



UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS DE TOURS

École Doctorale [EMSTU]

Unité Mixte de Recherche INSERM U930 "Imagerie & Cerveau"
Faculté de médecine de Tours

THÈSE DE DOCTORAT

présenté par :

Redouane TERNIFI

soutenue le : 10 Octobre 2014

pour obtenir le grade de : Docteur de l'université François Rabelais de Tours

Discipline / Spécialité : **Science de la Vie et de la Santé / Acoustique médicale**

MESURE DE LA PULSATILITÉ NATURELLE DU TISSU CÉRÉBRAL PAR ULTRASONS

THÈSE DIRIGÉE PAR :

REMENIERAS Jean-Pierre Ingénieur de Recherche - HDR, INSERM - Université de Tours

RAPPORTEURS :

CATHELINÉ Stefan Directeur de Recherche, INSERM - Université Lyon 1

MITTON David Directeur de Recherche, IFSTTAR - Université Lyon 1

JURY :

CATHELINÉ Stefan Directeur de Recherche, INSERM - Université Lyon 1

DESTRIEUX Christophe Professeur des Universités, INSERM - Université de Tours

MITTON David Directeur de Recherche, IFSTTAR - Université Lyon 1

PATAT Frédéric Professeur des Universités, CIC-IT Université de Tours

REMENIERAS Jean-Pierre Ingénieur de Recherche - HDR, INSERM - Université de Tours

TANTER Mickael Directeur de Recherche, INSERM - ESPCI ParisTech

INVITÉ :

CAMUS Vincent Professeur des Universités, Université de Tours

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu Jean Pierre REMENIERAS, mon directeur de thèse qui m'a donné l'opportunité de travailler au sein de l'Inserm U930, pour ses précieux conseils, ses encouragements et sa générosité sans limite.

J'exprime toute ma gratitude à Stéphane CATHELIN et David MITTON qui ont accepté de rapporter ce manuscrit, ainsi qu'à Mickael TANTER, Christophe DESTRIEUX et Frédéric PATAT qui m'ont fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Merci à tous pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ces travaux.

Cette thèse a bénéficié d'un financement de l'Agence Nationale de la Recherche ANR-COSTUM-TECSAN-2009 et du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Je remercie les partenaires de ce projet : la société VERMON, le service d'imagerie du CHRU de Tours et en particulier Jean-Phillipe COTTIER, Frédéric ANDERSSON, Laurent BARANTIN et Guillaume CHASSAGNON, le Centre d'Investigation Clinique (CIC-IT) et le Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage (CeRCA).

Je remercie également les diverses personnes avec qui j'ai eu l'occasion de collaborer : les membres du CIC, le personnel du bloc-opératoire du service de neurochirurgie, et en particulier Christophe DESTRIEUX, l'équipe du laboratoire de Biophysique & Mathématiques, et en particulier Emilie VIERRON, ainsi que David SAVERY de la société Supersonic Imagine.

Je remercie chaleureusement Mélouka EL KATEB pour toute l'aide qu'elle m'a apportée et pour son optimisme inébranlable ; merci d'avoir été présente depuis le début de ma thèse jusqu'à la soutenance. Merci à sa soeur Fatiha pour son superbe "Merguez frites".

Je remercie profondément Yassine MOFID pour son soutien et ses conseils scientifiques, ainsi que pour sa présence lors des moments durs. Sans oublier sa femme Wafa pour ses plats sublimes et leurs deux enfants Raïth et Maïssame.

REMERCIEMENTS

Merci à ma chère Chloé, ma collègue à temps plein, avec qui j'ai partagé des moments inoubliables tout au long de cette thèse. Son copain "Capitaine Ralph!" pour m'avoir invité dans sa classe et pour les soirées Physique Quantique. De plus, merci à Rémi le Brésilien, Mariana la Bulgare & Dominique le Vendéen pour les diverses sorties et soirées mémorables.

Merci à tous les membres de l'équipe 5 Imagerie et Ultrasons pour le soutien et les fous rires à la cafét. Je remercie en particulier Ayache BOUAKAZ et Frédéric OSSANT pour leurs nombreux conseils. Merci à Samuel CALLÉ pour sa relecture de ma thèse et ses conseils scientifiques. Merci également à Marielle DEFONTAINE et Hélène MORESCHI pour leur aide (toujours avec le sourire!), ainsi qu'à Jean-Yves TARTU pour son expertise en mécanique. Merci à Stéphanie LEPAIRE pour son efficacité et immense gentillesse.

J'adresse également des remerciements sincères à toute l'équipe des doctorants : Aya, Caroline, Emma, les deux Emmanuel, Jean-René, Jennifer, Joseph, Thomas et Tony; l'équipe des post-docs : Alexander, Camille, Charles (My coach and English reviewer!), Damien, Djamel, pour leur aide, conseils, sympathie et surtout pour ne pas avoir hésité à répondre à mes questions parfois bêtes.

Je tiens à remercier toute l'école doctorale de l'université François-Rabelais de Tours et en particulier Véronica SERRANO pour son soutien et ses encouragements. L'unique Aurélie MONDON que j'ai rencontrée lors des Doctoriales 2010, depuis je ne la lâche plus! Merci pour tous tes conseils de communications, ta bienveillance, nos discussions enrichissantes et soirée "Spaghettis".

J'aimerais aussi faire un petit retour aux origines en saluant mes anciens professeurs et camarades de classes de l'ENPEI à Alger, l'ENSIM et LAUM au Mans.

Je remercie toute ma famille, et en particulier Amina TERNIFI, ma soeur, pour sa pertinence, ses conseils, son soutien et ses trois enfants Hadile, Anes et Joumana. Sans oublier le papa, Nabile BEKRI, qui m'a soutenu pendant la rédaction.

* * *

J'adresse enfin un immense remerciement à mes parents, Abdelkader et Fatiha TERNIFI, à qui je dédie ces travaux de thèse. Ils m'ont patiemment guidé et soutenu jusqu'ici, et ont permis que mes (longues!) études se déroulent dans les conditions les plus favorables. Mes remerciements ne suffiront pas à exprimer toute la reconnaissance que j'ai envers eux.

Résumé

Actuellement, l'étude du mouvement des tissus biologiques figure parmi les thématiques majeures dans le domaine de l'imagerie médicale, dont le challenge est d'apporter un complément d'information clinique et de permettre une aide au diagnostic. L'application récente de techniques d'élastographie ouvre de nouvelles perspectives de caractérisation biomécanique des tissus, et notamment du cerveau. Dans ce contexte, nous proposons une méthodologie innovante d'élastographie passive des propriétés mécaniques du tissu cérébral dont le but est de permettre à terme le diagnostic des maladies neuro-dégénératives.

Lors de ce projet de thèse, nous avons mis en œuvre une nouvelle technique d'exploration ultrasonore dite " *Fast Cerebral Pulsatility Imaging* " (FCPI), permettant d'obtenir *in vivo* le champ de déplacement et le champ de déformation du tissu cérébral à partir des mouvements naturels liés à l'afflux sanguin, appelé pulsatilité cérébrale. L'innovation consiste au développement d'une nouvelle sonde basse fréquence adaptée à la traversée de la boîte crânienne, connectée à un système d'imagerie d'échographie ultrarapide et couplé à un système de neuronavigation par IRM pour un repérage anatomique précis en temps réel.

Cette thèse rapporte tout d'abord une série de travaux orientés sur la validation des algorithmes d'estimations des mouvements par ultrasons. Nous avons ensuite appliqué expérimentalement ces techniques pour évaluer ces capacités lors des expériences *in vitro* sur fantôme d'élasticité et *ex vivo* & *in vivo* pour la caractérisation des pulsations d'une carotide. Ensuite, une grande partie du travail de recherche a été réalisée lors d'une étude clinique sur 50 volontaires sains dans le cadre de projet ANR-COSTUM. Cette étude transversale, a permis d'adapter la méthodologie FCPI *in vivo* pour le suivi du vieillissement naturel. Nous avons montré une diminution significative de la pulsatilité du tissu cérébral en fonction de l'âge. Lors des études pathologiques, la mesure ultrasonore de pulsatilité cérébrale a montré un grand potentiel pour l'étude de l'hypotension orthostatique (hTO) et de la maladie d'Alzheimer. Une corrélation négative significative a été trouvée entre le maximum de déplacement mesuré en US et le volume des lésions de la substance blanche mesuré en IRM ($\rho = -0.86$, $p < 0.01$). De plus, la pulsatilité était moins régulière chez les sujets atteints d'Alzheimer. Dans une épreuve de passage d'une position allongée à une position debout chez des sujets hTO, la pulsatilité cérébrale et la pression artérielle étaient plus faibles dans le groupe de patients avec test d'hTO positif par rapport au groupe contrôle avec un test d'hTO négatif.

Ces résultats pourraient fournir des nouveaux indices aux médecins pour évaluer la réponse à un traitement pour les pathologies concernées. On dispose potentiellement d'un biomarqueur non invasif du fonctionnement cérébral incluant les composantes vasculaires et biomécaniques.

Mots clés : Pulsatilité cérébrale, Estimation de mouvement, Ultrasons, Élastographie passive, Vieillissement cérébral, Alzheimer, Hypotension orthostatique.

Abstract

The study of biological tissues movement is currently, one of the major thematics in the medical imaging field. The challenge is to provide additional clinical information and allow for diagnostic assistance. The recently introduced elastographic techniques, provide ample opportunities for biomechanical tissues characterization, particularly of cerebral tissues. An innovative passive-elastographic methodology for assessing mechanical properties of brain tissue is proposed. The eventual aim is to allow for the diagnosis of neurodegenerative diseases.

In research reported in this thesis, a new technique called "*Fast Cerebral Pulsatility Imaging*" (FCPI) was implemented, in order to obtain *in vivo* displacement and strain fields of brain tissue that arise from internal movements related to natural blood flow, called cerebral pulsatility. Of particular innovation was the development of a new low-frequency transducer, adapted specifically to trans-cranial propagation of ultrasound across the skull. This was connected to an ultrafast ultrasound imaging system which, was coupled to an MRI neuro-navigation system for precise real time anatomical localisation.

This thesis describes a series of experiments, focusing on the ultrasonic validation of movement estimation algorithms. We experimentally implemented these techniques to the assessment of phantom elasticity *in vitro* and the characterization of carotid pulsatility, both *ex vivo* and *in vivo*. A total of 50 healthy individuals were recruited and clinical studied under project ANR-COSTUM. This cross-cutting study, allowed us to evaluate FCPI methodology for age-dependent evolution. We observed a significant age-dependent decrease in cerebral tissue pulsatility. Moreover, in pathological studies, ultrasound measurement of brain pulsatility has shown great potential for the study of orthostatic hypotension (HTO) and Alzheimer's disease. A significant negative correlation was found between the maximum tissue displacement, as measured by ultrasound, and the volume of white matter lesions, as measured by MRI ($\rho = -0.86$, $p < 0.01$). In addition, brain tissue pulsatility was less regular in Alzheimer's patients. In a test of an elongated to a standing position in the HTO subjects, cerebral pulsatility and blood pressure were lower in the group of patients with positive HTO as compared to the control group with a negative HTO.

Accordingly, our results provide doctors with new clues for evaluating treatment responses involving pathologies. The brain pulsatility is potentially a noninvasive biomarker of brain function including vascular and biomechanical components.

Keywords : Cerebral pulsatility, Movement estimation, Ultrasound, Passive elastography, Brain aging, Alzheimer, Orthostatic hypotension.

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Introduction générale	11
1 État de l'art	15
1.1 Introduction	17
1.2 Le cerveau	17
1.2.1 Anatomie du cerveau	17
1.2.2 L'encéphale	18
1.2.3 Système vasculaire du cerveau	19
1.3 Les Mouvements naturels du cerveau	21
1.3.1 État de l'art des mouvements naturels du cerveau	21
1.3.2 Enjeux des études biomécaniques du tissu cérébral	23
1.3.2.1 Pulsatilité et compliance intracrânienne	24
1.3.2.2 Le cerveau : un organe pulsatile et hautement dissipatif	25
1.3.3 Techniques d'investigations de la pulsatilité cérébrale en routine clinique	26
1.3.3.1 Application de la Pression IntraCrânienne : PIC	27
1.3.3.2 Applications du Doppler TransCrânien ultrasonore : DTC	27
1.3.3.3 Applications d'Imagerie par Résonance Magnétique : IRM	28
1.3.4 Nouvelle méthode d'imagerie de la pulsatilité du tissu cérébral : <i>Tissue Pulsatility Imaging</i> (TPI)	29
1.3.5 Intérêt de la TPI par rapport aux autres techniques d'investigation cérébrale	30
1.3.6 Que retenir de la pulsatilité cérébrale ?	31
1.4 Techniques d'élastographie "active" et "passive"	33
1.4.1 Généralités des techniques d'élastographies "actives" : avantages et limites	34

1.4.1.1	Élastographie quasi-statique	34
1.4.1.2	Sono-élastographie	34
1.4.1.3	Élastographie impulsionnelle	35
1.4.1.4	Imagerie d'onde de cisaillement par force de radiation	35
1.4.1.5	Élastographie par Résonance Magnétique	36
1.4.2	Mesures de l'élasticité du tissu cérébral par élastographie "active"	38
1.4.3	Élastographie "passive" par ondes intrinsèques	44
1.4.3.1	D'où viennent les ondes intrinsèques ?	44
1.4.3.2	Imagerie d'élasticité du tissu cérébral par ondes intrinsèques	45
1.4.4	Élastographie passive des tissus mous par onde de cisaillement : technique de corrélation de bruit	47
1.4.5	Que retenir de l'élastographie du cerveau ?	50
2	Méthodes d'imagerie des déformations tissulaires par US	53
2.1	Introduction	55
2.2	Techniques d'acquisitions d'imagerie Ultrasonore	55
2.2.1	Acquisition standard	55
2.2.1.1	Émission et réception ultrasonore	56
2.2.1.2	Du standard à l'ultrarapide	58
2.2.2	Acquisition ultrarapide	59
2.2.2.1	La démodulation en quadrature de phase	59
2.3	Estimateurs des mouvements naturels	64
2.3.1	Méthodes de mesures des mouvements par US	64
2.3.1.1	Corrélation	64
2.3.1.2	Effet Doppler	66
2.3.1.3	Orientations choisies du traitement	66
2.3.2	Estimation de vitesse tissulaire et de déplacement cumulé	68
2.3.3	Estimation de la déformation tissulaire	73
2.3.3.1	Définition de la déformation :	74
2.3.3.2	Estimateur du gradient de vitesse	74
2.3.3.3	Estimateur des moindres-carrés de vitesse	75
2.3.3.4	Estimateur d'autocorrélation spatiale	76
2.4	Validation expérimentale des algorithmes d'estimation de mouvement tissulaire	80
2.4.1	Système d'acquisition ultra rapide	80
2.4.1.1	Sonde SP5-1	80
2.4.1.2	Acquisition des données ultrasonores	80
2.4.2	Évaluation et validation de la chaîne de mesure	81

TABLE DES MATIÈRES

2.4.2.1	Évaluation à l'aide d'un fantôme acoustique : qualité d'imagerie	81
2.4.2.2	Validation sur fantôme élastographique : étude quasi-statique	82
2.4.2.3	Validation sur gel viscoélastique calibré : étude dynamique	83
2.4.3	Conclusion	86
3	Mesure <i>in vivo</i> des mouvements naturels transitoires induits par la physiologie : Pulsatilité de la carotide et du cerveau	87
3.1	Introduction	89
3.2	Caractéristiques du signal tissulaire	89
3.3	Mesure de la pulsatilité de la carotide	90
3.3.1	Expérience sur une carotide humaine <i>ex vivo</i>	91
3.3.1.1	Protocole expérimental	91
3.3.1.2	Acquisitions et traitement des données ultrasonores	92
3.3.1.3	Résultats de l'étude <i>ex vivo</i>	93
3.3.1.4	Discussion et conclusion	95
3.3.2	Expérience sur une carotide humaine <i>in vivo</i>	98
3.3.3	Discussion et conclusion	98
3.4	Mesure de la pulsatilité cérébrale : <i>Fast Cerebral Pulsatility Imaging</i> (FCPI)	100
3.4.1	Introduction	100
3.4.2	Principe et méthode de mesure de la FCPI	100
3.4.3	Traitement des données de la FCPI : automatisation et fiabilité de la mesure	103
3.4.4	Premier critère de qualité : facteur de réussite	104
3.4.5	Deuxième critère de qualité : facteur de segmentation	105
3.4.6	Les paramètres de pulsatilité retenus	106
4	Applications cliniques de la pulsatilité cérébrale	109
4.1	Introduction	111
4.2	Le suivi du vieillissement cérébral par US : COSTUM	111
4.2.1	Problématique du vieillissement cérébral	111
4.2.2	Protocole clinique COSTUM	113
4.2.3	Matériels et méthodes	113
4.2.3.1	Acquisitions ultrasonores des données FCPI	114
4.2.3.2	Paramètres d'estimation de la FCPI	114
4.2.3.3	Système de contention et de positionnement	115
4.2.3.4	Système de neuronavigation	115
4.2.3.5	Choix des plans de la FCPI	118

TABLE DES MATIÈRES

4.2.3.6	Plateforme d'imagerie cérébrale de la FCPI	119
4.2.3.7	Mesures cognitives	119
4.2.3.8	Mesures IRM	120
4.2.3.9	Résultats de la FCPI et analyses statistiques par tranche d'âge (phase2)	121
4.2.4	Discussion des résultats COSTUM	126
4.2.5	Conclusions et perspectives du projet COSTUM	128
4.3	Imagerie de la maladie d'Alzheimer : IMMA	130
4.3.1	Maladie d'Alzheimer et troubles de la marche	130
4.3.2	Protocole clinique IMMA	131
4.3.2.1	Population inclus	131
4.3.2.2	Matériel pour la mesure de la TPI	131
4.3.2.3	Procédure de mesure de la TPI	132
4.3.2.4	Procédure de la mesure IRM-LA	133
4.3.2.5	Analyses statistiques IMMA	135
4.3.3	Résultats de corrélation TPI/LA	135
4.3.3.1	Caractéristiques de la population étudiée	135
4.3.3.2	Comparaison de la TPI entre témoins et Alzheimer	136
4.3.3.3	Corrélation de la TPI avec l'hyperintensités de la substance blanche chez les témoins	137
4.3.4	Discussion des résultats IMMA	138
4.3.5	Limites de l'étude IMMA	141
4.3.6	Conclusion et perspectives du projet IMMA	141
4.4	Hypotension orthostatique et pulsatilité cérébrale : étude préliminaire HY- POPULSE	143
4.4.1	L'hypotension orthostatique	143
4.4.2	Essais pré-étude HYPOPULSE	143
4.4.3	Résultats préliminaires de l'étude HYPOPULSE	144
4.4.4	Discussions des résultats HYPOPULSE	146
4.4.5	Conclusions et perspectives de la pré-étude HYPOPULSE	146
	Conclusion générale	149
	Annexes	155
	Communications scientifiques	170
	Bibliographie	189

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux

1.1	Vitesse moyenne du flux sanguin dans les principales artères cérébrales.	21
4.1	Liste des variables de la FCPI retenues pour l'étude COSTUM.	122
4.2	Tests de comparaison de la répartition des sexes et des mesures de la FCPI selon les différents groupes d'âges.	126
4.3	Tests statistiques deux à deux entre les différents groupes d'âge pour les variables présentant une différence globale significative au risque $< \mathbf{0.05}$ (5%).	127
4.4	Étude des corrélations des mesures de FCPI avec l'âge en continu.	128
4.5	Comparaison de l'âge, de la pression artérielle, de l'IMC et du score à la MOCA entre les groupes témoins et maladie d'Alzheimer.	136
4.6	Comparaison des variables de la pulsatilité cérébrale entre le groupe témoins et le groupe maladie d'Alzheimer.	137
4.7	Caractéristiques des témoins de l'étude IMMA.	140
4.8	Résultats de mesure de la pression artérielle PAS systolique et PAD diastolique pour les 5 temps des deux groupes (Patients et Témoins) mis en épreuve d'hTO.	144
4.9	Résultats de la mesure de la TPI pour les deux groupes (Patients et Témoins) mis en épreuve d'hTO. Le maximum du déplacement pic à pic est exprimé en μm pour les 5 temps de l'épreuve.	145

LISTE DES TABLEAUX

Table des figures

1.1	Schéma du cerveau humain (vue sagittale et coronale).	18
1.2	La vascularisation du cerveau humain. Schéma des artères du cerveau avec les quatre grands axes de circulation artérielle cérébrale.	19
1.3	Représentation du cercle artériel Polygone de Willis.	20
1.4	La mesure des échos de pulsations intracrâniennes.	23
1.5	Relation pression-volume intracrânien ou courbe de Langfit.	24
1.6	Illustration d'un exemple d'onde pulsée dans le cerveau mesurée en utilisant trois méthodes différentes.	27
1.7	L'imagerie fonctionnelle de la pulsatilité cérébrale (fTPI) pendant la stimulation visuelle.	31
1.8	Imagerie d'élasticité en élastographie quasi-statique préopératoire d'une tumeur de cerveau.	38
1.9	Résultats <i>in vivo</i> d'élasticité cérébrale chez les petits animaux à l'aide de l'imagerie par onde de cisaillement.	39
1.10	Schéma de principe d'un protocole <i>in vivo</i> ERM pour la mesure d'élasticité du tissu cérébral.	40
1.11	Application <i>ex vivo</i> d'élastographie active ultrasonore par onde plane pour la caractérisation viscoélastique de la matière grise et blanche du cerveau humain.	42
1.12	Mesures <i>ex vivo</i> d'élastographie active ultrasonore des paramètre viscoélastique G' et G'' dans cerveau humain.	42
1.13	Imagerie d'élasticité des ondes intrinsèques dans le cerveau par IRM.	46
1.14	Exemple d'élastographie passive <i>in vivo</i> de la thyroïde.	48
1.15	Exemple d'élastographie passive du foie.	49
1.16	Schéma des différentes techniques d'imagerie et de mesure d'élasticité tissulaire classées en fonction des méthodes d'excitation : mécanique, force de radiation ultrasonore et mouvements endogènes.	51
2.1	Représentation simplifiée de l'acquisition standard et la formation de faisceau US en signal RF.	57

TABLE DES FIGURES

2.2	Illustration des caractéristiques de transmission d'un élément de la sonde SP5-1.	58
2.3	Principe de transmission d'onde plane et de reconstruction des signaux complexes démodulés IQ.	60
2.4	Spectre du signal RF en ligne continue centré à f_0 . En ligne discontinue le spectre du signal démodulé IQ centré à 0 Hz.	60
2.5	Schéma d'acquisition du signal IQ avec une démodulation analogique en quadrature de phase.	62
2.6	Schéma d'acquisition du signal RF avec un numériseur haute vitesse pour la démodulation en quadrature de phase pour la construction et la sauvegarde des signaux complexes IQ.	62
2.7	Illustration de 8 échantillons d'un signal démodulé. Les ronds rouges représentent les échantillons successifs du signal reçu numérisé à 4 fois la fréquence centrale des ultrasons.	63
2.8	Illustration de la structure de données après démodulation du signal RF en fonction de la profondeur (temps rapide) et du nombre de tirs (temps long).	64
2.9	Images Doppler transcranien dans le cas d'examen des flux dans le cerveau (Polygone de Willis).	65
2.10	Diagramme des méthodes d'acquisition ultrasonore (RF et IQ data), les différents traitements que l'on peut effectuer à partir de ces données pour une meilleure interprétation.	67
2.11	Illustration de la construction du vecteur Doppler à partir d'une autocorrélation complexe.	69
2.12	Exemple de courbe de vitesse tissulaire calculée par l'expression 2.13 à partir de la phase de la fonction de corrélation calculée a une profondeur donnée. Un fort niveau de bruit estimé pour des z important (> 4 cm pour cet exemple).	70
2.13	Comparaison de la vitesse tissulaire estimée par la méthode avec ou sans moyennage spatial SDopp (Subsample Doppler).	72
2.14	Ilustration de calcul de vitesse de déformation à partir de l'équation 2.19.	75
2.15	Ilustration de calcul de vitesse de déformation à partir de l'équation 2.19.	76
2.16	Ilustration de l'estimation de la déformation par la méthode des moindres-carrés pour différentes tailles de fenêtre ($Lapz + 1 = 4, 8, 16$ pts).	77
2.17	Comparaison de calcul de la vitesse de déformation par la méthode de gradient de vitesse et la méthode de l'étendu d'autocorrélation spatiale.	78
2.18	Calcul de la vitesse de déformation avec la méthode basée sur la corrélation spatiale (Equation : 2.21).	79
2.19	L'échographe Aixplorer [®] de chez Supersonic Imagine (France) connecté à la Sonde SP5-1.	80
2.20	Visualisation des plans de données Doppler complexe IQ obtenus par démodulation complexe par sous échantillonnage acquis toutes les millisecondes en mode d'imagerie ultra rapide.	81

TABLE DES FIGURES

2.21	Évaluation et validation de la chaîne de mesure à l'aide d'un fantôme acoustique. (a) Fantôme d'imagerie CIRS-Model-054GS. (b) Exemple de cartographie B mode des tests de résolutions de la Sonde SP5-1.	82
2.22	Visualisation du fantôme d'élasticité tissulaire qui a servi aux essais <i>in vitro</i> sur fantôme (CIRS Model 049).	82
2.23	Visualisation (a) des plans de données Doppler complexe IQ acquis toutes les millisecondes en mode d'imagerie ultra rapide, (b) le déplacement tissulaire 2D u_z en fonction du temps, (c) de la déformation tissulaire ε_z en fonction du temps.	84
2.24	Dispositif expérimental d'élastographie dynamique. (a) Banc de mesure avec un système d'acquisition et un pot vibrant synchronisé avec l'Aixplorer [®] , (b) Système de génération d'ondes planes dans le gel.	84
2.25	Suivi de propagation d'onde de cisaillement. (a) Acquisition ultrarapide des données complexes IQ à 5 <i>KHz</i> , (b) Cartographie spatio-temporelle de la vitesse d'onde de cisaillement à un z donné.	85
2.26	Principe de calcul de la vitesse de phase (a) et de l'atténuation (b) dans un gel viscoélastique à une fréquence donnée.	85
3.1	Exemple des courbes de déplacement d'une région d'intérêt du parenchyme cérébral enregistré sur 6 secondes avant et après filtrage de la respiration.	90
3.2	Exemple de forme d'onde du déplacement tissulaire en fonction du temps.	91
3.3	Mesure de la vitesse d'onde de cisaillement générée par une onde simulée par injection impulsionnelle de fluide d'une carotide dans un fantôme viscoélastique calibré ($E=10$ kPa).	92
3.4	Acquisition des données ultrasonores. a) Photographie de carotide <i>ex vivo</i> placée dans le fantôme avec la position de la sonde en haut. b) Image Bmode superposée à l'image (a). c) Données complexes 3D enregistrées par le système ultrarapide Aixplorer avec une cadence d'imagerie de 1kHz.	93
3.5	Résultats de la vitesse de déplacement en fonction de la profondeur.	94
3.6	Représentation 2D de la vitesse tissulaire. a) variation spatio-temporelle de la vitesse dans le fantôme. b) Segmentation de l'onde de cisaillement (S).	94
3.7	Estimation de la vitesse d'onde de cisaillement V_s	95
3.8	Représentation graphique de l'onde de cisaillement générée par la propagation d'onde de pouls dans le tissu environnant d'une artère.	96
3.9	Essai <i>in vivo</i> de la carotide d'un volontaire sain.	98
3.10	Plan d'imagerie de la FCPI utilisé pour caractériser le mouvement du cerveau en fonction de l'âge (coupe transverse de l'artère basilaire).	101
3.11	Résultats des mesure de la FCPI de l'ABT pour le volontaire sain <i>N°37</i>	102
3.12	Transformée de Fourier du déplacement tissulaire. La bande de fréquence du mouvement s'étend de 0.7Hz à 4Hz.	102

TABLE DES FIGURES

3.13	a) Image échographique ultrasonore en mode Ultrafast avec émission en onde plane visualisant l'artère cérébrale basilaire en coupe transverse. La croix indique l'endroit où l'algorithme a trouvé l'amplitude maximale de déplacement située au plus près de l'artère. b) et c) Cartographies 2D de déplacement et de déformation respectivement au temps 2.53 secondes de la ROI sélectionnée en (a).	103
3.14	Comparaison de deux courbes de déplacement à deux points différents de la ROI en fonction du temps pour le même volontaire.	104
3.15	Tracé des deux fonctions d'autocorrélation qui correspondent aux courbes temporelles de la figure 3.14. Les deux points en rouge correspondant aux deux premiers maximums relatifs.	105
3.16	Segmentation des courbes de déplacement temporel.	106
4.1	Version finale du système de contention avec le collier cervical, le bras articulé pour le maintien de la sonde et le casque pour la fixation de l'étoile de référencement.	116
4.2	Photos de la sonde SP5-1 monté sur le bras articulé.	116
4.3	Illustration du casque de référencement.	116
4.4	Couplage neuronavigation et ultrasons.	117
4.5	Coupe longitudinale de l'artère cérébrale postérieure droite (ACPD) utilisée lors de l'étude clinique du sujet N°37. Impression d'écran de neuronavigation a) avant et b) après superposition du plan US sur l'image morphologique IRM.	118
4.6	Plateforme d'imagerie pour la mesure de la FCPI.	120
4.7	Distribution de la FCPI dans le plan de coupe Longitudinale de l'Artère Basilaire (LAB) par tranche d'âge.	123
4.8	Distribution de la FCPI dans le plan de coupe Transverse de l'Artère Basilaire (TAB) par tranche d'âge.	123
4.9	Distribution de la FCPI dans le plan de coupe de l'Artère Cérébrale Postérieure Droite (ACPD) par tranche d'âge.	124
4.10	Distribution de la FCPI dans le plan de coupe de l'Artère Cérébrale Moyenne Droite (ACMD) par tranche d'âge.	124
4.11	Distribution de la FCPI dans le plan de coupe de l'Artère Cérébrale Postérieure Gauche (ACPG) par tranche d'âge.	125
4.12	Distribution de la FCPI dans le plan de coupe de l'Artère Cérébrale Moyenne Gauche (ACMG) par tranche d'âge.	125
4.13	Protocole de la mesure de la pulsativité cérébrale (TPI) dans le projet IMMA.	132
4.14	Traitement des données ultrasonores (TPI). a) Estimation du retard à l'aide d'une intercorrélation 1D. b) Courbes de déplacement d'une région élémentaire (RE) en fonction du temps; courbe rouge : sans filtrage, et courbe bleu : avec filtrage de la respiration.	134

TABLE DES FIGURES

4.15 Examens IRM réalisés sur un 1.5 Tesla General Electric HDx (GE Medical System) en utilisant MRIcro [®] sur la séquence FLAIR-T2.	134
4.16 Box plots comparatives des mesures de pulsatilité cérébrale dans les groupes témoins et maladie d'Alzheimer (MA).	138
4.17 Tracé de la pulsatilité cérébrale maximale (TPI _{max} en μm) en fonction du volume relatif de leucoaraiose (L _{arel} en %) dans le groupe témoin.	139
4.18 Illustration des résultats des deux cas extrême des témoins IMMA.	139
4.19 Mesure de la TPI en épreuve d'hTO pour le patient (P2). Courbes de déplacement tissulaire en fonction du temps a) allongé et b) debout à t ₀ . Tout les points du plan US sont superposés.	145

TABLE DES FIGURES

Introduction générale

Contexte et problématique

Les méthodes d'imagerie ultrasonore connaissent de larges applications cliniques pour quasiment tous les organes du corps humain [Wells, 1999]. Il existe cependant deux organes très difficiles à explorer, bien que d'une importance capitale en termes de santé publique : les **os** et le **cerveau**. En effet, les ultrasons (US) sont fortement atténués et défocalisés lors de leur propagation à travers les structures osseuses. Cette atténuation est proportionnelle à la fréquence d'émission des US, d'où la nécessité d'utiliser des fréquences assez basses (de 1 à 2 MHz) pour éviter un niveau d'atténuation rédhibitoire et ainsi pouvoir franchir certaines de ces structures. Le cerveau est de surcroît difficilement accessible derrière la boîte crânienne du fait de l'irrégularité de son épaisseur, ce qui accentue le phénomène de déformation du front d'onde et entraîne une importante défocalisation des US. De ce fait, il existe peu d'études sur l'application des US pour l'exploration du cerveau. Ces dernières années, de grands progrès ont eu lieu en thérapie médicale par US focalisés, comme l'ablation thermique de tumeurs cérébrales. Des résultats intéressants ont été obtenus récemment en imagerie fonctionnelle par US sur un cerveau de souris pendant une stimulation de la moustache à crâne ouvert [Macé *et al.*, 2011]. Des zones du cerveau ont été vascularisées pendant cette stimulation et ont ainsi été visualisées par Doppler ultrarapide. En imagerie transcranienne par US, nous avons tiré profit du fait que les hétérogénéités du tissu cérébral diffusent beaucoup plus les US que les globules rouges du sang présents dans les artères du cerveau. Une idée intéressante consiste à visualiser, non pas les variations du flux sanguin, mais les déformations et les mouvements du tissu cérébral autour de ces vaisseaux. Ainsi, avec des sondes ultrasonores sensibles et basse fréquence, associés à des méthodes d'imagerie ultrarapide il est possible en sélectionnant des régions d'intérêt situées derrière des zones peu épaisses du crâne (fenêtre temporale ou occipitale) d'observer la pulsativité naturelle du cerveau humain.

D'un point de vue physiologique, la pulsativité du cerveau est le reflet de la capacité du tissu cérébral à se dilater et à se contracter au cours du cycle cardiaque [Wagshul *et al.*, 2011]. Lors de la phase systolique du cycle cardiaque, l'afflux sanguin artériel cérébral crée une légère expansion du volume cérébral total, de l'ordre du pourcent. Lors de la phase diastolique du cycle cardiaque, le cerveau reprend son volume initial (état d'équilibre) via le drainage veineux. Puisque le volume dans le crâne est constant, cette entrée/sortie du sang dans le cerveau s'associe d'une sortie/entrée du liquide céphalorachidien dans lequel

"baigne" le cerveau. La répétition de ce processus caractérise la pulsatilité naturelle du cerveau. Tout comme le cœur, le cerveau possède une pulsatilité naturelle, il pulse, se déplace et se déforme de façon cyclique d'où l'intérêt de concevoir des outils d'analyse biomécanique du cerveau afin de répondre à des questions posées par la communauté scientifique : Est ce que le cerveau se déforme de façon homogène? Ces déformations apparaissent elles en même temps et au même endroit? Y a t-il une relation entre ces déformations et le dysfonctionnement cérébral? Quelle est l'influence de l'âge sur cette pulsatilité? ... etc.

Dans ce contexte, l'amélioration des techniques d'exploration fonctionnelle du tissu cérébral est un enjeu majeur en termes de dépistage, de diagnostic, de suivi de traitement, mais également en matière de recherche plus physiopathologique. Il va de soit que beaucoup d'études sont nécessaires pour mieux caractériser l'activité mécanique du cerveau. Nous avons bon espoir que l'étude des propriétés mécaniques des tissus biologique puisse être en effet d'une grande aide au diagnostic médical compte tenu de la forte corrélation existant entre ces propriétés et l'état pathologique de ces tissus, en particulier pour le tissu cérébral.

Présentation du travail de recherche

L'application principale que nous avons ciblée dans ce travail porte sur la mesure des mouvements naturels du cerveau par US, où l'on utilise la pulsation artérielle du cerveau (polygone de Willis) comme source interne naturelle de contrainte. La démarche adoptée dans cette étude était destinée à caractériser la nature et la vitesse du champ de déplacement ainsi que le champ de déformation du tissu cérébral *in vivo* au cours du cycle cardiaque. L'objectif étant de développer des techniques d'acquisitions, d'analyses et d'affichages du signal ultrasonore mesuré dans des tissus perfusés. Cette thèse présentera en détail les algorithmes que nous avons développés pour acquérir et traiter les données d'échographie afin de mesurer la pulsatilité tissulaire locale du cerveau. En outre, la thèse portera sur les enjeux, les outils et les expérimentations que nous avons effectuées pour valider les techniques développées ainsi que les résultats obtenus.

Ce travail est organisé comme suit :

- Dans le premier chapitre (**État de l'art**), nous présenterons brièvement la physiologie du cerveau ainsi que les mouvements naturels de cet organe. Par ailleurs, les techniques d'imagerie médicale ultrasonores de l'échographie à l'élastographie, seront présentées, en détaillant plus particulièrement le principe de l'élastographie passive. Enfin, nous discuterons l'intérêt clinique d'une analyse quantitative des déformations locales des tissus soumis à une contrainte naturelle interne comme la perfusion sanguine.
- Le second chapitre (**Méthodes d'imagerie des déformations par ultrasons**) débutera par un rappel des bases de l'échographie conventionnelle ainsi que la nouvelle génération nommée ultrarapide avec un bref aperçu des caractéristiques de la sonde que nous avons développée spécialement pour ce projet. Ensuite, nous aborderons les méthodes d'imagerie des déformations par US : le développement des

techniques capables d'estimer les paramètres mécaniques des tissus. En s'appuyant sur la physique des tissus biologiques, nous détaillerons les principes de base des méthodes de corrélation et présenterons les principales techniques qui en sont issues. Nous étudierons la possibilité et les performances d'une détection de mouvement à partir des acquisitions ultrasonores ultrarapides. Nous présentons des algorithmes d'estimation de mouvements optimisés, basés sur les signaux complexes IQ démodulés, afin de les rendre performants et robustes pour notre application. Ceci est essentiel pour la suite des travaux : une mise en application de ces estimateurs. Dans cette partie, les techniques d'estimation du mouvement tissulaire seront détaillées et validées *in vitro* sur un fantôme d'élasticité lors d'une compression à main libre. De plus, une validation lors de tests d'élastographie dynamique sur un gel viscoélastique calibré. Ce chapitre contiendra aussi le concept et l'historique de l'analyse de la déformation.

- Dans le chapitre 3 (**Mesure *in vivo* des mouvements naturels transitoires induits par la physiologie**), nous ferons un bref rappel des caractéristiques du signal tissulaire, des sources de mouvement (Rythme cardiaque et Respiration) ainsi que du codage de forme du signal échographique. Nous discuterons les mesures *ex vivo* et *in vivo* de la pulsativité de la carotide. Dans cette partie, nous décrirons le protocole expérimental pour la mesure de la pulsativité cérébrale ainsi que les résultats sur des volontaires sains.
- Le Chapitre 4 (**Application clinique**) sera consacré aux projets cliniques réalisés au CHRU de Tours en collaboration avec le centre d'investigation clinique (CIC) de Tours. Le premier projet résume l'étude clinique COSTUM sur le suivi du vieillissement cérébral par US basé sur des observations de l'histoire naturelle de l'évolution de la pulsativité cérébrale. Le second projet IMMA, compare les résultats de pulsativité entre un groupe atteint de la maladie d'Alzheimer et un groupe sain. Le troisième projet HYPOPULSE, concerne une étude préliminaire réalisée sur sujets atteints d'hypotension orthostatique.
- Au final, nous terminerons ce document par des conclusions et une discussion des perspectives des futurs travaux.

Chapitre 1

État de l'art

Sommaire

1.1	Introduction	17
1.2	Le cerveau	17
1.2.1	Anatomie du cerveau	17
1.2.2	L'encéphale	18
1.2.3	Système vasculaire du cerveau	19
1.3	Les Mouvements naturels du cerveau	21
1.3.1	État de l'art des mouvements naturels du cerveau	21
1.3.2	Enjeux des études biomécaniques du tissu cérébral	23
1.3.3	Techniques d'investigations de la pulsatilité cérébrale en routine clinique	26
1.3.4	Nouvelle méthode d'imagerie de la pulsatilité du tissu cérébral : <i>Tissue Pulsatility Imaging</i> (TPI)	29
1.3.5	Intérêt de la TPI par rapport aux autres techniques d'investigation cérébrale	30
1.3.6	Que retenir de la pulsatilité cérébrale ?	31
1.4	Techniques d'élastographie "active" et "passive"	33
1.4.1	Généralités des techniques d'élastographies "actives" : avantages et limites	34
1.4.2	Mesures de l'élasticité du tissu cérébral par élastographie "active"	38
1.4.3	Élastographie "passive" par ondes intrinsèques	44
1.4.4	Élastographie passive des tissus mous par onde de cisaillement : technique de corrélation de bruit	47
1.4.5	Que retenir de l'élastographie du cerveau ?	50

1.1 Introduction

Dans cette première partie, nous rappellerons brièvement l'anatomie du cerveau. Nous nous sommes intéressés en particulier au comportement biomécanique du système vasculaire et du tissu cérébral. Un historique de l'étude des mouvements naturels du cerveau sera ensuite décrite, de la découverte des techniques pour l'exploration des pulsations cérébrales jusqu'à la compréhension de la physiologie intracrânienne. Nous verrons les différentes études réalisées sur la pulsation cardiaque induite, en particulier les éléments clés des ondes pulsées, la mesure et l'analyse de la pression ainsi que les flux pulsatiles dans le cerveau. Finalement, nous décrirons diverses stratégies d'élastographie servant à observer la réponse mécanique d'un milieu par imagerie ultrasonore, et en particulier pour le tissu cérébral.

1.2 Le cerveau

Actuellement, comprendre les mécanismes du fonctionnement cérébral constitue un défi majeur pour la recherche fondamentale et pour ses applications, en particulier dans le domaine de la santé publique. En effet, avec le vieillissement de la population, les maladies neurodégénératives exploseront dans les années à venir. Pour cela, la recherche multidisciplinaire en matière de neurologie, de neurosciences et de biophysique ne cesse de croître pour des avancées technologiques et scientifiques concernant la compréhension des propriétés biomécaniques du tissu cérébral et leur relation avec l'évolution des maladies qui touche le cerveau.

1.2.1 Anatomie du cerveau

L'anatomie du cerveau est complexe, l'objectif de ce chapitre est de familiariser le lecteur avec celle-ci de manière didactique plus qu'exhaustive afin d'identifier les structures jouant un rôle dans les interactions mécaniques. Ces aspects sont indispensables à la compréhension des études biomécaniques du tissu cérébral.

Le cerveau est une masse ovoïde pesant en moyenne 1.5 kg, placé dans la boîte crânienne. Il est composé de deux hémisphères cérébraux d'aspect plissé subdivisés en cinq lobes cérébraux : le lobe frontal, le lobe pariétal, le lobe temporal, le lobe occipital et le lobe limbique (figure 1.1). Sur le plan histologique, le cerveau est principalement constitué de deux types de tissu. Le premier, la substance blanche, interne, faite d'axone recouvert de myéline (milieu anisotrope à cause de la dureté privilégiée des axones). Le second, la substance grise, en périphérie, composée des corps neuronaux (milieu isotrope d'élasticité plus faible que la substance blanche).

1.2. LE CERVEAU

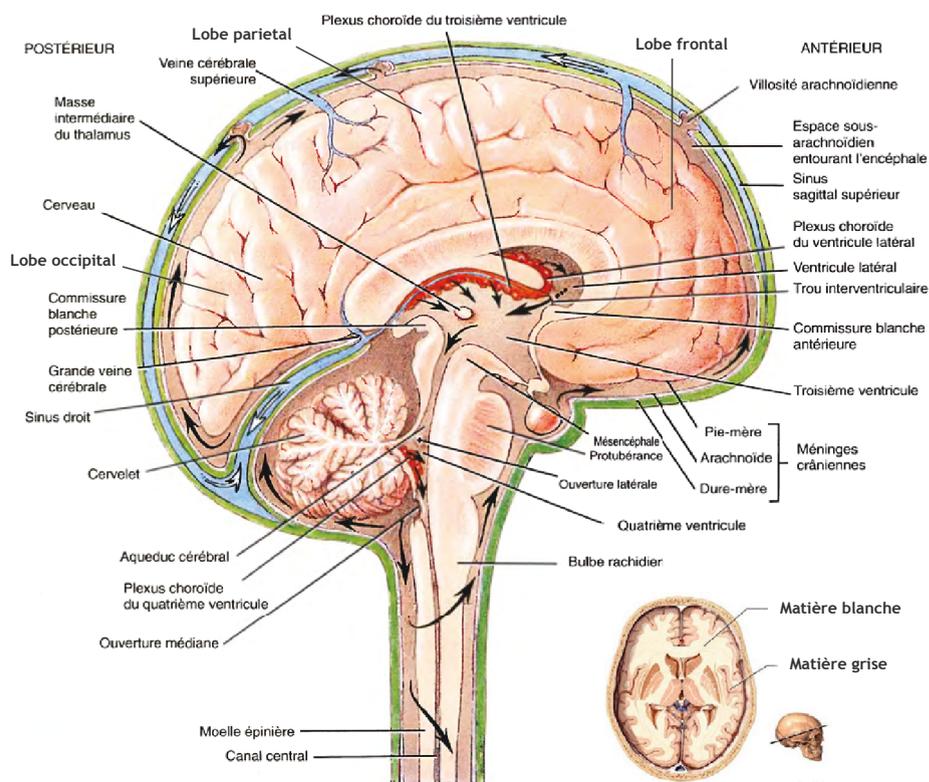


FIGURE 1.1 – Schéma du cerveau humain (vue sagittale et coronale). *Source : casimages.com*

1.2.2 L'encéphale

L'encéphale est constitué du tronc cérébral, du cervelet et du cerveau. L'ensemble flotte dans un coussin protecteur appelé liquide céphalorachidien¹ (**LCR**). Le tronc cérébral est situé dans la fosse postérieure du crâne. Il représente un carrefour majeur du système nerveux central entre le cerveau, en haut, le cervelet, en arrière, et la moelle épinière, en bas. Le cerveau est constitué de deux hémisphères séparés par un profond sillon médian. Ils sont reliés par des faisceaux de fibres constituant le corps calleux. Le cervelet est le centre nerveux chargé de la coordination des fonctions motrices. Il est placé dans la fosse postérieure de la boîte crânienne.

Les ventricules² et le LCR jouent un rôle important dans la biomécanique du cerveau. Le système ventriculaire est constitué principalement de quatre cavités qui communiquent entre elles *via* les deux trous de Monro et l'aqueduc de Sylvius. La figure 1.1 montre la disposition de ces ventricules au sein du cerveau.

Le LCR entoure le cerveau et remplit les ventricules. Il permet de protéger le cerveau des chocs en jouant le rôle d'amortisseur, et remplit des fonctions importantes dans les échanges entre le sang et les tissus nerveux. Le rôle du LCR est aussi d'offrir au cerveau

1. Parfois on trouve la notation liquide cébrospinal (LCS) ou Cerebrospinal fluid (CSF) en anglais.

2. Le système ventriculaire est un ensemble de cavités situées à l'intérieur du cerveau en continuité avec le canal central de la moelle épinière.

une protection contre les infections de par sa composition bio-chimique. Il permet également la circulation d'hormones, agents de communication entre les différentes aires du cerveau. Ce liquide est généré à partir de la circulation sanguine, il est composé de 99% d'eau.

1.2.3 Système vasculaire du cerveau

Le système vasculaire du cerveau est composé des artères, des veines et des capillaires. Il permet le bon fonctionnement de cet organe particulièrement sensible aux variations du débit sanguin. Ce dernier est soumis à une autorégulation du débit sanguin cérébral. Ces caractéristiques permettent d'assurer la protection du système nerveux central en assurant un apport sanguin suffisant (oxygénation).

L'irrigation du cerveau est assurée par le système artériel, constitué de quatre grands axes : en avant les deux artères **carotides internes**, et en arrière les deux artères **vertébrales** (figure 1.2). Chaque artère carotide interne se divise en deux artères : l'artère cérébrale antérieure qui vascularise la partie interne et antérieure de l'hémisphère cérébral, et l'artère cérébrale moyenne qui vascularise la partie latérale de l'hémisphère. Les artères vertébrales forment un tronc commun, l'artère basilaire qui irrigue le tronc cérébral et le cervelet. Elles se divisent ensuite pour former les artères cérébrales postérieures destinées aux lobes occipitaux et à la partie ventrale des lobes temporaux.

Ces artères se subdivisent au fil de leur cheminement en artérioles puis en capillaires et leur arborescence recouvre l'ensemble du cortex. Le drainage du sang veineux en direction des veines jugulaires internes est réalisé par les sinus veineux de la dure-mère. Le système

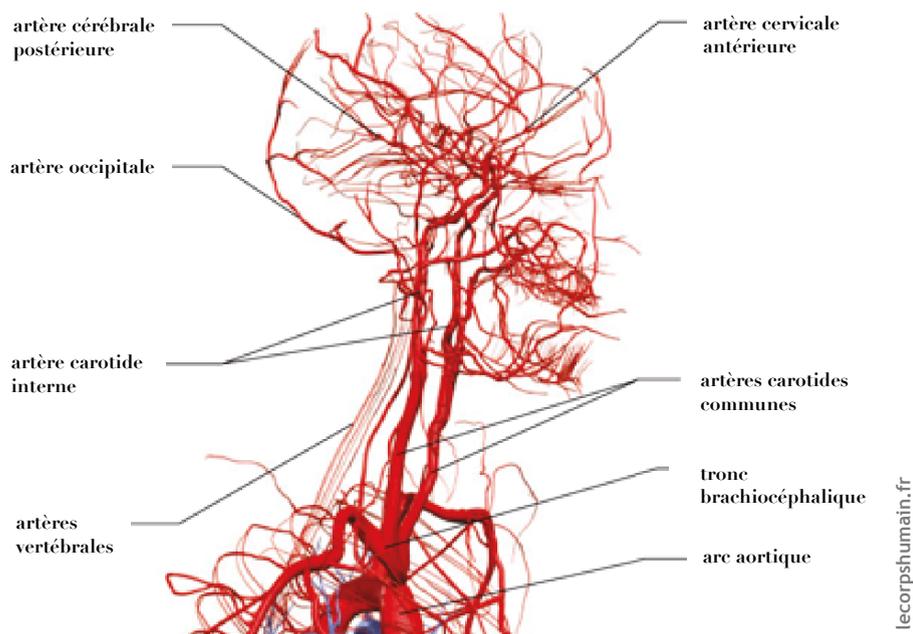


FIGURE 1.2 – La vascularisation du cerveau humain. Schéma des artères du cerveau avec les quatre grands axes de circulation artérielle cérébrale. *Source : lecorpshumain.fr.*

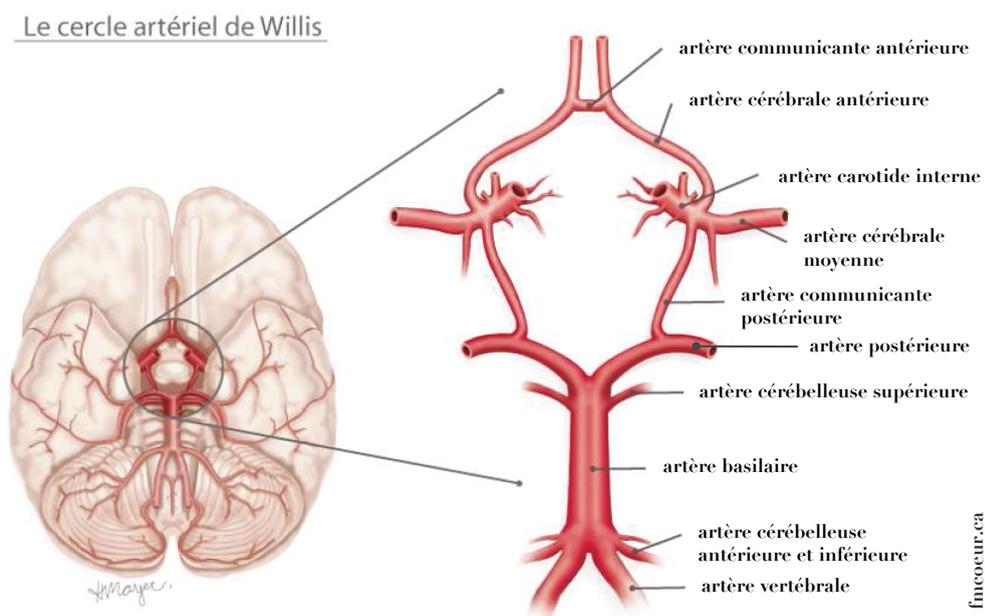


FIGURE 1.3 – Représentation du cercle artériel Polygone de Willis. *Source : fmcoeur.ca*

veineux cérébral est indépendant des artères cérébrales. Il naît dans l'ensemble des champs capillaires au voisinage des terminaisons artérielles et permet le retour du sang au cœur. Dans ce travail, on ne s'intéresse pas à ce système car il induit des mouvements tissulaires très faibles.

Un élément important dans la vascularisation cérébrale est le polygone de Willis³ représenté dans la figure 1.3. Il relie les artères antérieures, moyennes et postérieures au moyen de trois artères communicantes. L'artère communicante antérieure relie les deux artères cérébrales antérieures. Les artères communicantes postérieures gauche et droite relient les artères cérébrales moyennes aux artères cérébrales postérieures. Ce système de suppléance permet de répartir au mieux le flux sanguin, par exemple en cas d'accident vasculaire cérébral. Comme nous le verrons plus loin dans ce chapitre, le polygone de Willis est au centre de notre technique d'estimation des mouvements naturels du cerveau.

Le tableau 1.1 donne les diamètres et les vitesses moyennes du flux sanguin, mesurés chez l'adulte dans les cinq principales artères évoquées précédemment [Moigno *et al.*, 2001].

3. Thomas Willis (1621-1675) était un médecin anatomiste qui inventa le terme neurologie. Il découvrit une partie du système vasculaire du cerveau, nommé depuis le polygone de Willis.

1.3. LES MOUVEMENTS NATURELS DU CERVEAU

Artère	Diamètre (mm)	Vitesse moyenne (cm/s \pm écart type)
Carotide interne	3.4 à 4.0	42 \pm 10
Basilaire	2.9 à 3.3	40 \pm 8
Cérébrale antérieure	1.7 à 2.4	51 \pm 12
Cérébrale moyenne	2.3 à 2.7	62 \pm 12
Cérébrale postérieure	1.7 à 2.1	44 \pm 11

TABLE 1.1 – Vitesse moyenne du flux sanguin dans les principales artères cérébrales.

1.3 Les Mouvements naturels du cerveau

1.3.1 État de l'art des mouvements naturels du cerveau

Les mouvements naturels du cerveau sont étudiés depuis plusieurs siècles. Les plus anciens anatomistes ont observés que les cerveaux des blessés de guerre à crâne ouvert s'élevaient et s'abaissaient successivement suivant l'inspiration et l'expiration, s'affaiblissant progressivement jusqu'au décès des blessés. Par la suite, sur des animaux trépanés, ils ont soutenu que la dilatation du cerveau était principalement liée à la respiration. Plusieurs auteurs pensaient que la contraction du cœur et la dilatation du cerveau se faisaient en même temps; quelques-uns ont prétendu précisément le contraire. Il a fallu attendre le 18^{ème} siècle, où le Docteur De Lamure (1717-1787) a proposé une explication sur les causes des mouvements du cerveau dans son ouvrage : *"Recherches sur la cause de la pulsation des artères, sur les mouvements du cerveau dans l'homme et les animaux trépanés, sur la coëne du sang"* [Dulieu, 1968]. Il a réalisé en 1751 une dizaine d'expériences sur des chiens trépanés afin d'étudier pour la première fois la relation entre la pulsatilité cérébrale, l'activité cardiaque et respiratoire. Il a démontré que : *"le reflux du sang vers le cerveau est la véritable cause des mouvements d'élévation de ce viscère, et que son affaiblissement n'est dû qu'à la facilité avec laquelle le sang se porte vers les gros vaisseaux de la poitrine dans le temps de l'inspiration : une simple lecture tant soit peu réfléchie des expériences douzième & treizième, doit convaincre les plus scrupuleux de la réalité de ce que je viens d'avancer ; je crois donc inutile de peser sur les conséquences que l'on peut tirer de ces observations, elles suffisent pour établir solidement le principe sur lequel j'ai appuyé mon explication ; mais il reste encore à développer la cause de ce reflux sanguin, à détailler un peu plus particulièrement la manière dont il produit l'élévation du cerveau, et à dissiper quelques doutes que pouvaient laisser certaines circonstances de quelques-unes de mes expériences ; enfin il convient d'examiner si l'on peut l'appliquer au corps humain tout ce qui suit de ces observations faites sur les animaux."*, [Lamure, 1769].

Deux siècles plus tard, John O’Connell a introduit l’implication des mouvements cérébraux dus à la circulation du liquide céphalorachidien (**LCR**) [O’Connell, 1943]. Ensuite, Leksell en 1956 a étudié pour la première fois la pulsativité intracrânienne par échocéphalographie [Leksell, 1956]. Il a noté que les échos intracrâniens pulsés en amplitude sont synchrones avec l’impulsion cardiaque. Il a fallu quelques années avant que l’étude des pulsations d’échos intracrâniens en amplitude et en variation temporelle suscite un certain intérêt clinique. On note en particulier l’étude de Braak et Vlieger en 1965 portant sur le mécanisme des pulsations chez des sujets normaux, des malades d’hypertension intracrânienne, et des malades ayant une tumeur du cerveau [Ter Braak et De Vlieger, 1965]. Lors de ces travaux de recherche, ils ont montré une corrélation entre le temps de montée de l’amplitude des pulsations des échos intracrâniens et les pulsations de pression du LCR mesurées par un dispositif photo-électrique. Ils ont également montré que le temps de montée des pulsations de pression de LCR et les pulsations d’amplitude d’écho semblaient diminuer lorsque la pression intracrânienne augmentait. Ils ont affirmé une variation similaire dans le temps de latence entre le pouls de la carotide et la pulsation d’écho entre les faces normales et pathologiques du cerveau chez les patients présentant des tumeurs dans un hémisphère cérébral. Dans la même période, T. Planiol et J. Poitier ont étudié la variation de l’amplitude des échos intracrâniens en fonction du temps à l’aide des enregistrements des Echo-Pulsations cérébrales et des oscillations mesurées par Rheo-encéphalographie [Planiol et Pottier, 1968].

En 1970, J. Campbell *et al.* ont décrit l’influence de certaines manipulations physiologiques sur les mouvements du cerveau, comme le blocage de la respiration, l’hyperventilation, et la compression de la veine jugulaire [Campbell *et al.*, 1970]. Cependant, ces travaux étaient limités par le matériel échographique de l’époque, encore insuffisamment performant pour permettre une exploration satisfaisante du parenchyme cérébral. En outre, l’intérêt des chercheurs s’est tourné préférentiellement ensuite vers la mesure ultrasonore du flux sanguin par méthode Doppler. Entre temps, J. Clark *et al.* ont développé une technique d’enregistrement plus adaptée pour étudier ces pulsations [Clark *et al.*, 1971]. La figure 1.4 décrit le matériel qui a été utilisé pour l’enregistrement des pulsations de l’artère cérébrale moyenne (ACM) à l’aide des transducteurs basse fréquence (2 MHz). Depuis, ce système a été adapté par plusieurs hôpitaux pour étudier les échos de pulsations intracrâniennes en clinique chez l’adulte comme chez l’enfant.

Par la suite, les mouvements pulsatiles du cerveau ont été utilisés pour étudier les changements hémodynamiques et hydrodynamiques qui se produisent dans le cerveau normal, et ceux qui provoquent l’hydrocéphalie dans le but de déterminer le moment de la mort cérébrale [White, 1981].

Les travaux sur les mouvements naturels du cerveau ont connu un tournant à la fin des années 1980, grâce au développement de séquences d’imagerie par résonance magnétique (IRM) [Feinberg et Mark, 1987]. Feinberg et Mark ont étudié la régulation cérébrovasculaire du débit sanguin cérébral (**DSC**) et la circulation du LCR avec l’imagerie de vitesse par IRM. Ils ont observé des mouvements pulsatiles du parenchyme cérébral provenant de l’éjection du LCR à l’extérieur des ventricules cérébraux, expulsant le LCR hors du crâne (canal central de la moelle épinière), alors que le relâchement du parenchyme cérébral permet le retour du LCR dans le crâne. Ils suggèrent alors que le mouvement des conduits vasculaires du cerveau peut être lié directement à la circulation (effet de pompe) du LCR.

1.3. LES MOUVEMENTS NATURELS DU CERVEAU

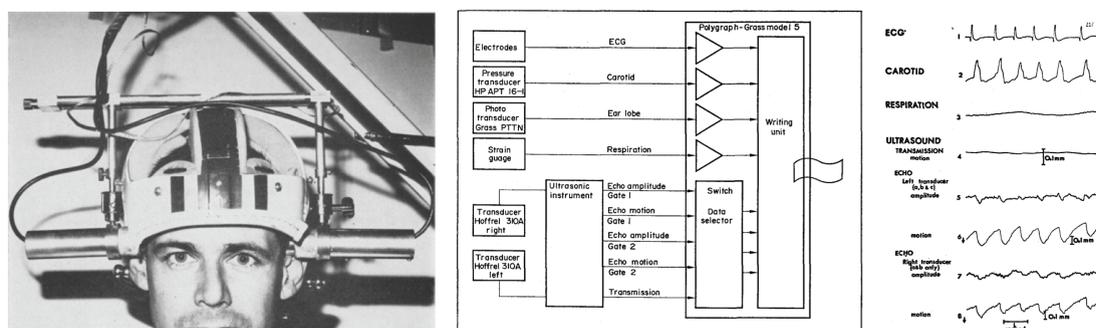


FIGURE 1.4 – La mesure des échos de pulsations intracrâniennes [Clark *et al.*, 1971]. A gauche : Le dispositif de maintien, comprenant un casque de football américain pour le maintien stable de la tête et la fixation facile de deux transducteurs (1-2 MHz) pour des mesures au niveau de la fenêtre temporelle (ACM). Au centre : Schéma synoptique de l'ensemble du système d'enregistrement avec la partie ultrasonore. A droite : Les résultats de pulsations obtenus par ce système, chaque fluctuation représente l'écho de retour par toutes les interfaces rencontrées en mouvement.

Les auteurs décrivent ce qu'ils croient être les premières observations et mesures du mouvement du cerveau humain qui relie le LCR & le DSC, qui se produit globalement à l'intérieur du cerveau et qui est synchrone avec le rythme cardiaque. Ces mouvements complexes sont de forme temporelle cyclique (sinusoïdale), d'amplitude et de direction qui dépendent de la région d'intérêt sélectionnée dans le cerveau [Greitz *et al.*, 1992, Posse *et al.*, 2013].

Alors que la pulsativité intracrânienne n'a pas été le principal objectif de la communauté clinique, des données considérables se sont accumulées au cours des dernières années, et de nouvelles applications font encore leur apparition à ce jour. Les cliniciens ont trouvé un marqueur utile pour certaines maladies, en particulier dans l'hydrocéphalie ou les lésions cérébrales traumatiques, quand de grands changements de la pression intracrânienne et des propriétés biomécaniques du cerveau peuvent conduire à des modifications significatives de la pression et du flux pulsatile du cerveau. Ainsi, ce n'est que très récemment que la compréhension de la pulsativité cérébrale et l'intérêt médical de mesurer cette pulsativité ont été approfondis [Waghshul *et al.*, 2011].

Après cette brève introduction historique, nous allons décrire la physiologie de la propagation de l'onde de pouls à travers le cerveau, qui est le mécanisme principal des pulsations intracrâniennes. Pour résumer, les mouvements pulsatiles du cerveau observé reflètent la capacité du cerveau à se dilater et à se contracter au cours du cycle cardiaque. Dans ce travail, nous nous intéressons à la pulsativité cérébrale marquée par le passage de l'impulsion de pression systolique et diastolique au cours du cycle cardiaque.

1.3.2 Enjeux des études biomécaniques du tissu cérébral

Comme le cerveau est situé dans la voute crânienne, il reçoit des flux pulsatiles et des pressions transmises dans le tissu cérébral et à l'intérieur du LCR. En effet, l'augmentation de la pression sanguine systolique durant le cycle cardiaque a été largement étudiée, entraî-

nant des variations régulières dans le flux sanguin à travers le cerveau par synchronisation à l'activité cardiaque. La régulation de la pression intracrânienne (**PIC**) et du liquide céphalospinal (**LCR**) est systématique dans la variation biomécanique du tissu cérébral, et capable de jouer un rôle important dans le processus hémostatique⁴ du cerveau. Le changement du flux et de la pression pulsatile dans le cerveau est lié à la progression de maladies représentant de récentes questions intéressantes. En particulier dans des maladies telles que l'hydrocéphalie ou le traumatisme crânien, où le changement des propriétés biomécaniques du cerveau peut entraîner un changement de la dynamique des flux sanguins, de la PIC et du LCR. Ceci met en évidence le rôle important de la pulsatilité cérébrale en clinique. On a alors accès à des informations nouvelles, qui permettraient d'enrichir considérablement le diagnostic médical.

1.3.2.1 Pulsatilité et compliance intracrânienne

La variation contractile du cœur a deux effets distincts dans la dynamique intracrânienne : modification de la PIC et les flux dans le cerveau. La pression et les flux sont deux phénomènes liés pouvant être considérés distinctement par une raison primaire qui est la propagation des ondes pulsées dans le cerveau. Marmarou *et al.* ont décrit la relation exponentielle entre la pression et le volume de la boîte crânienne [Marmarou *et al.*, 1975]. La figure 1.5 représente une courbe pression-volume traduisant l'évolution de la pression intracrânienne en fonction du volume intracrânien (appelée courbe de Langfit). Cette courbe a une allure exponentielle avec une phase de décompensation se traduisant par une augmentation rapide de la pression intracrânienne survenant lors d'une augmentation minime du volume cérébral.

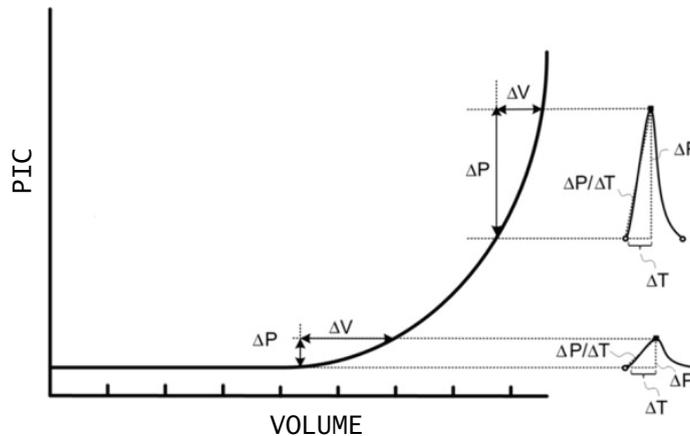


FIGURE 1.5 – Relation pression-volume intracrânien ou courbe de Langfit, [Wagshul *et al.*, 2011].

La compliance est égale à la variation de volume rapportée à la variation de pression (équation : 1.1). Pour comprendre complètement la courbe pression-volume, il est important

4. Hémostase : l'ensemble des mécanismes qui assurent le maintien du sang à l'intérieur des vaisseaux.

de présenter les concepts suivants : la compliance C , le changement du volume V et le changement de pression P .

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (1.1)$$

Dans le système de haute compliance, une large augmentation du volume intracrânien induit une petite augmentation de la pression. Inversement dans le système de basse compliance, une petite augmentation de volume peut conduire à une augmentation significative de la pression. Dans la figure (1.5), pour les 2 mesures de PIC en fonction du temps, la compliance est haute quand les ondes sont de faible amplitude. Cette courbe montre que la compliance cérébrale diminue quand la pression moyenne augmente.

Hormis les changements de compliance liés à la pression moyenne, il existe d'autres sources potentielles de changement de compliance dans le corps qui doivent être considérées. La plus importante est celle de la compliance vasculaire (durcissement vasculaire) qui peut affecter la pulsation même en absence du changement de la pression moyenne. Dans le cas d'un tissu malade, la pulsation peut soit entraîner une augmentation de la pression moyenne du tissu soit diminuer la compliance tissulaire [Plewes *et al.*, 1995].

Parmi les exemples cités dans la littérature des maladies qui augmentent ou diminuent la pulsation en fonction de la compliance tissulaire, on trouve :

- L'hypertension intracrânienne sévère, la pression pulsée reflète une augmentation brusque de la compliance vasculaire cérébrale. Une étude critique des principales corrélations a été réalisée entre liquide céphalo-rachidien, changements hémodynamiques, action des mécanismes pulsatiles et la régulation du débit sanguin cérébral [Giulioni *et al.*, 1988].
- La maladie cérébrovasculaire ischémique, où une grande variation du volume d'écoulement sanguin par rapport à la pression intracrânienne a été déterminée et comparée avec trois techniques d'imagerie non invasives [Ho *et al.*, 2002].
- La dégénérescence maculaire liée à l'âge, dans laquelle la pulsation intraoculaire augmente avec la sévérité de la maladie à cause d'une faible compliance du système vasculaire artériel conduisant à l'œil [Sato *et al.*, 2006].
- Les anévrismes des vaisseaux sanguins cérébraux, où une variation des propriétés mécaniques des tissus du cerveau a été observée en fonction de la compliance du Polygone de Willis pendant le cycle pulsatile sanguin [Mikhal *et al.*, 2012].
- Le vieillissement normal peut être aussi une cause dans la variation de la compliance intracrânienne et la modification des pulsations vasculaires du tissu cérébral [Mitchell *et al.*, 2011, Tarumi *et al.*, 2014].

Dans les conditions physiologiques, la compliance du tissu cérébral dépend de la pression de perfusion cérébrale et de la résistance vasculaire. Elle peut également être définie comme la différence entre la pression intracrânienne et la pression artérielle.

1.3.2.2 Le cerveau : un organe pulsatile et hautement dissipatif

Le modèle de **Windkessel** montre que le mur artériel élastique sert de réserve (stockage) pour le flux pulsatile [Parker, 2009, Tsanas *et al.*, 2009]. La transmission des ondes

systoliques pulsées et leurs dissipations se fait dans les tissus environnants. Ce mécanisme est facilement accompli grâce à la haute complianse du tissu périphérique. Le transfert de pulsation diminue à partir d'une paroi artérielle vers l'environnement tissulaire dans la totalité du crâne [Seki *et al.*, 2006].

Dans le cerveau, l'origine de la dissipation de la pulsation artérielle est due principalement à la complianse tissulaire ainsi qu'à l'atténuation du système veineux. Cette complianse comprend quatre principaux composants : l'actuelle complianse du tissu cérébral (qui est petite), la complianse artérielle, la complianse veineuse (la veine a un mur hautement compliant) et la complianse du sac spinal (qui communique avec le cerveau à travers l'espace du LCR).

1.3.3 Techniques d'investigations de la pulsatilité cérébrale en routine clinique

La plupart des applications cliniques de la pulsatilité ont été faites en dehors du cerveau, et la boîte crânienne présentaient un environnement biomécanique unique pour le suivi des mouvements internes et la mesure de la pulsatilité. Avant de procéder à la discussion sur les moyens de mesure de la pulsatilité cérébrale, il est important de comprendre les techniques de mesure existantes. Actuellement, trois techniques primaires sont utilisées pour quantifier les aspects de la pulsation intracérébrale : le contrôle permanent (Monitoring) de la PIC, le Doppler transcrânien ultrasonore (DTC), et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le Monitoring de la PIC, qui est invasif, est utilisé pour mesurer la pression pulsatile et nécessite le placement d'un capteur de pression à l'intérieur du cerveau dans un espace ventriculaire (LCR). En comparaison au monitoring, le DTC et l'IRM offrent l'avantage d'être non invasives : le DTC mesure la vitesse d'écoulement sanguin dans les grosses artères par des capteurs (transducteurs) placés contre le crâne (fenêtre temporale ou occipitale), alors que l'IRM mesure une forme d'onde du flux pendant le cycle cardiaque à l'intérieur des grosses artères ou veines cérébrales ou à l'intérieur des voies du LCR. Donc, on peut dire que le monitoring de la PIC est une pression basée sur la mesure de la pulsation, alors que les DTC et IRM sont basés sur la mesure d'écoulement. En conséquence, il est important de garder en mémoire que les mesures comparatives de la pulsation sont souvent non valides, car les méthodes ne sont pas équivalentes. Un exemple d'un cycle d'onde pulsée utilisant ces trois méthodes est illustré dans la figure 1.6. Les différences morphologiques les plus remarquables entre ces formes d'ondes, avec l'impulsion de la PIC (figure 1.6-a) illustrent des variations entre les autres courbes. Cela s'explique principalement par les changements de la pression dus à l'ouverture et à la fermeture des valves cardiaques, qui sont absents ou atténués dans la forme d'onde cérébrale du flux sanguin de l'artère cérébrale moyenne mesurée par DTC (figure 1.6-b), ou dans la forme d'onde de l'écoulement du LCR de l'aqueduc mesurée avec contraste de phase IRM (figure 1.6-c). La réduction marquée de la résolution temporelle en IRM par rapport aux deux autres et les données IRM sont basées sur des techniques d'imagerie tridimensionnelles beaucoup moins rapides que les techniques de mesure en un seul point.

1.3.3.1 Application de la Pression IntraCrânienne : PIC

La pulsation intracrânienne a été mesurée cliniquement depuis les études de Bering et Ingraham jusqu’au début du Doppler transcrânien, la seule approche de ces pulsations était invasive par monitoring de PIC [Bering et Ingraham, 1953]. Un avantage majeur du monitoring invasif comme une comparaison à une technique non invasive est la capacité de fournir simultanément des ondes pulsées contrôlées dans différentes régions du cerveau. Czosnyka *et al.* ont utilisé l’analyse du domaine fréquentiel et ont introduit le concept de l’amplitude de la composante fondamentale, montrant une corrélation entre les variations de l’amplitude de l’onde de pouls et le niveau moyen de la PIC [Czosnyka *et al.*, 1988]. De façon intéressante, ils ont aussi introduit le concept de la variabilité de la pression pulsée comme une mesure compensatoire de la compliance intracrânienne, et ont montré que cette mesure peut être utilisée pour distinguer les patients après un traumatisme crânien qui récupéreront de ceux qui ne récupéreront pas.

Les essais cliniques ont commencé vers la fin des années 1990 pour tenter d’utiliser la pression pulsée invasive du monitoring chez des malades atteints d’hydrocéphalie ou des lésions cérébrales. Comparativement aux études notées ci-dessus, presque toutes ont montré une élévation de la pression pulsée avec la maladie. Entre temps, plusieurs chercheurs ont montré les effets de la PIC sur la compliance intracrânienne et sur l’amplitude de pulsatilité cérébrale [Sadaka et Veremakis, 2012].

1.3.3.2 Applications du Doppler TransCrânien ultrasonore : DTC

L’analyse hémodynamique cérébrale par effet Doppler repose sur l’utilisation de sondes ultrasonores (US) basses fréquences 2 MHz et d’une forte puissance acoustique permettant une bonne pénétration osseuse du faisceau US. En routine clinique, le repérage du signal Doppler se fait de façon auditive et visuelle, le flux étant repéré au son, puis affiné sur l’écran qui visualise les vitesses du flux sanguin en ordonnée et le temps en abscisse. En effet,

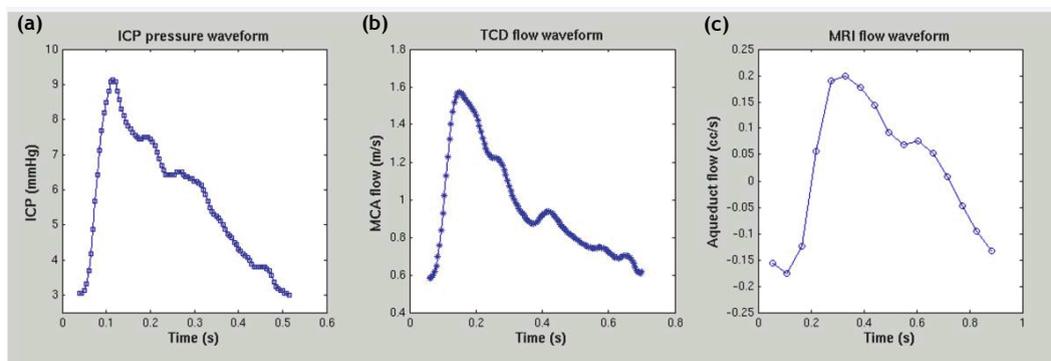


FIGURE 1.6 – Illustration d’un exemple d’onde pulsée dans le cerveau mesurée en utilisant trois méthodes différentes [Wagshul *et al.*, 2011] : (a) pulsation de la PIC mesurée au niveau du LCR à l’aide du contrôle permanent, (b) pulsatilité du flux sanguin par DTC au niveau de l’artère cérébrale moyenne et (c) flux pulsatile au niveau de l’Aquaduc de Sylvius à l’aide de l’IRM.

l'échographie Doppler permet d'analyser le flux sanguin dans le cerveau à l'aide des calculs des vitesses maximales et moyennes, des indices de pulsatilité (IP) et de résistance (IR). Elle permet une visualisation en image bidimensionnelle des vaisseaux intracrâniens afin de faciliter le repérage des artères cérébrales, en particulier de l'artère cérébrale moyenne (ACM).

En ce qui concerne les applications cliniques du DTC, Splavski *et al.* ont montré une corrélation significative entre le degré de l'indice de pulsatilité (IP) et la PIC [Splavski *et al.*, 2006]. L'IP est souvent considéré comme une mesure indirecte de la compliance intracrânienne, par exemple pour un IP élevé la compliance est réduite. En outre, le DTC fonctionnelle a permis de mettre en évidence des modifications du flux sanguin cérébral lors de nombreuses tâches. Il a été montré que lors d'une stimulation visuelle par une lumière artificielle, il était possible de mesurer en Doppler une augmentation de la vélocité de l'artère cérébrale postérieure, artère principale du cortex visuel primaire [Conrad et Klingelhöfer, 1989]. D'autres études ont montré que le DTC était un outil complémentaire de l'IRM fonctionnelle dans l'exploration du fonctionnement cérébral [Deppe *et al.*, 2000]. Enfin, le DTC a montré un intérêt dans l'exploration de certaines maladies comme la maladie de Parkinson [Troisi *et al.*, 2002], d'Alzheimer [Asil et Uzuner, 2005] et la dépression [Direk *et al.*, 2012].

1.3.3.3 Applications d'Imagerie par Résonance Magnétique : IRM

Les études cliniques d'IRM des flux pulsatiles dans le cerveau ont principalement mis au point des mesures dans la canalisation cérébrale à cause des importantes vitesses d'écoulements. L'application de la technique "contraste de phase" pour quantifier le flux pulsatile du LCR a été développée au début des années 1990 et elle est utilisée en routine clinique jusqu'à nos jours [Chenevert *et al.*, 1991, Enzmann et Pelc, 1992, Greitz *et al.*, 1992, Greitz, 1993, Plewes *et al.*, 1995, Alperin *et al.*, 2000, Zhong *et al.*, 2009, Wagshul *et al.*, 2011, Weaver *et al.*, 2012]. Toutes ces études ont documenté considérablement les flux LCR et le mouvement du tissu cérébral utilisant les phases d'IRM de contraste. Elles ont aussi démontrées la capacité de quantifier les flux à travers différents compartiments pour identifier les modèles du mouvement cérébral. À partir de ces études, il a été conclu que la pulsatilité cérébrale est synchrone au rythme cardiaque et à la respiration ainsi que la PIC en fonction du LCR. Le cerveau est tiré dans la systole par le cordon spinal vers le bas et en arrière [Greitz *et al.*, 1992]. Ce mouvement a été interprété comme un moyen d'équilibrer la pression intracrânienne durant l'expansion systolique artérielle.

Les études de la pulsatilité en IRM chez des patients ont eu lieu principalement dans l'hydrocéphalie. La principale découverte est l'augmentation marquée des amplitudes des flux pulsatiles. À part l'amplitude due à la pulsatilité, quelques investigateurs ont examiné les paramètres temporels comme une indication des pathologies dynamiques. Par exemple, Miyati *et al.* ont montré une corrélation entre la phase des ondes pulsées et la pression [Miyati *et al.*, 2003]. Ils ont également montré une relation linéaire entre le temps de l'onde pulsée du LCR et la compliance intracrânienne.

1.3.4 Nouvelle méthode d'imagerie de la pulsatilité du tissu cérébral : *Tissue Pulsatility Imaging* (TPI)

L'amélioration des techniques d'exploration fonctionnelle de la vascularisation cérébrale est un enjeu majeur en termes de dépistage, de diagnostic, et de suivi de traitement ; mais également en matière de recherche plus physiopathologique. L'avancement technologique a permis de résoudre beaucoup de problèmes sur l'exploration ultrasonore du cerveau, en développant des sondes basses fréquences adaptées pour le Doppler transcrânien et des systèmes échographiques performants, ainsi que des techniques de traitement du signal avancées.

Récemment, il a été montré qu'il était possible de mesurer *in vivo* par ultrasons à travers le crâne, à travers la fenêtre temporale ou occipitale, les mouvements naturels du cerveau, en relation avec les phases systoliques et diastoliques de l'écoulement sanguin et du cycle respiratoire [Kucewicz *et al.*, 2007, Kucewicz *et al.*, 2008, Hachemi *et al.*, 2010, Desmidt *et al.*, 2011, Certon *et al.*, 2013, Ternifi *et al.*, 2014a]. La méthode d'imagerie échographique de mesure de la pulsatilité tissulaire (*Tissue Pulsatility Imaging - TPI*) a été introduite par K. Beach & J. Kucewicz *et al.* à l'Université de Washington à Seattle pour l'étude de l'évaluation de la perfusion tissulaire et pour l'imagerie cérébrale fonctionnelle par ultrasons [Kucewicz *et al.*, 2004, Beach, 2006, Beach, 2007]. La TPI est basée sur un principe ancien, celui de la pléthysmographie. Cette technique non-invasive a servi de méthode diagnostique pour les maladies artérielles et veineuses depuis les années 60. Elle repose sur la mesure du mouvement d'expansion d'un membre entier résultant de la perfusion sanguine induite elle-même par le cycle cardiaque et respiratoire [Beach, 2006]. Avec la TPI, les ultrasons sont utilisés pour mesurer les déplacements et les déformations du tissu pour fournir un signal pléthysmographique de milliers de volumes infra-millimétriques de tissu au sein d'une image ultrasonore plane [Beach, 2007]. La TPI permet de mesurer les mouvements naturels des tissus induits par les variations du flux sanguin [Kucewicz *et al.*, 2004]. Durant la systole, le sang coule dans les artères plus rapidement qu'il ne s'évacue des veines. Cette accumulation de sang dans le cerveau induit une expansion du tissu d'environ 1%. Durant la diastole, le sang s'écoule dans les veines principalement, permettant au tissu cérébral de retrouver son volume initial présystolique [Campbell *et al.*, 1970].

Ensuite, la TPI a été utilisée pour mesurer la vasoréactivité cérébrale pendant une hyperventilation [Kucewicz *et al.*, 2008]. À l'aide d'une mesure à travers la fenêtre occipitale, cette équipe a montré qu'elle était capable de localiser des zones d'activations de tissus adjacents des vaisseaux principaux perfusant le cortex visuel [Kucewicz *et al.*, 2007], voir figure 1.7. Cette mesure de la pulsatilité naturelle du tissu cérébral offre des opportunités nouvelles car elle est liée à la perfusion cérébrale locale et à la réponse mécanique du tissu qui peut être potentiellement modifiée par l'atrophie.

La TPI était utilisée par notre équipe afin de mettre en place des techniques d'estimation des mouvements naturels du tissu cérébral pour réaliser des études transversales et cliniques sur l'exploration ultrasonore du cerveau. Les algorithmes de cette technique ont été implémentés et utilisés sur nos propres systèmes [Montagnon *et al.*, 2007, El kateb Amar *et al.*, 2011]. La théorie et les algorithmes des estimateurs de mouvements utilisés dans la méthode TPI seront présentés dans le chapitre suivant (partie 2.3). Cependant, dans une étude pilote réalisé par notre équipe chez des sujets diabétiques de type 2, de plus de 50 ans,

la pulsatilité cérébrale mesurée par TPI s'est révélée significativement diminuée chez des sujets déprimés comparativement aux sujets non déprimés [Hachemi *et al.*, 2010, Desmidt *et al.*, 2011]. Par ailleurs, une association était retrouvée entre la prise de statines, connues pour améliorer la fonction endothéliale, et le score de pulsatilité dans chacun des groupes. Ces résultats suggèrent que l'hypo-pulsatilité observée chez les sujets dépressifs diabétiques pourrait être la conséquence d'une dysfonction endothéliale et pourrait constituer un marqueur des dépressions dites "vasculaires". Le concept de "dépression vasculaire" a en effet été proposé pour décrire des dépressions survenant tardivement au cours du vieillissement (premier épisode après 50 ans), et associées à des troubles cognitifs, ainsi qu'à des anomalies de la substance blanche péri-ventriculaire visualisées en IRM. Cette étude pilote portant sur des sujets âgés présentant une dépression dans un contexte de risque vasculaire élevé suggère que la technique d'évaluation de la pulsatilité cérébrale pourrait constituer une technique d'imagerie fonctionnelle de la perfusion cérébrale simple, reproductible, peu coûteuse, de nature à caractériser le vieillissement normal mais aussi pathologique. La mesure de pulsatilité cérébrale pourrait être utilisée comme un indicateur précoce de risque de maladie cérébrovasculaire ou neurodégénérative (par exemple : maladie d'Alzheimer ou de Parkinson).

1.3.5 Intérêt de la TPI par rapport aux autres techniques d'investigation cérébrale

La TPI a montré un intérêt dans la mesure de la réactivité cérébrovasculaire lors d'un test d'hyperventilation [Kucewicz *et al.*, 2008]. Dans cette étude, les auteurs ont mesuré la pulsatilité cérébrale pour chaque volume d'échantillon d'une coupe échographique. Par soustraction, il est possible d'obtenir la cartographie des modifications de la pulsatilité cérébrale avant et après le test de l'hyperventilation, de la même façon que pour l'IRM fonctionnelle. Une autre étude pilote a confirmé que la TPI était efficace pour cartographier les fonctions cérébrales au même titre que l'IRM fonctionnelle [Kucewicz *et al.*, 2007]. Cette étude a, en effet, montré une augmentation de la pulsatilité cérébrale du lobe occipital, autour des artères cérébrales postérieures, lors d'une tâche visuelle (figure 1.7).

L'IRM fonctionnelle a l'avantage de fournir une image structurale du cerveau et d'explorer les modifications du degré d'oxydation des artères cérébrales avec une résolution spatio-temporelle respectivement de 1 mm pour 1 sec. La TPI ne permet pas d'obtenir une image structurale cérébrale mais l'exploration de la perfusion cérébrale peut être faite selon une résolution spatio-temporelle jusqu'à 1000 fois supérieure (selon le modèle et les performances de l'échographe). De plus, la TPI est plus facile d'accès, moins coûteuse, moins contraignante et totalement non-invasive. Il reste que la TPI est sensible aux artefacts, en particulier aux mouvements parasites de la tête ou encore des globes oculaires. L'IRM fonctionnelle ne permet pas de mesurer la perfusion cérébrale au repos, mais possible par la technique d'IRM par marquage des spins artériels (arterial spin labeling (ASL)), ou la tomographie par émission de positons (TEP), ou encore l'écho-Doppler ou par la TPI.

La TEP a une résolution spatio-temporelle inférieure à celle de l'IRM fonctionnelle. De plus, elle est tout aussi contraignante. En outre, la TEP est invasive et nécessite l'injection d'un produit de contraste radioactif. L'électro-encéphalographie (EEG) ne permet pas d'obtenir d'image structurale du cerveau. La résolution temporelle de l'EEG est bonne mais sa

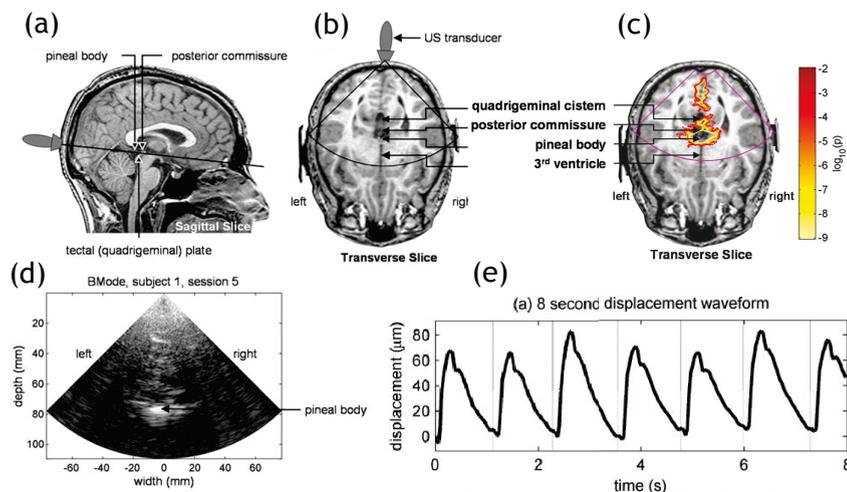


FIGURE 1.7 – L’imagerie fonctionnelle de la pulsatilité cérébrale (fTPI) pendant la stimulation visuelle [Kuciewicz *et al.*, 2007]. (a,b) Images IRM montrant la position et l’orientation du transducteur US. (c) Superposition des résultats fTPI sur l’image IRM correspondant approximativement au plan US. (e) Courbe de déplacement tissulaire en fonction du temps pour un volume d’échantillon à proximité du tronc cérébral.

résolution spatiale l’est moins. En outre, l’exploration EEG enregistre l’activité électrique du cortex superficiel alors que la TPI explore l’activité mécanique du parenchyme cérébral, conséquence de la perfusion cérébrale pulsatile.

C’est de l’écho-Doppler transcrânien (DTC) que la TPI se rapproche le plus. En effet, la TPI utilise le signal Doppler tissulaire en type écho-Bidimensionnel pour suivre les mouvements en fonction du temps. De plus, et contrairement à la TPI, le DTC ne permet pas d’enregistrer les modifications cérébrovasculaires dans le parenchyme profond. Mais le DTC explore seulement la dynamique des grosses artères cérébrales avec une mesure des vitesses de déplacements des globules rouges dans les vaisseaux. En outre, la TPI évalue indirectement le fonctionnement mécanique du cerveau. En effet, la TPI mesure la pulsatilité du parenchyme cérébral, reflet de la dynamique de contraction/dilatation des parois des artères et conséquence de la réactivité cérébrovasculaire en réponse aux contraintes de cisaillements artériels. Néanmoins, la TPI partage avec le DTC tous les avantages : elle est peu couteuse, transportable sous certaines conditions, totalement non-invasive, rapide, adaptable à des situations où des techniques plus volumineuses ne le sont pas, comme l’exploration des lésions cérébrales par IRM (Leucoaraïose). La TPI partage également les inconvénients du DTC : elle ne permet pas d’obtenir d’images structurales, elle est opérateur-dépendant et le signal ultrasonore est atténué par les tissus denses comme l’os du crâne en particulier.

1.3.6 Que retenir de la pulsatilité cérébrale ?

La régulation cérébrovasculaire du débit sanguin cérébral (DSC) dépend de la pression artérielle (PA) pulsée sortant du ventricule gauche, gagnant l’aorte et les carotides,

puis le polygone de Willis et l'ensemble du réseau cérébrovasculaire jusqu'aux capillaires et veinules. L'alternance de la systole et de la diastole cardiaques induit d'importantes variations dans la PA et l'apparition de forces de cisaillements contre les parois des artères. Les mouvements périodiques de dilatation/contraction des artères dans le parenchyme cérébral engendrent la pulsatilité naturelle du cerveau dont l'amplitude dépend de la PIC. Le maintien d'un DSC constant dépend des variations de la pression de perfusion cérébrale (mécanisme d'autorégulation). Enfin, la pulsatilité est un élément clé entre l'activité vasculaire et l'activité neuronal, permettant l'augmentation du DSC local lorsque le métabolisme neuronal l'exige.

Jusqu'à présent, les techniques en ultrasons étaient limitées par le passage de la barrière osseuse du crâne pour l'exploration globale de la vascularisation cérébrale. Néanmoins, le développement récent de certaines méthodes en ultrasons (TPI) pourrait contourner cet obstacle technique et permettre, tout en étant non-invasifs, faciles d'accès et d'utilisation, d'évaluer directement les propriétés biomécaniques du tissu cérébral, à un stade plus précoce et de façon plus précise que l'IRM.

Pour développer la méthode TPI, nous avons intégré, grâce au financement et au partenariat du projet ANR COSTUM, une sonde linéaire 2.75 MHz sur un échographe ultrarapide. De plus, nous avons développé des algorithmes d'estimations de mouvements adaptés au format de données complexe IQ en mode ultrarapide. Ensuite, nous avons couplé cette mesure de TPI à un système de neuro-navigation pour se positionner précisément dans le cerveau et obtenir des mesures reproductibles. Au final, réaliser une étude clinique au CHRU de Tours sur 50 volontaires sains afin de déterminer expérimentalement l'évolution de la pulsatilité cérébrale en fonction de l'âge.

1.4 Techniques d'élastographie "active" et "passive"

Après l'exploit du Doppler en échographie, un des grands axes de recherche en imagerie ultrasonore a consisté à estimer les propriétés biomécaniques des tissus, en particulier le module élastique de cisaillement " μ ", le module d'Young " $E = 3\mu$ " dans les tissus mous, signe d'une compressibilité. En effet, le diagnostic par échographie ultrasonore conventionnelle devient très difficile quand la partie malade et le milieu sain environnant ont une réponse ultrasonore quasi identique. Cependant, le vieillissement naturel ou le développement des pathologies engendre un changement dans les propriétés viscoélastiques des tissus biologiques [Wuerfel *et al.*, 2010, Parker *et al.*, 2011, Sack *et al.*, 2013]. Par conséquent, remonter à ces propriétés permet de s'affranchir de la limite de l'échographie et de pouvoir réaliser un diagnostic. Afin d'atteindre cet objectif, les techniques d'élastographie "**active**" ont été développées pour combiner imagerie ultrasonore et sollicitation mécanique ou acoustique, dans le but d'explorer le comportement mécanique des tissus, et le représenter sous forme d'une image de champ de déformations ou directement d'une cartographie de l'élasticité.

La revue de la littérature qui suit n'est pas exhaustive, mais elle doit servir de contexte suffisant pour juger de l'originalité de l'approche de ce travail de thèse et des perspectives vastes qui s'ouvrent pour l'estimation de l'élasticité du tissu cérébral *in vivo* chez l'homme. Les principaux concepts d'élastographie sont résumés, et les différences sont mises en évidence, en fonction de l'excitation : mécanique, acoustique ou intrinsèque (physiologique). Ce travail est basé sur trois revues principales récemment publiées en élastographie [Parker *et al.*, 2011, Wells et Liang, 2011, Sarvazyan *et al.*, 2011].

La première application clinique commercialisée en élasto est la fibrose du foie avec le Fibroscan. Ensuite, le diagnostic du cancer du sein et l'évaluation de la contractibilité cardiaque. Par exemple, certains auteurs ont proposé des techniques échographiques permettant de mesurer le taux de déformation des parois du myocarde [Varghese *et al.*, 2003, Sutherland *et al.*, 2004]. Depuis, l'élastographie est utilisée pour le diagnostic de plusieurs organes : sein [Garra *et al.*, 1997, Bercoff *et al.*, 2003, Alizad *et al.*, 2004, Tanter *et al.*, 2008], foie [Sinkus *et al.*, 2005, Wong et Chan, 2010, Bavu *et al.*, 2011, Gallot *et al.*, 2011], prostate [Parker *et al.*, 1990, Ophir *et al.*, 1999, Souchon, 2004], système artériel (carotide, sténose, plaque) [Bae *et al.*, 2007, Bernal *et al.*, 2009, Zhang et Greenleaf, 2009, Dumont *et al.*, 2011], cœur ...etc. Peu d'auteurs cependant se sont intéressés à la mesure des propriétés mécaniques du cerveau par ultrasons en se basant sur les mouvements naturels du tissu cérébral.

Nous allons présenter ici diverses stratégies d'élastographie par ultrasons et résonance magnétique, développées au cours des dernières années dans le but de fournir une représentation qualitative ou une mesure quantitative de l'élasticité des milieux mous. Par la suite, nous nous intéresserons d'avantage à une autre façon d'imager l'élasticité des tissus, en particulier le tissu cérébral, en fonction de leurs mouvements naturelles sans aucune excitation externe. Cette approche représente l'élastographie "**passive**". Cette technique est une discipline transverse qui fait intervenir la physiologie et la biomécanique. Elle utilise uniquement l'imagerie ultrasonore ou IRM pour estimer les déformations générées par les mouvements endogènes. Autrement dit, elle utilise une source de contrainte qui est le bruit physiologique présent dans le corps humain pour cartographier l'onde de cisaillement générée naturellement dans les tissus mous.

1.4.1 Généralités des techniques d'élastographies "actives" : avantages et limites

Les techniques ultrasonores d'analyse de l'élasticité tissulaire sont assez récentes. Depuis une trentaine d'années, la communauté scientifique a manifesté un intérêt grandissant pour la mesure du champ de déplacement et du champ de déformation dans le but d'estimer la variation de la dureté des tissus mous. Le principe commun à ces techniques est de soumettre les tissus sous une contrainte. Deux grandes familles d'élastographie "active" existent : l'élastographie **statique** qui combine une imagerie ultrasonore conventionnelle et une sollicitation statique ou quasi-statique (compression, étirement) et l'élastographie **dynamique** qui regroupe une imagerie ultrasonore (souvent ultrarapide) ou résonance magnétique et une sollicitation dynamique (vibration mécanique ou force de radiation acoustique). Dans cette partie, nous allons présenter et discuter les applications des techniques d'élastographies "actives" (les plus connues) pour différents organes. Puisque l'organe étudié dans cette thèse est le cerveau, nous avons mis les applications de ces méthodes adaptées à cet organe dans la partie 1.3.2.

1.4.1.1 Élastographie quasi-statique

L'élastographie quasi-statique détermine le champ de déformation dans les tissus mous en appliquant une compression statique exercée avec la surface de la sonde. Une carte des déformations est obtenue en comparant l'image échographique avant et après compression [Ophir *et al.*, 1991, Ophir *et al.*, 1999]. La méthode quasi-statique permet seulement une description qualitative de la dureté à travers la déformabilité du tissu. Elle a été testée avec succès *in vivo* sur des tumeurs mammaires [Hiltawsky *et al.*, 2001, Garra, 2011]. Cependant, l'avantage majeur de cette technique est la simplicité du dispositif médical. Néanmoins, la contrainte imposée manuellement est opérateur dépendant. Cette technique reste uniquement qualitative, limitée aux organes mous peu profonds.

1.4.1.2 Sono-élastographie

La sono-élastographie est basée sur l'observation des ondes de cisaillements générées par une sollicitation dynamique monochromatique à l'aide d'un piston placé à la surface du tissu et vibrant à basse fréquence [Lerner *et al.*, 1988, Parker *et al.*, 1990]. Elle permet de visualiser les déplacements à l'intérieur du corps humain par la mesure du décalage en fréquence du signal ultrasonore induit par l'effet Doppler [Krouskop *et al.*, 1987]. Cette technique exploite l'amplitude des déplacements pour une interprétation qualitative de la dureté, plus importantes pour un solide mou que pour un solide dur [Parker et Lerner, 1992, Levinson *et al.*, 1995]. L'avantage de cette technique est sa compatibilité avec la plupart des scanners Doppler. La limite de cette technique est sa dépendance de la forme d'excitation monochromatique et aux conditions limites du milieu.

L'inconvénient est la présence d'onde continue réfléchi dans l'organe qui par interférence constructive ou destructive biaise l'estimation de l'élasticité. De plus, la présence conjointe d'onde de compressions (P) et de cisaillement (S) peut rendre l'expérience impossible à interpréter.

1.4.1.3 Élastographie impulsionnelle

La méthode d'élastographie impulsionnelle permet l'estimation de la vitesse des ondes de cisaillement générées par une impulsion mécanique (vibreur). Ensuite, la mesure de la vitesse de phase de l'onde de cisaillement permet de calculer le module d'Young [Catheline *et al.*, 2004]. Les résultats de cette méthode sont très satisfaisants et son application *in vivo* a été démontrée dans plusieurs études [Bercoff *et al.*, 2003, Nordez *et al.*, 2008, Wong *et Chan*, 2010]. Actuellement, elle est utilisée en routine clinique pour le diagnostic de la fibrose hépatique (FibroScan de ECHOSENS). La limite de cette technique est l'estimation monodirectionnel (1D) d'une valeur moyenne pour un milieu homogène. L'utilisation d'une excitation transitoire permet d'éviter la limite de la technique de sono-élastographie, de telle sorte que l'onde S peut être séparé de l'onde P et toutes ondes réfléchies. D'autres applications 2D en transitoire ont été développés par Tanter *et al.* ont donné des résultats très intéressants adaptés au milieu hétérogène (comme le sein) [Tanter *et al.*, 2002]. L'inconvénient majeur réside dans le fait qu'un vibreur lourd soit nécessaire pour générer la contrainte et difficile à manipuler pour le médecin. De plus, puisque l'excitation est située à la surface du corps, parfois loin de l'organe, les tissus intermédiaires peuvent gêner : par exemple la capsule de glisson autour du foie qui crée par conversion de mode cisaillement/compression une forte onde P dans le foie qui éventuellement rebondit et crée à nouveau une autre onde S de direction différente et qui interfère avec l'onde S directe.

1.4.1.4 Imagerie d'onde de cisaillement par force de radiation

L'élastographie par force de radiation acoustique consiste à générer un point de force dans un milieu par focalisation ultrasonore. Cette méthode est proche de l'élastographie impulsionnelle où la source est contrôlée par les ultrasons, appelée élastographie par onde de cisaillement [Sarvazyan *et al.*, 1998, Nightingale *et al.*, 2002, Callé, 2003, Callé *et al.*, 2005].

La **Vibro-Acoustographie** (VA) est une méthode dynamique qui utilise la réponse acoustique à la force de radiation ultrasonore d'un milieu pour imager ces propriétés mécaniques. Elle utilise la focalisation de deux faisceaux ultrasonores à des fréquences légèrement différentes au même point dans le tissu pour produire une pression acoustique, dont l'amplitude enregistrée par un hydrophone dépend de l'élasticité [Fatemi *et Greenleaf*, 1999]. En effet, cette méthode permet de reconstruire une image qualitative de l'élasticité en relevant l'amplitude de la réponse en chaque point d'excitation [Calle *et al.*, 2001, Alizad *et al.*, 2004, Pislaru *et al.*, 2008]. Pour former une carte de dureté du milieu, il suffit de répéter l'excitation et l'enregistrement pour chaque point de l'espace. L'inconvénient de cette méthode est la non existence d'une relation simple entre la réponse d'amplitude enregistrée et le module d'Young. En plus, le temps d'acquisition est long pour former une image et elle présente un dépôt d'énergie important dans le milieu en raison de l'usage répété de la force de radiation, ce qui rend difficile l'application de la technique en clinique.

Une autre méthode utilisant la force de radiation ultrasonore est la technique **Acoustic Radiation Force Imaging** (ARFI). Pour cette technique, la force de radiation est appliquée seulement de façon transitoire et par un seul faisceau ultrasonore. En effet, l'élasticité du milieu est caractérisée en mesurant l'amplitude du déplacement créé par la force de

radiation à l'endroit même de la poussée [Nightingale *et al.*, 2002, Dumont *et al.*, 2011, Doherty *et al.*, 2013]. De plus que sa sensibilité aux artefacts de mouvements des tissus, elle a les mêmes inconvénients que la VA en termes de dépôt d'énergie et de durée d'acquisition.

La méthode Supersonic Shear Imaging (SSI) est une extension des méthodes de focalisation de la force de radiation en un seul point (VA et ARFI). Elle modifie la profondeur de la focale de sorte que les ondes de cisaillement créées à partir de plusieurs focales interfèrent de façon constructive pour faire une onde de cisaillement conique [Bercoff *et al.*, 2004]. La pente de ce cône permet de remonter à la vitesse d'onde de cisaillement qui est proportionnelle à l'élasticité du milieu imagé. Contrairement aux autres techniques de focalisations, une onde plane ou un ensemble d'ondes planes ayant des directions angulaires différentes sont transmises pour le suivi de la propagation de l'onde de cisaillement [Bercoff, 2004, Deffieux, 2008]. Les résultats de cette méthode sont très satisfaisants et son application *in vivo* a été démontrée dans plusieurs études cliniques [Tanter *et al.*, 2008, Muller *et al.*, 2009, Bavu *et al.*, 2011]. Actuellement, elle est utilisée en routine clinique principalement pour le diagnostic des tumeurs du sein et d'autres pathologies telles que le cancer de la prostate, les maladies chroniques diffuses hépatiques, les troubles musculaires, les nodules thyroïdiens ...etc [Tanter et Fink, 2014]. De plus, elle est utilisée pour évaluer *in vivo* la dynamique d'élasticité de la paroi artérielle (carotide) à l'aide du module de cisaillement au cours du cycle cardiaque chez un volontaire sain [Couade *et al.*, 2010]. La technique SSI est implémenté dans un échographe ultrarapide appelé Aixplorer[®] avec la technologie MultiWaveTM de la société SuperSonic Imagine. L'intérêt majeur réside dans la simplicité d'utilisation pour les médecins et dans le fait que la contrainte soit créée à l'endroit où est réalisée la mesure de l'élasticité. Cela permet de s'affranchir de la présence des tissus intermédiaires pour l'onde S, et d'atteindre des bandes d'analyse pouvant aller jusqu'à plusieurs centaines de Hz.

1.4.1.5 Élastographie par Résonance Magnétique

L'élastographie active des tissus biologiques peut être effectuée en utilisant l'imagerie par résonance magnétique, car le principe est le même que pour l'imagerie ultrasonore avec une excitation mécanique externe. L'élastographie par résonance magnétique (ERM) utilise des méthodes de marquage de saturation [Zerhouni *et al.*, 1988, Axel et Dougherty, 1989] et de contraste de phase [Enzmann et Pelc, 1992] pour suivre la propagation des ondes de cisaillement dans les tissus générées par un vibreur externe [Glaser *et al.*, 2012]. Cette méthode non invasive permet de déterminer les cartographies de l'élasticité des tissus avec une précision anatomique incomparable [Sinkus *et al.*, 2005, Sack *et al.*, 2013]. L'ERM a montré des résultats prometteurs dans la détection et le diagnostic de beaucoup d'organes. Récemment, Glaser *et al.* ont publié une revue très intéressante sur les développements récents d'ERM et les différentes applications émergentes en clinique [Glaser *et al.*, 2012].

Une étude récente a montré que les paramètres viscoélastiques diminuent chez les patients atteints de sclérose en plaques par rapport aux sujets normaux [Wuerfel *et al.*, 2010]. L'avantage de l'ERM est la possibilité de mesurer le champ de déplacement dans les trois dimensions avec une grande précision. Mais contrairement à l'élastographie ultrasonore, les temps d'acquisition en MRE sont relativement longs (~ 15 minutes par direction). Cependant, la résolution spatiale de cette technique reste limitée car elle est intrinsèquement liée

1.4. TECHNIQUES D'ÉLASTOGRAPHIE "ACTIVE" ET "PASSIVE"

au temps d'acquisition. Un actionneur externe provoque une onde de cisaillement dans le tissu avec des fréquences dans la gamme de 50 à 1000 Hz, mais l'équipement spécialisé en IRM peut fournir des mesures à des fréquences de 1 à 10 kHz [Lopez *et al.*, 2007]. L'un des principaux défis avec l'ERM de l'imagerie cérébrale est l'introduction des vibrations mécaniques dans le cerveau. Un certain nombre de techniques ont été développées au fil des ans pour ce faire, y compris les barres de morsure, les actionneurs placés sous la tête, et des dispositifs qui font vibrer un support de la tête [Glaser *et al.*, 2012].

L'inconvénient majeur de cette méthode est le fait que l'excitation est continue. Ainsi des ondes P et S sont présent en même temps et au même endroit dans le cerveau, rendant le problème inverse délicat (calcul du rotationnel des déplacements).

1.4.2 Mesures de l'élasticité du tissu cérébral par élastographie "active"

Au cours de cette trentaine d'années d'imagerie d'élasticité des tissus mous, il y a eu relativement peu de publications sur les applications d'élastographie active du cerveau *in vivo*. En effet, la boîte crânienne constitue un sérieux obstacle pour les méthodes d'élastographie ultrasonores "active", vu l'absence de fenêtres acoustiques appropriées pour une excitation ultrasonore. Par conséquent, l'application d'une force de radiation acoustique (VA, ARFI ou SSI) s'est avérée plus compliquée, du fait de la défocalisation des ultrasons par l'os crânien. Cette problématique se pose aussi pour l'ERM, vu la difficulté de faire vibrer le cerveau de l'extérieur. Néanmoins, pour l'ERM plusieurs travaux ont montré des premiers résultats *in vivo* très intéressants. Cependant, le challenge pour l'élastographie ultrasonore est d'atteindre les mêmes performances avec des techniques plus simples, plus rapides et en temps réel.

Dans un contexte clinique, l'imagerie de l'élasticité du tissu cérébral a déjà été utilisée dans les examens neurochirurgicaux pour l'identification des tumeurs dans le cortex cérébral à crâne ouvert, et pour le recalage des systèmes de neuronavigation (Brain Shift) [Borstad, 2011]. Par exemple, des auteurs ont proposé une mesure des modifications du tissu cérébral permettant de détecter la présence d'une hémorragie intracrânienne [Moehring *et al.*, 1999]; d'autres ont mesuré l'élasticité du parenchyme cérébral autour des tumeurs lors d'une opération neurochirurgicale [Selbekk *et al.*, 2005].

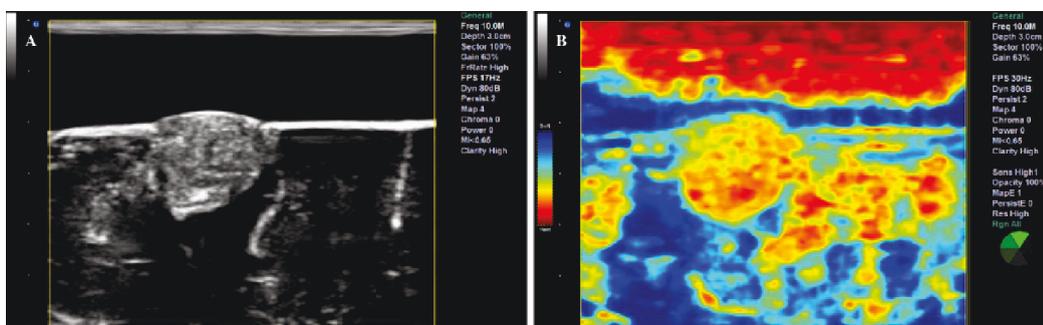


FIGURE 1.8 – Imagerie d'élasticité en élastographie quasi-statique préopératoire d'une tumeur de cerveau [Lindseth *et al.*, 2013]. A) Échographie en mode-B d'un petit méningiome, et B) l'élastographie ultrasonore (élastogramme) de la tumeur telle qu'elle apparaît sur un scanner Ultrasonix MDP.

L'élastographie quasi-statique a été testée avec succès *in vivo* sur des tumeurs du cerveau en préopératoire [Scholz *et al.*, 2005, Scholz *et al.*, 2007, Selbekk *et al.*, 2010, Lindseth *et al.*, 2013]. La figure 1.8 présente un exemple de cartographie d'élasticité en préopératoire par élastographie quasi-statique dans le cas d'une tumeur cervicale. Du fait que cette technique soit en temps réel et intégrée dans un système de neuronavigation, elle fournit d'importantes informations supplémentaires au neurochirurgien pour améliorer la stratégie d'intervention lors d'une opération de microchirurgie. Dans une autre étude préopératoire, Scholz *et al.* ont utilisé cette technique pour délimiter la tumeur cérébrale en temps réel par des cartographies de champ de déformations [Scholz *et al.*, 2007]. La compression statique était appliquée par un moteur pas à pas produisant une vibration mécanique à basse

1.4. TECHNIQUES D'ÉLASTOGRAPHIE "ACTIVE" ET "PASSIVE"

fréquence, de l'ordre de 5 à 10 Hz, avec une amplitude de vibration de 0,3 mm. Sur 20 patients la tumeur était détectable pour 18 cas. Vu les résultats prometteurs de cette technique d'élastographie active, elle peut avoir de nombreuses applications potentielles en neurochirurgie (à crâne ouvert) si d'autres améliorations sont apportées, comme l'imagerie tridimensionnelle 3D.

La technique **Supersonic Shear Imaging** (SSI) a été appliquée sur le cerveau d'un rat trépané afin de mesurer l'élasticité des substances blanches et grises en temps réel [Macé *et al.*, 2011]. Dans ce travail, Macé *et al.* ont réalisé plusieurs mesures d'élasticité à l'intérieur d'un seul cycle cardiaque, pour étudier les modifications dynamiques possibles de l'élasticité du tissu cérébral en fonction de la pulsativité intracrânienne. Les résultats obtenus dans cette étude sont très intéressants. Le module de cisaillement est compris entre 2 et 25 kPa, quantifié en différentes régions anatomiques du cerveau avec une résolution spatiale, de l'ordre de 0,7 mm x 1 mm x 0,4 mm. La figure 1.9 présente la carte d'élasticité moyenne de plus de 4 rats trépanés, ainsi que l'image ultrasonore anatomique correspondante. Les valeurs d'élasticités obtenus chez tous les animaux, le cerveau antérieur était plus rigides ($G = 13,2 + / - 0,7$ kPa) que le mésencéphale (entre le cerveau et le cervelet) ($G = 11,7 + / - 0,6$ kPa). La reproductibilité de la technique est jugée très bonne ($< 13\%$) et les distributions spatiales similaires de propriétés élastiques se trouvaient chez tous les rats. De plus, la résolution de cette nouvelle technique d'élastographie active du cerveau pourrait être encore améliorée en augmentant la fréquence centrale des ultrasons. La technique s'est également avérée être capable d'estimer l'anisotropie de cisaillement des propriétés mécaniques du tissu et la mesure de ces propriétés de façon dynamique à l'intérieur d'un seul cycle cardiaque.

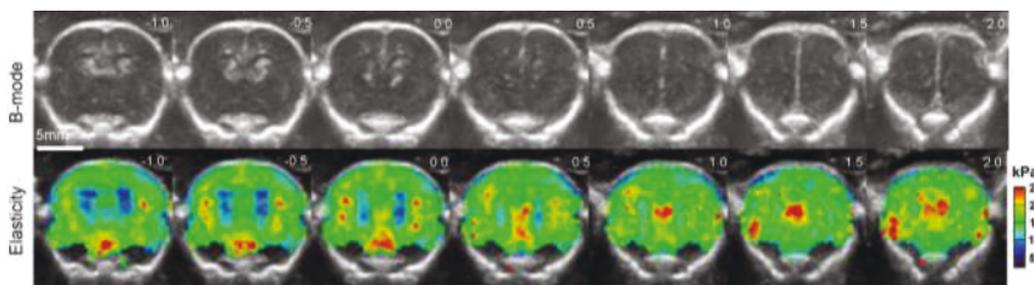


FIGURE 1.9 – Résultats *in vivo* d'élasticité cérébrale chez les petits animaux à l'aide de l'imagerie par onde de cisaillement (SSI) [Macé *et al.*, 2011]. Images Bmode (en haut) et les cartographie d'élasticité moyennes (en bas) reconstruits dans le plan frontal du cerveau d'un rat. L'échelle : de 2 à 25 kPa pour la valeur absolue du module de cisaillement dynamique "G".

L'ERM a montré des résultats *in vivo* prometteurs dans la caractérisation des propriétés biomécaniques du cerveau. Dans une étude réalisée par Kruse *et al.* portant sur 25 sujets en bonne santé âgés de 23 à 79 ans à l'aide d'un protocole ERM (vibrations mécaniques à 100 Hz), la rigidité de la matière blanche était beaucoup plus importante que pour la matière grise (13,6 kPa vs 5,22 kPa, $p < 0,0001$) et la variation de la raideur du cerveau avec l'âge était significative [Kruse *et al.*, 2008]. Cependant, Green *et al.* ont trouvé dans une étude portant sur 5 sujets sains imagés avec un protocole ERM équivalent utilisant

1.4. TECHNIQUES D'ÉLASTOGRAPHIE "ACTIVE" ET "PASSIVE"

des vibrations de 90 Hz, que la matière grise était plus rigide que la matière blanche (3,1 kPa vs 2,7 kPa, $p = 0,02$) [Green *et al.*, 2008].

Dans une étude plus vaste portant sur 55 sujets sains (23 femmes et 32 hommes de tout âge) , une technique MRE multi-fréquence (voir figure 1.10) a été utilisée pour mesurer le module complexe de cisailment à des fréquences de 25 à 62,5 Hz. En traitant les différents tissus du cerveau, comme ayant les mêmes propriétés de matériau, Sack *et al.* ont détecté que le paramètre de modèle viscoélastique diminuait avec l'âge à un taux d'environ 0,8 % par an ($p < 0,001$) [Sack *et al.*, 2009]. En outre, ils ont constaté que la rigidité du cerveau de leurs sujets de sexe féminin était élevée par rapport à leurs homologues masculins d'âge comparable.

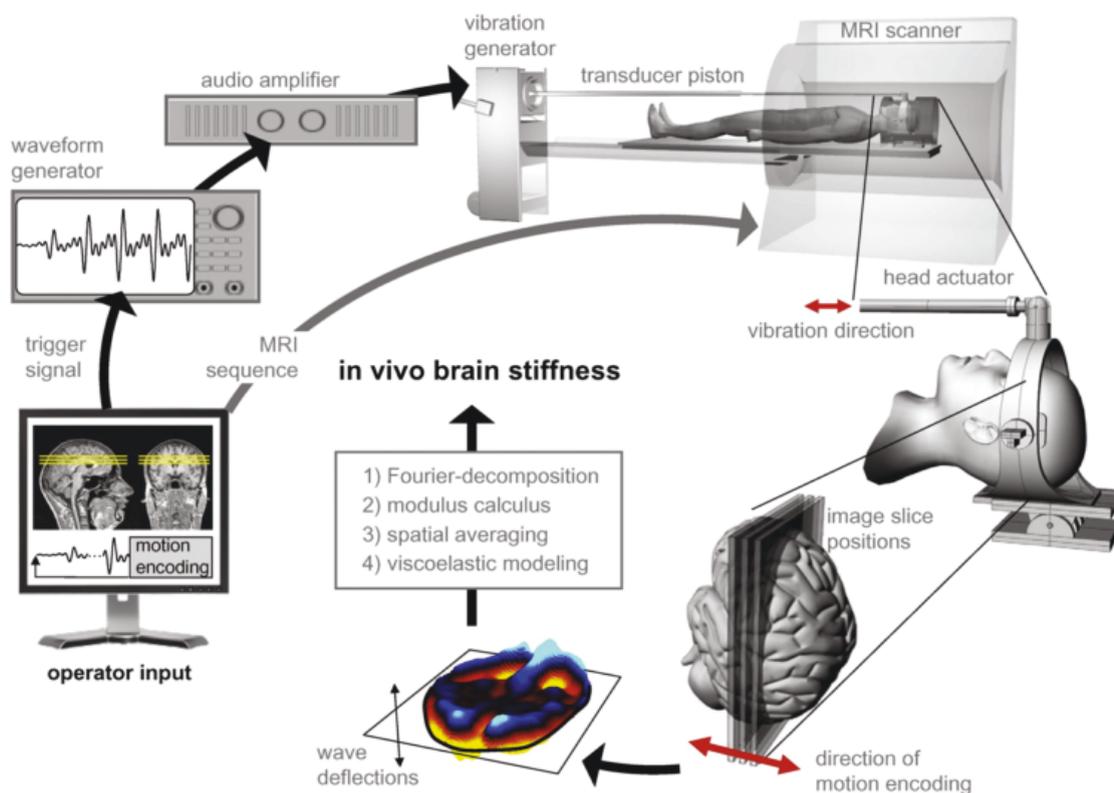


FIGURE 1.10 – Schéma de principe d'un protocole *in vivo* ERM pour la mesure d'élasticité du tissu cérébral [Wuerfel *et al.*, 2010]. L'ordinateur (en bas à gauche) commande l'appareil d'IRM et le générateur d'ondes. L'opérateur sélectionne la position de découpe d'image, la direction, l'amplitude et le temps d'encodage des mouvements. Le début de la vibration multifréquence est déclenchée par la séquence d'IRM environ 400 ms avant l'enregistrement. Une variation de ce retard permet de jouer sur la résolution temporelle de la propagation des ondes de cisailment à travers le cerveau. Comme un stimulus mécanique, une superposition de quatre fréquences de 25 à 62,5 Hz est générée par un haut-parleur et transféré par un piston rigide à un support de tête. Les ondes de cisailment intracrâniennes résultantes sont capturées et traitées conformément aux étapes 1) à 4).

Les applications de l'ERM pour l'étude des maladies cérébrales ont inclus des études de tumeurs et de réponse aux accidents vasculaires cérébraux. Dans une étude des propriétés mécaniques des tumeurs cérébrales, 6 patients atteints de 6 tumeurs connues ont été imagées avec ERM, et la rigidité relative des tumeurs par rapport à la matière blanche se différencie clairement par ce protocole [Xu *et al.*, 2007].

Dans une étude de faisabilité portant sur l'utilisation de l'ERM, pour évaluer l'impact d'un accident vasculaire cérébral (AVC) sur les propriétés mécaniques des tissus du cerveau, une ERM multifréquence a été réalisée sur un patient 4 jours après un infarctus [Hirsch *et al.*, 2010]. Pour ce sujet, le module de stockage et le module de cisaillement étaient plus faibles dans la région de l'AVC par rapport au parenchyme sain.

Pour améliorer encore le confort du patient et réduire la complexité du matériel d'un protocole ERM, les chercheurs ont poursuivi d'autres façons de produire des ondes acoustiques dans le tissu cérébral. Dans une étude récente, X. Maître *et al.* ont conçu et mis au point un générateur d'ondes de pression mono-fréquence (avec un haut parleur audio) guidés jusqu'à la cavité buccale du sujet [Maître *et al.*, 2012]. Lorsque le sujet respire par la bouche, le parenchyme pulmonaire se met à vibrer à la fréquence du haut parleur. Et lorsque le sujet respire par le nez la cavité intracrânienne est excitée. Ainsi cette équipe a pu explorer *in vivo* la mécanique du cerveau par ERM entre 40Hz et 140Hz sur la base d'ondes de cisaillement d'amplitudes jamais atteintes auparavant. Par ailleurs, un protocole hospitalier de recherche clinique sur 24 patients atteints de tumeur gliale est en cours.

La viscoélasticité du cerveau a été étudiée intensivement *ex vivo* avec des expériences rhéologiques [Cheng *et al.*, 2008]. Toutefois, un écart important est observé dans la littérature pour les valeurs de module de cisaillement dynamique de tissus cérébraux. Ce manque d'uniformité peut être attribué à la grande variété de types d'échantillons, des vitesses de déformation, des méthodes et des protocoles utilisés. De plus, le cerveau était sorti de son environnement physiologique, il n'est plus soumis aux mêmes contraintes expérimentale (PIC et LCR). Par exemple, pour les essais de cisaillement oscillatoire de la substance blanche à 200 Hz le module de stockage est de 1 kPa à 12 kPa [Nicolle *et al.*, 2005]. Récemment dans notre laboratoire, E. Nicolas *et al.* ont mis en place une méthode d'élastographie active pour la mesure des paramètres élastiques et visqueux d'un cerveau frais humain *ex vivo* [Nicolas *et al.*, 2013]. Des résultats très intéressants ont été obtenus en utilisant la propagation des ondes planes de cisaillement à l'aide d'un système d'imagerie ultrasonore ultrarapide (Aixplorer[®]) synchronisé avec un actionneur électromécanique (figure 1.11).

Les données ultrasonores ont été enregistrées avec une sonde linéaire de 2,8 MHz et 128 éléments avec une cadence d'imagerie de 5 kHz. Pour chaque volume d'échantillon la vitesse particulière $v_z(x, \omega)$ de l'onde de cisaillement est estimée en utilisant un algorithme de Doppler tissulaire [Ternifi *et al.*, 2012b] avec une résolution temporelle de 0,4 ms. Cette méthode a l'avantage d'être multi-fréquences avec une bande de fréquences de 10 à 150 Hz. Cette méthode est détaillée dans le chapitre suivant (partie 2.4.2.3). Finalement, le modules de stockage et de perte (G' et G'') sont obtenus en fonction de la fréquence (voir figure 1.12).

La principale difficulté de l'élastographie active du cerveau consiste à séparer les contributions des ondes de compression et des ondes de cisaillement qui sont présentes conjointement dans le tissu cérébral avec une source active en continu. Il n'y a pas de directivité

1.4. TECHNIQUES D'ÉLASTOGRAPHIE "ACTIVE" ET "PASSIVE"



FIGURE 1.11 – Application *ex vivo* d'élastographie active ultrasonore par onde plane pour la caractérisation viscoélastique de la matière grise et blanche du cerveau humain [Nicolas *et al.*, 2013].

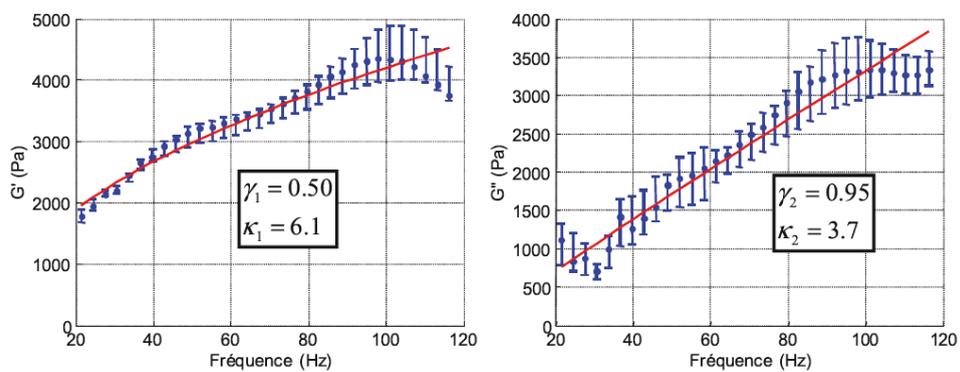


FIGURE 1.12 – Mesures *ex vivo* d'élastographie active ultrasonore des paramètres viscoélastiques G' et G'' dans le cerveau humain [Nicolas *et al.*, 2013].

privilegiée des ondes de cisaillement créées dans le tissu cérébral. Le cerveau étant immergé dans le liquide céphaloro-rachidien, les ondes de cisaillement sont créées à l'interface du liquide et du tissu cérébral par couplage d'onde (conversion de mode onde de compression / ondes de cisaillement et compression). Puisque les ondes de compression se propagent quasi instantanément par rapport à l'échelle de temps des ondes de cisaillement, partout dans le liquide qui entoure le cerveau, la source des ondes mécaniques est répartie sur toute la surface du parenchyme cérébral induisant une propagation dans toutes les directions des ondes. L'application de l'opérateur rotationnel sur le champ de vitesse particulaire mesuré par IRM permet de ne retenir que les ondes de cisaillement car les ondes de compression sont irrotationnelles. Après cette séparation, l'élasticité est obtenue par résolution inverse de l'équation de Helmholtz. En utilisant des ultrasons, uniquement la composante hors plan de ce vecteur rotationnel (q_y) est mesurable au prix de la mesure ultra-rapide du vecteur vitesse tissulaire $v_x(x, z, t)$ et $v_z(x, z, t)$ dans le plan de l'imagerie. Cette mesure de l'élasticité cérébrale par élastographie active *in vivo* sur l'homme par ultrasons est un challenge pour deux principales raisons : la première est liée à l'imagerie ultrasonore rapide du cerveau car le crâne est une barrière aux ultrasons et défocalise le front d'onde. La deuxième raison est liée à la méthodologie de mesure car elle nécessite de dériver spatialement 3 fois le champ de vitesse particulaire associé à la propagation des ondes pour obtenir le vecteur rotationnel et ensuite le Laplacien vectoriel présent dans l'équation de Helmholtz en cisaillement. Des méthodes de dérivation adaptées existent mais ce travail numérique doit se faire avec prudence car le bruit est fortement amplifié au cours de ce traitement du signal.

1.4.3 Élastographie "passive" par ondes intrinsèques

L'imagerie d'élasticité peut être réalisée à partir des ondes de cisaillement naturellement générées par les vibrations physiologiques. En effet, les mouvements endogènes dans le corps peuvent être utilisés comme une source d'excitation naturelle permettant de générer une propagation d'onde de cisaillement interne et cartographier ainsi les propriétés mécaniques des tissus biologiques.

1.4.3.1 D'où viennent les ondes intrinsèques ?

Un corps vivant présente en permanence des vibrations transitoires, qui se propagent dans la plupart des organes. Ces vibrations transmettent des ondes de cisaillement qui peuvent être mesurées et corrélées à l'état viscoélastique des tissus. Elles sont créées par plusieurs processus physiologiques principalement la contraction mécanique du cœur, les vibrations induites par la respiration et les cordes vocales, la propagation des actions musculaires et tous les écoulements complexes liés à la circulation sanguine. En outre, la circulation du flux sanguin à travers les grandes artères induit une contrainte mécanique transitoire dans les organes environnants, notamment dans les organes confinés (représentant une cavité) et très irrigués tels que le cerveau, le foie ou les reins. La recherche biomécanique a exploré ces mouvements pour mieux comprendre le fonctionnement de plusieurs organes par ultrasons, en particulier le cœur en échocardiographie [D'hooge *et al.*, 2000, Sutherland *et al.*, 2004, Chen *et al.*, 2009].

En imagerie cardiovasculaire, H. Kanai *et al.* ont imagé par ultrasons les ondes mécaniques intrinsèques du cœur [Kanai et Koiwa, 2001, Kanai, 2005, Kanai, 2009]. Ils ont démontré la possibilité de visualiser la propagation des ondes mécaniques transitoires dans le myocarde en répétant l'expérience sur plusieurs cycles cardiaques pour reconstruire un film ultra-rapide du mouvement du tissu cardiaque. Par ailleurs, d'autres études ont utilisé la même approche stroboscopique pour suivre la propagation des ondes électromécaniques dans le myocarde [Pernot et Konofagou, 2005, Konofagou et Provost, 2012]. Entre temps, Sabra *et al.* ont montré qu'il était possible d'extraire les propriétés viscoélastiques globales d'un muscle squelettique en mesurant ses vibrations en surface [Sabra *et al.*, 2007].

En 2006, Deffieux *et al.* ont réalisé les premières acquisitions ultra-rapides par onde plane d'ondes électromécaniques se propageant dans le biceps humain suite à une stimulation électrique [Deffieux *et al.*, 2006]. Par la suite, Couade *et al.* ont réalisé les premières expériences d'imagerie ultra-rapide d'ondes électromécaniques du muscle cardiaque pour un seul cycle cardiaque [Couade *et al.*, 2009]. Quelques temps après, Provost *et al.* ont mis en place une méthode d'évaluation clinique de l'imagerie d'onde électromécanique (Electromechanical Wave Imaging - EWI) chez des patients en insuffisance cardiaque [Provost *et al.*, 2013].

De nos jours, la propagation des ondes à travers le système vasculaire des organes constitue un intérêt particulier pour le diagnostic médical. Cette onde mécanique, connue comme une "onde de pouls"⁵ (Pulse Wave - PW), a été intensément étudiée dans le domaine de la biomécanique et également depuis des années pour le diagnostic des maladies

5. Transmission de l'onde pulsatile artérielle ou pulsation provoquée par chaque contraction cardiaque. Produite par le sang éjecté en sortant du ventricule gauche.

cardiovasculaires [Parker, 2009].

Notamment, cette onde physiologique est initiée au cours du pic de la pression systolique, ce qui correspond à l'éjection du sang dans l'aorte. Étant donné que la paroi artérielle est élastique, il en résulte une surpression locale entraînant une augmentation du rayon de l'aorte, qui se propage le long de l'aorte et de l'arbre artériel. Grâce à l'analyse des propriétés de cette onde, comme sa vitesse et sa forme, les informations concernant la rigidité artérielle peuvent être calculées.

Aujourd'hui, la plupart des techniques existantes pour l'estimation de la rigidité artérielle sont basées sur l'analyse de propagation de l'onde de pouls à travers les parois de l'artère. Ceci consiste à mesurer la vitesse d'onde de pouls (Pulse Wave Velocity - PWV) par l'évaluation de l'onde de pression à l'aide de deux ou plusieurs capteurs de pression positionnés sur des zones éloignées, souvent entre les artères carotide et fémorale [Amar et al., 1995]. Bien que cette méthode soit robuste et donne une estimation moyenne de la PWV, le module de Young n'est pas estimé avec précision par ce procédé en raison de biais dans l'estimation de la distance entre les sites de mesure.

Ainsi, pour obtenir une estimation locale de la PWV, les ultrasons et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été utilisés pour mesurer les déplacements radiaux provoqués par la propagation de l'onde de pouls. Cependant, ces tentatives ont été limitées par le fait que le temps de transit de l'onde à travers la région imagée est faible par rapport à celle des cadences d'imagerie conventionnelles de deux modalités. Finalement, plusieurs études cliniques ont mis en évidence l'intérêt potentiel de l'imagerie ultra-rapide pour la mesure locale des ondes de pouls artérielles [Hasegawa et al., 2007, Hasegawa et Kanai, 2008, Danpinid et al., 2010, Luo et Konofagou, 2011, Luo et al., 2012, Tanter et Fink, 2014]. Il est aussi intéressant d'étudier l'onde intrinsèque engendrée par cette onde de pouls dans le milieu environnant et remonter par la suite à l'élasticité [Ternifi et al., 2013].

1.4.3.2 Imagerie d'élasticité du tissu cérébral par ondes intrinsèques

Des études récentes en élastographie passive ultrasonore *in vivo* du cerveau ont montré que les mouvements pulsatiles intrinsèques du tissu cérébral peuvent être cartographiés sous forme d'élastogramme (image de déformation) en fonction du rythme cardiaque [Moehring et al., 1999, Selbekk et al., 2005, Kucewicz et al., 2007, Kucewicz et al., 2008, Hachemi et al., 2010, Desmidt et al., 2011]. En premier lieu, on trouve l'étude de Moehring et al. en 1999 qui décrivent un procédé pour mesurer l'élasticité du cerveau pour détecter une hémorragie intracrânienne à partir des mesures du champ de déplacement en fonction de la pulsativité cérébrale [Moehring et al., 1999]. En suite, Kucewicz et al. (2007-2008) décrivent une méthode d'élastographie passive (TPI) de mesure du champ de déplacement et du champ de déformation des tissus pour l'imagerie cérébrale fonctionnelle [Kucewicz et al., 2007] et de la vasoréactivité cérébrale pendant l'hyperventilation [Kucewicz et al., 2008].

En ce qui concerne l'imagerie d'élasticité des ondes intrinsèques dans le cerveau par IRM, Weaver et al. ont rapporté une nouvelle méthode, appelée "Intrinsic Activation" [Weaver et al., 2012]. Ils ont démontré que les propriétés biomécaniques du tissu cérébral peuvent être estimées à partir de l'activation intrinsèque provoquée par la pulsation de la pression

artérielle durant le cycle cardiaque (pulsatilité cérébrale), ce qui élimine la nécessité de vibrations induites extérieurement. Comme le montre les résultats présentés dans la figure 1.13, le mouvement est d'abord généré dans la région autour du cercle de Willis, mais il est transmis dans tout le parenchyme avec une amplitude suffisante. Des séquences de contraste de phase par IRM ont été utilisées pour enregistrer la vitesse particulière du tissu cérébral à huit phases du cycle cardiaque. Ensuite, les vitesses ont été intégrées numériquement par l'intermédiaire de la transformée de Fourier pour produire les déplacements harmoniques dans chaque position à l'intérieur du cerveau. Les déplacements sont alors reconstruits en images de module de cisaillement en fonction des deux modèles élastiques et poro-élastiques linéaires. Les résultats obtenus sont reproductibles et compatibles avec les valeurs présentées dans la littérature.

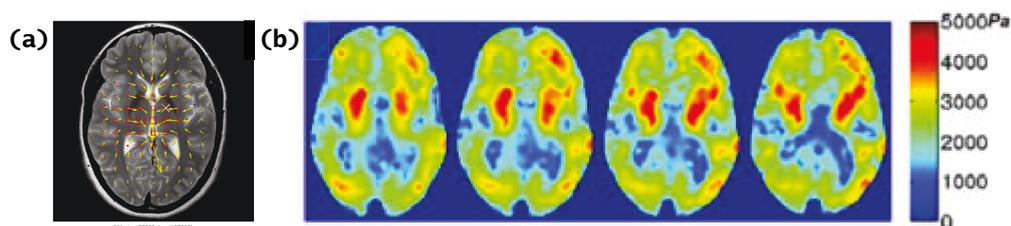


FIGURE 1.13 – Imagerie d'élasticité des ondes intrinsèques dans le cerveau par IRM [Weaver *et al.*, 2012]. (a) illustration des composantes sinusoïdales du mouvement induit par la pulsation cardiaque, appelés activation intrinsèque. Le mouvement dans le plan IRM est représenté par les flèches jaunes où des flèches plus longues représentent plus grand mouvement, affiché pendant la systole. Le mouvement à travers le plan est représenté par les cases où le mouvement plus large est représenté par une case plus grande et le rouge représente le mouvement inférieur ainsi que le jaune représente le mouvement supérieur. (b) Quatre tranches transversales d'images de module de cisaillement (μ en Pascals) du cerveau pour un sujet.

1.4.4 Élastographie passive des tissus mous par onde de cisaillement : technique de corrélation de bruit

L'application récente dans le domaine de l'imagerie médicale des techniques basées sur des méthodes de corrélation de bruit sismique [Campillo et Paul, 2003] ouvrent de nouvelles perspectives pour la caractérisation biomécanique des tissus mous, et en particulier le tissu cérébral. L'équipe de S. Catheline (LabTau - INSERM à Lyon) a mis en place une nouvelle méthode de corrélation de bruit basée sur des méthodes de retournement temporel et de corrélation de bruit sismique [Catheline *et al.*, 2013]. Ils ont montré qu'il est possible de construire des images tomographiques de la vitesse des ondes de cisaillement à partir du champ de déplacement à l'intérieur d'un solide [Catheline *et al.*, 2008]. Cette approche a permis d'estimer une vitesse de cisaillement à partir des cartes de refocalisation spatio-temporelle calculées localement par corrélation de bruit sismique dans un tissu, et d'en déduire localement l'élasticité.

L'élastographie passive par corrélation de bruit, appelée également tomographie du champ diffus, utilise les mouvements endogènes pour tomographier les ondes de cisaillement naturelles dans les tissus mous. Le principe repose sur l'extraction d'informations contenues dans un champ d'onde aléatoire, pour reconstruire la fonction de Green entre des capteurs. Dans cette configuration passive, sans source active de contrainte externe, l'intercorrélation temporelle entre deux points du tissu peut être interprétée comme une opération de retournement temporel à travers un miroir virtuel composé des sources de bruit [Catheline *et al.*, 2008]. La faisabilité de cette approche a été démontrée en utilisant l'échographie conventionnelle et ultrarapide.

En premier lieu, on note une étude avec une méthode similaire *in vivo* réalisée par Sabra *et al.* en 2007. Ils ont utilisé l'élastographie passive par corrélations croisées des contractions de la cuisse. Ils ont enregistré le bruit du muscle squelettique avec des capteurs (accéléromètre) monté sur la peau. Chaque capteur passif devenait une source virtuelle d'onde de cisaillement naturelle. Les résultats obtenus en terme de module de cisaillement et de module de viscosité étaient en accord avec les expériences rapportées [Sabra *et al.*, 2007].

Ensuite, la méthode a été validée *in vitro* sur un fantôme tissulaire homogène par des impacts de doigts (tapotage) à la surface du fantôme pour créer un champ complexe d'ondes de cisaillement. En appliquant la méthode de corrélation de bruit après un blanchiment du spectre dans une bande de fréquence adaptée, Catheline *et al.* ont déterminé les cartes spatio-temporelles de corrélation qui permettent d'estimer l'élasticité du fantôme. Les résultats ont été comparés avec succès à un modèle numérique de refocalisation [Catheline *et al.*, 2013].

Récemment, une étude *in vivo* d'élastographie passive a été réalisée sur la thyroïde avec un kyste bénin cette fois-ci en utilisant un échographe classique [Catheline *et al.*, 2013]. Les ondes de cisaillements présentes dans l'ensemble de la thyroïde étaient générées principalement par la pulsativité de la carotide. Comme l'illustre la figure 1.14 cette expérience montre un bon accord général entre l'image échographique et l'élastogramme passif.

Cette méthode de corrélation de bruit sismique a été adaptée *in vivo* pour le foie dans le cadre de la thèse de T. Gallot [Gallot *et al.*, 2011]. Une image de l'élasticité de la région

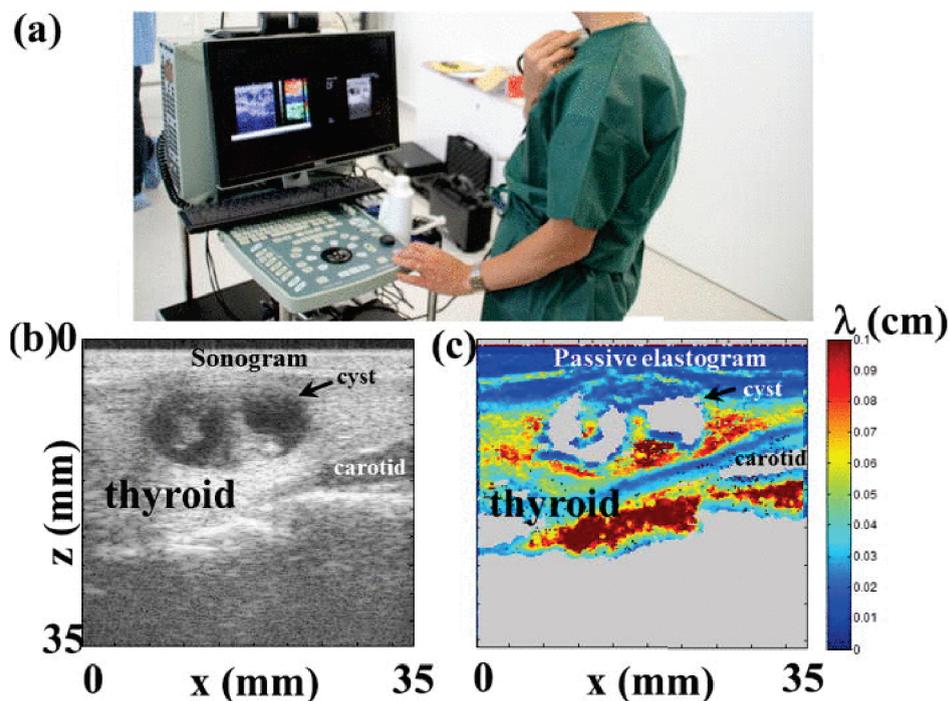


FIGURE 1.14 – Exemple d'élastographie passive *in vivo* de la thyroïde [Catheline *et al.*, 2013]. (a) Un simple dispositif expérimental. (b) Image échographique Bmode de la thyroïde avec un kyste bénin et la carotide qui génère les ondes de cisaillement naturelle dans ce plan de coupe. (c) Élastogramme passif de la longueur d'onde de cisaillement.

du foie était produite et comparée avec une image fournie par la méthode du Super-Shear Imaging. Une bonne correspondance a été observée avec la tomographie de vitesse des ondes de cisaillement dans le foie (figure 1.15), où l'interface entre le foie et les muscles abdominaux a été observée. Dans le muscle et le foie, les vitesses de cisaillement des ondes moyennes étaient en accord quantitatif avec la littérature.

La principale difficulté de cette méthode est la variabilité des tomographies en fonction de la directivité du champ des ondes de cisaillement. Cependant, une solution est proposée par Gallot *et al.*, inspirée du filtre inverse développé en acoustique ultrasonore par M. Tanter [Tanter *et al.*, 2000]. L'idée est basée sur la construction d'une matrice de propagation à partir du champ de bruit et d'une sélection des valeurs singulières qui émergent du bruit. Ce filtrage inverse passif a été adapté dans une configuration où il n'y a pas d'information spatiale ou temporelle des sources connues. Cette solution a montré son potentiel pour l'amélioration des techniques de corrélation de bruit en élastographie passive [Gallot, 2010].

Cette méthode d'imagerie par élastographie passive par corrélation de bruit physiologique s'inscrit, de manière générale, dans l'imagerie médicale innovante, non rayonnante et non invasive. Grâce à sa souplesse d'utilisation, sa mobilité et son coût face aux méthodes d'IRM et de rayon X, elle est quasiment incontournable, que ce soit dans une démarche de prévention, de diagnostic ou de suivi thérapeutique d'une maladie en cours de traitement.

1.4. TECHNIQUES D'ÉLASTOGRAPHIE "ACTIVE" ET "PASSIVE"

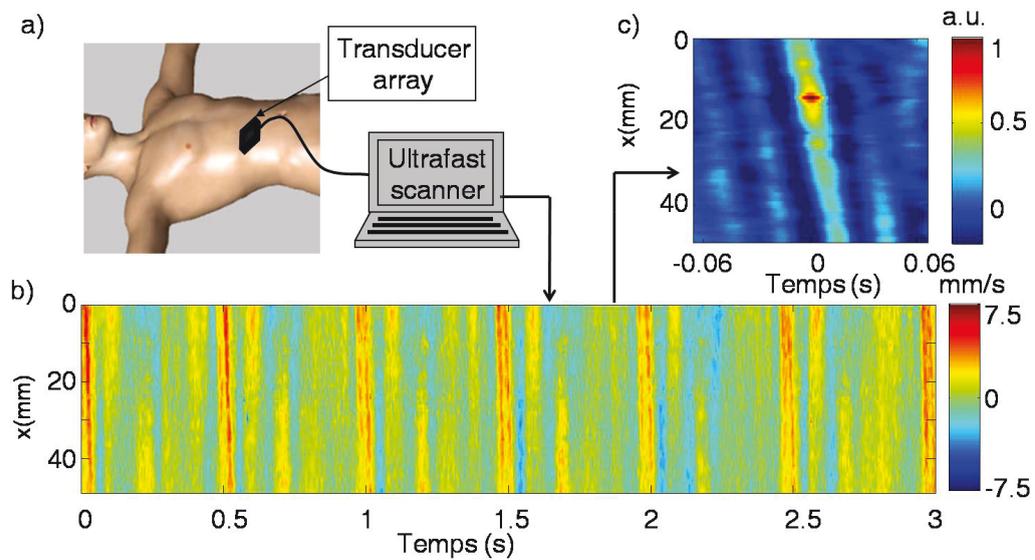


FIGURE 1.15 – Exemple d'élastographie passive du foie [Gallot, 2010]. a) Dispositif expérimental. b) Le champ élastique le long d'une ligne d'acquisition à 3 cm de profondeur et c) Cartes spatio-temporelles de corrélation.

Toutefois, elle pourrait être d'intérêt pour d'autres systèmes à faible cadence d'imagerie, telles que la tomographie en cohérence optique ou en ERM.

1.4.5 Que retenir de l'élastographie du cerveau ?

Les méthodes décrites dans cet état de l'art visent toutes le même objectif : quantifier l'élasticité ou la viscosité des tissus mous. Mais elles rencontrent quelques difficultés dans le cas des organes profonds ou les organes en mouvement. De plus, à cause de la dispersion du module de cisaillement complexe $G^\alpha(\omega) = G'(\omega) + iG''(\omega)$ avec la fréquence, il est important de comparer les mesures obtenus avec ces différentes techniques à la même fréquence d'excitation.

Actuellement, les connaissances sur la caractérisation biomécanique quantitative des tissus cérébraux humains, sont limitées. La façon dont ces propriétés changent en raison de différentes maladies reste actuellement inconnu. La quantité de travail qui a été réalisée sur des spécimens *ex vivo* et dans des modèles animaux est importante, mais les propriétés *in vivo* du tissu cérébral humain sont encore à découvrir. Comme le résume l'observation de quelques auteurs, des études sur les propriétés biomécaniques du tissu cérébral ont impliqué d'importantes variations dans le type de tissu, les espèces animales, et les conditions expérimentales, ce qui rend la comparaison des résultats de différentes études difficiles [Kruse *et al.*, 2008, Cheng *et al.*, 2008, Chatelin *et al.*, 2010, Glaser *et al.*, 2012]. Ces résultats ont conduit à d'importantes variations dans la rigidité mesurée du tissu cérébral, et même des rapports contradictoires quant à savoir si la substance blanche est plus rigide ou plus souple que la matière grise. En effet, l'inconvénient majeur des techniques d'imagerie de déformation est l'aspect non quantitatif des résultats.

L'évaluation quantitative d'élasticité du cerveau *in vivo* précisément serait d'un grand intérêt pour de nombreuses applications en neurologie et en neurochirurgie. Pour le diagnostic, il pourrait aider à améliorer la détection des tumeurs. En neurochirurgie, l'imagerie d'élasticité du cerveau en temps réel pourrait fournir un nouvel outil peropératoire pour la localisation de la lésion ainsi que l'évaluation et la correction du décalage (Brain-Shift) des images IRM du cerveau après la craniotomie. Dans la recherche fondamentale sur les pathologies du cerveau comme les maladies neurodégénératives, elle pourrait aider à comprendre les mécanismes du développement et assurer le suivi de l'efficacité du traitement. De plus, les études biomécaniques ont besoin d'une estimation précise des paramètres mécaniques des tissus cérébraux pour les modèles numériques.

Les propriétés biomécaniques du cerveau ont été explorées dans de nombreuses études utilisant l'ERM [Glaser *et al.*, 2012]. Mais cette technique reste couteuse et plus contraignante. Cependant, le développement d'une modalité d'imagerie ultrasonore d'élasticité cérébrale *in vivo* en temps réel, avec une résolution suffisante pour fournir une cartographie détaillée du cerveau serait un complément utile à l'ERM en neurosciences. Avant ce développement, il faut se rappeler que le crâne constitue un obstacle pour les méthodes d'imagerie ultrasonore de l'élasticité pour des raisons d'absence de fenêtres acoustiques appropriés. L'application des méthodes d'élastographie ultrasonore (active) chez l'homme sans craniectomie est un challenge, principalement à cause de la difficulté d'induire une onde de cisaillement derrière la barrière osseuse. Dans ce cas, il semble alors judicieux d'utiliser les ondes de cisaillement créées naturellement par la pulsatilité cérébrale. L'idée est d'utiliser l'élastographie passive pour caractériser les propriétés biomécaniques du tissu cérébral en fonction de la contrainte naturelle d'onde de pouls.

Un schéma de synthèse non exhaustif inspiré de la littérature, récapitulant les tech-

1.4. TECHNIQUES D'ÉLASTOGRAPHIE "ACTIVE" ET "PASSIVE"

niques d'imagerie de mesure de l'élasticité citées auparavant (figure 1.16). Pour des raisons de concision nous avons exclu de ce schéma d'autres techniques d'élastographie (l'optoélastographie, l'imagerie harmonique ... etc) et d'autres organes (muscle, prostate ... etc). On peut voir clairement que les travaux sur le cerveau sont restreints par rapport aux autres organes comme le cœur ou le sein. Cependant, il y a du travail à faire pour une meilleure compréhension mécanique de cet organe.

L'objectif principal que nous avons ciblé dans ce travail porte sur la mesure des mouvements naturels du cerveau, induits par la vascularisation pendant les phases systoliques et diastoliques de l'écoulement sanguin pour l'étude du vieillissement et le diagnostic de quelques pathologies cérébrales. Pour atteindre cet objectif trois étapes seront réalisées : La première est de mettre en place une plateforme d'imagerie capable de cartographier le champ de déformations du tissu cérébral *in vivo* avec un repérage anatomique précis. Le second est d'étudier cette pulsatilité en fonction de l'âge chez une population saine pour tracer l'évolution naturel du cerveau. Le troisième est de mettre en œuvre la méthodologie d'élastographie passive pour imager par ultrasons les propriétés mécaniques du tissu cérébral dans le cadre des protocoles cliniques pathologiques pour l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer et l'hypotension orthostatique.

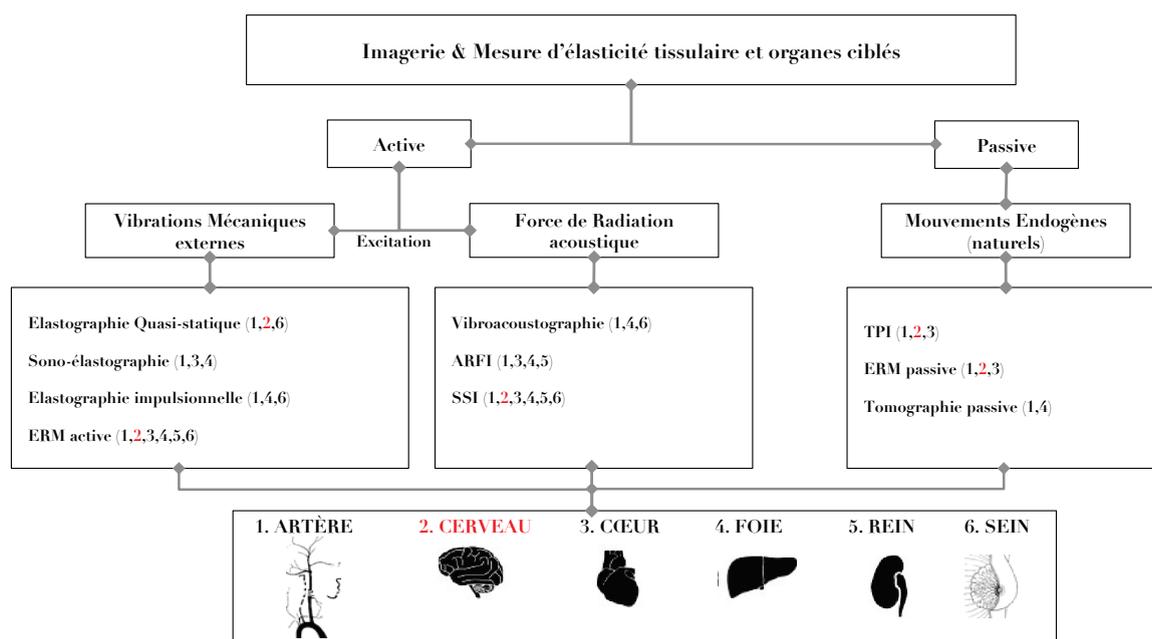


FIGURE 1.16 – Schéma des différentes techniques d'imagerie et de mesure d'élasticité tissulaire classées en fonction des méthodes d'excitation : mécanique, force de radiation ultrasonore et mouvements endogènes. Acronymes : SSI : Supersonic Shear Imaging ; ARFI : Acoustic Radiation Force Imaging ; ERM : Élastographie par Résonance Magnétique ; TPI : Tissue Pulsatility Imaging

Chapitre 2

Méthodes d'imagerie des déformations tissulaires par US

Sommaire

2.1	Introduction	55
2.2	Techniques d'acquisitions d'imagerie Ultrasonore	55
2.2.1	Acquisition standard	55
2.2.2	Acquisition ultrarapide	59
2.3	Estimateurs des mouvements naturels	64
2.3.1	Méthodes de mesures des mouvements par US	64
2.3.2	Estimation de vitesse tissulaire et de déplacement cumulé	68
2.3.3	Estimation de la déformation tissulaire	73
2.4	Validation expérimentale des algorithmes d'estimation de mouvement tissulaire	80
2.4.1	Système d'acquisition ultra rapide	80
2.4.2	Évaluation et validation de la chaîne de mesure	81
2.4.3	Conclusion	86

2.1 Introduction

Au cours de ces dernières décennies, l'application des ultrasons a évolué en une technologie d'imagerie très avancée, efficace et rentable. Nous retrouvons, évidemment en premier lieu l'échographie qui est très utilisée dans le monde entier, du centre médical moderne à la clinique du tiers-monde. Elle est intégrée dans des systèmes simples, comme un stéthoscope, afin d'écouter la circulation sanguine ou dans des systèmes plus évolués pour créer des images tridimensionnelles de la structure des organes ou des tissus biologiques dans presque toutes les parties du corps. L'échographie est non invasive, fonctionne en temps réel et relativement peu coûteuse. Bien qu'il existe certaines restrictions, elle est généralement considérée comme totalement inoffensive pour la santé.

Dans ce second chapitre, nous rappellerons brièvement dans un premier temps les techniques d'imageries ultrasonores en commençant par le principe des acquisitions standards. Les modalités d'échographie conventionnelle seront abordées ainsi que l'échographie ultrarapide. Le principe de formation d'image "**mode B**" sera détaillé en se basant sur la transmission et la réception contrôlée des ondes acoustiques. Par ailleurs, nous présenterons les différentes techniques d'estimation des déformations mises en place au laboratoire, développées à partir de la littérature. Nous démontrerons comment ces techniques peuvent être mises en œuvre de manière efficace avec des temps de traitement moyens et des paramètres réalistes sur du matériel clinique. Comme nous le verrons, ces estimateurs nous permettent de visualiser et d'analyser les tissus biologiques étudiés. C'est-à-dire, de représenter les tissus comme une cartographie des paramètres mécaniques (vitesse, déplacement et déformation) et d'identifier les zones molles et dures. Dans un second temps, les techniques de traitement du signal de l'imagerie des déformations tissulaires par ultrasons seront présentées et discutées. Enfin, nous exposerons la validation de ces algorithmes d'estimation des déformations à travers une étude *in vitro* sur un fantôme d'élastographie. Cette partie est aussi une occasion de définir le vocabulaire technique et les notions que nous utiliserons tout au long de ce manuscrit.

2.2 Techniques d'acquisitions d'imagerie Ultrasonore

2.2.1 Acquisition standard

Les techniques ultrasonores appliquées à la médecine ont été développées dans les années 1950, par le médecin J.J. Wild et l'électronicien J. Reid, et ont commencé à être utilisées en routine vers le début des années 1970. Ces techniques dérivent de celles qui ont été mises au point pour les radars, le sonar sous-marin et le contrôle non destructif des matériaux. Cependant, en raison de leur application particulière en milieu médical, certaines d'entre elles ont été considérablement modifiées pour rendre leur utilisation simple, efficace et sans danger.

L'échographie est une technique d'imagerie médicale basée sur la propagation d'ondes ultrasonores dans le milieu à étudier, à savoir les tissus biologiques dans le cadre de l'imagerie médicale. Le diagnostic médical par ultrasons utilise des sons dans une gamme de fréquence allant de 2 MHz à 100 MHz. Cette gamme est choisie comme un compromis entre

la résolution spatiale qui augmente avec des fréquences plus élevées (plus courtes longueurs d'onde) et la pénétration qui augmente avec des fréquences plus basses (*i.e.* grandes longueurs d'onde). Les basses fréquences sont utilisées pour l'imagerie à travers les structures osseuses comme le crâne et les organes les plus profonds. Des fréquences plus élevées sont utilisées pour l'imagerie d'autres tissus plus superficiels comme la peau ou l'œil.

Comme nous allons le voir dans la partie suivante, cette technologie qui apparaît simple est en réalité une technologie très complexe avec un grand développement électronique, informatique et acoustique. Nous allons commencer par les principes d'émission et de réception des ultrasons à partir d'une sonde dans un système échographique.

2.2.1.1 Émission et réception ultrasonore

Une image échographique est obtenue grâce à une sonde multi-éléments, appelée barrette échographique. La qualité d'image échographique est déterminée en grande partie par le matériau qui compose la sonde et le traitement appliqué à cette formation d'image. Depuis plus de 50 ans, les matériaux *piézoélectriques* sont les plus utilisés dans la fabrication des systèmes d'imagerie médicale : céramiques **PZT** (titanate zirconate de plomb) ou composites **PZT**. C'est un matériau qui convertit une énergie électrique en une onde (mécanique) acoustique et vice versa. Grâce au phénomène piézoélectrique, les échos (signaux rétro-diffusés) sont ensuite reçus par un transducteur mono-élément ou un capteur multi-élément et reconvertis en signaux électriques pour stockage et traitement.

Les ultrasons se propagent assez bien dans les tissus mous du corps humain. Par contre, à certaines profondeurs, ils s'atténuent du fait du coefficient d'atténuation qui est sensiblement proportionnel à la fréquence ultrasonore utilisée, variant de 0,5 à 3,5 dB cm⁻¹ MHz⁻¹. Cette atténuation est une fonction des propriétés acoustiques des tissus et de la fréquence du signal ultrasonore. Par conséquent, elle limite la profondeur maximale d'exploration à partir de laquelle les signaux ultrasonores dispersés ne peuvent être reçus. La célérité " c " de l'onde acoustique, dans les tissus biologiques mous du corps humain composés principalement d'eau, est usuellement fixée à 1540 m/s. La longueur d'onde " λ_0 " traduit la périodicité spatiale du signal, et correspond au ratio de la célérité c sur la fréquence des ultrasons " f_0 ". En imagerie échographique médicale, la valeur de la longueur d'onde " λ_0 " est généralement comprise entre 77 et 770 μm .

L'émission d'un faisceau ultrasonore se fait identiquement sur tous les éléments de la barrette (PZT) avec une loi de retard imposant un décalage permettant que tous les signaux arrivent à la focale en même temps. Le temps est calculé avec l'équation (2.1) qui relie le temps à la distance et à la vitesse US. Le processus, réalisé par l'échographe, qui consiste à calculer cette loi et à générer le faisceau ultrasonore focalisé le long de la ligne, est appelé *beamforming* en émission (formation de faisceau). Au cours des dernières décennies, les développements dans les domaines du traitement du signal et de la stratégie de formation de faisceaux ont connu plusieurs avancées. De nouvelles modalités d'imageries ultrasonores sont nées. Les systèmes échographiques les plus modernes utilisés en clinique transmettent de courtes impulsions d'ultrasons à un intervalle de temps fixe. La durée de l'impulsion et l'intervalle de temps varient, mais ils sont généralement de l'ordre de 1 μs et 200 μs , respectivement. Le temps entre les impulsions s'appelle l'intervalle de répétition des impulsions. L'inverse définit la fréquence de répétition des impulsions (**PRF** ou *Pulse*

Repetition Frequency) et indique la cadence d'images par seconde (*frame rate*).

Les signaux rétro-diffusés par le milieu sont enregistrés en réception par les éléments de cette même barrette (figure 2.1), puis numérisés sous forme d'une matrice de données spatio-temporelles, appelée matrice de signaux Radio-Fréquence (RF). Ce terme RF est utilisé comme une notation standard pour les données ultrasonores brutes, où le contenu fréquentiel est intact. Les signal RF représente donc la signature acoustique à travers la profondeur axiale du milieu exploré. En imagerie par ultrasons, le signal RF est reçu à la sortie du formateur de faisceaux, cette opération est le *beamforming* en réception. Cette dernière consiste d'abord à décaler les signaux dans le temps de manière à mettre en phase toutes les réponses acoustiques provenant d'une profondeur donnée du milieu, puis à sommer ces signaux sur l'ensemble des voies de l'échographe de manière à estimer la signature acoustique d'un volume élémentaire du milieu situé à la profondeur en question [Sandrin *et al.*, 1999, Bercoff *et al.*, 2004]. Le beamforming dynamique en réception s'adapte à chaque profondeur du milieu en changeant dynamiquement les lois de retards multi-focales en réception à mesurer pour chaque écho ultrasonore provenant de différentes profondeurs arrivent sur les éléments de la barrette. Le principe d'acquisition d'une ligne ultrasonore est illustré dans la figure 2.1.

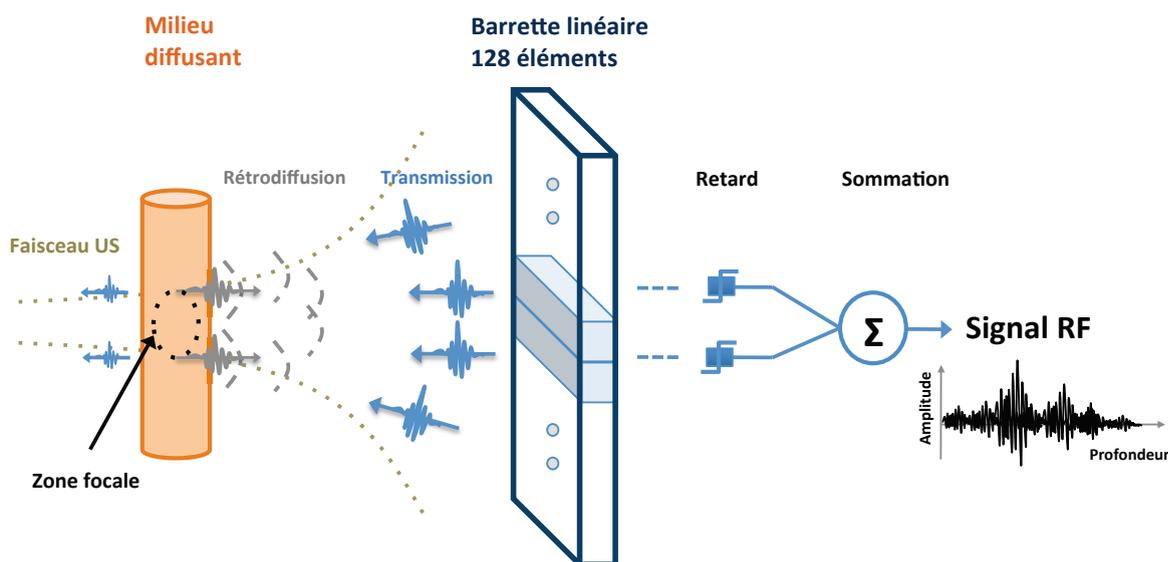


FIGURE 2.1 – Représentation simplifiée de l'acquisition standard et la formation de faisceau US en signal RF. L'acquisition standard envoie une impulsion ultrasonore focalisée dès l'émission pour chaque ligne de la barrette.

Le temps d'acquisition des signaux RF est de l'ordre de quelques dizaines de microsecondes. En rétro-diffusion, il faut laisser le temps à l'onde ultrasonore de faire un aller/retour jusqu'à la profondeur maximale explorée. Ce temps d'acquisition dépend aussi de la vitesse ultrasonore ($c = 1540 \text{ m/s}$). A titre d'exemple, pour une profondeur de 10 cm à imager, ce temps est de $130 \mu\text{s}$ suivant la formule 2.1. Donc, le temps total d'acquisition d'une image échographique est de 2 ms pour une sonde 128 éléments (avec $N = 16$ et le recouvrement $P = 0.5$), ce qui revient à une cadence maximale d'imagerie de 500 Hz.

2.2. TECHNIQUES D'ACQUISITIONS D'IMAGERIE ULTRASONORE

Cette acquisition ultrasonore standard, est tout à fait adaptée à l'imagerie conventionnelle à temps-réel (généralement ~ 30 Hz).

$$t = d * 2/c, \quad (2.1)$$

où " t " est le temps, " d " est la profondeur explorée, " c " est la vitesse des ultrasons et le facteur "2" compte pour le déplacement aller/retour de l'onde acoustique entre le transducteur et les diffuseurs.

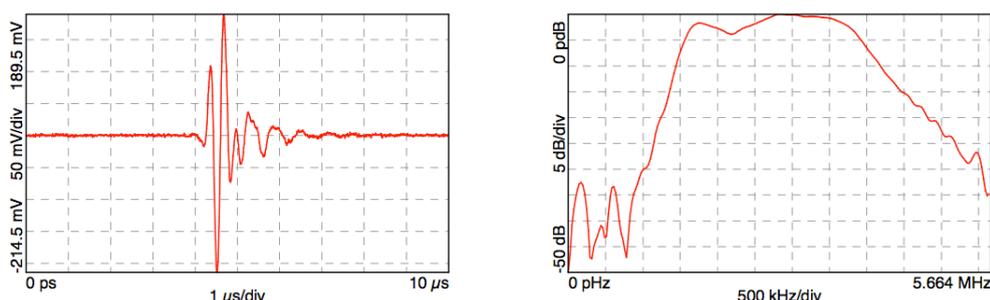


FIGURE 2.2 – Illustration des caractéristiques de transmission d'un élément de la sonde SP5-1. Sur la gauche la réponse impulsionnelle et sur la droite la réponse fréquentielle.

Comme pour les autres technologies d'imagerie, l'échographie ne peut imager spatialement les tissus avec une résolution très fine (< 0.1 mm). La résolution le long de l'axe de propagation de l'onde ultrasonore, *i.e.* la résolution axiale, est déterminée par la longueur temporelle de l'impulsion d'émission et la bande passante de la sonde. Il existe différentes définitions de la bande passante. Dans notre travail, on nous sommes basés sur la définition suivante : la bande passante est la portée du signal dans le domaine de fréquence sur laquelle celui-ci est à moins de 6 dB de sa puissance maximale. La longueur temporelle de l'impulsion est égale à l'inverse de la largeur de bande d'impulsions. La figure 2.2 illustre les caractéristiques de la sonde SP5-1 en transmission : une réponse impulsionnelle de $10 \mu\text{s}$ et son spectre de puissance, avec une largeur de la bande de 5.6 MHz pour une fréquence centrale de 2.75 MHz. La résolution axiale en fonction de la largeur de bande d'une impulsion est de 433 ns à -6 dB. Cette sonde sera décrite plus en détails dans la partie (2.4). La résolution dans le plan normal à la dimension axiale est appelée résolution latérale ou transversale. Elle est déterminée par la forme du transducteur et de la longueur d'onde des ultrasons émis.

2.2.1.2 Du standard à l'ultrarapide

Durant ces 15 dernières années l'échographie a connu beaucoup de progrès en termes de qualité d'image et d'efficacité du diagnostic. En effet, l'avancée technologique a permis à l'échographie standard de répondre à des besoins cruciaux, qui sont le suivi des mouvements rapides dans les tissus biologiques (comme la contraction ventriculaire) et l'imagerie tridimensionnelle (3D) en temps-réel (échographie fœtale). En revanche, ces applications

imposent un stockage de données 100 fois plus important qu'une imagerie conventionnelle. Pour cela, il fallait trouver de nouvelles stratégies pour s'affranchir de ces limitations. Une réponse a été proposée par Shattuck *et al.* en 1984, la solution était de transmettre un faisceau large couvrant plusieurs lignes ultrasonores et de faire le traitement en parallèle [Shattuck *et al.*, 1984]. Cependant, la qualité d'image est inversement proportionnelle à la largeur du faisceau.

La vitesse des déformations varie généralement entre 1 et 10 m/s dans les tissus biologiques, telle la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement générée par l'onde de pouls. Ce type d'onde sera étudié et détaillé dans le chapitre suivant. Par exemple, pour explorer 10 cm de profondeur, l'onde de cisaillement traverse l'image en moins de 10 ms (équation 2.1). Il faut donc suivre ce mouvement avec une résolution temporelle très importante. En effet, dans le cas de l'imagerie standard, faible cadence, ce mouvement est non mesurable puisque l'onde aura déjà traversé l'ensemble du milieu.

Ainsi, pour atteindre les cadences d'image les plus rapides possible, il faut envoyer une onde plane ultrasonore (le plus large faisceau possible). Ceci revient à exciter tous les éléments de la barrette en même temps. La figure 2.3 illustre le principe de ce mode d'émission. Cette nouvelle modalité d'imagerie est détaillée dans la partie suivante.

2.2.2 Acquisition ultrarapide

Dans cette partie nous présenterons le principe de l'imagerie ultrarapide en mode onde plane (figure 2.3), comme celle utilisée dans l'échographe Aixplorer[®] (SuperSonic Imagine, France) en mode Ultrafast. Ensuite, nous aborderons les différents types de sauvegarde de données suivant ce mode. Dans une telle acquisition, la cadence d'imagerie est limitée par le temps de réception des signaux rétro-diffusés. Il faut donc laisser le temps aux ultrasons de se propager jusqu'au fond du milieu et de revenir vers la barrette pour être enregistrés. Cela correspond donc à une cadence de 70 kHz pour le même exemple pris avant, on est beaucoup plus rapide des 500 Hz des échographes standards.

L'idée d'utiliser l'imagerie ultrarapide par onde plane à une cadence de plusieurs milliers d'images par seconde, permet de suivre les mouvements rapides (transitoires) des tissus. Concernant ce travail de thèse, nous souhaitons estimer des mouvements autour de 2 m/s ordre de grandeur, par exemple la vitesse de propagation de l'onde de pouls dans le tissu cérébral [Weaver *et al.*, 2012]. Pour cela, nous avons besoin d'une cadence d'image comprise entre 1 kHz et 5 kHz. L'échographe Aixplorer[®] permet de réaliser des acquisitions à ces fréquences pour détecter les mouvements désirés. Du fait d'imager une région d'intérêt (ROI) tissulaire en mouvement à une cadence ultrarapide nous permet de quantifier les propriétés mécaniques de cette ROI par des méthodes qu'on va aborder par la suite.

2.2.2.1 La démodulation en quadrature de phase

La première étape du traitement du signal ultrasonore reçu, communément appelé le signal ultrasonore RF, est une démodulation en quadrature de phase. La démodulation de phase en quadrature convertit le signal RF ultrasonore réel en un signal complexe centré à 0 Hz, soit en bande de base. Le signal qui en résulte est appelé signal IQ, *In-phase Quadrature*. Ce terme est utilisé pour désigner le format complexe sur lequel les données

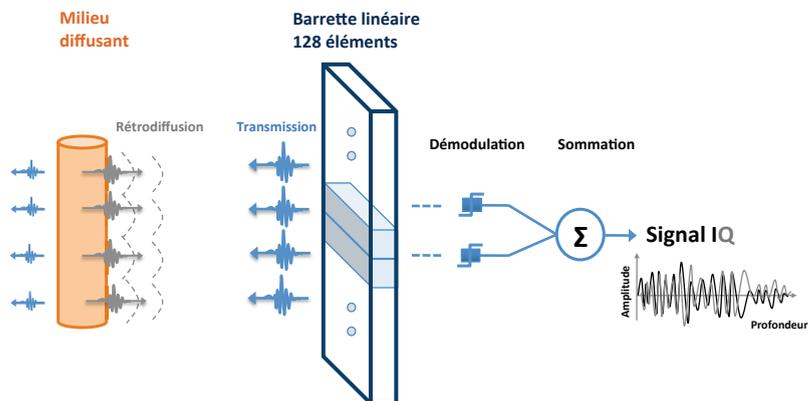


FIGURE 2.3 – Principe de transmission d'onde plane et de reconstruction des signaux complexes démodulés IQ.

RF sont stockées dans le système échographique. Cette approche permet de réduire la quantité de données sans perte d'information.

Pour obtenir une représentation fréquentielle d'un signal, il faut respecter le théorème de Nyquist-Shannon, le signal doit être échantillonné à une fréquence double de la fréquence la plus élevée du signal. La figure 2.4 illustre le spectre de fréquence du signal RF reçu à partir d'une sonde de fréquence centrale " f_0 ". Le signal RF est à valeurs réelles, ce qui signifie que le spectre des fréquences négatives est une réplique en miroir du spectre des fréquences positives. La fréquence d'échantillonnage est " f_e ", ce qui signifie que le signal contient une représentation unique de fréquences comprises entre "0" et la moitié de la fréquence d'échantillonnage. La limite supérieure est généralement considérée comme la limite de Nyquist, ou la fréquence de Nyquist.

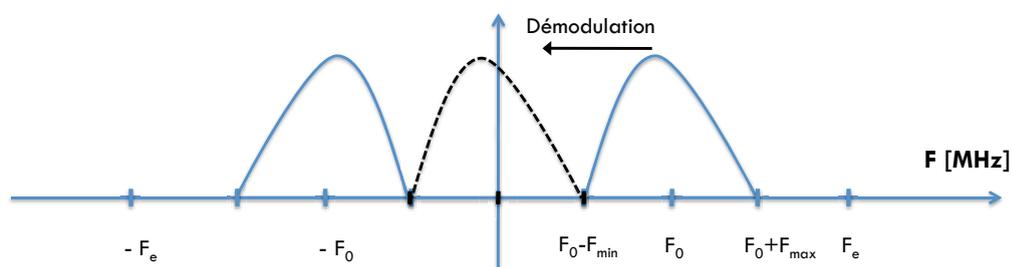


FIGURE 2.4 – Spectre du signal RF en ligne continue centré à f_0 . En ligne discontinue le spectre du signal démodulé IQ centré à 0 Hz.

Le signal résultant IQ est ensuite filtré par un filtre passe-bas pour éliminer le spectre de fréquence négative, et le bruit en dehors de la bande passante souhaitée.

La modulation en quadrature de phase est une technique utilisée en Doppler directionnel, le signal RF peut s'exprimer comme suit :

$$X(t) = A(t) \cos(2\pi f_0 t + \phi(t)) \quad (2.2)$$

où " t " est le temps le long du faisceau, " f_0 " est la fréquence centrale d'émission et " $A(t)$ " représente l'amplitude du signal.

Le signal IQ démodulé peut être représenté comme suit :

$$S(t) = X(t)e^{-j\phi(t)} = I(t) + jQ(t) \quad (2.3)$$

Avec :

$$I(t) = A(t) \cos(\phi(t)) \quad (2.4)$$

$$Q(t) = -A(t) \sin(\phi(t)) \quad (2.5)$$

Ces deux signaux peuvent être considérés comme les composantes réelles et imaginaires du signal démodulé " $S(t)$ " dans l'espace complexe, son amplitude et sa phase peuvent être exprimés comme suit :

$$|S(t)| = \sqrt{I^2(t) + Q^2(t)} = A(t) \quad (2.6)$$

$$\arg(S(t)) = \tan^{-1} \left(\frac{Q(t)}{I(t)} \right) = -\phi(t) \quad (2.7)$$

Le filtrage du signal ultrasonore reçu est généralement effectué en liaison avec la démodulation en quadrature. Un filtre passe-bande est utilisé pour filtrer le bruit en dehors de la bande passante de l'impulsion ultrasonore reçue.

La démodulation analogique :

La démodulation en quadrature de phase peut être mise en œuvre avec des circuits analogiques ou numériques. Une représentation schématique d'un système d'échographie pulsée avec un démodulateur en quadrature de phase analogique est représenté dans la figure 2.5.

Le principal avantage de cette approche est qu'elle peut être construite avec une électronique relativement simple. Le principal inconvénient est que les signaux en phase et en quadrature sont traités le long de deux chemins de données parallèles qui doivent être adaptée en gain et en impédance. Si les deux trajectoires ne sont pas appariées ou le déphaseur ne décale pas la phase de l'oscillateur maître précisément par 90 degrés, les signaux en phases et en quadratures ne seront pas précis [Ziomek et Corredoura, 1995].

La démodulation numérique :

La démodulation numérique en quadrature de phase numérise directement les signaux RF et élimine ainsi le déphaseur, les filtres et les numériseurs à basse vitesse comme le

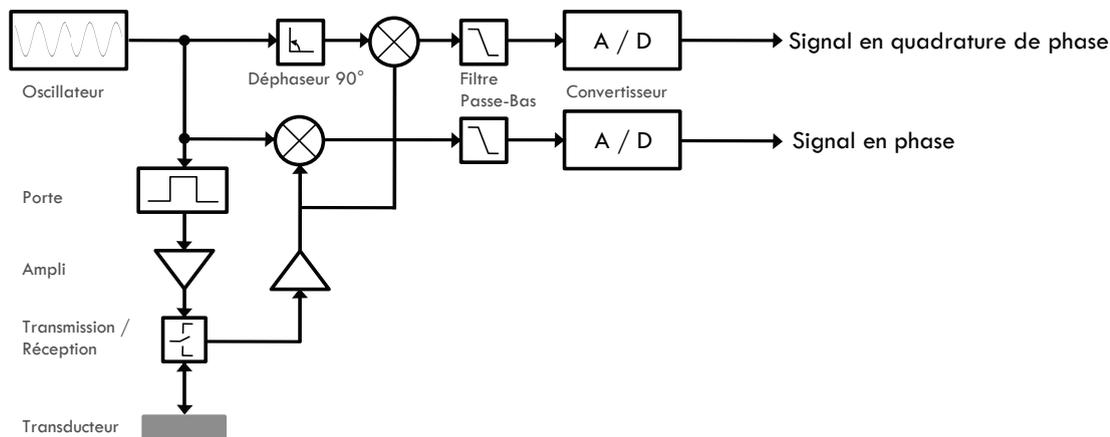


FIGURE 2.5 – Schéma d’acquisition du signal IQ avec une démodulation analogique en quadrature de phase.

montre la figure 2.6. L’avantage de cette approche, c’est que le signal est traité sur un chemin de données unique qui permet d’éviter de nombreux problèmes de démodulation de phase en quadrature analogique. L’inconvénient de cette démodulation est la nécessité d’un numériseur haute vitesse pour numériser les signaux RF à haute fréquence.

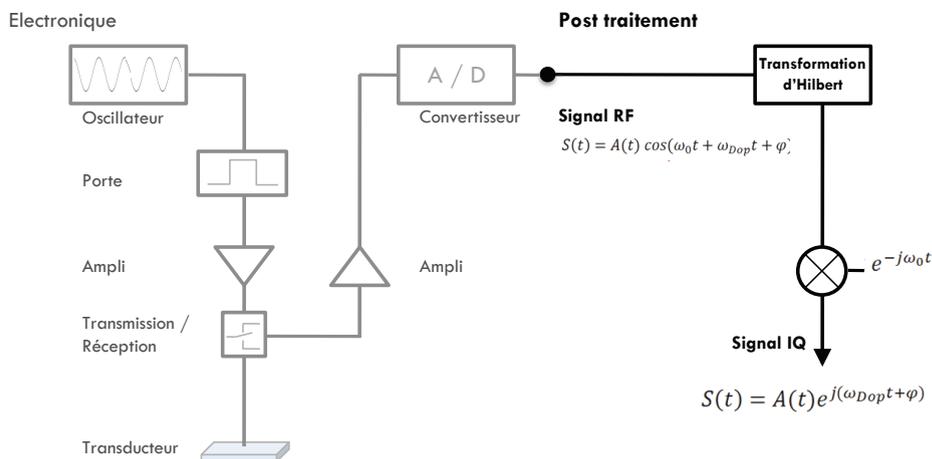


FIGURE 2.6 – Schéma d’acquisition du signal RF avec un numériseur haute vitesse pour la démodulation en quadrature de phase pour la construction et la sauvegarde des signaux complexes IQ.

La démodulation en quadrature de phase est effectuée après la numérisation d’une manière analogue à la démodulation analogique. Le signal reçu est multiplié par une fonction cosinus et d’une fonction d’onde sinusoïdale à la fréquence centrale du signal ultrasonore émis pour dériver les signaux en quadrature et en phase, respectivement. Les valeurs des deux fonctions de démodulation sont évaluées à la fréquence d’échantillonnage du convertisseur. Cette pratique est simplifiée par l’échantillonnage du signal RF reçu à 4 fois la

fréquence centrale des ultrasons qui signifie que les signaux démodulés doivent seulement être évalués à un intervalle de phase de $\pi/2$ rad. Plus précisément, les fonctions de démodulation en phase et en quadrature doivent seulement être évaluées à 0 rad , $\pi/2 \text{ rad}$, $\pi \text{ rad}$ et $3\pi/2 \text{ rad}$. Calcul du signal en phase réduit à multiplier le numérisé, le signal reçu par la série répétitive " 1 0 -1 0 ", et le signal en quadrature réduit à multiplier le signal reçu par la série répétitive " 0 1 0 -1 ". Les -1 sont dus à la multiplication par le cosinus et le sinus, car la quadrature est à $\pi/2$ entre deux points. Ceci est mis en œuvre en divisant le signal reçu en deux nouveaux signaux, l'un constitué par les échantillons impairs et l'autre se compose des échantillons pairs. Chaque échantillon dans la série impaire est une estimation de la composante en phase "I" du signal reçu à une profondeur particulière, et chaque échantillon dans la série paire est une estimation de la composante en quadrature "Q".

Les signaux en phase et en quadrature peuvent être spatialement répartis sur une succession d'échantillons afin d'améliorer la précision de l'estimation, au détriment de la résolution spatiale d'estimation. La figure 2.7 montre une illustration d'une démodulation de phase en quadrature avec 8 échantillons d'un signal RF. Comme on utilise plusieurs échantillons RF pour calculer un échantillon du signal IQ, le volume de l'échantillon pour une paire IQ est plus important que pour un échantillon RF. Dans le système Aixplorer[®], la démodulation se fait dans un logiciel utilisant des processeurs de signaux numériques qui échantillonnent le signal à la même fréquence centrale des ultrasons émis.

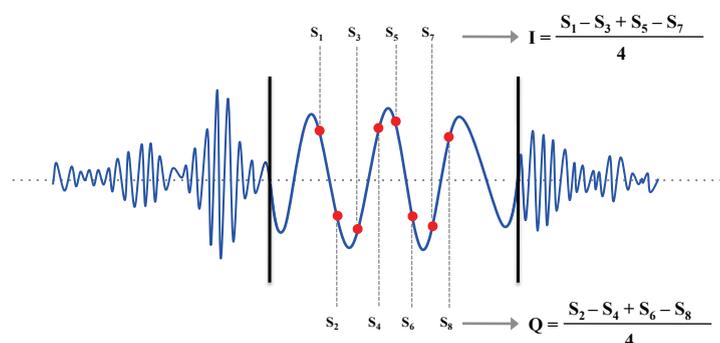


FIGURE 2.7 – Illustration de 8 échantillons d'un signal démodulé. Les ronds rouges représentent les échantillons successifs du signal reçu numérisé à 4 fois la fréquence centrale des ultrasons.

Les données issues de la numérisation et la démodulation d'une série d'ultrasons cycles d'écho d'impulsion peuvent être considérées comme une matrice bidimensionnelle (2D) de vecteurs où chaque colonne contient des paires de "I" et "Q" pour une impulsion unique sur une série de profondeurs et chaque ligne contient des paires de "I" et "Q" pour une seule profondeur sur une série d'impulsions, comme le montre la figure 2.8. Dans la littérature de l'échographie, la dimension de profondeur est généralement appelée "temps rapide", et la dimension de la séquence d'impulsions est généralement appelée "temps lent".

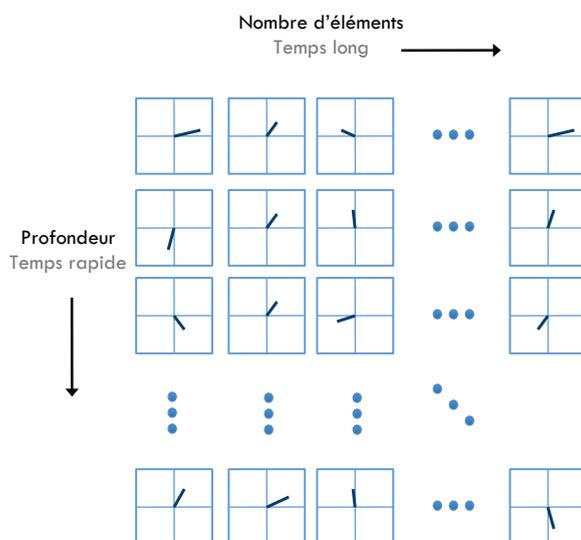


FIGURE 2.8 – Illustration de la structure de données après démodulation du signal RF en fonction de la profondeur (temps rapide) et du nombre de tirs (temps long). Chaque paire IQ est représentée comme un vecteur défini par son amplitude et sa phase.

2.3 Estimateurs des mouvements naturels

Les principales méthodes d'estimation du mouvement en imagerie ultrasonore seront présentées dans cette partie. Ces méthodes représentent en effet, dans le cadre du traitement du signal, une approche privilégiée pour l'analyse des différents paramètres mécaniques des tissus. Dans une première partie, nous détaillerons ces différentes méthodes, qui constitue dans la littérature actuelle les méthodes les plus utilisées pour l'estimation du mouvement en imagerie médicale. Dans une seconde partie, nous décrirons les principales approches méthodologiques dédiées à l'estimation du taux de déformation ainsi que la déformation locale des tissus. Nous concluons cette partie par un bilan des méthodologies existantes ainsi que sur une proposition d'orientation de notre travail.

2.3.1 Méthodes de mesures des mouvements par US

Actuellement, l'étude du mouvement des tissus biologiques figure parmi les thématiques majeures dans le domaine de l'imagerie médicale, dont le défi est d'apporter un complément d'information clinique et de permettre une aide au diagnostic. L'imagerie ultrasonore (échographie) représente une modalité bien adaptée pour acquérir des séquences temporelles d'images du fait de sa caractéristique temps-réel.

2.3.1.1 Corrélation

Dans le cadre de l'estimation des mouvements tissulaires, les techniques de corrélation en traitement du signal constituent une approche méthodologique privilégiée. La méthode de suivi de speckle (*speckle tracking*) par corrélation représente une technique très em-

2.3. ESTIMATEURS DES MOUVEMENTS NATURELS

ployée pour estimer le mouvement (décalage) dans les séquences d'images ultrasonore [Bohs et Trahey, 1991, Ophir *et al.*, 1991]. Cette méthode est plus adaptée à l'estimation de mouvement d'une structure aux dimensions réduites. La limite de cette méthode est que le mouvement doit être souvent estimé dans une région homogène. Par ailleurs, les avantages de corrélation résident en sa simplicité d'implémentation ainsi que sa précision en fonction des paramètres choisis. Ceci constitue également une approche bien adaptée à l'estimation spécifique des déformations, et représente la méthode la plus exploitée dans la littérature [Wilson *et al.*, 2000, Garra, 2011]. Cette technique de corrélation, permet d'estimer en chaque point de l'image la vitesse de phase et de calculer une cartographie de vitesse, donc du déplacement dans le sens du faisceau ultrasonore [Walker *et al.*, 1993].

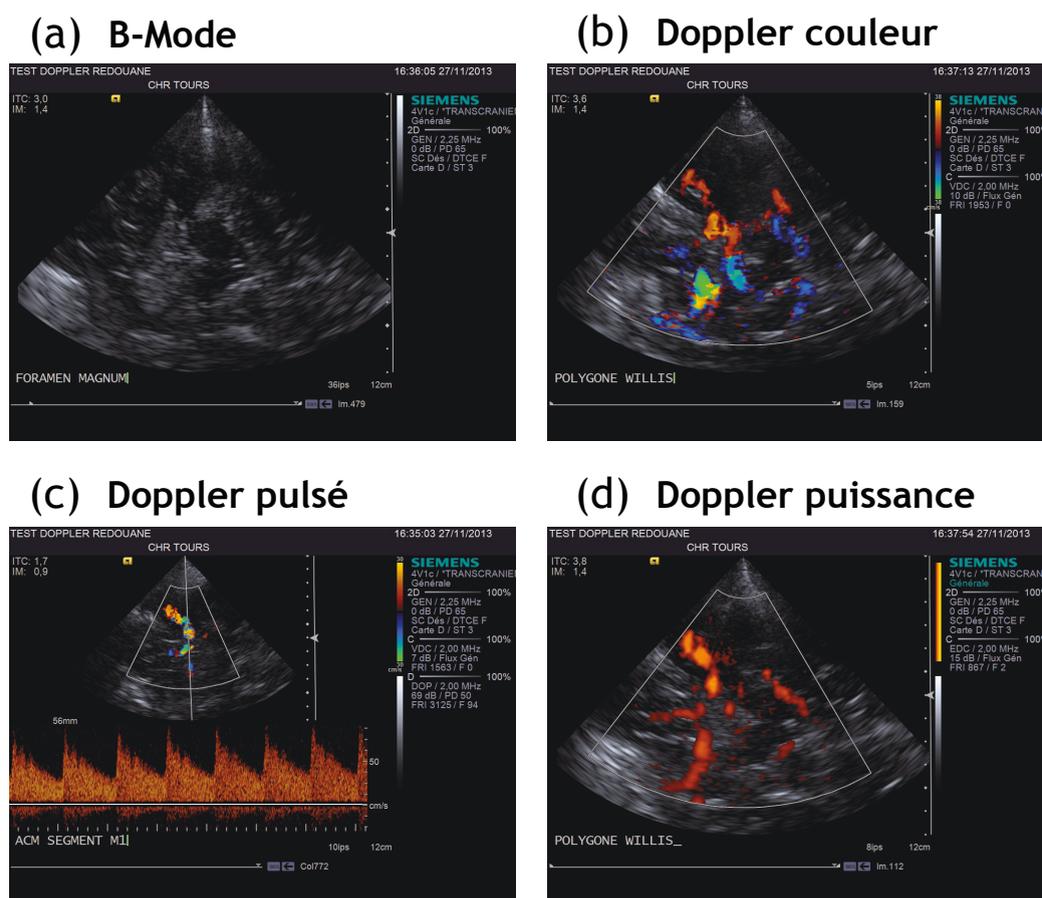


FIGURE 2.9 – Images Doppler transcranien dans le cas d'examen des flux dans le cerveau (Polygone de Willis). (a) image B-Mode, (b) Doppler couleur, (c) Doppler pulsé et (d) Doppler puissance. Echographe Siemens S3000 et sonde 4V1c à 2.25 MHz.

2.3.1.2 Effet Doppler

Toute structure en mouvement provoque un effet Doppler. Lors de la mesure des vitesses sanguines, un système de filtres élimine les basses fréquences et les fortes amplitudes qui correspondent aux échos des tissus. En inversant ces filtres, on peut mesurer sélectivement les déplacements tissulaires en excluant ceux du sang (ou négligé). C'est le Doppler tissulaire (DT). Comme tout Doppler, le DT observe des décalages de phase entre les échos et sa précision dépend de l'angle entre le déplacement à mesurer et l'axe des ultrasons.

Dans le mode Doppler pulsé, le spectre de la vitesse est représenté en temps à partir d'un volume d'échantillon unique (Figure 2.9-e). Dans le mode Doppler couleur, la vitesse moyenne est estimée sur un court intervalle de temps à partir d'un ensemble de volumes d'échantillons et superposée sur une image B-Mode (Figure 2.9-c). Dans le mode Doppler puissance, la puissance totale du spectre de vitesse est estimée, et superposée à une image B-Mode (Figure 2.9-d). Des images du mode en couleur sont aussi souvent créées à partir du signal de la vitesse du tissu pour les cartographies de vitesses. Comme pour les images B-Mode, la couleur et la puissance des images Doppler peuvent être créées en temps réel et représentées comme une séquence d'images vidéo. Parce que plusieurs impulsions sont nécessaires pour mesurer la vitesse de la structure, la couleur et la puissance des images Doppler fonctionnent généralement à une cadence supérieure à celle des images B-Mode. Il y a aussi le mode TM (temps-mouvement), il représente une coupe selon un axe d'affichage du déroulement dans le temps des structures traversées par ce dernier ; cette modalité a une haute résolution temporelle (1000 cycles/s) parce qu'elle est restreinte à une ligne d'analyse ; elle permet une évaluation fine des distances anatomiques.

2.3.1.3 Orientations choisies du traitement

Nous avons restreint notre travail à une première exploration ultrasonore dans une seule direction, celle du faisceau ultrasonore. La figure 2.10 résume les méthodes de mesure de mouvement par ultrasons. Elle présente un aperçu du trajet conventionnel du signal et les différentes méthodes de traitement pour cartographier et/ou quantifier les paramètres physiques du milieu imagé. Les signaux, à différentes étapes, peuvent être utilisés pour créer des images de la structure des tissus, la vitesse tissulaire et/ou du sang, le déplacement tissulaire, la déformation des tissus mesurée au cours du cycle cardiaque.

La partie qui suit, résume les généralités de ces estimateurs et ceux que l'on a mis en place pour notre étude. L'idée consiste à choisir, développer et tester des algorithmes de mesures des mouvements du tissu cérébral. Nous avons sélectionné quatre paramètres de mouvement tissulaire pour ce travail de thèse : le champ de déplacement du tissu (u), la vitesse de déplacement (v), la vitesse de déformation ($\dot{\varepsilon}$) et la déformation (ε) dans un plan bidimensionnel (2-D).

Le choix de ces algorithmes a été déterminé par le traitement Hardware du signal ultrasonore réalisé par la machine Aixplorer[®] en mode ultrarapide (Ultrafast). En effet, cette machine possède un mode d'élastographie *shear wave* qui permet de suivre une onde de cisaillement induite dans le tissu par la force de radiation ultrasonore [Deffieux, 2008]. Le traitement du signal, réalisé de façon matériel par la machine Aixplorer[®], est adapté à cette problématique. Le but est de limiter la taille des données numérisées (il y a 128

2.3. ESTIMATEURS DES MOUVEMENTS NATURELS

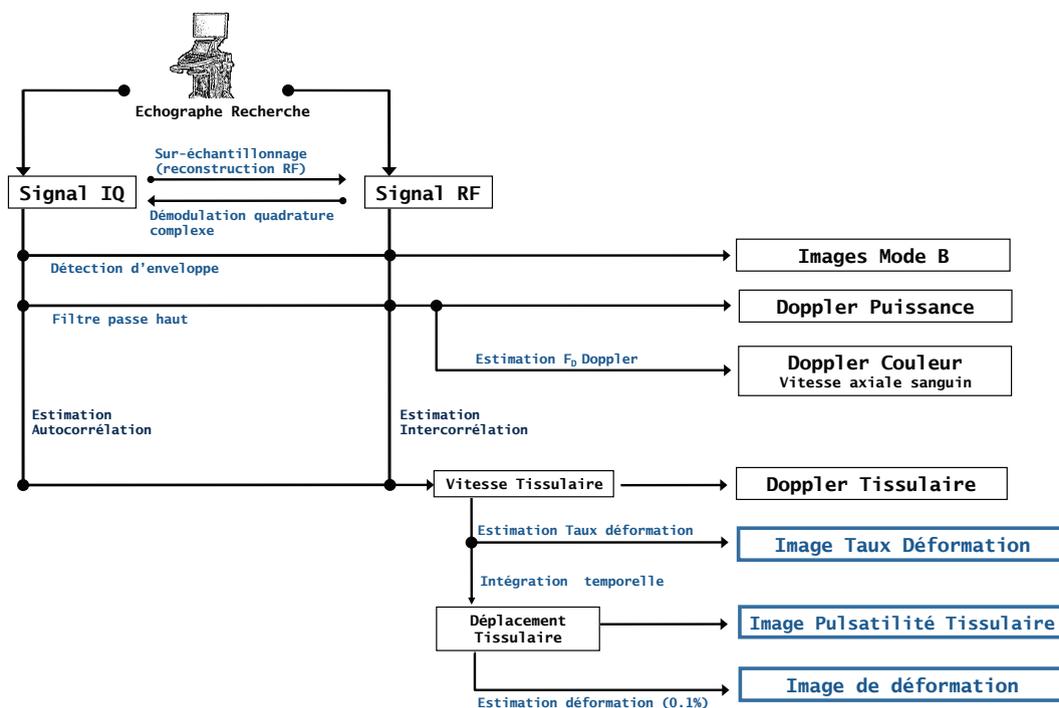


FIGURE 2.10 – Diagramme des méthodes d'acquisition ultrasonore (RF et IQ data), les différents traitements que l'on peut effectuer à partir de ces données pour une meilleure interprétation.

lignes qui enregistre 11cm de profondeur de tissu à une cadence qui peut aller jusqu'à 5000 images par secondes).

Le choix du traitement du signal réalisé par la société SuperSonic Imagine s'est porté vers une démodulation complexe en quadrature par sous échantillonnage. Ainsi, les données après démodulation sont de natures complexes (voie réelle I et en quadrature de phase Q) avec un point numérisé toutes les périodes ultrasonores $f_e = f_0$. Ce type de traitement du signal est classiquement utilisé pour les méthodes d'estimation de vitesse basées sur l'effet Doppler. Les données disponibles après ce traitement du signal réalisé en hardware sont stockées sur le disque dur de la machine Aixplorer[®] dans un format détaillé ultérieurement dans la partie 2.4. Sur ces données, nous avons testé les performances de plusieurs algorithmes d'estimations des mouvements. Ces algorithmes sont des méthodes temporelles, afin d'avoir un traitement rapide, basé sur des mesures de phases.

2.3.2 Estimation de vitesse tissulaire et de déplacement cumulé

Les données ultrasonores peuvent être collectées en temps réel en imagerie bidimensionnelle (2-D) et présentées comme une séquence vidéo afin de visualiser des organes en mouvement comme le cerveau, le cœur ou même la circulation du sang à travers les organes.

De nombreuses techniques ont été développées pour mesurer la vitesse en imagerie médicale, typiquement la vitesse du flux sanguin [McDonald, 1955, Satomura, 1959, Baker, 1970, Foster *et al.*, 1990, Wang *et al.*, 2007], en utilisant des ultrasons. En général, la vitesse ne peut être mesurée qu'au long de l'axe des ultrasons. Les signaux ultrasonores reçus d'un milieu (diffuseurs) en mouvement sont décalés dans le temps, la phase ainsi que la fréquence. Afin d'estimer le décalage temporel il faut comparer chaque signal reçu $S(t_n)$ avec le suivant $S(t_{n+1})$. Par exemple, les systèmes Doppler mesurent la vitesse en mesurant directement le changement de fréquence des ultrasons émis.

L'équation (2.3), présentée précédemment définit le signal de réception reçu d'un seul diffuseur situé à une profondeur donnée après une démodulation en quadrature de phase. Pour tenir compte de plusieurs cycles d'écho d'impulsion (n) ainsi que de plusieurs diffuseurs répartis dans l'espace (m), cette équation peut être réécrite comme suit :

$$S(m, n) = A(m, n)e^{-j\phi(m, n)} = I(m, n) + jQ(m, n) \quad (2.8)$$

Afin de mesurer la vitesse de mouvement d'une région d'intérêt du tissu biologique, il est possible de suivre la vitesse de rotation du vecteur Doppler $S(m, n)$ entre deux acquisitions, voire même entre plusieurs acquisitions éventuellement pondérées par l'amplitude du signal Doppler. Ces méthodes ont été appliquées dans les échographes Doppler depuis une vingtaine d'années. Il est astucieux de mesurer la vitesse de rotation non pas du vecteur Doppler complexe entre deux acquisitions ultrasonores, mais plutôt de la fonction d'autocorrélation complexe du signal Doppler. Cette fonction s'exprime mathématiquement comme suit :

$$R_{\tau=T}(m, n) = \sum_{\mathbf{b}=0}^{Lapt} S(m, n - \mathbf{b})S^*(m, n - \mathbf{b} - \mathbf{T}) \quad (2.9)$$

Calculée sur une longueur de fenêtre temporelle " $Lapt$ " d'acquisitions au retard $\tau = T$ (classiquement $Lapt$ varie de 8 à 16 acquisitions ultrasonores en fonction de la résolution temporelle voulue). Ce retard T correspond au temps entre deux tirs successifs ultrasonores. Ce vecteur autocorrélation complexe $R_{\tau=T}(m, n)$ calcule la somme vectorielle dans le plan de Fresnel des petits vecteurs Doppler élémentaires $S(m, n)S^*(m, n - 1)$ successifs. Ces vecteurs élémentaires sont visualisés sur la Figure 2.11 en noir avec le vecteur global en rouge. La phase de ce vecteur d'autocorrélation complexe est proportionnelle à la fréquence Doppler qui est proportionnelle à la vitesse tissulaire par la relation Doppler suivante :

$$f_D = \frac{2f_0 V}{c_0} \cos \theta \quad (2.10)$$

où f_D est le décalage de fréquence Doppler, V est l'amplitude de la vitesse du diffuseur en mouvement, θ est l'angle formé entre l'axe du faisceau US et le vecteur de direction du

2.3. ESTIMATEURS DES MOUVEMENTS NATURELS

diffuseur en mouvement, f_0 est la fréquence de l'onde ultrasonore transmise, et c_0 est la vitesse du son dans le tissu exposé aux ultrasons.

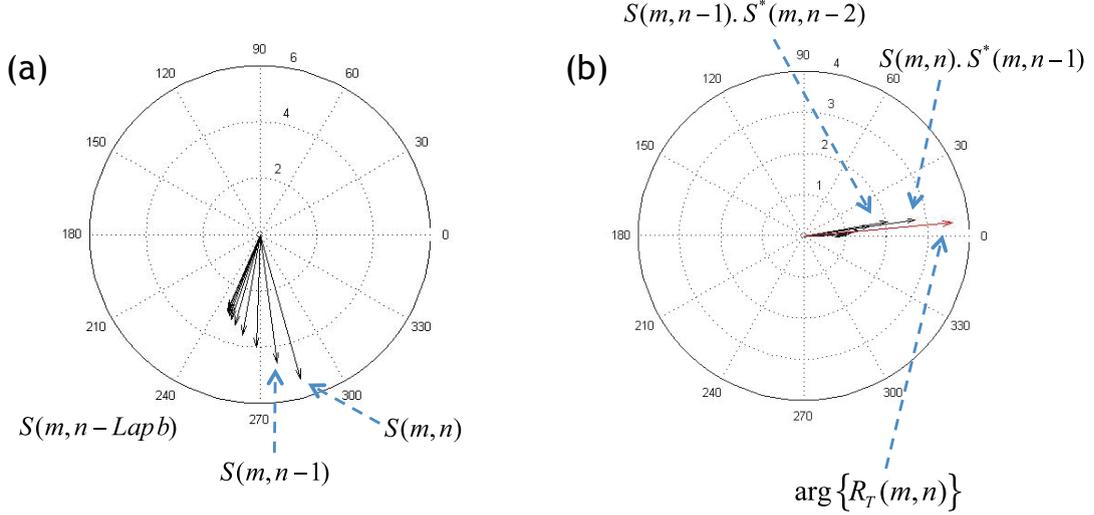


FIGURE 2.11 – Illustration de la construction du vecteur Doppler à partir d'une auto-corrélation complexe. (a) Vecteurs Doppler Complexe $S(m, n)$ obtenus par démodulation complexe en quadrature avec la machine Aixplorer[®] en mode d'imagerie Ultrafast. (b) La phase de la fonction d'autocorrélation du vecteur résultant (en rouge) calculée sur $LapT$ points, représente la variation moyenne de phase entre les impulsions ultrasonores successives.

Les méthodes basées sur la fonction de corrélation réalisent naturellement un moyennage spatial et temporel des différentes acquisitions réalisées par un échographe et permettent ainsi une meilleure description des mouvements complexes du tissu étudié, surtout pour des signaux ultrasonores qui possèdent un faible rapport signal sur bruit (SNR), comme ceux atténués après la traversée de l'os du crâne.

Il peut être montré que la pulsation Doppler moyenne ($\overline{\omega_D}$) est proportionnelle à la rotation de la phase de la fonction de corrélation au premier retard $\tau = T$ [Kasai *et al.*, 1985] par la relation suivante :

$$\overline{\omega_D} = \dot{\phi}(0) = \frac{\phi(T)}{T} = \frac{1}{T} \arg\{R_T(m, n)\} \quad (2.11)$$

La vitesse à une profondeur spécifique est directement proportionnelle à la variation de la phase du signal à cette profondeur. Cela se traduit mathématiquement par :

$$v(m, n) = \frac{\lambda}{4\pi \cos\theta} \overline{\omega_D} \quad (2.12)$$

Soit finalement, en remplaçant l'expression 2.9 dans 2.12 on déduit l'expression simple de l'estimateur de vitesse, appelé "détecteur de phase" et qui s'exprime comme suit :

$$v(m, n) = \frac{\lambda}{4\pi T \cos\theta} \arg \left\{ \sum_{\mathbf{b}=0}^{L_{apt}} S(m, n - \mathbf{b}) S^*(m, n - \mathbf{b} - \mathbf{1}) \right\} \quad (2.13)$$

Où λ est la longueur d'onde des ultrasons dans le tissu, T est l'intervalle de temps entre deux acquisitions.

Le problème élémentaire est alors de déterminer la fonction de corrélation au premier retard à partir des données Doppler complexe IQ numérisées par le système Aixplorer[®]. La Figure 2.12 présente un exemple de vitesse tissulaire calculée par l'expression 2.13 à partir de la phase de la fonction de corrélation calculée sur 16 points ($L_{apt}=16$) pour chaque profondeur z allant de 0.5 cm à 7 cm. La résolution temporelle est de 0.43 ms et la résolution spatiale est de 30 μ m. Cette vitesse en fonction de l'axe z est calculée pour un temps donné $t = 44$ ms. On remarque un fort niveau de bruit surtout pour des z importants lorsque le SNR est faible.

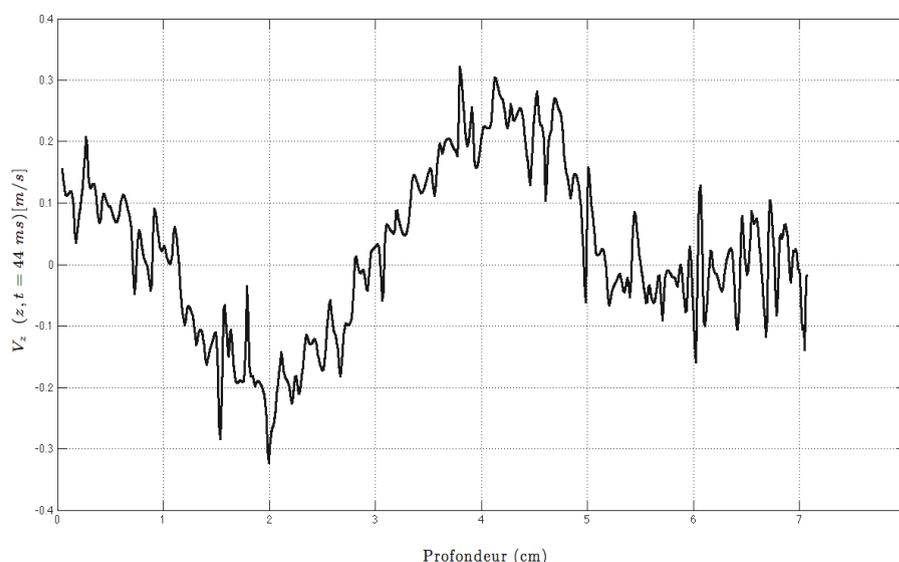


FIGURE 2.12 – Exemple de courbe de vitesse tissulaire calculée par l'expression 2.13 à partir de la phase de la fonction de corrélation calculée à une profondeur donnée. Un fort niveau de bruit est estimé pour des z importants (> 4 cm pour cet exemple).

Cet estimateur d'autocorrélation complexe développé pour l'échographie par Kasai *et al.* en 1985 est un peu plus compliqué qu'un simple détecteur de phase, cet estimateur est essentiellement une moyenne pondérée des changements de phase entre des impulsions ultrasonores successives au cours d'une série d'impulsions [Kasai *et al.*, 1985]. Le poids de chaque changement de phase est le produit des amplitudes des deux paires d'impulsions successives sur lesquelles ce changement de phase a été calculé. L'avantage de cette méthode est que les fortes amplitudes du signal Doppler contribuent plus à l'estimation de la vitesse moyenne que les faibles amplitudes du signal Doppler.

Afin d'améliorer la variabilité spatiale de l'estimateur d'autocorrélation simple, Hoeks

2.3. ESTIMATEURS DES MOUVEMENTS NATURELS

et al. ont proposé une extension de cet estimateur en réalisant un moyennage spatial de $v(m, n)$ en calculant la fonction de corrélation temporelle sur plusieurs profondeurs z , et ensuite de réaliser les différentes mesures en fonction de z (l'axe du faisceau US) avec un recouvrement spatial (de l'ordre de 50%) [Hoeks *et al.*, 1994]. Cette méthode se rapproche des méthodes basées sur des techniques de recherche de ressemblance (speckle tracking) réalisés directement sur les lignes ultrasonores en élastographie par des méthodes d'inter-corrélation, mais en utilisant ici des signaux Doppler complexes.

La fonction d'autocorrélation moyennée spatialement de $m = 0$ à $m = Lapz$ points en z est donnée par la relation suivante :

$$R_{\tau=T}(m, n) = \sum_{\mathbf{a}=0}^{Lapz} \sum_{\mathbf{b}=0}^{Lapt} S(m - \mathbf{a}, n - \mathbf{b}) S^*(m - \mathbf{a}, n - \mathbf{b} - \mathbf{1}) \quad (2.14)$$

L'estimateur de vitesse tissulaire proposé par Hoeks *et al.* s'exprime par l'expression 2.15. Cette extension nous permet d'estimer la vitesse moyenne tissulaire à l'aide d'un moyennage spatial pour différents volumes d'échantillons $S(m, n)$. Cette approche augmente la précision de l'estimation de la vitesse (en terme de niveau de bruit) au détriment de la discrétisation spatiale. Cette dernière peut ensuite être améliorée par un recouvrement partiel des fenêtres d'analyse spatiales.

$$v(m, n) = \frac{\lambda}{4\pi T} \arg \left\{ \sum_{\mathbf{a}=0}^{Lapz} \sum_{\mathbf{b}=0}^{Lapt} S(m - \mathbf{a}, n - \mathbf{b}) S^*(m - \mathbf{a}, n - \mathbf{b} - \mathbf{1}) \right\} \quad (2.15)$$

Où $Lapz$ est le nombre d'échantillons définissant le volume d'intérêt et $Lapt$ est le nombre d'échantillons temporels utilisés pour calculer l'autocorrélation.

La Figure 2.13 visualise la vitesse tissulaire estimée par les deux méthodes sans moyennage spatial qui porte le nom de Kasai (courbe noire), et avec moyennage spatial appelé SDopp pour le "*Subsample Doppler*" (courbe en rouge). La seconde méthode (SDopp) nous permet d'améliorer nettement le niveau de bruit (plus faible) avec un bon suivi des variations d'amplitude de la vitesse tissulaire. Dans le cas où une seule profondeur est utilisée, l'estimateur SDopp se réduit à l'estimateur d'autocorrélation (courbe noir). Étant donné que plusieurs volumes des échantillons IQ sont utilisés pour calculer la vitesse en utilisant l'estimateur SDopp, le volume de l'estimation sera supérieur au volume d'un seul échantillon IQ (résolution spatiale de 480 μm).

Le problème majeur avec les estimateurs de vitesse à partir du déphasage est le repliement de phase (l'aliasing). Les changements de phase ne peuvent être clairement mesurés entre $-\pi/2$ et $\pi/2$ radians. Ils correspondent à des déplacements de -0.25 et 0.25 de longueur d'onde du mouvement, respectivement, entre les cycles d'échos ultrasonores impulsionnels. Le repliement peut donc être évité avec des intervalles de répétition à impulsions brèves, ce qui s'adapte à l'imagerie ultrarapide.

Lorsque l'on veut améliorer l'estimation du champ de vitesse axiale, on peut utiliser une fenêtre spatio-temporelle petite avec un maximum de recouvrement afin d'augmenter la résolution temporelle de l'estimateur SDopp. Le moyennage des champs de vitesse obtenus

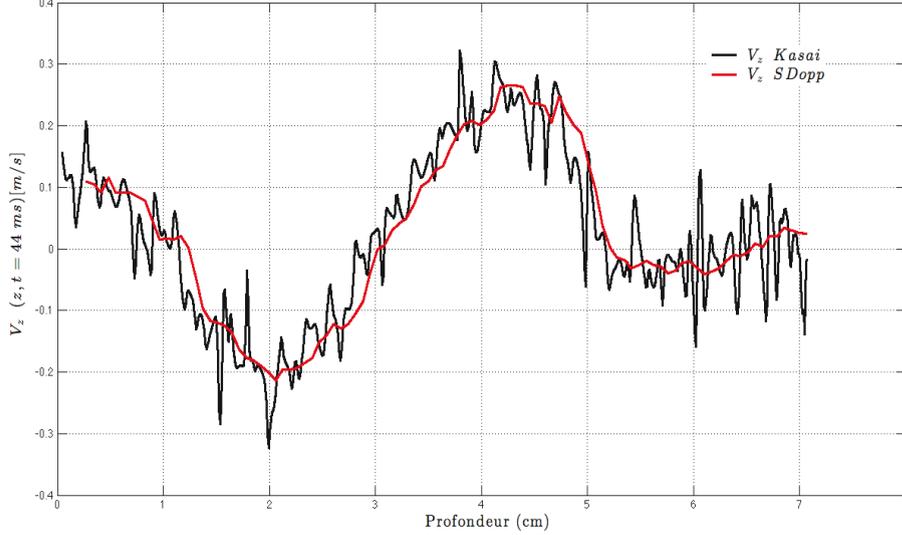


FIGURE 2.13 – Comparaison de la vitesse tissulaire estimée par la méthode avec ou sans moyennage spatial SDopp (Subsample Doppler).

permet d'améliorer la robustesse de cet estimateur. Nous verrons en partie 2.4, comment cette technique permet d'améliorer nettement la qualité de la vitesse estimée.

Par ailleurs, les avantages de ce dernier estimateur de vitesse résident également en sa simplicité ainsi que sa précision. Cette technique constitue également une approche bien adaptée à l'estimation spécifique d'autres paramètres comme le déplacement et la déformation. Pour estimer le déplacement nous utilisons la relation entre la vitesse et le déplacement suivant :

$$v(m, n) = \frac{du(m, n)}{dt} \quad (2.16)$$

Le déplacement est alors obtenu à partir de la vitesse tissulaire en intégrant la vitesse pendant le temps d'acquisition. Ce déplacement porte le nom de déplacement cumulé et s'obtient par la relation suivante :

$$u(m, n) = \int_{i=1}^n v(m, i) dt = \Delta t \sum_{i=1}^n v(m, i) \quad (2.17)$$

Le changement de phase en réception comprend des contributions du déplacement lent des tissus et du déplacement rapide du sang. L'amplitude du signal retrodiffusé par le tissu est typiquement 30 dB plus élevée que celle du sang, de sorte que le déplacement de phase sera dominé par le déphasage dû au mouvement tissulaire. Généralement, pour mesurer la vitesse du sang, le signal IQ doit être filtré par un filtre passe-haut afin de retirer le signal tissulaire. Dans notre cas, on ne s'intéresse qu'au signaux tissulaires mais il n'est pas

nécessaire de filtrer le signal du sang car la puissance du signal diffusé par le sang est très faible par rapport au signal diffusé par le tissu.

2.3.3 Estimation de la déformation tissulaire

Depuis les années 90, l'imagerie ultrasonore a connu des efforts de recherche considérables qui ont été investis dans le développement des techniques de caractérisation biomécanique des tissus et de leur mouvement dans le but de corrélérer la déformation et l'état des tissus. Ces techniques ont généralement souligné soit la mesure du module d'élasticité du tissu en couplant la mesure de déformation à une excitation externe statique ou dynamique [Wells et Liang, 2011, Parker *et al.*, 2011, Sarvazyan *et al.*, 2011] ou la mesure de la contraction naturelle des tissus mous pour évaluer la variabilité de la déformation [Kowalski *et al.*, 2001, Pislaru *et al.*, 2002, Réant, 2009]. Récemment, ces techniques ont été étendues pour mesurer la déformation du tissu autour des artères en raison de la pression artérielle interne pour étudier la dynamique vasculaire [Mai et Insana, 2002, Couade *et al.*, 2010, Dumont *et al.*, 2011]. Il a été observé lors de mesures d'élastographie statique à haute fréquence (10 MHz) sur le cerveau humain "*in situ*" pendant des opérations à crâne ouvert que les déformations des tissus induites par les mouvements naturels du cerveau sont suffisamment importantes pour être mesurées par ultrasons [Selbekk *et al.*, 2005, Selbekk *et al.*, 2010, Borstad, 2011]. Des travaux récents de J.Kucewicz [Kucewicz *et al.*, 2007, Kucewicz *et al.*, 2008] et de notre équipe [Desmidt *et al.*, 2011, Ternifi *et al.*, 2012b, Ternifi *et al.*, 2012a, Certon *et al.*, 2013] ont montré qu'il est possible de mesurer "*in vivo*" par ultrasons la pulsativité naturelle du cerveau et de suivre en fonction du temps la déformation du tissu cérébral.

L'implémentation de la mesure de la déformation des tissus dans les échographes commerciaux est relativement récente. Jusqu'à présent, l'application principale de cette technique est l'affichage de la déformation ou la vitesse de déformation dans le myocarde. Les images sont créées comme des images Doppler en couleur qui montrent la déformation moyenne dans plusieurs volumes de tissus superposés sur une image B-Mode. Les techniques d'estimation de la déformation des tissus dues à une stimulation interne sont limitées par l'amplitude de la source interne, qui est généralement due à la perfusion sanguine (pression artérielle). Dans le cas de l'échocardiographie, un ventricule sain peut se déformer de près de 50% dans l'axe perpendiculaire à la paroi du ventricule pendant la contraction ventriculaire [Kowalski *et al.*, 2001]. Dans le cas de la compression du tissu autour des grandes artères lors de la phase systolique, la déformation est typiquement de l'ordre de 2% à 4% [Mai et Insana, 2002]. Suivant la littérature on s'attend alors à mesurer des déformations de l'ordre de quelques pourcents dans les régions proches de gros vaisseaux (Polygone de Willis) dans le cerveau "*in vivo*". Pour mesurer avec précision les déformations tissulaires à cette échelle, une attention particulière a été accordée au choix de ces estimateurs pour notre étude. Dans cette section, plusieurs estimateurs de vitesse de déformation et de déformation locale seront étudiés et comparés afin de choisir l'algorithme le plus précis et robuste pour une application clinique sur la mesure de la déformation du tissu cérébral qui est détaillé dans le chapitre (3) avec les résultats obtenus.

2.3.3.1 Définition de la déformation :

Les estimateurs de déformation en imagerie ultrasonore mesurent classiquement la déformation lagrangienne dans les tissus, c'est à dire la variation de la distance entre deux volumes de tissu par rapport à la distance initiale entre les deux volumes. Ceci est défini mathématiquement comme suit :

$$\varepsilon(t) = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)} = \frac{\Delta L(t)}{L(t_0)} \quad (2.18)$$

Où $L(t)$ est à la longueur de l'objet à l'instant t et $L(t_0)$ est égale à la longueur de l'objet initial. La longueur de l'objet initial est définie comme la distance de centre à centre des deux volumes d'échantillons et la variation de la longueur est définie par les déplacements relatifs entre les deux volumes d'échantillons. Une déformation négative implique que les deux volumes d'échantillon se rapprochent et le tissu est comprimé. Une déformation positive implique que les deux volumes d'échantillon s'éloignent entre eux et le tissu est en pleine expansion.

2.3.3.2 Estimateur du gradient de vitesse

L'estimateur du gradient de vitesse mesure la vitesse de déformation (un taux de déformation) comme le gradient spatial de vitesse entre les paires de volumes d'échantillons. En utilisant la notation qui a été définie précédemment, ceci est défini mathématiquement comme suit :

$$\dot{\varepsilon} = \frac{v(m, n) - v(m - 1, n)}{z(m) - z(m - 1)} \quad (2.19)$$

Où $z(m)$ est la profondeur du m-ième volume d'échantillon.

Dans notre implémentation de l'estimateur de gradient de vitesse, l'estimateur de vitesse SDopp est utilisé pour estimer la vitesse tissulaire en fonction de la profondeur. En effet le fait de passer de la vitesse tissulaire $v(m, n)$ à la vitesse de déformation $\dot{\varepsilon} = \frac{\partial v(m, n)}{\partial z}$ nécessite de dériver spatialement le champ de vitesse particulière. Cette dérivée pose réellement un problème car les variations d'amplitude dues au bruit sur la vitesse sont amplifiées lors du calcul de la dérivée. La dérivée de ce bruit devient finalement d'amplitude plus important que l'information de gradient de la vitesse (vitesse de déformation) que l'on souhaite déterminer. Un exemple est donné sur la figure 2.14. Nous présentons la vitesse tissulaire en fonction de la distance z à un temps donné $t = 29 \text{ ms}$ calculé par la méthode SDopp (équation 2.15). La courbe en noir visualise la vitesse tissulaire et la courbe en rouge représente la même courbe lissée par un filtrage spatial réalisé par un filtre passe bas de *Butterworth* d'ordre 4 et de fréquence de coupure spatiale de 200 m^{-1} .

La figure 2.15 montre le résultat de l'opération de gradient réalisé sur deux points successifs de l'axe z . La courbe en noire correspondant à la vitesse de déformation calculée directement à partir de l'équation (2.19). Cette courbe de vitesse de déformation est très bruitée et l'information utile est noyée dans le bruit. Ces résultats sont améliorés en filtrant la vitesse avant de la dériver avec la même relation. Par conséquence, le choix de la fréquence

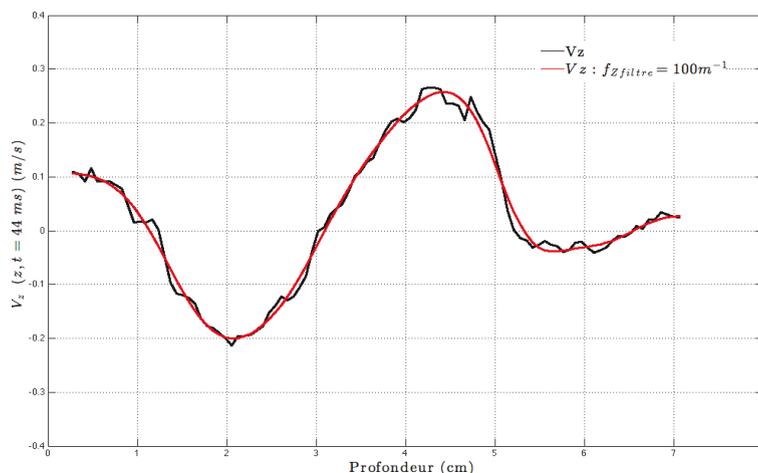


FIGURE 2.14 – Illustration de calcul de vitesse de déformation à partir de l'équation 2.19. (a) Exemple de la répartition spatiale de la vitesse tissulaire en fonction de la distance z à un temps donné avec filtrage spatial en rouge et sans en noir. (b) Influence du filtrage spatial par un filtre passe bas de *Butterworth* d'ordre 4 sur le calcul de la vitesse de déformation.

de coupure est un problème : une faible fréquence de coupure lisse l'information de vitesse de déformation mais biaise la valeur de cette déformation (courbe rouge) alors qu'une fréquence de coupure trop élevée n'apporte rien en terme de performance (courbe verte).

2.3.3.3 Estimateur des moindres-carrés de vitesse

L'algorithme de l'estimation des moindres-carrés estime la vitesse de déformation à partir de la vitesse de trois ou de plusieurs volumes d'échantillons de vitesse tissulaire. Le gradient de vitesse est estimé par la pente de la droite de régression linéaire ajustée aux échantillons de vitesse du volume [Kallel et Ophir, 1997]. La vitesse de déformation dans ce cas est définie comme :

$$\dot{\epsilon}(m, n) = \frac{(Lapz + 1) \sum_{\mathbf{a}=0}^{Lapz} z(m - \mathbf{a}) v(m - \mathbf{a}, n) - \left(\sum_{\mathbf{a}=0}^{Lapz} z(m - \mathbf{a}) \right) \left(\sum_{\mathbf{a}=0}^{Lapz} v(m - \mathbf{a}, n) \right)}{(Lapz + 1) \sum_{\mathbf{a}=0}^{Lapz} (z(m - \mathbf{a}))^2 - \left(\sum_{\mathbf{a}=0}^{Lapz} z(m - \mathbf{a}) \right)^2} \quad (2.20)$$

Où $Lapz$ est le nombre de volumes d'échantillons de déplacement. Dans le cas de deux volumes d'échantillons de déplacement, l'équation 2.20 se réduit à l'équation 2.19. La raison derrière le développement de cette technique est l'espoir que la déformation pour un volume d'échantillon de déformation donnée peut être mieux estimée à partir de plusieurs volumes d'échantillons, plutôt que seulement des paires de volumes d'échantillons. Comme dans le cas de l'estimateur de gradient de vitesse, la résolution spatiale est déterminée par le

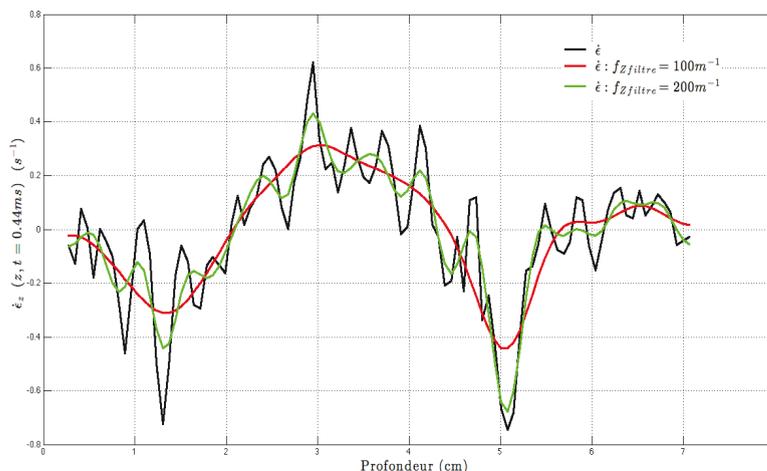


FIGURE 2.15 – Illustration de calcul de vitesse de déformation à partir de l'équation 2.19. (a) Exemple de la répartition spatiale de la vitesse tissulaire en fonction de la distance z à un temps donné avec filtrage spatial en rouge et sans en noir. (b) Influence du filtrage spatial par un filtre passe bas de *Butterworth* d'ordre 4 sur le calcul de la vitesse de déformation.

volume engendré par l'ensemble des volumes d'échantillons de vitesse dans l'estimation et le recouvrement choisi. Cette résolution spatiale définit le volume de l'échantillon de la vitesse de déformation. La figure 2.16 illustre l'estimation de la déformation par cette méthode pour différentes tailles de fenêtre ($L_{apz} = 3, 7$ et 15 points).

L'estimateur de la déformation des moindres-carrés peut être amélioré pour estimer la déformation à l'aide d'une régression linéaire pondérée [Jackson et Thomas, 2001, Kucewicz et al., 2004]. Dans ce cas, chaque estimation de déplacement est pondérée proportionnellement à la puissance des échantillons IQ utilisés pour le calcul de chaque estimation de déplacement. Comme pour l'estimation de la vitesse d'autocorrélation SDopp, le raisonnement derrière cette approche est de favoriser l'information qui provient de signaux Doppler de grande amplitude (fort SNR).

2.3.3.4 Estimateur d'autocorrélation spatiale

L'estimateur de la vitesse de déformation à l'aide de l'autocorrélation spatiale est unique par le fait qu'il calcule directement la déformation à partir du signal IQ plutôt qu'à partir de l'estimateur de vitesse ou de déplacement [Shamdasani et Kim, 2004]. Cette technique, comme les estimateurs de vitesse d'autocorrélation SDopp, est conçue pour mettre l'accent sur les profondeurs importantes avec plus de SNR. L'idée est de réécrire l'expression de la vitesse de déformation en fonction de l'argument de la fonction de corrélation :

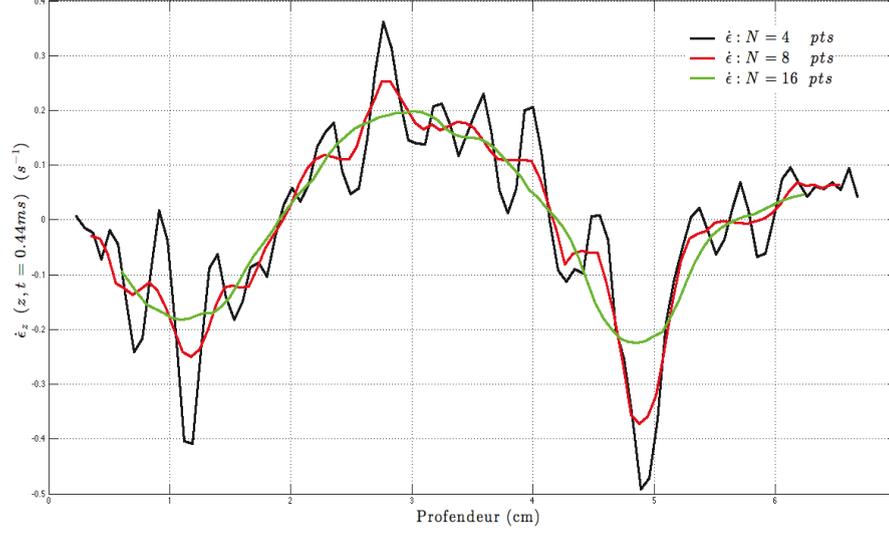


FIGURE 2.16 – Illustration de l'estimation de la déformation par la méthode des moindres-carrés pour différentes tailles de fenêtre ($Lapz + 1 = 4, 8, 16$ pts).

$$\begin{aligned}
 \dot{\epsilon} &= \frac{v(m, n) - v(m - 1, n)}{\Delta z} \\
 &= \frac{\lambda}{4\pi T \Delta z} [\arg \{ R_T(m, n) \} - \arg \{ R_T(m - 1, n) \}] \\
 &= \frac{\lambda}{4\pi T \Delta z} \arg \{ R_T(m, n) R_T^*(m - 1, n) \}
 \end{aligned} \tag{2.21}$$

Où $Lapz$ est le nombre d'échantillons définissant le volume d'intérêt pour le calcul spatial de l'étendue d'autocorrelation.

Les corrélations $R_T(m, n)$ et $R_T(m - 1, n)$ sont réalisées avec la méthode SDopp que nous avons présentée auparavant et qui consiste à estimer la variation de phase dans le temps d'un groupe de données Doppler (entre 0 et $Lapz$ points spatial). Ensuite l'argument de l'expression $R_T(m, n) R_T^*(m - 1, n)$ est calculé afin d'avoir une estimation de la vitesse de déformation directement des signaux IQ. La figure 2.17 présente un exemple de comparaison de l'estimation de la vitesse de déformation par la méthode directe de gradient de vitesse (équation : 2.19) et la nouvelle méthode qu'on présente ici de l'étendu d'autocorrelation spatial (équation : 2.21). Les résultats sont identiques comme attendus, l'argument de la phase de la fonction $R_T(m, n) R_T^*(m - 1, n)$ est proportionnel à un gradient de vitesse, c'est-à-dire à une vitesse de déformation.

Il est judicieux alors d'augmenter la zone spatiale sur laquelle est calculée la fonction d'autocorrelation spatiale afin de réaliser un lissage spatial naturel. Ainsi cette nouvelle fonction augmentée s'exprime :

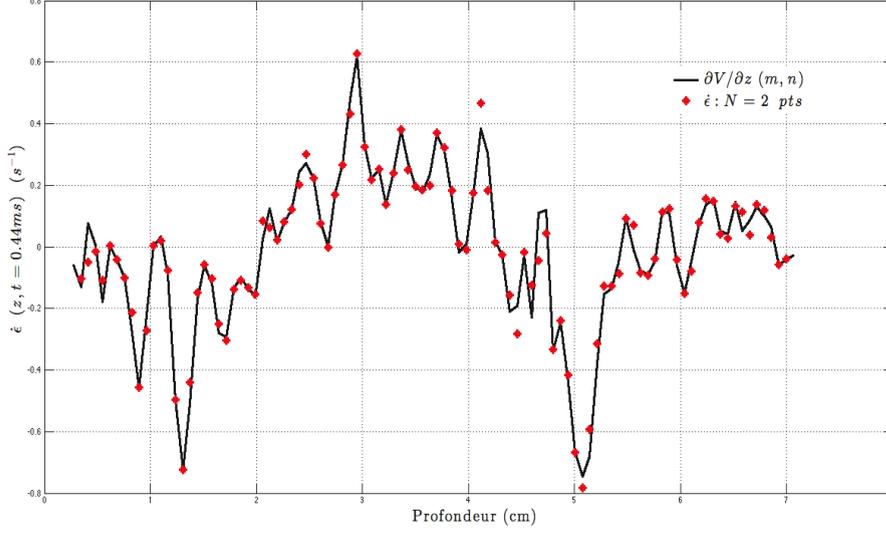


FIGURE 2.17 – Comparaison de calcul de la vitesse de déformation par la méthode de gradient de vitesse (courbe en noire) et la méthode de l'étendu d'autocorrelation spatiale (étoile en rouge). La vitesse de déformation est calculée de $z=0.2$ cm à $z=5.5$ cm pour un temps $t=29$ ms.

$$R_{Extended}(m, n) = \sum_{\mathbf{c}=0}^{\mathbf{Lap} \mathbf{c}} R_T(m - \mathbf{c}, n) R_T^*(m - \mathbf{c} - \mathbf{1}, n) \quad (2.22)$$

Cette fonction (2.22) s'exprime finalement comme une fonction de corrélation réalisée au retard 1 dans le domaine spatial. La vitesse de déformation est proportionnelle à la phase de cette fonction de corrélation étendue. Cet estimateur de vitesse de déformation porte le nom de "*Extended Autocorrelation Strain rate Estimator*" et s'exprime par l'expression suivante :

$$\dot{\epsilon} = \frac{\lambda}{4\pi T dz} \arg \left\{ \sum_{\mathbf{c}=0}^{\mathbf{Lap} \mathbf{c}} R_T(m - \mathbf{c}, n) R_T^*(m - \mathbf{c} - \mathbf{1}, n) \right\} \quad (2.23)$$

Pour résumer, cette estimation très intéressante de vitesse de déformation réalise une première corrélation dans le domaine temporel (n) à partir d'un bloc de données Doppler complexe IQ afin de déterminer les coefficients de corrélations $R_T(m, n)$ à la distance (m). Ensuite une seconde autocorrélation est effectuée sur les résultats de la première, ce qui correspond à l'estimation des changements de phases en fonction de la profondeur. Ce résultat est proportionnel à la vitesse de déformation. La vitesse de déformation se calcule

2.3. ESTIMATEURS DES MOUVEMENTS NATURELS

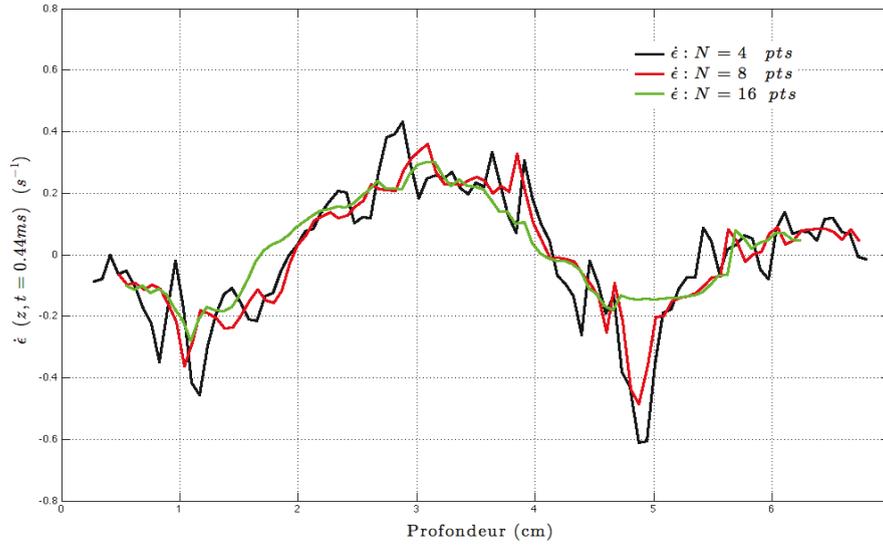


FIGURE 2.18 – Calcul de la vitesse de déformation avec la méthode basée sur la corrélation étendue (Equation : 2.21). Le nombre de points (4 pour la courbe en noire, 8 pour la courbe en rouge et 16 pour la courbe en verte) utilisé pour réaliser l'autocorrélation spatial détermine le lissage et la variabilité de l'estimation de la vitesse de déformation.

par les relations 2.14 et 2.23.

La Figure 2.18 visualise les résultats très intéressants que nous avons obtenu sur des données *in vitro* sur un gel d'élastographie. La vitesse de déformation est déterminée par les relations ci-dessus et l'influence du nombre de points pour le calcul de l'autocorrélation spatiale est analysée. Ce nombre de points sera à ajuster pour chaque application de cet algorithme. Les résultats montrent une amélioration nette du SNR avec un suivi des variations rapides de la vitesse de déformation.

La déformation est finalement calculée par le même principe pour passer de la vitesse tissulaire au déplacement, c'est-à-dire en cumulant temporellement la vitesse de déformation. La déformation est alors obtenue à partir de la vitesse de déformation en l'intégrant dans le temps d'acquisition. Cette déformation porte le nom de déformation local et s'obtient par la relation suivante :

$$\epsilon(m, n) = \int_{\mathbf{i}=1}^{\mathbf{n}} \dot{\epsilon}(m, \mathbf{i}) dt = \Delta t \sum_{\mathbf{i}=1}^{\mathbf{n}} \dot{\epsilon}(m, \mathbf{i}) \quad (2.24)$$

2.4 Validation expérimentale des algorithmes d'estimation de mouvement tissulaire

2.4.1 Système d'acquisition ultra rapide

2.4.1.1 Sonde SP5-1

Dans le cadre de ce travail de recherche, nous avons intégré une nouvelle sonde **SP5-1** piézocomposite sur la plateforme électronique de l'échographe Aixplorer[®] (figure 2.19). Cette sonde a été fabriquée par la société Vermon (Tours) spécifiquement pour l'exploration *in vivo* du tissu cérébral dans le cadre du développement technologique du projet ANR TESCAN 2009, COSTUM [Certon *et al.*, 2013].

Il s'agit d'une barrette linéaire de 128 éléments de hauteur 12 mm et de pas (pitch) 300 μm (figure 2.19). L'ouverture globale est de 38,4 mm (largeur de la barrette). À -6 dB, la fréquence centrale est de 2.75 MHz et la bande passante égale à 2.44 MHz, soit 88.58%. La variation de sensibilité sur les 128 éléments de la sonde est de 1.7 dB. Cinq fréquences d'excitation ont été programmées lors de l'intégration de cette sonde sur notre système d'imagerie, allant de 1.8 MHz à 4.5 MHz, afin d'optimiser l'exploration des différentes profondeurs. Le résumé des caractéristiques techniques et des tests acoustiques réalisés par la société Supersonic Imagine de la sonde SP5-1 est donné en Annexe 4.4.5.

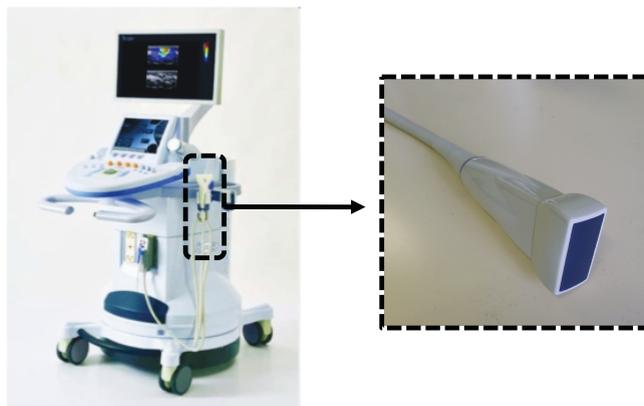


FIGURE 2.19 – L'échographe Aixplorer[®] de chez Supersonic Imagine (France) connecté à la Sonde SP5-1.

2.4.1.2 Acquisition des données ultrasonores

Les acquisitions échographiques sont effectuées par l'échographe ultra rapide Aixplorer[®] en utilisant la sonde SP5-1. Avec ce système, il est possible d'acquérir l'ensemble des signaux Doppler complexe IQ , démodulés en phase (I) et en quadrature de phase (Q). Ces signaux sont échantillonnés à la fréquence centrale de la sonde, à savoir 2,75 MHz, ce qui signifie que la discrétisation spatiale suivant z dans l'image est égale à une demi-longueur d'onde (280 microns). Les signaux I et Q sont stockés dans un vecteur dans cet ordre : I (1) Q (1) I (2) Q (2) ... I (n) Q (n) classés en fonction de la profondeur, puis en augmentant

2.4. VALIDATION EXPÉRIMENTALE DES ALGORITHMES D'ESTIMATION DE MOUVEMENT TISSULAIRE

l'azimut (dimension latérale). À partir de ce vecteur, une matrice tridimensionnelle $IQ(m, l, n)$ est créée avec l'indice de profondeur m variant de 0 à M , où M est le nombre total d'échantillons par ligne IQ . l est un indice latéral variant de 1 à L , où L est le nombre de lignes par image. Enfin, n est un indice de temps variant de 1 à N , où N est le nombre total d'images (figure 2.20). La cadence d'image (PRF) sur cet appareil peut varier de 100 à 5000 images/seconde selon la profondeur explorée grâce à l'émission/réception ultrarapide par onde plane.

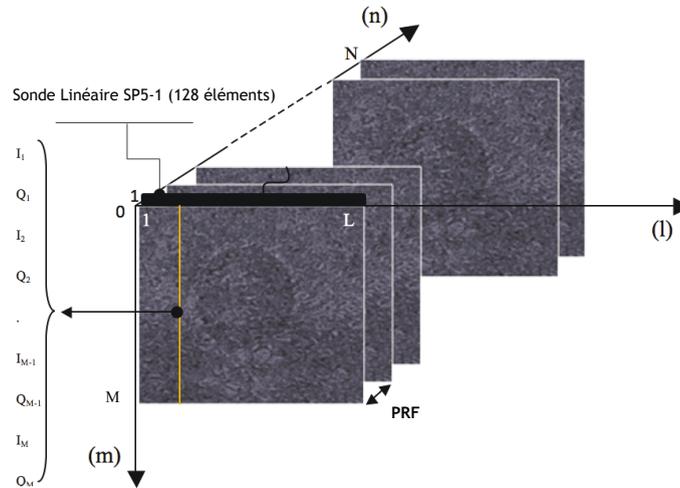


FIGURE 2.20 – Visualisation des plans de données Doppler complexe IQ obtenus par démodulation complexe par sous échantillonnage acquis toutes les millisecondes en mode d'imagerie ultra rapide.

2.4.2 Évaluation et validation de la chaîne de mesure

2.4.2.1 Évaluation à l'aide d'un fantôme acoustique : qualité d'imagerie

Dans la première partie expérimentale, nous avons évalué les performances de l'ensemble de la chaîne de mesure du système d'imagerie et de la sonde lors de tests *in vitro* sur un fantôme acoustique calibré CIRS Model 054GS. Ce fantôme a été utilisé pour contrôler les qualités acoustiques de la sonde. Il permet l'analyse du contraste d'atténuation et de résolution en utilisant des cibles de taille et de paramètres acoustiques différents, localisées à des positions spatiales précises.

La figure 2.21 illustre les tests de performances de la sonde SP5-1 sur le fantôme. Les résultats obtenus montrent de bonnes performances en terme de profondeur de pénétration : ≥ 12 cm, d'uniformité de l'image : contraste net et répartition homogène, de résolution axiale et latérale : ~ 0.1 mm ainsi que de résolution anéchoïque de masse et de contraste d'échelle de gris : de -6 dB à $+6$ dB.

2.4. VALIDATION EXPÉRIMENTALE DES ALGORITHMES D'ESTIMATION DE MOUVEMENT TISSULAIRE

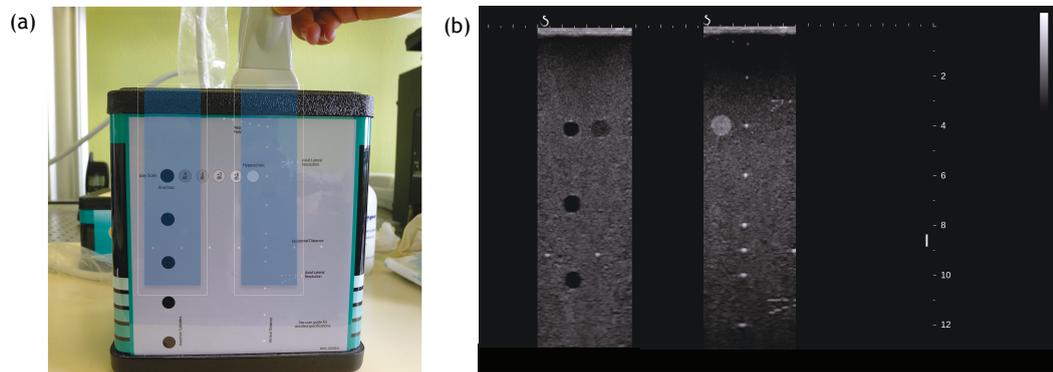


FIGURE 2.21 – Évaluation et validation de la chaîne de mesure à l'aide d'un fantôme acoustique. (a) Fantôme d'imagerie CIRS-Model-054GS. (b) Exemple de cartographie B mode des tests de résolutions de la Sonde SP5-1.

2.4.2.2 Validation sur fantôme élastographique : étude quasi-statique

Dans la seconde partie expérimentale, nous avons évalué la performance de la chaîne de mesure, à savoir système électronique et les algorithmes de traitement du signal lors de tests *in vitro* sur un fantôme élastographique CIRS (Tissue Simulation Technology, Elasticity QA Phantom-Spherical, Model 049) [Ternifi *et al.*, 2012b, Ternifi *et al.*, 2012c]. Ce fantôme possède des inclusions sphériques d'élasticité inférieure (molles) et supérieure (dures) à l'élasticité du milieu environnant. La figure 2.22 montre la position des différentes inclusions réparties dans le fantôme.

Nous avons utilisé le mode d'émission ultrarapide en onde plane du système Aixplorer[®] avec une focalisation synthétique uniquement en réception. Comme on a vu dans la partie (2.2.2), ce mode d'imagerie en onde plane associé aux acquisitions des données ultrasonores (principe de démodulation complexe IQ Doppler par sous échantillonnage) qui est adapté au suivi des mouvements rapides en 2D. Les plans 2D des signaux complexes Doppler tissulaire IQ ont ainsi été obtenus sur ce fantôme tissulaire à une cadence de 1000 images/seconde pour une durée d'acquisition à 2 ms et une profondeur d'exploration de 3 cm.

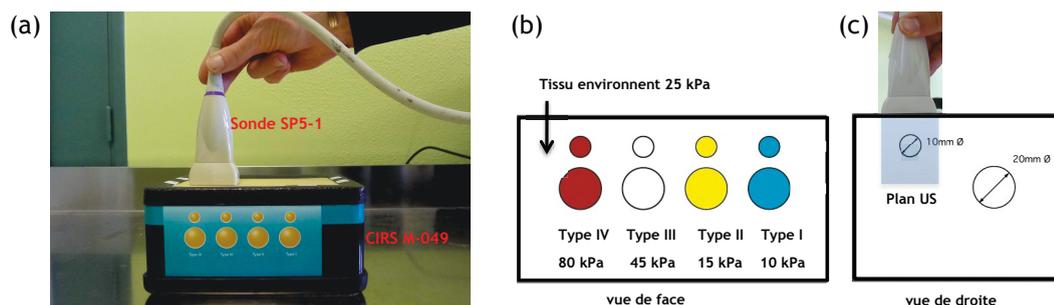


FIGURE 2.22 – Visualisation du fantôme d'élasticité tissulaire qui a servi aux essais *in vitro* sur fantôme (CIRS Model 049). (a) image du fantôme avec la sonde, (b) vue de face des inclusions et (c) vue de droite de l'inclusion choisie (80 kPa et ϕ 10 mm)

2.4. VALIDATION EXPÉRIMENTALE DES ALGORITHMES D'ESTIMATION DE MOUVEMENT TISSULAIRE

Nous avons appliqué une compression continue (σ) du fantôme à l'aide d'un appui en main libre par la surface de la sonde. Cette dernière a été enfoncée rapidement avec un mouvement vertical afin de créer une contrainte superficielle qui augmente dans le temps. Vu l'échelle des temps (seconde), la contrainte se répartit instantanément dans le milieu mou et l'amplitude de cette contrainte est supposée homogène pour simplification. Les mesures s'effectuent par rapport à la sonde qui s'enfonce. La couche du gel au contact avec la sonde se déplace de u_0 avec la sonde, d'où le déplacement relatif $u(z_{min}) \approx 0$. Dans une ROI située loin de la sonde, le déplacement est quasi nul mais puisque le déplacement se mesure par rapport à la sonde qui s'est enfoncée de u_0 , le déplacement relatif est important proche du déplacement de la sonde $u_{z_{max}}$ très important.

La figure 2.23-a, montre les images B-mode du fantôme élastique acquises avec une cadence d'image égale à 1 kHz. Le contour de l'inclusion est clairement visible au centre de cette image. La figure 2.23-b présente les résultats que nous avons obtenu pour la mesure du déplacement, avec les équations 2.15 et 2.17, le déplacement max est de 0.15 cm. La figure 2.23-c, montre le résultat d'estimation de déformation (taux de déformation cumulé au fil du temps), calculé à l'aide des équations 2.23 et 2.24. Dans l'hypothèse d'une élasticité linéaire, la contrainte est proportionnelle à la déformation par la loi de Hooke ($\sigma = \varepsilon \cdot E$), avec E le module d'Young. La présence d'une inclusion ($E = 80 \text{ kPa}$) avec une élasticité différente par rapport à celle du milieu environnant ($E = 25 \text{ kPa}$) induit une déformation différente entre les deux milieux. Il est alors possible de détecter ces zones dans l'image 2D de déformation. Dans ce cas, on peut voir clairement la différence entre la déformation de l'inclusion et la déformation du milieu environnant dans une zone homogène avec des valeurs estimées à 6% et 20% respectivement à la fin de la compression. Puisque dans les parties homogènes le module d'Young est constant, il est normal d'avoir ces résultats de déformabilité constante. Les résultats montrent clairement la bonne performance des estimateurs de déplacement et de déformation uniforme dans le fantôme. Nous observons une bonne détection d'hétérogénéité (inclusion dure) dans le fantôme. Certes, le test élastographique en quasi-statique ne permet pas d'obtenir une représentation quantitative de E car le champ de contrainte (σ) n'est pas connu. Cependant, cela permet de valider le bon suivi de déroulement de phase des signaux complexes démodulés IQ pour estimer les mouvements (champ de déplacement et de déformations) dans un milieu hétérogène. Dans la partie suivante une étude expérimentale quantitative est réalisée *in vitro* avec un test d'élastographie dynamique transitoire.

2.4.2.3 Validation sur gel viscoélastique calibré : étude dynamique

La troisième partie expérimentale fait partie d'un travail de stage de Master 2 effectué au sein du laboratoire par E. Boyer en 2011 sur la " Palpation du cerveau : Mesure des propriétés élastique par Ultrasons". J'avais participé activement dans la mise en place du banc expérimental et le traitement des données à l'aide des algorithmes d'estimation de mouvements développés dans le cadre de ma thèse [Ternifi *et al.*, 2012b, Ternifi *et al.*, 2012c]. Le but était de réaliser un système proche de la méthode d'élastographie par résonance magnétique (MRE - Magnetic Resonance Elastography) comme celui développé par Kruse *et al* en 2008 [Kruse *et al.*, 2008]. L'idée est d'obtenir des cartographies du module de cisaillement d'un organe à l'aide du suivi des ondes propagatives générées par des vibrations

2.4. VALIDATION EXPÉRIMENTALE DES ALGORITHMES D'ESTIMATION DE MOUVEMENT TISSULAIRE

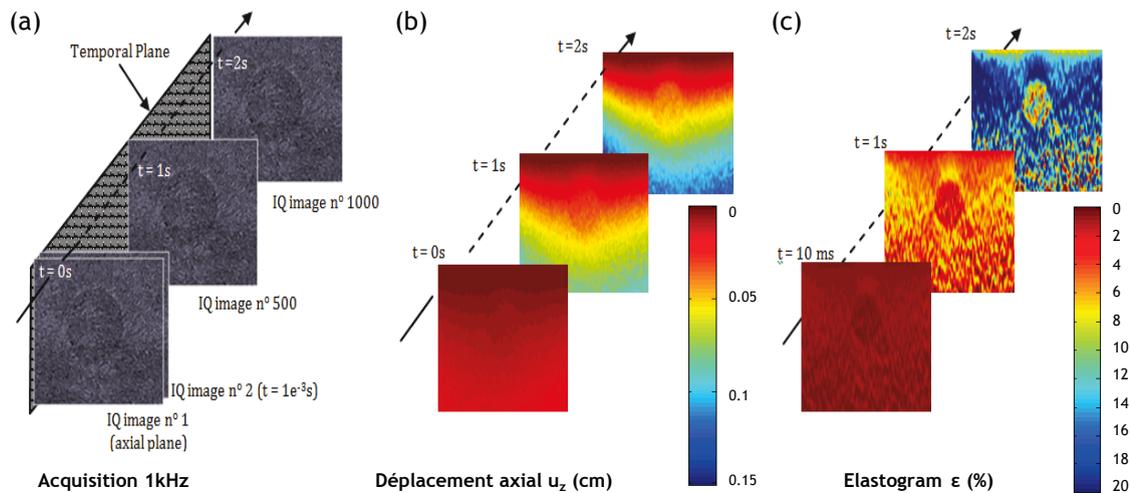


FIGURE 2.23 – Visualisation (a) des plans de données Doppler complexe IQ acquis toutes les millisecondes en mode d'imagerie ultra rapide, (b) le déplacement tissulaire 2D u_z en fonction du temps, (c) de la déformation tissulaire ϵ_z en fonction du temps.

externes [Remenieras *et al.*, 2012].

Ce travail consiste à évaluer les performances des algorithmes d'estimation des mouvements lors de tests d'élastographie dynamique sur un gel viscoélastique calibré et réalisé à partir de polymère (Kraton) pour calibrer l'élasticité dissous dans de l'huile de vaseline pour calibrer la viscosité [Oudry *et al.*, 2009]. Pour un tel gel, le module d'Young peut aller de 2.2 à 150 kPa , tandis que le coefficient d'atténuation peut varier de 0.4 à 4 dB/cm . Nous avons utilisé 4 % de polymère pour obtenir un gel de module d'Young $E \simeq 5 kPa$.

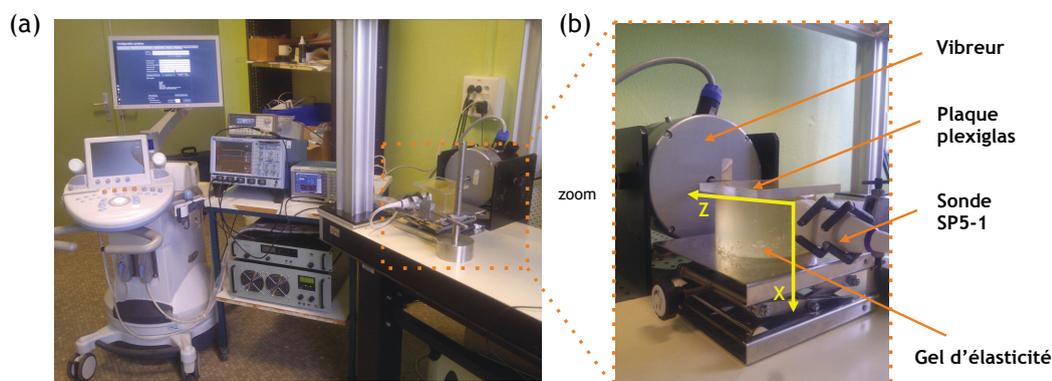


FIGURE 2.24 – Dispositif expérimental d'élastographie dynamique. (a) Banc de mesure avec un système d'acquisition et un pot vibrant synchronisé avec l'Aixplorer[®], (b) Système de génération d'ondes planes dans le gel.

La figure 2.24 montre le dispositif expérimental, un pot vibrant (4826, B&K, Danemark) sur lequel est fixée une plaque de Plexiglas afin de générer perpendiculairement une

2.4. VALIDATION EXPÉRIMENTALE DES ALGORITHMES D'ESTIMATION DE MOUVEMENT TISSULAIRE

onde plane de cisaillement (impulsion sinus de fréquence 80 Hz et d'amplitude 100 mv) selon l'axe z . Ce pot vibrant est synchronisé avec l'Aixplorer[®] afin d'enregistrer simultanément les signaux IQ à une cadence de 5 kHz et pouvoir détecter le passage de l'onde de cisaillement induite par la plaque dans l'axe x .

La vitesse particulière $v_z(x, z, t)$ est calculée par l'équation 2.15 à partir des données complexes IQ. La figure 2.25 représente la cartographie spatio-temporelle des amplitudes de vitesses particulières à z donné (au milieu du gel). Nous avons utilisé une approche 2D multi-fréquentielle en utilisant la transformée de Fourier spatiale de $v_z(x, \omega)$ avec z fixé afin d'estimer la vitesse d'onde de cisaillement (à partir de la partie réelle du nombre d'onde k_x) et le coefficient d'atténuation (à partir de $\ln(|v_z(x, \omega)|)$, figure 2.26). Dans ce cas, nous avons obtenu une vitesse de phase de $1.32 \pm 0.04 \text{ m/s}$ et un coefficient d'atténuation de 4.51 dB/cm à 80 Hz .

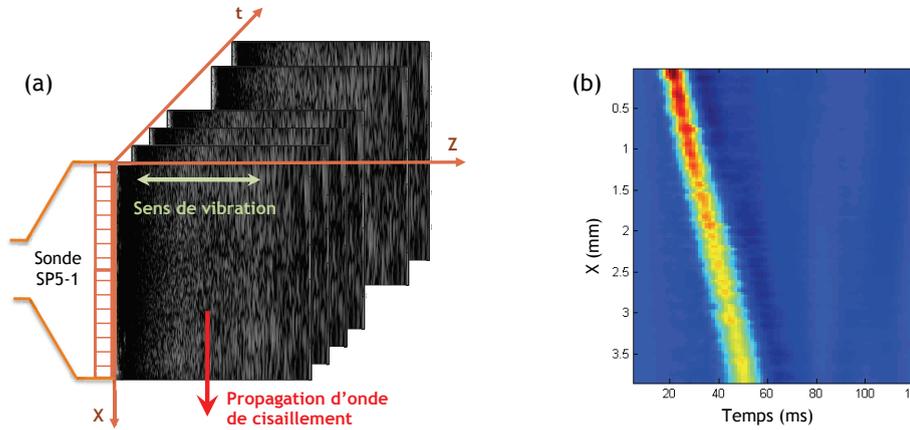


FIGURE 2.25 – Suivi de propagation d'onde de cisaillement. (a) Acquisition ultrarapide des données complexes IQ à 5 KHz , (b) Cartographie spatio-temporelle de la vitesse d'onde de cisaillement à un z donné.

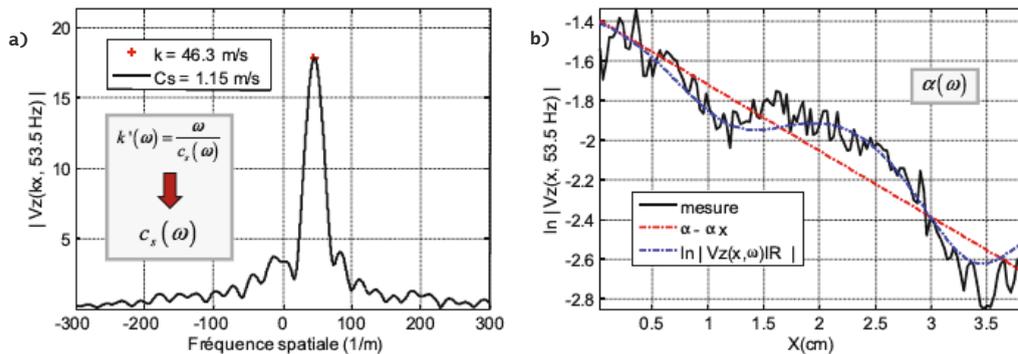


FIGURE 2.26 – Principe de calcul de la vitesse de phase (a) et de l'atténuation (b) dans un gel viscoélastique à une fréquence donnée.

2.4. VALIDATION EXPÉRIMENTALE DES ALGORITHMES D'ESTIMATION DE MOUVEMENT TISSULAIRE

Dans le cas d'un milieu purement élastique isotrope le module de Young peut être estimé avec la relation $E = 3\rho v_z^2$, avec $\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$. Nous retrouvons une valeur de E égale à $\simeq 5.22 \text{ kPa}$. Ce qui est proche de la valeur de référence dans le polymère $\simeq 5 \text{ kPa}$. Sur ce même gel, nous avons effectué des mesures complémentaires à l'aide de deux techniques différentes. La première est l'élastographie impulsionnelle (Fibroscan[®]) et on avait trouvé une valeur de E égale à $\simeq 5.36 \text{ kPa}$. La seconde est l'élastographie par force de radiation (Aixplorer[®] mode d'élastographie SWE) et on avait trouvé une valeur moyenne égale à $\simeq 4.7 \text{ kPa}$. Cette comparaison nous a permis de valider notre estimation de E dans le gel. En effet, notre valeur estimée est proche des valeurs retrouvées avec les deux méthodes commercialisées.

Dans ce travail de thèse nous n'aborderons pas l'estimation de la viscosité par élastographie dynamique, mais celle ci fait l'objet du travail de thèse de E. Nicolas démarrée en Octobre 2012 sur la mesure des paramètres viscoélastiques du cerveau par élastographie transitoire [Nicolas *et al.*, 2013].

2.4.3 Conclusion

Les différents tests acoustiques et élastographiques ont permis de valider les bonnes performances de notre chaîne de mesure en terme d'acquisition ultrasonore, d'estimation des déformations et de suivi d'onde de cisaillement (mouvement rapide). En effet, les tests acoustiques ont montré un bon rapport signal sur bruit (SNR). Le test d'élastographie quasi-statique a permis d'évaluer nos techniques d'estimations de mouvement (champ de déplacement et champ de déformation) en détectant avec une bonne qualité les hétérogénéités dans un milieu calibré. Finalement, le test d'élastographie dynamique a prouvé la précision de notre mesure des vitesses de cisaillement générées par une vibration. Par la suite, nous allons utiliser la chaîne de mesure afin de suivre les mouvements pulsatiles et transitoires du cerveau.

Chapitre 3

Mesure *in vivo* des mouvements naturels transitoires induits par la physiologie : Pulsatilité de la carotide et du cerveau

Sommaire

3.1	Introduction	89
3.2	Caractéristiques du signal tissulaire	89
3.3	Mesure de la pulsatilité de la carotide	90
3.3.1	Expérience sur une carotide humaine <i>ex vivo</i>	91
3.3.2	Expérience sur une carotide humaine <i>in vivo</i>	98
3.3.3	Discussion et conclusion	98
3.4	Mesure de la pulsatilité cérébrale : <i>Fast Cerebral Pulsatility Imaging</i> (FCPI)	100
3.4.1	Introduction	100
3.4.2	Principe et méthode de mesure de la FCPI	100
3.4.3	Traitement des données de la FCPI : automatisation et fiabilité de la mesure	103
3.4.4	Premier critère de qualité : facteur de réussite	104
3.4.5	Deuxième critère de qualité : facteur de segmentation	105
3.4.6	Les paramètres de pulsatilité retenus	106

3.1 Introduction

Dans ce chapitre, les caractéristiques du signal tissulaire sont brièvement présentées pour décrire les formes d'ondes pulsatiles. À ce propos, les signaux tissulaires sont enregistrés à partir des acquisitions des lignes échographiques complexes IQ à l'aide de l'échographe Aixplorer[®]. Puis, à l'aide des algorithmes développés dans le chapitre II nous remontons à l'estimation de la vitesse tissulaire (Eq. 2.15), du déplacement (Eq. 2.17), du taux de déformation (Eq. 2.23) ainsi que de la déformation locale (Eq. 2.24). Ensuite, nous avons mis en évidence ces estimateurs pour la mesure des mouvements naturels transitoires induits par la physiologie, tels que la pulsatilité de la carotide et celle du tissu cérébral.

Le choix de réaliser des expériences sur la carotide a été fait pour tester nos estimateurs de mouvements d'élastographie passive et mieux comprendre la forme d'onde pulsatile. De plus, la carotide est facilement accessible par ultrasons et elle représente un bon exemple pour suivre l'onde de cisaillement générée naturellement par les pulsations des parois dans le tissu environnant. Dans ce contexte, nous présenterons une étude *ex vivo* réalisée en utilisant une carotide humaine entourée d'un fantôme viscoélastique. Un fluide (eau) est injecté par une pompe de manière impulsionnelle (simulant une onde de pouls) dans la carotide afin de reproduire expérimentalement une pulsatilité représentant une source d'onde de cisaillement dont la vitesse est mesurée dans le milieu environnant. La faisabilité de la mesure *in vivo* des mouvements naturels est effectuée sur la carotide humaine d'un volontaire sain. Une fois les estimateurs validés sur la carotide nous détaillerons un exemple de la mesure de la pulsatilité cérébrale d'un volontaire sain. Ensuite, nous illustrons les résultats obtenus avec le développement d'une nouvelle technique d'exploration ultrasonore dite de "*Fast Cerebral Pulsatility Imaging*" (FCPI).

3.2 Caractéristiques du signal tissulaire

Le volume du sang dans les tissus change de manière transitoire avec les cycles cardiaques et respiratoires. La composante cardiaque détermine principalement la variation de volume du sang dans le système vasculaire artériel, alors que la composante respiratoire détermine principalement la variation du volume de sang dans le système vasculaire veineux. La fréquence cardiaque est typiquement de l'ordre de 1 à 1.5 Hz et la fréquence respiratoire est généralement de l'ordre de 0.2 à 0.4 Hz. Les deux signaux ne se recouvrent pas en fréquence, de sorte qu'il est possible de séparer les deux signaux par filtrage. Afin d'éliminer la composante respiratoire et les mouvements rapides parasites (globes oculaires), les signaux sont filtrés par un filtre passe-bande (Butterworth d'ordre 4) avec des fréquences de coupures de 0.5 et 5 Hz.

Comme le montre la figure 3.1, le filtrage de la composante respiratoire élimine en grande partie la modulation basse fréquence de la forme d'onde de pulsatilité alors qu'une composante respiratoire résiduelle est encore visible. En général, les formes d'onde ne sont pas complètement uniformes d'un cycle cardiaque à un autre, elles varient de manière cyclique à la fois en termes d'amplitude et de forme. Probablement, la raison de cette modulation cyclique est que les systèmes vasculaires artériels et veineux (eux mêmes liés à la respiration) ne sont pas indépendants, ils sont connectés à travers le lit capillaire.

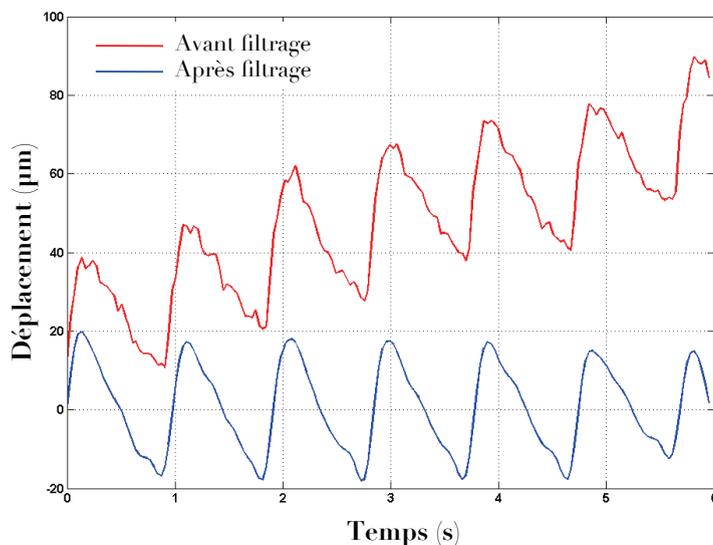


FIGURE 3.1 – Exemple des courbes de déplacement d’une région d’intérêt du parenchyme cérébral enregistré sur 6 secondes avant et après filtrage de la respiration.

Théoriquement, de nombreux indices sont analysables, comme les données de vitesse, d’accélération, de régularité et de variabilité des mouvements, ... etc. En échographie Doppler, les principales composantes sont la vitesse de l’onde de pouls, la fréquence cardiaque et le temps de latence entre les pics systoliques et diastoliques.

En première approche, les indices classiquement utilisés dans le traitement des signaux sinusoïdaux ont été analysés, en l’occurrence ceux correspondant aux mouvements maximaux (Δu_{max}) moyens, la dispersion de ces mouvements autour de la moyenne et le temps de montée (ΔT_s) de l’onde systolique.

3.3 Mesure de la pulsativité de la carotide

La détermination des propriétés viscoélastiques des artères est étudiée depuis plusieurs années en recherche clinique [O’Rourke *et al.*, 2002]. Une attention a été accordée pour mesurer la rigidité artérielle, plus précisément dans le diagnostic des maladies vasculaires [Deng *et al.*, 1994, Van Bortel *et al.*, 2012]. Deng *et al.* ont ainsi montré dans une étude *ex vivo* que les propriétés élastiques de la paroi artérielle changent en fonction de la pression sanguine interne [Deng *et al.*, 1994]. Plus récemment, Couade *et al.* ont proposé un modèle de propagation de l’onde de cisaillement générée par la force de radiation acoustique (SSI) afin d’estimer la rigidité artérielle localement *in vivo* [Couade *et al.*, 2010]. Ils ont également montré que cette rigidité varie au cours du cycle cardiaque et que l’onde de cisaillement se propage de façon dispersive. Ensuite, ils ont établi les valeurs de la vitesse de l’onde de pouls (VOP) locale, et les valeurs locales du module de cisaillement de la carotide en fonction de l’âge et du sexe chez des sujets sains [Messas *et al.*, 2013]. Dans une autre étude, cette mesure de la vitesse moyenne au niveau de la paroi de la carotide des premier et deuxième pouls obtenue par SSI sur 25 volontaires sains vaut respectivement de 5.6 ± 1.3

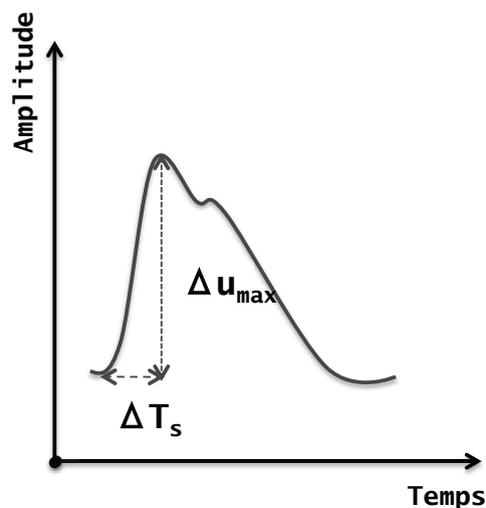


FIGURE 3.2 – Exemple de forme d’onde du déplacement tissulaire en fonction du temps.

m/s et 6.4 ± 2.1 m/s, ce qui reflète une variation de l’élasticité de l’artère durant le cycle cardiaque [Tanter *et al.*, 2010].

3.3.1 Expérience sur une carotide humaine *ex vivo*

Comme nous l’avons vu précédemment, les propriétés mécaniques des tissus biologiques présentant des mouvements naturels, et en particulier l’élasticité des parois des artères, peuvent être estimées en utilisant le traitement de l’élastographie active et passive. Dans ce travail, nous avons étudié la propagation des ondes de cisaillement due aux mouvements naturels pulsatiles des parois de la carotide *ex vivo* et *in vivo*. Pour ce faire, nous avons évalué les performances de deux méthodes différentes pour estimer l’élasticité locale. Nous présenterons les résultats *ex vivo* obtenus pour la mesure de l’élasticité tissulaire en fonction de la vitesse de l’onde de cisaillement C_s générée naturellement suite au passage d’un fluide par une pompe [Ternifi *et al.*, 2013]. Les performances de la transformation de Fourier et des techniques de corrélation croisée ont été testées pour la détection d’une onde de cisaillement émise dans un fantôme viscoélastique imitant une pulsatilité des carotides humaines. Ensuite, nous présenterons la faisabilité d’élastographie passive *in vivo* d’une carotide réalisé sur un volontaire sain [Ternifi *et al.*, 2012b, Ternifi *et al.*, 2012c].

3.3.1.1 Protocole expérimental

Ce travail décrit nos premières investigations pour mesurer la vitesse de l’onde de cisaillement C_s d’un milieu proche d’une artère pulsatile. Le fantôme (figure 3.3) est composé d’une carotide humaine *ex vivo* entourée par un gel viscoélastique calibré (12 cm de longueur, 6 cm de large et 6 cm de hauteur; module de Young $E = 10$ kPa). Ce fantôme a été réalisé à partir de copolymère (Kraton) dissous dans de l’huile de vaseline [Oudry *et al.*, 2009]. Nous avons effectué expérimentalement deux mesures de référence avec

3.3. MESURE DE LA PULSATILITÉ DE LA CAROTIDE

deux systèmes commerciaux disponible au laboratoire afin d'estimer l'élasticité de ce fantôme. La première mesure a été effectuée par la machine Aixplorer® en mode élastographie (ShearWaveTM, SuperSonic Imagine), la valeur moyenne de module d'Young trouvé est égale à $E \simeq 11.9kPa$. La seconde mesure a été effectuée par le FibroScan® (Transient Elastography, de la société Echosens®), la valeur moyenne de l'élasticité trouvé est égale à $\simeq 9.4kPa$ à 50 Hz. Comme le montre la figure 3.3, un système d'imagerie Aixplorer®, une sonde linéaire SP5-1 (2.75 MHz), et chaque extrémité de la carotide a été reliée à des tubes de silicone pour appliquer des pressions hydrauliques pulsatiles avec une pompe de circulation.

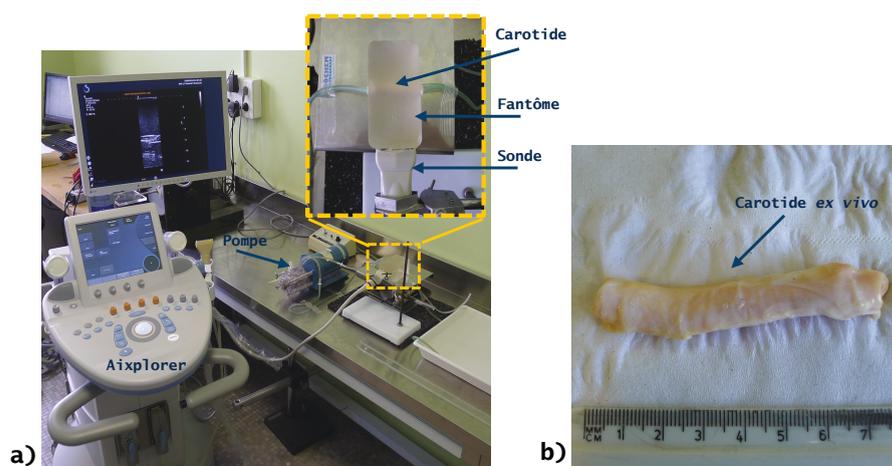


FIGURE 3.3 – Mesure de la vitesse d'onde de cisaillement générée par une onde simulée par injection impulsionnelle de fluide d'une carotide dans un fantôme viscoélastique calibré ($E=10$ kPa). a) Montage expérimental. b) Photo de la carotide *ex vivo*.

La pulsation de la paroi de la carotide, induite par le passage du fluide (eau) injecté de manière impulsionnelle par une pompe, a été utilisée comme une source de contrainte interne. Une courte durée d'impulsion a été générée lors de cette expérience telle que la propagation d'impulsion cardiaque. Nous avons mesuré C_s dans le fantôme entourant la carotide au cours des propagations d'ondes créées par le passage du fluide.

3.3.1.2 Acquisitions et traitement des données ultrasonores

Les données d'imagerie ultrasonore sont acquises par l'échographe Aixplorer® à l'aide de la sonde linéaire SP 5-1 (128 éléments et centrées à 2,75 MHz) en position longitudinale à la carotide (figure 3.4). L'acquisition ultrarapide par onde plane des données démodulées IQ a été réalisée à une fréquence de répétition de 1kHz pour une durée d'acquisition de 1 seconde. Nous obtenons ainsi un plan longitudinal du fantôme et de la carotide toutes les 1 ms avec 128 lignes complexes IQ pour chaque image.

La vitesse particulière (partie 2.3.3, Eq. 2.15) a été mesurée le long de l'axe du faisceau ultrasonore avec une résolution temporelle de 4 ms et une discrétisation axiale de 0.5 mm.

3.3.1.3 Résultats de l'étude *ex vivo*

Les vitesses des régions proximales de la paroi de la carotide (à 5.5 cm) et des régions distales (à 2 cm) ont été calculées avec un pas de 0.05 cm. La figure 3.5 montre un exemple des courbes de vitesses $v(z, t)$ à différentes profondeurs en fonction du temps.

La figure 3.6-a illustre les variations spatio-temporelles de l'onde de cisaillement qui se propage dans le fantôme calibré. La position proximale de la paroi de l'artère est située au bas de l'image et la région distale en haut. La figure 3.6-b illustre la segmentation de l'onde de cisaillement. Contrairement aux techniques passives développées par S. Catheline où toute la réponse temporelle contribue à la refocalisation spatio-temporelle, nous avons choisi de retenir uniquement un front d'onde sur l'élastogramme comme ce qui se fait par exemple sur le Fibroscan[®].

Deux méthodes ont été testées pour mesurer C_s le plus précisément possible :

1 / Méthode temporelle (vitesse de groupe) à partir de $v(z, t)$. La première méthode d'intercorrélation temporelle (couplée à une interpolation parabolique) permet d'estimer le retard entre deux courbes temporelles de vitesse à deux profondeurs différentes. Une régression linéaire est appliquée entre la profondeur et les retards estimés pour avoir une valeur de C_s dans le cas d'un milieu homogène et non dispersif.

La figure 3.7-a représente pour chaque profondeur (de 2 cm à 5.5 cm) la distance en fonction du temps d'arrivée (retard) du pic systolique de la vitesse particulière dans le même axe. Une fonction d'intercorrélation est appliquée sur les courbes de vitesse afin d'estimer les temps d'arrivées des ondes pour chaque profondeur. Une régression linéaire est alors appliquée pour estimer la pente de la courbe afin d'en déduire une valeur de C_s . Dans ce cas, nous obtenons une valeur moyenne de $C_s = 1.82 \text{ m/s}$. Pour un milieu élastique isotrope $E = 3\rho C_s^2 = 9 \text{ kPa}$.

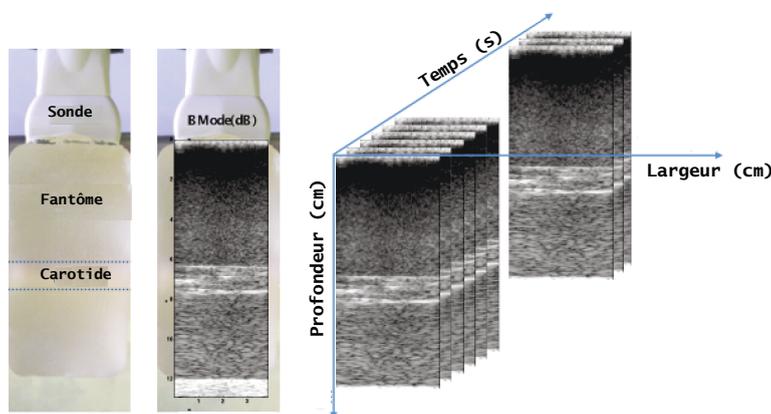


FIGURE 3.4 – Acquisition des données ultrasonores. a) Photographie de carotide *ex vivo* placée dans le fantôme avec la position de la sonde en haut. b) Image Bmode superposée à l'image (a). c) Données complexes 3D enregistrées par le système ultrarapide Aixplorer avec une cadence d'imagerie de 1kHz.

3.3. MESURE DE LA PULSATILITÉ DE LA CAROTIDE

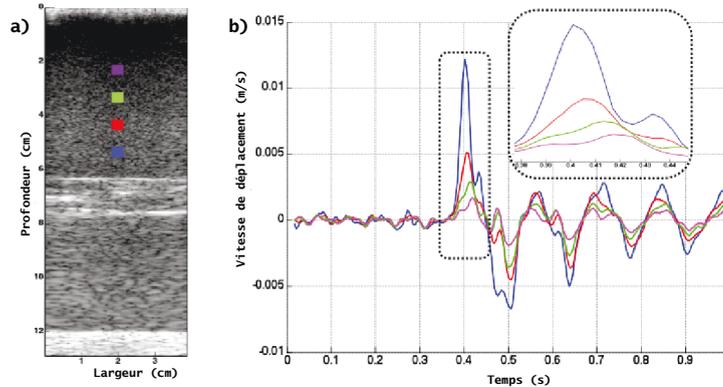


FIGURE 3.5 – Résultats de la vitesse de déplacement en fonction de la profondeur. a) l'image en mode B avec quatre ROI en couleur indiquant la position verticale de la propagation de l'onde déterminée. (b) les formes d'onde de vitesse de déplacement à différentes profondeur avec le même code couleur de l'image (a); les rectangles en pointillés montrent un zoom des courbes de vitesse entre 0.35 et 0.45 secondes.

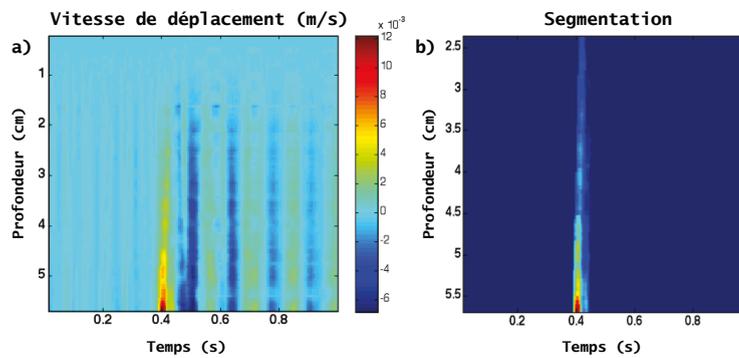


FIGURE 3.6 – Représentation 2D de la vitesse tissulaire. a) variation spatio-temporelle de la vitesse dans le fantôme. b) Segmentation de l'onde de cisaillement (S).

3.3. MESURE DE LA PULSATILITÉ DE LA CAROTIDE

2 / Méthode fréquentielle à partir de $v(z, t)$. La seconde méthode détermine l'évolution de la phase de $v(z, t)$ pour une pulsation ω fixée. Le vecteur d'onde (k), extrait à partir du champ de l'onde de cisaillement par une FFT de la vitesse spatio-temporelle à la fréquence centrale du spectre (50 Hz). Il est essentiel de faire une segmentation de l'onde de cisaillement pour éviter les sauts de phase de la FFT. Avec une approximation en onde plane, l'évolution de la phase est donnée par : $\phi(\omega_0, z) = k \cdot z = \frac{\omega_0}{C_s(\omega_0)} \cdot z$. Une régression linéaire de la phase en fonction de z permet de déterminer $C_s(\omega_0)$, puisque ω_0 est connue : $\phi(\omega_0, z) = a \cdot z + b$, puis $C_s(\omega_0) = \frac{\omega_0}{a}$. On note, V_s la composante perpendiculaire de cette onde de cisaillement $C_s(\omega_0)$.

La figure 3.7 – b montre la phase ϕ en fonction de la distance z calculée pour $f = 50Hz$. La pente extraite avec une régression linéaire (ligne rouge) permet d'obtenir une valeur moyenne de $V_s(50Hz) = 1.79 m/s$, puis $E = 8.73 kPa$.

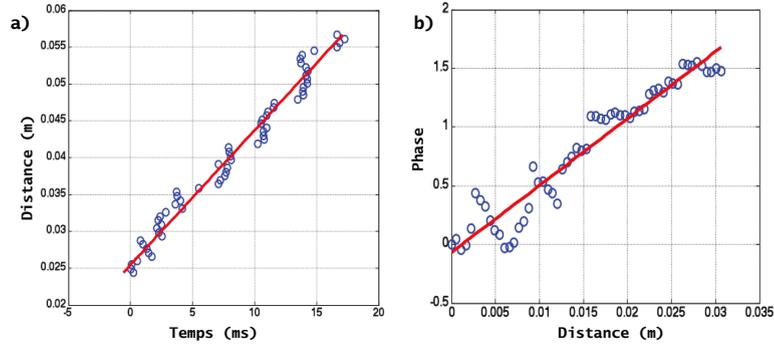


FIGURE 3.7 – Estimation de la vitesse d'onde de cisaillement V_s . a) tracé de la distance en fonction du retard calculé avec la méthode d'intercorrrelation, $V_s = 1.82 m/s$. b) tracé de la phase en fonction de la distance calculée avec la transformée de Fourier à 50 Hz, $V_s = 1.79 m/s$.

3.3.1.4 Discussion et conclusion

Ces résultats obtenus avec les deux méthodes sont proches de l'élasticité du fantôme calibré (10 kPa), ce qui montre la bonne performance des deux techniques. Ces expériences *ex vivo* ont permis une validation expérimentale de nos estimateurs de mouvements transitoires afin de remonter à une élasticité locale.

Notre intérêt est d'utiliser la pulsatilité de la carotide pour remonter à l'élasticité du tissu environnant. On note que cette estimation de V_s est suivant l'axe z des US, car pour cette première estimation nous avons choisi le plan perpendiculaire à la paroi de la carotide. Or, la véritable direction de propagation de l'onde de cisaillement C_s dépend de la vitesse de l'onde de pouls. La solution est donc de calculer l'angle des plans équiphasés à partir de l'estimation de l'onde de pouls.

La figure 3.8 représente un exemple de propagation d'onde de pouls (V_p) dans une artère. Au niveau de la paroi de cette artère une onde de cisaillement (C_s) est générée dans le tissu environnant, avec (V_s) est la composante perpendiculaire de cette onde de

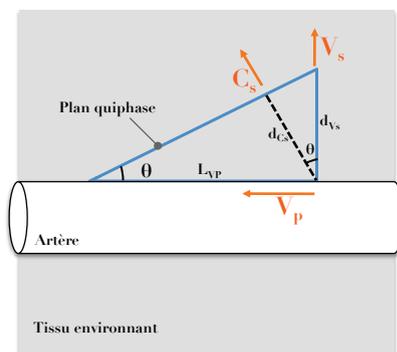


FIGURE 3.8 – Représentation graphique de l'onde de cisaillement générée par la propagation d'onde de pouls dans le tissu environnant d'une artère.

cisaillement.

On note le calcul suivant pour l'estimation de C_s :

$$\begin{aligned} \sin\theta &= \frac{d_{c_s}}{L_{V_p}} = \frac{C_s}{V_p} \\ \cos\theta &= \frac{d_{V_s}}{L_{V_s}} = \frac{C_s}{V_s} \\ \cos^2\theta + \sin^2\theta &= 1 \end{aligned} \quad (3.1)$$

Soit :

$$\begin{aligned} \frac{C_s^2}{V_s^2} + \frac{C_s^2}{V_p^2} &= 1 \\ \frac{1}{V_s^2} + \frac{1}{V_p^2} &= \frac{1}{C_s^2} = \frac{V_p^2 + V_s^2}{V_p^2 V_s^2} \end{aligned} \quad (3.2)$$

D'où :

$$\begin{aligned} C_s^2 &= \frac{V_p^2 V_s^2}{V_p^2 + V_s^2} \\ C_s &= \frac{V_p V_s}{\sqrt{V_p^2 + V_s^2}} \end{aligned} \quad (3.3)$$

En effet, notre V_s est supérieur à C_s . On surestime la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement, donc on surestime l'élasticité du tissu. La solution est de mesurer conjointement V_s et V_p en mode ultrarapide. On testera cette méthode en perspective de ce travail

3.3. MESURE DE LA PULSATILITÉ DE LA CAROTIDE

sur des données *in vivo*.

Les applications potentielles de cette approche comprennent des mesures locales de la vitesse de l'onde de cisaillement autour des artères, des caractéristiques des tissus, et le développement des méthodes non invasives pour étudier la relation entre la dynamique du flux sanguin et l'élasticité des tissus en recherche clinique.

3.3.2 Expérience sur une carotide humaine *in vivo*

Après validation *in vitro* dans un fantôme d'élastographie (voir chapitre II, partie 2.4.2) et *ex vivo* sur une carotide humaine des algorithmes d'estimation de mouvements, nous avons réalisé des mesures *in vivo* des mouvements naturels pulsatiles au niveau de la carotide au cours du cycle cardiaque [Ternifi *et al.*, 2012b, Ternifi *et al.*, 2012c]. Les mesures ont été réalisées avec une sonde SuperLinearTM SL15-4 haute fréquence de 256 éléments et une fréquence centrale de 7.5 MHz, l'acquisition ultra-rapide est réalisée une nouvelle fois avec l'échographe Aixplorer[®]. Cette sonde permet d'imager la carotide *in vivo* avec une meilleure résolution que la sonde basse fréquence SP5-1 (2.75 Hz).

Les essais ont été effectués *in vivo* sur une carotide d'un volontaire sain. Pour avoir des amplitudes de mouvement importants, nous avons demandé à ce volontaire de faire quelques exercices avant les enregistrements. Les acquisitions ultrasonores ont été effectuées à une fréquence de répétition de 500 Hz pour une durée de 2 secondes. Ensuite, les méthodes développées dans le chapitre II ont été appliquées.

La figure 3.9 illustre la mesure *in vivo* de la pulsatilité au niveau des parois et dans le milieu environnant de la carotide. L'élastogramme obtenu au pic systolique est présenté dans la figure 3.9-c. Nous avons observé des déformations importantes des parois de la carotide ($\varepsilon \simeq 6\%$) au cours de la phase systolique du cycle cardiaque. Dans une région d'intérêt (ROI) proche de la paroi supérieure (ROI 1), les estimateurs donnent les valeurs d'une vitesse particulière du tissu $v_1 \simeq 2.5$ cm/s et une déformation $\varepsilon_1 \simeq 3\%$, tandis que pour la région proche de la sonde (ROI 2) nous obtenons $v_2 \simeq 1.5$ cm/s et $\varepsilon_2 \simeq 1\%$.

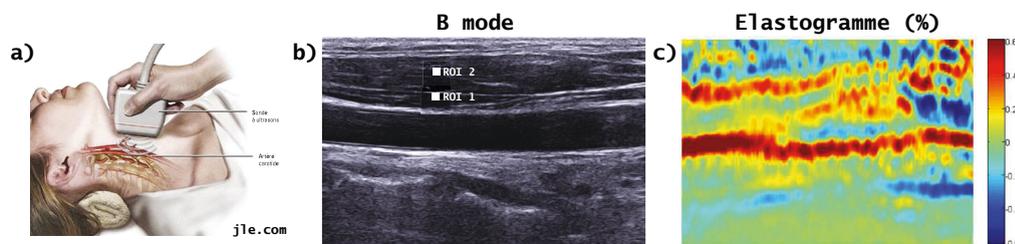


FIGURE 3.9 – Essai *in vivo* de la carotide d'un volontaire sain : a) Position de la sonde échographique (Source : *jle.com*) ; b) Image B-mode et c) Élastogramme au pic systolique [Ternifi *et al.*, 2012b].

3.3.3 Discussion et conclusion

Dans cette expérience, la faisabilité de l'estimateur du champ de déformation sur des données *in vivo* a été présentée et mise en évidence. Dans cet objectif, l'ensemble des données complexes ont été acquises avec une haute résolution temporelle et traitées pour estimer la vitesse de déplacement et la vitesse de déformation sur la base des algorithmes d'estimation du mouvement développés dans le chapitre 2. En effet, la carotide est facilement accessible. La mesure n'est pas perturbée par un obstacle (comme le crâne) atténuant

ou déformant le front d'onde. De plus, la carotide est proche de la surface de mesure (petite profondeur $< 3\text{cm}$), surtout les mouvements tissulaires sont d'amplitudes importantes. Les résultats obtenus à partir de la paroi de l'artère ont été utilisés pour illustrer la bonne performance de cet algorithme d'élastographie passive. Bien que de nombreux aspects puissent être améliorés, ces premiers résultats ont montré que l'estimation *in vivo* de la vitesse de déformation était réalisable avec notre système d'imagerie ultrarapide.

En revanche, l'onde de cisaillement générée par l'onde de pouls *in vivo* n'a pu être suivie dans le tissu environnant à cause des sauts de phase. Comme cité précédemment, pour une meilleure application de cette technique d'élastographie passive des ondes pulsées naturellement, il faut prendre le soin d'estimer la vitesse de l'onde de cisaillement sur les plans "équiphases" et non sur l'axe des ultrasons. Pour se focaliser sur l'objectif du travail de thèse qui est la mesure de la pulsatilité cérébrale et les applications cliniques, nous laisserons par la suite ces travaux en perspectives de notre travail.

3.4 Mesure de la pulsativité cérébrale : *Fast Cerebral Pulsatility Imaging* (FCPI)

3.4.1 Introduction

Dans l'objectif de mesurer la pulsativité du tissu cérébral, nous proposons une nouvelle technique d'exploration ultrasonore dite "*Fast Cerebral Pulsatility Imaging*" (FCPI). L'innovation consiste en l'utilisation d'une barrette de transducteurs piézo-électriques (exemple sonde SP5-1) activée par une séquence ultrarapide d'émission/réception suivi d'une analyse offline spécifiquement développée pour la mesure des déplacements du tissu cérébral. Avec le développement de la FCPI et le meilleur échantillonnage temporel qu'elle permet d'obtenir, nous espérons pouvoir approfondir l'étude des propriétés mécaniques du cerveau en étudiant la transmission de l'onde de cisaillement créée par l'onde de pouls. Cette nouvelle approche, qui se rapproche des travaux d'élastographie passive par résonance magnétique (MRE) [Weaver *et al.*, 2012], rend indispensable un bon repérage anatomique afin de pouvoir inclure les vaisseaux cérébraux, responsables du mouvement, dans les plans de coupe réalisés en échographie. Ceci a été réalisé par guidage IRM grâce à un système de neuro-navigation dont le principe et le matériel utilisé pour la mesure de la FCPI est développé au chapitre 4.

3.4.2 Principe et méthode de mesure de la FCPI

Le principe de la FCPI repose sur la diffusion des ultrasons par les hétérogénéités du cerveau. Le signal ultrasonore rétrodiffusé par ces hétérogénéités est enregistré par le système d'imagerie en mode UltraFast et comprend deux types de signature acoustiques. La première signature acoustique est constituée de signaux radiofréquences d'amplitudes importantes et provient du tissu cérébral. La bande de fréquence des mouvements de ces structures est comprise entre 0Hz et 5Hz (figure 3.12). La deuxième signature acoustique est constituée de signaux radiofréquences d'amplitudes très faibles (50dB de moins que la signature des tissus) et provient de la diffusion des ultrasons par les globules rouges du sang. Les vitesses de flux sanguin mesurées sur l'artère cérébrale moyenne ont une bande de fréquences qui s'étend de la centaine d'Hertz au KHz. Après estimation des mouvements par les algorithmes dédiés, puisque ces bandes de fréquences sont bien distinctes, il est alors possible par des techniques de filtrage soit de s'intéresser à la partie flux (filtre de paroi avec une très forte réjection et méthode d'analyse de type Doppler de flux) soit de sélectionner uniquement la partie basse fréquence du signal de mouvement et de mesurer alors le signal tissulaire FCPI.

Pour illustrer les mesures de la FCPI, nous allons utiliser une coupe particulière parmi les 6 coupes déterminées lors du protocole clinique (chapitre 4, partie 4.1). Nous choisissons le plan transverse de l'artère cérébrale basilaire (AB) pour décrire précisément la procédure du traitement du signal réalisé. Cette artère représente une zone idéale pour mesurer la FCPI vues les amplitudes importantes de mouvements et sa grosse taille (2.9 à 3.3 mm, voir 1.1) par rapport aux autres artères du système vasculaire cérébral. Ainsi, cette artère apparaît comme un cercle sur la figure 3.10-b sur l'image US/IRM. L'ABT est la source active du déplacement tissulaire local pour cette coupe. Le moteur de ce mouvement transitoire

3.4. MESURE DE LA PULSATILITÉ CÉRÉBRALE : *FAST CEREBRAL PULSATILITY IMAGING* (FCPI)

du tissu est le flux sanguin qui est injecté pendant la systole dans le système vasculaire cérébral.

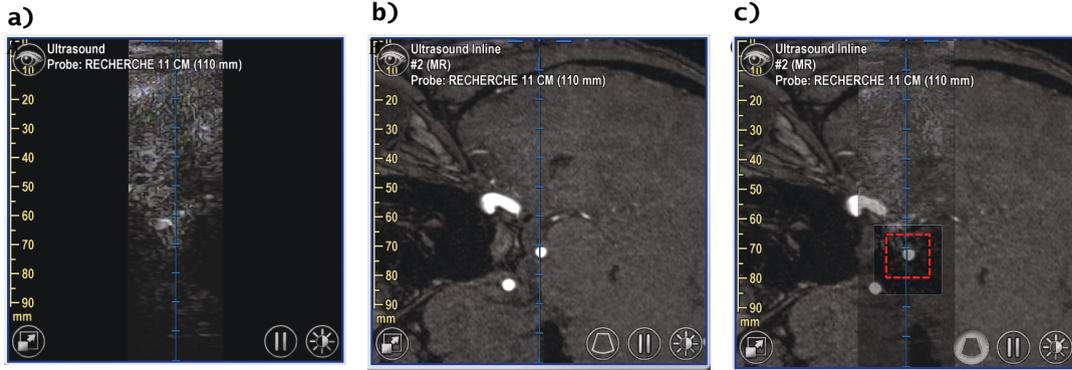


FIGURE 3.10 – Plan d'imagerie de la FCPI utilisé pour caractériser le mouvement du cerveau en fonction de l'âge (coupe transverse de l'artère basilaire) : a) Image 2D Ultrasonore ; b) Plan IRM de la coupe transverse et c) Superposition du plan US sur le plan IRM (neuronavigation), en rouge la ROI utilisée pour l'étude clinique COSTUM.

Ensuite, nous sélectionnons une région d'intérêt (ROI) visualisée par un rectangle rouge sur la figure 3.10-c. Pour ce plan de coupe, nous mesurons le déplacement maximal (Eq. 2.17) et la déformation maximale (Eq. 2.24) pic à pic dans la direction du faisceau ultrasonore. Premièrement, la ROI est sélectionnée manuellement sur l'image ultrasonore en mode ultrarapide. Cette image est de qualité bien inférieure à celle obtenue en mode focalisé Bmode, mais elle est nécessaire pour le traitement élastographique. Cette ROI est déterminée à partir de l'image IRM (figure 3.10-b). On obtient ainsi une matrice 3D du déplacement u_z et de la déformation $\varepsilon_{zz} = \frac{\partial u_z}{\partial z}$ suivant z , en fonction des dimensions axiale " z ", latérale " x " et temporelle " t ". A l'endroit où ce déplacement est maximal, nous montrons les courbes temporelles du déplacement et de déformation en fonction du temps sur la figure 3.11. Les courbes obtenues sont régulières, synchrones par rapport au rythme cardiaque et de forme assez proche pour chaque cycle.

La bande de fréquence du mouvement tissulaire s'étend de 0.7Hz à 4Hz, comme le montre la figure 3.12. Nous voyons clairement la fréquence fondamentale avec une fréquence légèrement supérieure à 1 Hz (fréquence cardiaque), suivie de deux harmoniques (harmoniques 2 et 3). Le rapport de l'amplitude de l'harmonique N2 sur celle de l'harmonique N1 ou le rapport de l'harmonique N3 sur N1, permet de mesurer un facteur de forme du déplacement temporel. Cela permettrait par exemple d'obtenir une image paramétrique de ce rapport N3/N1 dans la ROI sélectionnée. Cette approche a été utilisée par Kucewicz *et al.* pour caractériser la forme d'onde de déformation pulsatile afin d'identifier expérimentalement la perfusion normale et anormale [Kucewicz *et al.*, 2004].

La figure 3.13-b-c présente les résultats de cartographie 2D de déplacement (de -40 à 60 μm) et de déformation (de -3 à 3%) au temps 2.53 secondes dans la ROI sélectionnée dans la figure 3.13-a. Ces déplacements et déformations sont importants autour de l'artère. En coordonnée cylindrique, l'amplitude de l'onde de déplacement dans le plan transverse

3.4. MESURE DE LA PULSATILITÉ CÉRÉBRALE : *FAST CEREBRAL PULSATILITY IMAGING* (FCPI)

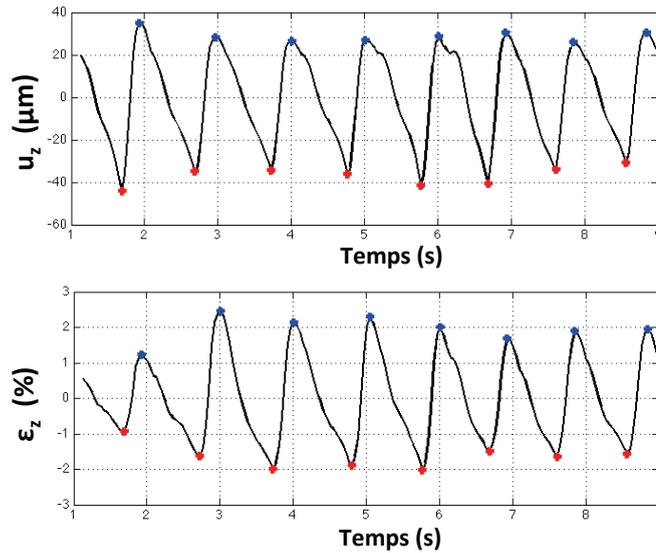


FIGURE 3.11 – Résultats des mesure de la FCPI de l'ABT pour un volontaire sain. a) Evolution du déplacement du tissu cérébral à $3mm$ de l'artère cérébrale basilaire. b) courbes de déformation en fonction du temps. Les points bleus et rouges illustrent la segmentation qui va être réalisée afin d'obtenir l'évolution temporelle moyenne sur les 9 secondes d'acquisition.

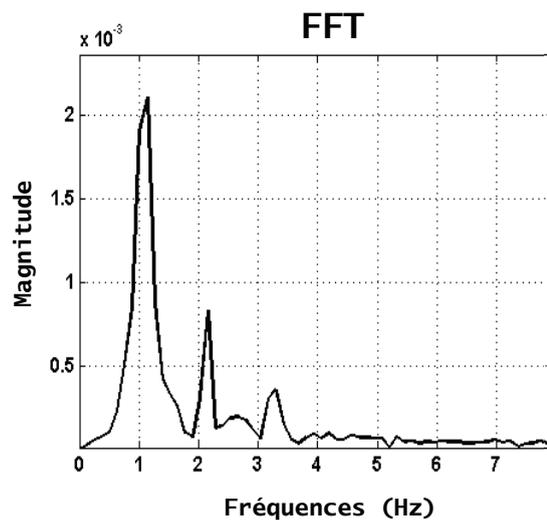


FIGURE 3.12 – Transformée de Fourier du déplacement tissulaire. La bande de fréquence du mouvement s'étend de 0.7Hz à 4Hz .

3.4. MESURE DE LA PULSATILITÉ CÉRÉBRALE : *FAST CEREBRAL PULSATILITY IMAGING* (FCPI)

évolue en $\frac{1}{r}$ et l'amplitude de déformation évolue en $\frac{1}{r^2}$ en s'éloignant du bord de l'artère [Mai et Insana, 2002].

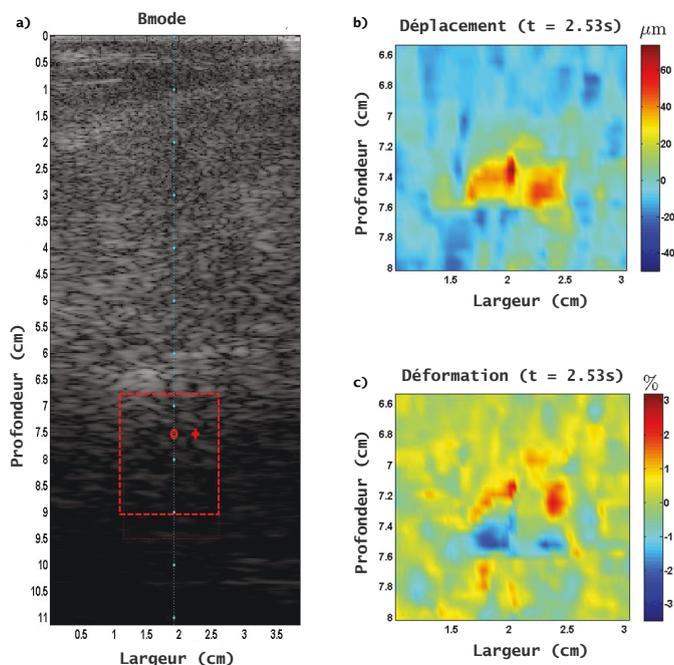


FIGURE 3.13 – a) Image échographique ultrasonore en mode Ultrafast avec émission en onde plane visualisant l'artère cérébrale basilaire en coupe transverse. La croix indique l'endroit où l'algorithme a trouvé l'amplitude maximale de déplacement située au plus près de l'artère. b) et c) Cartographies 2D de déplacement et de déformation respectivement au temps 2.53 secondes de la ROI sélectionnée en (a).

3.4.3 Traitement des données de la FCPI : automatisation et fiabilité de la mesure

Nous avons mis en place deux critères de qualité permettant de déterminer au mieux les points dans la ROI de déplacement (et de déformation) maximal. La détermination automatique de ces deux points n'est pas facile à réaliser. Sur certains points de la ROI, les mouvements de FCPI sont faibles ($10\mu\text{m}$) mais un pic de déplacement très important lié à un mouvement de l'opérateur ou du volontaire est présent sur l'évolution temporelle. Ce maximum ne doit pas être sélectionné comme mouvement de FCPI maximal. La figure 3.14-b montre ce cas expérimental où l'on voit un mouvement important parasite à 8 secondes.

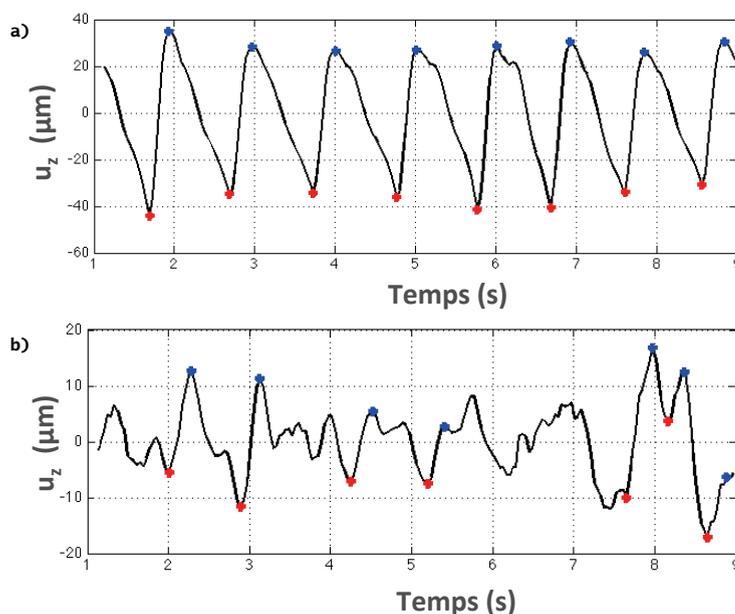


FIGURE 3.14 – Comparaison de deux courbes de déplacement à deux points différents de la ROI en fonction du temps pour le même volontaire. a) Déplacement sans mouvement parasite montrant un déplacement maximal de $u_z \simeq 80\mu\text{m}$, b) Déplacement faible avec un mouvement parasite à 8 secondes d’amplitude $u_z \simeq 25\mu\text{m}$.

3.4.4 Premier critère de qualité : facteur de réussite

Afin de sélectionner correctement l’amplitude maximale qui correspond à une bonne mesure de la FCPI, nous avons calculé les fonctions d’autocorrélation de la courbe de déplacement et de déformation pour chaque point. Nous avons fixé à 0.6 le rapport $A2/A1$ entre les deux plus importants maxima de cette fonction d’autocorrélation. En effet, si les mouvements de la FCPI sont réguliers et sinusoïdaux, pendant la fenêtre d’analyse de durée T , la fonction d’autocorrélation sera elle aussi sinusoïdale pondérée temporellement par une fonction de forme triangulaire (la convolution temporelle de deux fonctions portes). Ainsi ce rapport se rapprochera de l’unité. Toute modification de la forme de cette mesure de déplacement ou de déformation fera diminuer ce rapport. Ce seuil $A2/A1=0.6$ a été déterminé suite à plusieurs tests sur 4 volontaires afin d’obtenir la valeur optimale " > 0.6 ".

Sur la figure 3.15, nous avons tracé les deux fonctions d’autocorrélation correspondant aux courbes temporelles de la figure 3.14. Les deux points en rouge correspondent aux maxima relatifs. Pour la fonction d’autocorrélation représentée figure 3.15-a, ce rapport est de 0.77, alors que pour celle illustrée dans la figure 3.15-b, ce rapport est de 0.4. Ainsi, avec ce critère de sélection ($A2/A1 > 0.6$), nous sélectionnons uniquement quelques points de la ROI qui ont un mouvement harmonieux. Cette méthode nous a permis d’enlever la majorité des mouvements comportant des artefacts de mesure.

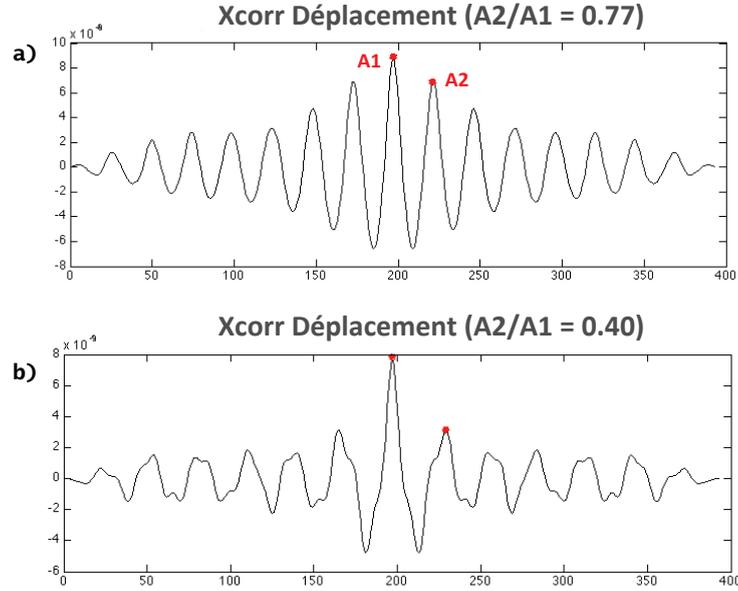


FIGURE 3.15 – Tracé des deux fonctions d’autocorrélation qui correspondent aux courbes temporelles de la figure 3.14. Les deux points en rouge correspondant aux deux premiers maximums relatifs.

3.4.5 Deuxième critère de qualité : facteur de segmentation

Ensuite, pour chacun des points de la ROI qui reste à analyser, nous calculons l’évolution temporelle moyenne pendant les 10 secondes d’analyse. Il faut alors segmenter la courbe de déplacement pendant 10s en déplacement élémentaire correspondant à un cycle cardiaque autour de la seconde. Cette segmentation est visualisée sur la figure 3.16. Des courbes typiques de déplacement u_z et de déformation ε_{zz} segmentées sont tracées en noir. Les moyennes de ces courbes (u_z , ε_{zz}) sont calculées et tracées en rouge sur la figure 3.16. Un deuxième critère de sélection important est basé sur la répétabilité du mouvement temporel de FCPI. Nous souhaitons déterminer le mouvement moyen (en rouge) qui a la plus petite déviation standard cumulée sur la période du mouvement élémentaire. La déviation standard typique pour chaque temps est montrée en vert sur la figure 3.16. Ensuite, afin de sélectionner le point de la ROI qui nous donnera l’information voulue, nous calculons la somme cumulée de cette déviation standard (σ) sur un cycle cardiaque divisé par le déplacement pic à pic moyenné en rouge (Δu_{max}). Ce critère permet de choisir le point qui a la meilleure périodicité (faible σ) associée au plus grand déplacement pic à pic (important Δu_{max}). Nous avons fixé une valeur de 0.25 pour ce rapport ($\sigma/\Delta u_{max}$). De la même manière que le premier critère, ce seuil $\sigma/\Delta u_{max}$ a été déterminé suite à plusieurs tests sur 4 volontaires afin d’obtenir la valeur optimale " < 0.25 ". Ce rapport de qualité de la mesure correspond à une déviation standard normalisée et doit être le plus petit possible. Pour l’analyse du déplacement, nous obtenons un rapport $\sigma/\Delta u_{max} = 0.15$ avec un déplacement pic à pic $\Delta u_{max} = 66.6\mu\text{m}$ (figure 3.16-a). Pour un déplacement très variable, nous obtenons un rapport $\sigma/\Delta u_{max} = 0.43$ avec un déplacement pic à pic de $\Delta u_{max} = 14.80\mu\text{m}$

(figure 3.16-b).

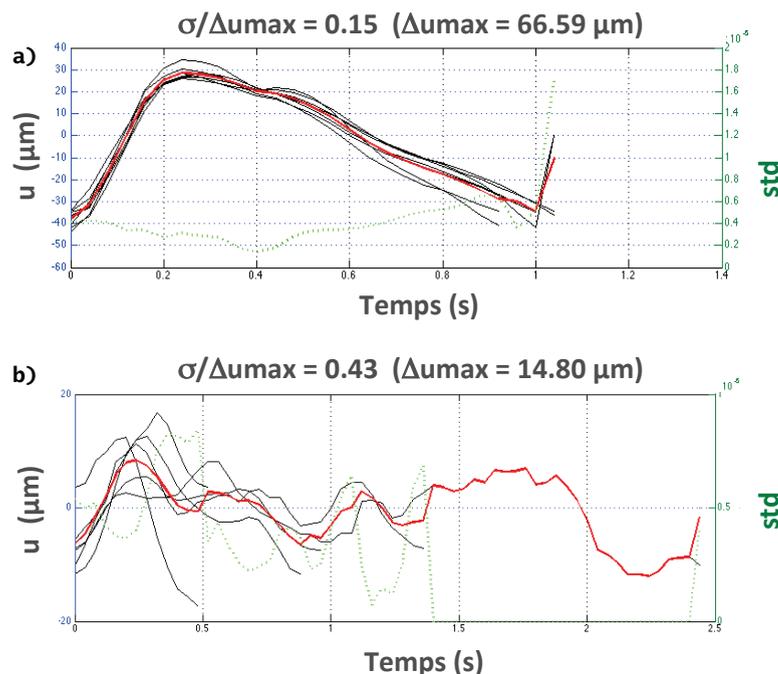


FIGURE 3.16 – Segmentation des courbes de déplacement temporel. Des courbes typiques de déplacement segmentés de la figure 3.14 sont tracées en noir. Les courbes moyennes sont tracées en rouge. La déviation standard pour chaque pas de temps est calculée puis tracée en vert. a) nous obtenons un rapport $\sigma/\Delta u_{\text{max}} = 0.15$ avec un déplacement pic à pic de $66.6\mu\text{m}$. b) un rapport $\sigma/\Delta u_{\text{max}} = 0.43$ avec un déplacement pic à pic de $\Delta u_{\text{max}} = 14.80\mu\text{m}$.

3.4.6 Les paramètres de pulsativité retenus

Les points satisfaisants au premier critère de sélection ($A2/A1 > 0.6$) sont donc ensuite analysés avec le deuxième critère ($\sigma/\Delta u_{\text{max}} < 0.25$). A partir de ces derniers points de mesure de la ROI sélectionnée, nous déterminons celui qui a l'amplitude pic à pic moyennée (Δu_{max}) la plus importante. Cette valeur Δu_{max} sera le résultat de la mesure FCPI dans la ROI sélectionnée pour ce volontaire. Ce résultats est supposé représenter les mouvements des grosses artères. Le déplacement moyenne de cette ROI représente la moyenne de l'ensemble des déplacements en valeur absolue est supposé représenter les mouvements des petites artères. L'indice de la dispersion de la pulsativité (sdBTP ; standard deviation of brain tissue pulsativity) représente l'écart type de la pulsativité moyenne ; Le sdBTP est supposé représenter les mouvements des artères de moyens calibres.

Ce même traitement est réalisé pour la déformation afin d'obtenir une valeur $\Delta \varepsilon_{\text{max}}$. Ces deux paramètres nous permettent de quantifier la pulsativité naturelle d'un volontaire afin de corrélérer ces deux grandeurs biophysiques du cerveau avec d'autres paramètres (l'âge,

3.4. MESURE DE LA PULSATILITÉ CÉRÉBRALE : *FAST CEREBRAL PULSATILITY IMAGING* (FCPI)

le sexe, ... etc.) ou de les comparer avec d'autres résultats d'IRM (débit sanguin dans le cerveau, volume des micros lésions cérébrales ... etc.).

La figure 3.13-a présente un exemple de résultat d'une coupe ultrasonore sur laquelle est visualisé le point de mesure pour le déplacement (\circ) et pour la déformation (+) les plus importants. Ce point n'est pas situé au même endroit, ce qui n'est pas choquant car le déplacement et la variation de ce déplacement en fonction de l'espace sont deux grandeurs biomécaniques différentes.

3.4. MESURE DE LA PULSATILITÉ CÉRÉBRALE : *FAST CEREBRAL PULSATILITY IMAGING* (FCPI)

Par la suite nous sélectionnerons une région d'intérêt (ROI) visualisée par un rectangle rouge sur la figure 5.a. La croix indique l'endroit où l'algorithme a trouvé l'amplitude maximale du déplacement le plus proche de l'artère basilaire. En coordonnée cylindrique, l'amplitude de l'onde de déplacement dans le plan transverse évolue en $1/r$ en s'éloignant du bord de l'artère. Afin de sélectionner correctement l'amplitude maximale pic à pic qui correspond à une bonne mesure de la TPI, nous avons conçu deux critères de qualité. Ces deux critères sont détaillés et argumentés avec des exemples précis dans le livrable 6.6. La qualité et la répétabilité temporelle (période) de la forme du mouvement pulsatile du tissu cérébral est évalué à travers la périodicité de la fonction d'Autocorrélation du déplacement (rapport des deux maximums relatifs $A2/A1 > 0.6$). Cette méthode nous a permis d'enlever la majorité des mouvements comportant des artefacts de mesure. Pour les points de la ROI qui ont passé ce test, nous calculons par segmentation le déplacement moyen sur un cycle cardiaque visualisé en rouge sur la figure 7. Nous calculons un deuxième critère de qualité sur ces mesures moyennées. Nous déterminons la somme cumulée de la déviation standard (CumStd) obtenu pour chaque temps sur un cycle cardiaque (courbe verte figure 7) divisé par le déplacement pic à pic moyenné (DepM) déterminé à partir de la courbe en rouge sur la figure 7. Ce critère $CumStd/DepM$ permet de choisir le point qui a la meilleure périodicité (petit cumSTD) pendant 9 secondes associées au plus grand déplacement pic à pic moyenné (grand DepM). Nous avons fixé après validation de ce traitement sur 4 volontaires, une valeur de 0.25 pour ce rapport ($CumStd/DepM$). Parmi les points qui ont passés ces deux critères de sélection ($A2/A1 > 0.6$, $CumStd/DepM < 0.25$), la valeur du déplacement (resp. déformation) pic à pic maximale est déterminée par un tri du plus grand DepM pour les points qui restent finalement dans la ROI.

Chapitre 4

Applications cliniques de la pulsatilité cérébrale

Sommaire

4.1	Introduction	111
4.2	Le suivi du vieillissement cérébral par US : COSTUM	111
4.2.1	Problématique du vieillissement cérébral	111
4.2.2	Protocole clinique COSTUM	113
4.2.3	Matériels et méthodes	113
4.2.4	Discussion des résultats COSTUM	126
4.2.5	Conclusions et perspectives du projet COSTUM	128
4.3	Imagerie de la maladie d'Alzheimer : IMMA	130
4.3.1	Maladie d'Alzheimer et troubles de la marche	130
4.3.2	Protocole clinique IMMA	131
4.3.3	Résultats de corrélation TPI/LA	135
4.3.4	Discussion des résultats IMMA	138
4.3.5	Limites de l'étude IMMA	141
4.3.6	Conclusion et perspectives du projet IMMA	141
4.4	Hypotension orthostatique et pulsatilité cérébrale : étude préliminaire HYPOPULSE	143
4.4.1	L'hypotension orthostatique	143
4.4.2	Essais pré-étude HYPOPULSE	143
4.4.3	Résultats préliminaires de l'étude HYPOPULSE	144
4.4.4	Discussions des résultats HYPOPULSE	146
4.4.5	Conclusions et perspectives de la pré-étude HYPOPULSE	146

4.1 Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons montré qu'il était possible de mesurer et cartographier la pulsatilité cérébrale par ultrasons en utilisant une nouvelle méthodologie : la FCPI. Nous présenterons dans ce chapitre les applications de cette méthodologie dans trois projets cliniques. Le premier est le projet **COSTUM** (Cerveau OS cMUT) dont l'objectif est le développement de technologies cMUTs (Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers) basse fréquence et leur application à la mesure des mouvements du tissu cérébral et à l'évaluation de la qualité osseuse. Dans ce travail de thèse, nous présenterons uniquement la partie d'exploration ultrasonore des mouvements du tissu cérébral en fonction de l'âge. Le second projet, dénommé **IMMA** (IMagerie de la Maladie d'Alzheimer), porte sur le rôle des lésions de Leucoaraïose (LA) dans les troubles de la marche des sujets atteints de maladie d'Alzheimer au stade léger. L'objectif principal de ce projet est d'étudier la relation entre les troubles de la marche, les anomalies de la substance blanche en IRM et la perfusion cérébrale (FCPI et ASL-Arterial Spin Labelling) chez les sujets âgés sans déficit cognitif et atteints de maladie d'Alzheimer au stade léger. Le troisième et dernier projet est **HYPPOPULSE** (HYPotension Orthostatique (HTO) et PULSatilité cérébrale). L'objectif de cette étude préliminaire est de comparer la pulsatilité cérébrale dans un groupe de patients HTO symptomatiques et HTO asymptomatiques, ainsi que de comparer la dynamique de la pulsatilité cérébrale et celle de la pression artérielle (PA) périphérique.

En ce qui concerne la mise en application clinique, les dispositifs de ces trois projets ont été faits dans le cadre de la recherche biomédicale selon la Loi de Santé Publique française et conformément aux normes internationales. Nous avons élaboré pour chaque projet des dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques auprès des Autorités de Santé (Afssaps) et du Comité de Protection des Personnes (CPP), indispensables pour la mise en œuvre de ces études de recherche clinique. Il s'agit dans notre cas de recherches biomédicales portant sur des dispositifs médicaux conformément à la déclaration d'Helsinki, ainsi qu'à la réglementation française (Loi de Santé Publique n°2004 – 806 du 9 août 2004 et décret d'application n°2006 – 477 du 26 avril 2006).

4.2 Le suivi du vieillissement cérébral par US : COSTUM

4.2.1 Problématique du vieillissement cérébral

Le vieillissement de la population est un enjeu majeur de santé publique. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la proportion des personnes âgées de 60 ans et plus augmente plus rapidement que n'importe quelle autre tranche d'âge. En 2025, la France se situera au 9ème rang mondial, avec 29% de sa population âgée de plus de 60 ans. Le vieillissement de la population est un triomphe mais aussi un défi pour nos sociétés. De nombreuses pathologies voient en effet augmenter leur fréquence avec l'âge. Les pathologies neurodégénératives et cérébrovasculaires sont, toujours selon l'OMS, parmi les affections chroniques les plus fréquentes chez les personnes âgées. Elles se caractérisent par une diminution des fonctions intellectuelles et des symptômes affectifs et comportementaux qui contribuent à terme à altérer l'indépendance fonctionnelle et l'autonomie du sujet. Le vieillissement cognitif se caractérise par le déclin de certaines fonctions cognitives qui sont

maintenant précisément identifiées [Folstein *et al.*, 1975]. Là encore, dans la mesure où les modifications avec l'âge de ces fonctions sont étroitement liées aux modifications cérébrales particulières qui touchent le vieillissement, les déclin cognitifs liés au vieillissement sont hétérogènes [Mitchell *et al.*, 2011].

L'imagerie cérébrale est l'un des outils de diagnostic majeur de ces pathologies. Elle permet de mettre en évidence les modifications structurales mais aussi fonctionnelles du cerveau qui accompagnent le vieillissement normal et pathologique. En particulier, l'évaluation de la perfusion cérébrale permet de localiser et de caractériser les structures cérébrales impliquées dans ces pathologies. Mais les techniques d'imagerie fonctionnelle de la perfusion cérébrale recourent actuellement à des techniques relativement lourdes et invasives comme l'IRM ou l'imagerie moléculaire. L'utilisation des techniques ultrasonores, plus simples et moins invasives, reste limitée car le parenchyme cérébral est peu accessible aux ultrasons derrière la boîte crânienne d'épaisseur irrégulière et défocalisante. Cependant, l'amélioration des techniques d'exploration fonctionnelle de la perfusion cérébrale est un enjeu majeur en termes de dépistage, de diagnostic, de suivi de traitement, mais également en matière de recherche plus physiopathologique sur le vieillissement normal et pathologique. Dans ce contexte, il semble essentiel de conduire une étude de validation de la technique dans le vieillissement normal, c'est-à-dire permettant de connaître l'évolution naturelle de la pulsatilité cérébrale au cours du vieillissement normal. Une telle étude de validation pourrait servir de référence de comparaison pour des études qui seront ensuite menées dans le vieillissement pathologique, notamment dans le cas de la maladie d'Alzheimer.

Dans la mesure où les paramètres de pulsatilité cérébrale constituent des indicateurs potentiels de dysfonctionnement cérébral au cours du vieillissement, et compte tenu du fait que certaines fonctions cognitives déclinent en lien direct avec ce phénomène, il apparaît particulièrement pertinent d'étudier le lien susceptible d'exister entre le vieillissement cognitif et la pulsatilité cérébrale. De plus, si la pulsatilité cérébrale constitue un marqueur pertinent des dysfonctionnements cérébraux, il paraît possible de poser l'hypothèse plus précise selon laquelle la modification de la pulsatilité cérébrale qui accompagne le vieillissement normal constitue un facteur susceptible d'expliquer significativement les effets de l'âge sur certaines fonctions cognitives.

Notre projet vise à concevoir et tester des sondes échographiques basse fréquence, qui permettent une mesure fiable et reproductible de la pulsatilité cérébrale, et ce faisant de contribuer au développement d'une nouvelle technique d'imagerie cérébrale fonctionnelle de mesure échographique de la perfusion cérébrale. Avec la nouvelle méthodologie ultrasonore FCPI (voir la partie 3.4) il est possible de mesurer à travers le crâne les micros déplacements ($80 \mu\text{m}$ typiquement) du tissu cérébral à chaque battement cardiaque. Cette mesure de la pulsatilité naturelle du tissu cérébral est la première application ciblée dans ce projet de recherche clinique. L'étude de la pulsatilité offre des opportunités nouvelles et très riches car liées à la perfusion cérébrale locale et à la réponse mécanique du tissu potentiellement modifiée par l'atrophie.

4.2.2 Protocole clinique COSTUM

L'étude ANR COSTUM de technologie pour la santé (TECSAN 2009) est monocentrique, se caractérise par deux phases :

- La première (phase 1 : du 17/09/2012 au 13/12/2012) représente la partie préliminaire d'optimisation de la technique FCPI, réalisée sur 10 sujets sains. Elle correspond à la mise au point *in vivo* de la méthode de mesure par ultrasons de la pulsatilité du tissu cérébral en termes de qualité des acquisitions et de reproductibilité intra-opérateur. Nous avons testé et validé l'ergonomie du dispositif, le système de neuronavigation par IRM, les paramétrages, le choix des plans d'acquisitions ultrasonores et les critères de sélection des meilleures acquisitions. Par ailleurs, nous avons identifié les contraintes expérimentales, optimisé la gestion du temps et réalisé une étude de reproductibilité : validité test-retest et inter-juge de la mesure de la pulsatilité cérébrale.
- La deuxième (phase 2 : du 20/12/2012 au 19/06/2013) est une observation princeps sur l'évolution du paramètre de la pulsatilité cérébrale FCPI, réalisé sur un nombre plus important de sujets sains. Elle a été menée sur 40 sujets indemnes de toute pathologie neurologique ou psychiatrique, regroupés par groupes de 10 individus dans différentes tranches d'âges : <40, [40-60], [60-70] et >70 ans.

Les sujets ont été pris en charge au sein du CIC-Unité Investigation, à raison de 8 inclusions en moyenne par mois, soit un recrutement correspondant à une durée de 10 mois. Les données de l'étude ont été recueillies et monitorées de façon concomitante par le CIC-IT, permettant d'obtenir une base de donnée complète dès la fin des investigations.

4.2.3 Matériels et méthodes

Dans le cadre du projet de recherche COSTUM, nous avons développé une instrumentation innovante et originale, regroupant différents sous ensembles. Nous avons utilisé un échographe de dernière génération utilisant une méthode d'acquisition ultrarapide Aixplorer[®] par onde plane, développé spécifiquement pour une méthode d'élastographie par onde de cisaillement, et mis au point par la société Supersonic Imagine. A travers une collaboration avec cette société française, nous avons intégré une sonde piézoélectrique linéaire SP5-1, développée spécifiquement pour le projet COSTUM par la société tourangelles VERMON. Dans le cadre de ce projet, une sonde cMUT a été réalisée pour la caractérisation osseuse ; et pour l'application cerveau, uniquement la sonde piézoélectrique SP5-1. Un mode "recherche" a été implémenté sur la machine Aixplorer[®], nous permettant d'optimiser les paramètres d'acquisition (fréquence US, cadence de répétition des tirs (PRF) en mode *Ultrafast*, dimension 2D de l'acquisition, nombre de tirs d'imagerie ... etc).

L'innovation technologique concerne la rapidité avec laquelle nous sommes capables de suivre les mouvements du cerveau. Nous avons couplé la sonde transcrânienne SP5-1 avec l'Aixplorer[®] en mode recherche. Ce système permet, par un mode d'émission en onde plane, d'avoir une cadence d'image jusqu'à 5000 images/seconde. Ceci nous permettra de détecter, pour la première fois, la présence éventuelle de mouvements transitoires fins du cerveau liées à la pulsation artérielle cérébrale. La seconde partie de notre développement technologique repose sur la partie "traitement du signal" des données échographiques per-

mettant d'estimer le vecteur déplacement, la déformation, ainsi que le taux de déformation du tissu cérébral. Nous avons adapté pour cela des techniques d'élastographies passives utilisées par exemple en cardiologie (Strain Rate Imaging-SRI) [Kowalski *et al.*, 2001, Støylen, 2001, Kaluzynski *et al.*, 2001] (voir partie 2.3).

Enfin, le dispositif ultrasonore a été couplé à un système de neuronavigation, permettant de déterminer précisément le plan de coupe 2D d'imagerie ultrasonore. Les mesures *in vivo* effectuées lors de notre étude pilote ont été réalisées par voies temporales droite et gauche, ainsi la région d'intérêt se situe au niveau du polygone de Willis. Nous avons plus particulièrement localisé l'artère basilaire et les artères cérébrales (moyenne, postérieure et antérieure). Afin d'améliorer les performances de répétabilité de notre mesure, nous avons prévu dans ce projet de superposer nos mesures de déplacement du tissu cérébral à une image morphologique obtenue par IRM. Avec des capteurs permettant de localiser la position de notre plan de coupe ultrasonore, nous avons ainsi été capables de déterminer dans le volume 3D du cerveau, notre plan de mesure FCPI de la pulsatilité.

4.2.3.1 Acquisitions ultrasonores des données FCPI

D'un point de vue technologique, nous avons optimisé la sonde SP5-1 (voir la partie 2.4.1) à l'application FCPI en baissant la fréquence d'utilisation à 2.75MHz et en adaptant la géométrie de la sonde (longueur 3.8cm, élévation 1.6cm, focalisation géométrique) à la mesure sur la tempe du patient. En effet, cette fenêtre temporelle correspond à un endroit où l'épaisseur de l'os est faible, et où il y a une zone assez plane sur lequel on peut poser la sonde linéaire plane. La puissance des tirs ultrasonores a été adaptée afin de respecter les normes de l'imagerie diagnostique, ainsi que la plage mémoire d'enregistrement qui a été fixée à 1000 images capturées (11cm par 3.8cm) avec une cadence d'image de 100 Hz, soit 10 secondes d'enregistrement des mouvements du cerveau en mode *UltraFast* par onde plane. Les mouvements du cerveau sont alors obtenus avec une discrétisation temporelle de 10ms.

4.2.3.2 Paramètres d'estimation de la FCPI

Nous avons implémenté et testé pour la première fois sur les volontaires sains de la phase 1 du protocole COSTUM les nouveaux algorithmes de traitement du signal présenté dans les parties 2.3 et 3.4. Rappelons que les algorithmes qui permettent d'estimer le déplacement, la vitesse de déplacement ainsi que la déformation du tissu cérébral sont des méthodes temporelles basées sur le traitement des données Doppler IQ complexes fournies par le système d'imagerie Aixplorer[®]. L'idée est de mesurer la vitesse de rotation du vecteur Doppler, ou plus judicieusement la façon dont a évolué la phase de la fonction d'autocorrélation complexe sur N points du signal Doppler au premier retard. Cette méthode moyenne, sur N points temporels, les petites variations de phase du signal Doppler entre chaque tir ultrasonore. Pour chacune de ces estimations élémentaires de vitesse de rotation de phase réalisées sur deux points, le résultat est pondéré par l'amplitude du signal Doppler pour ces deux points. Cette méthode d'estimation donne plus de poids aux couples de points du signal Doppler qui ont le plus fort rapport signal sur bruit. Cela permet ainsi d'obtenir des estimations de déplacement et de déformation *in vivo* de bonne qualité malgré la difficulté

de la mesure à travers le crâne et de la qualité parfois médiocre des lignes échographiques.

Nous avons choisi un nombre de points $N=16$ avec une PRF de 100Hz. Pour un recouvrement de 50% de la fenêtre temporelle, nous obtenons ainsi une discrétisation temporelle de traitement de 80ms. La distance entre les lignes dans la direction latérale correspond à la taille du pitch de la sonde échographique (la distance entre deux éléments adjacents de la sonde) et vaut 0.3mm. De plus, un moyennage spatial permet de lisser et ainsi de filtrer spatialement les résultats de mouvement en augmentant le nombre de lignes utilisées pour le calcul de la fonction d'autocorrélation complexe. Nous avons moyenné la mesure sur 4 points en profondeur z , et réalisé un recouvrement de cette fenêtre spatiale de 50%, ce qui fait au final une résolution axiale suivant z de l'ordre de 0.55mm.

4.2.3.3 Système de contention et de positionnement

Tout au long de la phase 1 le système de contention et de positionnement des volontaires a été amélioré pour faire des mesures reproductibles. Dans un premier temps, un système de casque que nous fixions sous l'étoile de référencement et la sonde au même temps. Trois volontaires sains de cette phase de mise au point ont permis de résoudre tous les problèmes et les contraintes que nous avions sur ce premier système afin d'arriver à la version finale du système de contention (figure 4.1).

Le volontaire est en position assise sur un fauteuil médical. Une des grandes difficultés de l'étude a été de minimiser tous les mouvements qui peuvent biaiser nos mesures de la FCPI. Un positionnement de la sonde par opérateur d'échographie ne convient pas, nous avons donc développé un bras-support de sonde (figure 4.2) pour une bonne fixation de la sonde (aucun mouvement de l'opérateur). La base magnétique du bras articulé est fixée par aimantation au fauteuil afin de faciliter la mesure de la FCPI de chaque côté du crâne (fenêtres temporales gauche et droite). La tête du volontaire est maintenue à l'aide d'un collier cervical (figure 4.1) pour réduire tous les mouvements externes. L'étoile de référencement de la neuronavigation est fixée sur un casque (figure 4.3) conçu spécialement pour cette étude clinique.

4.2.3.4 Système de neuronavigation

Nous avons déterminé avec les collègues médecins et neurochirurgiens du CHRU Bretonneau des plans de coupe précis du cerveau afin d'améliorer la reproductibilité des mesures et de sélectionner des régions d'intérêts pour la FCPI (voire la partie 4.2.3.5). Afin de garantir un positionnement expérimental précis de ces plans de coupe, le système d'imagerie ultrasonore a été couplé avec un système d'imagerie de neuronavigation par IRM BrainLab (VectorVision®), quotidiennement utilisé en chirurgie cérébrale.

Un fantôme de référencement échographique fabriqué par la société Brainlab® a été utilisé, ainsi qu'un adaptateur pour le maintien de la sonde échographique muni de sphères de marquages réfléchissantes. Ce fantôme est rempli de gel d'imagerie, se compose d'un agencement de fils métallique et contient trois sphères réfléchissantes face au côté des ca-

4.2. LE SUIVI DU VIEILLISSEMENT CÉRÉBRAL PAR US : COSTUM

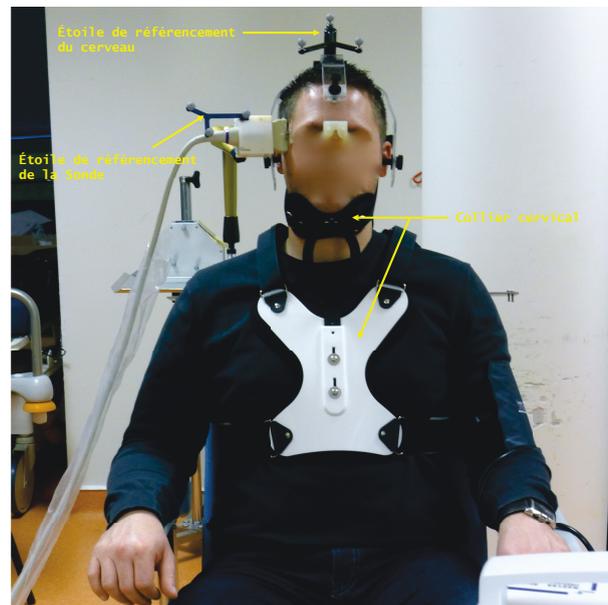


FIGURE 4.1 – Version finale du système de contention avec le collier cervical, le bras articulé pour le maintien de la sonde et le casque pour la fixation de l'étoile de référencement.



FIGURE 4.2 – Photos de la sonde SP5-1 monté sur le bras articulé.

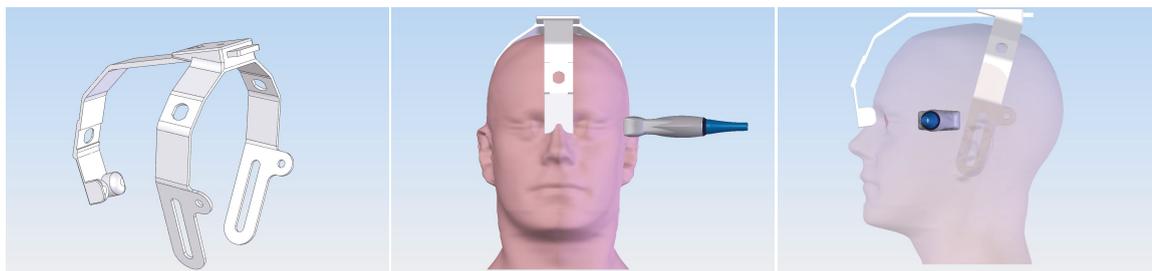


FIGURE 4.3 – Illustration du casque de référencement.

méras infrarouges (figure 4.4-a). Il y a 11 points d'étalonnages prédéfinies à l'intérieur, et à des profondeurs variables permettant le calibrage des sondes US. Il existe 5 points à une profondeur de 4 cm et 3 points à une profondeur de 8 cm. De plus, un logiciel d'échographie (*VectorVision cranial/ENT 7.8/7.9, BrainLAB cranial/ENT unlimited 1.x*) utilise les points d'intersections des fils en tant que référence pour les points d'étalonnage du plan US. Pour cela, nous avons adapté la sortie vidéo de l'Aixplorer® pour la rendre compatible avec l'entrée du système de neuronavigation. La sortie numérique DVI de l'échographe a été orientée vers un convertisseur (DVI-D vers Vidéo Composite RCA, GOYONA CV-401D) pour obtenir une voie analogique (BNC vidéo composite) que l'on relie à l'entrée du système de neuronavigation afin de calibrer le plan de coupe US. La première difficulté a été de pouvoir calibrer correctement les imageries US et IRM sur le fantôme d'imagerie. Ce fantôme de référencement comportant des marqueurs prédéfinie est adapté à un mode d'imagerie US de type phased-array et non à un mode linéaire (linear array). Ce premier problème a été surmonté en validant manuellement la position des marqueurs du plan US dans l'espace sur un logiciel de positionnement fourni par Brainlab®. Ensuite à l'aide d'un fantôme d'imagerie CIRS 054GS scanné par IRM comportant des cibles prédéfinies, nous vérifions le bon calibrage de positionnement du plan ultrasonore en temps réel.

La société Brainlab nous a fourni un autre logiciel de positionnement permettant de coupler des données pré-enregistrées IRM de la morphologie du crâne du volontaire et les données US acquises en temps réel par notre échographe Aixplorer®. Il est donc possible en temps réel de superposer le plan de coupe US sur des données 2D obtenues à partir d'un volume 3D morphologique du cerveau. Ce positionnement précis de neuronavigation permet de visualiser parfaitement l'anatomie du cerveau et de positionner le plan US d'imagerie FCPI à travers cet espace 3D.

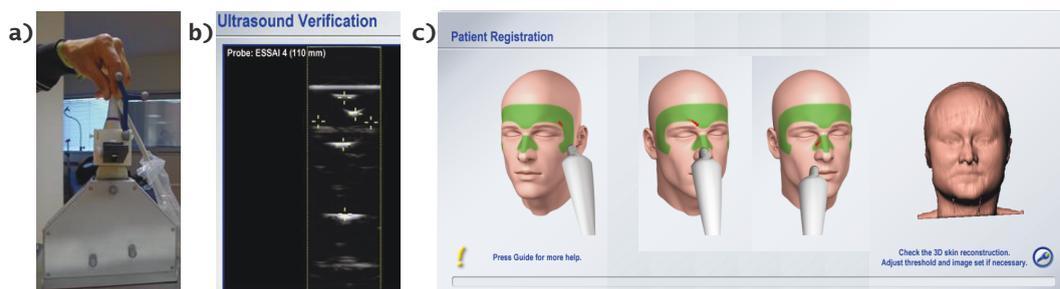


FIGURE 4.4 – Couplage neuronavigation et ultrasons. a) : Étalonnage de la sonde US sur fantôme d'imagerie calibrée. b) Impression écran du plan US ainsi que les croix où sont positionnées les tiges réfléchissantes dans le fantôme calibré. c) Scan du visage à l'aide d'un laser pour valider la correspondance entre la réalité de la tête du volontaire et la reconstruction 3D par IRM.

Lors d'une mesure sur un volontaire, la première étape consiste donc à étalonner l'adaptateur de référencement de la sonde et les dimensions du plan de coupe ultrasonore avec la géométrie IRM sur le fantôme de référencement. La figure 4.4-a visualise la sonde US

sur le fantôme de calibration de neuronavigation. Un exemple de calibration de l'imagerie ultrasonore avec le fantôme d'imagerie est présenté sur la figure 4.4-b (*Ultrasound Verification*). La deuxième étape consiste à réaliser un scan du visage (figure 4.4-c) à l'aide d'un laser pour valider la correspondance entre la réalité de la tête du volontaire et la reconstruction 3D de sa tête d'après les images IRM morphologiques. Ensuite, les images ultrasonores sont placées en temps réel sur la coupe 3D IRM correspondante. La position dans l'espace est déterminée par un système infrarouge qui positionne dans l'espace les 3 boules réfléchissantes (visible sur la figure 4.1) solidaire de la sonde US. Un exemple de résultat de superposition des données d'imagerie IRM/US est présenté sur la figure 4.5 où l'on observe une fusion des plans US et IRM d'une coupe longitudinale de l'artère cérébrale postérieure droite (ACPD).

Cette mesure *in vivo* de la FCPI couplée au système de neuronavigation IRM, qui est une première dans le monde, nous permet de mettre en place une méthodologie parfaitement standardisée d'acquisition de la FCPI et d'optimiser le temps de la procédure expérimentale.

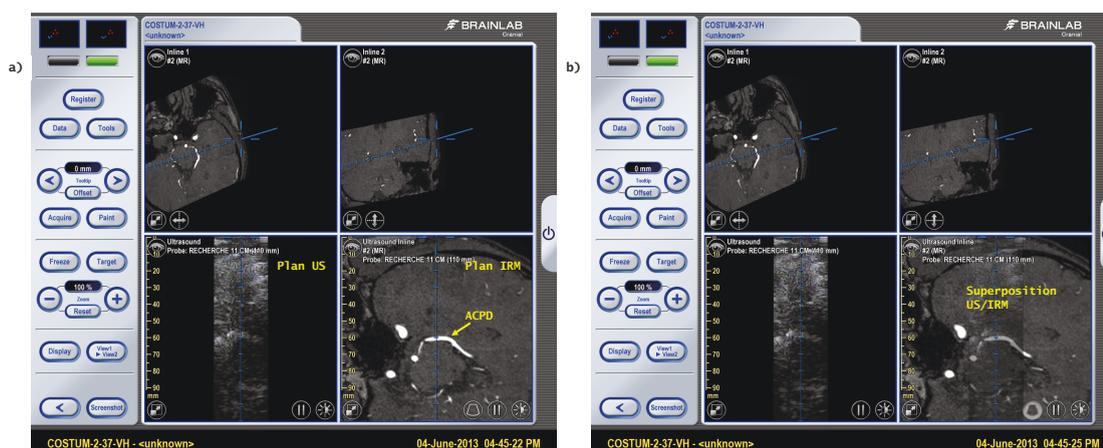


FIGURE 4.5 – Coupe longitudinale de l'artère cérébrale postérieure droite (ACPD) utilisée lors de l'étude clinique du sujet N°37. Impression d'écran de neuronavigation a) avant et b) après superposition du plan US sur l'image morphologique IRM.

4.2.3.5 Choix des plans de la FCPI

Au début de la phase 1, nous avons travaillé directement sur les plans IRM 3D anatomiques (MPRAGE) et avons constaté qu'il est difficile d'identifier les artères cérébrales sur ces plans. Une séquence des images vasculaires IRM TOF 3D a été rajoutée au niveau du Polygone de Willis pour mieux visualiser les artères cérébrales sur les plans IRM. Puis, sur le logiciel iPlan[®] RT, nous avons pu effectuer la fusion des deux acquisitions (TOF 3D et MPRAGE). A partir de là, nous avons identifié qualitativement les repères anatomiques de positionnement de la sonde échographique *via* la neuronavigation. Six plans de coupe ont été déterminés par repérage des régions d'intérêts anatomiques de la vascularisation cérébrale et 4 acquisitions répétées sont effectués par plan de coupe.

La participation à chaque mesure de G. Chassagnon, interne en imagerie en semestre de recherche, a facilité grandement toute la partie acquisition IRM et référencement anatomique de notre procédure. Nous sommes limités par la fenêtre acoustique (fenêtre temporelle) et la taille de notre sonde. Avec ces contraintes expérimentales, les plans d'acquisition suivant ont été choisis (système vasculaire du cerveau, figure 1.3) :

- Abord Droit, Plan longitudinal à l'artère basilaire
- Abord Droit, Plan transversal au 1/3 supérieur de l'artère basilaire
- Abord Droit, Plan longitudinal à l'artère cérébrale postérieure gauche
- Abord Droit, Plan transversal à l'artère cérébrale moyenne gauche
- Abord Gauche, Plan longitudinal à l'artère cérébrale postérieure droite
- Abord Gauche, Plan transversal à l'artère cérébrale moyenne droite

4.2.3.6 Plateforme d'imagerie cérébrale de la FCPI

La figure 4.6 montre l'ensemble de l'instrumentation mise en place dans le cadre du projet COSTUM. Il comprend le système d'imagerie ultrasonore Aixplorer[®], le système de neuronavigation Brainlab[®], et l'ensemble fauteuil et système de contention pour le volontaire de l'étude clinique. Pour une inclusion, les durées des différentes étapes ont été optimisées. Ainsi, le temps de mise en place, dès que la machine de neuronavigation est signalée libre par le service de Neurochirurgie du CHRU Bretonneau, est de 30 minutes. Par ailleurs, le temps de mise en place du volontaire et du déroulement des mesures de FCPI représente environ 40 minutes. Enfin, le temps de rangement des systèmes US et neuronavigation, ainsi que le nettoyage (sonde US, casque, salle ...) est de l'ordre de 30 minutes.

La phase 1 consistait à optimiser le système de mesure de la FCPI sur 10 sujets volontaires sains pour une mise au point méthodologique de la méthode ultrasonore pour la phase 2. Le prototype et la méthode de mesure ont été améliorés tout au long de la phase 1 qui a duré 3 mois. A l'issue de cette phase 1, le protocole est désormais reproductible et adapté pour la recherche clinique sur un nombre important de volontaires. Nous rappelons que la phase 2 a été réalisée sur 40 sujets indemnes de toute dégénérescence neurologique, 10 pour chaque tranche d'âge : moins de 40 ans, [40 60[ans, [60 70[ans et plus de 70 ans. A partir des données cliniques de la phase 2, nous avons considéré les quatre groupes d'âge pour une observation princeps de l'histoire naturelle de l'évolution des paramètres de la FCPI associée à une batterie de mesures cognitives comportementales et cognitives électrophysiologiques.

4.2.3.7 Mesures cognitives

Les mesures cognitives qui ont été prises en compte pour ce protocole sont : les mesures comportementales fluides (liées au fonctionnement cérébral frontal), les mesures comportementales cristallisées (non liées au fonctionnement frontal) et les mesures électrophysiologiques (PE-EEG) du contrôle attentionnel. Les modifications sont observées avec l'âge au niveau des composantes potentielles évoquées (PE ; mesures électrophysiologiques, EEG). Elles touchent aussi bien l'amplitude, la latence que la localisation sur le scalp. Les modifications des PE liées à l'âge rendent directement compte des modifications cérébrales fonc-



FIGURE 4.6 – Plateforme d'imagerie pour la mesure de la FCPI.

tionnelles en lien avec une activité cognitive qui accompagnent le vieillissement. L'onde N400, qui reflète les traitements cérébraux liés à l'incongruité dans le langage, apparaît comme une mesure électrophysiologique intéressante du contrôle exécutif et attentionnel. Ici, comme pour les mesures comportementales, il s'agit d'évaluer les corrélations existantes entre cette mesure électrophysiologique du contrôle exécutif et attentionnel avec les paramètres de pulsatilité cérébrale.

4.2.3.8 Mesures IRM

Pour ce projet de recherche clinique nos collègues de radiologie ont utilisé le système IRM Siemens Magnetom Verio 3T. L'examen IRM a inclut une étude de la morphologie et de la microarchitecture du cerveau, une étude du flux sanguin cérébral ainsi qu'une étude du flux cérébrospinal. Aucune injection de produit de contraste n'a été réalisée lors de cet examen. Les acquisitions des séquences suivantes T1 (temps d'inversion), FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), ASL (arterial spin-labeling) et gradient en contraste de phase ont été réalisées. L'ASL est une séquence de perfusion qui utilise les protons artériels marqués magnétiquement comme traceur endogène. Elle permet une quantification absolue du débit sanguin cérébral. Pour la phase 2, la fusion des plans IRM 3D anatomiques

(MPRAGE) et TOF 3D au niveau du Polygone de Willis nous a permis de mieux visualiser les artères cérébrales sur le système de neuronavigation.

4.2.3.9 Résultats de la FCPI et analyses statistiques par tranche d'âge (phase2)

Les résultats typiques du traitement du signal de la FCPI pour une ROI autour de l'artère Basilaire a été présentée dans le chapitre précédent, partie 3.4. Ici, nous allons présenter les résultats du même traitement et l'analyse statistique pour les 6 plans des 40 volontaires inclus dans la phase 2 du protocole clinique COSTUM. Nous avons effectué des mesures de FCPI dans les différentes régions d'intérêts (6 plans) en positionnant la sonde à ultrasons contre la fenêtre temporale sous différents angles.

Les variables quantitatives de la FCPI sont définies dans le tableau 4.1. Ces données quantitatives de la pulsativité cérébrale ont été comparées entre les différents groupes d'âge au moyen du test de Kruskal-Wallis et dans le cas d'un test global significatif, les comparaisons deux à deux ont été effectuées à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney avec un ajustement des p-values par la méthode de correction de Benjamini & Hochberg [Benjamini et Hochberg, 1995]. Le choix des tests non paramétriques a été fait pour tenir compte des distributions anormales dans certains groupes et des variances parfois différentes entre les groupes. Les répartitions entre sexes dans les différents groupes d'âge ont été comparées au moyen d'un test exact de Fisher. Un seuil de significativité de 5% a été utilisé pour produire des comparaisons entre groupes d'âge a posteriori.

Les analyses statistiques ont été assurées par le CIC-IT de Tours, Unité Méthodologie et Biostatistiques, en utilisant le logiciel R [R Development Core Team, 2011]. Les résultats obtenus des mesures de la FCPI par tranche d'âge sont résumés dans le tableau 4.2. Ce tableau regroupe le nombre et le pourcentage de chaque sexe, les valeurs moyennes et médianes des amplitudes pic-pic du déplacement maximal (resp. la déformation) pour chaque plan. De plus, ce tableau montre la comparaison de la répartition des sexes et des mesures de la FCPI selon les différents tranches d'âges. Si on prend l'exemple de la première variable Δu (LAB) et la colonne d'âge <40 ans : le nombre de volontaire $n=8/10$ avec 50% d'homme qui ont passé les deux critères de sélections, la valeur moyenne (sur les 4 acquisitions) de l'amplitude pic-pic du déplacement maximal est de $76.5 \pm 27.8 \mu\text{m}$ et la médiane $69.1 \mu\text{m}$ avec le premier Q1 (min) $51.6 \mu\text{m}$ et le troisième quartile Q3 (max) $136.9 \mu\text{m}$. Pour cette variable Δu (LAB) la p-value est égale à 0.00004 ($<5\%$), on peut donc conclure qu'il y a au moins un groupe d'âge différent d'un autre. Le reste du tableau s'interprète de la même façon.

Pour un volontaire, nous n'avons pas pu réaliser l'analyse des données à cause de mouvements parasites (tremblements du volontaire) lors de la mesure. Sur les 39 autres, nous avons déterminé les points qui satisfont au premier critère de sélection $A2/A1 > 0.6$ (facteur de réussite) et le deuxième critère de sélection $\sigma/\Delta u_{max} < 0.25$ (facteur de segmentation). Nous avons ainsi obtenu le maximum de déplacement (et la déformation) pic à pic moyen pour les volontaires restants.

Le tableau 4.3 représente les tests deux à deux entre les différents groupes d'âge pour les variables présentant une différence globale significative au risque 5%. Par exemple, les quatre premières comparaisons de la première variable Δu (LAB) sont significativement

différentes. Le reste du tableau s'interprète de la même façon.

Vu le nombre important de résultats obtenus et les différentes comparaisons statistiques possibles, nous avons choisi de réaliser une étude graphique des distributions des mesures de FCPI afin de suivre l'évolution des mesures de la FCPI en fonction des tranches d'âges. Les figures 4.7-4.12 illustrent la distribution des variables de la FCPI (déplacement Δu et déformation $\Delta \epsilon$) des 6 plans d'acquisition en fonction des tranches d'âge. Les box plot (boîtes à moustaches) représentent la médiane (barre horizontale au milieu de chaque boîte) et les premiers (Q1) et troisième quartile (Q3) (valeurs minimale et maximale des boîtes). Les moustaches, représentées en pointillés, s'étendent jusqu'à la valeur du jeu de données n'excédant pas 1,5 fois l'intervalle interquartile ($IQR = Q3 - Q1$). Les points représentent les valeurs extrêmes de la distribution.

Le tableau 4.4 représente l'étude des corrélations des mesures de FCPI avec l'âge en continu. La colonne " ρ " (rho) contient les estimations des coefficients de corrélation (spearman) des mesures de FCPI avec l'âge en continu, et le paramètre "p" représente la p-value associée à chaque résultat. Dans cette table, les mesures de FCPI avec p-values en gras sont significativement corrélées (positivement ou négativement, selon le signe du coefficient de corrélation) avec l'âge, car les p-values sont inférieures à 5%. Les mesure de la FCPI du plan de coupe ACM (G & D) ne sont pas corrélées avec l'âge. Ceci peut s'expliquer par le mauvais positionnement de la sonde. Vu la taille de la sonde linaire et l'ouverture de la fenêtre acoustique pour ce plan en particulier, il n'est pas évident d'avoir un bon SNR.

Notation	Définition
Δu (LAB)	amplitude pic-pic du déplacement maximal de l'Artère Basilaire (plan Longitudinal)
$\Delta \epsilon$ (LAB)	amplitude pic-pic de la déformation maximale de l'Artère Basilaire (plan Longitudinal)
Δu (TAB)	amplitude pic-pic du déplacement maximal de l'Artère Basilaire plan Transversal
$\Delta \epsilon$ (TAB)	amplitude pic-pic de déformation maximale de l'Artère Basilaire plan Transversal
Δu (ACPD)	amplitude pic-pic du déplacement maximal de l'Artère Cérébral Postérieure Droit
$\Delta \epsilon$ (ACPD)	amplitude pic-pic de déformation maximale de l'Artère Cérébral Postérieure Droit
Δu (ACMD)	amplitude pic-pic du déplacement maximal de l'Artère Cérébral Moyenne Droit
$\Delta \epsilon$ (ACMD)	amplitude pic-pic de la déformation maximale de l'Artère Cérébral Moyenne Droit
Δu (ACPG)	amplitude pic-pic du déplacement maximal de l'Artère Cérébral Postérieure Gauche
$\Delta \epsilon$ (ACPG)	amplitude pic-pic de la déformation maximale de l'Artère Cérébral Postérieure Gauche
Δu (ACMG)	amplitude pic-pic du déplacement maximal de l'Artère Cérébral Moyenne Gauche
$\Delta \epsilon$ (ACMG)	amplitude pic-pic de la déformation de l'Artère Cérébral Moyenne Gauche

TABLE 4.1 – Liste des variables de la FCPI retenues pour l'étude COSTUM.

4.2. LE SUIVI DU VIEILLISSEMENT CÉRÉBRAL PAR US : COSTUM

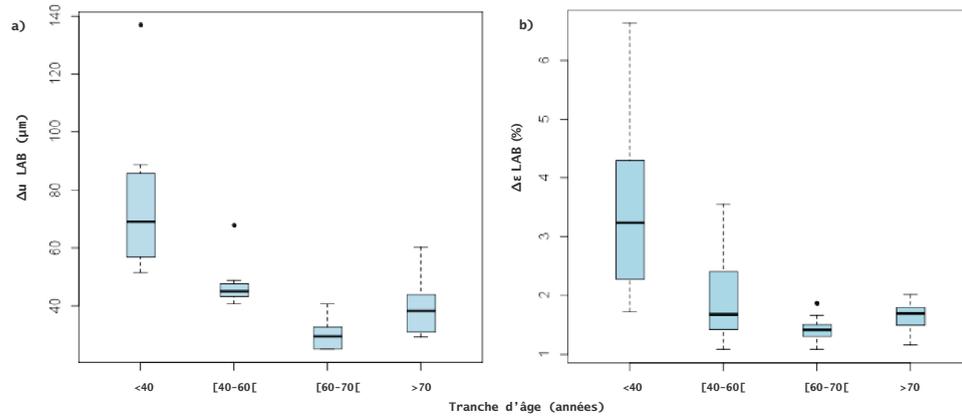


FIGURE 4.7 – Distribution de la FCPI dans le plan de coupe Longitudinale de l'Artère Basilaire (LAB) par tranche d'âge. a) amplitude pic-pic du déplacement maximal Δu (LAB) en μm et b) amplitude pic-pic de la déformation maximale $\Delta \epsilon$ (LAB) en %.

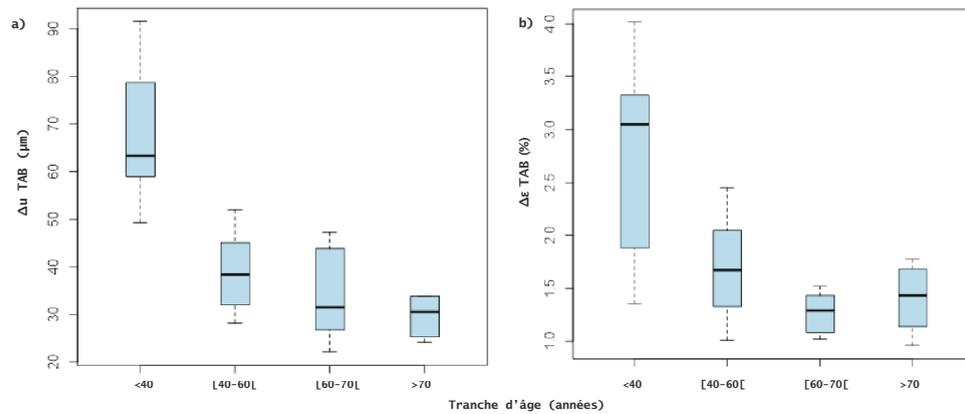


FIGURE 4.8 – Distribution de la FCPI dans le plan de coupe Transverse de l'Artère Basilaire (TAB) par tranche d'âge. a) amplitude pic-pic du déplacement maximal Δu (TAB) en μm et b) amplitude pic-pic de la déformation maximale $\Delta \epsilon$ (TAB) en %.

4.2. LE SUIVI DU VIEILLISSEMENT CÉRÉBRAL PAR US : COSTUM

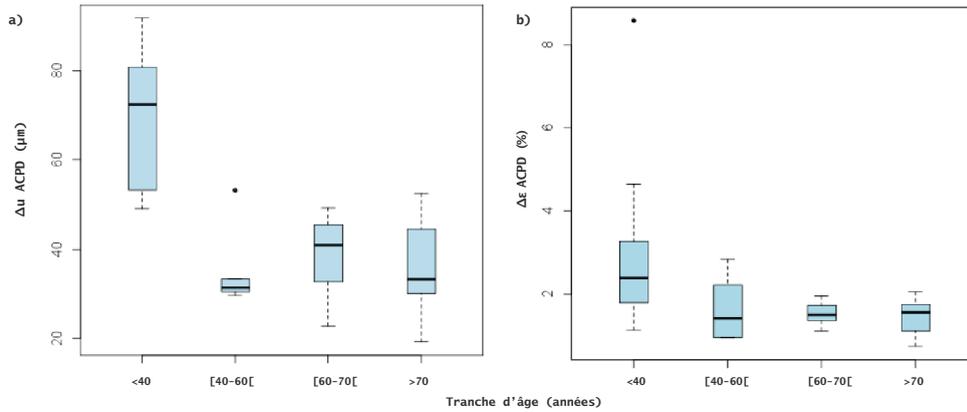


FIGURE 4.9 – Distribution de la FCPI dans le plan de coupe de l'Artère Cérébrale Postérieure Droite (ACPD) par tranche d'âge. a) amplitude pic-pic du déplacement maximal Δu (ACPD) en μm et b) amplitude pic-pic de la déformation maximale $\Delta \varepsilon$ (ACPD) en %.

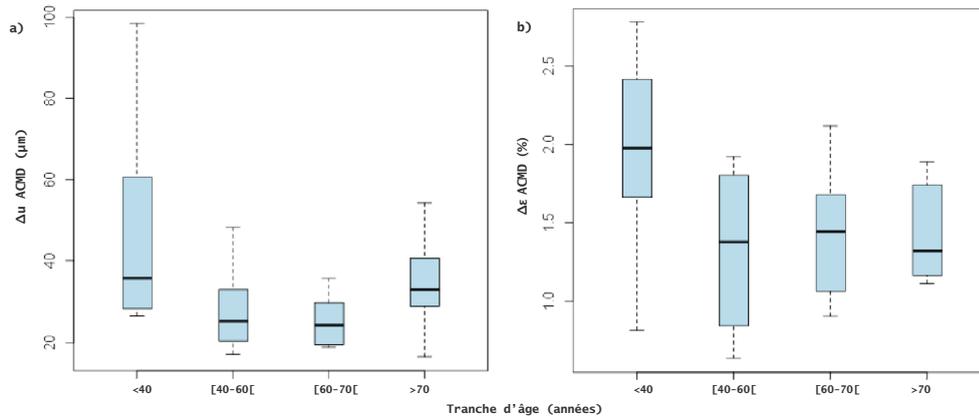


FIGURE 4.10 – Distribution de la FCPI dans le plan de coupe de l'Artère Cérébrale Moyenne Droite (ACMD) par tranche d'âge. a) amplitude pic-pic du déplacement maximal Δu (ACMD) en μm et b) amplitude pic-pic de la déformation maximale $\Delta \varepsilon$ (ACMD) en %.

4.2. LE SUIVI DU VIEILLISSEMENT CÉRÉBRAL PAR US : COSTUM

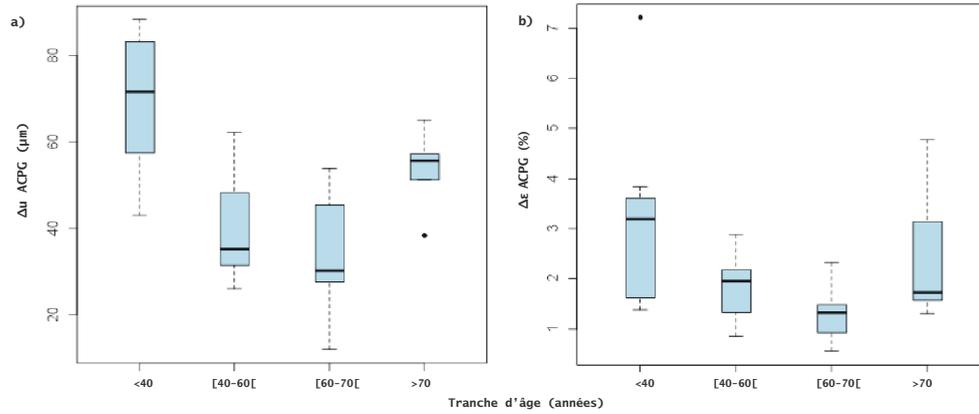


FIGURE 4.11 – Distribution de la FCPI dans le plan de coupe de l'Artère Cérébrale Postérieure Gauche (ACPG) par tranche d'âge. a) amplitude pic-pic du déplacement maximal Δu (ACPG) en μm et b) amplitude pic-pic de la déformation maximale $\Delta \epsilon$ (ACPG) en %.

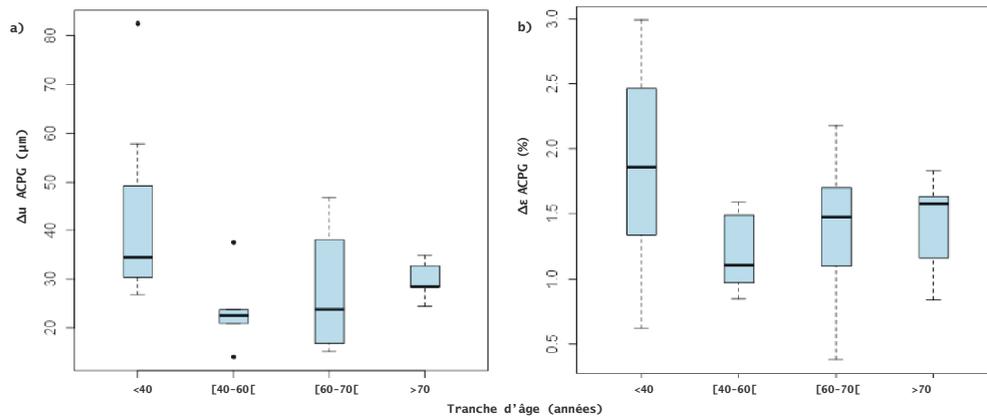


FIGURE 4.12 – Distribution de la FCPI dans le plan de coupe de l'Artère Cérébrale Moyenne Gauche (ACMG) par tranche d'âge. a) amplitude pic-pic du déplacement maximal Δu (ACMG) en μm et b) amplitude pic-pic de la déformation maximale $\Delta \epsilon$ (ACMG) en %.

4.2.4 Discussion des résultats COSTUM

À partir de ces résultats de la FCPI, nous observons que la pulsatilité du tissu cérébral est sensiblement dépendante de l'âge [Ternifi *et al.*, 2014b]. En ce qui concerne le déplacement du tissu cérébral, si on prend l'exemple du plan de coupe LAB, nous trouvons une diminution de la pulsatilité de 20 à 40 ans avec un Δu médian de 70 à 45 μm . A partir de 40 ans, nous constatons un niveau relativement constant de la pulsatilité avec l'avancée en âge qui varie entre 45 et 30 μm . Cette diminution de la pulsatilité cérébrale pourrait s'expliquer par un raidissement des artères cérébrales diminuant ainsi la contrainte de mouvement

Moyenne (écart type)(μm)	n				P
	<40 n=10	[40-60[n=9	[60-70[n=10	>70 n=10	
Homme (%)	5 (50%)	3 (30%)	3 (30%)	8 (80%)	0.09090
Δu (LAB)	76.5 (27.8) 69.1 [51.6 - 136.9]	47.9 (9.2) 45.0 [40.8 - 67.9]	30.5 (5.7) 29.5 [25.1 - 40.7]	40.3 (11.2) 38.5 [29.4 - 60.4]	0.00004
$\Delta \epsilon$ (LAB)	3.5 (1.7) 3.2 [1.7 - 6.6]	2.0 (0.9) 1.7 [1.1 - 3.6]	1.4 (0.2) 1.4 [1.1 - 1.9]	1.6 (0.3) 1.7 [1.1 - 2.0]	0.00070
Δu (TAB)	68.3 (13.3) 63.3 [49.3 - 91.5]	39.5 (8.4) 38.4 [28.1 - 51.9]	34.2 (9.6) 31.4 [22.1 - 47.2]	29.6 (4.6) 30.6 [24.1 - 33.9]	0.00010
$\Delta \epsilon$ (TAB)	2.7 (0.9) 3.0 [1.4 - 4.0]	1.7 (0.5) 1.7 [1.0 - 2.5]	1.3 (0.2) 1.3 [1.0 - 1.5]	1.4 (0.3) 1.4 [1.0 - 1.8]	0.00218
Δu (ACPD)	68.9 (15.4) 72.4 [49.1 - 91.7]	35.6 (10.0) 31.3 [29.7 - 53.2]	38.5 (9.6) 40.9 [22.8 - 49.3]	35.9 (11.0) 33.2 [19.2 - 52.5]	0.00066
$\Delta \epsilon$ (ACPD)	3.1 (2.2) 2.4 [1.1 - 8.6]	1.6 (0.8) 1.4 [0.9 - 2.8]	1.5 (0.3) 1.5 [1.1 - 1.9]	1.4 (0.4) 1.6 [0.7 - 2.0]	0.01739
Δu (ACMD)	46.8 (26.7) 35.7 [26.6 - 98.4]	28.2 (11.3) 25.2 [17.1 - 48.2]	25.4 (6.7) 24.2 [18.9 - 35.9]	34.7 (12.2) 33.0 [16.4 - 54.2]	0.09133
$\Delta \epsilon$ (ACMD)	2.0 (0.6) 2.0 [0.8 - 2.8]	1.3 (0.5) 1.4 [0.6 - 1.9]	1.5 (0.5) 1.4 [0.9 - 2.1]	1.4 (0.3) 1.3 [1.1 - 1.9]	0.11146
Δu (ACPG)	69.5 (16.0) 71.6 [43.0 - 88.3]	40.3 (14.6) 35.3 [26.0 - 62.2]	32.9 (12.4) 30.1 [11.9 - 53.7]	53.8 (8.8) 55.5 [38.4 - 64.9]	0.00075
$\Delta \epsilon$ (ACPG)	3.1 (1.8) 3.2 [1.4 - 7.2]	1.8 (0.6) 2.0 [0.8 - 2.9]	1.3 (0.5) 1.3 [0.6 - 2.3]	2.4 (1.3) 1.7 [1.3 - 4.8]	0.00980
Δu (ACMG)	42.2 (18.3) 34.5 [26.8 - 82.5]	23.7 (8.6) 22.4 [14 - 37.6]	27.1 (11.4) 23.7 [15.1 - 46.8]	29.7 (4.1) 28.4 [24.4 - 34.9]	0.05932
$\Delta \epsilon$ (ACMG)	1.9 (0.8) 1.9 [0.6 - 3.0]	1.2 (0.3) 1.1 [0.8 - 1.6]	1.4 (0.5) 1.5 [0.4 - 2.2]	1.4 (0.4) 1.6 [0.8 - 1.8]	0.08215

TABLE 4.2 – Tests de comparaison de la répartition des sexes et des mesures de la FCPI selon les différents groupes d'âges.

exercée sur le cerveau. La diminution de l'amplitude du mouvement des artères cérébrales qui est le moteur de la pulsatilité cérébrale induit alors une diminution de l'amplitude du tissu environnant.

Krejza *et al.* ont montré que les vitesses d'écoulement dans les artères cérébrales basales varient considérablement et diminuent de façon significative avec l'âge chez les sujets sains en utilisant l'échographie Doppler couleur transcrânienne [Krejza *et al.*, 1999]. Une explication rapportée par Krejza est que le raidissement des parois des artères cérébrales diminue la source de mouvement du tissu cérébral à un âge avancé. Puisque la pulsatilité artérielle est la source de déplacement du tissu cérébral, une diminution de l'une entraîne, donc la diminution de l'autre.

Rappelons que dans le chapitre 1, nous avons présenté la relation entre la pulsatilité cérébrale et la compliance du cerveau ainsi que la pression intracrânienne. Une autre raison de cette diminution de la pulsatilité tissulaire pourrait ainsi être une diminution de la compliance cérébrale [Kiening *et al.*, 2005] ou une augmentation de la pression intracrânienne [Atsumi *et al.*, 2014] avec l'âge.

Le groupe de Sack à Berlin a publié des résultats obtenus par analyse IRM des ondes mécaniques intracérébrales mesurées *in vivo* pour un groupe de sujets soumis à des vibrations extrinsèques (25 à 62 Hz) [Sack *et al.*, 2009]. Ces travaux montrent que les caractéristiques rhéologiques de la matière cérébrale dans sa globalité évolueraient avec l'âge dans le sens d'une liquéfaction *i.e.* les paramètres du modèle rhéologique s'écartent de ceux d'un solide mou pour se rapprocher de ceux d'un liquide. Cependant, ces mesures en élastographie par IRM ont montré un ramollissement du tissu cérébral avec l'âge, ce qui finalement aurait

	<40 vs [40-60[<40 vs [60-70[<40 vs >70	[40-60[vs [60-70[[40-60[vs >70	[60-70[vs >70
Δu (LAB)	0.00559	0.00027	0.00533	0.00031	0.10140	0.07800
$\Delta \epsilon$ (LAB)	0.06224	0.00212	0.01271	0.14815	0.89822	0.10470
Δu (TAB)	0.00026	0.00026	0.00133	0.38552	0.06294	0.83294
$\Delta \epsilon$ (TAB)	0.08228	0.00329	0.01388	0.10101	0.25259	0.53582
Δu (ACPD)	0.00932	0.00062	0.00062	0.93464	0.94328	0.93464
$\Delta \epsilon$ (ACPD)	0.11189	0.01865	0.01865	0.89717	0.89717	0.89717
Δu (ACPG)	0.00746	0.00329	0.12188	0.26985	0.16503	0.00746
$\Delta \epsilon$ (ACPG)	0.14103	0.01721	0.46609	0.14103	0.77562	0.07821

TABLE 4.3 – Tests statistiques deux à deux entre les différents groupes d'âge pour les variables présentant une différence globale significative au risque < 0.05 (5%).

Variables	ρ	p
Δu (LAB)	-0.70380	<0.00001
$\Delta \epsilon$ (LAB)	-0.51460	0.00180
Δu (TAB)	-0.78430	0.00001
$\Delta \epsilon$ (TAB)	-0.62330	0.00010
Δu (ACPD)	-0.68280	<0.00001
$\Delta \epsilon$ (ACPD)	-0.53220	0.00140
Δu (ACMD)	-0.16880	0.39050
$\Delta \epsilon$ (ACMD)	-0.29930	0.10190
Δu (ACPG)	-0.41180	0.02140
$\Delta \epsilon$ (ACPG)	-0.35680	0.03830
Δu (ACMG)	-0.25380	0.18400
$\Delta \epsilon$ (ACMG)	-0.19840	0.26840

TABLE 4.4 – Étude des corrélations des mesures de FCPI avec l'âge en continu.

pour conséquence d'avoir des amplitudes de mouvements plus important en fonction de l'âge. Il semble d'après nos résultats que pour ces deux phénomènes antagonistes, le raidissement des artères soit prépondérant. Il serait intéressant de corrélérer ces résultats avec les mesures de flux sanguin dans les artères. Ces mesures ont été réalisées par IRM vasculaire dans le cadre du projet COSTUM et sont en cours de traitement. Ceci permettrait éventuellement de voir si ces résultats ne sont pas associés à une diminution du débit sanguin cérébral, ce qui finalement pourrait aussi expliquer le fait que la pulsation cérébrale diminue avec l'âge.

Nous avons montré une réduction de l'amplitude de la pulsatilité cérébrale au cours du vieillissement, particulièrement plus marquée pour les régions cérébrales antérieures. Par la suite, à l'aide des mesures cognitives comportementales, nous souhaitons mettre en évidence une corrélation significative entre les paramètres de pulsatilité cérébrale et les mesures cognitives. Cette dernière est en cours de traitement.

4.2.5 Conclusions et perspectives du projet COSTUM

Les objectifs du projet COSTUM étaient de répondre à des problématiques d'imagerie médicale ultrasonore, à savoir la mesure de la pulsatilité cérébrale par ultrasons. Les objectifs initiaux de la phase 1 étaient de concevoir et de réaliser l'intégration de différents éléments : système d'imagerie rapide Aixplorer, sonde basse fréquence adaptée à l'échographie transcrânienne, algorithme de traitement du signal et système de neuronavigation. Cette plateforme d'imagerie de la mesure de la pulsatilité cérébrale par ultrasons a permis de réaliser des essais cliniques sur une population de volontaires sains. Tous ces objectifs ont été réalisés avec succès. Ce travail de recherche a permis de faire progresser les mé-

thodes existantes et la mise en place d'un procédé original et non invasif de mesure des mouvements du cerveau. Lors de la validation clinique, les plans de coupes US ont été clairement identifiés par une superposition aux images neuro-anatomiques IRM, permettant ainsi d'ajouter une robustesse à la mesure de la FCPI.

La phase 2 de ce protocole a permis d'obtenir une observation de l'histoire naturelle de la pulsatilité cérébrale avec l'âge. Nous avons ainsi apporté par cette étude une première validation de cet outil dans l'exploration du cerveau vieillissant en montrant qu'il est sensible au paramètre âge : cette mesure peut s'apparenter à un biomarqueur non invasif du vieillissement cérébral incluant les composantes vasculaires et biomécaniques. Lors de cette étude clinique, la mesure de la FCPI a été réalisée sur 40 volontaires sains dans les 6 plans déterminés dans le protocole. Ceci nous a permis d'avoir une base de données des mouvements du cerveau d'une population saine, qui pourra être corrélée par la suite à des groupes de patients (Alzheimer, Parkinson ... etc) du même âge. A ce jour, l'analyse statistique a été réalisée uniquement sur les données échographiques de la FCPI. Il reste à étudier les différentes corrélations entre ces données de la FCPI et les données d'IRM, ainsi que les données des tests cognitifs.

Les principales limitations qui sont apparues au cours de ce projet ont été un mauvais rapport signal sur bruit des lignes échographiques dû à la forte atténuation et à la déformation des faisceaux qui se propagent à travers le crâne. La détermination du mouvement maximal peut être assez difficile à réaliser. Nous avons mis en œuvre deux critères permettant d'accepter ou de refuser la mesure de mouvement pic à pic, basés sur la périodicité de la fonction d'autocorrélation et sur la déviation standard du déplacement moyen (voir chapitre 3, partie 3.4). D'autres types d'analyses pourraient être mis en place comme le filtrage par analyse de composantes indépendantes (ICA), classiquement utilisé sur les signaux biomédicaux comme le ECG afin d'augmenter la sensibilité de la mesure de la FCPI.

Ce projet vise à l'amélioration des techniques d'exploration fonctionnelle de la perfusion cérébrale, outil majeur en termes de dépistage, de diagnostic, de suivi de traitement, mais également en matière de recherche physiopathologique. En particulier, la validation du procédé de mesure de la pulsatilité cérébrale comme méthode simple, fiable et peu coûteuse. L'évaluation de la perfusion cérébrale devrait permettre d'améliorer et de simplifier les stratégies d'exploration diagnostique des pathologies cérébrovasculaires et neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. La suite de travail concerne, la mesure de la pulsatilité des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (partie 4.3) et l'hypotension orthostatique (partie 4.4). Pour ces deux projets qui ont débuté avant le projet COSTUM, la même approche de mesure US a été suivie mais avec un autre matériel et une faible cadence d'imagerie.

4.3 Imagerie de la maladie d'Alzheimer : IMMA

4.3.1 Maladie d'Alzheimer et troubles de la marche

Chez le sujet âgé, les troubles de la marche représentent un problème de santé publique compte tenu de leur forte prévalence, estimée entre 30 et 50% des sujets de plus de 65 ans [Allan *et al.*, 2005]. Peu d'études se sont intéressées aux caractéristiques de la marche dans la Maladie d'Alzheimer (MA) [Waite *et al.*, 2005, Scarmeas *et al.*, 2005].

L'évaluation de l'interaction entre marche et cognition a été récemment étudiée grâce à l'utilisation des paradigmes de double tâche (division de l'attention de deux tâches). Beauchet et coll ont montré que l'augmentation de la variabilité du pas en situation de double tâche est un marqueur précoce et spécifique du contrôle cortical de la marche chez le sujet âgé non dément [Beauchet et Berrut, 2006]. Certains auteurs ont même avancé l'hypothèse que la modification des paramètres de marche pourrait être prédictive d'évolution vers une MA [Marquis *et al.*, 2002, Bramell-Risberg *et al.*, 2005]. Le développement de systèmes ambulatoires d'analyse de la marche utilisables en routine clinique a rendu possible la détection de la variabilité du pas, inaccessible à l'œil du clinicien. Ces systèmes sont utilisables en routine clinique en raison de leur simplicité de fonctionnement et de leur faible coût.

Les résultats de l'évaluation de l'interaction entre marche et cognition conduit à s'interroger sur l'existence d'un support anatomique cérébral. La leucoaraïose (LA) qui correspond à des anomalies de la substance blanche (SB) cérébrale, se traduisant par une hypodensité diffuse mal limitée en tomodynamométrie et par un hypersignal sur les séquences IRM pondérées en T2, est fréquente chez le sujet âgé [Hachinski *et al.*, 1986]. Ces lésions sont également fréquemment retrouvées chez des patients atteints de MA, en particulier en cas de début tardif [Meyer *et al.*, 2005]. La LA serait associée à une baisse de la vitesse du traitement des informations, des troubles des fonctions exécutives [Schmidt *et al.*, 1993, Breteler *et al.*, 1994] ou encore des troubles de la mémoire de travail [Lamar *et al.*, 2007]. Elle a également été mise en évidence comme étant corrélée à la présence de troubles cognitifs et l'existence d'une altération de la paroi artérielle périphérique mise en évidence par une augmentation de l'épaisseur intima média mesurée en échographie.

Récemment, un lien a été rapporté entre les lésions de LA et certains paramètres de la marche et de l'équilibre, ainsi qu'à l'activité physique [Baezner *et al.*, 2008]. La reconnaissance de ces lésions est importante car la pathologie vasculaire pourrait diminuer le seuil de survenue de la MA et accroître sa sévérité [Jellinger, 2000].

Des techniques d'analyse de la perfusion cérébrale par scintigraphie ou IRM ont montré que les hypersignaux de la SB étaient associés à une réduction de la perfusion cérébrale [Yamauchi *et al.*, 1999, Markus *et al.*, 2000, Bastos-Leite *et al.*, 2008]. Des études ont également montré qu'il existait une hypoperfusion cérébrale chez les patients atteints de la MA [Pettersson *et al.*, 2005]. D'autres approches non invasives permettent d'envisager une évaluation non invasive de la perfusion cérébrale, (chapitre 1, partie 1.3.4) comme la technique d'échographie cérébrale *Tissue Pulsatility Imaging* (TPI). A notre connaissance, il n'existe pas d'étude en TPI de la perfusion chez les patients atteints de MA.

Afin de valider la faisabilité pratique et la pertinence clinique de l'utilisation de la TPI,

nous proposons dans un premier temps *via* cette étude IMMA de confronter les mesures de TPI cérébrale à la quantité de LA au sein des cerveaux d'une population de sujets âgés. Le choix de la LA comme ancrage corrélationnel potentiel se justifie par le fait que des données récentes démontrent que les régions riches en LA telles qu'observées en IRM (hypersignaux T2 de la substance blanche) sont associées avec une diminution significative du débit sanguin cérébral [Brickman *et al.*, 2009, Marstrand *et al.*, 2002]. L'objectif principal de ce projet de recherche clinique a été d'étudier les relations entre une appréciation de la perfusion cérébrale par mesure de la TPI et les anomalies de la SB (lésions) en IRM par une analyse volumétrique de LA chez des sujets sains de plus de 60 ans [Ternifi *et al.*, 2012a, Ternifi *et al.*, 2014a].

4.3.2 Protocole clinique IMMA

4.3.2.1 Population inclus

Les sujets de l'étude IMMA ont été recrutés sur la base du volontariat par l'intermédiaire des consultations de gériatrie du Centre Mémoire de Ressource et Recherche (CMRR) du CHRU de Tours. Les atteintes microvasculaires cérébrales avec leucoaraïose étant plus fréquentes et plus rapidement évolutives chez les femmes que chez les hommes de même âge [van den Heuvel *et al.*, 2004], nous avons volontairement restreint notre échantillon à des sujets de sexe féminin. Dix témoins et dix patientes femmes ont été incluses dans cette étude. L'âge des participantes a été choisi entre 60 et 85 ans. Elles devaient avoir des capacités visuelles, auditives (appareillage autorisé) et une expression orale ou écrite suffisante pour la réalisation convenable des tests. Le score au mini-mental state examination (MMSE) [Folstein *et al.*, 1975] devait être supérieur ou égal à 26 sur 30, score considéré comme normal. Chaque participante devait signer les formulaires de consentement éclairé de participation à l'étude et être affiliée à un régime de sécurité sociale.

Les critères de non inclusion étaient les suivants : un antécédent d'accident vasculaire cérébral, une acuité visuelle $< 2/10$, une mauvaise maîtrise de la langue française orale ou écrite, toute affection médico-chirurgicale aiguë datant de moins de 3 mois, une malnutrition ou une dénutrition avec un indice de masse corporelle $< 21 \text{ kg.m}^{-2}$, une pathologie cardiovasculaire et/ou respiratoire invalidante (hypotension, arythmie, insuffisance cardiaque ou respiratoire), la prise d'antalgiques centraux (opioïdes), un épisode dépressif évolutif, une leucoencéphalopathie non vasculaire (toxique, infectieuse, inflammatoire, tumorale), une contre-indication à la réalisation d'IRM, et enfin les patientes sous tutelle ou curatelle.

4.3.2.2 Matériel pour la mesure de la TPI

Les mesures de la pulsatilité naturelle du tissu cérébral (TPI) ont été réalisées à l'aide d'un échographe Acuson Antares[®] de Siemens healthcare (Paris, France). Les acquisitions transcrâniennes ont été réalisées avec une sonde d'échographie multiéléments de fréquence centrale 2.5 MHz et d'angle de champ de 90° , composée de 96×3 éléments (PX4-1 phased-array de Siemens healthcare). La sonde était soutenue en position perpendiculaire à la fenêtre temporale au moyen d'un casque de maintien adaptable avec contrepoids (figure 4.13-a). L'échographe était utilisé en mode recherche (Axius directTM ultrasound research

4.3. IMAGERIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : IMMA

interface), permettant d'accéder aux données brutes : les lignes RF (radiofréquences). Les données de l'échographe ont été transférées et analysées sur un ordinateur en utilisant le logiciel MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick ; MA ; USA).

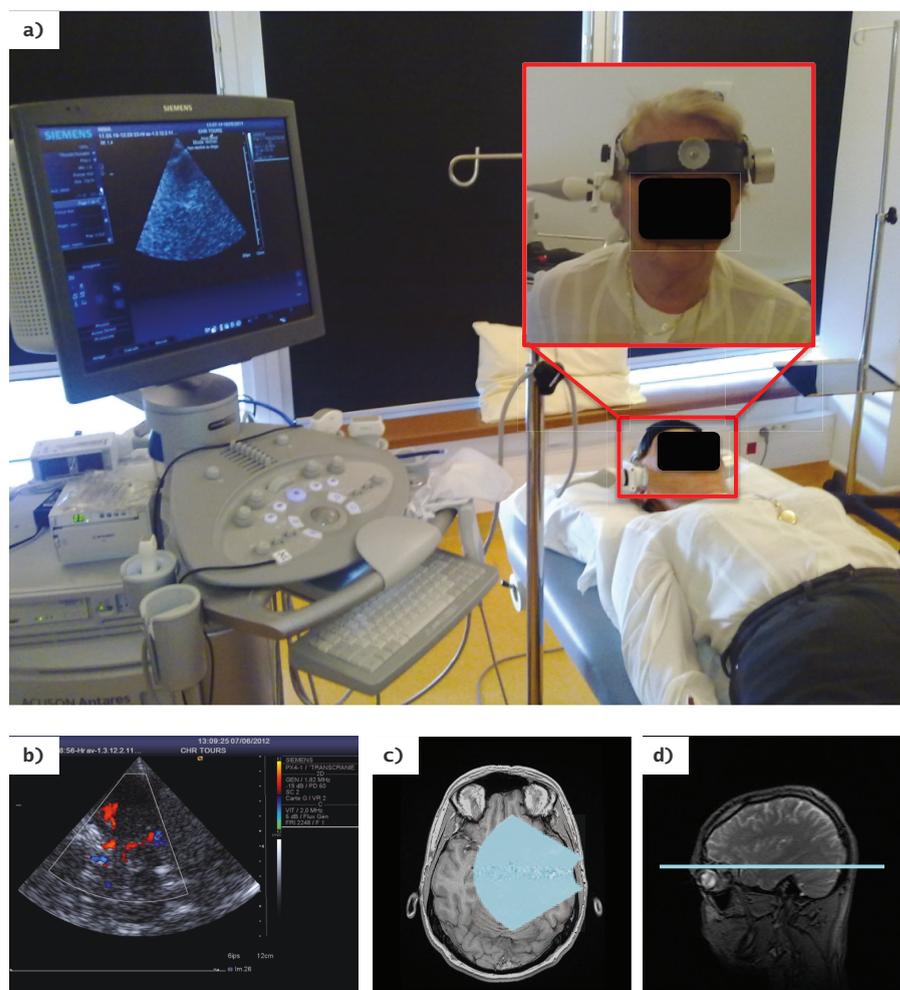


FIGURE 4.13 – Protocole de la mesure de la pulsativité cérébrale (TPI) dans le projet IMMA. a) Matériel utilisé : échographe Siemens Antares[®], une sonde transcrânienne (PX4-1 phased-array) soutenue avec un casque de maintien. b) Repérage écho-Doppler couleur permettait de s'assurer que la coupe analysée passait par le polygone de Willis et comprenait l'artère cérébrale moyenne droite. c) et d) Illustrations du plan de coupe de la TPI.

4.3.2.3 Procédure de mesure de la TPI

Les sujets allongés sur une table d'examen avaient la consigne de se détendre, de respirer calmement et de ne pas bouger durant les mesures TPI (figure 4.13-a). La sonde, solidaire du casque de maintien, était positionnée en région temporale droite, verticalement à la surface du crâne, afin dans un premier temps de procéder au repérage visuel de la fosse acoustique

temporale en échotomographie (mode B) et en mode Doppler couleur (figure 4.13-b). Une fois la sonde en place et verrouillée en position grâce au casque de maintien, les acquisitions étaient ensuite réalisées en mode B classique à l'aide de l'interface recherche, dans un plan axial immédiatement au-dessus du polygone de Willis (figure 4.13-c-d). Pour chaque sujet, le protocole consistait en 7 acquisitions de 6 s chacune. La profondeur d'acquisition de la ROI s'étendait de 1.5cm jusqu'à 10cm de la surface de la sonde. Dans cette configuration, il était possible d'explorer la partie temporale de l'hémisphère cérébral droit. Le taux de rafraîchissement (PRF) était fixé à 30 images/s pour chaque acquisition de 6 s soit 179 images par acquisition (une image toutes les 33 ms).

Chaque image était constituée de 112 lignes RF. Des algorithmes d'inter-corrélation [Hachemi *et al.*, 2010] comparaient ensuite les différentes régions élémentaires (RE) de l'image à différents instants de l'acquisition afin de détecter les décalages temporels traduisant les déplacements de certaines zones du parenchyme cérébral (figure 4.14-a). Ce processus était répété sur chacune des RE et des images. Nous obtenions ainsi une estimation de la composante centripète du déplacement du tissu cérébral dans la boîte crânienne. Avec un taux de chevauchement de 75% entre chaque RE, la résolution axiale de discrétisation de la TPI était de 0.5mm. Un filtre passe-bande était ensuite appliqué pour ôter les déplacements parasites. La fréquence de coupure inférieure du filtre était fixée à 0.6 Hz pour éliminer les mouvements lents tels que ceux induits par la respiration (figure 4.14-b courbe rouge). La fréquence de coupure supérieure était fixée à 5 Hz pour éliminer les mouvements trop rapides (figure 4.14-b courbe bleu).

Les variables analysées de la ROI exprimées en μm d'un sujet sont : **TPImax**, le déplacement maximal moyen du tissu cérébral sur l'ensemble des acquisitions, qui était défini comme la différence absolue moyenne sur les 7 acquisitions entre les déplacements minimal et maximal (amplitude pic à pic du signal); **TPImean**, le déplacement absolu moyen; **TPImed**, le déplacement absolu médian et **TPIsd**, l'écart-type de l'ensemble des déplacements maximum sur les 7 acquisitions de 6 secondes représentant la régularité des mouvements pulsatiles.

4.3.2.4 Procédure de la mesure IRM-LA

Tous les examens d'IRM ont été réalisés sur un appareil 1.5 Tesla General Electric HDx (GE Medical System) du service de neuroradiologie du CHRU de Tours.

Une fois les mesures par ultrasons effectuées, l'opérateur fait un marquage sur la peau du sujet au niveau de la position de la sonde. Ensuite, l'IRM a été réalisée avec une capsule de vitamine E (hypersignal en IRM) positionnée au niveau de ce marquage. Les enregistrements IRM ont été réalisés sous la supervision d'un neuroradiologue sénior, en utilisant un 1.5 Tesla General Electric HDx (GE Medical System, Paris, France). Les séquences IRM suivantes ont été utilisées pour chacun des sujets inclus : Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) et fast-spin echo T2, images acquises dans le plan axial avec des tailles de voxel de $1 \times 1 \times 5\text{mm}$ et $1 \times 1 \times 1.3\text{mm}$, respectivement. Une acquisition volumique 3D en T1 a été faite en séquence Inversion Recovery - fast SPGR.

L'analyse de la volumétrie, y compris visuelle de LA, a été réalisée par 2 neuro-radiologues en utilisant le logiciel MRIcro[®] (v 1.37 freeware, <http://www.cabiatl.com/>)

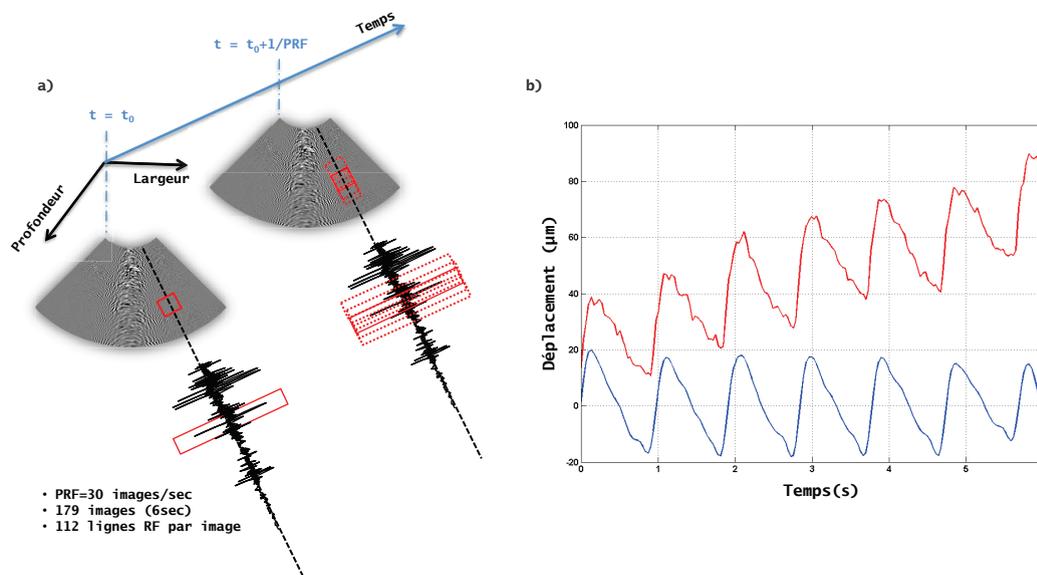


FIGURE 4.14 – Traitement des données ultrasonores (TPI). a) Estimation du retard à l'aide d'une intercorrélacion 1D. b) Courbes de déplacement d'une région élémentaire (RE) en fonction du temps; courbe rouge : sans filtrage, et courbe bleu : avec filtrage de la respiration.

mrico.html) sur les séquences FLAIR. La première étape consistait à placer trois ROI manuellement dans la substance blanche saine afin d'obtenir une intensité moyenne (figure 4.15). Le niveau de seuillage choisi correspondait à la moyenne + 3 déviations standards. Par la suite la région péri-ventriculaire située à 1 cm autour des ventricules était détournée manuellement. Ce détournage manuel concernait également les régions frontales, pariétales, temporales, occipitales, les noyaux gris centraux et la région infra tentoriels. Le seuillage était par la suite appliqué afin d'obtenir une cartographie de LA. La volumétrie absolue (LAabs) était ensuite obtenue grâce au logiciel MRICro®.

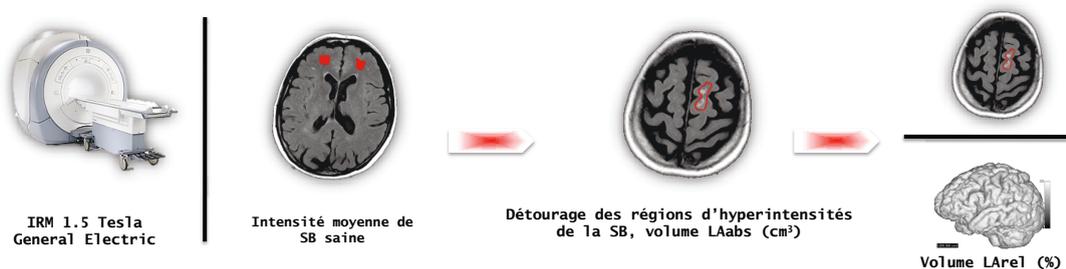


FIGURE 4.15 – Examens IRM réalisés sur un 1.5 Tesla General Electric HDx (GE Medical System) en utilisant MRICro® sur la séquence FLAIR-T2.

Le volume de LA était ensuite normalisé en tenant compte du volume intracrânien pour corriger des variations qui seraient liées à des différences de taille de tête (volumétrie relative : **LArel**). Le logiciel BrainWave® (GE Medical System) permettait de calculer ce volume à partir de la séquence volumique T1 (figure 4.15). Par la suite, un seuillage permettait de supprimer le liquide cérébro-spinal contenu dans les ventricules. L'analyse visuelle de chaque section nous a permis d'éliminer le volume des lacunes. Le volume LA a été normalisé par le volume intracrânien total pour corriger les variations dans la taille de la tête. Le volume relatif de (**LArel**) est plus précis pour la comparaison de la charge de LA parmi les sujets.

4.3.2.5 Analyses statistiques IMMA

Les analyses statistiques ont été réalisées et vérifiées sur un ordinateur individuel avec le logiciel MyStat version 12.02.00 (Systat software, inc). Des tests non paramétriques ont été utilisés devant la petite taille des échantillons et la présence de données qui ne suivaient potentiellement pas une loi normale. Les comparaisons des distributions des variables quantitative entre les groupes témoins et patientes ont été réalisées au moyen du test U de Mann-Whitney [Whitley et Ball, 2002]. Les hypothèses corrélationnelles ont été appréciées au moyen du test du coefficient ρ (rho) de Spearman [Zar, 1972, Zou et al., 2003]. Les tests de significativités se sont appuyés sur les tables statistiques pré-calculées pour ces deux tests, les approximations normales de " p " n'étant pas valables pour de petits échantillons (habituellement < 30 sujets). Des tests unilatéraux ont été utilisés pour comparer les volumes d'hyperintensité de la SB entre les deux groupes, car il était attendu que les sujets MA aient un volume de LA supérieur aux sujets indemnes de troubles cognitifs. Dans tous les autres cas, des tests bilatéraux ont été utilisés. Le seuil de significativité a été fixé à $p \leq 0.05$.

4.3.3 Résultats de corrélation TPI/LA

4.3.3.1 Caractéristiques de la population étudiée

Les résultats des comparaisons entre les 2 groupes de l'âge, de la pression artérielle (PA), de l'indice de masse corporelle (IMC) et de la MOCA sont présentées sur le tableau 4.5. Il n'y avait pas de différence significative concernant la PA ou l'IMC entre les sujets MA et les contrôles. Aucun des sujets inclus ne souffrait de diabète. Les sujets MA étaient plus âgés (77 ans) que les contrôles (67.5 ans), et le score médian à l'échelle MoCA était significativement inférieur chez les sujets MA (14) par rapport aux contrôles (27) au risque alpha de 5 % selon le test de Mann-Whitney bilatéral (tableau 4.5).

	Témoins n_S=10	Sujets MA n_{MA}=9	p *
Age	67.50 (7.75)	77.00 (5.00)	< 0.05
PaS	139.50 (31.00)	134.00 (6.00)	NS
PaD	76.50 (11.25)	79 (11.00)	NS
IMC	24.66 (3.13)	22.37 (4.08)	NS
MOCA	27.00 (2.75)	14.00 (3.00)	< 0.01

TABLE 4.5 – Comparaison de l'âge, de la pression artérielle, de l'IMC et du score à la MOCA entre les groupes témoins et maladie d'Alzheimer. Les résultats sont présentés sous la forme de médiane (écarts types). Age en années. MA = Maladie d'Alzheimer. n = nombre de sujets. PaS = Pression artérielle systolique en mmHg. PaD = pression artérielle diastolique en mmHg. IMC = indice de masse corporelle en kg.m-2. MoCA = score total de l'échelle Montreal cognitive Assessment. * les seuils de significativité sont exprimés pour le test de Mann-Whitney en bilatéral. NS=non significatif.

4.3.3.2 Comparaison de la TPI entre témoins et Alzheimer

Les résultats des comparaisons entre les 2 groupes pour les variables de pulsatilité cérébrale sont présentés au tableau 4.6. Seul le TPIsd était significativement différent entre les deux groupes. Les sujets MA avaient une TPIsd statistiquement supérieur aux témoins (13.50 versus 8.84, $p < 0.05$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour la TPImax, TPImean ou TPImed (tableau 4.6 et figure 4.16). Les mesures de TPI (globales ou par groupe) n'étaient pas corrélées à l'IMC, aux mesures de pression artérielle ou encore à l'échelle MoCA.

	Témoins n_S=10	Sujets MA n_{MA}=9	p *
TPI_Max	75.95 (20.25)	95.01 (41.24)	0.05 < p < 0.10
TPI_Mean	4.26 (2.15)	4.96 (1.28)	p > 0.10
TPI_Med	3.91 (1.94)	4.84 (2.22)	P > 0.10
TPI_Sd	8.84 (7.66)	13.50 (10.80)	< 0.05

TABLE 4.6 – Comparaison des variables de la pulsativité cérébrale entre le groupe témoins et le groupe maladie d'Alzheimer. Les résultats d'un sujet sont présentés pour l'ensemble des acquisitions en μm sous la forme : TPI_{max} (pulsativité maximale moyenne du tissu cérébral), TPI_{mean} (pulsativité moyenne globale), TPI_{med} (pulsativité médiane) et TPI_{sd} (l'écart-type des pulsativités maximales sur l'ensemble des acquisitions pour un sujet). * les seuils de significativité sont exprimés pour le test de Mann-Whitney en bilatéral.

4.3.3.3 Corrélation de la TPI avec l'hyperintensités de la substance blanche chez les témoins

Le tableau 4.7 montre l'âge, le volume LA, et le niveau de TPI_{max} pour les 9 témoins sélectionnés. Le volume absolu LA_{abs} et relatif LA_{rel} des volumes moyens sont 10.24 ± 6.42 cm³ et $0.49 \pm 0.32\%$, respectivement. La valeur moyenne du maximum de déplacement TPI_{max} est 80.42 ± 20 μm .

La figure 4.17 montre la TPI_{max} en fonction de LA_{rel}. Une corrélation négative significative a été trouvée entre ces deux paramètres ($\rho = 0.86$, $p < 0.001$). La valeur moyenne de TPI_{mean} a été corrélée avec LA_{rel} ($\rho = 0.72$, $p < 0.001$).

Les images échographiques pour les deux cas extrêmes sont présentées dans la figure 4.18. Dans l'image de gauche, le déplacement le plus important (112 μm) a un volume de LA_{rel}% de $\simeq 0\%$. Dans l'image de droite, l'objet avec la TPI_{max} la plus faible (53 μm) a un volume de LA_{rel}% de 0,73%. Les deux images TPI ont été estimées au pic du cycle systolique.

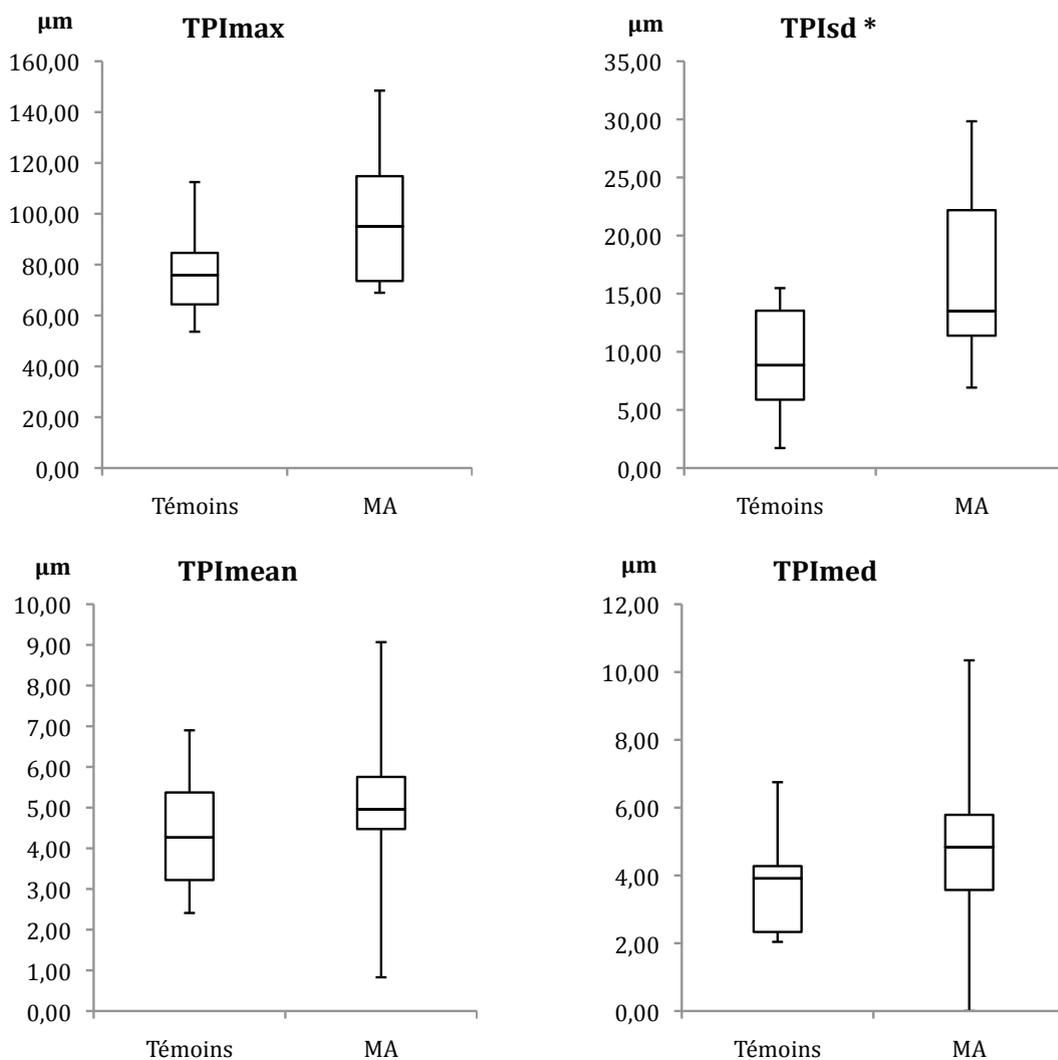


FIGURE 4.16 – Box plots comparatives des mesures de pulsativité cérébrale dans les groupes témoins et maladie d'Alzheimer (MA). Les barres représentent l'étendue de la distribution des valeurs (minimum et maximum), la ligne transversale dans la boîte est la médiane, les extrémités de la boîte sont les 25ème et 75ème percentiles. * différence significative entre les deux groupes ($p < 0.05$).

4.3.4 Discussion des résultats IMMA

Dans cette étude pilote, la pulsativité cérébrale était significativement augmentée dans le groupe MA comparée au groupe témoins, mais uniquement sur la mesure de la TPIsd. A notre connaissance, aucune étude n'avait jusqu'à présent étudié la faisabilité et l'intérêt de la mesure de la pulsativité tissulaire cérébrale échographique dans la caractérisation des MA en phase précoce (stade léger) de leur évolution. La seule étude concernant l'apport

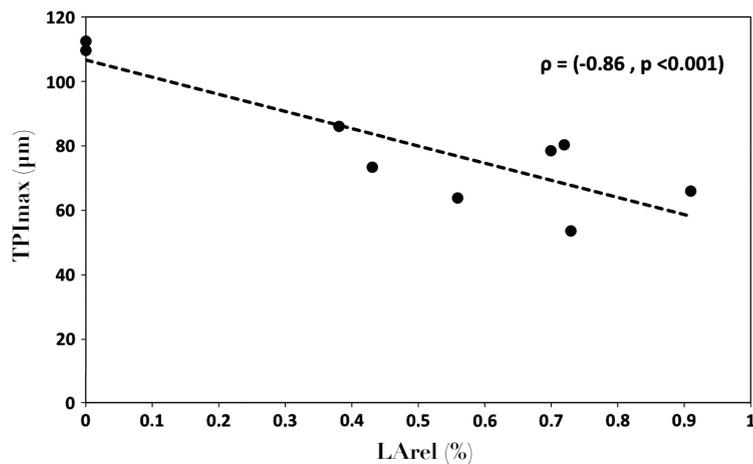


FIGURE 4.17 – Tracé de la pulsativité cérébrale maximale (TPI_{max} en μm) en fonction du volume relatif de leucoaraïose (LArél en %) dans le groupe témoin [Ternifi *et al.*, 2014a].

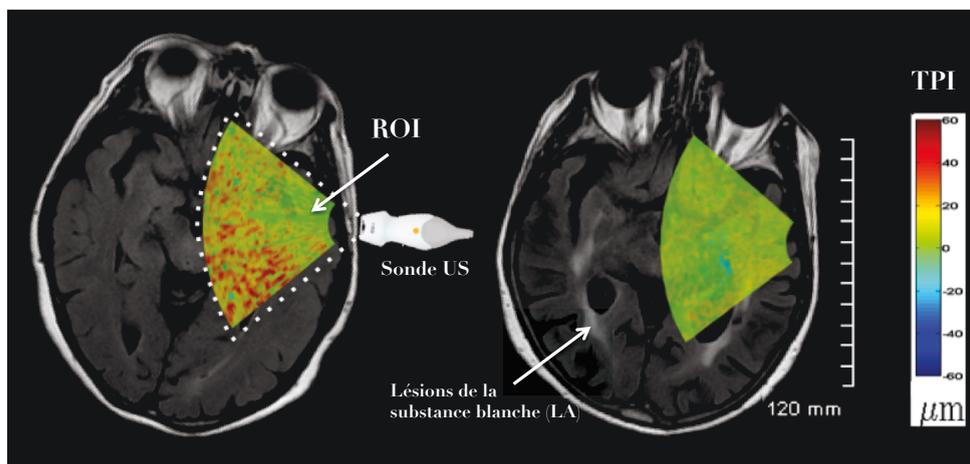


FIGURE 4.18 – Illustration des résultats des deux cas extrême des témoins IMMA [Ternifi *et al.*, 2014a]. Deux images axiales représentant la superposition de la cartographie de déplacement (pic systolique) au plan IRM correspondant. Pour le témoin N°4 (image de gauche), le volume relatif de LArél est de 0 %. Pour le patient N°2, qui avait des lésions de la substance blanche (hypersignaux) importante (flèches), le volume relatif LA est de 0,91 %. L'échelle de couleur indiquant l'amplitude de TPI (" - 60 à 60 μm) est affiché à l'extrême droite. ROI, région d'intérêt.

Témoins	Âge (ans)	Volume absolu LA (cm3)	Volume relatif droit LA (%)	TPImax (μm)
1	75	15.2	0.72	80.34
2	81	15.9	0.91	65.98
3	66	0.1	0	109.61
4	67	0.4	0	112.47
5	74	13.2	0.7	78.5
6	73	17.2	0.73	53.62
7	65	9.43	0.43	73.39
8	66	13.16	0.56	63.84
9	68	7.57	0.38	86.05
Mean	70.56	10.24	0.49	80.42

TABLE 4.7 – Caractéristiques des témoins de l'étude IMMA.

de la TPI en clinique avait été menée chez des sujets dépressifs et souffrant de diabète de type II, et avait montré une diminution significative du maximum de déplacement tissulaire chez les sujets déprimés, suggérant un lien entre dépression et altération du débit sanguin cérébral [Hachemi *et al.*, 2010, Desmidt *et al.*, 2011]. La TPIsd, comme nous l'avons définie plus haut, est représentative de la dispersion des valeurs du maximum de déplacement (TPImax) au cours des différentes acquisitions de pulsatilité pour un sujet. La probabilité qu'elle s'accroisse est donc favorisée par la probabilité que la TPImax soit distribuée de manière plus irrégulière et ample au sein des mesures dans le groupe MA. Cela pourrait être le reflet d'une circulation cérébrale altérée et irrégulière dans ce groupe, ce qui va dans le sens de notre hypothèse de départ d'une altération cérébrovasculaire chez les sujets développant une MA. Par ailleurs, chez les sujets sains de l'étude COSTUM, il y a une dépendance entre la pulsatilité et l'âge jusqu'à ~ 60 ans. En revanche, pas de réelle dépendance après (> 60 ans), ce qui correspond à la même tranche d'âge de l'étude IMMA.

Le test de Mann-Whitney ne montre pas de différence significative de la TPImax entre les deux groupes si l'on considère les tests bilatéraux utilisés, bien qu'une tendance soit présente ($0.05 < p < 0.10$). Il peut s'agir d'un manque de puissance statistique dans ce cas.

Afin de confronter la TPI avec un marqueur préalablement validé [Shichita *et al.*, 2012] d'atteinte de la microvascularisation cérébrale, nous avons également déterminé une volumétrie des HSB pour chacune des participantes à l'étude. Sans surprise, les sujets MA ont une volumétrie des HSB significativement plus élevée que les contrôles, ce qui suggère un état microvasculaire cérébral plus altéré dans ce groupe, en accord avec notre hypothèse principale. Enfin, il y avait une corrélation inverse significative entre la volumétrie

des HSB et la TPI_{max} dans le groupe des témoins ($\rho = -0.86$, $p < 0.01$). Ce résultat est en contradiction apparente avec les développements physiopathologiques qui précèdent. En effet, il serait plus intuitif de retrouver une corrélation allant dans le sens d'une plus grande volumétrie des HSB en lien avec une plus grande TPI, selon le modèle détaillé ci-dessus. Cependant, l'absence de corrélations dans le groupe MA laisse entrevoir la possibilité de mécanismes physiopathologiques distincts dans les deux groupes. Plus de sujets seront nécessaires pour préciser ce point et, le cas échéant, découvrir quels en sont les mécanismes sous-jacents.

4.3.5 Limites de l'étude IMMA

En raison du mode de recrutement utilisé dans cette étude pilote, les sujets témoins n'ont pas été appariés strictement aux malades. Les sujets MA inclus se sont ainsi malheureusement révélés être significativement plus âgés que les sujets témoins, ce qui constitue un biais de confusion majeur. Il est ainsi délicat, en l'état actuel des données, de rapporter avec certitude la variation significative constatée de la TPI à un phénomène physiopathologique spécifique de la MA ou simplement avec un effet de l'âge. Malgré tout, parmi les facteurs de risque de développer une forme sporadique de la MA, l'âge est un des plus robustes et l'avancée en âge favorise la dégradation neurovasculaire. Il est donc possible que nous observons ici, de manière concomitante, deux facettes d'un même processus pathologique : l'influence de l'âge sur la TPI et l'influence de la maladie sur la TPI, la maladie étant fortement liée à l'âge. Des études ultérieures avec une plus grande puissance statistique et un suivi longitudinal de l'évolution de la TPI et des performances cognitives pourraient permettre de résoudre ce paradoxe. Il serait également intéressant de confronter les stades cliniques prodromaux de la MA comme le mild cognitive impairment [Petersen *et al.*, 1999] à ce type de mesure, avec pour objectif la découverte de marqueurs d'évolution défavorable. Il pourrait s'agir là d'une opportunité de développement de thérapeutiques préventives ciblées sur les sujets les plus à risque de développer une MA. De même que pour les valeurs de TPI, l'âge significativement différent entre les deux groupes est un facteur de confusion pour l'interprétation des données de LA. La LA d'origine vasculaire a en effet tendance à augmenter avec l'âge [Cottier *et al.*, 2011] et il n'est donc pas possible de conclure pour le moment à un processus spécifique chez les sujets MA.

4.3.6 Conclusion et perspectives du projet IMMA

Les facteurs de risque vasculaire ont des effets délétères sur l'unité neurovasculaire *via* l'altération de l'hémodynamique cérébrale et la perturbation de l'homéostasie des structures microvasculaires cérébrales. A la lumière d'un nombre croissant d'arguments épidémiologiques et expérimentaux, il est possible de considérer la maladie d'Alzheimer comme une forme tardive, sévère et d'expression cognitive d'une telle atteinte. Cependant, les processus cérébrovasculaires en jeu ne sont pas totalement connus et il manque des outils d'exploration subtile des mécanismes complexes de la perfusion cérébrale. L'étude pilote que nous avons réalisée indique que la TPI pourrait être un de ces outils. Les lésions vasculaires IRM associées à la MA comme les micro-saignements ou les hyperintensités de la substance blanche ne sont en effet visibles qu'à partir d'un certain stade d'évolution, souvent

tardif. Des outils de dépistage plus précoce des anomalies cérébrovasculaires pourraient s'avérer décisifs dans la prise en charge de la MA, en particulier parce que des traitements curatifs ne sont toujours pas disponibles. Des développements expérimentaux ultérieurs sur des groupes appariés et contenant un plus grand nombre de sujets sont requis pour confirmer la méthode et son intérêt en recherche physiopathologique. Si, comme nous le pensons, nos premières impressions sont confirmées par ces nouvelles études, la mesure de la pulsatilité cérébrale TPI pourrait ainsi à terme permettre de caractériser au mieux les désordres cérébro-vasculaires des sujets Alzheimer et se présenterait dans ce cadre comme une méthode complémentaire à l'IRM.

4.4 Hypotension orthostatique et pulsatilité cérébrale : étude préliminaire HYPOPULSE

4.4.1 L'hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique (hTO) est définie par une chute de la pression artérielle (PA) lors du passage de la position allongée à la position debout et peut se traduire par une sensation de malaise après un lever brutal ou un alitement prolongé. Dans la routine clinique, l'hTO est définie par la baisse de 20mmHg de PAS (systolique) et/ou 10mmHg de PAD (diastolique) [Freeman *et al.*, 2011]. Elle est très fréquente chez la personne âgée et responsable de complications, en particulier de syncopes, de chutes et d'une perte d'autonomie. On estime sa prévalence dans la population générale des plus de 85 ans à 28% [Benvenuto et Krakoff, 2011]. La plupart des auteurs considèrent que le mécanisme physiopathologique reliant hTO et syncope est celui d'une chute brutale de la perfusion cérébrale [Freeman *et al.*, 2011]. Il y a débat concernant la dynamique de ce mécanisme : s'agit-il d'abord d'une diminution de la PA périphérique puis d'une diminution de la PA centrale ou à l'inverse ; s'agit-il initialement d'une anomalie de la régulation cérébrovasculaire dont la diminution de la PA périphérique ou n'en est que la conséquence ? Les rares études explorant le flux Doppler de l'ACM lors d'une épreuve d'hTO semblent indiquer que la baisse de la perfusion artérielle a lieu d'abord dans le cerveau et ensuite en périphérie [Moigno *et al.*, 2001]. La mesure de la réactivité vasculaire cérébrale lors d'une épreuve d'hTO pourrait alors être un indicateur plus spécifique et plus sensible du risque de syncope que la mesure de la PA périphérique. A ce jour seule la mesure de la PA périphérique *via* l'artère humérale permet d'objectiver l'hTO. La réalisation d'un Doppler trans-crânien permet également de mettre en évidence une diminution de la vélocité sanguine au niveau de l'artère cérébrale moyenne en cas d'hTO. Il s'agit d'une mesure objective mais dont la résolution spatio-temporelle est limitée. La technique échographique de la pulsatilité cérébrale TPI permet de pallier à cette difficulté et offre la possibilité d'explorer la réactivité cérébrovasculaire lors d'une épreuve hTO avec une très bonne résolution spatio-temporelle.

4.4.2 Essais pré-étude HYPOPULSE

Le matériel et la méthode ont été décrits précédemment et sont les mêmes que pour le protocole IMMA (voir 4.3.2.2 et 4.3.2.3). Le protocole de cette étude préliminaire a fait l'objet d'un avis favorable du CPP pour une étude en soins courants, systématiquement chez les patients souffrant d'hTO. On distingue 2 groupes dans l'étude hypopulse : 1 groupe de patients avec test d'hTO positifs et un groupe contrôle avec un test d'hTO négatifs. Tous les patients sont recrutés dans le service de gériatrie de l'hôpital Bretonneau, Tours.

Les sujets de l'étude Hypopulse ont été recrutés sur la base des patients hospitalisés dans le service de médecine interne gériatrique, évaluation lors de deux épreuves antérieures réalisées dans le service. Nous avons volontairement restreint notre échantillon à des sujets âgés de plus de 80 ans. Huit sujets ont été inclus dans cette étude. Les critères d'inclusion et non inclusion étaient similaires à l'étude IMMA (voir 4.3.2.1), de même un état général instable sur le plan médical et/ou comportemental, une incompatibilité avec une épreuve d'hTO, des troubles cognitifs sévères à modérément sévères (MMS < 15) et des patients sous

4.4. HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE ET PULSATILITÉ CÉRÉBRALE : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE HYPOPULSE

tutelle ou curatelle.

L'épreuve d'hTO est réalisée selon le consensus international et consiste à mesurer la PA périphérique lorsque le patient est allongé, lorsqu'il se lève T0 et à T+1min, T+2min, T+3min. La mesure de la pulsativité cérébrale a été synchronisée (manuellement) sur la mesure de la PA, c'est-à-dire qu'à chaque mesure de la PA correspondra une mesure de la pulsativité cérébrale. Les variables de la PAS systolique et PAD diastolique ont été analysées (tableau 4.8). En ce qui concerne la TPI, le déplacement cérébral maximal (tableau 4.9), moyen et la variance de la pulsativité cérébrale moyenne ont été analysés.

4.4.3 Résultats préliminaires de l'étude HYPOPULSE

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 4.8 et 4.9. La pression artérielle est exprimée en mmHg pour les 5 temps des deux groupes mis en épreuve d'hTO. Les analyses descriptives des valeurs moyennes de la PA des patients et des témoins montrent une diminution entre la position allongée et la position debout (à t0). Chez les patients, $PAS_{allongée} = 135.25 \pm 18.98 \text{ mmHg}$ et $PAD_{allongée} = 65 \pm 17.42 \text{ mmHg}$, $PAS_{t0} = 105 \pm 4.71 \text{ mmHg}$ et $PAD_{t0} = 53.5 \pm 1.91 \text{ mmHg}$, respectivement. Donc, nous avons une différence $\Delta_P PAS_{allong-t0} = 30.25 \text{ mmHg}$ et $\Delta_P PAD_{allong-t0} = 11.5 \text{ mmHg}$. Chez les témoins, $PAS_{allongée} = 137.5 \pm 4.8 \text{ mmHg}$ et $PAD_{allongée} = 76.5 \pm 16.3 \text{ mmHg}$, $PAS_{t0} = 119 \pm 15.91 \text{ mmHg}$ et $PAD_{t0} = 71 \pm 10.03 \text{ mmHg}$, respectivement. Donc, nous avons une différence $\Delta_T PAS_{allong-t0} = 18.5 \text{ mmHg}$ et $\Delta_T PAD_{allong-t0} = 5.5 \text{ mmHg}$. En effet, ce résultat confirme l'importante baisse de PA chez les patients par rapport aux témoins. Ensuite, pour les temps de t=1min à t=3min la PAS et PAD ne varient pas beaucoup dans les deux cas, mais elles restent plus stables chez les témoins.

Sujets / PA (mmHg)	PAS allongée	PAD allongée	PAS t0	PAD t0	PAS t1min	PAD t1min	PAS t2min	PAD t2min	PAS t3min	PAD t3min	Symptômes
P1	155	76	105	54	70	45	65	41	64	40	oui
P2	119	51	102	52	106	64	103	57	111	49	non
P3	119	51	102	52	106	64	103	57	111	49	oui
P4	148	85	112	56	112	65	125	69	130	69	oui
Moyenne:Écart type	135,25 ± 18,98	65 ± 17,42	105 ± 4,71	53,5 ± 1,91	98,5 ± 19,2	59,5 ± 9,68	99 ± 24,9	56 ± 11,49	104 ± 28,13	51,75 ± 12,25	
T1	133	74	141	76	141	82	138	75	134	76	non
T2	140	69	115	71	144	71	145	77	150	79	non
T3	134	63	103	57	136	70	154	63	141	64	non
T4	143	100	117	80	138	82	134	86	141	82	non
Moyenne:Écart type	137,5 ± 4,8	76,5 ± 16,3	119 ± 15,91	71 ± 10,03	139,75 ± 3,5	76,25 ± 6,65	142,75 ± 8,77	75,25 ± 9,46	141,5 ± 6,35	75,25 ± 7,9	

TABLE 4.8 – Résultats de mesure de la pression artérielle PAS systolique et PAD diastolique pour les 5 temps des deux groupes (Patients et Témoins) mis en épreuve d'hTO.

La figure 4.19 illustre la mesure de déplacement tissulaire durant les 6s d'acquisition par la méthode de TPI pour le patient (P2). En position allongée, les courbes de déplacement sont régulières sur les 7 cycles de pulsation cérébrale, l'amplitude de déplacement pic à pic ($TPI_{max_{allongée}}$) est égale à $85.88 \mu\text{m}$. En position debout (t0), le nombre de cycle est plus important (9 cycles) et la valeur de $TPI_{max_{t0}} = 56.32 \mu\text{m}$. Nous constatons donc dans ce cas une diminution de l'amplitude de déplacement et une augmentation de la FC.

4.4. HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE ET PULSATILITÉ CÉRÉBRALE : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE HYPOPULSE

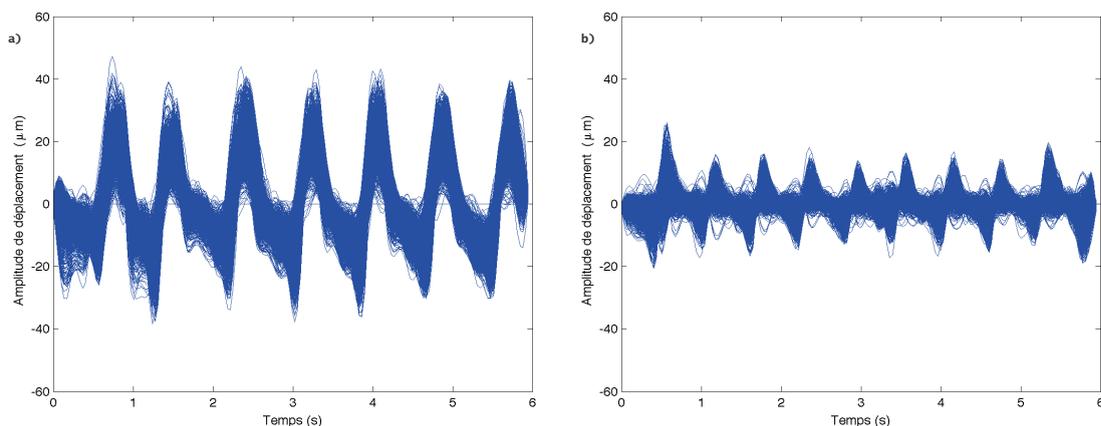


FIGURE 4.19 – Mesure de la TPI en épreuve d’hTO pour le patient (P2). Courbes de déplacement tissulaire en fonction du temps a) allongé et b) debout à t0. Tout les points du plan US sont superposés.

Le tableau 4.9 résume les résultats des mesure de la TPI pour les deux groupes. L’amplitude maximale de déplacement est exprimée en μm . La comparaison des valeurs moyennes de la TPI entre les deux groupes donne : une diminution importante chez les patients $\Delta_P TPI_{max_{allong-t0}} = 32.36\mu\text{m}$ et faible chez les témoins $\Delta_T TPI_{max_{allong-t0}} = 7.01\mu\text{m}$. De plus, la TPI reste stable entre les temps t=1min et t=3min dans les deux cas, ce qui indique un retour progressif à l’état d’équilibre.

Sujets / TPI (μm)	TPI _{max} allongée	TPI _{max} t0	TPI _{max} t1min	TPI _{max} t2min	TPI _{max} t3min
P1	85,88	56,32	46,63	46,89	51,96
P2	76,95		49,80	58,69	51,81
P3	98,01	53,87	58,19	57,81	58,29
P4	88,96			49,65	43,60
Moyenne: Ecart type	87,45 ± 8,7	55,09 ± 1,72	51,54 ± 5,9	53,26 ± 5,8	51,42 ± 6
T1	90,7619	107,0228	94,3312	90,56	87,42
T2	114,171	98,54	100,6	96,941	97,1362
T3	89,4587		86,1555	90,7619	88,23
T4	109,8552	94,33	97,16	97,75	98,9
Moyenne: Ecart type	101,06 ± 12,77	99,96 ± 6,46	94,56 ± 6,16	94 ± 3,78	92,92 ± 5,93

TABLE 4.9 – Résultats de la mesure de la TPI pour les deux groupes (Patients et Témoins) mis en épreuve d’hTO. Le maximum du déplacement pic à pic est exprimé en μm pour les 5 temps de l’épreuve.

4.4.4 Discussions des résultats HYPOPULSE

Malgré la fréquence et la gravité du trouble, l'hTO demeure mal connue sur le plan physiopathologique principalement parce que l'exploration de la dynamique vasculaire s'est limitée jusqu'à présent à des mesures périphériques de modifications de PA. En effet, un nouveau consensus [Freeman *et al.*, 2011] a été publiée récemment et indique que le diagnostic d'hTO repose sur la mesure répétée, allongée puis debout pendant 3 minutes consécutives, de la PA humérale. Cette méthode diagnostique ne permet pas d'évaluer directement les risques de syncopes car certains patients peuvent manifester une hTO périphérique sans ressentir le moindre symptôme central (vertiges, malaises, syncopes ...). D'après Freeman *et al.*, l'hTO est définie par la baisse de 20mmHg de PA systolique et/ou 10mmHg de PA diastolique [Freeman *et al.*, 2011]. Nos résultats montrent une baisse de la PA chez les patients comme attendu, à savoir $\Delta_P PAS_{allong-t0} = 30.25 > 20mmHg$ et $\Delta_P PAD_{allong-t0} = 11.5 > 10mmHg$ (tableau 4.8).

Une intolérance orthostatique survient quand le passage en position debout entraîne une diminution excessive du remplissage cardiaque et du volume d'injection ou lorsque les mécanismes compensatoires sont insuffisants ou inadéquats pour assurer une perfusion suffisante du cerveau [Blomqvist *et al.*, 1994]. Dans le même cas, nos résultats montrent une diminution de l'amplitude de la pulsativité cérébrale. Cependant, l'épreuve d'hTO réalisée dans ce travail nous suggère une baisse du volume d'expansion du tissu cérébral estimé à l'aide de la TPI. La diminution de la pulsativité cérébrale (TPI) pourrait s'expliquer par une augmentation de la compliance veineuse [Tsutsui *et al.*, 2002] diminuant ainsi la contrainte de mouvement exercée sur le cerveau. La diminution de la vasoconstriction entraîne une augmentation des résistances vasculaires [Tsutsui *et al.*, 2002]. Cette dernière induit une faible transmission de l'onde de pouls qui est le moteur de la pulsativité cérébrale, se qui entraîne une diminution de l'amplitude de mouvement du tissu environnant.

Nous avons montré une augmentation progressive de la FC et une diminution de la pression artérielle systolique. Les manifestations de l'intolérance orthostatique sont variables et vont d'une augmentation de la fréquence cardiaque associée à une diminution de la pression artérielle avec un pincement de la différentielle¹ à une tendance à la syncope en position debout [Sun *et al.*, 2001a, Sun *et al.*, 2001b]. Les manifestations cliniques non spécifiques et classiquement décrites au cours de l'hypotension orthostatique : pâleur, sueurs, vision trouble, sensation de chaleur, de tête vide, de vertiges, faiblesse des membres inférieurs, malaise général avec l'impression de perte de connaissance imminente, ces symptômes régressant lors du retour en position allongée. En effet, ces symptômes étaient présents chez 3/4 des patients et aucun des témoins.

4.4.5 Conclusions et perspectives de la pré-étude HYPOPULSE

Dans des conditions normales, un système de régulation (mécanismes neuro-hormonaux et réflexes cardio-vasculaires) permet de prévenir la chute brutale de pression artérielle qui pourrait résulter du passage à la position debout. Ce système va notamment agir sur les résistances vasculaires (vasoconstriction) avec une augmentation de la fréquence cardiaque.

1. La différentielle est un terme utilisé en clinique qui représente la différence entre PAS - PAD.

4.4. HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE ET PULSATILITÉ CÉRÉBRALE : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE HYPOPULSE

Les sujets présentant un défaut de ce système de régulation ne vont pas être capables de moduler les résistances vasculaires lors du passage en station debout et vont ainsi avoir un pool sanguin veineux important. La pression artérielle sera basse. La perfusion globale de la partie supérieure du corps et notamment du cerveau est diminuée et entraîne le malaise.

Cette étude préliminaire d'exploration de la dynamique cérébrovasculaire dans l'hTO par la TPI a permis de confirmer qu'il existe une baisse significative de la pulsatilité cérébrale dans l'hTO et d'en dégager une dynamique de réactivité vasculaire générale. En définitive, la TPI pourrait représenter une méthode plus directe de diagnostic et une étude longitudinale ultérieure pourrait permettre d'évaluer l'intérêt pronostic de la TPI à dépister les sujets à risque de syncope.

Finalement, une étude pilote en soins courant a débuté au CHRU de Tours sur un effectif de 40 sujets, 20 dans le groupe hTO positive et 20 dans le groupe contrôle, permettrait de montrer une différence significative entre les groupes afin de mieux comprendre la relation entre la TPI et la PA dans une épreuve d'hTO.

4.4. HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE ET PULSATILITÉ CÉRÉBRALE : ÉTUDE PRÉLIMINAIRE HYPOPULSE

Conclusion générale

Le travail de recherche présenté dans ce document porte principalement sur la mesure ultrasonore des mouvements naturels du cerveau, où la pulsation artérielle (phases systoliques et diastoliques de l'écoulement sanguin) du cerveau (polygone de Willis) est utilisée comme source interne naturelle de contrainte. En effet, la mesure de la pulsatilité du parenchyme cérébral est le reflet de la dynamique de contraction/dilatation des parois des artères et conséquence de la réactivité cérébrovasculaire en réponse aux contraintes de cisaillements artériels.

Ce projet vise à améliorer les techniques d'exploration fonctionnelle de la perfusion cérébrale, et la compréhension biomécanique du cerveau. Également de mettre en place un outil majeur en termes de dépistage, de diagnostic, de suivi et de traitement, mais également en matière de recherche physiopathologique. En particulier, la validation du procédé de mesure de la pulsatilité cérébrale pourra permettre de simplifier les stratégies d'exploration diagnostique des pathologies cérébrovasculaires et neurodégénératives.

Jusqu'à présent, les techniques utilisant les ultrasons sont limitées par la difficulté de traverser sans aberrations la barrière osseuse du crâne et limiter ainsi l'exploration globale de la vascularisation cérébrale. Cette limitation est proportionnelle à la fréquence des US. Dans ce contexte, nous avons intégré, grâce au financement et au partenariat du projet ANR COSTUM, une sonde linéaire basse fréquence 2.75 MHz sur l'échographe Aixplorer[®] de la société SuperSonic Imagine. De plus, nous avons développé des algorithmes d'estimations de mouvements adaptés au format de l'Aixplorer[®] (signaux complexes démodulés IQ) en mode ultrarapide.

Durant ce travail de thèse, différentes techniques US, et certaines nouvellement introduites dans la littérature, ont été implémentées et testées, essentiellement sur le cerveau humain à basse fréquence. Les applications expérimentales et cliniques abordées ont montré l'intérêt de mettre en place des outils pertinents pour répondre à la problématique d'exploration ultrasonore du fonctionnement cérébral par US. Dans un premier temps, différents tests acoustiques et élastographiques (chapitre 2) ont été réalisés pour valider les bonnes performances de notre chaîne de mesure en terme d'acquisition ultrasonore, d'estimation des déformations et de suivi d'onde de cisaillement (mouvement rapide). Le test d'élastographie quasi-statique *in vitro* sur un fantôme d'élasticité (CIRS M049) lors d'une compression à main libre a permis d'évaluer nos techniques d'estimations de mouvement (champ de déplacement et champ de déformation) en détectant avec une bonne qualité les hétérogénéités dans un milieu calibré [Ternifi *et al.*, 2012b, Ternifi *et al.*, 2012c]. De plus, lors d'un test d'élastographie dynamique nous avons évalué la précision de notre mesure

des vitesses de cisaillement générées par une vibration (vitesse de phase de 1.32 ± 0.04 m/s et un coefficient d'atténuation de 4.51 dB/cm à 80 Hz) [Remenieras *et al.*, 2012].

En nous appuyant sur les outils développés dans le chapitre 2 et 3, nous avons réalisé dans un premier temps des mesures *ex vivo* [Ternifi *et al.*, 2013] & *in vivo* [Ternifi *et al.*, 2012b, Ternifi *et al.*, 2012c] des mouvements pulsatiles de la carotide. Ensuite, nous avons mis en place une nouvelle méthodologie "Fast Cerebral Pulsatility Imaging" (FCPI) pour mesurer la pulsatilité cérébrale qui permettra ainsi d'évaluer indirectement le fonctionnement mécanique du cerveau. Pour atteindre cet objectif, une plateforme d'imagerie a été mise en place, capable de cartographier le champ de déplacement et le champ de déformation du tissu cérébral *in vivo* au cours du cycle cardiaque. Nous avons couplé le système Aixplorer® à un système de neuro-navigation BrainLab® pour se positionner précisément dans le cerveau et obtenir des mesures reproductibles. La résolution atteinte en terme de discrétisation spatiale est de 0.55mm et temporelle de 80ms, ainsi que les fréquences d'acquisition accessibles de 100 à 5000Hz offrent une opportunité très intéressante pour approfondir l'étude des propriétés mécaniques du cerveau.

En ce qui concerne les applications cliniques (chapitre 4), nous avons mis en œuvre une méthodologie d'élastographie passive pour imager par ultrasons les propriétés mécaniques du tissu cérébral dans le cadre des trois études cliniques.

La première étude est réalisée dans le cadre du projet COSTUM, résume l'étude clinique de suivi du vieillissement cérébral par US basé sur des observations de l'histoire naturelle de l'évolution de la pulsatilité cérébrale [Certon *et al.*, 2013]. Lors de l'étude COSTUM, les mouvements du tissu cérébral de 40 sujets sains ont été caractérisés à l'aide de la FCPI par tranche d'âge : moins de 40 ans, [40 60[ans, [60 70[ans et plus de 70 ans. Les résultats montrent que les données de la FCPI sont sensibles à l'avancée de l'âge. Une diminution de l'amplitude de la pulsatilité cérébrale a été observée au cours du vieillissement naturel [Ternifi *et al.*, 2014b].

La deuxième étude a été menée dans le cadre du projet IMMA, dont l'objectif est de comparer les résultats de pulsatilité entre un groupe atteint de la maladie d'Alzheimer et un groupe sain à l'aide de la technique *Tissue Pulsatility Imaging* (TPI). Cette technique est similaire à la FCPI, mais avec une cadence d'imagerie plus faible et un mode standard d'émission/réception US (non par onde plane). Nous avons effectué les enregistrements de TPI à l'aide d'un échographe Acuson Antares® de Siemens healthcare (Paris, France) et une sonde phased-array à 2.5 MHz. Une corrélation négative significative a été trouvée entre le maximum de déplacement mesuré en US et le volume des lésions de la substance blanche (leucoaraïose) cérébrale mesuré en IRM ($r = 0,86$, $\rho = 0.001$) chez le groupe témoin [Ternifi *et al.*, 2012b, Ternifi *et al.*, 2014a]. Il n'y avait pas de différence significative en terme d'amplitude de déplacement entre le groupe témoin et le groupe atteint de la maladie d'Alzheimer. En revanche, la TPIsd est plus importante dans le groupe Alzheimer que chez le groupe témoin. En peut, en conclure que la pulsatilité est moins régulière chez les sujets atteint d'Alzheimer.

La troisième étude HYPOPULSE, concerne une pré-étude réalisée sur sujets atteints d'hypotension orthostatique (hTO). Lors d'une épreuve hTO (passage d'une position allongée à une position debout), la pulsatilité cérébrale et la pression artérielle (PA) étaient plus faible dans le groupe de patients avec test d'hTO positif par rapport au groupe contrôle

avec un test d'hTO négatif. En parallèle, une augmentation progressive de la fréquence cardiaque a été observée chez les sujets hTO positifs. Enfin, une étude pilote en soins courants a débuté au CHRU de Tours sur un effectif de 40 sujets, 20 dans le groupe hTO positive et 20 dans le groupe contrôle, afin de mieux comprendre la relation entre la TPI et la PA dans une épreuve d'hTO.

Ces études cliniques font de la mesure ultrasonore de la pulsatilité cérébrale (FCPI & TPI) une méthode prometteuse pour l'investigation de la dynamique cérébrovasculaire puisqu'elle associe des atouts significatifs :

- grande sensibilité dans la mesure des déplacements ($1 \mu\text{m}$) comparé à l'IRM.
- excellente résolution temporelle : de l'ordre de quelques dizaines de millisecondes. On peut donc suivre la dynamique intra-cycle cardiaque.
- la souplesse et la maniabilité d'un petit équipement déplaçable du type écho-Doppler, très largement utilisé en pratique clinique y compris au lit du patient.

Les retombées scientifiques de cette thèse sont la définition d'un facteur lié à la pulsatilité cérébrale pour aider à la compréhension de la biomécanique du cerveau ainsi qu'à la prédiction et au suivi de certaines pathologies cérébrales. Dans le cas d'un cerveau pathologique, les maladies affectant la vascularisation et/ou tissu cérébral peuvent être liées à une modification des paramètres de la pulsatilité [Ternifi *et al.*, 2014a]. Ces résultats pourraient fournir des nouveaux indices aux médecins pour évaluer la réponse à un traitement pour les pathologies concernées. On dispose potentiellement d'un biomarqueur non invasif du fonctionnement cérébral incluant les composantes vasculaires et biomécaniques.

Cette technique d'élastographie passive est peu coûteuse, transportable sous certaines conditions, totalement non-invasive, rapide, adaptable à des situations où des techniques plus volumineuses ne le sont pas, comme l'exploration des lésions cérébrales par IRM (Leucoaraïose). En revanche, elle reste à améliorer et ne permet pas d'obtenir des images structurales. Elle est opérateur-dépendante et le signal ultrasonore est atténué par les tissus denses comme l'os crânien.

Bien sûr, comme nous l'avons vu dans les conclusions partielles de chaque chapitre, de nombreuses études sont encore nécessaires pour optimiser certains paramètres (déplacement, déformation, viscoélasticité ...), certains outils (sonde basse fréquence), les valider cliniquement et leur trouver une place pertinente. Un travail de comparaison avec d'autres méthodes existantes, comme le EEG ou l'IRM reste également à accomplir pour couvrir un large spectre d'exploration du fonctionnement cérébral. Enfin, il va de soi que la validation clinique d'une technique, comme la FCPI & la TPI ne garantit pas son adoption par la communauté médicale, car cette adoption dépend de nombreux critères rationnels comme le coût de l'examen, son accessibilité et sa prise en charge par les systèmes d'assurances sociales.

Les travaux présentés dans ce mémoire ouvrent de nombreuses perspectives. Ainsi, l'évaluation quantitative précise de l'élasticité du cerveau *in vivo* serait d'un grand intérêt pour de nombreuses applications en neurologie et en neurochirurgie. Pour le diagnostic, il pourrait aider à améliorer la détection des tumeurs. En neurochirurgie, l'imagerie d'élasticité du cerveau en temps réel pourrait fournir un nouvel outil peropératoire pour la localisation de la lésion ainsi que l'évaluation et la correction du décalage (Brain-Shift) des images IRM du cerveau après la craniotomie. Dans la recherche fondamentale sur les pathologies

du cerveau comme les maladies neurodégénératives, elle pourrait aider à comprendre les mécanismes du développement et assurer le suivi de l'efficacité du traitement. De plus, les études biomécaniques ont besoin d'une estimation précise des paramètres mécaniques des tissus cérébraux pour élaborer les modèles numériques.

Avec les travaux récents de S. Catheline qui permettent par corrélation de bruit physiologique de retrouver de la cohérence spatio-temporelle dans un champ diffus, une nouvelle perspective s'ouvre à la suite du projet COSTUM. L'idée est de mettre en œuvre une méthode d'élastographie passive [Catheline *et al.*, 2008, Catheline *et al.*, 2013] basée sur ces techniques de corrélation de champs d'ondes aléatoires, permettant d'estimer l'élasticité du tissu cérébral en s'affranchissant de la nécessité d'utiliser un champ acoustique de forte intensité à travers le crâne. Cette méthode utilise les mouvements physiologiques naturels du cerveau comme source de contraintes internes. La présence des nombreuses artères cérébrales (droite et gauche) autour du polygone de Willis forment un réseau complexe de sources de bruit physiologique dans le cerveau qui semble assurer un nombre important et une distribution isotrope de l'emplacement des sources de contraintes, gage de réussite de cette méthode d'analyse.

Dans une approche plus prospective, l'intérêt de concevoir un prototype de sonde cMUT (transducteurs capacitifs micro-usinés) basse fréquence et large bande est de pouvoir ajuster, pour chaque patient, la fréquence des ultrasons. Il a été montré qu'une seule sonde cMUT peut couvrir la bande 200 kHz-3 MHz avec des niveaux de pression ultrasonore significatifs [Certon *et al.*, 2013, Boulmé *et al.*, 2014]. En d'autres termes, on cherche à moduler cette fréquence en fonction des propriétés (atténuation et densité) du tissu osseux à traverser pour l'exploration ultrasonore du cerveau. Cette approche peut avoir un apport important en routine clinique dans les années à venir, par exemple pour suivre la pression intracrânienne à l'aide de la quantification de l'élasticité effective et sa dépendance des mouvements du cerveau (contraction/dilatation), en particulier les pulsations induites par l'onde de pouls.

Dans la continuité des études cliniques, une nouvelle étude comparative de la réactivité physiologique et cérébrovasculaire dans la dépression a été lancée au CHRU de Tours (Projet EMPHILINE). Le but est de comparer la réactivité physiologique (mesurée par les variations de fréquence cardiaque, de fréquence respiratoire, de perfusion cérébrale, de conductance cutanée et du sursaut) dans les 3 phases de l'émotion entre un groupe de sujets dépressifs, de sujets dépressifs en rémission et de sujets témoins. L'idée est de comparer la perfusion cérébrale basale telle que mesurée par la TPI et par l'IRM, entre les 3 groupes de l'étude au repos et pendant les taches émotionnelles.

En parallèle à ce travail, deux thèses ont débuté en 2012 : la thèse de doctorat d'Emmanuel Nicolas, projet PALPABRAIN sur la mesure des paramètres viscoélastiques du cerveau par élastographie transitoire [Nicolas *et al.*, 2013]; et celle d'Emmanuel Simon, projet ELAPSUS sur la caractérisation des propriétés viscoélastiques du placenta au cours de la grossesse (application à la souffrance foetale) [Calle *et al.*, 2014]. Ces deux études d'élastographie dynamique par vibration externe utilisent en partie le développement technologique de ce travail de recherche (Sonde SP5-1 et plateforme d'imagerie) et les algorithmes d'estimation de mouvement validé durant cette thèse.

Enfin, l'appel à projet région 2014-2016 vient d'être acceptée : projet BrainMut sur

CONCLUSION GÉNÉRALE

la mesure de l'élasticité cérébrale par élastographie passive avec les méthodes de corrélations de bruit [Gallot, 2010, Catheline *et al.*, 2013]. Lors de ce projet, les outils permettant d'obtenir *in vivo* l'élasticité du tissu cérébral à partir des mouvements naturels (bruit physiologique) seront mis en oeuvre. A savoir, le développement d'une sonde cMUT basse fréquence (large bande 0.5 à 1.5 MHz) qui sera adaptée à la traversée de la boîte crânienne et connectée à un système d'imagerie ultra-rapide. De plus, le développement des algorithmes dédiés à l'élastographie passive pour le cerveau d'un modèle animal. En effet, ce travail de recherche doit permettre de réaliser rapidement un outil de diagnostic permettant d'améliorer les techniques d'exploration fonctionnelle de la vascularisation cérébrale. Cette première utilisation de la mesure de l'élasticité du cerveau par la pulsatilité cérébrale pourrait en souligner l'intérêt pour le diagnostic de certaines pathologies du vieillissement, en particulier dans leur composante cérébro-vasculaire. A terme, un tel projet permettrait de proposer précocement un traitement de ces pathologies mieux adapté, afin d'en diminuer les séquelles vasculaires, aboutissant ainsi à une amélioration de la prise en charge des malades et à une diminution du coût de traitement de ces patients.

Annexes

Résumé des caractéristiques techniques et des tests acoustiques de la sonde SP5-1

PERFORMANCE DATA SHEET

1350F1001

Product Reference 128 elements probe		Acoustic Test	Date 15/09/2011, 13:56	VERMON S.A. FRANCE Tel:02.47.37.42.78 Fax:02.47.38.15.45	Data Sheet Number N000002912
OF	NC		Serial Number 1350F1001		Operator gfe

Element 64 Time response

Sensitivity	Vpp = 404 mV
Axial Resolution -6dB	Ax.R = 433 ns
-20dB	Ax.R = 2 μs

Element 64 Frequency response

	-6 dB
Low cut off Frequency	1.5 MHz
High cut off Frequency	4.0 MHz
Center Frequency	2.8 MHz
Bandwidth	2.4 MHz
Bandwidth/Fc	89 %

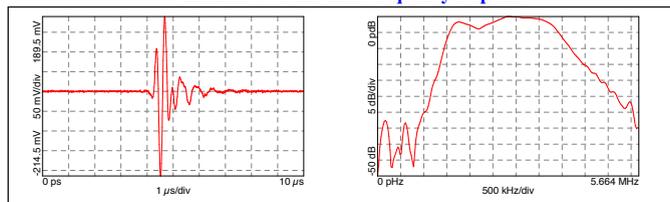
Target Distance Dc1 = 93.6 mm 126.5 μs

Elements sensitivity variation

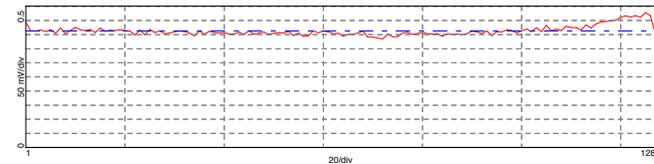
	Avg	Min	Max
Vpp	412 mV	384 mV	477 mV
Axial Reso. -6dB	430 ns	421 ns	439 ns
Axial Reso. -20dB	1.5 μs	1.5 μs	1.6 μs
Bw/Fc -6dB	89 %	86 %	90 %
Fc -6dB	2.8 MHz	2.7 MHz	2.8 MHz

Comment E/R 5072PR G+20dB Full BW E1 Dc50Ohms

Element 64 Time and Frequency response



Elements sensitivity Delta (All Elts) = -1.9 dB Delta (4 to 125) = -1.7 dB



Electrical safety

..... V AC Hipot : passed failed
 V AC Leakage current : μA

Publications

Ultrasound measurements of brain tissue pulsatility correlate with the volume of MRI white-matter hyperintensity

Low frequency cMUT technology : Application to measurement of brain movement and assessment of bone quality

BRIEF COMMUNICATION

Ultrasound measurements of brain tissue pulsatility correlate with the volume of MRI white-matter hyperintensity

Redouane Ternifi^{1,2}, Xavier Cazals³, Thomas Desmidt^{1,3}, Frédéric Andersson¹, Vincent Camus^{1,2,3,4}, Jean-Philippe Cottier^{1,2,3}, Frédéric Patat^{1,2,3,4} and Jean-Pierre Remenieras^{1,2}

White-matter hyperintensity (WMH) is frequently seen in magnetic resonance imaging (MRI), but the complete physiopathology of WMH remains to be elucidated. In this study, we sought to determine whether there is an association between the maximum brain tissue displacement (maxBTD), as assessed by ultrasound, and the WMH, as observed by MRI. Nine healthy women aged 60 to 85 years underwent ultrasound and MRI assessments. We found a significant negative correlation between maxBTD and WMH ($\rho = -0.86$, $P < 0.001$), suggesting a link between cerebral hypoperfusion and WMH.

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism advance online publication, 9 April 2014; doi:10.1038/jcbfm.2014.58

Keywords: brain imaging; cerebral blood flow measurement; leukoaraiosis; pulsatility; ultrasound tissue displacement; white-matter disease

INTRODUCTION

White-matter (WM) hyperintensity (WMH) is interpreted as representing lesions or rarefaction of the WM, also referred to as leukoaraiosis. It is frequently observed in T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) images and becomes more common with age.¹ However, many studies have reported that WMH is associated with pathologic conditions such as cognitive impairment,² gait disorders, and depression.³ Some studies have found that decreased cerebral blood flow (CBF) and local or general arteriopathy are associated with the development of WMH.^{4–6} However, little is known about the physiologic processes that lead to WMH, possibly because WMH is mainly investigated by MRI, which has certain limitations. For example, MRI is sometimes not well tolerated by patients because it requires them to be confined in a small space. It is also costly and has limited spatio-temporal resolution.

An innovative technique, referred to as ultrasound tissue pulsatility imaging (TPI), has been developed to assess the pulsatility of soft tissues and has been used to characterize brain tissue pulsatility.^{7–9} Brain TPI is performed by recording consecutive ultrasound images of the natural movements of the brain in echo-B mode, with a transcranial probe positioned on the temporal window of the skull. Signal acquisition follows classic echography standards, but special signal processing is needed to accurately assess the amplitude of the pulsatile movements of the brain. Pulsatile movements of the brain tissue are mainly caused by CBF; variable blood volume causes the brain to expand and relax over the course of the cardiac cycle,¹⁰ and brain TPI is therefore thought to be related to cerebrovascular functioning and CBF regulation.

Tissue pulsatility imaging is a fast, portable, inexpensive, and noninvasive technique that can be applied to subjects in settings that are unsuitable for the use of neuroimaging techniques

typically used for CBF assessment. Moreover, unlike the Doppler technique, which assesses blood velocity in only one large vessel, the TPI technique allows the assessment of cerebrovascular reactivity for a large volume of parenchyma ($\sim 100 \text{ cm}^3$) in each acquisition, including the reactivity of both large and small arteries in the region of interest (ROI). Tissue pulsatility imaging assesses local CBF and cerebrovascular reactivity more precisely than other neuroimaging techniques. Moreover, TPI is much more suitable for routine use, as setup and acquisition take no > 15 minutes.

In this study, we aimed to compare WMH and brain tissue displacement (BTD) in healthy elderly volunteers. We hypothesized that greater WMH would correspond to lower BTD, suggesting that a decreased CBF is associated with greater WMH.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Thirteen healthy volunteers were recruited from the local community by advertisement. All subjects were female and between the ages of 65 and 85 years. Only females were recruited to reduce variability; previous findings indicated significant differences in cerebrovascular impairment between age-matched males and females.¹¹ The exclusion criteria were the presence of a neurologic disorder (stroke and cognitive deficits), suspected dementia (score on the Mini Mental State Examination below 26), any acute disease in the last 3 months, undernutrition or malnutrition (body mass index $< 21 \text{ kg/m}^2$), cardiovascular and/or respiratory disease (hypotension, arrhythmia, and heart failure), use of central analgesics, and contraindication for MRI. Clinical and cognitive assessments were performed by a physician from a memory clinic (to ensure the absence of neurologic and cognitive disorders). Informed consent was obtained from all subjects, and the study protocol was approved by the local human ethical committee. Four of the thirteen participants were excluded because of major intracranial abnormalities found by MRI and poor-quality TPI data (thick temporal bone). Thus, only nine subjects were selected for the

¹UMR Inserm U930 Imagerie et Cerveau, Tours, France; ²Université François Rabelais de Tours, Tours, France; ³CHRU de Tours Department of Clinique Psychiatrique and Department of Imaging, Tours, France and ⁴INSERM CIC 1415, Tours, France. Correspondence: R Ternifi, Université François Rabelais, UMR INSERM U930, 10 bd Tonnellé, 37032 Tours, France.

E-mail: redouane.ternifi@etu.univ-tours.fr

This work was supported by the 'Fondation Thérèse et René Planiol pour l'étude du Cerveau' (Tours, France).

Received 28 September 2013; revised 12 January 2014; accepted 22 February 2014

study. This study was approved by the Ethics Committee CPP 'Comité de Protection des Personnes de Tours, Région Centre' and AFSSAPS 'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé' (reference 2009-B91447-80) and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Ultrasound Protocol

The ultrasound recordings were performed using an Antares medical scanner (Siemens Healthcare, Paris, France) by a single biophysics technician who was blinded to the MRI results. Transcranial acquisitions were performed with a PX4-1 phased-array transducer (Siemens Healthcare) with a central frequency of 2.5 MHz, a 90° field of view, and 96 × 3 elements (1.5 D). Measurements were performed through the right temporal bone window with the probe positioned perpendicularly to the skull in a mechanical holder to reduce artifacts caused by movement of the operator or the subject. Color Doppler was used to position the ultrasound beam on the middle cerebral artery. With this configuration, we were able to explore the entire right side of the brain in the transverse plane, from the glabella to the opisthocranium. In this work, the ultrasound ROI represents the global ultrasound measurement area in the brain and was chosen between 1.5 and 7 cm to avoid both phase aberrations near the skull and ultrasound attenuation (see Figure 2). All subjects were asked to sit and remain quiet during the recording time. For each subject, the protocol consisted of seven consecutive acquisitions of 6 seconds each, during which imaging data were collected for the ROI. The acquisition frame rate was 30 images/s (total of 180 frames). The acquired data were then downloaded for offline analysis with the MATLAB software (The Mathworks, Inc., Natick, MA, USA). The Siemens Axius Direct Ultrasound Research Interface provided direct access to beam-formed radiofrequency lines, which were used to estimate the displacement of brain tissue.

Brain tissue displacement was estimated using a 1D-intercorrelation method. The maximum of the normalized intercorrelation function was used to estimate the delay between ROIs on ultrasound radiofrequency lines. The correlation coefficient was fixed at 0.7, and the range was 0.7 to 0.99. A kernel size of 4 wavelengths was chosen. Further signal processing by parabolic interpolation was performed to reduce the noise level of the correlation function to 0.8 μm.^{9,12} An overlap rate of 80% between spatial kernels was used to improve the axial resolution, resulting in an axial resolution of 0.24 mm. Brain tissue displacement was measured along the ultrasound beam axis. The slow movement caused by respiration has a magnitude on the order of 300 μm, and this movement needs to be filtered out. A bandpass filter was used to focus on displacements related to heart rate; the low cutoff frequency was fixed at 0.6 Hz to eliminate slow movements, such as those induced by respiration, and the high cutoff frequency was fixed at 10 Hz to eliminate rapid displacements. The amplitude of displacement was estimated from an ROI near the middle cerebral artery for each spatial point. The peak-to-peak amplitude was then calculated between the maximum and the minimum displacement. The estimation of maximum BTd (maxBTd) for each subject was computed based on the seven acquisitions. The mean absolute displacement and the standard deviation were then calculated for all subjects.

Magnetic Resonance Imaging Protocol

Once the measurements by ultrasound were performed, the operator placed a mark on the skin of the subject at this level. Then, the MRI was performed with a vitamin E capsule (hyperintense on MRI) positioned at the skin mark. The MRI recordings were performed under the supervision of a senior neuroradiologist, who was unaware of the TPI results, using a 1.5-Tesla General Electric HDx (GE Medical System, Paris, France). Fluid attenuated inversion recuperation T2, T2-weighted spin-echo, and high-resolution T1-weighted MRI 3D volumes were acquired with voxel sizes of 1 × 1 × 5 mm and 1 × 1 × 1.3 mm, respectively. The WMH analysis, including a visual and volumetric analysis, was performed by two neuroradiologists using the MRicro software (v. 1.37, freeware, courtesy of Chris Rorden)¹³ and the fluid attenuated inversion recuperation sequence. Three ROIs were located manually in a healthy WM ROI for each subject to obtain a mean intensity. The hyper-signal threshold used to distinguish WMH from healthy WM was more than three times greater than the mean value. Visual analysis of each section allowed us to eliminate gaps volume. The WMH volume was normalized by the total intracranial volume to correct for variations in head size. The relative volume of WMH% is more accurate for the comparison of the leukoaraiosis load among subjects.

Table 1. Subject characteristics

Subject	Age (years)	Absolute volume WMH (cm ³)	Right relative volume WMH (%)	Maximum BTd (μm)
1	75	15.2	0.72	80.34
2	81	15.9	0.91	65.98
3	66	0.1	0	109.61
4	67	0.4	0	112.47
5	74	13.2	0.7	78.5
6	73	17.2	0.73	53.62
7	65	9.43	0.43	73.39
8	66	13.16	0.56	63.84
9	68	7.57	0.38	86.05
Mean	70.56	10.24	0.49	80.42

BTd, brain tissue displacement; WMH, white-matter hyperintensity.

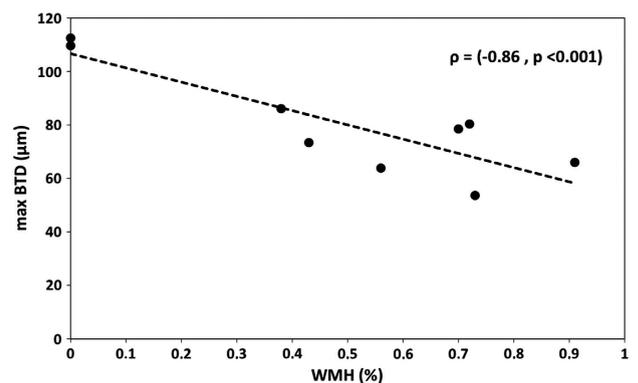


Figure 1. The maximum brain tissue displacement (maxBTd) decreased significantly as the severity of white-matter hyperintensity (WMH) increased. Correlation between the maximum BTd (μm) and the relative WMH volume (%).

Statistical Analyses

The correlation coefficient was estimated using a nonparametric Spearman test. The null hypotheses tested were that the variables were independent. Correlation was considered as significant when the *P* value was < 0.05.

RESULTS

Table 1 shows the age, WMH volume, and the level of BTd for the nine selected subjects. The mean absolute WMH and WMH% volumes were 10.24 ± 6.42 cm³ and 0.49 ± 0.32%, respectively. The mean maxBTd score was 80.42 ± 20 μm.

Figure 1 shows the maxBTd as a function of WMH%. A significant negative correlation was found between BTd and WMH% ($\rho = -0.86, P < 0.001$). The mean value of BTd was correlated with WMH% ($\rho = -0.72, P < 0.001$). Ultrasound images for the two extreme cases are shown in Figure 2. In the left image, the subject with the highest BTd (112 μm) had a WMH% volume of 0%. In the right image, the subject with the lowest BTd (53 μm) had a WMH% volume of 0.73%. The two BTd images were estimated at the peak of the systolic cycle.

DISCUSSION

Although the anatomopathologic significance of WM changes has not been completely elucidated, a strong association among WMHs, vascular risk factors, and vascular disorders has been proven.³ In elderly subjects, WMHs may be considered as a normal

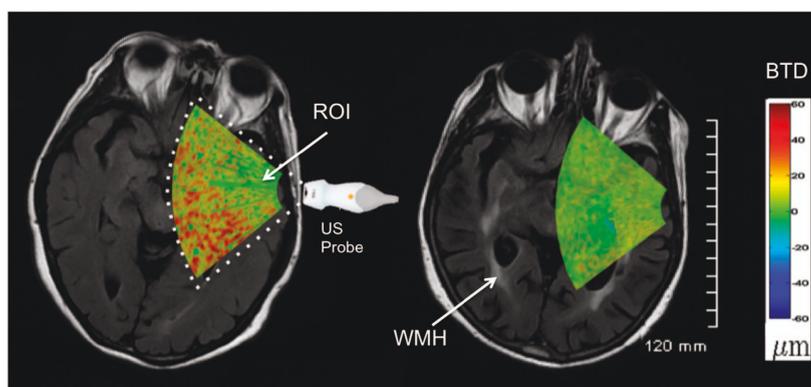


Figure 2. Axial images representing the brain tissue displacement (BTD) images overlaid on magnetic resonance (MR) images of subjects 2 and 4, reconstructed in parallel with the ultrasound images. For patient 4 (left image), the relative white-matter hyperintensity (WMH) volume was 0%. For patient 2, who had significant WMH (arrows), the relative WMH volume was 0.91%. The color scale indicating BTD amplitude (-60 to $+60 \mu\text{m}$) is shown on the far right. ROI, region of interest.

aging phenomenon. However, from the clinical point of view, WMHs have been associated with cognitive, motor, and neuropsychiatric symptoms, and the real impact of the WMH load on brain function remains a research focus. The signal abnormalities observed on MRI represent a morphologic marker of leukoariosis, which may reflect the tip of the iceberg. There is a lack of functional biomarkers to measure the real impact of this microangiopathy.

The main result of this study was the significant negative correlation between the maximum magnitude of cerebral tissue pulsatility measured by ultrasound (TPI) and the WMH volume measured by MRI. The results are promising regarding the characterization of subjects with global cerebrovascular changes by TPI. Changes in natural brain pulsatility have been studied previously, and such changes are reported to be related to the quality of cerebral tissue perfusion¹⁴ and the regulation of brain activity.⁷ Other MRI studies have correlated WMH with fibrohyalinotic vessels,¹⁵ which are associated with a significant decrease in the CBF observed by ultrasound.^{5,6} The significant negative correlation between maxBTD and WMH that we observed could be due to the astrogliosis and fibrohyalinotic vessel changes found in the WMH area. Thus, the maxBTD assessed by ultrasound could represent a new and promising functional biomarker for leukoariosis, which is more relevant to the pathologic conditions than MRI for the prognosis of vascular diseases and therapeutic effects.

However, the current study has various limitations. For example, the number of subjects included was small, and data on brain tissue pulsatility were assessed only in the right hemisphere. There is, however, no evidence to suggest that brain tissue movement is different in the two hemispheres, and all the subjects studied were right handed. Despite these limitations, TPI appears to be a promising technique with which to assess brain disorders associated with WMH and any related vascular components. However, this pilot study needs to be replicated with a higher frame rate to improve the time resolution and with neuronavigation to increase the reliability of the measurements. These results will motivate further studies of brain pulsatility in patients with a high volume of WMH (e.g., Alzheimer's, ischemia, and dementia). As shown in Materials and methods in this study, TPI may become a complementary method to MRI. The next step of our study will be the comparison of results from volumetric WMH, TPI, and arterial spin labeling in subjects with Alzheimer's disease. We plan to improve TPI processing to access mechanical parameters, such as brain tissue elasticity, by using intrinsic ultrasound strain imaging.

DISCLOSURE/CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Melouka Elkateb-Hachemi PhD for her high quality technical assistance and scientific advice.

REFERENCES

- 1 Hommet C, Mondon K, Constans T, Beaufls E, Desmidt T, Camus V *et al*. Review of cerebral microangiopathy and Alzheimer's disease: relation between white matter hyperintensities and microbleeds. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; **32**: 367–378.
- 2 Murray ME, Senjem ML, Petersen RC, Hollman JH, Preboske GM, Weigand S *et al*. Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol* 2010; **67**: 1379–1385.
- 3 O'Brien JT. Clinical significance of white matter changes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; **22**: 133–137.
- 4 Tsao CW, Seshadri S, Beiser AS, Westwood AJ, Decarli C, Au R *et al*. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community. *Neurology* 2013; **81**: 984–991.
- 5 Brickman AM, Zahra A, Muraskin J, Steffener J, Holland CM, Habeck C *et al*. Reduction in cerebral blood flow in areas appearing as white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 2009; **172**: 117–120.
- 6 Marstrand JR, Garde E, Rostrup E, Ring P, Rosenbaum S, Mortensen EL *et al*. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke* 2002; **33**: 972–976.
- 7 Kucewicz JC, Dunmire B, Leotta DF, Panagiotides H, Paun M, Beach KW. Functional tissue pulsatility imaging of the brain during visual stimulation. *Ultrasound Med Biol* 2007; **33**: 681–690.
- 8 Kucewicz JC, Dunmire B, Giardino ND, Leotta DF, Paun M, Dager SR *et al*. Tissue pulsatility imaging of cerebral vasoreactivity during hyperventilation. *Ultrasound Med Biol* 2008; **34**: 1200–1208.
- 9 Desmidt T, Hachemi ME, Remenieras JP, Lecomte P, Ferreira-Maldent N, Patat F *et al*. Ultrasound Brain Tissue Pulsatility is decreased in middle aged and elderly type 2 diabetic patients with depression. *Psychiatry Res* 2011; **193**: 63–64.
- 10 Wagshul ME, Eide PK, Madsen JR. The pulsating brain: a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids Barriers CNS* 2011; **8**: 5.
- 11 van den Heuvel DM, Admiraal-Behloul F, ten Dam VH, Olofsen H, Bollen EL, Murray HM *et al*. Different progression rates for deep white matter hyperintensities in elderly men and women. *Neurology* 2004; **63**: 1699–1701.
- 12 Céspedes I, Huang Y, Ophir J, Spratt S. Methods for estimation of subsample time delays of digitized echo signals. *Ultrason Imaging* 1995; **17**: 142–171.
- 13 Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology* 2000; **12**: 191–200.
- 14 Greitz D, Wirestam R, Franck A, Nordell B, Thomsen C, Ståhlberg F. Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging. *Neuroradiology* 1992; **34**: 370–380.
- 15 Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, Löffelner M, Weis S, Cavalieri M *et al*. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol* 2011; **122**: 171–185.



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

IRBM

IRBM 34 (2013) 159–166

Original article

Low frequency cMUT technology: Application to measurement of brain movement and assessment of bone quality

D. Certon^{a,*}, R. Ternifi^b, A. Boulme^a, M. Legros^c, J.-G. Minonzio^d, M. Talmant^d,
F. Patat^e, J.-P. Remenieras^b

^a *Francois-Rabelais University, GREMAN UMR-CNRS 7347, 10, boulevard Tonnelé, 37032 Tours, France*

^b *Francois-Rabelais University, INSERM U930, Tours, France*

^c *Vernon SA, Tours, France*

^d *UPMC University Paris 06, LIP UMR-CNRS 7623, Paris, France*

^e *CHRU-CIC IT, Bretonneau Hospital, 37044 Tours, France*

Received 17 January 2013; received in revised form 20 January 2013; accepted 21 January 2013

Available online 15 March 2013

Abstract

Following recent advances in medical ultrasound imaging methods almost all human tissues can currently be examined. There are, however, two exceptions: the human skeleton and the brain, because bone tissue is a strongly attenuating and defocusing medium, rendering classical pulse-echo imaging methods inappropriate. Specific imaging approaches within low frequency bands, i.e. 200 kHz–2 MHz, have therefore recently been developed and the results are very promising: (1) the technique for the bone is axial transmission measurement, which consists of using elastic guided modes to characterize all elastic constants of the medium; (2) for brain exploration, it has been demonstrated that brain movement can be measured (i.e. brain pulsatility) with elastography techniques. However, there are certain limitations in the fabrication of low frequency probes with classical technology, which involve finding an alternative to the traditional PZT. Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers (cMUTs) can overcome these limitations and greatly improve these new imaging modalities. The study presented here represents technological development with several goals: (1) the design and fabrication of two different low frequency linear arrays for bone and brain exploration, respectively the testing of axial transmission measurements with a cMUT probe and; (2) comparison with a PZT probe; (3) the development of an imaging method based on the elastography of brain pulsatility, its implementation in a commercial ultrasound scanner and clinical trials for the validation. The results obtained with cMUT and PZT probes are compared.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

1.1. Context

Of all the medical imaging techniques available, ultrasonography methods are very important since they are non-radiating, non-ionizing and inexpensive. Longitudinal acoustic waves propagate well in human tissue and have a long travelling distance, meaning that the majority of organs can currently be explored with modern echographic imaging systems. However, there are two exceptions in the field of public health linked to the ageing population: the skeleton [1,2] and the brain [3,4].

Bones propagate ultrasound waves poorly [5,6] on account of the very strong attenuation [7], and very low frequencies must be used (under 2 MHz). Moreover, the acoustic field is strongly defocused through the skull and the brain cannot be imaged with ultrasonographic techniques.

Recent results have shown that the natural movement [8] of the brain produced by blood pulsation is measurable with elastography techniques [9], meaning that brain pulsatility and brain viscoelasticity [10,11] can be analyzed together. Moreover, *in vitro* measurements of cortical bones [12–16] have shown that ultrasound is a waveguide for this organ in which a great number of acoustic modes can propagate up to 2 MHz. This therefore offers a new opportunity to quantify factors of bone quality and thus to predict risk of fracture. The propagation velocities of these modes depend on bone mineral density, cortical bone thickness and the elastic properties of the tissue.

* Corresponding author.

E-mail address: dominique.certon@univ-tours.fr (D. Certon).

A break-through has been anticipated in the field of ultrasound transduction in the development of new technology known as Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers (cMUT) [17,18]. cMUT probes are made of several hundred micromachined membranes, layered on a wafer and mechanically excited with electrostatic forces. These devices have shown one remarkable property for low frequency applications; they are able to produce very significant mechanical displacement (100 nm), and thus a low frequency acoustic field, for tension voltage amplitudes lower than 100 Vpp.

This project is an experimental development which aims to design low frequency cMUT probes in order to overcome one of the main limitations of medical imaging echography, i.e. overcoming the bone barrier. Two applications, with major importance in the surveillance of the ageing population, are being targeted with this development, i.e. the measurement of natural brain movement and the evaluation of bone quality.

1.2. State of the art

1.2.1. cMUT technology

cMUTs are micro-electromechanical systems (Fig. 1). They were introduced by Khuri-Yakub et al. [18] and Peter Eccardt from Siemens in 1996 [17]. They work like in-air microphones used in audio applications where mechanical vibration is produced by electrostatic forces instead of the piezoelectric effect used for standard technology. The most advanced technology demonstrations of imaging with cMUT probes have been published by Khury Yakub [19], Levent Degertekin [20–22], Savoia [23], Legros [24,25] and Novell [26] from the INSERM U930 Laboratory. Preliminary studies undertaken in the INSERM U930 Laboratory [27] have demonstrated that cMUT technology is able to produce high displacement amplitudes (typically more than 100 nm) with low amplitude voltage (< 100 V) provided that the cMUT works at low frequency (typically lower than 1 MHz). The experimental developments reported here are based on this particular property of capacitive transducers, which have been little investigated for given imaging applications to date.

1.2.2. Measurement of brain pulsatility

The brain's natural movements are related to cardiac and respiratory cycles [9,28,29]. Their temporal shape, amplitude, and direction depend on the region of interest being studied [8]. The possibility of in vivo measurement of these movements by ultrasound through the skull was recently demonstrated by Kuciewicz et al. [9,30]. Tissue pulsatility imaging (TPI) can be used to measure cerebral vasoreactivity during hyperventilation [9] and to identify the regions of the brain activated during visual stimulation [30]. These regions are close to the main vessels of the visual cortex. In a pilot study in diabetic subjects [31] undertaken by INSERM U930, cerebral pulsatility was found to be significantly decreased in a group of 11 depressed subjects compared to a group of 12 non-depressed subjects. In addition, a correlation was found between those taking statins (statins improve endothelial function) and the pulsatility score in each group. These results suggest that the cerebral hypo-pulsatility observed in depressed diabetic subjects can be the consequence

of endothelial dysfunction and can be a marker of vascular depression. In another recent study in healthy subjects [32], we compared the velocity of movements of brain tissue to the volume of micro lesions of white matter known as Leukoaraiosis (LA). We found a strong negative correlation between maximum cerebral tissue pulsatility evaluated by Ultrasound (TPI) and the volume of LA measured by MRI in healthy subjects. The results of these studies were promising, especially in the measurement of the mechanical parameters of brain tissue using TPI. However, these results represent just a preliminary stage in the development of new tools for measurement of cerebral pulsatility.

1.2.3. Measurement of cortical bone

The axial transmission technique [12,33,34] is one of the preferred methods for the study of cortical sites: using a transducer in contact with the skin (Fig. 2), it consists of emitting a set of guided modes [35], which are propagated along the diaphysis of long bones. A set of receivers is used to collect the transmitted acoustic pulses at different distances from the emitter. We can therefore construct a data matrix that is dependent on time and distance, from which the dispersion curves of the propagated guided modes can be determined. There are other techniques of measurement of axial transmission such as systems based on the detection of the Fastest High Frequency Signal (2 MHz) [14,36]; systems based on the detection of the Fastest Low Frequency Signal (250 kHz) and systems based on the detection of the slow bending mode (mode A0) within the 100 kHz–500 kHz frequency range [13,16,37].

2. Objectives

The present project addresses several topics and objectives compatible with its main context: ageing of the population, with monitoring of brain tissue and bone tissue degeneration by ultrasonography. The first objective was the development of a new class of low frequency 200 kHz–2 Mhz linear probe based on cMUT technology. Two specific probes were designed, one for brain exploration and the other for the assessment of bone quality.

The second objective of this project was the development of an experimental protocol to measure the natural movements [8] of the brain related to the systole-diastole cycles of the blood flow. Our technique was developed from elastography methods where the arterial pulsation of the brain is used as a natural internal source of mechanical stress, instead of a passive external source (mechanical vibrator [38–40] or strength of radiation [41]). The commercially available Aixplorer ultrasound scanner (Supersonic Imagine company) was used to develop and implement the protocol of brain pulsatility measurements. The results obtained with the cMUT probe were compared with a PZT probe with the same layout and the same central frequency.

The third objective involves the ageing of bone tissue. In this context, we used one of the “in vivo” reference approaches to characterize cortical bone: i.e. axial transmission measurement [12,34,42,43]. In association with Althais technologies (University of Tours), the LIP Laboratory developed a “multimodal”

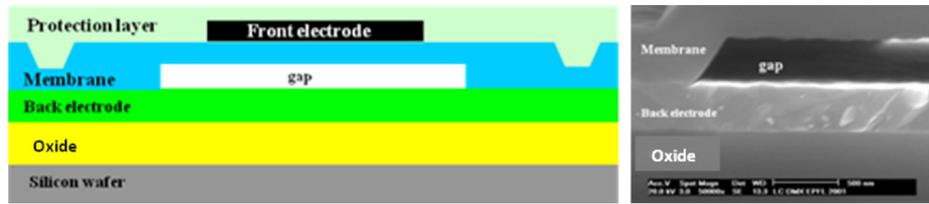


Fig. 1. Side views of cMUT (left) drawing and (right) SEM. From [4].

real-time ultrasound instrument (ANR project EVA, Fig. 2c) to drive an axial transmission probe and measure the guided wave dispersion curves in cortical bone. An axial transmission probe was designed and fabricated with cMUTs and then connected to the instrument. In vitro tests were performed with an acoustic phantom simulating cortical bone and the guided modes detected were compared with the actual PZT reference probe. In vivo tests were performed on healthy volunteers.

3. Results

Consistent with the initial objectives of the project, the reports are divided in two parts:

- the design, fabrication and testing of cMUT probes for the two applications;
- the development and testing of the instrument for brain pulsatility measurement.

3.1. Design, fabrication and testing of low frequency probes

3.1.1. Design, fabrication and characterization of the cMUTs

First, the topology of the two probes was designed to meet the technical requirements of each application. To measure brain pulsatility, the best sites to position the probe are the temporal windows where the skull is less thick and thus the acoustic attenuation is slight. This necessitates small dimension probes. Two linear arrays, one with 64 and one with 128 elements, with a 300 μm pitch, were therefore fabricated. The operating frequency was fixed at 1.5 MHz and the elevation was computed

so that the focusing depth of the ultrasound beam was 65 mm, corresponding to the distance between the Willis polygon and the temporal windows. The axial transmission probe was designed with the same topology as the PZT probe (Fig. 2b).

The array was fabricated using a standard surface micromachining process [44]. The cMUTs (size, thickness and layout) were designed in accordance with the manufacturing constraints. The membrane was made of silicon nitride (500 nm thick), and it was partially covered with an aluminum electrode (350 nm thick). The metallization ratio was fixed at 50%. The membrane size was selected so that the working frequency of the element was as small as possible (close to 2 MHz). The height gap was tuned at 400 nm in order to target voltage collapse values lower than 100 V. A set of several devices was manufactured on the same wafer for each application. Basic post-process characterization was performed to evaluate the performance of the cMUTs as follows:

- visual inspection with an optical microscope;
- static deflection measurement with DC biasing voltage;
- measurement of electrical impedance against frequency and biasing voltage.

3.1.2. Electroacoustic characterization and in vitro test results

After the post-process characterization, a set of specimens was selected and the standard procedure for packaging the cMUT chip was carried out. The devices were first stuck onto a Printed Circuit Board (PCB) and then all the electrical connections of the chip were connected to the PCB with a wire bonder (Fig. 3a). A thin layer of silicone resin (300 μm) was deposited

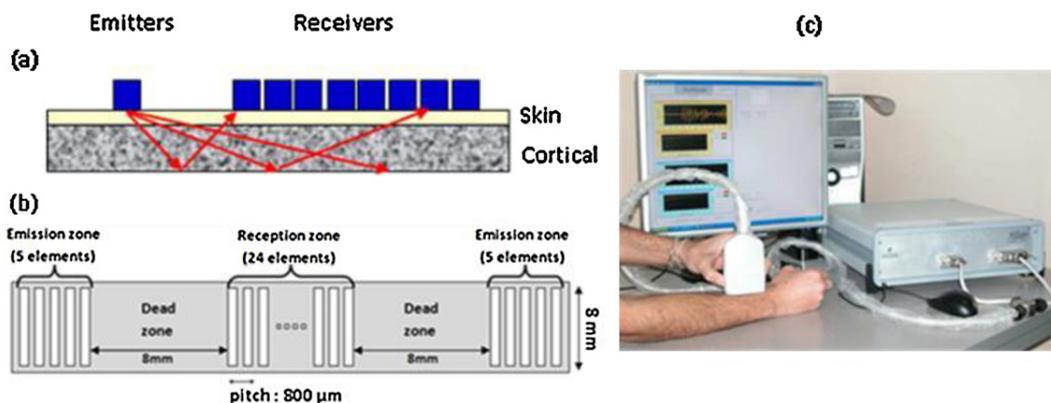


Fig. 2. Axial transmission measurement: (a) principle, (b) probe topology and (c) medical apparatus developed by LIP.

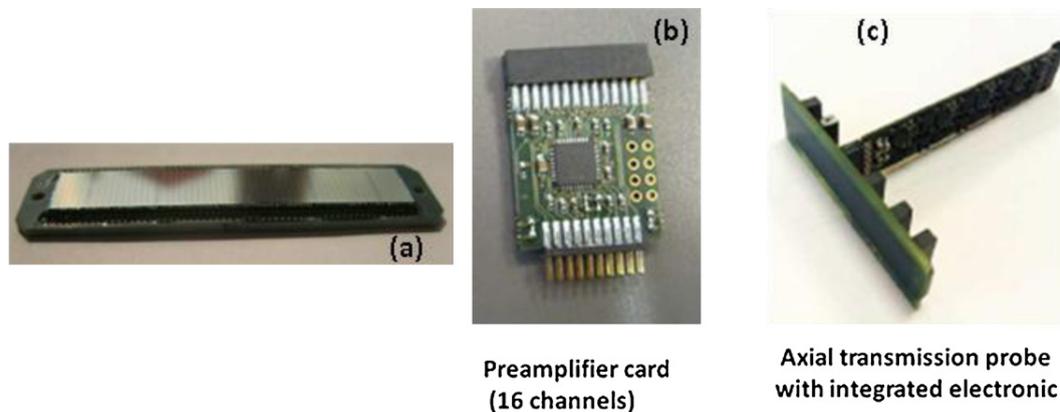


Fig. 3. Photographs of (a) prototype axial transmission probe, (b) the preamplifier circuit and (c) probe prototype with one preamplifier circuit.

on the surface of the chip to ensure electrical insulation (Fig. 3c), protection of the cMUTs and acoustic matching from the cMUTs to the fluid. Finally, a set of integrated preamplifiers was placed in the probe head to increase the signal to noise ratio at the output of the receiver (Fig. 3b).

A large number of experimental tests were conducted in order to validate and verify that the fabricated arrays were able to generate low frequency acoustic pressure in the specified frequency range [200 kHz–2 MHz]. The most relevant results were those obtained with the axial transmission probes since the assessment of the bone quality is the most demanding in terms of effectiveness (bandwidth and sensitivity). To illustrate our results, we report here a set of experiments performed with a probe made with a $35 \times 35 \mu\text{m}^2$ membrane. The axial transmission measurements were performed on a plate mimicking bone (as used in [45]) made of oriented glass fibers mixed with epoxy resin. The material is transversely isotropic, with elastic properties close to those of real bones. All emitters were excited with one cycle of sinus-shaped function centered at 1 MHz. The excitation voltage was 75 Vpp with a biasing voltage of 77 V. In reception, the bias voltage was tuned near the collapse voltage in order to increase the sensitivity, i.e. 88 V. For these tests, the signal collected by each receiver was recorded and digitalized with an oscilloscope. Multiplexing of the received signals was performed with an electronically driven multiplexer. The set of RF data acquired was then gathered to form an RF signal matrix. The dispersion curves of the plate were obtained by using the Singular Value Decomposition (SVD) method explained in [45] for this transmission matrix. The dispersion curves measured with the cMUT probe are presented in Fig. 4. The symmetrical and anti-symmetrical guided modes were clearly identified in the 200 kHz–2 MHz frequency range. The most important result was that, although the cMUT works in pseudo-static regime, the probe sensitivity was high enough to provide the set of guided modes with a high signal to noise ratio. It should be noted that the signals used to drive the emitters were so high (close to 100 Vpp in CW mode) that the membrane swept a large part of the cavity, and thus produced a high volume of displaced fluid. Beyond 2.5 MHz, the dispersion curves were hard to detect due to the acoustic attenuation of the bone plate. Fig. 5 shows comparison of the dispersion curves obtained with the cMUT probe with those obtained with the PZT

probe. With the cMUT probe, the guided modes were detected in a wider frequency range. In contrast to the PZT probe, all the guided modes measured with the cMUT probe were superimposed on the theoretical modes. However, it can be seen that with the PZT probe, the “artifact” guided modes were far from the theoretical modes. These differences can be explained by the multi-layer structure of the PZT probes. The matching layers are probably acoustically associated with the cortical bone, thus modifying the locus of the guided modes.

3.2. Measurement of brain pulsatility

3.2.1. Methods

Ultrasound acquisitions were performed using a research version of the Aixplorer Ultrafast Scanner (SuperSonic Imagine).

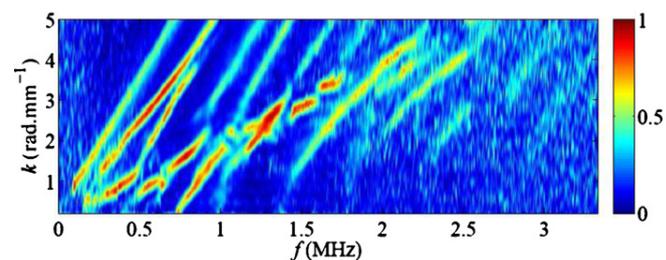


Fig. 4. Dispersion curves of the bone-mimicking plate measured with the cMUT probe.

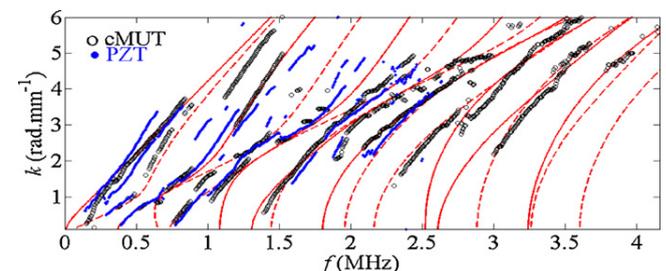


Fig. 5. Results for a 2.2 mm thick bone-mimicking plate: theoretical (continuous and dashed lines) and experimental Lamb modes obtained with cMUT (circles) and PZT (dots) probes. For the cMUT probe, the circles correspond to the maxima observed on Fig. 4.

The PZT probe, a SuperLinear™ probe (SP5-1) with 128 elements centered at 2.5 MHz, was developed by Vermon for our brain application. The scanner begins an ultrafast imaging sequence by sending plane wave insonifications (flat transmit) at a high frame rate (100 Hz to 5000 Hz) in order to estimate transient movements of brain tissue. The beamforming process is performed only in receive mode during a post-acquisition process. Typically a five hundred two-dimensional dataset is acquired during one acquisition sequence. To reduce the number of samples used for the signal processing, a sub-sampling demodulation principle is used on radio frequency ultrasound data to obtain Ultrafast IQ complex Doppler data. Data are saved on a hard disc in the imaging system, and off-line algorithms based on tissue Doppler techniques are used to estimate the brain movements. The algorithm measures the phase change of the spatial and temporal autocorrelation $R_{IQ}(z,t)$ of the IQ data to estimate tissue velocity, integrated displacement, strain rate and integrated strain of the cerebral tissue during the cardiac cycle. The noise level of the displacement estimation method is $1 \mu\text{m}$, with a temporal resolution of 2 ms.

3.2.2. In vitro and in vivo results

3.2.2.1. In vitro experiments. The estimators were first validated on a heterogeneous elastic phantom (CIRS Model 049 Elasticity QA Phantoms) developed for sonoelastography systems. The tissue-mimicking phantom contains many known targets with a range of different stiffnesses, diameters and depths. It was used to carry out a freehand elastography experiment. The ultrasound probe was used to apply slow uniaxial external compression for 2 s above the inclusion zone. The ultrafast acquisition allowed 3D recording of data (depth, width and time) at a frame rate of 500 Hz. At a specific position, the tissue Doppler velocity was estimated using eight complex IQ samples (in the time domain) at 500 Hz with a 50% overlap, giving a temporal resolution of 8 ms. The IQ data were sampled spatially at the frequency of ultrasound $f_0 = 2.75 \text{ MHz}$. Moreover, IQ data were grouped into eights to increase the signal to noise ratio of the Doppler velocity estimator. With a spatial overlap of 75%, we obtained an axial resolution of 0.54 mm for the Doppler velocity

estimation. The width between two lines in the lateral dimension of the image corresponded to the pitch of our array (i.e. $300 \mu\text{m}$). Displacements were deduced from velocity estimation by cumulative temporal integration. The local strain rate was calculated in the second step using phase rotation in the spatial domain of the complex autocorrelation function of $R_{IQ}(z,t)$. Two-dimensional strain was obtained at different spatial positions from temporal integration of the 2D strain rate. In vitro results are presented in Fig. 6. Fig. 6a shows images obtained from the envelope of the two-dimensional IQ complex data for times $t = 10 \text{ ms}$, $t = 1 \text{ s}$ and $t = 2 \text{ s}$. The poor resolution of these images is due to the low sample frequency of the ultrasound radiofrequency signal. The inclusion can be distinguished in the center of the image. Fig. 6b shows the cumulated displacement at different times: at 10 ms (beginning of compression), at 1 s and at 2 s (end of compression). The gradient of displacement can be clearly seen through the depth, which is greater at the bottom of the phantom. Displacements are referenced from the probe and are thus very small near the probe, which is pressed on the phantom. Around the inclusion zone, the gradient is higher above the inclusion due to the pressure and lower below due to the hardness of the inclusion, i.e. the inclusion is less deformed. Displacements became greater as a function of time due to the progressive compression. At 1 s, the maximum displacement was 0.08 cm and at the end of compression the maximum was 0.15 cm. In Fig. 6c, the 2D strain images are estimated for different times. The difference between the inclusion and the background deformation can be clearly seen, with values of 6% and 20%, respectively, at the end of compression. These “in vitro” results clearly show the good performance of these estimators to depict distinctly the inhomogeneous deformation of the phantom.

3.2.2.2. In vivo experiments. First, we evaluated the imaging system and our algorithms on a human carotid artery. The experiments were easy to perform because there was no bone between the region of interest (ROI) and the probe. The estimated displacement velocity and strain of the artery wall were $\sim 2.5 \text{ cm/s}$, and $\sim 3\%$, respectively, and for the adjacent region they were $\sim 1.5 \text{ cm/s}$ and $\sim 1\%$, respectively. The algorithms were able to

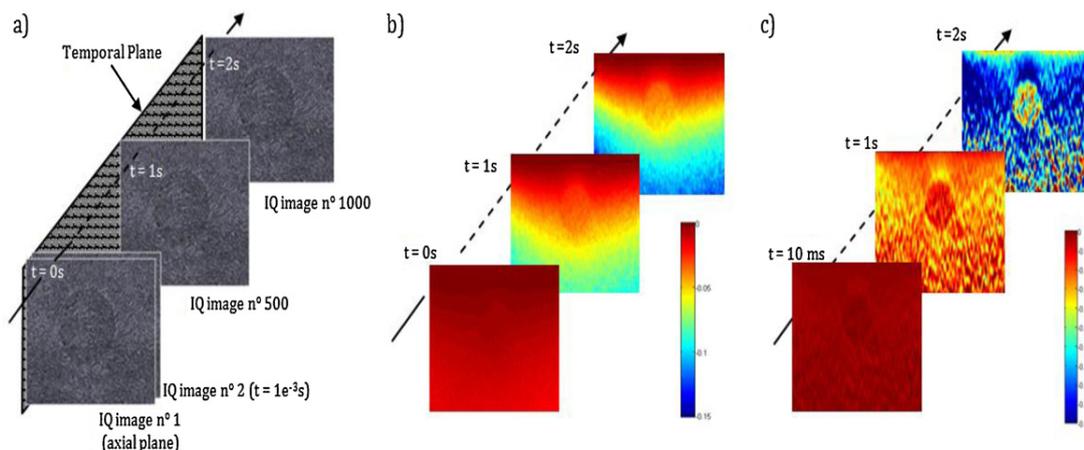


Fig. 6. (a) IQ Ultrafast imaging: 2s acquisition with PRF = 500 Hz (500 images/s); (b) Axial displacement (mm) of free hand compression and (c) Elastograms (%).

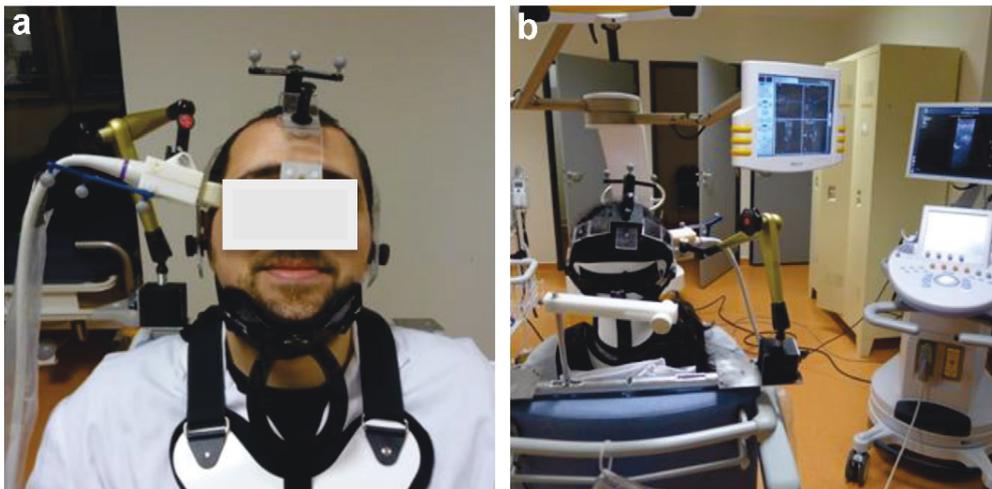


Fig. 7. Experimental setup for brain tissue pulsatility imaging. (a) Restraint system designed to hold the probe in front of the temporal windows and star tracking for neuronavigation system for precise positioning of the ultrasound imaging plane. (b) Medical apparatus developed by INSERM U930 including the ultrafast ultrasound imaging system and the neuronavigation Brainlab system.

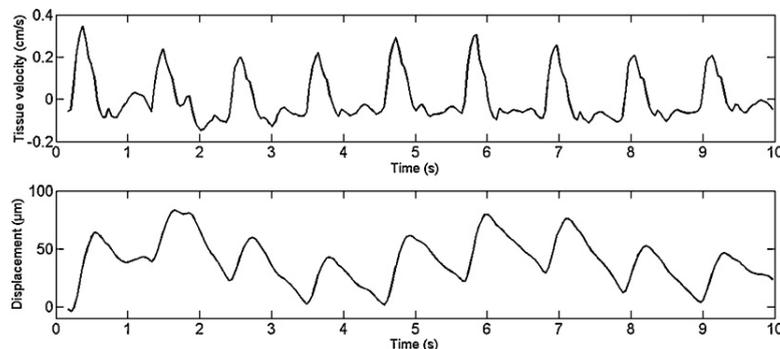


Fig. 8. Top – brain tissue velocity curve obtained “in vivo” at a fixed location (near the basilar artery) as a function of time (during 10s acquisition). Bottom – curve corresponds to brain tissue displacement in the same region.

measure large movements (carotid artery wall) as well as small movements (regions near the surface of the probe).

We then evaluated the imaging system “in vivo” on a volunteer. Fig. 7 shows in vivo experiments for imaging of brain tissue pulsatility. Fig. 7a shows the restraint system, which was designed to hold the probe in front of the temporal window and reduce the movements of the operator during acquisition. The duration of acquisition can be tuned between 0.2 s and 10 s by changing the image frequency from 5 kHz to 100 Hz. The star tracking of the Brainlab neuronavigation system can be seen on top of the head, used to ensure precise and repeatable positioning of the ultrasound imaging plane concomitantly with the anatomical structures of the brain obtained by MRI. Fig. 7b shows the medical apparatus developed by INSERM U930, including the ultrafast Aixplorer ultrasound imaging system, the neuronavigation Brainlab system and the seat equipped with sensors and the holding system where the volunteer is seated. A clinical research protocol is currently in progress at the hospital of Tours (Centre d’investigation clinique, CHU Bretonneau).

We performed TPI measurements at different regions of interest (ROI: near the large arteries) by positioning the ultrasound probe against the temporal window at different angles. As an

example, Fig. 8 shows “in vivo” brain tissue movements at a specific position for one depth of the basilar artery (longitudinal section) over 10 s. The frame rate for this example was 100 Hz. Fig. 8-top shows the tissue velocity as a function of time near the basilar artery. The maximum displacement velocity was about 0.35 cm/s. This corresponds to the systole phase of the cardiac cycle. Fig. 8-bottom shows the tissue displacement of the same region as a function of time. The periodic shape of the curve due to the cardiac cycle can be clearly seen, on which is superimposed a low frequency movement due to breathing (amplitude of the displacement 80 µm).

4. Conclusion

Two major results were obtained with these studies. First, we demonstrated that cMUT are able to emit and receive low frequency acoustic pulses for bone and brain exploration using a quasi-static regime. The bandwidth of the recorded signals was in the usual frequency range (200 kHz–2 MHz), with good sensitivity despite the strong attenuation of the bone medium. A set of pulse-echo measurements, with central frequencies ranging from 500 kHz to 2 MHz, was also performed in strongly

attenuated media for evaluation of probe quality. Results more focused on the probe design and fabrication will be presented and described in another paper. The final step of this project is in progress, i.e. the integration of each probe prototype and their connection to two ultrasound scanners, one for measurement of axial transmission and one for measurement of brain pulsatility.

We then demonstrated the results of brain pulsatility measurements. We showed that it was possible to measure precisely brain tissue displacements and velocity displacement “in vivo”, at an order of magnitude of a few hundred microns, with a high signal to noise ratio. Further studies are currently in progress:

- to compare the PZT probe and the cMUT probe;
- to evaluate clinically pulsatility measurements in a set of 40 healthy volunteers aged 40 to 80 years in the CHU-CICIT of Bretonneau Hospital (Tours).

Acknowledgements

This study was supported by ANR through the TecSan program (COSTUM ANR-TECS-09-005) and the Fonds européen de Développement Régional (FEDER COSTUM II 2657-33868). We thank Sophie NGO, STMicronics – Tours, for the cMUTs they manufacture and supply. We are grateful to Marie Perroteau for the probe packaging and her assistance with the experimental work undertaken in the study.

References

- [1] Fontana A, Delmas P. L'ostéoporose : épidémiologie, cliniques, approches thérapeutiques. *Med Sci* 2001;17:1297–305.
- [2] Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:897–911.
- [3] DeCarli C. Vascular factors in dementia: an overview. *J Neurol Sci* 2004;226:19–23.
- [4] Chengxuan Q, et al. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487–99.
- [5] Baron C, et al. Impact of cortical porosity on 1 MHz ultrasound bulk waves. *J Biomech* 2006;39:S463.
- [6] Pernot M, et al. High power transcranial beam steering for ultrasonic brain therapy. *Phys Med Biol* 2003;48:2577–89.
- [7] Langton CM, et al. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984;13:89–91.
- [8] Campbell JK, et al. Pulsatile echo-encephalography. *Acta Neurol Scand Suppl* 1970;45:1–57.
- [9] Kuczewicz JC, et al. Functional tissue pulsatility imaging of the brain during visual stimulation. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:681–90.
- [10] Darvish KK. Characterization of nonlinear viscoelastic properties of brain tissue using forced vibrations. University of Virginia; 2000.
- [11] Darvish KK, Crandall J. Nonlinear viscoelastic effects in oscillatory shear deformation of brain tissue. *Med Eng Phys* 2001;23:633–45.
- [12] Minozzi J-G, et al. Impact of attenuation on guided mode wavenumber measurement in axial transmission on bone mimicking plates. *J Acoust Soc Am* 2011;130:3574–82.
- [13] Nicholson P, et al. Guided ultrasonic waves in long bones: modelling, experiment and in vivo application. *Physiol Meas* 2002;23:755–68.
- [14] Njeh C, et al. Assessment of bone status using speed of sound at multiple anatomical sites. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1337–45.
- [15] Moilanen P, et al. Measuring guided waves in long bones: modeling and experiments in free and immersed plates. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:709–19.
- [16] Tatarinov A, et al. Use of multiple acoustic wave modes for assessment of long bones: model study. *Ultrasonics* 2005;43:672–80.
- [17] Eccardt PC, et al. Micromachined transducers for ultrasound applications. *Proc IEEE Int Ultrason Symp* 1997:1609–18.
- [18] Haller MI, Khuri-Yakub BT. A surface micromachined electrostatic ultrasonic air transducer. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1996;43:1–6.
- [19] Oralkan O, et al. Capacitive micromachined ultrasonic transducers: next-generation arrays for acoustic imaging? *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2002;49:1596–610.
- [20] Guldiken RO, et al. Characterization of dual-electrode cMUTs: demonstration of improved receive performance and pulse echo operation with dynamic membrane shaping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2008;55:2336–44.
- [21] Gurun G, et al. Front-end receiver electronics for high-frequency monolithic CMUT-on-CMOS imaging arrays. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2011;58:1658–68.
- [22] Zahorian J, et al. Monolithic CMUT-on-CMOS integration for intravascular ultrasound applications. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2011;58:2659–67.
- [23] Savoia AS, et al. A CMUT probe for medical ultrasonography: from micro-fabrication to system integration. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2012;59:1127–38.
- [24] Legros M, et al. Micromachined probe performance assessment. *J Acoust Soc Am* 2008;125(5):3647.
- [25] Legros M, et al. Piezocomposite and CMUT Arrays Assessment through in vitro imaging performances. *Proceedings of the IEEE UFFC Symposium* 2008:3647–50.
- [26] Novell A, et al. Exploitation of capacitive micromachined transducers for nonlinear ultrasound imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009;56:2733–43.
- [27] Senegond N, et al. High voltage time domain response of cMUT membrane: laser interferometry measurements. *Proceedings of International Congress of Ultrasound* 2009:1011–6.
- [28] Montagnon E, et al. Measurement of the natural pulsatile motion of the cerebral tissue due to cardiac cycles. In: *Sixth International Conference on the ultrasonic measurement and imaging of tissue elasticity*. 2007.
- [29] Elkateb M, et al. Mesure ultrasonore de la pulsativité naturelle du tissu cérébral. In: *Congrès de Neurochirurgie*. 2008.
- [30] Kuczewicz JC, et al. Tissue pulsatility imaging of cerebral vasoreactivity during hyperventilation. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:1200–8.
- [31] Elkateb M, et al. Elderly depression diagnostic of diabetic patients by brain tissue pulsatility imaging. In: *International Congress on Ultrasonics*. 2009.
- [32] Ternifi R, et al. Correlation between leukoaraiosis and natural brain tissue velocity: A pilot study using Ultrasound and MRI. In: *Proceedings of IEEE UFFC Symposium; 2012 [Dresden 2012, in press]*.
- [33] Bossy E, et al. An in vitro study of the ultrasonic axial transmission technique at the radius: 1-MHz velocity measurements are sensitive to both mineralization and intracortical porosity. *J Bone Miner Res* 2004;19:1548–56.
- [34] Muller M, et al. Comparison of three ultrasonic axial transmission methods for bone assessment. *Ultrasound Med Biol* 2005;31:633–42.
- [35] Ta DA, et al. Identification and analysis of multimode guided waves in tibia cortical bone. *Ultrasonics* 2006;44:279–84.
- [36] Knapp K, et al. Multisite quantitative ultrasound: precision, age- and menopause-related changes, fracture discrimination, and T-score equivalence with dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2001;12:456–64.
- [37] Lefebvre F, et al. Development of a new ultrasonic technique for bone and biomaterials in vitro characterization. *J Biomed Mater Res* 2002;63:441–6.
- [38] Sandrin L, et al. Transient elastography in biological tissues. *J Acoust Soc Am* 1999;105:1014–5.
- [39] McCracken PJ, et al. Mechanical transient-based magnetic resonance elastography. *Magn Reson Med* 2005;53:628–39.
- [40] Catheline S, et al. A solution to diffraction biases in sonoelasticity: the acoustic impulse technique. *J Acoust Soc Am* 1999;105:2941–50.

- [41] Bercoff J, et al. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:396–409.
- [42] Bossy E, et al. Bidirectional axial transmission can improve accuracy and precision of ultrasonic velocity measurement in cortical bone: a validation on test materials. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:71–9.
- [43] Talmant M, Kolta S, Roux C, Haguenauer D, Vedel I, Bossy E, et al. In vivo performance evaluation of bi-directional ultrasonic axial transmission for cortical bone assessment. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:912–9.
- [44] Jeanne E. Réalisation et caractérisation électromécaniques de transducteurs ultrasonores capacitifs micro-usinés. Université de Tours; 2008.
- [45] Minonzio JG, et al. Impact of attenuation on guided mode wavenumber measurement in axial transmission on bone mimicking plates. *J Acoust Soc Am* 2011;130:3574–82.

Communications scientifiques

Publications dans des revues internationales à comité de lecture

R. Ternifi, X. Cazals, T. Desmidt, F. Anderson, V. Camus, J.P. Cottier, F. Patat and J.P. Remenieras, "Ultrasound measurements of brain tissue pulsatility correlate with the volume of MRI white matter hyperintensity", *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, Volume 34, Issue 6, Jun 2014, Pages 942-944.

D. Certon, **R. Ternifi**, A. Boulme, M. Legros, J.G. Minonzio, M. Talmant, F. Patat, J.P. Remenieras, "Low frequency cMUT technology : Application to measurement of brain movement and assessment of bone quality", *IRBM*, Volume 34, Issue 2, April 2013, Pages 159-166.

R. Ternifi, M. Elkateb and J.P. Remenieras, "Measurement of brain tissue motion using Extended Autocorrelation Strain Estimator". *The Journal of the Acoustical Society of America*, Volume 131, Issue 4, 2012.

R. Ternifi, J.L. Gennisson, M. Tanter, P. Beillas, "Effects of storage temperature on the mechanical properties of porcine kidney estimated using shear wave elastography", *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, volume 28, December 2013.

Publications dans des congrès internationaux (Proceedings)

R. Ternifi*, J.P. Remenieras, E. Nicolas, E. Simon, S. Calle, "Shear wave elasticity measurements from natural pulsatility of human carotid artery : a preliminary ex vivo study", *IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, Prague, République Tchèque, 2013.

R. Ternifi*, X. Cazals, T. Desmidt, V. Camus, J.P. Cottier, F. Patat, J.P. Remenieras, "Correlation between Leukoaraiosis and natural brain tissue velocity : A pilot study using Ultrasound and MRI", *IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, Dresden, Germany, 2012.

R. Ternifi*, M. Elkateb Hachemi and J.P. Remenieras, "Tissue strain rate estimator using ultrafast IQ complex data". *Acoustics SFA Nantes*, France, 2012.

Article de vulgarisation

R. Ternifi & J.P. Remenieras, "Des ultrasons pour observer la pulsatilité cérébrale : un indicateur du vieillissement du cerveau?". revue *Covalences N°89* page 15-16, centre science indre & loire.

Congrès internationaux et nationaux

R. Ternifi, G. Chassagnon, C. Destrieux, F. Patat et **J.P. Remenieras***, "Age-dependent evolution of natural brain tissue pulsatility : A clinical ultrasound study", *International Tissue Elasticity Conference (ITEC)*, Snowbrid Utah, USA, 2014.

S. Calle*, E. Simon, E. Nicolas, **R. Ternifi**, J.P. Remenieras, "Measurement of shear wave speed dispersion in placenta using transient elastography : a preliminary *ex vivo* study", *International Tissue Elasticity Conference (ITEC)*, Snowbrid Utah, USA, 2014.

R. Ternifi*, G. Chassagnon, C. Destrieux, F. Patat et J.P. Remenieras, "Evolution de l'amplitude de pulsatilité du tissu cérébral en fonction de l'âge : étude in vivo par ultrasons", *Société Française d'Acoustique CFA*, Poitier, France, 2014.

R. Ternifi*, X. Cazals, T. Desmidt, F. Anderson, V. Camus, J.P. Cottier, F. Patat and J.P. Remenieras, "Ultrasound measurements of brain tissue pulsatility correlate with the volume of MRI white matter hyperintensity", *Journal of Neuroradiology - SFNR*, volume 41, Issue 1, March 2014, Pages 3940, Paris, France, 2014.

E. Nicolas*, S. Calle, **R. Ternifi**, E. Simon, J.P. Remenieras, "Shear wave dispersion measurements on tissue-mimicking phantom and ex-vivo human brain", *International Tissue Elasticity Conference (ITEC)*, Lingfield, UK, 2013.

E. Nicolas*, S. Calle, **R. Ternifi**, E. Simon, J.P. Remenieras, "Mesure des propriétés viscoélastiques dun fantôme tissulaire Etude préliminaire à l'élastographie du cerveau", *13ème Journée d'Acoustique Physique, Sous-Marine et Ultrasonore (JAPSUS)*, Montpellier, 2013.

J.P. Remenieras*, **R. Ternifi**, E. Nicolas, S. Calle, "Low-amplitude shear waves generation in a brain tissue-mimicking phantom using an electromechanical actuator : a preliminary study", *International Tissue Elasticity Conference (ITEC)*, Deauville, France, 2012.

R. Ternifi*, X. Cazals, A. Lorette, T. Desmidt, V. Camus, J.P. Cottier, F. Patat, J.P. Remenieras, "Correlation between leukoaraiosis and natural brain tissue velocity : A pilot study using Ultrasound and MRI". *International Tissue Elasticity Conference (ITEC)*, Deauville, France, 2012.

M. Elkateb*, **R. Ternifi** and J.P. Remenieras, "Brain tissue motion estimation : 2D speckle tracking using synthetic lateral phase technique", *IEEE conference, The 7th International Workshop on Systems, Signal Processing and their Applications (WoSSPA)*, Tipaza, Algeria, 2011.

Bibliographie

- [Alizad *et al.*, 2004] ALIZAD, A., FATEMI, M., WHALEY, D. H. et GREENLEAF, J. F. (2004). Application of vibro-acoustography for detection of calcified arteries in breast tissue. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 23(2) :267–73.
- [Allan *et al.*, 2005] ALLAN, L. M., BALLARD, C. G., BURN, D. J. et KENNY, R. A. (2005). Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer’s and non-Alzheimer’s dementias. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(10) :1681–7.
- [Alperin *et al.*, 2000] ALPERIN, N. J., LEE, S. H., LOTH, F., RAKSIN, P. B. et LICHTOR, T. (2000). MR-Intracranial pressure (ICP) : a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging : baboon and human study. *Radiology*, 217(3) :877–85.
- [Asil et Uzuner, 2005] ASIL, T. et UZUNER, N. (2005). Differentiation of vascular dementia and Alzheimer disease : a functional transcranial Doppler ultrasonographic study. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 24(8) :1065–70.
- [Asmar *et al.*, 1995] ASMAR, R., BENETOS, A., TOPOUCHIAN, J., LAURENT, P., PANNIER, B., BRISAC, A. M., TARGET, R. et LEVY, B. I. (1995). Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*, 26(3) :485–90.
- [Atsumi *et al.*, 2014] ATSUMI, H., MATSUMAE, M., HIRAYAMA, A. et KURODA, K. (2014). Measurements of intracranial pressure and compliance index using 1.5-T clinical MRI machine. *The Tokai journal of experimental and clinical medicine*, 39(1) :34–43.
- [Axel et Dougherty, 1989] AXEL, L. et DOUGHERTY, L. (1989). Heart wall motion : improved method of spatial modulation of magnetization for MR imaging. *Radiology*, 172(2) :349–50.
- [Bae *et al.*, 2007] BAE, U., DIGHE, M., DUBINSKY, T., MINOSHIMA, S., SHAMDASANI, V. et KIM, Y. (2007). Ultrasound thyroid elastography using carotid artery pulsation : preliminary study. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 26(6) :797–805.
- [Baezner *et al.*, 2008] BAEZNER, H., BLAHAK, C., POGGESI, A., PANTONI, L., INZITARI, D., CHABRIAT, H., ERKINJUNTTI, T., FAZEKAS, F., FERRO, J. M., LANGHORNE, P., O’BRIEN, J., SCHELTENS, P., VISSER, M. C., WAHLUND, L. O., WALDEMAR, G., WALLIN, A. et HENNERICI, M. G. (2008). Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes : the LADIS study. *Neurology*, 70(12) :935–42.
- [Baker, 1970] BAKER, D. (1970). Pulsed Ultrasonic Doppler Blood-Flow Sensing. *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, 17(3) :170–184.

- [Bastos-Leite *et al.*, 2008] BASTOS-LEITE, a. J., KUIJER, J. P. a., ROMBOUTS, S. a. R. B., SANZ-ARIGITA, E., van STRAATEN, E. C., GOUW, a. a., van der FLIER, W. M., SCHELTENS, P. et BARKHOF, F. (2008). Cerebral blood flow by using pulsed arterial spin-labeling in elderly subjects with white matter hyperintensities. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 29(7) :1296–301.
- [Bavu *et al.*, 2011] BAVU, E., GENNISSON, J.-L., COUADE, M., BERCOFF, J., MALLET, V., FINK, M., BADEL, A., VALLET-PICHARD, A., NALPAS, B., TANTER, M. et POL, S. (2011). Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging : a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound in medicine & biology*, 37(9) :1361–73.
- [Beach, 2006] BEACH, K. W. (2006). Tissue Pulsatility Imaging for the Evaluation of Tissue Perfusion. *Strain*, pages 122–128.
- [Beach, 2007] BEACH, K. W. (2007). Tissue Pulsatility Imaging of Brain. *vascular surgery*, pages 126–129.
- [Beauchet et Berrut, 2006] BEAUCHET, O. et BERRUT, G. (2006). Marche et double tâche : définition, intérêts et perspectives chez le sujet âgé. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement*, 4(3) :215–225.
- [Benjamini et Hochberg, 1995] BENJAMINI, Y. et HOCHBERG, Y. (1995). Controlling the false discovery rate : a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society*, 57(1) :289–300.
- [Benvenuto et Krakoff, 2011] BENVENUTO, L. J. et KRAKOFF, L. R. (2011). Morbidity and mortality of orthostatic hypotension : implications for management of cardiovascular disease. *American journal of hypertension*, 24(2) :135–44.
- [Bercoff, 2004] BERCOFF, J. (2004). *L'imagerie échographique ultrarapide et son application à l'étude de la viscoélasticité du corps humain*. Thèse de doctorat, Université Paris-Diderot - Paris VII.
- [Bercoff *et al.*, 2003] BERCOFF, J., CHAFFAI, S., TANTER, M., SANDRIN, L., CATHELINE, S., FINK, M., GENNISSON, J. et MEUNIER, M. (2003). In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 29(10) :1387–1396.
- [Bercoff *et al.*, 2004] BERCOFF, J., TANTER, M. et FINK, M. (2004). Supersonic shear imaging : a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 51(4) :396–409.
- [Bering et Ingraham, 1953] BERING, E. A. et INGRAHAM, D. (1953). The arterial pulsation of the cerebrospinal fluid ; its origin, configuration and possible clinical importance. *Transactions of the American Neurological Association*, 3(78th Meeting) :49–52 ; discussion, 52–4.
- [Bernal *et al.*, 2009] BERNAL, M., URBAN, M. W. et GREENLEAF, J. F. (2009). Estimation of mechanical properties of arteries and soft tubes using shear wave speeds. *In IEEE International Ultrasonics Symposium*, pages 177–180. Ieee.
- [Blomqvist *et al.*, 1994] BLOMQVIST, C. G., BUCKEY, J. C., GAFFNEY, F. A., LANE, L. D., LEVINE, B. D. et WATENPAUGH, D. E. (1994). Mechanisms of post-flight orthostatic intolerance. *Journal of gravitational physiology : a journal of the International Society for Gravitational Physiology*, 1(1) :P122–4.

- [Bohs et Trahey, 1991] BOHS, L. N. et TRAHEY, G. E. (1991). A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 38(3) :280–6.
- [Borstad, 2011] BORSTAD, T. (2011). *Intraoperative Ultrasound Strain Imaging of Brain Tumors*. Thèse de doctorat, Norwegian University of Science and Technology.
- [Boulmé et al., 2014] BOULMÉ, A., NGO, S., MINONZIO, J.-G., LEGROS, M., TALMANT, M., LAUGIER, P. et CERTON, D. (2014). A capacitive micromachined ultrasonic transducer probe for assessment of cortical bone. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 61(4) :710–723.
- [Bramell-Risberg et al., 2005] BRAMELL-RISBERG, E., JARNLO, G.-B., MINTHON, L. et ELMSTÅHL, S. (2005). Lower gait speed in older women with dementia compared with controls. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 20(5) :298–305.
- [Breteler et al., 1994] BRETELER, M. M., van SWIETEN, J. C., BOTS, M. L., GROBBEE, D. E., CLAUS, J. J., van den HOUT, J. H., van HARSKAMP, F., TANGHE, H. L., de JONG, P. T. et van GIJN, J. (1994). Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study : the Rotterdam Study. *Neurology*, 44(7) : 1246–52.
- [Brickman et al., 2009] BRICKMAN, A., ZAHRA, A. et MURASKIN, J. (2009). Reduction in cerebral blood flow in areas appearing as white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research*, 172(2) :117–120.
- [Callé, 2003] CALLÉ, S. (2003). *Application de la force de radiation ultrasonore à l'imagerie d'élasticité des tissus biologiques*. Thèse de doctorat, Université François-Rabelais de Tours.
- [Calle et al., 2001] CALLE, S., REMENIERAS, J.-P., BOU MATAR, O. et PATAT, F. (2001). Vibroacoustography imaging with a focused annular array. In INSANA, M. F. et SHUNG, K. K., éditeurs : *Medical Imaging : Ultrasonic Imaging and Signal Processing*, pages 127–138.
- [Callé et al., 2005] CALLÉ, S., REMENIERAS, J.-P., MATAR, O. B., HACHEMI, M. E. et PATAT, F. (2005). Temporal analysis of tissue displacement induced by a transient ultrasound radiation force. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 118(5) : 2829–40.
- [Calle et al., 2014] CALLE, S., SIMON, E., NICOLAS, E., TERNIFI, R., PERROTIN, F. et REMENIERAS, J.-P. (2014). Measurement of shear wave speed dispersion in placenta using transient elastography : A preliminary ex vivo study. In *International Tissue Elasticity Conference*, numéro April de 1, pages 1–4.
- [Campbell et al., 1970] CAMPBELL, J. K., CLARK, J. M., WHITE, D. N. et JENKINS, C. O. (1970). Pulsatile echo-encephalography. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, 45 :1–57.
- [Campillo et Paul, 2003] CAMPILLO, M. et PAUL, A. (2003). Long-range correlations in the diffuse seismic coda. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5606) :547–9.
- [Catheline et al., 2008] CATHELIN, S., BENECH, N., BRUM, J. et NEGREIRA, C. (2008). Time Reversal of Elastic Waves in Soft Solids. *Physical Review Letters*, 100(6) :064301.

- [Catheline *et al.*, 2004] CATHELINE, S., GENNISSON, J.-L., DELON, G., FINK, M., SINKUS, R., ABOUELKARAM, S. et CULIOLI, J. (2004). Measurement of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography : An inverse problem approach. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 116(6) :3734.
- [Catheline *et al.*, 2013] CATHELINE, S., SOUCHON, R., RUPIN, M., BRUM, J., DINH, a. H. et CHAPELON, J.-Y. (2013). Tomography from diffuse waves : Passive shear wave imaging using low frame rate scanners. *Applied Physics Letters*, 103(1) :014101.
- [Certon *et al.*, 2013] CERTON, D., TERNIFI, R., BOULME, A., LEGROS, M., MINONZIO, J.-G., TALMANT, M., PATAT, F. et REMENIERAS, J.-P. (2013). Low frequency cMUT technology : Application to measurement of brain movement and assessment of bone quality. *IRBM*, 34(2) :159–166.
- [Chatelin *et al.*, 2010] CHATELIN, S., CONSTANTINESCO, A. et WILLINGER, R. (2010). Fifty years of brain tissue mechanical testing : from in vitro to in vivo investigations. *Biorheology*, 47(5-6) :255–76.
- [Chen *et al.*, 2009] CHEN, H., VARGHESE, T., RAHKO, P. S. et ZAGZEBSKI, J. a. (2009). Ultrasound frame rate requirements for cardiac elastography : experimental and in vivo results. *Ultrasonics*, 49(1) :98–111.
- [Chenevert *et al.*, 1991] CHENEVERT, T. L., PIPE, J. G., WILLIAMS, D. M. et BRUNBERG, J. a. (1991). Quantitative measurement of tissue perfusion and diffusion in vivo. *Magnetic resonance in medicine*, 17(1) :197–212.
- [Cheng *et al.*, 2008] CHENG, S., CLARKE, E. C. et BILSTON, L. E. (2008). Rheological properties of the tissues of the central nervous system : a review. *Medical engineering & physics*, 30(10) :1318–37.
- [Clark *et al.*, 1971] CLARK, J. M., WHITE, D. N., CURRY, G. R., STEVENSON, R. J., CAMPBELL, J. K. et JENKINS, C. O. (1971). The measurement of intracranial echo pulsations. *Medical & biological engineering*, 9(4) :263–87.
- [Conrad et Klingelhöfer, 1989] CONRAD, B. et KLINGELHÖFER, J. (1989). Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. *Experimental brain research*, 77(2) :437–41.
- [Cottier *et al.*, 2011] COTTIER, J.-P., EDJLALI, M., GAILLARD, M.-A., DOMENGIE, F., ALJISHI, A., CASALS, X., HERBRETEAU, D. et HOMMET, C. (2011). Pathology of small cerebral arteries demonstrated by MRI : a marker of aging ? *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 9(4) :465–475.
- [Couade *et al.*, 2010] COUADE, M., PERNOT, M., PRADA, C., MESSAS, E., EMMERICH, J., BRUNEVAL, P., CRITON, A., FINK, M. et TANTER, M. (2010). Quantitative assessment of arterial wall biomechanical properties using shear wave imaging. *Ultrasound in medicine & biology*, 36(10) :1662–76.
- [Couade *et al.*, 2009] COUADE, M., PERNOT, M., TANTER, M., MESSAS, E., BEL, A., BA, M., HAGEGE, A.-A. et FINK, M. (2009). Ultrafast imaging of the heart using circular wave synthetic imaging with phased arrays. In *2009 IEEE International Ultrasonics Symposium*, numéro 0 de 1948-5719 E-ISBN, pages 515–518. IEEE.
- [Czosnyka *et al.*, 1988] CZOSNYKA, M., WOLLK-LANIEWSKI, P., BATORSKI, L. et ZAWORSKI, W. (1988). Analysis of intracranial pressure waveform during infusion test. *Acta neurochirurgica*, 93(3-4) :140–5.

- [Danpinid *et al.*, 2010] DANPINID, A., LUO, J., VAPPOU, J., TERDTON, P. et KONOFA-GOU, E. E. (2010). In vivo characterization of the aortic wall stress-strain relationship. *Ultrasonics*, 50(7) :654–65.
- [Deffieux, 2008] DEFFIEUX, T. (2008). *Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo*. Physique, optique, Université Paris-Diderot - Paris VII.
- [Deffieux *et al.*, 2006] DEFFIEUX, T., GENNISSON, J.-L., TANTER, M., FINK, M. et NORDEZ, A. (2006). Ultrafast imaging of in vivo muscle contraction using ultrasound. *Applied Physics Letters*, 89(18) :184107.
- [Deng *et al.*, 1994] DENG, S. X., TOMIOKA, J., DEBES, J. C. et FUNG, Y. C. (1994). New experiments on shear modulus of elasticity of arteries. *The American journal of physiology*, 266(1 Pt 2) :H1–10.
- [Deppe *et al.*, 2000] DEPPE, M., KNECHT, S., PAPKE, K., LOHMANN, H., FLEISCHER, H., HEINDEL, W., RINGELSTEIN, E. B. et HENNINGSEN, H. (2000). Assessment of hemispheric language lateralization : a comparison between fMRI and fTCD. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 20(2) :263–8.
- [Desmidt *et al.*, 2011] DESMIDT, T., HACHEMI, M. E., REMENIERAS, J.-P., LECOMTE, P., FERREIRA-MALDENT, N., PATAT, F. et CAMUS, V. (2011). Ultrasound Brain Tissue Pulsatility is decreased in middle aged and elderly type 2 diabetic patients with depression. *Psychiatry research*, 193(1) :63–4.
- [D’hooge *et al.*, 2000] D’HOOGHE, J., HEIMDAL, a., JAMAL, F., KUKULSKI, T., BIJNENS, B., RADEMAKERS, F., HATLE, L., SUETENS, P. et SUTHERLAND, G. R. (2000). Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound : principles, implementation and limitations. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 1(3) :154–70.
- [Direk *et al.*, 2012] DIREK, N., KOUDSTAAL, P. J., HOFMAN, A., IKRAM, M. A., HOOGENDIJK, W. J. et TIEMEIER, H. (2012). Cerebral hemodynamics and incident depression : the Rotterdam Study. *Biological psychiatry*, 72(4) :318–23.
- [Doherty *et al.*, 2013] DOHERTY, J. R., TRAHEY, G. E., NIGHTINGALE, K. R. et PALMERI, M. L. (2013). Acoustic radiation force elasticity imaging in diagnostic ultrasound. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 60(4) :685–701.
- [Dulieu, 1968] DULIEU, L. (1968). François-Bourguignon de Bussières de Lamure (1717-1787). *Revue d’histoire des sciences et de leurs applications*, 21(3) :233–244.
- [Dumont *et al.*, 2011] DUMONT, D., DOHERTY, J. et TRAHEY, G. (2011). Noninvasive assessment of wall-shear rate and vascular elasticity using combined ARFI/SWEI/spectral Doppler imaging system. *Ultrasonic imaging*, 33(3) :165–188.
- [El kateb Amar *et al.*, 2011] EL KATEB AMAR, M., TERNIFI, R. et REMENIERAS, J. P. (2011). Brain tissue motion estimation : 2D speckle tracking using synthetic lateral phase technique. *In International Workshop on Systems, Signal Processing and their Applications, WOSSPA*, pages 123–126. IEEE.
- [Enzmann et Pelc, 1992] ENZMANN, D. R. et PELC, N. J. (1992). Brain motion : measurement with phase-contrast MR imaging. *Radiology*, 185(3) :653–60.

- [Fatemi et Greenleaf, 1999] FATEMI, M. et GREENLEAF, J. F. (1999). Vibroacoustography : an imaging modality based on ultrasound-stimulated acoustic emission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(12) :6603–8.
- [Feinberg et Mark, 1987] FEINBERG, D. A. et MARK, A. S. (1987). Human brain motion and cerebrospinal fluid circulation demonstrated with MR velocity imaging. *Radiology*, 163(3) :793–9.
- [Folstein *et al.*, 1975] FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. et MCHUGH, P. R. (1975). "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3) :189–98.
- [Foster *et al.*, 1990] FOSTER, S. G., EMBREE, P. M. et O'BRIEN, W. R. (1990). Flow velocity profile via time-domain correlation : error analysis and computer simulation. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 37(3) :164–75.
- [Freeman *et al.*, 2011] FREEMAN, R., WIELING, W., AXELROD, F. B., BENDITT, D. G., BENARROCH, E., BIAGGIONI, I., CHESHIRE, W. P., CHELIMSKY, T., CORTELLI, P., GIBBONS, C. H., GOLDSTEIN, D. S., HAINSWORTH, R., HILZ, M. J., JACOB, G., KAUFMANN, H., JORDAN, J., LIPSITZ, L. a., LEVINE, B. D., LOW, P. a., MATHIAS, C., RAJ, S. R., ROBERTSON, D., SANDRONI, P., SCHATZ, I., SCHONDORFF, R., STEWART, J. M. et van DIJK, J. G. (2011). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 21(2) :69–72.
- [Gallot, 2010] GALLOT, T. (2010). *Imagerie acoustique en milieux réverbérants*. Thèse de doctorat, Université de Grenoble.
- [Gallot *et al.*, 2011] GALLOT, T., CATHELIN, S., ROUX, P., BRUM, J., BENECH, N. et NEGREIRA, C. (2011). Passive elastography : shear-wave tomography from physiological-noise correlation in soft tissues. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 58(6) :1122–6.
- [Garra, 2011] GARRA, B. S. (2011). Tissue elasticity imaging using ultrasound. *Applied Radiology*, 40(4) :24–30.
- [Garra *et al.*, 1997] GARRA, B. S., CESPEDES, E. I., OPHIR, J., SPRATT, S. R., ZUURBIER, R. A., MAGNANT, C. M. et PENNANEN, M. F. (1997). Elastography of breast lesions : initial clinical results. *Radiology*, 202(1) :79–86.
- [Giulioni *et al.*, 1988] GIULIONI, M., URSINO, M. et ALVISI, C. (1988). Correlations among intracranial pulsatility, intracranial hemodynamics, and transcranial Doppler wave form : literature review and hypothesis for future studies. *Neurosurgery*, 22(5) :807–12.
- [Glaser *et al.*, 2012] GLASER, K. J., MANDUCA, A. et EHMAN, R. L. (2012). Review of MR elastography applications and recent developments. *Journal of magnetic resonance imaging*, 36(4) :757–74.
- [Green *et al.*, 2008] GREEN, M. A., BILSTON, L. E. et SINKUS, R. (2008). In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography. *NMR in biomedicine*, 21(7) :755–64.
- [Greitz, 1993] GREITZ, D. (1993). Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta radiologica*, 386 :1–23.

- [Greitz *et al.*, 1992] GREITZ, D., WIRESTAM, R., FRANCK, A. et NORDELL, B. (1992). Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging. *Neuroradiology*, 34 :370–380.
- [Hachemi *et al.*, 2010] HACHEMI, M. E., REMENIÉRAS, J.-p., DESMIDT, T., CAMUS, V. et TRANQUART, F. (2010). Elderly depression diagnostic of diabetic patients by brain tissue pulsatility imaging. *Physics Procedia*, 3(1) :713–718.
- [Hachinski *et al.*, 1986] HACHINSKI, V. C., POTTER, P. et MERSKEY, H. (1986). Leukoaraiosis : an ancient term for a new problem. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 13(4 Suppl) :533–4.
- [Hasegawa et Kanai, 2008] HASEGAWA, H. et KANAI, H. (2008). Simultaneous imaging of artery-wall strain and blood flow by high frame rate acquisition of RF signals. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 55(12) :2626–39.
- [Hasegawa *et al.*, 2007] HASEGAWA, H., KANAI, H., ICHIKI, M. et TEZUKA, F. (2007). Tissue structure of arterial wall revealed with elasticity imaging. *Journal of Medical Ultrasonics*, 34(1) :73–74.
- [Hiltawsky *et al.*, 2001] HILTAWSKY, K. M., KRÜGER, M., STARKE, C., HEUSER, L., ERMERT, H. et JENSEN, A. (2001). Freehand ultrasound elastography of breast lesions : clinical results. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 27(11) :1461–1469.
- [Hirsch *et al.*, 2010] HIRSCH, S., STREITBERGER, K., HOFFMANN, J., KLINGEBIEL, R., KLATT, D., PAPAZOGLU, S., BRAUN, J. et SACK, I. (2010). MR elastography of stroke : A feasibility study. *Proceedings of the 18th Annual Meeting of ISMRM*, page 513.
- [Ho *et al.*, 2002] HO, S. S. Y., CHAN, Y. L., YEUNG, D. K. W. et METREWELI, C. (2002). Blood flow volume quantification of cerebral ischemia : comparison of three noninvasive imaging techniques of carotid and vertebral arteries. *AJR. American journal of roentgenology*, 178(3) :551–6.
- [Hoeks *et al.*, 1994] HOEKS, A. P., BRANDS, P. J., ARTS, T. G. et RENEMAN, R. S. (1994). Subsample volume processing of doppler ultrasound signals. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 20(9) :953–965.
- [Jackson et Thomas, 2001] JACKSON, J. et THOMAS, L. (2001). Ultrasound based strain rate estimation of moving, fully-developed speckel. *Ultrasonics Symposium, 2001 IEEE*.
- [Jellinger, 2000] JELLINGER, K. (2000). Inverse relation between Braak stage and cerebrovascular pathology in Alzheimer predominant dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68(6) :799a–800.
- [Kallel et Ophir, 1997] KALLEL, F. et OPHIR, J. (1997). A least-squares strain estimator for elastography. *Ultrasonic imaging*.
- [Kaluzynski *et al.*, 2001] KALUZYNSKI, K., EMELIANOV, S., SKOVORODA, A. et O'DONNELL, M. (2001). Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 48(4) :1111–1123.
- [Kanai, 2005] KANAI, H. (2005). Propagation of spontaneously actuated pulsive vibration in human heart wall and in vivo viscoelasticity estimation. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 52(11) :1931–42.
- [Kanai, 2009] KANAI, H. (2009). Propagation of vibration caused by electrical excitation in the normal human heart. *Ultrasound in medicine & biology*, 35(6) :936–48.

- [Kanai et Koiwa, 2001] KANAI, H. et KOIWA, Y. (2001). Myocardial rapid velocity distribution. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 27(4) :481–498.
- [Kasai et al., 1985] KASAI, C., NAMEKAWA, K., KOYANO, A. et OMOTO, R. (1985). Real-Time Two-Dimensional Blood Flow Imaging Using an Autocorrelation Technique. *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, 32(3) :458–464.
- [Kiening et al., 2005] KIENING, K. L., SCHOENING, W., UNTERBERG, a. W., STOVER, J. F., CITERIO, G., ENBLAD, P. et NILSSONS, P. (2005). Assessment of the relationship between age and continuous intracranial compliance. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 95 :293–7.
- [Konofagou et Provost, 2012] KONOFAGOU, E. E. et PROVOST, J. (2012). Electromechanical wave imaging for noninvasive mapping of the 3D electrical activation sequence in canines and humans in vivo. *Journal of biomechanics*, 45(5) :856–64.
- [Kowalski et al., 2001] KOWALSKI, M., KUKULSKI, T., JAMAL, F., D’HOOGHE, J., WEIDEMANN, F., RADEMAKERS, F., BIJNENS, B., HATLE, L. et SUTHERLAND, G. R. (2001). Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound in medicine & biology*, 27(8) :1087–97.
- [Krejza et al., 1999] KREJZA, J., MARIAK, Z., PIOTRSZYDLIK, J., LEWKO, J. et USTYMIOWICZ, A. (1999). Transcranial Color Doppler Sonography of Basal Cerebral Arteries in 82 Healthy Subjects : Age and Sex Variability and Normal Reference Values for Blood Flow Parameters. *American Journal of Roentgenology*, 172(January) :213–218.
- [Krouskop et al., 1987] KROUSKOP, T. A., DOUGHERTY, D. R. et VINSON, F. S. (1987). A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *Journal of rehabilitation research and development*, 24(2) :1–8.
- [Kruse et al., 2008] KRUSE, S. a., ROSE, G. H., GLASER, K. J., MANDUCA, A., FELMLEE, J. P., JACK, C. R. et EHMAN, R. L. (2008). Magnetic resonance elastography of the brain. *NeuroImage*, 39(1) :231–7.
- [Kucewicz et al., 2008] KUCEWICZ, J. C., DUNMIRE, B., GIARDINO, N. D., LEOTTA, D. F., PAUN, M., DAGER, S. R. et BEACH, K. W. (2008). Tissue pulsatility imaging of cerebral vasoreactivity during hyperventilation. *Ultrasound in medicine & biology*, 34(8) :1200–8.
- [Kucewicz et al., 2007] KUCEWICZ, J. C., DUNMIRE, B., LEOTTA, D. F., PANAGIOTIDES, H., PAUN, M. et BEACH, K. W. (2007). Functional tissue pulsatility imaging of the brain during visual stimulation. *Ultrasound in medicine & biology*, 33(5) :681–90.
- [Kucewicz et al., 2004] KUCEWICZ, J. C., HUANG, L. et BEACH, K. W. (2004). Plethysmographic arterial waveform strain discrimination by Fisher’s method. *Ultrasound in medicine & biology*, 30(6) :773–82.
- [Lamar et al., 2007] LAMAR, M., PRICE, C. C., LIBON, D. J., PENNEY, D. L., KAPLAN, E., GROSSMAN, M. et HEILMAN, K. M. (2007). Alterations in working memory as a function of leukoaraiosis in dementia. *Neuropsychologia*, 45(2) :245–54.
- [Lamure, 1769] LAMURE, D. (1769). Recherches sur la cause de la pulsation des artères, sur les mouvements du cerveau dans l’homme et les animaux trépanés, sur la coëne du sang. *Extrait des registres de la société royale des sçances*.

- [Leksell, 1956] LEKSELL, L. (1956). Echo-encephalography. *Acta chirurgica Scandinavica*, 110(4) :301–15.
- [Lerner *et al.*, 1988] LERNER, R., PARKER, K., HOLEN, J., GRAMIAK, R. et WAAG, R. (1988). Sono-Elasticity : Medical Elasticity Images Derived from Ultrasound Signals in Mechanically Vibrated Targets. *Acoustical imaging*, 16 :317–327.
- [Levinson *et al.*, 1995] LEVINSON, S. F., SHINAGAWA, M. et SATO, T. (1995). Sonoelastic determination of human skeletal muscle elasticity. *Journal of biomechanics*, 28(10) :1145–54.
- [Lindseth *et al.*, 2013] LINDSETH, F., LANGØ, T. et SELBEKK, T. (2013). *Ultrasound-Based Guidance and Therapy*. InTech - Open Access.
- [Lopez *et al.*, 2007] LOPEZ, O., AMRAMI, K. K., MANDUCA, A., ROSSMAN, P. J. et EHMANN, R. L. (2007). Developments in dynamic MR elastography for in vitro biomechanical assessment of hyaline cartilage under high-frequency cyclical shear. *Journal of magnetic resonance imaging*, 25(2) :310–20.
- [Luo et Konofagou, 2011] LUO, J. et KONOFAGOU, E. E. (2011). Imaging of wall motion coupled with blood flow velocity in the heart and vessels in vivo : a feasibility study. *Ultrasound in medicine & biology*, 37(6) :980–95.
- [Luo *et al.*, 2012] LUO, J., LI, R. X. et KONOFAGOU, E. E. (2012). Pulse wave imaging of the human carotid artery : an in vivo feasibility study. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 59(1) :174–81.
- [Macé *et al.*, 2011] MACÉ, E., COHEN, I., MONTALDO, G., MILES, R., FINK, M. et TANTER, M. (2011). In vivo mapping of brain elasticity in small animals using shear wave imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 30(3) :550–8.
- [Mai et Insana, 2002] MAI, J. J. et INSANA, M. F. (2002). Strain imaging of internal deformation. *Ultrasound in medicine & biology*, 28(11-12) :1475–84.
- [Maitre *et al.*, 2012] MAITRE, X. F., DARRASSE, L., LOUIS, B. C. et SINKUS, R. (2012). Apparatus and method for generating mechanical waves into living bodies, system and method for mapping an organ or tissue and system and method for characterising the mechanical properties of said organ or tissue. *US Patent App.*
- [Markus *et al.*, 2000] MARKUS, H. S., LYTHGOE, D. J., OSTEGAARD, L., O’SULLIVAN, M. et WILLIAMS, S. C. (2000). Reduced cerebral blood flow in white matter in ischaemic leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 69(1) :48–53.
- [Marmarou *et al.*, 1975] MARMAROU, A., SHULMAN, K. et LAMORGESE, J. (1975). Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *Journal of Neurosurgery November*, 43(5) :523–534.
- [Marquis *et al.*, 2002] MARQUIS, S., MOORE, M. M., HOWIESON, D. B., SEXTON, G., PAYAMI, H., KAYE, J. A. et CAMICOLI, R. (2002). Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Archives of neurology*, 59(4) :601–6.
- [Marstrand *et al.*, 2002] MARSTRAND, J. R., GARDE, E., ROSTRUP, E., RING, P., ROSENBAUM, S., MORTENSEN, E. L. et LARSSON, H. B. W. (2002). Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke ; a journal of cerebral circulation*, 33(4) :972–6.

- [McDonald, 1955] MCDONALD, D. A. (1955). The relation of pulsatile pressure to flow in arteries. *Journal of Physiology*, 127(3) :533–552.
- [Messas *et al.*, 2013] MESSAS, E., PERNOT, M. et COUADE, M. (2013). Arterial wall elasticity : state of the art and future prospects. *Diagnostic and interventional imaging*, 94(5) :561–9.
- [Meyer *et al.*, 2005] MEYER, J. S., HUANG, J. et CHOWDHURY, M. (2005). MRI abnormalities associated with mild cognitive impairments of vascular (VMCI) versus neurodegenerative (NMCI) types prodromal for vascular and Alzheimer’s dementias. *Current Alzheimer research*, 2(5) :579–85.
- [Mikhal *et al.*, 2012] MIKHAL, J., SLUMP, C. et GEURTS, B. (2012). Simulation of Pulsatile Flow in Cerebral Aneurysms : From Medical Images to Flow and Forces. In : *Aneurysm. InTech*, pages 199–222.
- [Mitchell *et al.*, 2011] MITCHELL, G. F., van BUCHEM, M. a., SIGURDSSON, S., GOTAL, J. D., JONSDOTTIR, M. K., KJARTANSSON, O., GARCIA, M., ASPELUND, T., HARRIS, T. B., GUDNASON, V. et LAUNER, L. J. (2011). Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function : the Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik study. *Brain : a journal of neurology*, 134(Pt 11) :3398–407.
- [Miyati *et al.*, 2003] MIYATI, T., MASE, M., BANNO, T., KASUGA, T., YAMADA, K., FUJITA, H., KOSHIDA, K., SANADA, S. et ONOGUCHI, M. (2003). Frequency analyses of CSF flow on cine MRI in normal pressure hydrocephalus. *European radiology*, 13(5) :1019–24.
- [Moehring *et al.*, 1999] MOEHRING, M., WILSON, B. et BEACH, K. (1999). Intracranial bleed monitor. In *IEEE Ultrasonics Symposium*, volume 2, pages 1545–1549. IEEE.
- [Moigno *et al.*, 2001] MOIGNO, S. L., LAPLACE, C., MARTIN, L., ENGRAND, N., EDOUARD, A., LEBLANC, P. et & VIGUE, B. (2001). Interet du doppler transcranien precoce dans la prise en charge du patient traumatise cranien grave. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 20 :452–452.
- [Montagnon *et al.*, 2007] MONTAGNON, E., REMENIERAS, J., ELKATEB, M., TRANQUART, F. et PATAT, F. (2007). Measurement of the natural pulsatile motion of the cerebral tissue due to cardiac cycles. In *The Sixth International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity*.
- [Muller *et al.*, 2009] MULLER, M., GENNISSON, J.-L., DEFFIEUX, T., TANTER, M. et FINK, M. (2009). Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging : preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound in medicine & biology*, 35(2) : 219–29.
- [Nicolas *et al.*, 2013] NICOLAS, E., CALLÉ, S., TERNIFI, R., SIMON, E. et REMENIERAS, J.-p. (2013). Shear wave dispersion measurements on tissue-mimicking phantom and ex vivo human brain. In *International Tissue Elasticity Conference*, page 98.
- [Nicolle *et al.*, 2005] NICOLLE, S., LOUNIS, M., WILLINGER, R. et PALIERNE, J.-F. (2005). Shear linear behavior of brain tissue over a large frequency range. *Biorheology*, 42(3) : 209–23.
- [Nightingale *et al.*, 2002] NIGHTINGALE, K., SOO, M. S., NIGHTINGALE, R. et TRAHEY, G. (2002). Acoustic radiation force impulse imaging : in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound in medicine & biology*, 28(2) :227–35.

- [Nordez *et al.*, 2008] NORDEZ, a., GENNISSON, J. L., CASARI, P., CATHELIN, S. et CORNU, C. (2008). Characterization of muscle belly elastic properties during passive stretching using transient elastography. *Journal of biomechanics*, 41(10) :2305–11.
- [O’Connell, 1943] O’CONNELL, J. E. A. (1943). The Vascular factor Th intracranial pressure and the maintenance of the cerebrospinal fluid circulation. *Brain*, 66(3) :204–228.
- [Ophir *et al.*, 1999] OPHIR, J., ALAM, S. K., GARRA, B., KALLEL, F., KONOFAGOU, E., KROUSKOP, T. et VARGHESE, T. (1999). Elastography : ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of engineering in medicine*, 213(3) :203–33.
- [Ophir *et al.*, 1991] OPHIR, J., CÉSPEDES, I., PONNEKANTI, H., YAZDI, Y. et LI, X. (1991). Elastography : a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic imaging*, 13(2) :111–34.
- [O’Rourke *et al.*, 2002] O’ROURKE, M. F., STAESSEN, J. A., VLACHOPOULOS, C., DUPREZ, D. et PLANTE, G. E. (2002). Clinical applications of arterial stiffness ; definitions and reference values. *American journal of hypertension*, 15(5) :426–44.
- [Oudry *et al.*, 2009] OUDRY, J., BASTARD, C., MIETTE, V., WILLINGER, R. et SANDRIN, L. (2009). Copolymer-in-oil phantom materials for elastography. *Ultrasound in medicine & biology*, 35(7) :1185–97.
- [Parker *et al.*, 1990] PARKER, K., HUANG, S., MUSULIN, R. et LERNER, R. (1990). Tissue response to mechanical vibrations for sonoelasticity imaging. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 16(3) :241–246.
- [Parker, 2009] PARKER, K. H. (2009). A brief history of arterial wave mechanics. *Medical & biological engineering & computing*, 47(2) :111–8.
- [Parker *et al.*, 2011] PARKER, K. J., DOYLEY, M. M. et RUBENS, D. J. (2011). Imaging the elastic properties of tissue : the 20 year perspective. *Physics in medicine and biology*, 56(1) :R1–R29.
- [Parker et Lerner, 1992] PARKER, K. J. et LERNER, R. M. (1992). Sonoelasticity of organs : shear waves ring a bell. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 11(8) :387–92.
- [Pernot et Konofagou, 2005] PERNOT, M. et KONOFAGOU, E. (2005). Electromechanical imaging of the myocardium at normal and pathological states. *Proc. IEEE Ultrason. Symp*, 2(0) :1091–1094.
- [Petersen *et al.*, 1999] PETERSEN, R. C., SMITH, G. E., WARING, S. C., IVNIK, R. J., TANGALOS, E. G. et KOKMEN, E. (1999). Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3) :303–8.
- [Pettersson *et al.*, 2005] PETTERSSON, A. F., OLSSON, E. et WAHLUND, L.-O. (2005). Motor function in subjects with mild cognitive impairment and early Alzheimer’s disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 19(5-6) :299–304.
- [Pislaru *et al.*, 2002] PISLARU, C., ABRAHAM, T. P. et BELOHLAVEK, M. (2002). Strain and strain rate echocardiography. *Imaging and echocardiography*, pages 443–454.
- [Pislaru *et al.*, 2008] PISLARU, C., KANTOR, B., KINNICK, R. R., ANDERSON, J. L., AUBRY, M.-C., URBAN, M. W., FATEMI, M. et GREENLEAF, J. F. (2008). In vivo vibroacoustography of large peripheral arteries. *Investigative radiology*, 43(4) :243–52.

- [Planiol et Pottier, 1968] PLANIOL, T. et POTTIER, J. (1968). Registration of Cerebral Echo-Pulsations and Comparison with Rheo-Encephalographic Oscillations. *Proceedings in Echo-Encephalography*, pages 189–192.
- [Plewes *et al.*, 1995] PLEWES, D. B., BETTY, I., URCHUK, S. N. et SOUTAR, I. (1995). Visualizing tissue compliance with MR imaging. *Journal of magnetic resonance imaging*, 5(6) :733–8.
- [Posse *et al.*, 2013] POSSE, S., ACKLEY, E., MUTIHAC, R., ZHANG, T., HUMMATOV, R., AKHTARI, M., CHOCHAN, M., FISCH, B. et YONAS, H. (2013). High-speed real-time resting-state fMRI using multi-slab echo-volumar imaging. *Frontiers in human neuroscience*, 7(August) :479.
- [Provost *et al.*, 2013] PROVOST, J., GAMBHIR, A., VEST, J., GARAN, H. et KONOFAGOU, E. E. (2013). A clinical feasibility study of atrial and ventricular electromechanical wave imaging. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, 10(6) :856–62.
- [R Development Core Team, 2011] R DEVELOPMENT CORE TEAM (2011). R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
- [Réant, 2009] RÉANT, P. (2009). *Analyse échocardiographique des déformations myocardiques en speckle tracking*. Electronic thesis or dissertation, Victor Segalen Bordeaux 2.
- [Remenieras *et al.*, 2012] REMENIERAS, J.-p., TERNIFI, R., NICOLAS, E. et CALLÉ, S. (2012). Low amplitude shear waves generation in a brain tissue mimicking phantom using an electromechanical actuator : A preliminary study. In *International Tissue Elasticity Conference*, volume 20, page 35.
- [Sabra *et al.*, 2007] SABRA, K. G., CONTI, S., ROUX, P. et KUPERMAN, W. a. (2007). Passive in vivo elastography from skeletal muscle noise. *Applied Physics Letters*, 90(19) :194101.
- [Sack *et al.*, 2009] SACK, I., BEIERBACH, B., WUERFEL, J., KLATT, D., HAMHABER, U., PAPAZOGLU, S., MARTUS, P. et BRAUN, J. (2009). The impact of aging and gender on brain viscoelasticity. *NeuroImage*, 46(3) :652–7.
- [Sack *et al.*, 2013] SACK, I., JÖHRENS, K., WÜRFEL, J. et BRAUN, J. (2013). Structure-sensitive elastography : on the viscoelastic powerlaw behavior of in vivo human tissue in health and disease. *Soft Matter*, 9(24) :5672.
- [Sadaka et Veremakis, 2012] SADAKA, F. et VEREMAKIS, C. (2012). Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury : a systematic review. *Brain injury : [BI]*, 26(7-8) :899–908.
- [Sandrin *et al.*, 1999] SANDRIN, L., CATHELIN, S., TANTER, M., HENNEQUIN, X. et FINK, M. (1999). Time-Resolved Pulsed Elastography with Ultrafast Ultrasonic Imaging. *Ultrasonic Imaging*, 21(4) :259–272.
- [Sarvazyan *et al.*, 2011] SARVAZYAN, A., HALL, T. J., URBAN, M. W., FATEMI, M., AGLYAMOV, S. R. et GARRA, B. S. (2011). An overview of elastography : an emerging branch of medical imaging. *Current medical imaging reviews*, 7(4) :255–282.

- [Sarvazyan *et al.*, 1998] SARVAZYAN, A. P., RUDENKO, O. V., SWANSON, S. D., FOWLKES, J. B. et EMELIANOV, S. Y. (1998). Shear wave elasticity imaging : a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound in medicine & biology*, 24(9) :1419–35.
- [Sato *et al.*, 2006] SATO, E., FEKE, G. T., MENKE, M. N. et WALLACE MCMEEL, J. (2006). Retinal haemodynamics in patients with age-related macular degeneration. *Eye (London, England)*, 20(6) :697–702.
- [Satomura, 1959] SATOMURA, S. (1959). Study of the flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics. *J. Acoust. Soc. Japan*, 15 :151–155.
- [Scarmeas *et al.*, 2005] SCARMEAS, N., ALBERT, M., BRANDT, J., BLACKER, D., HADJIGEORGIOU, G., PAPADIMITRIOU, A., DUBOIS, B., SARAZIN, M., WEGESIN, D., MARDER, K., BELL, K., HONIG, L. et STERN, Y. (2005). Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology*, 64(10) :1696–703.
- [Schmidt *et al.*, 1993] SCHMIDT, R., FAZEKAS, F., OFFENBACHER, H., DUSEK, T., ZACH, E., REINHART, B., GRIESHOFFER, P., FREIDL, W., EBER, B. et SCHUMACHER, M. (1993). Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities : a study of 150 normal volunteers. *Neurology*, 43(12) :2490–4.
- [Scholz *et al.*, 2007] SCHOLZ, M., LORENZ, A., PESAVENTO, A., BRENDEL, B., KHALED, W., ENGELHARDT, M., PECHLIVANIS, I., NOACK, V., HARDERS, A. et SCHMIEDER, K. (2007). Current status of intraoperative real-time vibrography in neurosurgery. *Ultraschall in der Medizin*, 28(5) :493–7.
- [Scholz *et al.*, 2005] SCHOLZ, M., NOACK, V., PECHLIVANIS, I., ENGELHARDT, M., FRICKE, B., LINSTEDT, U., BRENDEL, B., ING, D., SCHMIEDER, K., ERMERT, H. et HARDERS, A. (2005). Vibrography during tumor neurosurgery. *Journal of Ultrasound in Medicine*, pages 985–992.
- [Seki *et al.*, 2006] SEKI, J., SATOMURA, Y., OOI, Y., YANAGIDA, T. et SEIYAMA, A. (2006). Velocity profiles in the rat cerebral microvessels measured by optical coherence tomography. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 34(1-2) :233–9.
- [Selbekk *et al.*, 2005] SELBEKK, T., BANG, J. et UNSGAARD, G. (2005). Strain processing of intraoperative ultrasound images of brain tumours : initial results. *Ultrasound in medicine & biology*, 31(1) :45–51.
- [Selbekk *et al.*, 2010] SELBEKK, T., BREKKEN, R., SOLHEIM, O., LYDERSEN, S., HERNES, T. a. N. et UNSGAARD, G. (2010). Tissue motion and strain in the human brain assessed by intraoperative ultrasound in glioma patients. *Ultrasound in medicine & biology*, 36(1) :2–10.
- [Shamdasani et Kim, 2004] SHAMDASANI, V. et KIM, Y. (2004). Two-dimensional autocorrelation method for ultrasound-based strain estimation. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*, 2 :1380–3.
- [Shattuck *et al.*, 1984] SHATTUCK, D. P., WEINSHENKER, M. D., SMITH, S. W. et von RAMM, O. T. (1984). Explososcan : a parallel processing technique for high speed ultrasound imaging with linear phased arrays. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 75(4) :1273–1282.

- [Shichita *et al.*, 2012] SHICHITA, T., SAKAGUCHI, R., SUZUKI, M. et YOSHIMURA, A. (2012). Post-ischemic inflammation in the brain. *Frontiers in immunology*, 3(May) :132.
- [Sinkus *et al.*, 2005] SINKUS, R., TANTER, M., XYDEAS, T., CATHELIN, S., BERCOFF, J. et FINK, M. (2005). Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by MR elastography. *Magnetic resonance imaging*, 23(2) :159–65.
- [Souchon, 2004] SOUCHON, R. (2004). Application de l'élastographie à l'imagerie du cancer de la prostate et à sa thérapie par ultrasons focalisés. pages 1–130.
- [Splavski *et al.*, 2006] SPLAVSKI, B., RADANOVIĆ, B., MUZEVIĆ, D., HAS, B., JANCULJAK, D., KRISTEK, J. et JUKIĆ, D. (2006). Assessment of intra-cranial pressure after severe traumatic brain injury by transcranial Doppler ultrasonography. *Brain injury*, 20(12) : 1265–70.
- [Stø ylen, 2001] STØ YLEN, A. (2001). Strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *Feasibility, clinical validation and physiological aspects*.
- [Sun *et al.*, 2001a] SUN, X. Q., YAO, Y. J., WU, X. Y., HAO, W. Y., JIANG, S. Z. et QIAO, Z. L. (2001a). [Changes of cardiac function during 21 d head-down tilt bed rest and the effect of lower body negative pressure in the last week]. *Hang tian yi xue yu yi xue gong cheng = Space medicine & medical engineering*, 14(1) :22–6.
- [Sun *et al.*, 2001b] SUN, X. Q., YAO, Y. J., WU, X. Y., HAO, W. Y., JIANG, S. Z. et QIAO, Z. L. (2001b). [Changes of cerebral blood flow during 21 d head-down tilt bed rest and the effect of lower body negative pressure during the last week]. *Hang tian yi xue yu yi xue gong cheng = Space medicine & medical engineering*, 14(2) :92–6.
- [Sutherland *et al.*, 2004] SUTHERLAND, G. R., DI SALVO, G., CLAUS, P., D'HOOGHE, J. et BIJNENS, B. (2004). Strain and strain rate imaging : a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 17(7) :788–802.
- [Tanter *et al.*, 2008] TANTER, M., BERCOFF, J., ATHANASIOU, A., DEFFIEUX, T., GENNISSON, J.-L., MONTALDO, G., MULLER, M., TARDIVON, A. et FINK, M. (2008). Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity : initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound in medicine & biology*, 34(9) :1373–86.
- [Tanter *et al.*, 2002] TANTER, M., BERCOFF, J., SANDRIN, L. et FINK, M. (2002). Ultrafast compound imaging for 2-D motion vector estimation : application to transient elastography. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 49(10) :1363–74.
- [Tanter et Fink, 2014] TANTER, M. et FINK, M. (2014). Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 61(1) :102–19.
- [Tanter *et al.*, 2010] TANTER, M., PERNOT, M., COUADE, M., FINK, M., MESSAS, E. et EMMERICH, J. (2010). Imagerie des propriétés biomécaniques des artères par Supersonic Shear Imaging. *Journal des Maladies Vasculaires*, 35(2) :66–67.
- [Tanter *et al.*, 2000] TANTER, M., THOMAS, J.-L. et FINK, M. (2000). Time reversal and the inverse filter. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 108(1) :223.
- [Tarumi *et al.*, 2014] TARUMI, T., AYAZ KHAN, M., LIU, J., TSENG, B. M., PARKER, R., RILEY, J., TINAJERO, C. et ZHANG, R. (2014). Cerebral hemodynamics in normal aging :

- central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, pages 2–3.
- [Ter Braak et De Vlieger, 1965] TER BRAAK, J. W. G. et DE V Lieger, M. (1965). Cerebral pulsations in Echo-Encephalography. *Acta neurochirurgica*, 12(1955) :678–94.
- [Ternifi et al., 2012a] TERNIFI, R., CAZALS, X., DESMIDT, A. L. T., CAMUS, V., COTTIER, J., PATAT, F. et REMENIERAS, J. (2012a). Correlation between Leukoaraiosis and natural brain tissue velocity : A pilot study using Ultrasound and MRI. In *2012 IEEE International Ultrasonics Symposium*, pages 945–948. IEEE.
- [Ternifi et al., 2014a] TERNIFI, R., CAZALS, X., DESMIDT, T., ANDERSSON, F., CAMUS, V., COTTIER, J.-P., PATAT, F. et REMENIERAS, J.-P. (2014a). Ultrasound measurements of brain tissue pulsatility correlate with the volume of MRI white-matter hyperintensity. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 34(6) :942–944.
- [Ternifi et al., 2014b] TERNIFI, R., CHASSAGNON, G., DESTRIEUX, C., PATAT, F. et REMENIERAS, J. P. (2014b). Age-dependent evolution of natural brain tissue pulsatility : A clinical ultrasound study. In *International Tissue Elasticity Conference*, numéro April de 1, page 1.
- [Ternifi et al., 2012b] TERNIFI, R., ELKATEB HACHEMI AMAR, M. et REMENIERAS, J.-p. (2012b). Measurement of brain tissue motion using extended autocorrelation strain estimator. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 131(4) :3363.
- [Ternifi et al., 2012c] TERNIFI, R., HACHEMI, M. E. et REMENIERAS, J.-P. (2012c). Tissue strain rate estimator using ultrafast IQ complex data. In *Proceedings of the Acoustics 2012 Nantes Conference*, numéro April de 1, pages 1619–1623.
- [Ternifi et al., 2013] TERNIFI, R., REMENIERAS, J.-p., NICOLAS, E., SIMON, E. et CALLE, S. (2013). Shear wave elasticity measurements from natural pulsatility of human carotid artery : A preliminary ex vivo study. *IEEE International Ultrasonics Symposium*, pages 1549–1551.
- [Troisi et al., 2002] TROISI, E., PEPPE, A., PIERANTOZZI, M., MATTEIS, M., VERNIERI, F., STANZIONE, P., SILVESTRINI, M. et CALTAGIRONE, C. (2002). Emotional processing in Parkinson’s disease. A study using functional transcranial doppler sonography. *Journal of neurology*, 249(8) :993–1000.
- [Tsanas et al., 2009] TSANAS, A., GOULERMAS, J. Y., VARTELA, V., TSIAPRAS, D., THEODORAKIS, G., FISHER, A. C. et SFIRAKIS, P. (2009). The Windkessel model revisited : a qualitative analysis of the circulatory system. *Medical engineering & physics*, 31(5) :581–8.
- [Tsutsui et al., 2002] TSUTSUI, Y., SAGAWA, S., YAMAUCHI, K., ENDO, Y., YAMAZAKI, F. et SHIRAKI, K. (2002). Cardiovascular responses to lower body negative pressure in the elderly : role of reduced leg compliance. *Gerontology*, 48(3) :133–9.
- [Van Bortel et al., 2012] VAN BORTEL, L. M., LAURENT, S., BOUTOUYRIE, P., CHOWIENCZYK, P., CRUICKSHANK, J. K., DE BACKER, T., FILIPOVSKY, J., HUYBRECHTS, S., MATTACE-RASO, F. U. S., PROTOGEROU, A. D., SCHILLACI, G., SEGERS, P., VERMEERSCH, S. et WEBER, T. (2012). Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*, 30(3) :445–8.

- [van den Heuvel *et al.*, 2004] van den HEUVEL, D. M. J., ADMIRAAL-BEHOUL, F., ten DAM, V. H., OLOFSEN, H., BOLLEN, E. L. E. M., MURRAY, H. M., BLAUW, G. J., WESTENDORP, R. G. J., de CRAEN, A. J. M. et van BUCHEM, M. A. (2004). Different progression rates for deep white matter hyperintensities in elderly men and women. *Neurology*, 63(9) :1699–701.
- [Varghese *et al.*, 2003] VARGHESE, T., ZAGZEBSKI, J. a., RAHKO, P. et BREBURDA, C. S. (2003). Ultrasonic imaging of myocardial strain using cardiac elastography. *Ultrasonic imaging*, 25(1) :1–16.
- [Wagshul *et al.*, 2011] WAGSHUL, M. E., EIDE, P. K. et MADSEN, J. R. (2011). The pulsating brain : A review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids and barriers of the CNS*, 8(1) :5.
- [Waite *et al.*, 2005] WAITE, L. M., GRAYSON, D. a., PIGUET, O., CREASEY, H., BENNETT, H. P. et BROE, G. a. (2005). Gait slowing as a predictor of incident dementia : 6-year longitudinal data from the Sydney Older Persons Study. *Journal of the neurological sciences*, 229-230 :89–93.
- [Walker *et al.*, 1993] WALKER, W., FRIEMEL, B., BOHS, L. et TRAHEY, G. (1993). Real-time imaging of tissue vibration using a two-dimensional speckle tracking system. *In Proceedings of IEEE Ultrasonics Symposium*, pages 873–877. IEEE.
- [Wang *et al.*, 2007] WANG, S.-L., LI, M.-L. et LI, P.-C. (2007). Estimating the blood velocity vector using aperture domain data. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 54(1) :70–78.
- [Weaver *et al.*, 2012] WEAVER, J. B., PATTISON, A. J., MCGARRY, M. D., PERREARD, I. M., SWIENCKOWSKI, J. G., ESKEY, C. J., LOLLIS, S. S. et PAULSEN, K. D. (2012). Brain mechanical property measurement using MRE with intrinsic activation. *Physics in medicine and biology*, 57(22) :7275–87.
- [Wells, 1999] WELLS, P. (1999). Ultrasonic imaging of the human body. *Reports on progress in physics*, 62 :671–722.
- [Wells et Liang, 2011] WELLS, P. N. T. et LIANG, H.-D. (2011). Medical ultrasound : imaging of soft tissue strain and elasticity. *Journal of the Royal Society*, 8(64) :1521–49.
- [White, 1981] WHITE, D. (1981). Pulsatile echoencephalography. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 7(4) :335–364.
- [Whitley et Ball, 2002] WHITLEY, E. et BALL, J. (2002). Statistics review 6 : Nonparametric methods. *Critical Care*, 6(6) :509–513.
- [Wilson *et al.*, 2000] WILSON, L. S., ROBINSON, D. E. et DADD, M. J. (2000). Elastography—the movement begins. *Physics in medicine and biology*, 45(6) :1409–21.
- [Wong et Chan, 2010] WONG, V. W.-S. et CHAN, H. L.-Y. (2010). Transient elastography. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 25(11) :1726–31.
- [Wuerfel *et al.*, 2010] WUERFEL, J., PAUL, F., BEIERBACH, B., HAMHABER, U., KLATT, D., PAPAZOGLU, S., ZIPP, F., MARTUS, P., BRAUN, J. et SACK, I. (2010). MR-elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 49(3) :2520–5.

- [Xu *et al.*, 2007] XU, L., LIN, Y., HAN, J. C., XI, Z. N., SHEN, H. et GAO, P. Y. (2007). Magnetic resonance elastography of brain tumors : preliminary results. *Acta radiologica*, 48(3) :327–30.
- [Yamauchi *et al.*, 1999] YAMAUCHI, H., FUKUYAMA, H., NAGAHAMA, Y., SHIOZAKI, T., NISHIZAWA, S., KONISHI, J., SHIO, H. et KIMURA, J. (1999). Brain arteriolosclerosis and hemodynamic disturbance may induce leukoaraiosis. *Neurology*, 53(8) :1833–8.
- [Zar, 1972] ZAR, J. (1972). Significance Testing of the Spearman Rank Correlation Coefficient. *Journal of the American Statistical Association*, 67(339) :578–580.
- [Zerhouni *et al.*, 1988] ZERHOUNI, E. A., PARISH, D. M., ROGERS, W. J., YANG, A. et SHAPIRO, E. P. (1988). Human heart : tagging with MR imaging-a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*, 169(1) :59–63.
- [Zhang et Greenleaf, 2009] ZHANG, X. et GREENLEAF, J. F. (2009). Theoretical and experimental studies on group velocity for estimating the elasticity of arteries. In *IEEE International Ultrasonics Symposium*, numéro 3 de 1, pages 2453–2455. IEEE.
- [Zhong *et al.*, 2009] ZHONG, X., MEYER, C. H., SCHLESINGER, D. J., SHEEHAN, J. P., EPSTEIN, F. H., LARNER, J. M., BENEDICT, S. H., READ, P. W., SHENG, K. et CAI, J. (2009). Tracking brain motion during the cardiac cycle using spiral cine-DENSE MRI. *Medical Physics*, 36(8) :3413.
- [Ziomek et Corredoura, 1995] ZIOMEK, C. et CORREDOURA, P. (1995). Digital I/Q demodulator. *Proceedings Particle Accelerator Conference*, 4 :2663–2665.
- [Zou *et al.*, 2003] ZOU, K. H., TUNCALI, K. et SILVERMAN, S. G. (2003). Correlation and simple linear regression. *Radiology*, 227(3) :617–22.

BIBLIOGRAPHIE

Résumé

Actuellement, l'étude du mouvement des tissus biologiques figure parmi les thématiques majeures dans le domaine de l'imagerie médicale, dont le challenge est d'apporter un complément d'information clinique et de permettre une aide au diagnostic. L'application récente de techniques d'élastographie ouvre de nouvelles perspectives de caractérisation biomécanique des tissus, et notamment du cerveau. Dans ce contexte, nous proposons une méthodologie innovante d'élastographie passive des propriétés mécaniques du tissu cérébral dont le but est de permettre à terme le diagnostic des maladies neuro-dégénératives.

Lors de ce projet de thèse, nous avons mis en œuvre une nouvelle technique d'exploration ultrasonore dite " *Fast Cerebral Pulsatility Imaging* " (FCPI), permettant d'obtenir *in vivo* le champ de déplacement et le champ de déformation du tissu cérébral à partir des mouvements naturels liés à l'afflux sanguin, appelé pulsatilité cérébrale. L'innovation consiste au développement d'une nouvelle sonde basse fréquence adaptée à la traversée de la boîte crânienne, connectée à un système d'imagerie d'échographie ultrarapide et couplé à un système de neuronavigation par IRM pour un repérage anatomique précis en temps réel.

Cette thèse rapporte tout d'abord une série de travaux orientés sur la validation des algorithmes d'estimations des mouvements par ultrasons. Nous avons ensuite appliqué expérimentalement ces techniques pour évaluer ces capacités lors des expériences *in vitro* sur fantôme d'élasticité et *ex vivo & in vivo* pour la caractérisation des pulsations d'une carotide. Ensuite, une grande partie du travail de recherche a été réalisée lors d'une étude clinique sur 50 volontaires sains dans le cadre de projet ANR-COSTUM. Cette étude transversale, a permis d'adapter la méthodologie FCPI *in vivo* pour le suivi du vieillissement naturel. Nous avons montré une diminution significative de la pulsatilité du tissu cérébral en fonction de l'âge. Lors des études pathologiques, la mesure ultrasonore de pulsatilité cérébrale a montré un grand potentiel pour l'étude de l'hypotension orthostatique (hTO) et de la maladie d'Alzheimer. Une corrélation négative significative a été trouvée entre le maximum de déplacement mesuré en US et le volume des lésions de la substance blanche mesuré en IRM ($\rho = -0.86$, $p < 0.01$). De plus, la pulsatilité était moins régulière chez les sujets atteints d'Alzheimer. Dans une épreuve de passage d'une position allongée à une position debout chez des sujets hTO, la pulsatilité cérébrale et la pression artérielle étaient plus faibles dans le groupe de patients avec test d'hTO positif par rapport au groupe contrôle avec un test d'hTO négatif.

Ces résultats pourraient fournir des nouveaux indices aux médecins pour évaluer la réponse à un traitement pour les pathologies concernées. On dispose potentiellement d'un biomarqueur non invasif du fonctionnement cérébral incluant les composantes vasculaires et biomécaniques.

Mots clés : Pulsatilité cérébrale, Estimation de mouvement, Ultrasons, élastographie passive, Vieillesse cérébrale, Alzheimer, Hypotension orthostatique.