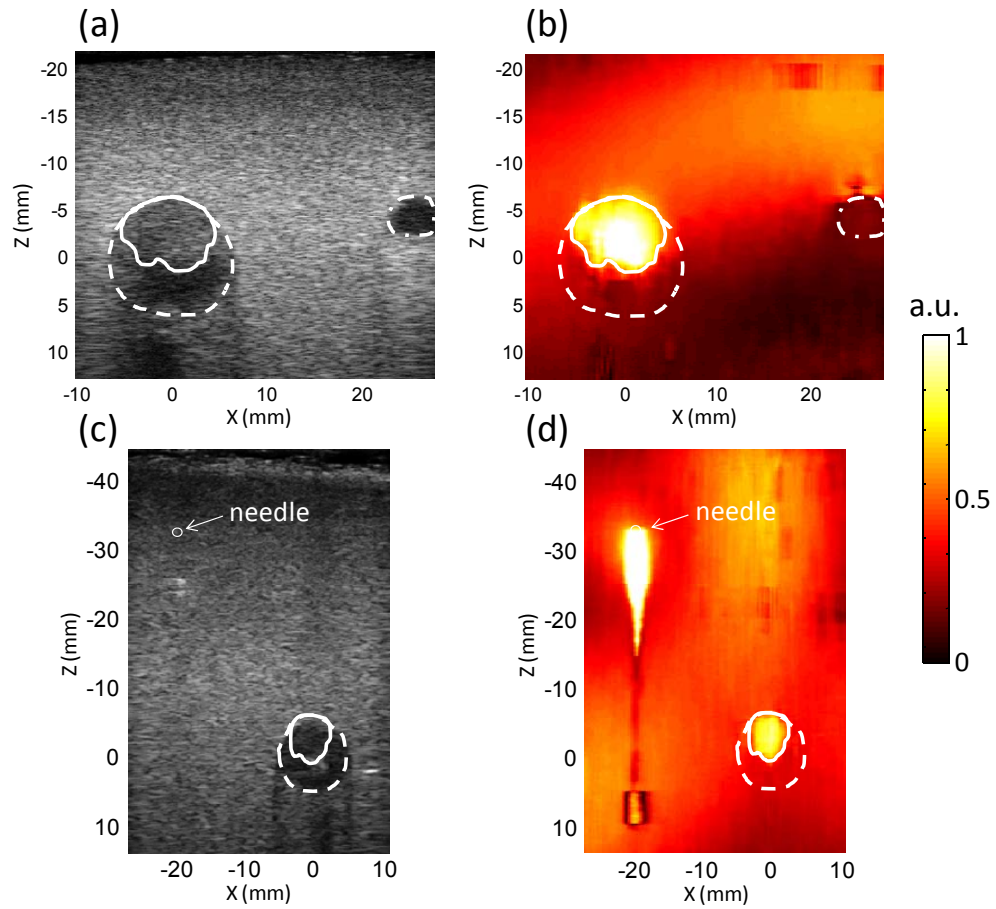


Figure 7.11: B-mode image of the probed phantom made of fresh thrombi formed within the inferior vena cava (IVC) (a) and right common iliac vein (RCIV) (c) segments and manual segmentations of the vessel walls (dotted lines), of the mimicking artery (dot-dashed line), and of the thrombi (solid lines). Corresponding experimental two-dimensional (2-D) normalized stationary displacement maps at the first resonance frequency (68 Hz for the IVC and 74 Hz for the RCIV) for the IVC (b) and the RCIV (d). The shearing source was a 85 Hz transient plane (b) or cylindrical (d) wave.

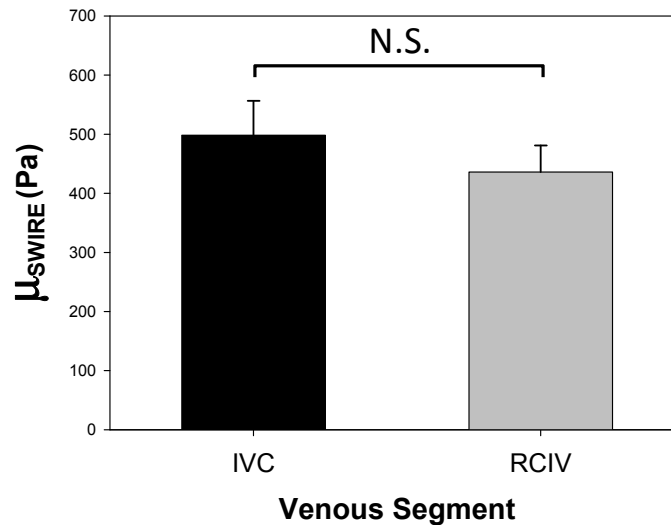


Figure 7.12: Elasticity moduli estimated with DVT-SWIRE in the *ex vivo* study for clots formed within the inferior vena cava (IVC) and the right common iliac vein (RCIV) ($n = 3$ per segment). N.S. = not statistically significant.

7.6. Discussion

The main objective of this study was to propose a novel elastography imaging technique, labeled DVT-SWIRE, to quantitatively assess the elasticity of 9 mimicking (agar-gelatin phantoms) and two real venous thrombi (porcine thrombosed vena cava and iliac vein). The estimated elasticity moduli, ranging from 406 Pa to 3561 Pa, were found equivalent to those measured with a reference instrument (RheospectrisTM). According to the literature, elasticity of small inclusions characterized by dynamic elastography ranged from a few kPa [169] to some MPa [10], but, as per current knowledge, no studies have been dedicated to small inclusions with such low stiffness (*e.g.*, the 8-mm diameter cylindrical inclusion and $\mu = 406$ Pa for the phantom #1). This highlights the potential of DVT-SWIRE to detect and characterize incipient thrombosis having low elasticity values.

7.6.1. Usefulness of the vibration spectral information content

Most methods proposed so far in dynamic elastography used information such as shear wavelength [90], velocity [124], amplitude [118], tissue relaxation [110], etc. but all these parameters are very sensitive to the signal-to-noise ratio because they rely on temporal or spatial derived information. For SWIRE, the frequency information (first resonant frequency) calculated within the inclusion and in a surrounding region is taken into account in an inverse problem, which is expected to be more stable and less sensitive to vibration amplitude noise. In a previous spectral approach proposed by M. Fatemi and J.F. Greenleaf [101; 102], labeled ultrasound-stimulated vibro-acoustography (USVA), they considered very rigid structure resonance (calcification, glass sphere, etc ...) due to oscillatory radiating force. By analogy to USVA, SWIRE employs low frequency shear-horizontal waves instead of ultrasound compression waves to induce the resonance of soft inclusions, but the useful information is similar and is described by the evolution of the inclusion motion amplitude as a function of frequency.

In our approach, the vibration spectra within the confined inclusion could be evaluated locally (at one point location) by computing the Fourier transform of tissue displacements during transient wave propagation (broad frequency band). The spectral information contained in this localized measurement, which is related to the inclusion viscoelasticity, has the capability to allow the detection and characterization of very small mechanical heterogeneities. The finest resolution that can be reached is related to the calculated shear wave displacement map resolution, which is given by the axial and lateral sizes of one pixel of this map. In this report, each pixel of the wave displacement maps presented axial and lateral sizes equal to 0.288 mm and 0.296 mm, respectively, and an axial averaging equal to 5.77 mm.

As demonstrated in Figure 7.4, Figure 7.5, Figure 7.7, Figure 7.8, and Figure 7.11, the first resonance-mode images depicted clear inclusion delineation compared to displacements in the surrounding material. This simple geometrical information that could be segmented visually may help to assess clot aging [53-55] or could complement other proposed techniques for DVT detection [217; 218]. More importantly, however, the

quantitative assessment of blood clot elasticity proposed in the current study may further impact this field of research through the development of a new clinical imaging tool for patient management.

7.6.2. Forward and inverse problem validation

The *in vitro* study, aiming to compare the assessed elasticity moduli with reference values for a large number of phantoms, permitted to quantitatively validate the DVT-SWIRE technique. In the forward problem, both experimental resonance frequency and 2-D displacement maps correlated well with simulated data, even for the challenging cases of a partially occluded lumen (Figure 7.7 and Figure 7.8). However, we noticed some differences close to the shearing source between 2-D stationary displacement fields measured for the total and partial clots in the case of the cylindrical wavefront excitation (Figure 7.5 and Figure 7.8). This can be attributed to potential slippage between the needle and the agar-gelatin material in experiments (the needle was simulated as firmly attached to the surrounding medium in the FEM model). This difference can also be due to the reflection of waves on the inclusion surface that was not perfectly vertical as implemented in the simulation.

The proposed approach formulated in the inverse problem successfully estimated the quantitative elasticity of mimicking thrombi with an excellent correlation with the reference measurements ($r^2 \geq 0.986$, Figure 7.9). Nevertheless, as seen in Figure 7.9a and Table 7.3, the stiffer inclusions presented a higher deviation compared to the reference method. The main physical phenomenon underlying the SWIRE technique is the heterogeneity resonance that is possible when the surrounding tissue is stiffer than the confined inclusion. Consequently, the first resonance frequency is thus much more detectable in the inclusion spectrum when the contrast of elasticity is higher. For the phantoms #8 and #9, the stiffness contrast was reduced to 5.2, compared to 8.5 and 42.7 for the medium soft and very soft inclusions referred in Table 7.1, respectively. Another cause of differences from perfect agreement with reference measurements could be attributable to temperature variations. As

mentioned by Hall *et al.* [219], the agar-gelatin material is very sensitive to variations in temperature, and differences of even a few degrees Celsius could induce differences between the imaging and mechanical tests.

7.6.3. Ex vivo characterization of fresh animal thrombi

In this study, DVT-SWIRE was used to characterize mechanical parameters of fresh *ex vivo* pig thrombi one day after being surgically induced. Since the characterized vessels (vena cava and common iliac vein) are close to each other (Figure 7.10), we expected that the thrombus formed along the diseased segments would have a homogeneous elasticity. This assumption was confirmed, as reported in Figure 7.12.

To our knowledge, the only other *in vivo* DVT stiffness evaluation, using quasi-static elastography and comparison with *ex vivo* mechanical tests, was proposed by Xie *et al.* [67] using a rat model of stasis-induced venous thrombosis. The results revealed an increase of thrombus elasticity as a function of time ($\mu = 2.84 \pm 0.88$ kPa at day 3 post surgery, $\mu = 5.78 \pm 1.54$ kPa at day 6, and $\mu = 11.57 \pm 2.75$ kPa at day 10). They did not report the elasticity of thrombi 24 hours post-surgery but their results showed that the thrombus elasticity doubled every day when perfused *in vivo* with circulating blood. By extrapolation, one can roughly approximate the elasticity for one-day old thrombi at around 710 ± 220 Pa, which is similar to the results of Figure 7.12. Nevertheless, it is important to modulate this quantitative comparison because major differences between their protocol and ours can be listed: rat versus pig model, quasi-static versus dynamic mechanical excitation at 85 Hz, different blood hematocrits, no drug injection versus pro-coagulant (thrombin) injection, *in vivo* circulating blood perfusing condition versus same condition acutely for some hours followed by excision and measurements the day after *ex vivo*.

7.6.4. Potential limitations for clinical validation

The current implementation of DVT-SWIRE relies on an experimental device requiring external vibrations to produce shear-horizontal plane or cylindrical shear waves. By sweeping the center frequency of a wavelet of a few cycles over a given bandwidth to induce resonance of the probed inclusion, its elasticity could be quantified with a FEM inverse problem strategy. Although the feasibility of DVT-SWIRE was proven for the experimental conditions defined in this study, this does not constitute a limitation since other configurations or parameter selection may also provide comparable results; it was not the aim of this study to evaluate the sensitivity of SWIRE to parameters such as the vibration amplitude, selected bandwidth, viscoelasticity contrasts, inclusion geometry or signal-to-noise ratios. Nevertheless, it is relevant to discuss some parameters of the current implementation of SWIRE with respect to known characteristics of ultrasound dynamic elastography methods.

In the current study, the external radiating pressure induced a tissue motion measured at the center of the inclusion, at resonance, of $\approx 100 \mu\text{m}$ (see Figure 7.6a for the cylindrical wavefront, similar displacements were measured in plane wavefront). As shown earlier [169], up to a ten time amplification of displacements at resonance is feasible compared to a non-resonant condition. Accordingly, a shear wave tissue vibration of $\approx 10 \mu\text{m}$ within the DVT would be sufficient to produce SWIRE images. By using the supersonic shear wave imaging technique, a peak displacement of $10.6 \mu\text{m}$ at a distance of 6.46 mm to the wave origin was noted [128], whereas a peak displacement of $25 \mu\text{m}$ very close to the wave source was measured with the ARFI technique [220]. Those displacements induced by a localized vibrating source are compatible with SWIRE.

Due to the inertia of the external vibrating source used in the current study, the wavelet excitation consisted of six oscillations modulated with a Blackman temporal window. To identify the first eigenmode of resonance, the center frequency of the shear wave excitation had to be swept from 45 to 205 Hz for the application in hand. In previous studies employing radiation pressure in supersonic imaging mode, one pulse of 2.55 ms

was implemented [128]. This should be advantageous for SWIRE because of the wider bandwidth of this method. Indeed, one pulse excitation may be sufficient to cover the bandwidth of interest. In the current study, first resonance frequencies ranged from 57 Hz (for the very soft inclusion) to 156 Hz (for the stiffer one), which is equivalent to previous frequency bands measured in supersonic imaging mode [126].

As already noticed, the contrast of elasticity between the heterogeneity and the surrounding material has to be relatively high to ensure accurate mechanical parameter estimation. In the context of DVT, and in particular for the detection of recurrent thrombi, this condition is always true since the leg muscle shear elasticity is ranging from 9.9 kPa to 24.9 kPa [221], whereas fresh clots present few tens or hundreds of Pa [34; 168]. This issue should thus not be considered as a potential limitation.

Finally, a source of inaccurate estimation can be induced by an improper heterogeneity segmentation considering that the spectral signature of the inclusion is related to its geometry and mechanical property. To counteract that issue, a precise delineation of the residual lumen and vein boundary can be given by a conventional ultrasound scanner in color Doppler mode, or by segmenting boundaries on B-mode images using efficient algorithms [218; 222]. As also proposed in the current study, the resonance displacement map images can also be very useful for segmentation purpose.

7.6.5. Towards an in vivo imaging tool

The results presented in this study showed that inclusion elasticity moduli evaluated using plane or cylindrical shear wavefronts (simulating a radiation pressure) are equivalent (Figure 7.9). As already proposed by others [220; 223], a possible implementation of DVT-SWIRE for clinical applications should consider: 1) an ultrasound probe to image anatomical structures (*i.e.*, a B-mode display), 2) a method to remotely generate shear waves at any desired positions by focusing ultrasound beams (to produce a radiation pressure locally), and 3) a strategy to track the 2-D wave displacement maps (in ultra-fast imaging mode) to recover the inclusion elasticity with the DVT-SWIRE inverse problem

algorithm. DVT-SWIRE has the potential to be integrated into conventional scanners [133; 220; 223] without the need of new generation strategy to produce radiation pressure or new ultra-fast acquisition modalities. Indeed, the inclusion wave spectra can be obtained from 1-D data in Doppler [18; 224] or M-mode with a high frame rate, or using 2-D data acquired for a small region of interest [155; 220; 225]. All these possible configurations suggest potential real-time implementation using transient waves, and the integration of DVT-SWIRE in low cost conventional scanners or in a stand-alone dedicated imaging system.

7.7. Conclusion

A novel imaging modality to characterize elastic properties of real and mimicking venous thrombi has been proposed and validated on realistic *in vitro* and animal *ex vivo* DVT phantoms. A simple but robust inverse problem was formulated to assess clot elasticity having different shapes (total or partial) and a wide range of elasticity moduli (from 406 Pa to 3561 Pa). The inverse problem strategy involved a 2-D FEM simulation that showed a good agreement with experimental data. Good correlations were found between reference measurements with the RheoSpectrisTM instrument and those obtained with the DVT-SWIRE technique, for both wavefront configurations (plane and cylindrical) and clot geometries (lumen totally or partially occluded).

Further issues to explore would be to consider the viscosity evaluation using DVT-SWIRE since this mechanical parameter was proven to be modified during blood coagulation ([34; 168]). A second issue would be to study *in vivo* and non-invasively, with shear waves remotely generated by radiation forces, the evolution of venous thrombosis after DVT induced in animal models in order to correlate the age and cellular content of thrombi with quantitative elasticity and viscosity measured with the proposed technique. When implemented in a clinical scanner, the DVT-SWIRE should then be applied on patients and compared with conventional venous ultrasonography exams (*i.e.* compression ultrasonography, color Doppler).

7.8. Acknowledgments

This research was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (#MOP-84358). The authors thank Dr. H el ene H eon and Nancy Beauchemin for helping with the animal procedures. We gratefully acknowledge the support of Rheolution Inc. for the loan of the RheoSpectrisTM instrument, and of the Institute of Biomedical Engineering of the  cole Polytechnique of Montreal for providing access to their computational FEM resources. The editorial assistance of Annette Hollmann, Research Support Office, CHUM Research Centre, is also acknowledged.

Chapitre 8 : Discussion et Conclusion

8.1. Résumé général

Cette thèse a présenté une série de travaux directement liés au développement et à la validation d'une nouvelle modalité d'imagerie ultrasonore élastographique vasculaire visant la détection et la caractérisation mécanique de thromboses veineuses.

La première étude (chapitre 4) a démontré *in vitro*, la possibilité d'utiliser l'élastographie dynamique (génération et suivi d'ondes planes de cisaillement) pour mesurer les propriétés mécaniques en cisaillement d'un matériau biologique complexe. Ces paramètres ont été obtenus pour différentes fréquences de sollicitation dynamique (50-160 Hz) afin d'analyser des échantillons sanguins porcins lors de la cinétique de coagulation. Cette même étude a également permis de proposer des modèles rhéologiques adaptés au comportement dynamique de caillots après coagulation complète. Afin d'optimiser l'estimation des paramètres viscoélastiques, des ondes de cisaillement planes générées par la vibration d'une plaque rigide positionnée sur la surface externe du fantôme se propageaient dans de larges volumes de sang en phase de coagulation (initiation de la cascade de coagulation par ajout de calcium). Cette configuration expérimentale a été choisie parce qu'elle permet d'utiliser des équations simplifiées décrivant la propagation d'ondes planes de cisaillement de faible amplitude (domaine linéaire) dans un milieu isotrope homogène infini. Un développement théorique des relations reliant les caractéristiques acoustiques des ondes (vitesse et atténuation) à la viscoélasticité du milieu (modules de conservation G' et de perte G'') a été utilisé. Une analyse statistique sur les lois rhéologiques ajustées sur la distribution de G' et G'' obtenues sur 9 échantillons a démontré que les données expérimentales ne sont pas en accord avec le modèle de Kelvin-Voigt (modèle très simple constitué de seulement 2 paramètres viscoélastiques). En revanche, nous avons remarqué que des modèles plus complexes (modèle de Zener : deux

paramètres d'élasticité pour un paramètre de viscosité) étaient indispensables pour décrire le caillot sanguin d'un point de vue mécanique.

Les seconds travaux (chapitre 5) ont été orientés vers le développement de RheoSpectris, un nouvel instrument qui pourra être utilisé dorénavant à titre de mesure de référence (« gold standard ») des propriétés viscoélastiques de matériaux et de biomatériaux dans une gamme de sollicitations dynamiques hyper-fréquence (entre 10 Hz et 1000 Hz). L'utilisation d'un tel outil se décline dans divers domaines tels qu'en ingénierie tissulaire, pour le développement de biomatériaux, et en mécanotransduction cellulaire ou en imagerie élastographique, pour lesquels l'information viscoélastique est indispensable. Dans un contexte d'imagerie, RheoSpectris permet de développer, de valider, et d'optimiser les modalités d'élastographie dynamique par l'entremise de la mesure viscoélastique hyper-fréquence. RheoSpectris, basé sur une méthode brevetée découlant de ces travaux de recherche, est un appareil qui consiste à analyser le spectre de résonance d'un échantillon confiné dans un étui cylindrique lors de la propagation d'ondes de cisaillement impulsionnelles. Les mesures obtenues à l'aide de RheoSpectris entre 10 Hz et 1000 Hz ont été comparées à celles obtenues en rhéométrie classique (rhéomètre à géométries plaque-plaque) entre 0.1 Hz et 100 Hz, sur 4 types de matériaux (silicone, thermoplastique PVC, cryogel PVA et hydrogel chitosane). Une étude statistique appliquée aux mesures de G' et G'' entre 10 Hz et 100 Hz a montré une excellente concordance entre RheoSpectris et l'outil de référence actuel (rhéométrie oscillatoire). Des tests réalisés sur des échantillons de gélatine et d'agarose ont également montré que RheoSpectris pouvait différencier des matériaux selon leur composition physico-chimique dans des gammes d'élasticité de quelques centaines de Pa à plusieurs dizaines de kPa et pour une plage fréquentielle étendue (10-1000 Hz). RheoSpectris apporte une information hyper-spectrale unique nécessaire au développement de la recherche en élastographie.

Les deux dernières études ont présenté une approche d'élastographie dynamique originale pour l'estimation des propriétés mécaniques d'hétérogénéités molles (chapitre 6) et son adaptation au contexte de l'évaluation des thromboses veineuses (chapitre 7). Le principe de SWIRE (« shear wave induced resonance elastography ») consiste à induire la

résonance d'une inclusion confinée (cylindrique), plus molle que le matériau environnant, au moyen d'ondes de cisaillement polarisées dans une direction judicieusement imposée (ondes de cisaillement horizontales). Pour une telle configuration de propagation des ondes, la signature spectrale de la vibration de l'inclusion (amplitude du mouvement en fonction de la fréquence) est principalement fonction de sa géométrie (qui est connue en pratique) et de sa viscoélasticité. Ce phénomène de résonance permet aussi d'augmenter le rapport signal à bruit de la mesure et de proposer une image 2-D du contraste d'amplitude du déplacement de l'onde dans le milieu afin de faciliter la segmentation de l'hétérogénéité mécanique (amplitude près de 10 fois supérieure dans l'inclusion à la première fréquence de résonance). Les résultats d'une étude *in vitro* réalisée sur des inclusions de différentes élasticités (de 2174.2 Pa à 3037.0 Pa) et viscosités (de 0.49 Pa.s à 0.79 Pa.s) présentent une faible erreur (répétabilité de 3% pour l'élasticité et 11% pour la viscosité).

SWIRE a ensuite été étendue à la caractérisation quantitative de thromboses veineuses (méthode DVT-SWIRE) dans la perspective d'une application clinique (*i.e.* détection de TVP, suivi des TVP lors de médication, etc.). Le développement de DVT-SWIRE a donc été orienté en respectant trois critères essentiels : proposer une configuration d'imagerie adaptée à l'anatomie de la pathologie vasculaire (position de la sonde d'imagerie vs. la localisation de la TVP), élaborer des modèles théoriques simulant des morphologies réelles de thromboses veineuses (géométries vasculaires, occlusions totales ou partielles, thrombus de forme irrégulière) puis développer une méthode simple et fiable qui puisse être implémentable dans un contexte clinique pour l'estimation quantitative de l'élasticité de thromboses. Après une validation complète des modèles théoriques simulés par éléments finis (inclusions pleines vs. partielles, ondes planes vs cylindriques), une étude *in vitro* portant sur 9 fantômes de TVP (7 thromboses totales et 2 thromboses partielles) a été réalisée. Les résultats obtenus pour les inclusions totales ont permis de conclure à l'excellente corrélation entre l'estimation de l'élasticité par DVT-SWIRE et celle mesurée avec l'instrument de référence RheoSpectris ($r^2 = 0.989$ lors de la configuration ondes planes, $r^2 = 0.986$ lors de la configuration ondes cylindriques). Dans le cas de fantômes de thromboses partielles, l'erreur moyenne était relativement faible : 9.3%.

DVT-SWIRE a ensuite été appliquée dans le cadre d'une étude réalisée sur un porc pour lequel deux thromboses partielles ont été induites *in vivo* par chirurgie dans la veine cave inférieure (VCI) et la veine fémorale commune droite (VFCD). L'estimation de l'élasticité des thrombi (âgés de 24 heures) a ensuite été obtenue sur les segments veineux *ex vivo*. L'analyse statistique des valeurs d'élasticité a montré qu'il n'y avait pas de différence mécanique entre les thrombi développés dans les deux segments veineux (VCI : 498 ± 58 Pa, VFCD : 436 ± 45 Pa, $p = 0.22$).

8.2. Originalité

Plusieurs aspects de cette thèse sont scientifiquement novateurs. Les méthodes et outils présentés aux chapitres 6, 7 et 8 ont été intégrés dans deux brevets internationaux (WO2010/012092 et CA2009/0010666, voir en annexe C). Finalement, les travaux du chapitre 4 ont contribué à l'avancement des connaissances sur les propriétés mécaniques du caillot sanguin. Les sections suivantes explicitent l'originalité des études présentées dans cette thèse selon la thématique d'intérêt.

8.2.1. Caillots sanguins et biomécanique dynamique

8.2.1.1. Contexte de l'élastographie dynamique

Des travaux récents émanant de la communauté élastographique [30; 32] décrivent qu'une faible compréhension du comportement mécanique du matériau sondé peut induire une mauvaise estimation des paramètres rhéologiques par les algorithmes de reconstruction. Les conclusions de ces études soulignent la nécessité de connaître le modèle rhéologique du milieu caractérisé.

L'étude présentée au chapitre 4 propose un modèle rhéologique complexe (modèle de Zener) adapté à la prédiction du comportement élastique (G') et visqueux (G'') du caillot sanguin animal soumis à une contrainte dynamique. Cette information unique sera

indispensable à l'amélioration des méthodes élastographiques futures appliquées à la caractérisation mécanique des maladies thrombotiques.

8.2.1.2. Contexte de la biomécanique

La littérature scientifique traitant des propriétés mécaniques du caillot sanguin (avec ou sans globules rouges) prend une ampleur importante. En effet, sous l'impulsion de Weisel *et al.* [198; 226-228], une nouvelle avenue de recherche, la biomécanique de l'hémostase et des maladies thrombotiques (« Biomechanics in hemostasis and thrombosis ») [229] a été proposée afin de mieux comprendre la structure complexe d'un caillot sanguin par la complémentarité des informations biomécanique et biochimique. Cette thématique avait abondamment exploré le comportement mécanique de caillots de fibrine (caillot sanguin sans globules rouges) soumis à une sollicitation statique, quasi-statique [150; 151; 159; 160; 165; 197; 198; 230] ou dynamique [165]. Cependant, aucune étude n'a présenté jusqu'à maintenant des résultats portant sur l'évolution de G' et G'' lors de la formation d'un caillot à partir d'un sang complet (en présence de globules rouges) à une fréquence élevée (70 Hz), ni même l'évolution de G' et G'' en fonction de la fréquence de sollicitation mécanique sur une large gamme fréquentielle (entre 50 Hz et 160 Hz). L'accessibilité à de telles mesures (chapitre 4 de cette thèse) donne aux biologistes, aux biochimistes et aux hématologues, une information mécanique supplémentaire et indispensable à l'avancement des connaissances sur la coagulation sanguine.

8.2.2. Un nouvel instrument de spectroscopie viscoélastique

8.2.2.1. Contexte de l'élastographie dynamique

Tel que décrit dans l'état de l'art du chapitre 3, il subsiste un manque flagrant d'instruments et d'outils de référence (« gold standard ») en imagerie par élastographie

dynamique. Cette carence risque, à terme, de pénaliser la recherche dans ce domaine car le développement, l'amélioration et la calibration de ces techniques d'imagerie nécessitent une mesure de référence. RheoSpectris (voir chapitre 5) est un instrument novateur permettant une mesure directe et rapide de la viscoélasticité de matériaux et de biomatériaux dans une gamme fréquentielle inaccessible jusqu'alors (10-1000 Hz). Cet instrument permet également une utilisation conviviale, ce qui constitue une qualité indispensable pour faciliter son utilisation par des non-experts en mesures rhéologiques. Les résultats obtenus avec RheoSpectris présentent les comportements rhéologiques de matériaux couramment utilisés en élastographie dynamique tels que les silicones [231; 232], les cryogels [183], la gélatine [4] ou les matériaux thermoplastiques [181].

8.2.2.2. Contexte des biomatériaux

Les résultats présentés au chapitre 5 sont également nouveaux dans le contexte de l'étude viscoélastique d'un biomatériau tel que le chitosane. Cet hydrogel présente un fort potentiel pour des applications biomédicales, alimentaires, ou cosmétiques, de par sa nature non-toxique, biocompatible et biodégradable. Plusieurs études rhéologiques ont exploré le comportement viscoélastique du chitosane sur une gamme fréquentielle accessible par les instruments actuels (< 100 Hz) [233]. Les travaux menés dans cette thèse améliore la connaissance sur la mécanique du chitosane, et en particulier l'évolution de G' et G'' à des fréquences jamais atteintes. RheoSpectris vient compléter les technologies de mesure actuelles afin d'améliorer le développement et la compréhension des nouveaux biomatériaux.

8.2.3. Une nouvelle modalité d'imagerie pour la caractérisation mécanique de thromboses veineuses

8.2.3.1. Un nouveau mode d'excitation en élastographie dynamique

Jusqu'à présent, l'élastographie dynamique innovait par le développement de nouvelles techniques de génération de l'onde, par les algorithmes de reconstruction des paramètres mécaniques ou par l'adaptation des méthodes pour des applications cliniques. Dans cette thèse, nous avons conçu un nouveau mode d'excitation qui possède plusieurs avantages considérables et qui peut être utilisé dans diverses applications (géométries cylindrique (voir chapitres 4, 5 et 6) ou sphérique [234]). À partir des connaissances publiées dans la littérature, l'approche classique pour caractériser une inclusion cylindrique (géométrie d'une thrombose) était de faire propager des ondes de cisaillement verticales (Figure 8.1). Les paramètres acoustiques de l'onde (vitesse, longueur d'onde, atténuation, etc.) se propageant dans l'hétérogénéité étaient généralement utilisés pour estimer l'élasticité (voir chapitre 2) [206]. L'originalité de l'approche SWIRE est de judicieusement polariser les ondes de cisaillement se propageant dans le milieu afin d'induire un phénomène de résonance de l'inclusion molle confinée grâce à la convergence et la superposition constructives d'ondes. Ces ondes de cisaillement horizontal (CH) (Figure 8.1b) concentrent toute l'énergie de déplacement du matériau selon la direction imposée (pas de conversion de mode). L'information de résonance causée par les ondes CH est mesurée dans l'inclusion et est définie par l'amplitude du mouvement en fonction de la fréquence de l'excitation. Ce spectre de résonance, principalement fonction de la géométrie du volume confiné et de ses propriétés mécaniques, permet d'estimer la viscoélasticité de l'hétérogénéité. Au-delà de l'information mécanique, la distribution 2-D de l'amplitude de l'onde délivre des contrastes à des fins de segmentation.

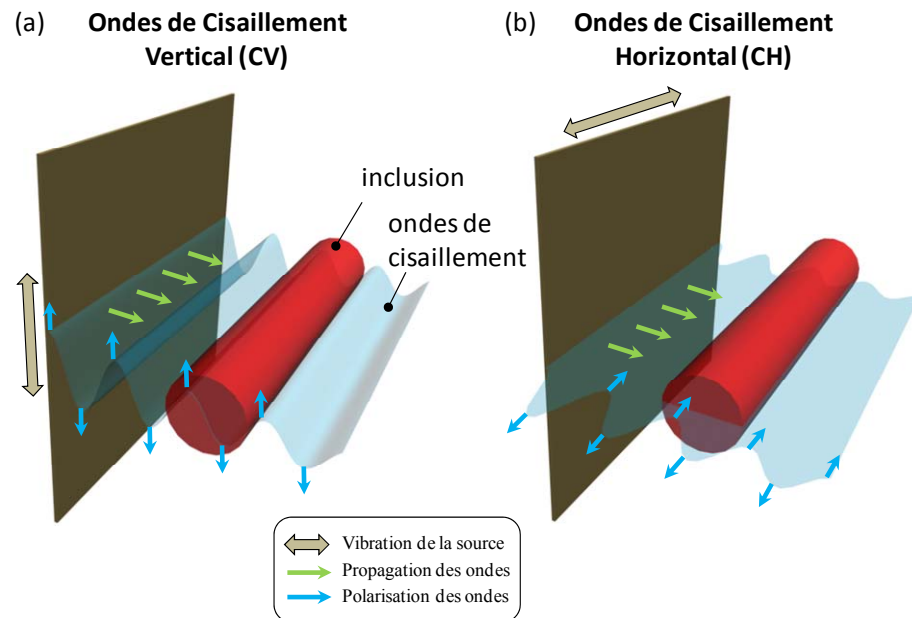


Figure 8.1 : Illustration de la génération d'ondes de cisaillement vertical (CV) (a) ou horizontal (CH) (b). Configuration de la propagation et de la polarisation selon l'orientation de l'inclusion par rapport à la source.

8.2.3.2. Vers l'imagerie *in vivo* des thromboses veineuses

Malgré une abondance d'études concernant l'utilisation de l'imagerie par élastographie dynamique sur de nombreux tissus, organes (cerveau, muscle, sein, foie, artère, prostate, cornée, peau, thyroïde, rate, poumon, etc.) ou pathologies (cancer, dystrophie musculaire, athérosclérose, etc.), il est paradoxale de constater, qu'à notre connaissance, aucune méthode d'élastographie dynamique n'a été proposée pour la caractérisation mécanique de thromboses. La caractérisation du caillot sanguin est rendu difficile car il présente une faible rigidité, une interaction complexe avec le milieu environnant (couplage liquide-solide) et une localisation spatiale (profondeur) nécessitant l'adaptation de la génération des ondes de cisaillement. Le développement de DVT-SWIRE a rendu possible l'estimation de thromboses veineuses dans le cadre d'études *in vitro* et *ex vivo*. En outre, le chapitre 7 présente les premiers résultats démontrant la faisabilité de

mesurer quantitativement l'élasticité de thromboses partielles par imagerie élastographique. Les différents aspects de l'utilisation de cette technique dans un contexte clinique (*i.e.* onde de cisaillement générée par force de radiation, imagerie par écho-Doppler) ont été discutés à la fin de la section portant sur DVT-SWIRE afin d'envisager, à court terme, le développement d'une plateforme d'imagerie entièrement dédiée à la problématique des thrombophlébites.

8.3. DVT-SWIRE : une modalité d'imagerie sécuritaire pour le patient

Le caillot sanguin intraluminal, lors de sa formation et de son développement, reste une structure peu rigide, fragile et qui a le potentiel de se détacher de la paroi endothéliale, migrer vers les poumons et, par conséquent, engendrer une embolie pulmonaire fatale pour le patient. Il est donc primordial de s'intéresser à cette problématique afin de s'assurer de la sécurité du patient lors de l'utilisation de la méthode DVT-SWIRE. Dans cette optique, le niveau d'amplitude du mouvement du thrombus (déformations induites) et sa vibration lors de la propagation des ondes seront analysés dans un argumentaire afin de démontrer la non dangerosité de DVT-SWIRE. Au-delà de ces aspects, il sera tout de même nécessaire d'envisager une étude *in vivo* chez l'animal afin d'explorer la configuration de génération optimale des ondes et de l'impact sur le comportement du caillot.

8.3.1. Amplitude de la déformation lors du test de compression

Pour la détection des thromboses veineuses en routine clinique, la modalité d'imagerie de première ligne est la compression ultrasonographique. Lors de cet examen, le réseau artériel et veineux des membres inférieurs est comprimé par l'appui soutenu de la sonde sur la surface de la peau. Le niveau de compression doit être suffisamment important

pour induire la réduction totale de la lumière des segments sains. En présence de thromboses, les caillots sont donc soumis à une compression très importante bien supérieure à 50 % (déplacement de plusieurs millimètres) [49]. Néanmoins, mise à part de très rares cas d'embolies pulmonaires observées après un test de compression [235; 236], il est largement admis que ce test est sécuritaire pour la patient [49; 51].

En revanche, d'après les résultats de nombreux travaux en élastographie dynamique et ceux présentés dans cette thèse, le déplacement local du tissu engendré par le passage d'une onde de cisaillement se définit à l'échelle micrométrique (quelques dizaines de μm). De plus, au mode principal de la résonance lors de l'utilisation de SWIRE (à la première fréquence de résonance), ce phénomène impose à la thrombose un déplacement en phase selon une unique direction (le long de son axe) dont l'amplitude du mouvement est maximale au centre (déplacement inférieur à 100 μm , voir chapitre 7) pour décroître de façon régulière jusqu'à sa frontière (proche d'une distribution gaussienne). Le profil du déplacement est assez lisse et régulier et le caillot n'est donc pas soumis à des différentiels de mouvement importants. En conclusion, la différence d'ordre de grandeur des déplacements du caillot lors du test de compression et pour DVT-SWIRE permet donc de minimiser les risques d'un détachement ou de la rupture du caillot lors de la propagation de l'onde.

8.3.2. Effet de la vibration sur la stabilité du thrombus

De nos jours, notre quotidien est sujet à de nombreuses sources de vibrations (*e.g.* dans les transports publics). Que ce soit par exemple dans le train [49; 237], en voiture [238] ou dans le métro [239], notre corps est soumis à des vibrations importantes contenues dans un spectre fréquentiel qui peut s'étendre de 0 Hz à quelques centaines de Hz. Néanmoins, il n'a jamais été évalué, à ma connaissance, un lien direct entre le fait d'évoluer dans ce type d'environnement et des cas de décès suites à une embolie pulmonaire. Ce manque d'observation clinique, ou la non nécessité d'évaluer ce risque par

les autorités compétentes, informent sur le faible danger de ce type de vibration pour les patients. Dans le cas de DVT-SWIRE et de la plupart des techniques d'élastographie dynamique (chapitres 2 et 3), le thrombus est soumis à une sollicitation dynamique impulsionnelle basse fréquence (10-500 Hz) de très courte durée (inférieure à 50 μ s) et de très faible amplitude ($< 100 \mu$ m).

8.3.3. Flux sanguin et thromboses veineuses

Cette section vise à faire un parallèle entre l'hémodynamique veineuse et le déplacement induit en élastographie dynamique DVT-SWIRE afin de rassurer le lecteur sur la nature sécuritaire de la méthode proposée.

Si l'on considère la configuration à la Figure 8.2a pour laquelle un thrombus partiel bien attaché à la paroi veineuse se développe dans la lumière, il apparaît une réduction de la lumière résiduelle (Figure 8.2a). Soit une représentation simplifiée d'une portion de la thrombose et sous l'hypothèse d'un écoulement dont le profil de la vitesse du sang suit une loi parabolique (Figure 8.2b), la contrainte pariétale τ_p appliquée à la surface du thrombus (hypothèse de glissement nul) s'écrit [240]:

$$\tau_p = \frac{4\mu_D}{D_{résiduel}} V_{max} \quad (8.1)$$

avec :

$$V_{max} \approx 2V_{moyen} \quad (8.2)$$

où μ_D est la viscosité dynamique du sang, $D_{résiduel}$ est le diamètre de la lumière résiduelle du vaisseau, V_{max} est la vitesse maximale du sang (au centre de la lumière) et V_{moyen} est la vitesse moyenne de l'écoulement sanguin (Figure 8.2b). De plus, les vitesses moyennes du

sang dans les segments veineux sains (V_{moyen}^0) ou pathologiques (V_{moyen}) sont liées au débit Q et aux diamètres des lumières initiale ($D_{initial}$) ou résiduelle ($D_{résiduel}$) (vaisseau considéré parfaitement cylindrique) tel que [240]:

$$V_{moyen}^0 = \frac{4Q}{\pi D_{initial}^2} \quad (8.3)$$

$$V_{moyen} = \frac{4Q}{\pi D_{résiduel}^2} \quad (8.4)$$

La contrainte de cisaillement imposée à la surface externe du thrombus va induire la déformation du tissu (Figure 8.2c). En utilisant la loi de Hooke linéaire, la déformation ε_{xy} pour un milieu homogène, isotrope, élastique et en petites déformations, s'écrit :

$$\varepsilon_{xy} = \frac{\tau_p}{G} \quad (8.5)$$

où G est le module de cisaillement du thrombus (élasticité). Finalement, le déplacement maximal U_{max} du thrombus (Figure 8.2c) lors de la déformation est donné par la relation :

$$U_{max} = \varepsilon_{xy}(D_{initial} - D_{résiduel}) \quad (8.6)$$

Le déplacement maximal du thrombus, calculé à partir des équations (8.1) à (8.6), est égal à 370 μm en se basant sur des valeurs numériques provenant de la littérature pour les différents paramètres considérés dans les équations précédentes, soit:

- $\mu_D = 5.8 \text{ mPa.s}$ (mesurée chez des patients atteints de thromboses veineuses aiguës [241]),
- $D_{initial} = 11.84 \text{ mm}$ (mesuré pour les veines fémorales communes normales [242]),
- $D_{résiduel} = 3.55 \text{ mm}$ (hypothèse d'une réduction de 70% de la lumière),
- $V_{moyen} = 0.1388 \text{ m/s}$ (mesurée dans les veines fémorales communes normales [242]),

- $G = 450 \text{ Pa}$ (élasticité d'un caillot récent tel que mesurée au chapitre 7)

En conclusion, ce développement théorique simplifié décrivant l'effet du flux sanguin sur le mouvement de la thrombose indique que le caillot est soumis à un déplacement près de 10 fois inférieur lors d'une imagerie par DVT-SWIRE ($\sim 50 \mu\text{m}$) que lors de la circulation physiologique du sang dans le segment thrombosé ($\sim 450 \mu\text{m}$).

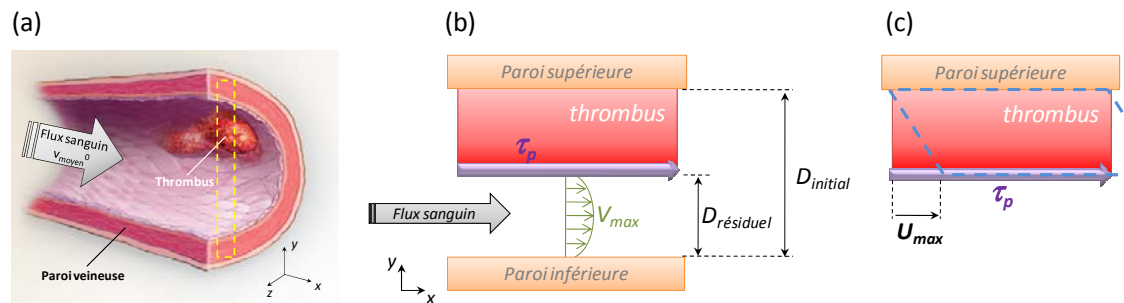


Figure 8.2 : Illustration d'une veine contenant un thrombus attaché à la paroi (a). Schéma global définissant les différents paramètres utilisés pour la formulation des relations en mécanique des fluides (b) ou ceux définis en mécanique du solide (c) (voir les détails dans le corps du texte). (a) est adapté de [38].

8.4. Travaux futurs

8.4.1. Spectroscopie viscoélastique de fantômes et de tissus biologiques

L'étude de la viscoélasticité de matériaux, de biomatériaux et de tissus biologiques est en plein essor. Or RheoSpectris, de part sa gamme fréquentielle étendue, offre plusieurs avenues de recherche intéressantes pour la mesure spectroscopique viscoélastique.

8.4.1.1. Recherche en biomécanique de l'hémostase

Tel que présenté précédemment, la compréhension des propriétés mécaniques du caillot sanguin lors de sa formation est un enjeu majeur pour améliorer l'efficacité de la médication. Les projets futurs pourraient s'organiser selon deux axes d'intérêt principaux :

- mesurer l'évolution de G' et G'' lors de la cascade de coagulation pour du sang de différentes compositions (adapter les protocoles proposés dans [34; 198]),
- explorer les modèles rhéologiques du caillot sanguin (adapter l'analyse des données proposée au chapitre 4) selon le type de sang (animal vs. humain), son état physiologique (sain vs. pathologique), sa composition (*i.e.* taux d'hématocrite, volume plaquettaire, taux de fibrinogène, etc.) et l'ajout de médication (pro-coagulant vs. anticoagulant).

Par exemple, il serait pertinent de comprendre l'effet des globules rouges, un des éléments majeurs de la composition du caillot sanguin, sur le comportement mécanique macroscopique du thrombus. En effet, il a été démontré dans la littérature que la proportion d'érythrocytes dans le caillot a un impact direct sur la valeur des modules élastique (G') et visqueux (G'') [243] (Figure 8.3). De plus, la capacité d'un globule rouge à se déformer est affectée en présence d'un état pathologique [244], ce qui se répercutera inévitablement sur la biomécanique du caillot.

En conclusion, ces travaux futurs permettraient non seulement de mieux comprendre ce phénomène complexe qu'est la coagulation mais également d'apporter une information importante pour l'amélioration des stratégies thérapeutiques mises en place pour le traitement des thromboses.

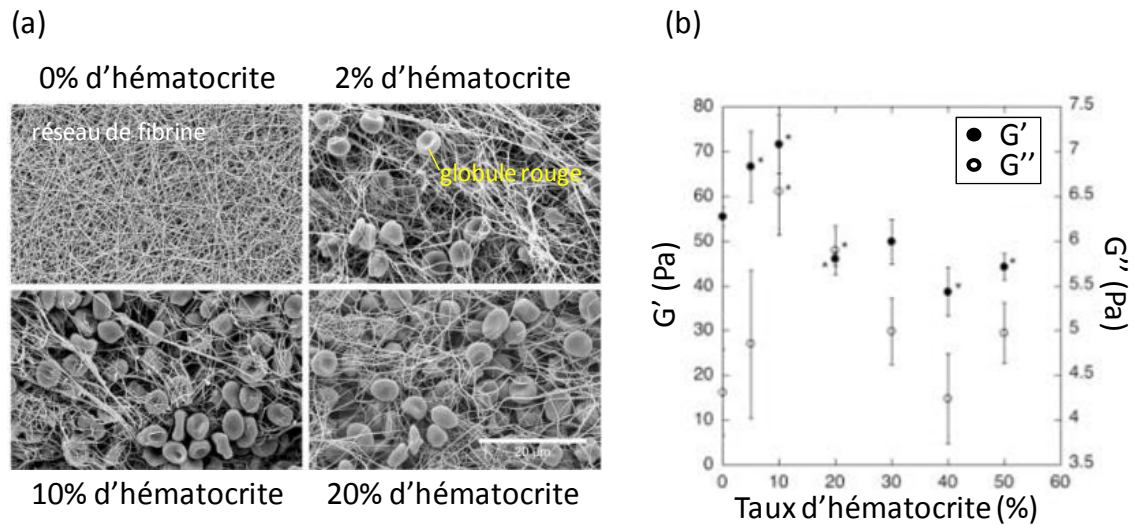


Figure 8.3 : Micrographie obtenue par microscopie par balayage électronique d'un caillot sanguin formé à partir d'un sang à différents hématocrites (a). Module de conservation (G') et de perte (G'') de caillots sanguins mesurés par rhéométrie quasi-statique (0.8 Hz) en fonction du taux d'hématocrite (b). Adapté de [243].

8.4.1.2. Pour l'imagerie par élastographie

Afin d'optimiser les techniques d'élastographie dynamique, il serait également très pertinent de créer une banque de données rhéologiques de tissus biologiques sains et pathologiques. L'adaptation de l'instrument RheoSpectris pour la mesure *ex vivo* d'échantillons de formes variées (*i.e.* tranche, poutre, etc.) permettrait l'analyse de tissus ou d'organes tels que le foie (sain vs. différents grades de fibrose hépatique), le sein (sain vs. différents types de cancer), le muscle (sain vs. différentes formes de myopathie), ou divers tissus (sain vs. après ablation thermique par HIFU), etc. Ces paramètres mécaniques n'ont jusqu'alors été obtenus seulement que pour des sollicitations quasi-statiques ou à basses fréquences [13; 147; 245].

Une autre avenue de recherche est le développement de matériaux viscoélastiques reproduisant au mieux le comportement dynamique de tissus réels [171; 191; 246-248]. Ces

fantômes élastographiques seront nécessaires pour la calibration de nouvelles modalités d'imagerie dédiées à la mesure viscoélastique.

8.4.2. Micro-SWIRE

L'utilisation de petits animaux en science fondamentale ou appliquée constitue une étape essentielle pour la compréhension et le suivi de pathologies complexes et pour le développement et l'amélioration de traitements thérapeutiques. Divers modèles animaux reproduisant des maladies semblables à celles développées chez l'homme ont été proposés (*e.g.* maladies cardiovasculaires [249]). Il est donc nécessaire de développer des outils dédiés spécifiquement à l'imagerie non-invasive et quantitative de différents paramètres (chimique, mécanique, acoustique, etc.) étroitement liés à l'état physiologique des tissus ou d'organes biologiques [250]. Quelques méthodes quantitatives pour la mesure non-invasive de l'élasticité de tissus par élastographie dynamique ont été conçues mais aucune ne s'est intéressée jusqu'à maintenant à l'évaluation des thromboses veineuses [251-254].

La micro-élastographie dynamique introduite dans des travaux connexes à cette thèse (voir en annexe B) [7] a démontré qu'il était possible de générer des ondes de cisaillement dans une gamme fréquentielle allant jusqu'à 1100 Hz et d'imager leurs déplacements micrométriques avec une résolution spatiale très petite (axial : 60 μm , latéral : 250 μm). De plus, les transducteurs mono-élément de puissance focalisés pour la création de la force de radiation à l'origine de l'onde de cisaillement sont couramment utilisés dans des applications élastographiques [109]. L'onde produite par ce type de transducteur peut être considérée plane lorsque la zone à imager est petite comparée à la dispersion de l'énergie acoustique déposée lors la séquence de « poussée » ultrasonore. Cette hypothèse d'onde plane serait valide dans le cas de l'imagerie de segments veineux sous-millimétriques de petits animaux (*i.e.* rat, souris, etc.).

Une première étape consisterait à valider la technique Micro-SWIRE dans une étude *in vitro* sur des fantômes proches de l'anatomie vasculaire des petits animaux. Cette étude

pourrait s'inspirer de celle présentée au chapitre 7, afin d'explorer la sensibilité du problème inverse mise en place pour l'estimation des propriétés mécaniques d'inclusions de très petits diamètres (inférieurs à 2 mm). Finalement, Micro-SWIRE pourrait être envisagée dans une étude *in vivo* chez l'animal pour mesurer les paramètres mécaniques (*i.e.* élasticité, viscosité) de thromboses veineuses induites par chirurgie. Les thromboses seraient générées suivant un protocole chirurgical similaire à celui proposé par Xie *et al.* [66; 67] qui consisterait à imposer une sténose au niveau du segment sous-rénal de la veine cave inférieure. D'autres approches plus complexes nécessitant l'injection de pro-coagulant ou la réalisation de lésions endothéliales permettraient de moduler le développement des thromboses et leur morphologie. Micro-SWIRE serait la première plateforme d'imagerie non-invasive pour petits animaux entièrement dédiée à l'évaluation viscoélastique de thromboses.

8.4.3. DVT-SWIRE par force de radiation pour l'évaluation de la viscoélasticité des thromboses veineuses

La modalité d'imagerie DVT-SWIRE décrite au chapitre 7 présente deux inconvénients majeurs : le mode de génération et l'évaluation de l'élasticité seule. En effet, la source externe pour la génération d'ondes de cisaillement est peu adaptée pour l'imagerie de zones profondes telles que celles où se situent les TVP, et cette technique est considérée comme invasive de part l'utilisation d'une aiguille introduite à proximité de la région d'intérêt. De plus, la stratégie par problème inverse formulée dans DVT-SWIRE n'estime seulement que l'élasticité du thrombus. Cependant, tel qu'observé dans les résultats présentés au chapitre 4, le comportement visqueux du caillot sanguin est également modifié lors de la phase de coagulation. Il est donc pertinent d'orienter les prochains développements vers l'évaluation de la viscoélasticité complète de thromboses.

8.4.3.1. Génération des ondes de cisaillement par pression de radiation

La génération à distance d'ondes de cisaillement cylindriques a auparavant été proposée par Bercoff *et al.* [124; 125] en utilisant la focalisation de faisceaux ultrasonores à différentes profondeurs à une vitesse supersonique (voir la méthode SSI au chapitre 2). Cette stratégie de focalisation permet de générer des ondes de cisaillement possédant une forme quasi-cylindrique. Nous avons montré que l'utilisation de DVT-SWIRE avec une onde cylindrique (vibration d'une aiguille) estimait quantitativement l'élasticité de thromboses. Il est donc approprié d'utiliser DVT-SWIRE couplée à une génération par pression de radiation afin d'amener la technique vers une utilisation *in vivo*.

8.4.3.2. Vers une mesure viscoélastique

La méthode SWIRE a été utilisée à l'origine pour l'estimation de l'élasticité et de la viscosité d'inclusions confinées (voir chapitre 6). Le problème inverse considérait l'entièreté du spectre de résonance de l'inclusion molle afin d'estimer les paramètres élastique et visqueux du matériau en supposant un modèle rhéologique de Kelvin-Voigt. Le protocole d'acquisition de SWIRE était adaptée pour mesurer un spectre large bande de qualité car elle utilisait des vibrations harmoniques balayées séquentiellement à plusieurs fréquences. En effet, le spectre pouvait être reconstruit fréquence par fréquence à partir de l'amplitude des ondes harmoniques. Dans le cas d'une onde transitoire telle que générée dans DVT-SWIRE, l'énergie contenue dans la vibration impulsionnelle modifie le spectre de déplacement de l'onde, et la formulation du problème inverse défini dans SWIRE n'est plus optimal. Il est donc nécessaire d'explorer une autre information pour mesurer la viscosité. Une étude préliminaire en simulation a été effectuée afin de voir l'effet de la viscosité η de l'hétérogénéité (pour une élasticité μ constante) sur les caractéristiques du spectre de la vibration de l'inclusion molle (fréquences des modes de résonance $Freq_1$ et $Freq_2$, et amplitude des résonances) (Figure 8.4a). Les résultats montrent que la fréquence du second mode de résonance ($Freq_2$) décroît de 188 Hz à 170 Hz lorsque la viscosité

augmente de 0.1 Pa.s à 0.8 Pa.s (Figure 8.4b). De même, le ratio de l'amplitude du déplacement à la fréquence du second mode ($Freq_2$) sur celui du premier mode ($Freq_1$) indique une diminution de 1.27 à 0.9 lorsque la viscosité croît de 0.1 Pa.s à 0.8 Pa.s (Figure 8.4b). Les résultats de cette étude de sensibilité prouvent que l'utilisation de ces deux paramètres permettrait d'évaluer la viscosité de l'inclusion.

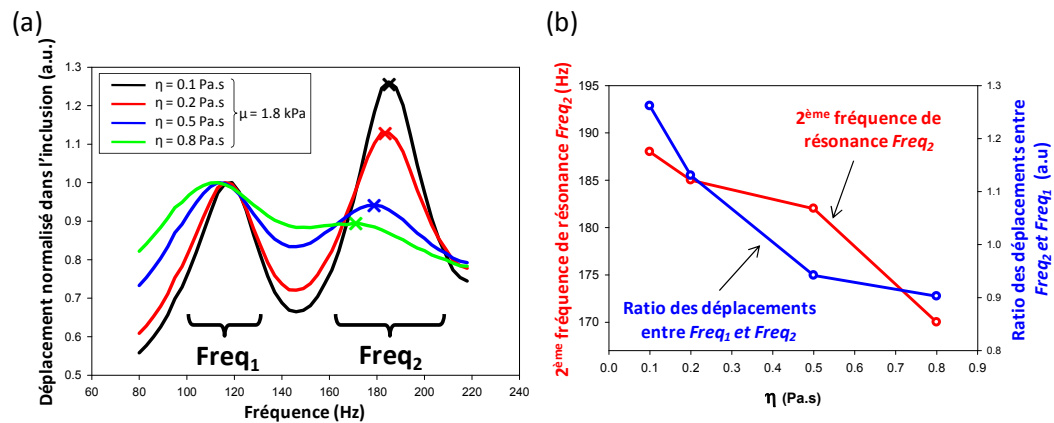


Figure 8.4 : Étude par simulation de l'évolution du spectre de vibration mesuré au centre de l'inclusion molle pour différentes viscosités η de l'hétérogénéité (pour une élasticité μ constante) (a). Effet de la viscosité η sur les caractéristiques du spectre de la vibration de l'inclusion molle (fréquences des modes de résonance $Freq_1$ et $Freq_2$, et amplitude des résonances définies dans (a)) (b).

8.4.4. DVT-SWIRE in vivo

8.4.4.1. Modèle animal de thromboses veineuses

Les projets futurs les plus ambitieux porteraient sur l'applicabilité de DVT-SWIRE pour des études *in vivo*. Une première étape serait d'utiliser cette nouvelle modalité d'imagerie pour la caractérisation de thromboses veineuses induites chez l'animal (e.g. le

cochon¹⁸). Une amélioration du protocole présenté au chapitre 7 serait nécessaire afin de contrôler le niveau de développement des thromboses veineuses, c'est-à-dire de pouvoir créer des inclusions partielles ou totales. Nous pourrions choisir d'adapter le protocole proposé par Kang *et al.* [255], dans lequel il a été possible d'induire, dans des veines jugulaires porcines, des thrombi d'occlusions partielles ou totales après 2 heures et 5 heures, respectivement. Dans notre application, le site de développement du thrombus serait dans la veine fémorale afin de reproduire au mieux la pathologie développée chez l'homme (morphologie et position). Les étapes principales de la chirurgie, effectuées sous anesthésie générale de l'animal, consisteraient à fragiliser la paroi endothéliale du segment vasculaire d'intérêt à l'aide d'un racloir cellulaire (« cell scraper »), à créer une sténose sévère (environ 80% du diamètre initial) en amont de la lésion vasculaire, et finalement, à fermer les incisions chirurgicales et attendre le réveil de l'animal. De la fin de la chirurgie à la fin de l'anesthésie (environ 3 heures), le segment lésé de la veine fémorale serait régulièrement contrôlé par imagerie écho-Doppler (Figure 8.5b). En présence d'occlusion partielle de la lumière, le scanner serait initialisé en mode DVT-SWIRE afin de générer des ondes de cisaillement par force de radiation et suivre leur propagation par imagerie ultra-rapide. L'acquisition des données en DVT-SWIRE nécessiterait une orientation de la sonde afin de générer des ondes de cisaillement de polarisation optimale (Figure 8.5a, Figure 8.5c et Figure 8.5d). Ces ondes seront à l'origine de la résonance du thrombus (Figure 8.5d). Après 2, 4 et 7 jours post-chirurgie, une imagerie écho-Doppler et DVT-SWIRE seraient effectuées pour suivre l'évolution des paramètres mécaniques du thrombus en fonction de son âge et de sa maturité. Finalement, l'animal serait euthanasié le dernier jour (jour 7) et l'autopsie subséquente consisterait à extraire le segment thrombosé. Ce segment serait immédiatement immergé dans un fantôme de gélatine pour réaliser une étude complète *ex vivo* (voir chapitre 7), par fin de comparaison.

¹⁸ La morphologie du système veineux du cochon (diamètre des vaisseaux, épaisseur des parois) est proche de celui chez l'homme.

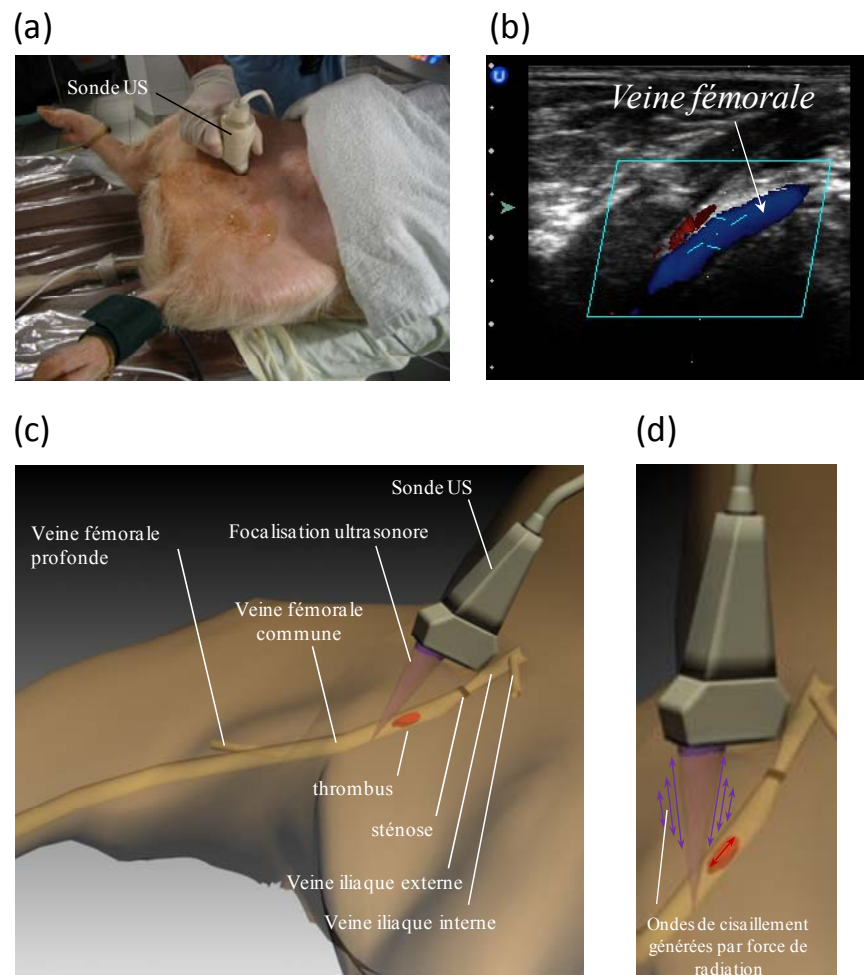


Figure 8.5 : Photographie de la position de la sonde US sur la surface de la peau de l'animal (a) afin d'imager la veine fémorale obtenue en (b). Illustration 3D de la position de la sonde US et de l'anatomie vasculaire dans le but de générer une onde de cisaillement à l'origine de la résonance du thrombus formé *in vivo* par chirurgie (c, d).

8.4.4.2. Suivi d'une population atteinte de thrombophlébite

Après validation de DVT-SWIRE pour l'imagerie *in vivo* des thromboses veineuses dans un modèle animal, cette méthode serait appliquée chez l'homme pour estimer sa capacité à séparer deux populations atteintes de thromboses veineuses aiguës ou

chroniques. Il serait intéressant de suivre la méthodologie proposée par Rubin *et al.* [70] publiée dans l'unique article dédié à l'évaluation des thromboses par technique élastographique. Les paramètres mécaniques estimés par DVT-SWIRE seraient comparés à d'autres critères couramment utilisés en clinique tels que l'échogénicité et la texture du thrombus, sa longueur et sa forme, ou encore sa faculté à se déformer lors d'un test de compression. Les résultats obtenus avec DVT-SWIRE devraient indiquer qu'un thrombus aiguë est moins rigide qu'un thrombus chronique et que sa viscosité serait plus importante.

Une étude ultérieure plus complète viserait à étudier la sensibilité de DVT-SWIRE pour l'estimation de la maturité de thromboses veineuses de différents âges, qui pourrait également être mise en relation avec d'autres indices cliniques déjà utilisés pour évaluer le niveau de risque pour le patient.

8.5. Conclusions

Le développement d'un traitement thérapeutique optimal des thromboses veineuses nécessite une meilleure compréhension des mécanismes fondamentaux de la formation du caillot sanguin, de son comportement mécanique et de son développement *in vivo*.

C'est dans cette optique qu'ont été définis les objectifs de cette thèse afin de : 1) proposer une technique pour explorer les comportements rhéologiques de caillots sanguins *in vitro*, 2) introduire un instrument innovant pour la mesure spectroscopique de la viscoélasticité de matériaux et des biomatériaux, et 3) développer une nouvelle modalité d'imagerie ultrasonore élastographique visant la détection et la caractérisation mécanique de thromboses veineuses.

La diversité des approches proposées et la pertinence des résultats obtenus ouvrent la voie à des projets et des thématiques de recherche exploitant l'information mécanique dans le contexte des thromboses. L'objectif principal visé serait de mettre en place un meilleur diagnostic des thromboses veineuses et d'améliorer le traitement de cette pathologie.

Bibliographie

- [1] D. Klatt, U. Hamhaber, P. Asbach, J. Braun et I. Sack, "Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity", *Phys.Med.Biol.*, vol. 52, no. 24, pp. 7281-7294, 2007.
- [2] A. Arani, D. Plewes et R. Chopra, "Transurethral prostate magnetic resonance elastography: prospective imaging requirements", *Magn Reson.Med.*, vol. 65, no. 2, pp. 340-349, 2011.
- [3] R. Sinkus, J. Lorenzen, D. Schrader, M. Lorenzen, M. Dargatz et D. Holz, "High-resolution tensor MR elastography for breast tumour detection", *Phys.Med.Biol.*, vol. 45, no. 6, pp. 1649-1664, 2000.
- [4] S.A. Kruse, J.A. Smith, A.J. Lawrence, M.A. Dresner, A. Manduca, J.F. Greenleaf et R.L. Ehman, "Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results", *Phys.Med.Biol.*, vol. 45, no. 0031-9155, pp. 1579-1590, 2000.
- [5] D.V. Litwiller, S.J. Lee, A. Kolipaka, Y.K. Mariappan, K.J. Glaser, J.S. Pulido et R.L. Ehman, "MR elastography of the ex vivo bovine globe", *J.Magn Reson.Imaging*, vol. 32, no. 1, pp. 44-51, 2010.
- [6] M. Couade, M. Pernot, C. Prada, E. Messas, J. Emmerich, P. Bruneval, A. Criton, M. Fink et M. Tanter, "Quantitative assessment of arterial wall biomechanical properties using shear wave imaging", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 36, no. 10, pp. 1662-1676, 2010.
- [7] C. Schmitt, H.A. Hadj et G. Cloutier, "Ultrasound dynamic micro-elastography applied to the viscoelastic characterization of soft tissues and arterial walls", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 36, no. 9, pp. 1492-1503, 2010.
- [8] M. Couade, M. Pernot, E. Messas, A. Bel, M. Ba, A. Hagege, M. Fink et M. Tanter, "In vivo quantitative mapping of myocardial stiffening and transmural anisotropy during the cardiac cycle", *IEEE Trans.Med.Imaging*, vol. 30, no. 2, pp. 295-305, 2011.

- [9] M. Tanter, D. Touboul, J.L. Gennisson, J. Bercoff et M. Fink, "High-resolution quantitative imaging of cornea elasticity using supersonic shear imaging", *IEEE Trans.Med.Imaging*, vol. 28, no. 12, pp. 1881-1893, 2009.
- [10] O. Lopez, K.K. Amrami, A. Manduca et R.L. Ehman, "Characterization of the dynamic shear properties of hyaline cartilage using high-frequency dynamic MR elastography", *Magn Reson.Med.*, vol. 59, no. 2, pp. 356-364, 2008.
- [11] S.I. Ringleb, Q. Chen, D.S. Lake, A. Manduca, R.L. Ehman et K.N. An, "Quantitative shear wave magnetic resonance elastography: comparison to a dynamic shear material test", *Magn Reson.Med.*, vol. 53, no. 5, pp. 1197-1201, 2005.
- [12] Q. Chen, S.I. Ringleb, T. Hulshizer et K.N. An, "Identification of the testing parameters in high frequency dynamic shear measurement on agarose gels", *J.Biomech.*, vol. 38, no. 4, pp. 959-963, 2005.
- [13] M.Z. Kiss, T. Varghese et T.J. Hall, "Viscoelastic characterization of in vitro canine tissue", *Phys.Med.Biol.*, vol. 49, no. 18, pp. 4207-4218, 2004.
- [14] D. Klatt, C. Friedrich, Y. Korth, R. Vogt, J. Braun et I. Sack, "Viscoelastic properties of liver measured by oscillatory rheometry and multifrequency magnetic resonance elastography", *Biorheology*, vol. 47, no. 2, pp. 133-141, 2010.
- [15] K. Kumar, M.E. Andrews, V. Jayashankar, A.K. Mishra et S. Suresh, "Measurement of Viscoelastic Properties of Polyacrylamide-Based Tissue-Mimicking Phantoms for Ultrasound Elastography Applications", *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, vol. 59, no. 5, pp. 1224-1232, 2010.
- [16] J. Vappou, C. Maleke et E.E. Konofagou, "Quantitative viscoelastic parameters measured by harmonic motion imaging", *Phys.Med.Biol.*, vol. 54, no. 11, pp. 3579-3594, 2009.
- [17] S. Nasserri, L. Bilston et N. Phan-Thien, "Viscoelastic properties of pig kidney in shear, experimental results and modelling", *Rheol Acta*, vol. 41, no. 1-2, pp. 181-192, 2002.

- [18] M. Orescanin, K.S. Toohey et M.F. Insana, "Material properties from acoustic radiation force step response", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 125, no. 5, pp. 2928-2936, 2009.
- [19] R.H. White, "The epidemiology of venous thromboembolism", *Circulation*, vol. 107, no. 23, pp. I4-I8, 2003.
- [20] M.A. Green, L.E. Bilston et R. Sinkus, "In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography", *NMR Biomed.*, vol. 21, no. 7, pp. 755-764, 2008.
- [21] S.M. Atay, C. Kroenke, C.D. Kroenke, A. Sabet, A. Sabet et P.V. Bayly, "Measurement of the dynamic shear modulus of mouse brain tissue in vivo by magnetic resonance elastography", *J.Biomech.Eng.*, vol. 130, no. 2, 2008.
- [22] P.A. Kyrle et S. Eichinger, "Deep vein thrombosis", *Lancet*, vol. 365, no. 9465, pp. 1163-1174, 2005.
- [23] P.V. Bayly, P.G. Massouros, E. Christoforou, A. Sabet et G.M. Genin, "Magnetic Resonance Measurement of Transient Shear Wave Propagation in a Viscoelastic Gel Cylinder", *J.Mech.Phys.Solids*, vol. 56, no. 5, pp. 2036-2049, 2008.
- [24] M.V. Huisman, "Recurrent venous thromboembolism: diagnosis and management", *Curr.Opin.Pulm.Med*, vol. 6, no. 4, pp. 330-334, 2000.
- [25] C. Kearon, "Long-term management of patients after venous thromboembolism", *Circulation*, vol. 110, no. 9 (Suppl. 1), pp. I10-I18, 2004.
- [26] J. Vappou, E. Breton, P. Choquet, C. Goetz, R. Willinger et A. Constantinesco, "Magnetic resonance elastography compared with rotational rheometry for in vitro brain tissue viscoelasticity measurement", *MAGMA.*, vol. 20, no. 5-6, pp. 273-278, 2007.
- [27] J. Vappou, R. Willinger, E. Breton, P. Choquet, C. Goetz et A. Constantinesco, "Dynamic viscoelastic shear properties of soft matter by magnetic resonance elastography using a low-field dedicated system", *Journal of Rheology*, vol. 50, no. 4, pp. 531-541, 2006.

- [28] S.M. Bates et J.S. Ginsberg, "Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis", *N.Engl.J Med*, vol. 351, no. 3, pp. 268-277, 2004.
- [29] E.L. Madsen, G.R. Frank, M.A. Hobson, S. Lin-Gibson, T.J. Hall, J. Jiang et T.A. Stiles, "Instrument for determining the complex shear modulus of soft-tissue-like materials from 10 to 300 Hz", *Phys.Med.Biol.*, vol. 53, no. 19, pp. 5313-5342, 2008.
- [30] I.M. Perreard, A.J. Pattison, M. Doyley, M.D. McGarry, Z. Barani, E.E. Van Houten, J.B. Weaver et K.D. Paulsen, "Effects of frequency- and direction-dependent elastic materials on linearly elastic MRE image reconstructions", *Phys.Med.Biol.*, vol. 55, no. 22, pp. 6801-6815, 2010.
- [31] T. Baglin, R. Luddington, K. Brown et C. Baglin, "High risk of recurrent venous thromboembolism in men", *J.Thromb.Haemost.*, vol. 2, no. 12, pp. 2152-2155, 2004.
- [32] M.M. Doyley, I. Perreard, A.J. Patterson, J.B. Weaver et K.M. Paulsen, "The performance of steady-state harmonic magnetic resonance elastography when applied to viscoelastic materials", *Med.Phys.*, vol. 37, no. 8, pp. 3970-3979, 2010.
- [33] H.R. Buller, G. Agnelli, R.D. Hull, T.M. Hyers, M.H. Prins et G.E. Raskob, "Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy", *Chest*, vol. 126, no. 3, pp. 401S-428S, 2004.
- [34] J.L. Gennisson, S. Lerouge et G. Cloutier, "Assessment by transient elastography of the viscoelastic properties of blood during clotting", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 32, no. 10, pp. 1529-1537, 2006.
- [35] J.A. Heit, W.M. O'Fallon, T.M. Petterson, C.M. Lohse, M.D. Silverstein, D.N. Mohr et L.J. Melton, III, "Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study", *Arch.Intern.Med.*, vol. 162, no. 11, pp. 1245-1248, 2002.
- [36] A.C. Spyropoulos et J. Lin, "Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations", *J.Manag.Care Pharm.*, vol. 13, no. 6, pp. 475-486, 2007.

- [37] N. Labropoulos, G. Spentzouris, A.P. Gasparis et M. Meissner, "Impact and clinical significance of recurrent venous thromboembolism", *Br.J.Surg.*, vol. 97, no. 7, pp. 989-999, 2010.
- [38] B. Furie et B.C. Furie, "Mechanisms of thrombus formation", *N.Engl.J Med*, vol. 359, no. 9, pp. 938-949, 2008.
- [39] K. C. Dee, R. Bizios et D. A. Puleo, "An Introduction to Tissue-Biomaterial Interactions", 1ère édition, Wiley, John & Sons, Incorporated, chap. 4, 2002.
- [40] M. Kaibara, "Rheology of blood coagulation", *Biorheology*, vol. 33, no. 2, pp. 101-117, 1996.
- [41] B. Furie et B.C. Furie, "In vivo thrombus formation", *J.Thromb.Haemost.*, vol. 5, no. 1, pp. 12-17, 2007.
- [42] R.W. Colman, "Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin?", *J.Exp.Med.*, vol. 203, no. 3, pp. 493-495, 2006.
- [43] N. L. Browse, K. G. Burnand et A. T. Irvine, "Diseases of the Veins", 2ème édition, A Hodder Arnold Publication, chap. 8, 1999.
- [44] R. Gupta et G.A. Stouffer, "Deep venous thrombosis: a review of the pathophysiology, clinical features, and diagnostic modalities", *Am J Med Sci.*, vol. 322, no. 6, pp. 358-364, 2001.
- [45] J. Hirsh et A.Y. Lee, "How we diagnose and treat deep vein thrombosis", *Blood*, vol. 99, no. 9, pp. 3102-3110, 2002.
- [46] E. Bruinroop, F.A. Klok, M.A. Van De Ree, F.L. Oosterwijk et M.V. Huisman, "Elevated D-dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta-analysis", *J.Thromb.Haemost.*, vol. 7, no. 4, pp. 611-618, 2009.
- [47] J.H. Orbell, A. Smith, K.G. Burnand et M. Waltham, "Imaging of deep vein thrombosis", *Br.J Surg.*, vol. 95, no. 2, pp. 137-146, 2008.
- [48] J. T. Bushberg, J. A. Seibert, E. M. Leidholdt et J. M. Boone, "The Essential Physics of Medical Imaging.", 2ème édition, Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

- [49] W. J. Zwiebel, "Introduction to Vascular Ultrasonography", 5ème édition, Elsevier Science, chap. 24, 2004.
- [50] S. Goodacre, F. Sampson, M. Stevenson, A. Wailoo, A. Sutton, S. Thomas, T. Locker et A. Ryan, "Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis", *Health Technol.Assess.*, vol. 10, no. 15, pp. 1-iv, 2006.
- [51] M. Dautat, J.P. Laroche, G. Deklunder, J. Ayoub, I. Quere, F.M. Lopez et C. Janbon, "Diagnosis of acute lower limb deep venous thrombosis with ultrasound: trends and controversies", *J Clin.Ultrasound*, vol. 25, no. 7, pp. 343-358, 1997.
- [52] D. Gaitini, "Current approaches and controversial issues in the diagnosis of deep vein thrombosis via duplex Doppler ultrasound", *J Clin.Ultrasound*, vol. 34, no. 6, pp. 289-297, 2006.
- [53] B.S. Hertzberg, M.A. Kliewer, D.M. DeLong, K.J. Lalouche, E.K. Paulson, M.G. Frederick et B.A. Carroll, "Sonographic assessment of lower limb vein diameters: implications for the diagnosis and characterization of deep venous thrombosis", *AJR Am.J Roentgenol.*, vol. 168, no. 5, pp. 1253-1257, 1997.
- [54] P. Prandoni, A. Cogo, E. Bernardi, S. Villalta, P. Polistena, P. Simioni, F. Noventa, L. Benedetti et A. Girolami, "A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis", *Circulation*, vol. 88, no. 4, pp. 1730-1735, 1993.
- [55] L.A. Linkins, P. Pasquale, S. Paterson et C. Kearon, "Change in thrombus length on venous ultrasound and recurrent deep vein thrombosis", *Arch.Intern.Med*, vol. 164, no. 16, pp. 1793-1796, 2004.
- [56] J.P. Carpenter, G.A. Holland, R.A. Baum, R.S. Owen, J.T. Carpenter et C. Cope, "Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography", *J.Vasc.Surg.*, vol. 18, no. 5, pp. 734-741, 1993.
- [57] A.R. Moody, "Direct imaging of deep-vein thrombosis with magnetic resonance imaging", *Lancet*, vol. 350, no. 9084, pp. 1073, 1997.

- [58] A.R. Moody, J.G. Pollock, A.R. O'Connor et M. Bagnall, "Lower-limb deep venous thrombosis: direct MR imaging of the thrombus", *Radiology*, vol. 209, no. 2, pp. 349-355, 1998.
- [59] R.E. Westerbeek, C.J. Van Rooden, M. Tan, A.P. Van Gils, S. Kok, M.J. De Bats, A. De Roos et M.V. Huisman, "Magnetic resonance direct thrombus imaging of the evolution of acute deep vein thrombosis of the leg", *J Thromb.Haemost.*, vol. 6, no. 7, pp. 1087-1092, 2008.
- [60] D.G. Fraser, A.R. Moody, P.S. Morgan, A.L. Martel et I. Davidson, "Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging", *Ann.Intern.Med.*, vol. 136, no. 2, pp. 89-98, 2002.
- [61] G. Roditi, "Clinical blood pool MR imaging", Berlin: Springer-Verlag, chap. 10, 2008.
- [62] K. van Langevelde, M. Tan, A. Sramek, M.V. Huisman et A. De Roos, "Magnetic resonance imaging and computed tomography developments in imaging of venous thromboembolism", *J.Magn Reson.Imaging*, vol. 32, no. 6, pp. 1302-1312, 2010.
- [63] J. Ophir, I. Cespedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi et X. Li, "Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues", *Ultrason Imaging*, vol. 13, no. 2, pp. 111-134, 1991.
- [64] J. Ophir, S.K. Alam, B. Garra, F. Kallel, E. Konofagou, T. Krouskop et T. Varghese, "Elastography: ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues", *Proc.Inst.Mech.Eng [H.]*, vol. 213, no. 3, pp. 203-233, 1999.
- [65] S. Aglyamov, A.R. Skovoroda, J.M. Rubin, M. O'Donnell et S.Y. Emelianov, "Model-based reconstructive elasticity imaging of deep venous thrombosis", *IEEE Trans.Ultrason.Ferroelectr.Freq.Control*, vol. 51, no. 5, pp. 521-531, 2004.
- [66] H. Xie, K. Kim, S.R. Aglyamov, S.Y. Emelianov, X. Chen, M. O'Donnell, W.F. Weitzel, S.K. Wroblewski, D.D. Myers, T.W. Wakefield et J.M. Rubin, "Staging deep venous thrombosis using ultrasound elasticity imaging: animal model", *Ultrasound Med Biol.*, vol. 30, no. 10, pp. 1385-1396, 2004.

- [67] H. Xie, K. Kim, S.R. Aglyamov, S.Y. Emelianov, M. O'Donnell, W.F. Weitzel, S.K. Wroblewski, D.D. Myers, T.W. Wakefield et J.M. Rubin, "Correspondence of ultrasound elasticity imaging to direct mechanical measurement in aging DVT in rats", *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 31, no. 10, pp. 1351-1359, 2005.
- [68] B. Geier, L. Barbera, D. Muth-Werthmann, S. Siebers, H. Ermert, S. Philippou et A. Mumme, "Ultrasound elastography for the age determination of venous thrombi. Evaluation in an animal model of venous thrombosis", *Thromb.Haemost.*, vol. 93, no. 2, pp. 368-374, 2005.
- [69] J.M. Rubin, S.R. Aglyamov, T.W. Wakefield, M. O'Donnell et S.Y. Emelianov, "Clinical application of sonographic elasticity imaging for aging of deep venous thrombosis: preliminary findings", *J.Ultrasound Med.*, vol. 22, no. 5, pp. 443-448, 2003.
- [70] J.M. Rubin, H. Xie, K. Kim, W.F. Weitzel, S.Y. Emelianov, S.R. Aglyamov, T.W. Wakefield, A.G. Urquhart et M. O'Donnell, "Sonographic elasticity imaging of acute and chronic deep venous thrombosis in humans", *J.Ultrasound Med.*, vol. 25, no. 9, pp. 1179-1186, 2006.
- [71] K.J. Parker, L.S. Taylor, S. Gracewski et D.J. Rubens, "A unified view of imaging the elastic properties of tissue", *J Acoust.Soc.Am.*, vol. 117, no. 5, pp. 2705-2712, 2005.
- [72] J.F. Greenleaf, M. Fatemi et M. Insana, "Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues", *Annu.Rev.Biomed.Eng.*, vol. 5, pp. 57-78, 2003.
- [73] Y.K. Mariappan, K.J. Glaser et R.L. Ehman, "Magnetic resonance elastography: a review", *Clin.Anat.*, vol. 23, no. 5, pp. 497-511, 2010.
- [74] K.J. Parker, M.M. Doyley et D.J. Rubens, "Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective", *Phys.Med.Biol.*, vol. 56, no. 1, pp. R1-R29, 2011.
- [75] C. Bacon et J. Pouyet, "Mécanique des solides déformables", Londres: Hermes Science Publishing, 2000.
- [76] Y. C. Fung, "Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues", 2ème édition, New York: Springer-Verlag, 1993.

- [77] H. A. Barnes, J. F. Hutton et K. Walkers, "An introduction to rheology", 5ème édition, Elsevier Science, chap. 3, 1997.
- [78] T. Sato, A. Fukusima, N. Ichida, H. Ishikawa, H. Miwa, Y. Igarashi, T. Shimura et K. Murakami, "Nonlinear parameter tomography system using counterpropagating probe and pump waves", *Ultrasonic Imaging*, vol. 7, no. 1, pp. 49-59, 1985.
- [79] R.M. Lerner, S.R. Huang et K.J. Parker, "'Sonoelasticity' images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 16, no. 3, pp. 231-239, 1990.
- [80] S.R. Huang, R.M. Lerner et K.J. Parker, "On estimating the amplitude of harmonic vibration from the Doppler spectrum of reflected signals", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 88, no. 6, pp. 2702-2712, 1990.
- [81] L.S. Taylor, D.J. Rubens, B.C. Porter, Z. Wu, R.B. Baggs, P.A. di Sant'Agnesse, G. Nadasdy, D. Pasternack, E.M. Messing, P. Nigwekar et K.J. Parker, "Prostate cancer: three-dimensional sonoelastography for in vitro detection", *Radiology*, vol. 237, no. 3, pp. 981-985, 2005.
- [82] M. Zhang, B. Castaneda, J. Christensen, W.E. Saad, K. Bylund, K. Hoyt, J.G. Strang, D.J. Rubens et K.J. Parker, "Real-time sonoelastography of hepatic thermal lesions in a swine model", *Med.Phys.*, vol. 35, no. 9, pp. 4132-4141, 2008.
- [83] F. Lee, Jr., J.P. Bronson, R.M. Lerner, K.J. Parker, S.R. Huang et D.J. Roach, "Sonoelasticity imaging: results in in vitro tissue specimens", *Radiology*, vol. 181, no. 1, pp. 237-239, 1991.
- [84] K.J. Parker, D. Fu, S.M. Graceswki, F. Yeung et S.F. Levinson, "Vibration sonoelastography and the detectability of lesions", *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 24, no. 9, pp. 1437-1447, 1998.
- [85] L.S. Taylor, B.C. Porter, D.J. Rubens et K.J. Parker, "Three-dimensional sonoelastography: principles and practices", *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, no. 6, pp. 1477-1494, 2000.

- [86] Z. Wu, L.S. Taylor, D.J. Rubens et K.J. Parker, "Sonoelastographic imaging of interference patterns for estimation of the shear velocity of homogeneous biomaterials", *Phys.Med.Biol.*, vol. 49, no. 6, pp. 911-922, 2004.
- [87] K. Hoyt, T. Kneezel, B. Castaneda et K.J. Parker, "Quantitative sonoelastography for the in vivo assessment of skeletal muscle viscoelasticity", *Phys.Med.Biol.*, vol. 53, no. 15, pp. 4063-4080, 2008.
- [88] M. Zhang, P. Nigwekar, B. Castaneda, K. Hoyt, J.V. Joseph, A. di Sant'Agnese, E.M. Messing, J.G. Strang, D.J. Rubens et K.J. Parker, "Quantitative characterization of viscoelastic properties of human prostate correlated with histology", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 34, no. 7, pp. 1033-1042, 2008.
- [89] K. Hoyt, K.J. Parker et D.J. Rubens, "Real-Time Shear Velocity Imaging Using Sonoelastographic Techniques", *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 33, no. 7, pp. 1086-1097, 2007.
- [90] R. Muthupillai, D.J. Lomas, P.J. Rossman, J.F. Greenleaf, A. Manduca et R.L. Ehman, "Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves", *Science*, vol. 269, no. 5232, pp. 1854-1857, 1995.
- [91] A. Manduca, T. E. Oliphant, M. A. Dresner, D. S. Lake, J. F. Greenleaf et R. L. Ehman, "Comparative evaluation of inversion algorithms for magnetic resonance elastography", *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, pp. 997-1000, 2002.
- [92] A. Manduca, T.E. Oliphant, M.A. Dresner, J.L. Mahowald, S.A. Kruse, E. Amromin, J.P. Felmlee, J.F. Greenleaf et R.L. Ehman, "Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity", *Med.Image Anal.*, vol. 5, no. 4, pp. 237-254, 2001.
- [93] R. Sinkus, M. Tanter, T. Xydeas, S. Catheline, J. Bercoff et M. Fink, "Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by MR elastography", *Magn Reson.Imaging*, vol. 23, no. 2, pp. 159-165, 2005.

- [94] E.E. Van Houten, K.D. Paulsen, M.I. Miga, F.E. Kennedy et J.B. Weaver, "An overlapping subzone technique for MR-based elastic property reconstruction", *Magn Reson.Med.*, vol. 42, no. 4, pp. 779-786, 1999.
- [95] M. Yin, J.A. Talwalkar, K.J. Glaser, A. Manduca, R.C. Grimm, P.J. Rossman, J.L. Fidler et R.L. Ehman, "Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography", *Clin.Gastroenterol.Hepatol.*, vol. 5, no. 10, pp. 1207-1213, 2007.
- [96] S.A. Kruse, G.H. Rose, K.J. Glaser, A. Manduca, J.P. Felmlee, C.R. Jack, Jr. et R.L. Ehman, "Magnetic resonance elastography of the brain", *Neuroimage.*, vol. 39, no. 1, pp. 231-237, 2008.
- [97] B.C. Goss, K.P. McGee, E.C. Ehman, A. Manduca et R.L. Ehman, "Magnetic resonance elastography of the lung: technical feasibility", *Magn Reson.Med*, vol. 56, no. 5, pp. 1060-1066, 2006.
- [98] J. Kemper, R. Sinkus, J. Lorenzen, C. Nolte-Ernsting, A. Stork et G. Adam, "MR elastography of the prostate: initial in-vivo application", *Rofo*, vol. 176, no. 8, pp. 1094-1099, 2004.
- [99] J. Lorenzen, R. Sinkus, M. Lorenzen, M. Dargatz, C. Leussler, P. Roschmann et G. Adam, "MR elastography of the breast:preliminary clinical results", *Rofo*, vol. 174, no. 7, pp. 830-834, 2002.
- [100] J.R. Basford, T.R. Jenkyn, K.N. An, R.L. Ehman, G. Heers et K.R. Kaufman, "Evaluation of healthy and diseased muscle with magnetic resonance elastography", *Arch.Phys.Med Rehabil.*, vol. 83, no. 11, pp. 1530-1536, 2002.
- [101] M. Fatemi et J.F. Greenleaf, "Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography", *Science*, vol. 280, no. 5360, pp. 82-85, 1998.
- [102] M. Fatemi et J.F. Greenleaf, "Vibro-acoustography: an imaging modality based on ultrasound-stimulated acoustic emission", *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, vol. 96, no. 12, pp. 6603-6608, 1999.
- [103] A. Alizad, M. Fatemi, L.E. Wold et J.F. Greenleaf, "Performance of vibro-acoustography in detecting microcalcifications in excised human breast tissue: a study of 74 tissue samples", *IEEE Trans.Med.Imaging*, vol. 23, no. 3, pp. 307-312, 2004.

- [104] F.G. Mitri, B.J. Davis, A. Alizad, J.F. Greenleaf, T.M. Wilson, L.A. Mynderse et M. Fatemi, "Prostate cryotherapy monitoring using vibroacoustography: preliminary results of an ex vivo study and technical feasibility", *IEEE Trans.Biomed.Eng*, vol. 55, no. 11, pp. 2584-2592, 2008.
- [105] C. Pislaru, B. Kantor, R.R. Kinnick, J.L. Anderson, M.C. Aubry, M.W. Urban, M. Fatemi et J.F. Greenleaf, "In vivo vibroacoustography of large peripheral arteries", *Invest Radiol.*, vol. 43, no. 4, pp. 243-252, 2008.
- [106] A. Azra, W.H. Dana, J.F. Greenleaf et M. Fatemi, "Critical issues in breast imaging by vibro-acoustography", *Ultrasonics*, vol. 44, no. 1, pp. e217-e220, 2006.
- [107] M. Fatemi et J.F. Greenleaf, "Probing the dynamics of tissue at low frequencies with the radiation force of ultrasound", *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, no. 6, pp. 1449, 2000.
- [108] G.T. Silva, A.C. Frery et M. Fatemi, "Image formation in vibro-acoustography with depth-of-field effects", *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 30, no. 5, pp. 321-327, 2006.
- [109] A.P. Sarvazyan, O.V. Rudenko, S.D. Swanson, J.B. Fowlkes et S.Y. Emelianov, "Shear wave elasticity imaging: A new ultrasonic technology of medical diagnostics", *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 24, no. 9, pp. 1419-1435, 1998.
- [110] W.F. Walker, F.J. Fernandez et L.A. Negron, "A method of imaging viscoelastic parameters with acoustic radiation force", *Phys.Med.Biol.*, vol. 45, no. 6, pp. 1437-1447, 2000.
- [111] S. Catheline, F. Wu et M. Fink, "A solution to diffraction biases in sonoelasticity: the acoustic impulse technique", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 105, no. 5, pp. 2941-2950, 1999.
- [112] S. Catheline, J.L. Gennisson, G. Delon, M. Fink, R. Sinkus, S. Abouelkaram et J. Culioli, "Measuring of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography: an inverse problem approach", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 116, no. 6, pp. 3734-3741, 2004.

- [113] L. Sandrin, M. Tanter, J.L. Gennisson, S. Catheline et M. Fink, "Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography", *IEEE Trans.Ultrason Ferroelectr.Freq.Control*, vol. 49, no. 4, pp. 436-446, 2002.
- [114] L. Sandrin, B. Fourquet, J.M. Hasquenoph, S. Yon, C. Fournier, F. Mal, C. Christidis, M. Ziol, B. Poulet, F. Kazemi, M. Beaugrand et R. Palau, "Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis", *Ultrasound Med Biol.*, vol. 29, no. 12, pp. 1705-1713, 2003.
- [115] J.L. Gennisson, C. Cornu, S. Catheline, M. Fink et P. Portero, "Human muscle hardness assessment during incremental isometric contraction using transient elastography", *J.Biomech.*, vol. 38, no. 7, pp. 1543-1550, 2005.
- [116] L. Sandrin, M. Tanter, S. Catheline et M. Fink, "Shear modulus imaging with 2-D transient elastography", *IEEE Trans.Ultrason Ferroelectr.Freq.Control*, vol. 49, no. 4, pp. 426-435, 2002.
- [117] J. Bercoff, S. Chaffai, M. Tanter, L. Sandrin, S. Catheline, M. Fink, J.L. Gennisson et M. Meunier, "In vivo breast tumor detection using transient elastography", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 29, no. 10, pp. 1387-1396, 2003.
- [118] K.R. Nightingale, M.L. Palmeri, R.W. Nightingale et G.E. Trahey, "On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 110, no. 1, pp. 625-634, 2001.
- [119] K. Nightingale, R. Nightingale, D. Stutz et G. Trahey, "Acoustic radiation force impulse imaging of in vivo vastus medialis muscle under varying isometric load", *Ultrason.Imaging*, vol. 24, no. 2, pp. 100-108, 2002.
- [120] B.J. Fahey, K.R. Nightingale, R.C. Nelson, M.L. Palmeri et G.E. Trahey, "Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen: demonstration of feasibility and utility", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 31, no. 9, pp. 1185-1198, 2005.
- [121] G.E. Trahey, M.L. Palmeri, R.C. Bentley et K.R. Nightingale, "Acoustic radiation force impulse imaging of the mechanical properties of arteries: in vivo and ex vivo results", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 30, no. 9, pp. 1163-1171, 2004.

- [122] S.J. Hsu, R.R. Bouchard, D.M. Dumont, P.D. Wolf et G.E. Trahey, "In vivo assessment of myocardial stiffness with acoustic radiation force impulse imaging", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 33, no. 11, pp. 1706-1719, 2007.
- [123] A. C. Sharma, M. S. Soo, G. E. Trahey et K. R. Nightingale, "Acoustic radiation force impulse imaging of in vivo breast masses", *IEEE Ultrasonics Symposium*, vol. 1, pp. 728-731, 2004.
- [124] J. Bercoff, M. Tanter et M. Fink, "Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping", *IEEE Trans.Ultrason Ferroelectr.Freq.Control*, vol. 51, no. 4, pp. 396-409, 2004.
- [125] J. Bercoff, M. Tanter et M. Fink, "Sonic boom in soft materials: The elastic Cerenkov effect", *Applied Physics Letters*, vol. 84, no. 12, pp. 2202-2204, 2004.
- [126] T. Deffieux, G. Montaldo, M. Tanter et M. Fink, "Shear wave spectroscopy for in vivo quantification of human soft tissues visco-elasticity", *IEEE Trans.Med.Imaging*, vol. 28, no. 3, pp. 313-322, 2009.
- [127] A. Athanasiou, A. Tardivon, M. Tanter, B. Sigal-Zafrani, J. Bercoff, T. Deffieux, J.L. Gennisson, M. Fink et S. Neuenschwander, "Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging--preliminary results", *Radiology*, vol. 256, no. 1, pp. 297-303, 2010.
- [128] M. Tanter, J. Bercoff, A. Athanasiou, T. Deffieux, J.L. Gennisson, G. Montaldo, M. Muller, A. Tardivon et M. Fink, "Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging", *Ultrasound Med Biol.*, vol. 34, no. 9, pp. 1373-1386, 2008.
- [129] M. Muller, J.L. Gennisson, T. Deffieux, M. Tanter et M. Fink, "Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 35, no. 2, pp. 219-229, 2009.
- [130] A. Nordez et F. Hug, "Muscle shear elastic modulus measured using supersonic shear imaging is highly related to muscle activity level", *J.Appl.Physiol*, vol. 108, no. 5, pp. 1389-1394, 2010.

- [131] R. Souchon, R. Salomir, O. Beuf, L. Milot, D. Grenier, D. Lyonnet, J.Y. Chapelon et O. Rouviere, "Transient MR elastography (t-MRE) using ultrasound radiation force: theory, safety, and initial experiments in vitro", *Magn Reson.Med.*, vol. 60, no. 4, pp. 871-881, 2008.
- [132] S. McAleavey, M. Menon et E. Elegbe, "Shear modulus imaging with spatially-modulated ultrasound radiation force", *Ultrason.Imaging*, vol. 31, no. 4, pp. 217-234, 2009.
- [133] S. McAleavey, E. Collins, J. Kelly, E. Elegbe et M. Menon, "Validation of SMURF estimation of shear modulus in hydrogels", *Ultrason.Imaging*, vol. 31, no. 2, pp. 131-150, 2009.
- [134] S. Chen, M. Fatemi et J.F. Greenleaf, "Quantifying elasticity and viscosity from measurement of shear wave speed dispersion", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 115, no. 6, pp. 2781-2785, 2004.
- [135] S. Chen, M.W. Urban, C. Pislaru, R. Kinnick, Y. Zheng, A. Yao et J.F. Greenleaf, "Shearwave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV) for measuring tissue elasticity and viscosity", *IEEE Trans.Ultrason.Ferroelectr.Freq.Control*, vol. 56, no. 1, pp. 55-62, 2009.
- [136] E. Bossy, A.R. Funke, K. Daoudi, A.C. Boccara, M. Tanter et M. Fink, "Transient optoelastography in optically diffusive media", *Applied Physics Letters*, vol. 90, no. 17, pp. 174111-174113, 2007.
- [137] E.E. Konofagou et K. Hynynen, "Localized harmonic motion imaging: theory, simulations and experiments", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 29, no. 10, pp. 1405-1413, 2003.
- [138] F. Viola, M.D. Kramer, M.B. Lawrence, J.P. Oberhauser et W.F. Walker, "Sonorheometry: a noncontact method for the dynamic assessment of thrombosis", *Ann.Biomed.Eng*, vol. 32, no. 5, pp. 696-705, 2004.
- [139] F. Viola, F.W. Mauldin, Jr., X. Lin-Schmidt, D.M. Haverstick, M.B. Lawrence et W.F. Walker, "A novel ultrasound-based method to evaluate hemostatic function of whole blood", *Clin.Chim.Acta*, vol. 411, no. 1-2, pp. 106-113, 2010.

- [140] F.W. Mauldin, Jr., F. Viola, T.C. Hamer, E.M. Ahmed, S.B. Crawford, D.M. Haverstick, M.B. Lawrence et W.F. Walker, "Adaptive force sonorheometry for assessment of whole blood coagulation", *Clin.Chim.Acta*, vol. 411, no. 9-10, pp. 638-644, 2010.
- [141] T. R. Crompton, "Polymer reference book" Smithers Rapra Technology, 2006.
- [142] K.B. Arbogast, K.L. Thibault, B.S. Pinheiro, K.I. Winey et S.S. Margulies, "A high-frequency shear device for testing soft biological tissues", *J.Biomech.*, vol. 30, no. 7, pp. 757-759, 1997.
- [143] P. Combette et I. Ernoult, "Physique des polymères: Propriétés mécaniques", Hermann, chap. 10, 2006.
- [144] M. van Turnhout, G. Peters, A. Stekelenburg et C. Oomens, "Passive transverse mechanical properties as a function of temperature of rat skeletal muscle in vitro", *Biorheology*, vol. 42, no. 3, pp. 193-207, 2005.
- [145] N.T. Wright et J.D. Humphrey, "Denaturation of collagen via heating: an irreversible rate process", *Annu.Rev.Biomed.Eng.*, vol. 4, pp. 109-128, 2002.
- [146] E. Tornberg, "Effects of heat on meat proteins - Implications on structure and quality of meat products", *Meat Science*, vol. 70, no. 3, pp. 493-508, 2005.
- [147] M.Z. Kiss, M.J. Daniels et T. Varghese, "Investigation of temperature-dependent viscoelastic properties of thermal lesions in ex vivo animal liver tissue", *J.Biomech.*, vol. 42, no. 8, pp. 959-966, 2009.
- [148] E. Sapin-de Brosses, J.L. Gennisson, M. Pernot, M. Fink et M. Tanter, "Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound", *Phys.Med.Biol.*, vol. 55, no. 6, pp. 1701-1718, 2010.
- [149] R.R. Bouchard, M.L. Palmeri, G.F. Pinton, G.E. Trahey, J.E. Streeter et P.A. Dayton, "Optical tracking of acoustic radiation force impulse-induced dynamics in a tissue-mimicking phantom", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 126, no. 5, pp. 2733-2745, 2009.

- [150] W.R. Burghardt, T.K. Goldstick, J. Leneschmidt et K. Kempka, "Nonlinear viscoelasticity and the thrombelastograph: 1. Studies on bovine plasma clots", *Biorheology*, vol. 32, no. 6, pp. 621-630, 1995.
- [151] P. Riha, X. Wang, R. Liao et J.F. Stoltz, "Elasticity and fracture strain of whole blood clots", *Clin.Hemorheol.Microcirc.*, vol. 21, no. 1, pp. 45-49, 1999.
- [152] P.R. Williams, K. Hawkins, C. Wright, A. Evans, H. Simpkin, M.S. Barrow et R.L. Williams, "Rheometrical and computational studies of blood viscoelasticity during coagulation", *Clin.Hemorheol.Microcirc.*, vol. 35, no. 1-2, pp. 123-127, 2006.
- [153] P.A. Evans, K. Hawkins, M. Lawrence, R.L. Williams, M.S. Barrow, N. Thirumalai et P.R. Williams, "Rheometry and associated techniques for blood coagulation studies", *Med.Eng Phys.*, 2007.
- [154] J.L. Gennisson et G. Cloutier, "Sol-gel transition in agar-gelatin mixtures studied with transient elastography", *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 53, no. 4, pp. 716-723, 2006.
- [155] A. Hadj Henni, C. Schmitt et G. Cloutier, "Three-dimensional transient and harmonic shear-wave scattering by a soft cylinder for dynamic vascular elastography", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 124, no. 4, pp. 2394-2405, 2008.
- [156] J. D. Achenbach, "Wave propagation in elastic solids", Amsterdam: North-Holland, 1973.
- [157] V.M. Nahirnyak, S.W. Yoon et C.K. Holland, "Acousto-mechanical and thermal properties of clotted blood", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 119, no. 6, pp. 3766-3772, 2006.
- [158] R. Calle, C. Plag, F. Patat et F. Ossant, "Interest of the attenuation coefficient in multiparametric high frequency ultrasound investigation of whole blood coagulation process", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 125, no. 1, pp. 530-538, 2009.
- [159] N. Tynngard, T. Lindahl, S. Ramstrom et G. Berlin, "Effects of different blood components on clot retraction analysed by measuring elasticity with a free oscillating rheometer", *Platelets.*, vol. 17, no. 8, pp. 545-554, 2006.

- [160] P.A. Evans, K. Hawkins, P.R. Williams et R.L. Williams, "Rheometrical detection of incipient blood clot formation", *J.Non-Newtonian Fluid Mech.*, vol. 148, pp. 122-126, 2008.
- [161] M.E. Carr, Jr., "Development of platelet contractile force as a research and clinical measure of platelet function", *Cell Biochem.Biophys.*, vol. 38, no. 1, pp. 55-78, 2003.
- [162] R. Libgot-Calle, F. Ossant, Y. Gruel, P. Lermusiaux et F. Patat, "High frequency ultrasound device to investigate the acoustic properties of whole blood during coagulation", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 34, no. 2, pp. 252-264, 2008.
- [163] B.G. Solheim, O. Flesland, J. Seghatchian et F. Brosstad, "Clinical implications of red blood cell and platelet storage lesions: an overview", *Transfus.Apher.Sci.*, vol. 31, no. 3, pp. 185-189, 2004.
- [164] M. Uyklu, M. Cengiz, P. Ulker, T. Hever, J. Tripette, P. Connes, N. Nemeth, H.J. Meiselman et O.K. Baskurt, "Effects of storage duration and temperature of human blood on red cell deformability and aggregation", *Clin.Hemorheol.Microcirc.*, vol. 41, no. 4, pp. 269-278, 2009.
- [165] W.W. Roberts, O. Kramer, R.W. Rosser, F.H. Nestler et J.D. erry, "Rheology of fibrin clots. I. Dynamic viscoelastic properties and fluid permeation", *Biophys.Chem.*, vol. 1, no. 3, pp. 152-160, 1974.
- [166] M. Puig-de-Morales-Marinkovic, K.T. Turner, J.P. Butler, J.J. Fredberg et S. Suresh, "Viscoelasticity of the human red blood cell", *Am.J.Physiol Cell Physiol*, vol. 293, no. 2, pp. C597-C605, 2007.
- [167] J. D. Ferry, "Viscoelastic properties of polymers", 3ème édition, New York: John Wiley & Sons, 1980.
- [168] C. Schmitt, Hadj Henni A. et G. Cloutier, "Characterization of blood clot viscoelasticity by dynamic ultrasound elastography and modeling of the rheological behavior", *J.Biomech.*, 2010.
- [169] A. Hadj Henni, C. Schmitt et G. Cloutier, "Shear wave induced resonance elastography of soft heterogeneous media", *J.Biomech.*, vol. 43, no. 8, pp. 1488-1493, 2010.

- [170] J. Oudry, J. Chen, K.J. Glaser, V. Miette, L. Sandrin et R.L. Ehman, "Cross-validation of magnetic resonance elastography and ultrasound-based transient elastography: a preliminary phantom study", *J.Magn Reson.Imaging*, vol. 30, no. 5, pp. 1145-1150, 2009.
- [171] J. Oudry, C. Bastard, V. Miette, R. Willinger et L. Sandrin, "Copolymer-in-oil phantom materials for elastography", *Ultrasound Med Biol.*, vol. 35, no. 7, pp. 1185-1197, 2009.
- [172] I. Sack, B. Beierbach, U. Hamhaber, D. Klatt et J.A. Braun, "Non-invasive measurement of brain viscoelasticity using magnetic resonance elastography", *NMR Biomed.*, vol. 21, no. 3, pp. 265-271, 2008.
- [173] J.G. Svec, J. Sundberg et S. Hertegard, "Three registers in an untrained female singer analyzed by videokymography, strobolaryngoscopy and sound spectrography", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 123, no. 1, pp. 347-353, 2008.
- [174] R.W. Chan et M.L. Rodriguez, "A simple-shear rheometer for linear viscoelastic characterization of vocal fold tissues at phonatory frequencies", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 124, no. 2, pp. 1207-1219, 2008.
- [175] E. Goodyer, N.V. Welham, S.H. Choi, M. Yamashita et S.H. Dailey, "The shear modulus of the human vocal fold in a transverse direction", *J.Voice*, vol. 23, no. 2, pp. 151-155, 2009.
- [176] S. Duflo, S.L. Thibeault, W. Li, X.Z. Shu et G.D. Prestwich, "Vocal fold tissue repair in vivo using a synthetic extracellular matrix", *Tissue Eng*, vol. 12, no. 8, pp. 2171-2180, 2006.
- [177] S.L. Thibeault, S.A. Klemuk, X. Chen et B.H. Quinchia Johnson, "In Vivo engineering of the vocal fold ECM with injectable HA hydrogels-late effects on tissue repair and biomechanics in a rabbit model", *J.Voice*, vol. 25, no. 2, pp. 249-253, 2011.
- [178] I.R. Titze, R.W. Hitchcock, K. Broadhead, K. Webb, W. Li, S.D. Gray et P.A. Tresco, "Design and validation of a bioreactor for engineering vocal fold tissues under combined tensile and vibrational stresses", *J.Biomech.*, vol. 37, no. 10, pp. 1521-1529, 2004.

- [179] H. Ghanbari, H. Viatge, A.G. Kidane, G. Burriesci, M. Tavakoli et A.M. Seifalian, "Polymeric heart valves: new materials, emerging hopes", *Trends Biotechnol.*, vol. 27, no. 6, pp. 359-367, 2009.
- [180] A.G. Kidane, G. Burriesci, P. Cornejo, A. Dooley, S. Sarkar, P. Bonhoeffer, M. Edirisinghe et A.M. Seifalian, "Current developments and future prospects for heart valve replacement therapy", *J.Biomed.Mater.Res.B Appl.Biomater.*, vol. 88, no. 1, pp. 290-303, 2009.
- [181] A. Baghani, H. Eskandari, S. Salcudean et R. Rohling, "Measurement of viscoelastic properties of tissue-mimicking material using longitudinal wave excitation", *IEEE Trans.Ultrason.Ferroelectr.Freq.Control*, vol. 56, no. 7, pp. 1405-1418, 2009.
- [182] A. Samani, J. Bishop, C. Luginbuhl et D.B. Plewes, "Measuring the elastic modulus of ex vivo small tissue samples", *Phys.Med Biol.*, vol. 48, no. 14, pp. 2183-2198, 2003.
- [183] J. Fromageau, J.L. Gennisson, C. Schmitt, R.L. Maurice, R. Mongrain et G. Cloutier, "Estimation of polyvinyl alcohol cryogel mechanical properties with four ultrasound elastography methods and comparison with gold standard testings", *IEEE Trans.Ultrason.Ferroelectr.Freq.Control*, vol. 54, no. 3, pp. 498-509, 2007.
- [184] J.S. Park, J.W. Park et E. Ruckenstein, "On the viscoelastic properties of poly(vinyl alcohol) and chemically crosslinked poly(vinyl alcohol)", *J.Appl.Polym.Sci.*, vol. 82, no. 7, pp. 1816-1823, 2001.
- [185] W. Swieszkowski, D.N. Ku, H.E. Bersee et K.J. Kurzydowski, "An elastic material for cartilage replacement in an arthritic shoulder joint", *Biomaterials*, vol. 27, no. 8, pp. 1534-1541, 2006.
- [186] D. Dumont, J. Dahl, E. Miller, J. Allen, B. Fahey et G. Trahey, "Lower-limb vascular imaging with acoustic radiation force elastography: demonstration of in vivo feasibility", *IEEE Trans.Ultrason.Ferroelectr.Freq.Control*, vol. 56, no. 5, pp. 931-944, 2009.
- [187] S. Le Floc'h, G. Cloutier, G. Finet, P. Tracqui, R.I. Pettigrew et J. Ohayon, "On the potential of a new IVUS elasticity modulus imaging approach for detecting vulnerable

- atherosclerotic coronary plaques: in vitro vessel phantom study", *Phys.Med Biol.*, vol. 55, no. 19, pp. 5701-5721, 2010.
- [188] I.Y. Kim, S.J. Seo, H.S. Moon, M.K. Yoo, I.Y. Park, B.C. Kim et C.S. Cho, "Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications", *Biotechnol.Adv.*, vol. 26, no. 1, pp. 1-21, 2008.
- [189] J.K. Suh et H.W. Matthew, "Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review", *Biomaterials*, vol. 21, no. 24, pp. 2589-2598, 2000.
- [190] J. Cho, M.-C. Heuzey et M. Hamdine, "Gel Point Investigation of a Chitosan System Using Fourier Transform Rheometry and Multi-Frequency Excitation", *Macromol.Mater.Eng.*, vol. 292, no. 5, pp. 571-581, 2007.
- [191] E.L. Madsen, M.A. Hobson, H. Shi, T. Varghese et G.R. Frank, "Tissue-mimicking agar/gelatin materials for use in heterogeneous elastography phantoms", *Phys.Med Biol.*, vol. 50, no. 23, pp. 5597-5618, 2005.
- [192] A.H. Clark, R.K. Richardson, S.B. Ross-Murphy et J.M. Stubbs, "Structural and mechanical properties of agar/gelatin co-gels. Small-deformation studies", *Macromolecules*, vol. 16, no. 8, pp. 1367-1374, 1983.
- [193] M. Watase et K. Nishinari, "Rheological properties of agarose-gelatin gels", *Rheologica Acta*, vol. 19, no. 2, pp. 220-225, 1980.
- [194] M. Sepehr, P.J. Carreau, M. Moan et G. Ausias, "Rheological properties of short fiber model suspensions", *Journal of Rheology*, vol. 48, no. 5, pp. 1023-1048, 2004.
- [195] T.A. Krouskop, D.R. Dougherty et F.S. Vinson, "A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue", *J.Rehabil.Res.Dev.*, vol. 24, no. 2, pp. 1-8, 1987.
- [196] K.J. Parker et R.M. Lerner, "Sonoelasticity of organs: shear waves ring a bell", *J.Ultrasound Med*, vol. 11, no. 8, pp. 387-392, 1992.
- [197] J.V. Shah et A. Janmey, "Strain hardening of fibrin gels and plasma clots ", *Rheol Acta*, vol. 36, pp. 262-268, 1997.

- [198] E.A. Ryan, L.F. Mockros, J.W. Weisel et L. Lorand, "Structural origins of fibrin clot rheology", *Biophys.J.*, vol. 77, no. 5, pp. 2813-2826, 1999.
- [199] S.Y. Emelianov, X. Chen, M. O'Donnell, B. Knipp, D. Myers, T.W. Wakefield et J.M. Rubin, "Triplex ultrasound: elasticity imaging to age deep venous thrombosis", *Ultrasound Med Biol.*, vol. 28, no. 6, pp. 757-767, 2002.
- [200] K.J. Parker, S.R. Huang, R.A. Musulin et R.M. Lerner, "Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging"", *Ultrasound Med Biol.*, vol. 16, no. 3, pp. 241-246, 1990.
- [201] M.L. Palmeri, A.C. Sharma, R.R. Bouchard, R.W. Nightingale et K.R. Nightingale, "A finite-element method model of soft tissue response to impulsive acoustic radiation force", *IEEE Trans.Ultrason.Ferroelectr.Freq.Control*, vol. 52, no. 10, pp. 1699-1712, 2005.
- [202] L. Flax, L.R. Dragonette et H. Uberall, "Theory of elastic resonance excitation by sound scattering", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 63, no. 3, pp. 723-731, 1978.
- [203] S. Papazoglou, C. Xu, U. Hamhaber, E. Siebert, G. Bohner, R. Klingebiel, J. Braun et I. Sack, "Scatter-based magnetic resonance elastography", *Phys.Med Biol.*, vol. 54, no. 7, pp. 2229-2241, 2009.
- [204] S. Biwa, S. Yamamoto, F. Kobayashi et N. Ohno, "Computational multiple scattering analysis for shear wave propagation in unidirectional composites", *International Journal of Solids and Structures*, vol. 41, no. 2, pp. 435-457, 2004.
- [205] P. M. Morse et H. Feshbach, "Methods of Theoretical Physics", New York: McGraw-Hill, chap. 11.2, 1953.
- [206] C. Schmitt, A. Hadj Henni et G. Cloutier, "Characterization of time-varying mechanical viscoelastic parameters of mimicking deep vein thrombi with 2D dynamic elastography", *IEEE Ultrasonics Symposium*, pp. 1009-1012, 2007.
- [207] E. Cherin, R. Williams, A. Needles, G. Liu, C. White, A.S. Brown, Y.Q. Zhou et F.S. Foster, "Ultrahigh frame rate retrospective ultrasound microimaging and blood flow

- visualization in mice in vivo", *Ultrasound Med Biol.*, vol. 32, no. 5, pp. 683-691, 2006.
- [208] M. Pernot, K. Fujikura, S.D. Fung-Kee-Fung et E.E. Konofagou, "ECG-gated, mechanical and electromechanical wave imaging of cardiovascular tissues in vivo", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 33, no. 7, pp. 11075-1085, 2007.
- [209] B. A. Auld, "Acoustic Fields and Waves in Solids", 1ère édition, New York: John Wiley & Sons, 1973.
- [210] K. Daoudi, A.-C. Boccara et E. Bossy, "Detection and discrimination of optical absorption and shear stiffness at depth in tissue-mimicking phantoms by transient optoelastography", *Applied Physics Letters*, vol. 94, no. 15, pp. 154103, 2009.
- [211] P. Asbach, D. Klatt, U. Hamhaber, J. Braun, R. Somasundaram, B. Hamm et I. Sack, "Assessment of liver viscoelasticity using multifrequency MR elastography", *Magn Reson.Med*, vol. 60, no. 2, pp. 373-379, 2008.
- [212] Q.C. Chan, G. Li, R.L. Ehman, R.C. Grimm, R. Li et E.S. Yang, "Needle shear wave driver for magnetic resonance elastography", *Magn Reson.Med.*, vol. 55, no. 5, pp. 1175-1179, 2006.
- [213] M. Yin, J. Woollard, X. Wang, V.E. Torres, P.C. Harris, C.J. Ward, K.J. Glaser, A. Manduca et R.L. Ehman, "Quantitative assessment of hepatic fibrosis in an animal model with magnetic resonance elastography", *Magn Reson.Med.*, vol. 58, no. 2, pp. 346-353, 2007.
- [214] E. Montagnon, S. Hissoiny, P. Després et G. Cloutier, "GPU-Based Parallel Processing applied to the Cross-Correlation Algorithm : Toward Real-Time Displacement Estimation in Dynamic Ultrasound Elastography.", *Ultrasound Med Biol.*, 2011.
- [215] A. Hadj Henni, C. Schmitt, M.É. Trembley, M. Hamdine, M.-C. Heuzey, P. Carreau et G. Cloutier, "Hyper-frequency viscoelastic spectroscopy of biomaterials", *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2011.
- [216] D.G. Altman et J.M. Bland, "Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies", *The Statistician*, vol. 32, pp. 307-317, 1983.

- [217] J. Guerrero, S.E. Salcudean, J.A. McEwen, B.A. Masri et S. Nicolaou, "System for deep venous thrombosis detection using objective compression measures", *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, vol. 53, no. 5, pp. 845-854, 2006.
- [218] J. Guerrero, S.E. Salcudean, J.A. McEwen, B.A. Masri et S. Nicolaou, "Real-time vessel segmentation and tracking for ultrasound imaging applications", *IEEE Trans.Med.Imaging*, vol. 26, no. 8, pp. 1079-1090, 2007.
- [219] T.J. Hall, M. Bilgen, M.F. Insana et T.A. Krouskop, "Phantom materials for elastography", *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 44, no. 6, pp. 1355-1365, 1997.
- [220] M.L. Palmeri, M.H. Wang, J.J. Dahl, K.D. Frinkley et K.R. Nightingale, "Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 34, no. 4, pp. 546-558, 2008.
- [221] S.I. Ringleb, S.F. Bensamoun, Q. Chen, A. Manduca, K.N. An et R.L. Ehman, "Applications of magnetic resonance elastography to healthy and pathologic skeletal muscle", *J.Magn Reson.Imaging*, vol. 25, no. 2, pp. 301-309, 2007.
- [222] F. Destrempes, J. Meunier, M.F. Giroux, G. Soulez et G. Cloutier, "Segmentation in ultrasonic B-mode images of healthy carotid arteries using mixtures of Nakagami distributions and stochastic optimization", *IEEE Trans.Med.Imaging*, vol. 28, no. 2, pp. 215-229, 2009.
- [223] J. Bercoff, A. Criton, C. C. Bacrie, J. Souquet, M. Tanter, J. L. Gennisson, T. Deffieux, M. Fink, V. Juhan, A. Colavolpe, D. Amy et A. Athanasiou, "ShearWave Elastography A new real time imaging mode for assessing quantitatively soft tissue viscoelasticity", *IEEE Ultrasonics Symposium*, pp. 321-324, 2008.
- [224] E.A. Barannik, A. Girnyk, V. Tovstiyak, A.I. Marusenko, S.Y. Emelianov et A.P. Sarvazyan, "Doppler ultrasound detection of shear waves remotely induced in tissue phantoms and tissue in vitro", *Ultrasonics*, vol. 40, no. 1-8, pp. 849-852, 2002.
- [225] H. Kanai, "Propagation of vibration caused by electrical excitation in the normal human heart", *Ultrasound Med.Biol.*, vol. 35, no. 6, pp. 936-948, 2009.

- [226] J.P. Collet, H. Shuman, R.E. Ledger, S. Lee et J.W. Weisel, "The elasticity of an individual fibrin fiber in a clot", *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, vol. 102, no. 26, pp. 9133-9137, 2005.
- [227] J.W. Weisel, "Biophysics. Enigmas of blood clot elasticity", *Science*, vol. 320, no. 5875, pp. 456-457, 2008.
- [228] J.W. Weisel, "The mechanical properties of fibrin for basic scientists and clinicians", *Biophys.Chem.*, vol. 112, no. 2-3, pp. 267-276, 2004.
- [229] J.W. Weisel, "Biomechanics in hemostasis and thrombosis", *J.Thromb.Haemost.*, vol. 8, no. 5, pp. 1027-1029, 2010.
- [230] M. Ranby, S. Ramstrom, P.O. Svensson et T.L. Lindahl, "Clotting time by free oscillation rheometry and visual inspection and a viscoelastic description of the clotting phenomenon", *Scand.J.Clin.Lab Invest*, vol. 63, no. 6, pp. 397-406, 2003.
- [231] C.W. Washington et M.I. Miga, "Modality independent elastography (MIE): a new approach to elasticity imaging", *IEEE Trans.Med Imaging*, vol. 23, no. 9, pp. 1117-1128, 2004.
- [232] X. Zhang et J.F. Greenleaf, "Noninvasive generation and measurement of propagating waves in arterial walls", *The Journal of the Acoustical Society of America*, vol. 119, no. 2, pp. 1238-1243, 2006.
- [233] M. Hamdine, M.-C. Heuzey et A. Bégin, "Viscoelastic properties of phosphoric and oxalic acid-based chitosan hydrogels", *Rheologica Acta*, vol. 45, no. 5, pp. 659-675, 2006.
- [234] Hadj Henni A., C. Schmitt et G. Cloutier, "Shear wave induced resonance elastography of breast tumors", *IEEE Ultrasonics Symposium*, 2011.
- [235] S.J. Perlin, "Pulmonary embolism during compression US of the lower extremity", *Radiology*, vol. 184, no. 1, pp. 165-166, 1992.
- [236] W.B. Schroder et J.F. Bealer, "Venous duplex ultrasonography causing acute pulmonary embolism: a brief report", *J.Vasc.Surg.*, vol. 15, no. 6, pp. 1082-1083, 1992.

- [237] S. Kaewunruen et A.M. Remennikov, "Dynamic properties of railway track and its components : a state-of-the-art review", *University of Wollongong (report)*, 2008.
- [238] K. Kowalczyk, F. Svaricek, C. Bohn et H. J. Karkosch, "An Overview of Recent Automotive Applications of Active Vibration Control", *Symposium on "Habitability of Combat and Transport Vehicles: Noise, Vibration and Motion"*, 2004.
- [239] S. Cox, A. Wang et A. Adedipe, "Noise and Vibration Mitigation for Rail Transportation Systems", Springer Berlin / Heidelberg, 2008.
- [240] J. Pradet, "Fluides en écoulement: méthodes et modèles", Paris: Masson, 1991.
- [241] E. Alt, S. Banyai, M. Banyai et R. Koppensteiner, "Blood rheology in deep venous thrombosis--relation to persistent and transient risk factors", *Thromb.Res.*, vol. 107, no. 3-4, pp. 101-107, 2002.
- [242] A. Fronek, M.H. Criqui, J. Denenberg et R.D. Langer, "Common femoral vein dimensions and hemodynamics including Valsalva response as a function of sex, age, and ethnicity in a population study", *J.Vasc.Surg.*, vol. 33, no. 5, pp. 1050-1056, 2001.
- [243] K.C. Gersh, C. Nagaswami et J.W. Weisel, "Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes", *Thromb.Haemost.*, vol. 102, no. 6, pp. 1169-1175, 2009.
- [244] M. Diez-Silva, M. Dao, J. Han, C.T. Lim et S. Suresh, "Shape and Biomechanical Characteristics of Human Red Blood Cells in Health and Disease", *MRS.Bull.*, vol. 35, no. 5, pp. 382-388, 2010.
- [245] T. Kaster, I. Sack et A. Samani, "Measurement of the hyperelastic properties of ex vivo brain tissue slices", *J.Biomech.*, vol. 44, no. 6, pp. 1158-1163, 2011.
- [246] E.L. Madsen, M.A. Hobson, G.R. Frank, H. Shi, J. Jiang, T.J. Hall, T. Varghese, M.M. Doyley et J.B. Weaver, "Anthropomorphic breast phantoms for testing elastography systems", *Ultrasound Med Biol.*, vol. 32, no. 6, pp. 857-874, 2006.
- [247] E.L. Madsen, M.A. Hobson, H. Shi, T. Varghese et G.R. Frank, "Stability of heterogeneous elastography phantoms made from oil dispersions in aqueous gels", *Ultrasound Med Biol.*, vol. 32, no. 2, pp. 261-270, 2006.

- [248] E.L. Madsen, G.R. Frank, T.A. Krouskop, T. Varghese, F. Kallel et J. Ophir, "Tissue-mimicking oil-in-gelatin dispersions for use in heterogeneous elastography phantoms", *Ultrason.Imaging*, vol. 25, no. 1, pp. 17-38, 2003.
- [249] J.C. Russell et S.D. Proctor, "Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis", *Cardiovasc.Pathol.*, vol. 15, no. 6, pp. 318-330, 2006.
- [250] G.C. Kagadis, G. Loudos, K. Katsanos, S.G. Langer et G.C. Nikiforidis, "In vivo small animal imaging: current status and future prospects", *Med Phys.*, vol. 37, no. 12, pp. 6421-6442, 2010.
- [251] K.P. McGee, R.D. Hubmayr, D. Levin et R.L. Ehman, "Feasibility of quantifying the mechanical properties of lung parenchyma in a small-animal model using (1)H magnetic resonance elastography (MRE)", *J.Magn Reson.Imaging*, vol. 29, no. 4, pp. 838-845, 2009.
- [252] E.H. Clayton, J.R. Garbow et P.V. Bayly, "Frequency-dependent viscoelastic parameters of mouse brain tissue estimated by MR elastography", *Phys.Med Biol.*, vol. 56, no. 8, pp. 2391-2406, 2011.
- [253] J. Luo, K. Fujikura, S. Homma et E.E. Konofagou, "Myocardial elastography at both high temporal and spatial resolution for the detection of infarcts", *Ultrasound Med Biol.*, vol. 33, no. 8, pp. 1206-1223, 2007.
- [254] C. Bastard, M.R. Bosisio, M. Chabert, A.D. Kalopissis, M. Mahrouf-Yorgov, H. Gilgenkrantz, S. Mueller et L. Sandrin, "Transient micro-elastography: A novel non-invasive approach to measure liver stiffness in mice", *World J.Gastroenterol.*, vol. 17, no. 8, pp. 968-975, 2011.
- [255] C. Kang, M. Bonneau, J.P. Brouland, S.C. Bal dit et L. Drouet, "In vivo pig models of venous thrombosis mimicking human disease", *Thromb.Haemost.*, vol. 89, no. 2, pp. 256-263, 2003.