

# UNIVERSITÉ FRANÇOIS – RABELAIS DE TOURS

*ÉCOLE DOCTORALE EMSTU*

Unité Mixte de Recherche INSERM U930, Equipe 5

**THÈSE** présentée par :

**Emmanuel SIMON**

soutenue le : **22 décembre 2017**

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

Discipline/ Spécialité : Sciences des matériaux / Ultrasons

**Caractérisation des propriétés  
viscoélastiques du placenta par  
élastographie ultrasonore transitoire  
bidimensionnelle**

**THÈSE dirigée par :**

**REMIERAS Jean-Pierre**  
**PERROTIN Franck**

Ingénieur de recherche - HDR, Inserm, Université de Tours  
PU-PH, Inserm, Université de Tours

**RAPPORTEURS :**

**ROZENBERG Patrick**  
**TSATSARIS Vassilis**

PU-PH, Université de Versailles  
PU-PH, Université Paris Descartes

**JURY :**

**CALLE Samuel**  
**GENNISSON Jean-Luc**  
**PERROTIN Franck**  
**REMIERAS Jean-Pierre**  
**ROZENBERG Patrick**  
**TSATSARIS Vassilis**  
**WINER Norbert**

MCU - HDR, CNRS, Université de Tours  
Chargé de recherche, CNRS, U-PSud, CEA, Orsay  
PU-PH, Inserm, Université de Tours  
Ingénieur de recherche - HDR, Inserm, Université de Tours  
PU-PH, Université de Versailles  
PU-PH, Université Paris Descartes  
PU-PH, Université de Nantes



*A ma mère*

## Remerciements

Je remercie Monsieur le Docteur **Jean-Luc Gennisson** d'avoir accepté de juger ce travail et d'être Président du jury.

Je remercie Monsieur le Professeur **Patrick Rozenberg** et Monsieur le Professeur **Vassilis Tsatsaris** d'avoir accepté de consacrer leur temps précieux afin d'être les rapporteurs de cette thèse.

Je remercie Monsieur le Professeur **Norbert Winer** d'avoir accepté d'être membre du jury, et de juger ce travail.

Je remercie Monsieur le Docteur **Jean-Pierre Remenieras** de m'avoir confié ce travail, et de m'avoir guidé avec bienveillance dans les méandres complexes de la méthodologie élastographique.

Je remercie Monsieur le Professeur **Franck Perrotin** de m'avoir accompagné tout au long de ma trajectoire au CHU de Tours.

Je remercie Monsieur le Docteur **Samuel Callé** d'avoir été un encadrant exemplaire, présent à chaque étape du travail, et dont la collaboration a été particulièrement stimulante.

Je remercie Madame **Marie-Coline Dumoux**, pour son dynamisme et son efficacité. Son aide dans le traitement des données *ex vivo* a été particulièrement importante, et sa compétence m'a permis de mieux aborder certaines problématiques technologiques.

Je remercie Monsieur **Germain Marcheteau** pour son aide dans le traitement des données des placentas *ex vivo*.

Je remercie Madame le Docteur **Claudia Etienne** pour son aide dans le recrutement des patientes au CHU de Tours.

Je remercie Madame le Docteur **Chloé Arthuis**, Monsieur le Docteur **Ayache Bouakaz** et toute l'équipe des microbulles de l'Inserm U930 pour m'avoir permis de travailler sur le modèle animal de rate gestante.

Je remercie Monsieur **Emmanuel Nicolas** pour son aide au démarrage de cette thèse.

Je remercie Monsieur **Steve Beuve** pour tous les échanges que nous avons eus autour de la physique des ultrasons.

Je remercie Monsieur le Professeur **Frédéric Patat** pour les discussions autour de ce projet, et pour ses explications particulièrement stimulantes.

Je remercie Madame le Docteur **Cécilia Rousselot** et Madame le Docteur **Flavie Arbion** pour les discussions sur l'anatomopathologie placentaire et pour leur éclairage sur l'interprétation des résultats.

Je remercie l'ensemble de l'équipe 5 pour son accueil et pour l'ambiance chaleureuse qui règne dans le laboratoire. Je remercie en particulier Monsieur le Docteur **Jean-Marc Grégoire** pour son soutien auprès des doctorants.

Je remercie Monsieur le Professeur **Jeffrey Bamber** de m'avoir accueilli au sein de son service à l'Institute of Cancer Research à Sutton (Londres), au cours de cette thèse. Je remercie son équipe chaleureuse et accueillante : Monsieur le Docteur **Nigel Bush**, Monsieur le Docteur **Jérémie Fromageau**, Madame le Docteur **Emma Harris**, Monsieur **Tuathan O Shea**, Madame **Maria Theodorou**, Monsieur le Docteur **Anant Shah**, Monsieur **Srikanta Colluraya Sundaresh**, Madame **Elahe Moghimirad**, Madame **Sarah Mason**, ainsi que Madame **Cheryl Taylor**. Cette année de mobilité en Grande-Bretagne a été particulièrement enrichissante.

Je remercie Monsieur le Vice-Doyen le Professeur **Henri Marret** pour son soutien au cours de l'année passée

Je remercie mes collègues du Centre Olympe de Gouges.

Je remercie enfin ma famille et mes amis de m'avoir soutenu tout au long de ce travail.

## Résumé

Le dépistage et le diagnostic de l'insuffisance placentaire (IP), qu'il s'agisse du retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou de la prééclampsie (PE), sont des enjeux majeurs de santé publique. En pratique clinique, les propriétés mécaniques du placenta ne sont pas explorées, pourtant des modifications de son architecture tissulaire pourraient engendrer des variations d'élasticité. Parmi les méthodes d'élastographie ultrasonore (US), l'élastographie transitoire paraît adaptée pour une telle application. Cette technique consiste à calculer la vitesse de l'onde de cisaillement ( $C_s$ ) générée par une vibration externe se propageant dans le milieu considéré. Les valeurs d'élasticité obtenues à partir des méthodes US actuelles ne sont calculées qu'à une fréquence unique. Une modification structurelle du tissu pouvant correspondre à une loi de puissance particulière de la dispersion fréquentielle de  $C_s$ , nous avons évalué l'intérêt d'une approche multifréquentielle pour distinguer l'élasticité des placentas normaux et celle de placentas présentant des signes d'IP au troisième trimestre de la grossesse. Nous avons développé un dispositif préliminaire en onde plane (pour l'exploration *ex vivo*) permettant de valider le principe de la méthode proposée, puis un dispositif d'élastographie transitoire 2D (exploration *ex vivo* et *in vivo*). Les données sont ajustées au moyen d'un modèle rhéologique fractionnaire dans lequel le comportement en fréquence est modélisé par une loi de puissance (exposant  $n$  du modèle). Nous avons montré que les placentas RCIU présentent des valeurs de  $C_s$  et  $n$  inférieures à celles des placentas normaux ou des PE. Cette diminution de  $n$  pourrait s'expliquer par les lésions anatomopathologiques du RCIU et la diminution de  $C_s$  est cohérente avec l'étude d'un modèle murin de RCIU par ligature utérine. Enfin, l'analyse de la dispersion fréquentielle est faisable chez la femme enceinte. La valeur ajoutée de la méthode développée devrait désormais être testée lors d'une large étude clinique.

**Mots clés :** Retard de croissance intra-utérin ; prééclampsie ; insuffisance placentaire ; élastographie placentaire ; élastographie transitoire ; vitesse de l'onde de cisaillement.

## Résumé en anglais

Screening and diagnosis of placental insufficiency (PI), whether intrauterine growth restriction (IUGR) or preeclampsia (PE) are major public health issues. In clinical practice, the mechanical properties of the placenta are not explored; however changes in its tissue architecture could cause variations in elasticity. Among the ultrasound (US) elastography methods, transient elastography seemed suitable for such an application. This technique consists in calculating the shear wave speed ( $C_s$ ) generated by an external vibration propagating in the medium under consideration. Elasticity values obtained from current US methods are calculated at a single frequency. As a structural modification of the tissue may correspond to a particular power law of frequency dispersion of  $C_s$ , we evaluated the interest of a multifrequency approach to distinguish the elasticity of healthy placentas and that of placentas with PI signs in the third trimester of pregnancy. We have developed a preliminary plane wave device (for *ex vivo* exploration) to validate the principle of the proposed method, and then a 2D transient elastography device (*ex vivo* and *in vivo* exploration). The data is adjusted using a fractional rheological model where the frequency behavior is modeled by a power law (exponent  $n$  of the model). We have shown that IUGR placentas have  $C_s$  and  $n$  values lower than those of healthy placentas or PE. This decrease in the  $n$  value could be explained by histopathological lesions of IUGR. As for the decrease of  $C_s$  in cases of IUGR, this result is consistent with the study of an IUGR rat model by uterine ligation. Finally, the frequency dispersion analysis is feasible in pregnant women. The added value of this method should now be tested in a large clinical study.

**Keywords:** Intrauterine growth restriction; preeclampsia; placental insufficiency; placental elastography; transient elastography; shear wave speed.





# Table des matières

Remerciements .....	4
Résumé .....	6
Résumé en anglais .....	7
Résumé en anglais .....	7
Table des matières .....	9
Liste des tableaux .....	12
Liste des figures .....	14
Introduction .....	23
1 Première partie Elasticité placentaire : état de l'art.....	27
1.1 L'insuffisance placentaire, enjeu de santé publique.....	28
1.2 Modifications tissulaires en cas d'insuffisance placentaire .....	32
1.2.1 Anatomie placentaire.....	32
1.2.2 Modifications anatomiques .....	33
1.3 Méthodes d'élastographie ultrasonore .....	40
1.3.1 Propriétés mécaniques des tissus biologiques.....	40
1.3.2 Principales méthodes en élastographie.....	43
1.4 Elastographie placentaire : revue de littérature .....	48
1.4.1 Introduction .....	48
1.4.2 Méthode.....	49
1.4.3 Résultats .....	50
1.4.4 Discussion .....	69
1.4.5 Conclusion.....	71
1.5 Sécurité de l'élastographie .....	71
1.5.1 Paramètres de sécurité.....	71
1.5.2 Recommandations portant sur la sécurité.....	73
1.5.3 Sécurité de la force de radiation.....	74
1.6 Analyse de la dispersion en fréquence de la vitesse de l'onde de cisaillement .....	76
1.6.1 Notions générales sur la viscosité .....	77
1.6.2 Modèles rhéologiques .....	78
2 Deuxième partie Dispositif d'élastographie transitoire 2D.....	93
2.1 Développement d'un dispositif préliminaire en ondes planes .....	94
2.1.1 Description du dispositif en ondes planes .....	94

2.1.2	Algorithme, estimation de la vitesse de cisaillement .....	96
2.1.3	Validation du dispositif : mesures sur fantômes calibrés .....	101
2.2	Dispositif d'élastographie transitoire 2-D .....	104
2.2.1	Description du dispositif de mesure .....	104
2.2.2	Caractérisation du dispositif : modélisation par fonction de Green élastodynamique .....	107
2.2.3	Caractérisation du dispositif : mesures sur fantômes d'élasticité calibrés .....	119
2.2.4	Conclusion .....	123
3	Troisième partie : Faisabilité de la mesure <i>ex vivo</i> et <i>in vivo</i> .....	125
3.1	Mesures <i>ex vivo</i> sur placentas sains à l'aide du système préliminaire en ondes planes 126	
3.1.1	Abstract .....	126
3.1.2	Introduction .....	128
3.1.3	Materials and Methods .....	130
3.1.4	Results .....	136
3.1.5	Discussion .....	142
3.1.6	Conclusion .....	146
3.2	Application du dispositif d'élastographie transitoire 2-D <i>ex vivo</i> sur placentas sains et pathologiques .....	148
3.2.1	Introduction .....	148
3.2.2	Matériel et Méthode .....	149
3.2.3	Résultats .....	153
3.2.4	Discussion .....	172
3.2.5	Conclusion .....	179
3.3	Application du dispositif d'élastographie transitoire 2-D <i>in vivo</i> .....	179
3.3.1	Introduction .....	179
3.3.2	Description des cas .....	179
3.3.3	Conclusion .....	183
4	Quatrième partie Applications <i>in vivo</i> et perspectives en élastographie obstétricale ....	189
4.1	Modèle murin d'insuffisance placentaire .....	190
4.1.1	Echo-anatomie de l'unité foëto-placentaire de la rate .....	190
4.1.2	Protocole .....	192
4.1.3	Résultats .....	196
4.1.4	Discussion .....	203

4.2	Exploration placentaire <i>in vivo</i> par élastographie shear wave .....	205
4.3	Au-delà du placenta, une application au fœtus ?.....	207
4.3.1	Cerveau fœtal .....	207
4.3.2	Tissus mous du fœtus .....	213
4.3.3	Tractus digestif.....	216
4.3.4	Conclusion.....	227
4.4	Perspectives en élastographie obstétricale .....	228
	Conclusion.....	233
	Annexes .....	237
	Résumé.....	248
	Résumé en anglais.....	248

## Liste des tableaux

Tableau 1-1 Méthodes en élastographie implémentées sur les dispositifs médicaux. Tableau issu des WFUMB guidelines. Shiina T <i>et al.</i> (79) .....	48
Tableau 1-2. Literature review of placental elastography .....	55
Tableau 1-3. Literature review on biomechanical assessment of the placenta (without elastography) .....	62
Tableau 1-4 Synthèse des résultats quantitatifs fournis par les études <i>ex vivo</i> . Ces valeurs sont obtenues en ARFI ou en SWE. Aucune étude <i>ex vivo</i> n'exprimait les résultats sous forme de module d'Young. ....	65
Tableau 1-5 Synthèse des résultats quantitatifs fournis par les études <i>in vivo</i> . Ces valeurs sont obtenues en ARFI ou en SWE.....	66
Tableau 1-6 Synthèse des études d'élastographie placentaire portant spécifiquement sur la PE et le RCIU. Les chiffres présentés ici correspondent à l'étendue (valeurs maximales et valeurs minimales) des valeurs moyennes publiées pour la vitesse de l'onde de cisaillement et pour le module d'Young. ....	68
Tableau 2-1 Caractéristiques techniques des excitateurs électrodynamiques .....	105
Table 3-1 Clinical characteristics of the study population .....	131
Table 3-2 Values of Young's modulus, shear wave speed at 50 Hz, and n among 10 normal placentas, <i>ex vivo</i> .....	137
Table 3-3 Values of the Shear Wave Speed from Supersonic Shear Imaging and Transient Elastography.....	139
Table 3-4 Reproducibility of Young's modulus and Shear Wave Speed from Supersonic Shear Imaging and Transient Elastography.....	141
Tableau 3-5 Description de la population d'étude .....	154
Tableau 3-6 Valeurs de Cs à 50 Hz et de l'exposant n du modèle rhéologique fractionnaire dans les différents groupes. ....	157
Tableau 3-7 Performances diagnostiques du système d'élastographie transitoire 2D (valeurs calculées pour des seuils de Cs et n fixés à 1,37 m/s et 1,13 respectivement). Le diagnostic considéré est la présence ou non d'un RCIU ou d'une PE. ....	161
Tableau 3-8 Anomalies anatomopathologiques retrouvées dans le groupe des 13 placentas pathologiques .....	162
Tableau 3-9 Reproductibilité intra et interobservateur de la vitesse Cs et du paramètre n pour le groupe des placentas pathologiques (N=13) .....	169

Tableau 3-10 Comparaison des valeurs de vitesse (Cs) de la méthode SSI avec notre méthode d'élastographie transitoire (valeurs de Cs à 50 Hz). Les résultats sont présentés pour 10 placentas pathologiques pour lesquelles les valeurs des deux méthodes étaient disponibles, soit un total de 120 mesures pour chaque méthode. ....	171
Tableau 4-1 Valeurs de Cs et E dans le groupe contrôle et dans le groupe ligature en fonction du site de mesure. ....	198
Tableau 4-2 Valeurs moyennes du module d'Young (kPa) pour 5 placentas étudiés <i>in vivo</i> par élastographie SWE (troisième trimestre de la grossesse).....	206
Tableau 4-3 Synthèse des mesures de module d'Young dans les différents cas décrits, en fonction de l'existence ou non d'une périviscérite.....	226

## Liste des figures

Figure 1-1 Représentation schématique de la circulation placentaire. Le schéma à droite représente la vascularisation villositaire (vaisseaux fœtaux) baignant dans la chambre intervillieuse (sang maternel). .....	33
Figure 1-2 Mécanismes des RCIU en fonction des anomalies utérines et du phénotype villositaire.....	35
Figure 1-3 Schéma illustrant quelques variations anatomiques pouvant être observées en cas de RCIU. L'arbre rouge représente la villosité choriale tandis que le rectangle bleu représente la chambre intervillieuse. ....	36
Figure 1-4 Topographie des lésions vasculaires placentaires. Figure issue des recommandations de la SFAR, Marcorelles P (55).....	37
Figure 1-5 Onde de compression (à gauche) et onde de cisaillement (à droite) .....	41
Figure 1-6 En élastographie statique, les signaux RF acquis avant (a) et après (b) l'application d'une compression uniforme sont comparés. Les échos sont moins déformés dans les tissus durs (lésion circulaire représentée sur le schéma) que dans les tissus mous. (63) .	44
Figure 1-7 Principe de la technique SSI. Figure issue de Gennisson JL <i>et al.</i> (78).....	47
Figure 1-8 Flow diagram.....	54
Figure 1-9 Temps d'examen adaptés en fonction de l'index thermique. Figure extraite des recommandations de la BUMS (118).....	74
Figure 1-10 Evolution temporelle des milieux soumis à une contrainte. Le schéma représente la contrainte $\tau$ en fonction du temps (en haut) et la déformation $v$ en fonction du temps (en bas). On distingue trois cas de figure : les solides hookéens (a), les fluides newtoniens (b) et les milieux viscoélastiques (c). Source : Macosko.....	78
Figure 1-11 Modèle de Voigt.....	80
Figure 1-12 Modèle de Maxwell.....	80
Figure 2-1 Dispositif de génération de l'onde plane de cisaillement.....	94
Figure 2-2 Disposition générale de l'expérience. On identifie l'échographe Aixplorer® et le générateur de fonctions (à gauche), ainsi que le pot vibrant, la plaque de plexiglas, la sonde et un fantôme (à droite).....	95
Figure 2-3 Vitesse tissulaire pour un $z$ donné en fonction de $x$ (suivant l'ouverture de la sonde). La pente de la courbe fournit une rapide approximation de la vitesse de groupe de l'onde de cisaillement.....	100

Figure 2-4 Partie réelle ( $G'$ ) du module complexe de cisaillement mesuré dans le gel n°1 (à gauche) et dans le gel n°2 (à droite). Les 3 méthodes comparées sont la méthode en onde plane (SWE), le rhéomètre à haute fréquence et la spectroscopie viscoélastique en hyperfréquence.....	102
Figure 2-5 Modélisation 3D du premier dispositif de mesure .....	104
Figure 2-6 Excitateur électrodynamique .....	105
Figure 2-7 Modélisation 3D du dispositif de mesure retenu .....	106
Figure 2-8 Dispositif associant les vibreurs et la sonde échographique (sonde 2,8 MHz, 128 éléments, Vermon, France) .....	107
Figure 2-9 Prise en compte de la distribution spatiale de la source linéique .....	109
Figure 2-10 Construction de l'onde de cisaillement induit par deux barres le long de l'axe de la sonde. $U_{r1}$ et $U_{r2}$ correspondent aux contributions de déplacement du terme de champ lointain purement transversal des barres 1 et 2 respectivement. Les projections sur les axes $x$ et $z$ sont notés $U_x$ et $U_z$ . $U_{r\_tot}$ est le déplacement total de cisaillement induit par les deux barres. L'orthogonalité du déplacement par rapport à la direction de propagation de l'onde est visualisé au point d'analyse sur l'axe $z$ . .....	110
Figure 2-11 Représentation du terme de cisaillement en champ lointain (ligne pointillé) et du terme de couplage en champ proche (ligne pleine) de $g_{33}$ à $x=0$ et $z=\lambda$ , $z=3\lambda$ et $z=5\lambda$ ..	111
Figure 2-12 Evolution de propagation de la composante axiale de cisaillement par simulation .....	112
Figure 2-13. Explication de l'erreur commise sur l'estimation de la vitesse.....	112
Figure 2-14 Simulation de la propagation de l'onde de cisaillement induite le long de l'axe de la sonde par 2 tiges séparées de a) 1 cm et b) 4 cm (ce qui correspond au montage expérimental). Dans les deux cas, $f=200\text{Hz}$ .....	114
Figure 2-15 Directivité axiale du dispositif de mesure. Les flèches rouges indiquent l'orientation de l'excitation et les pointillés noirs représentent l'axe de la sonde .....	115
Figure 2-16 Directivité longitudinale du dispositif de mesure. Comme précédemment, les flèches rouges indiquent l'orientation de l'excitation et les pointillés noirs représentent l'axe de la sonde.....	116
Figure 2-17 Mesure de la composante axiale (à gauche) et longitudinale (à droite) sur fantôme d'élasticité .....	117
Figure 2-18 Mesure de la composante de la vitesse particulière suivant $z$ $v_3(y,z)$ dans le plan $(Y,Z)$ pour deux temps différents ( $t=t_0$ (a) et $t > t_0$ (b)). Mesure de la composante suivant $x$	

$V_x(y,z)$ dans le plan (Y,Z) pour deux temps différents ( $t=t_0$ (c) et $t>t_0$ (d)). Les flèches représentent la position des deux tiges.....	118
Figure 2-19 Interprétation de la partie réelle de $V_z(z,\omega)$ en faisant l'approximation d'une onde plane.....	119
Figure 2-20 Elastogrammes obtenus dans un gel de 3,5 kPa ; à gauche, élastogramme brut ; à droite élastogramme « nettoyé » .....	120
Figure 2-21 Segmentation de l'élastogramme .....	121
Figure 2-22 Allure des spectres.....	121
Figure 2-23 Dispersion de la vitesse de l'onde de cisaillement sur des fantômes d'élasticité. a) 12,1 kPa b) 3,5 kPa.....	122
Figure 3-1 General setup of the experiment. A. A placenta is folded in half in a specially designed box. The umbilical cord is extended out to prevent interference with the measurements. A plate produces the plane shear wave, which is recorded by the Aixplorer probe. B. Presentation of the experiment showing the ultrafast US imaging system (Aixplorer), the US probe, the electromechanical shaker/actuator, and the placenta.....	133
Figure 3-2 Dispersion of the shear wave speed according to frequency in one placenta. Blue points are the experimental data. The black dashed line represents the Voigt model, which is widely used in elastography, but does not accurately simulate viscoelastic behavior as a function of frequency variation. The red curve is a fractional rheological model, which fits the data better; n, its exponent, provides a simple quantitative interpretation of the measurements. ....	134
Figure 3-3 Intraobserver and interobserver variability of Young's modulus, shear wave speed, and parameter n values with 95% limits of agreement. Measurements in the central region of the placenta are represented by black triangles (▲) and those in the peripheral region by red dots (●).....	140
Figure 3-4 Prise en main du système d'élastographie transitoire 2D et application de celui-ci sur un placenta délivré, ce dernier étant replié sur sa face maternelle .....	150
Figure 3-5 Mesure du module d'Young au moyen de l'échographe Aixplorer®. Dans l'étude, les mesures sont réalisées au moyen de 3 « Qbox » de 5 mm (2 sur l'image ci-dessus) dans la partie superficielle du placenta plié. ....	151
Figure 3-6 Répartition des placentas analysés. ....	153
Figure 3-7 Représentation de la vitesse de l'onde de cisaillement $C_s$ (50 Hz) en fonction de l'exposant n du modèle fractionnaire pour les 35 placentas de l'étude. A gauche (A), les	



résultats sont présentés en fonction du tableau clinique au cours de la grossesse. A droite, les résultats sont présentés en fonction de l'existence ou non d'anomalies anatomopathologiques (qu'il s'agisse d'une hypotrophie placentaire ou de lésions histologiques) .....	159
Figure 3-8 Courbes ROC présentant les performances de Cs (à gauche) et de n (à droite) pour le diagnostic du RCIU ou de la PE.....	160
Figure 3-9 Représentation des index Doppler (réalisés au cours de la grossesse) en fonction de la valeur de Cs (mesurée sur le placenta délivré) : première ligne, Doppler de l'artère ombilicale (UA), index de résistance (IR) et de pulsatilité (IP) (A et B respectivement) ; deuxième ligne, Doppler de l'artère cérébrale moyenne (MCA) (IR et IP, C et D respectivement) ; troisième ligne, index cérébroplacentaire ( $IR_{MCA}/IR_{UA}$ et $IP_{MCA}/IP_{UA}$ , E et F respectivement). Sur ces graphiques, seuls sont représentés les placentas avec des anomalies anatomopathologiques (lorsque les données Doppler sont disponibles) .....	164
Figure 3-10 Représentation des index Doppler (réalisés au cours de la grossesse) en fonction de la valeur de n (mesurée sur le placenta délivré) : première ligne, Doppler de l'artère ombilicale (UA), index de résistance (IR) et de pulsatilité (IP) (A et B respectivement) ; deuxième ligne, Doppler de l'artère cérébrale moyenne (MCA) (IR et IP, C et D respectivement) ; troisième ligne, index cérébroplacentaire ( $IR_{MCA}/IR_{UA}$ et $IP_{MCA}/IP_{UA}$ , E et F respectivement). Sur ces graphiques, seuls sont représentés les placentas avec des anomalies anatomopathologiques (lorsque les données Doppler sont disponibles) .....	165
Figure 3-11. Même figure que précédemment (index Doppler en fonction de Cs) mais rapportée aux 9 placentas RCIU (lorsque les données sont disponibles).....	166
Figure 3-12 Même figure que précédemment (index Doppler en fonction de n) mais rapportée aux 9 placentas RCIU (lorsque les données sont disponibles).....	167
Figure 3-13 Représentation de Cs (à gauche) et de n (à droite) en fonction de l'âge gestationnel à l'accouchement. Les 35 placentas de l'étude sont représentés. Les droites de régression tracées sur les figures correspondent aux modèles linéaires multiples expliquant respectivement Cs et n par l'âge gestationnel et le caractère pathologique ou non du placenta. Dans les deux cas, le caractère pathologique du placenta est un facteur significatif, mais pour le paramètre n, l'âge gestationnel est également un facteur significatif.....	168

- Figure 3-14 Graphiques de Bland et Altman représentant la reproductibilité intraobservateur (à gauche) et interobservateur (à droite) pour la vitesse Cs (en haut) et le paramètre n (en bas). Les données présentées ici ne concernent que les 13 placentas pathologiques..... 170
- Figure 3-15 Examen anatomopathologique d'un placenta présentant des valeurs diminuées de Cs et n. On observe ici une hypoplasie villositaire. L'hypoplasie des villosités distales est fréquente et ne représente pas en soi une situation pathologique. En revanche, la présence d'une hypoplasie à proximité de la plaque basale est très anormale. C'est le cas ici, la plaque basale étant marquée par une astérisque..... 173
- Figure 3-16 Même image anatomopathologique que précédemment à un plus fort grossissement. L'image illustre l'hypoplasie villositaire jouxtant la plaque basale (*cf supra*). Sur cette image, l'écartement des différentes structures tissulaires est un artefact lié à la technique anatomopathologique. Contrairement à ce que suggère cette image, les villosités ne sont pas flottantes dans une poche sanguine. Cette remarque est importante sur le plan acoustique, car les ondes de cisaillement ne se transmettent pas dans l'eau. 173
- Figure 3-17 Aspect du placenta en mode B, juste avant la mesure élastographique ..... 180
- Figure 3-18 Elastogramme de l'expérience *in vivo*. On distingue les ondes de compression verticales et très visibles, et obliquement les ondes de cisaillement moins apparentes. 181
- Figure 3-19 Segmentation de l'élastogramme précédent. .... 181
- Figure 3-20 Mesure de la vitesse Cs à 50 Hz ..... 182
- Figure 3-21 Dispersion en fréquence de la vitesse de l'onde de cisaillement. Les points bleus représentent des valeurs calculées à partir des mesures. La courbe rouge représente le fit rhéologique avec le modèle fractionnaire ..... 182
- Figure 4-1 Anatomie génitale de la rate : vascularisation de l'utérus bicorne (à gauche) ; aspect échographique du placenta chez la rate gestante : les principaux repères échographiques sont de droite à gauche le triangle mésométrial, la zone déciduale, le labyrinthe traversé par le vaisseau central maternel, et le fœtus (image de droite) ..... 191
- Figure 4-2 Images d'échographie de contraste illustrant le sens de vascularisation du placenta chez la rate gestante. L'irrigation vasculaire arrive par le vaisseau central maternel jusqu'en superficie du placenta. Cette région proche du fœtus correspond donc à une zone de vascularisation maternelle. Ensuite l'irrigation se fait de la superficie vers la profondeur au niveau du labyrinthe. Cette zone profonde correspond à la chambre intervillieuse où se font les échanges materno-fœtaux..... 191
- Figure 4-3 Procédure de ligature de l'artère utérine droite. Ouverture de la cavité abdominale (à gauche) ; présentation de la corne utérine droite. L'arcade vasculaire est suivie jusqu'à

son origine pour réaliser la ligature utérine (au milieu) ; fermeture de la paroi abdominale après réintégration des cornes utérines (à droite).....	193
Figure 4-4 Rate dont les deux cornes utérines sont extériorisées (à droite de la rate, corne utérine contrôle, à gauche de la rate, corne utérine ligaturée).....	193
Figure 4-5 Clichés en élastographie SWE à J19. A gauche, corne utérine contrôle. A droite, corne utérine ligaturée. Pour chaque placenta plusieurs mesures sont prises dans la zone superficielle du placenta, et dans la zone profonde. A la différence de cette figure, la plupart des placentas n'ont que deux mesures : une au niveau de la zone superficielle et une autre au niveau de la zone profonde. ....	195
Figure 4-6 Courbe temps intensité illustrant les principaux paramètres quantitatifs étudiés en échographie de contraste (Figure tirée de la thèse de C.Arthuis).....	196
Figure 4-7 Box plot présentant les valeurs de Cs (à gauche) et de module d'Young (à droite) en fonction des différents sites de mesure et en fonction du caractère ligaturé ou non de la corne utérine. ....	197
Figure 4-8 Box plot montrant les mesures répétées de Cs (en haut) et E (en bas) avant et après injection du produit de contraste en fonction du site de mesure : zone profonde (à gauche), zone superficielle (à droite). Aucune des variations illustrée ici n'est significative. ....	199
Figure 4-9 Graphique montrant la valeur de Cs en fonction du Peak Enhancement (maximum d'intensité) et en fonction des différents cas de figure (contrôle ou ligature, zone profonde ou superficielle). Aucune corrélation significative n'est retrouvée. On note toutefois une disposition linéaire des points pour la zone profonde des placentas contrôle, c'est-à-dire pour les valeurs faibles de PE .....	200
Figure 4-10 Graphique montrant la valeur de Cs en fonction du Wash in Rate (vitesse de remplissage) et en fonction des différents cas de figure (contrôle ou ligature, zone profonde ou superficielle). Aucune corrélation significative n'est retrouvée.....	201
Figure 4-11 Graphique montrant la valeur de Cs en fonction du Wash in Area Under the Curve (aire sous la courbe) et en fonction des différents cas de figure (contrôle ou ligature, zone profonde ou superficielle). Aucune corrélation significative n'est retrouvée.....	202
Figure 4-12 Graphique montrant la valeur de Cs en fonction du Time To Peak (temps de transit des agents jusqu'au pic d'intensité maximal) et en fonction des différents cas de	

figure (contrôle ou ligature, zone profonde ou superficielle). Aucune corrélation significative n'est retrouvée. ....	203
Figure 4-13 Exemple de mesure de l'élasticité placentaire au moyen de la méthode SSI....	206
Figure 4-14 Examen échographique réalisé à 35 SA, montrant sur une coupe transversale du cerveau (A) et sur une coupe parasagittale une masse échogène du plexus choroïde droit (B).....	208
Figure 4-15 Images IRM du cerveau en séquence T2, sur une coupe transversale (A) et sur une coupe frontale (B), avec identification de la tumeur du plexus choroïde droit (flèches).....	209
Figure 4-16 Examen élastographique du cerveau fœtal (mode SWE) à 38 SA. Analyse du parenchyme sain (A) et de la tumeur (B). ....	210
Figure 4-17 Vue générale du fœtus en mode 3D surfacique au terme de 32 <sup>+2</sup> SA: on identifie la tête fœtale en haut, le thorax, le genou gauche et au premier plan le bras gauche. On identifie une déformation protubérante du bras dont la forme est bilobée.....	214
Figure 4-18 Aspect échographique de la tumeur brachiale sur une échographie volumique en mode multiplan : plan sagittal du bras en haut à gauche, plan frontal en bas à gauche et plan horizontal en haut à droite. Cette image illustre la taille tumorale ainsi que l'absence d'infiltration du nodule en profondeur. ....	214
Figure 4-19 Image élastographique de la tumeur brachiale, en mode SWE. Sur cet exemple, la cible étudiée était située à 3 cm sous la peau. On a utilisé une Qbox de 3 mm, et la valeur mesurée du module d'Young était 4,1 kPa. ....	215
Figure 4-20 Vue macroscopique du nodule de MI, après exérèse chirurgicale. ....	216
Figure 4-21 Aspect habituel d'un laparoschisis. Les anses grêles sont extériorisées par un orifice paraombilical. Cliché tiré de Jayyosi <i>et al.</i> (24) .....	217
Figure 4-22 Aspect de pérviscérite. Dans cette situation, la rigidité de la paroi intestinale semble supérieure à celle des anses saines. Cliché tiré de Capelle <i>et al.</i> (28) .....	218
Figure 4-23 Aspect échographique de l'abdomen fœtal à 33 <sup>+3</sup> SA avec dilatation des anses intestinales intra-abdominales.....	219
Figure 4-24 Mesures SWE au niveau des anses intestinales extraabdominales .....	220
Figure 4-25 Mesures SWE au niveau des anses intestinales intraabdominales .....	220
Figure 4-26 Mesures SWE au niveau des anses intestinales extraabdominales .....	222
Figure 4-27 Mesures SWE au niveau des anses intestinales extraabdominales .....	223
Figure 4-28 Aspect modifié des anses intestinales extra-abdominales. Sur ces clichés, on identifie les vaisseaux mésentériques (flèche à gauche) et le collet (flèche à droite) ....	224

Figure 4-29 Vue opératoire du laparoscisis immédiatement après l'extraction en césarienne.  
La flèche indique les anses intestinales extériorisées. L'aspect remanié et induré est celui  
d'une périviscérite très importante..... 225

Figure 4-30 Mesures SWE au niveau de l'abdomen d'un fœtus sans pathologie. On note le  
mauvais remplissage de l'élastogramme. La valeur affichée doit être interprétée avec  
prudence ..... 227



# Introduction

Le placenta est un organe dont la physiologie est particulièrement complexe, et dont l'exploration est difficile à aborder. Cette complexité est illustrée par les multiples fonctions du placenta : échanges fœto-maternels des gaz respiratoires, échanges et métabolisme des hydrates de carbone, des acides aminés, et des lipides. Le placenta présente également des fonctions endocrines avec la production d'hormones polypeptidiques placentaires et de stéroïdes, des fonctions immunomodulatrices, une action de thermorégulation et de régulation osmotique. En situation pathologique, le placenta joue un rôle dans le transfert de certains médicaments et de certains toxiques, ainsi que de certains agents infectieux. Par ailleurs, les fonctions placentaires sont directement liées à deux pathologies majeures et fréquentes de la grossesse : la prééclampsie (PE), et le retard de croissance intra-utérin (RCIU). La recherche dans le domaine de l'exploration placentaire est très vaste, mais concerne principalement les aspects biochimiques et hémodynamiques de sa physiologie. En dehors de ces aspects, il existe une place pour l'étude biomécanique du placenta. Cette recherche biomécanique consiste à aborder le placenta non pas comme une structure vasculaire traversée par des flux, mais comme un tissu mou possédant une élasticité et une viscosité propres. A ce jour, de telles investigations mécaniques restent marginales. L'élastographie ultrasonore est l'outil approprié pour l'étude de l'élasticité des tissus, les méthodes élastographiques ayant connu un succès important pour l'étude du tissu hépatique ou mammaire. Les autres organes susceptibles d'être explorés par l'élastographie sont très nombreux, qu'il s'agisse du rein, de la thyroïde, de la prostate, ou encore de l'œil, des vaisseaux, de la peau, du col de l'utérus et du cerveau. Le placenta est un candidat supplémentaire, car ses propriétés mécaniques sont possiblement modifiées en cas de pathologie. Ainsi, nous proposons dans cette thèse d'appliquer certaines techniques d'élastographie au placenta et de juger leur pertinence.

En pratique clinique de routine, le médecin ou la sage-femme n'ont pas accès directement à la fonction placentaire. Pour le praticien, les outils disponibles sont les suivants : l'estimation de la croissance fœtale, la quantité de liquide amniotique, le Doppler de l'artère ombilicale, de l'artère cérébrale moyenne, du canal d'Arantius, de l'isthme aortique, et le Doppler des artères utérines maternelles. Ces paramètres ne reflètent qu'indirectement la fonction placentaire. De plus, les performances du dépistage et du diagnostic échographique de l'insuffisance placentaire sont très imparfaites. Pour ces raisons, nous pensons qu'il est possible de compléter l'exploration du placenta par de nouvelles approches telles que l'élastographie ultrasonore. L'élastographie couvre un vaste domaine de la physique qui ne concerne pas uniquement les ultrasons. Toutefois l'échographie est une méthode incontournable pour la surveillance des grossesses, et son usage appartient à la culture des



professionnels de la maternité. Pour cette raison, cette thèse ne concerne que l'élastographie ultrasonore, et non pas l'élastographie par résonance magnétique (MRE pour « Magnetic Resonance Elastography »). De plus les techniques IRM sont plus onéreuses et moins accessibles que les ultrasons, ce qui limiterait leur diffusion de façon plus large.

Dans cette thèse, on propose d'appliquer une nouvelle méthodologie élastographique au placenta. En effet, les méthodes actuellement disponibles chez les différents constructeurs n'ont pas été développées spécifiquement pour une application à la femme enceinte. Dans le contexte de notre travail, la problématique de la sécurité des méthodes proposées constitue une difficulté supplémentaire.

La première partie expose l'état de l'art en matière d'élasticité placentaire. Dans cette partie, on rapporte les arguments anatomiques qui plaident en faveur de différences d'élasticité entre les situations physiologiques et l'insuffisance placentaire. Après un exposé sur les techniques d'élastographie ultrasonore, on propose une revue systématique de la littérature sur leur application au placenta. Nous discutons ensuite les aspects de sécurité de la mesure, puis la pertinence d'une prise en compte de la dispersion en fréquence des mesures.

La seconde partie décrit la mise en place d'un dispositif d'élastographie transitoire 2D dont la finalité est une application *in vivo* chez la femme enceinte. Avant de mettre au point ce système, on a réalisé un dispositif préliminaire en onde plane. La méthode d'estimation de la vitesse de cisaillement est décrite, ainsi que les mesures sur fantômes calibrés. On détaille ensuite la modélisation qui a permis la mise au point du dispositif final, et la validation de ce dernier sur fantômes calibrés.

La troisième partie explore la faisabilité des mesures au moyen des deux dispositifs décrits dans la partie précédente. Les premières expériences sont menées avec le système préliminaire en onde plane, puis avec le dispositif d'élastographie transitoire. On analyse alors des placentas délivrés : successivement des placentas sains, puis des insuffisances placentaires. On compare alors les résultats dans les deux situations. Des expériences sont ensuite menées *in vivo* chez la femme enceinte.

La quatrième partie détaille les applications *in vivo* de l'élastographie, avec d'une part un modèle murin de RCIU par ligature utérine, et de l'autre la réalisation de mesures au cours de la grossesse.



## Première partie

### Elasticité placentaire : état de l'art

## 1.1 L'insuffisance placentaire, enjeu de santé publique

Avant d'aborder la problématique des modifications tissulaires placentaires sous un angle mécanique, il convient de rappeler l'enjeu de santé que constitue la pathologie placentaire, et discuter le positionnement clinique des technologies élastographiques.

En termes de terminologie, on définit l'insuffisance placentaire qui regroupe deux affections, la PE et le RCIU. La PE représente une pathologie d'expression maternelle, tandis que le RCIU représente une pathologie d'expression fœtale, les deux entités pouvant s'associer et constituer alors un facteur pronostique de sévérité.

La PE est définie comme une hypertension artérielle (HTA) (Pression Artérielle Systolique  $\geq 140$  mmHg ou Pression Artérielle Diastolique  $\geq 90$  mmHg sur deux mesures à 4 heures d'intervalle) et une protéinurie  $\geq 300$ mg/24h après 20 semaines d'aménorrhée (SA) (1,2).

Le RCIU est défini comme un ralentissement ou un arrêt de la croissance fœtale entre deux examens échographiques à 3 semaines d'intervalle (3). Le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) est défini comme un poids isolé (estimation prénatale ou poids de naissance) inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile. Le RCIU n'est donc pas uniquement un PAG, mais suppose en plus une notion dynamique de ralentissement de la vitesse de croissance. Cette distinction est importante pour les expériences menées au cours de cette thèse. Ici, on considérera davantage les RCIU que les PAG, car ces derniers correspondent le plus souvent à des situations physiologiques de petit poids constitutionnel.

Les deux entités cliniques de l'insuffisance placentaire (PE et RCIU) ont chacune un impact majeur en termes de santé périnatale. La PE concerne 2 à 8% des grossesses (4,5), 4,1% des femmes nullipares et 1,7% des femmes multipares (6), avec de grandes disparités géographiques. En France, on estime que cette incidence de la PE est de 1 à 3% chez les nullipares et de 0,5 à 1,5% chez les multipares (7), soit 40000 nouveaux cas chaque année. Quant à la prévalence des nouveaux nés petits pour l'âge gestationnel ( $<10^{\text{ème}}$  percentile), on estime qu'elle s'élevait à 8,3% en 2003 aux Etats-Unis (8).

La PE est la 4<sup>ème</sup> cause de mort maternelle liée à la grossesse, soit 16% de ces décès dans les pays industrialisés (4). On estime que cette affection serait responsable de 50000 à 76000 morts maternelles de façon annuelle dans le monde (9). Elle est responsable d'une

morbidité maternelle importante incluant les hépatopathies (HELLP syndromes)(10,11), les néphropathies (12,13), les œdèmes aigus du poumon (14,15), les accidents neurologiques (éclampsies)(16,17), les affections ophtalmologiques (œdème papillaire et décollement séreux de la rétine) (18), les troubles de l'hémostase (19,20), les césariennes (21), les hémorragies sévères du post-partum (avec l'hématome rétroplacentaire)(22,23), et les séjours en soins intensifs ou en réanimation (24).

Ces deux affections génèrent une mortalité néonatale (25–28), ainsi qu'une morbidité qui inclue la prématurité parfois sévère (dont la prématurité induite) et ses complications (29), l'asphyxie fœtale avec à la naissance un score d'Apgar inférieur à 3 à 5 minutes, l'acidose néonatale, le séjour en réanimation néonatale et une morbidité à long terme (morbidité principalement neurologique)(30–34).

Actuellement les outils de dépistage et de diagnostic sont insuffisamment sensibles et spécifiques pour permettre un diagnostic précoce et prédire l'évolution de la PE et du RCIU. En 2009, la prééclampsie était l'objet de recommandations publiées sous l'égide de la Société Française D'Anesthésie Réanimation (SFAR), du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF), de la Société Française de Néonatalogie (SFN) et de la Société Française de Médecine Périnatale (SFMP) (1). En 2013, les recommandations pour la pratique clinique du CNGOF portaient sur le RCIU (35). Le dépistage de la prééclampsie par le Doppler des artères utérines n'a pas été retenu par les recommandations de 2009, et ce quel que soit l'âge gestationnel auquel il est réalisé (36). En effet, les performances prédictives de ce Doppler ont été jugées pour l'instant insuffisantes lorsque celui-ci était considéré isolément. La performance du dépistage échographique pour le RCIU est faible avec une sensibilité de seulement 22% en France (37). Par ailleurs, la pratique de l'échographie, même au troisième trimestre n'a pas d'effet sur la fréquence des complications maternelles ou néonatales (38,39). Ainsi, de nombreuses recherches visent à améliorer les performances du dépistage et du diagnostic de l'insuffisance placentaire. La pertinence des méthodes élastographiques pourrait être explorée dans cette perspective.

Les facteurs de risque de l'insuffisance placentaire sont connus (7,40). Ils sont cliniques, biologiques et échographiques. L'identification de ces paramètres en début de grossesse constitue l'un des principaux enjeux de l'obstétrique moderne. Ce changement de paradigme a justifié l'émergence de centres de dépistage au premier trimestre de la grossesse (41). De telles structures ont l'ambition d'établir un suivi personnalisé des grossesses en

fonction des facteurs de risque pour les pathologies les plus fréquentes, telles que l'insuffisance placentaire.

A ce jour, le seul traitement ayant montré un effet en prévention de la PE et du RCIU est l'acide salicylique. Le bénéfice préventif de la prise d'acide salicylique sur la survenue d'une prééclampsie est étayé par plusieurs métaanalyses (42–45). L'efficacité de l'aspirine dans cette indication a encore été confirmée récemment par un vaste essai contrôlé randomisé, celui-ci étant plus récent que les métaanalyses (46). Dans cet essai, 1776 femmes à risque élevé de prééclampsie ont été randomisées entre un groupe expérimental recevant de l'aspirine (798 femmes analysées) et un groupe contrôle recevant un placebo (822 femmes analysées). Le traitement évalué était 150mg par jour d'aspirine débuté entre 11 et 14 SA, ce traitement était prolongé jusqu'à 36 SA. La population de l'étude étaient des femmes enceintes avec des grossesses uniques. Le risque élevé de prééclampsie était défini par une combinaison de paramètres au premier trimestre: des facteurs maternels tels que l'âge, l'ethnie, les antécédents, mais également la pression artérielle moyenne, la moyenne des index de pulsatilité des deux artères utérines et le dosage de marqueurs biologiques : la PAPP A (Pregnancy Associated Plasma Protein A) et le PIGF (Placental Growth Factor). Le critère de jugement principal était la survenue d'une prééclampsie avant 37 SA (prééclampsie avant terme). Dans le groupe expérimental, on observait 1,6% de prééclampsies avant terme contre 4,3% dans le groupe contrôle, soit un OR à 0,38 (IC95% 0,20-0,74). La fréquence des effets indésirables était identique dans les deux groupes.

Sur l'ensemble de la littérature, on considère que 60% des prééclampsies pourraient être évitées par la prise précoce d'acide salicylique. Toutefois, l'âge gestationnel auquel ce traitement doit être instauré fait encore débat. Les premières métaanalyses suggéraient un bénéfice préventif pour un démarrage de l'aspirine avant 20 SA (42,43). Les métaanalyses ultérieures plaidaient pour une instauration encore plus précoce, avant 16 SA (44,45). Sur ce point, on observe une hétérogénéité des recommandations. Certaines sociétés savantes telles que le National Institute for health and Care Excellence (NICE) préconisent l'instauration de l'aspirine avant 12 SA (47), tandis que d'autres, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (48) et la Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOCG) (49) préfèrent le terme de 16 SA. Enfin l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose plutôt de retenir 20 SA (50). Une métaanalyse récente explore une nouvelle fois cette question en soulignant le fait que les analyses précédentes avaient été effectuées pour la plupart sur données publiées (51). Ainsi, la date d'instauration des traitements était

imparfaitement rapportée dans les articles, ce qui engendrait des approximations dans l'agrégation des données. La « Perinatal Antiplatelet Review of International Studies Collaboration » permettait un accès aux données individuelles des principaux essais randomisés, avec la connaissance exhaustive des dates d'instauration du traitement. Une telle métaanalyse sur données individuelles ne retrouvait pas de différence entre les femmes ayant reçu le traitement avant ou après 16 SA pour les 4 critères de jugement suivants : survenue d'une prééclampsie, d'une mort fœtale, d'un accouchement prématuré avant 34 SA et naissance d'un nouveau-né petit pour l'âge gestationnel.

Pour la prévention du RCIU, les RPC du CNGOF de 2013 préconisaient la prescription d'aspirine pour toute femme ayant un antécédent de prééclampsie avant 34 SA ou un antécédent de RCIU <5<sup>ème</sup> percentile. Bien que le groupe de travail ait classé cette recommandation avec un grade A (grade signifiant qu'il s'agit d'une « preuve scientifique établie »), on note que l'argumentaire repose en grande partie sur la métaanalyse de Bujold (45). Cette dernière ne contient pas d'essai randomisé évaluant spécifiquement le bénéfice de l'aspirine chez des femmes ayant un antécédent de RCIU. La recommandation était donc une extrapolation à partir de populations dont le risque vasculaire global était élevé. Par ailleurs, les RPC françaises datant de 2013, elles proposaient une prescription d'aspirine jusqu'à 16 SA.

Si des différences biomécaniques entre les placentas sains et les insuffisances placentaires étaient établies, des investigations ultérieures devraient porter sur la chronologie de ces modifications au cours de la grossesse. La discussion précédente sur la date optimale d'instauration de l'acide salicylique pourrait avoir des conséquences sur le positionnement ultérieur de l'élastographie. En effet, la détection de différences mécaniques entre placentas sains et pathologiques ne serait pertinente que si elle a un impact sur la prise en charge thérapeutique. L'aspirine étant le principal traitement préventif, les implications de l'élastographie seraient plus importantes si ces différences étaient détectées à un stade où le traitement préventif est encore possible. Ainsi, le fait de devoir instaurer le traitement avant 20 SA et non pas 12 SA change l'enjeu technologique pour des raisons d'accessibilité du placenta, cette accessibilité étant un enjeu plus ou moins complexe en fonction de la méthode élastographique choisie. Les travaux présentés dans cette thèse documentent les différences d'élasticité entre placentas sains et insuffisances placentaires au troisième trimestre de la grossesse, mais n'explorent pas la problématique d'une mesure précoce de l'élasticité.

## 1.2 Modifications tissulaires en cas d'insuffisance placentaire

De nombreux auteurs ont fait l'hypothèse que l'élasticité du placenta serait modifiée en cas d'insuffisance placentaire. Dans ce chapitre, nous faisons une synthèse des modifications anatomiques qui pourraient avoir un impact sur la viscoélasticité de ce tissu.

Par ailleurs l'étude élastographique du placenta présente un intérêt théorique au-delà des enjeux de santé strictement obstétricaux. En effet, le placenta peut-être considéré comme un modèle physique du lien entre vascularisation et élasticité, les résultats pouvant être extrapolés à d'autres tissus.

### 1.2.1 Anatomie placentaire

Avant d'aborder les modifications microscopiques du tissu placentaire, il convient de rappeler l'aspect anatomique du placenta afin d'évaluer son accessibilité en fonction de la méthodologie élastographique qui sera employée.

A terme, le placenta humain apparaît comme une galette ronde ou ovale de 18 à 20 cm de diamètre, de 4 à 5 cm d'épaisseur en son centre, de 4 à 6 mm d'épaisseur sur les bords, et pesant environ 500g (52). Ce volume et ce poids varient tout au long de la grossesse. Par exemple, jusqu'à 16 SA, le placenta est plus volumineux que le fœtus. A 16 SA le placenta et le fœtus pèsent environ 100g, à 28 SA le placenta pèse environ 250g et le fœtus 1000g, à 40 SA le placenta pèse environ 450g $\pm$ 150g et le fœtus pèse entre 3000 et 3500g.

Sur sa face fœtale appelée plaque chorale, on trouve l'arborisation des vaisseaux ombilicaux. Sur la face maternelle appelée plaque basale, on trouve les unités fonctionnelles que sont les cotylédons maternels. Cette face maternelle est recouverte par la caduque basale qui constitue le plan de clivage du placenta. Les cotylédons ont une surface lisse, et sont séparés de sillons plus ou moins profonds. Les cotylédons sont composés d'une chambre intervillieuse dans laquelle baignent les villosités chorales. La richesse de division de ces villosités équivaut à une surface d'échange placentaire d'environ 13 m<sup>2</sup>. Un placenta compte généralement entre 15 et 25 cotylédons et chacun d'entre eux occupe la plus grande partie de l'épaisseur du placenta. La cible de l'analyse élastographique mesure donc quelques centimètres d'épaisseur, et se trouve située à une profondeur variable sous la peau. Dans une



étude portant sur 50 femmes entre 24 et 36 SA (53), l'épaisseur moyenne du myomètre antérieur était de 6.07 mm (+/- SD 2.35) en dehors des contractions utérines. A cela, il faut ajouter l'épaisseur de la paroi abdominale qui est très variable d'une femme à l'autre, et qui varie également avec la pression qu'exerce la sonde sur l'abdomen.

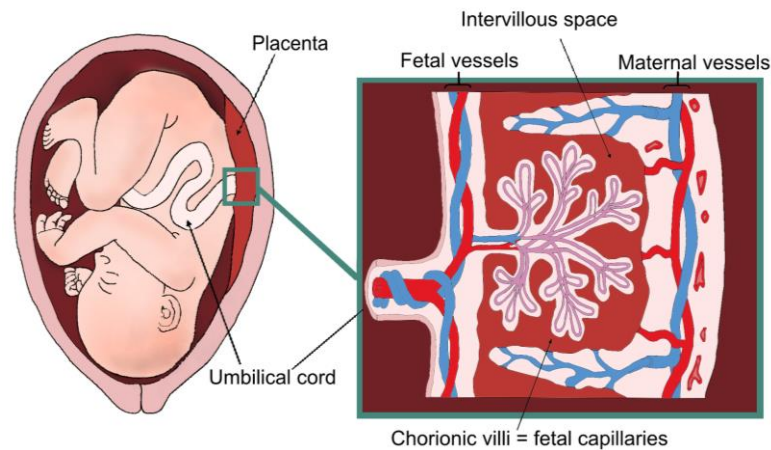


Figure 1-1 Représentation schématique de la circulation placentaire. Le schéma à droite représente la vascularisation villositaire (vaisseaux fœtaux) baignant dans la chambre intervillieuse (sang maternel).

Ainsi, l'une des principales difficultés de l'élastographie est la localisation placentaire qui conditionne la faisabilité de la mesure. Dans une étude de cohorte prospective portant sur 2354 femmes (54), 1164 d'entre elles présentaient un placenta antérieur (49,45%). Cette position anatomique est la plus favorable pour l'exploration élastographique ultrasonore.

## 1.2.2 Modifications anatomiques

Au cours de son développement, le placenta va présenter deux stades : d'abord celui de la vasculogénèse qui s'étend du 21<sup>ème</sup> jour jusqu'au 32<sup>ème</sup> jour après la fécondation, puis celui de l'angiogénèse qui va du 32<sup>ème</sup> jour jusqu'à la fin de la grossesse. La vasculogénèse correspond à la différenciation des cellules souches embryonnaires qui sont des précurseurs des cellules endothéliales, les angioblastes. Une fois que les vaisseaux sont constitués, on assiste à leur extension dans une phase appelée angiogénèse. Jusqu'à 25 semaines d'aménorrhée (SA), cette angiogénèse est dite « angiogénèse branchée » : elle correspond à une ramification du réseau vasculaire préexistant. Entre 25 SA et la fin de la grossesse, cette

division de l'arbre vasculaire est moins importante, et on assiste alors à une « angiogénèse non branchée » qui correspond à l'élongation du réseau vasculaire.

L'angiogénèse est contrôlée par la concentration en oxygène dans la chambre intervillieuse.

#### 1.2.2.1 Lésions placentaires du RCIU

En cas de RCIU, deux mécanismes sont possibles et peuvent être intriqués (Figure 1-2): d'une part une anomalie du remodelage des artères utéro-placentaires, et d'autre part une anomalie du développement du réseau vasculaire fœto-placentaire. Dans le premier cas, il est possible d'observer des perturbations précoces du Doppler des artères utérines, qu'il s'agisse d'une incisure protodiastolique ou d'une élévation des index de pulsatilité. Au niveau microscopique, on peut retrouver des dépôts de fibrine ainsi que des thromboses de la chambre intervillieuse. Dans cette situation, il existe souvent une augmentation de la densité villositaire en réaction à l'hypoxie placentaire. Le second mécanisme correspond aux anomalies du développement du réseau vasculaire fœto-placentaire, ce mécanisme pouvant être en rapport avec deux situations distinctes. Le premier cas est un excès d'angiogénèse non branchée : l'arbre villositaire apparaît alors peu ramifié avec des branches plus longues et plus rares. Cette situation correspondrait au cas des RCIU qui s'associent à des anomalies du Doppler ombilical (élévation de l'index de pulsatilité ou de l'index de résistance, inversion du rapport cérébro-placentaire, diastole nulle, voire reverse flow). En microscopie on n'observe pas toujours d'anomalies au niveau de la chambre intervillieuse. Le deuxième cas d'anomalie du réseau vasculaire correspond à un excès d'angiogénèse branchée. Cette fois, le nombre de ramifications de l'arbre villositaire paraît augmenté, avec des branches villositaires raccourcies. Cette situation plus rare se rencontre dans le cas des grossesses en altitude et des anémies chroniques profondes. Un tel phénotype villositaire engendrerait un RCIU sans anomalies Doppler, et sur le plan microscopique une augmentation de la densité villositaire.

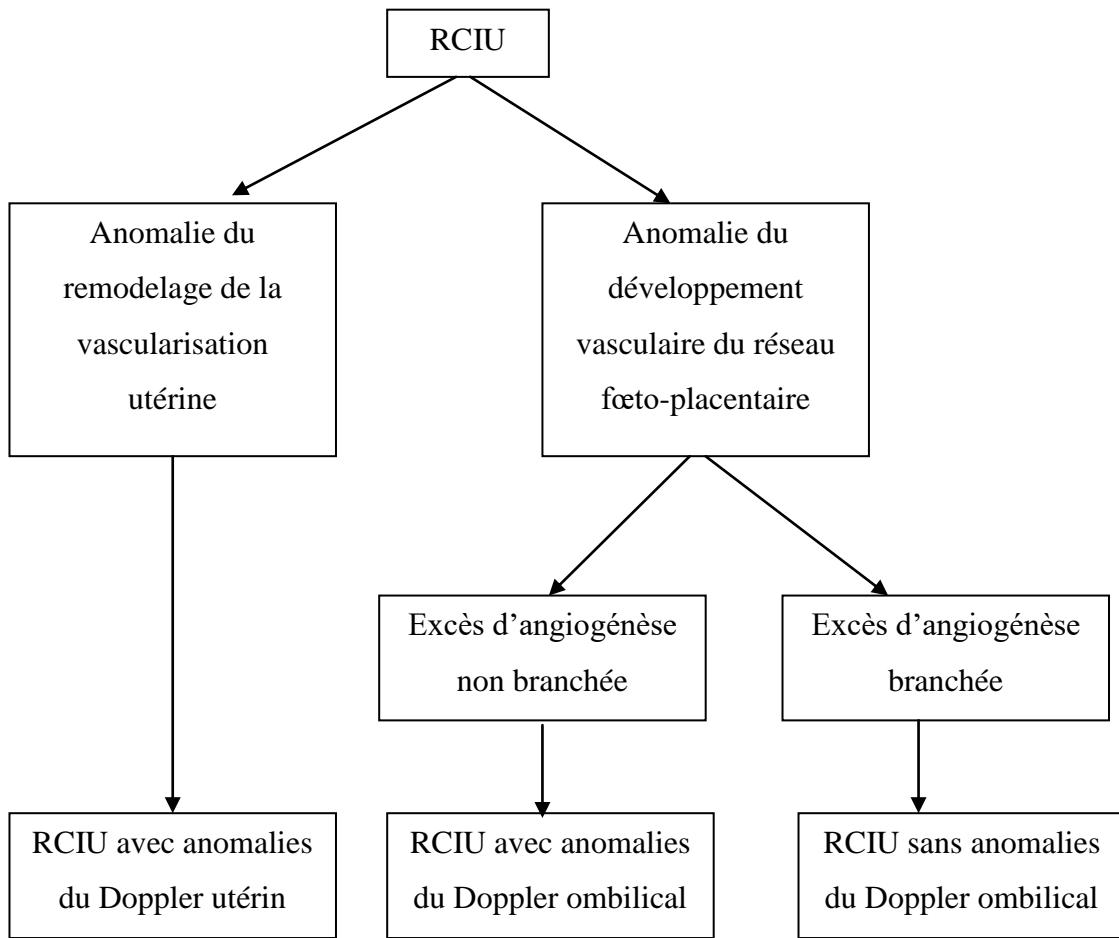


Figure 1-2 Mécanismes des RCIU en fonction des anomalies utérines et du phénotype villositaire.

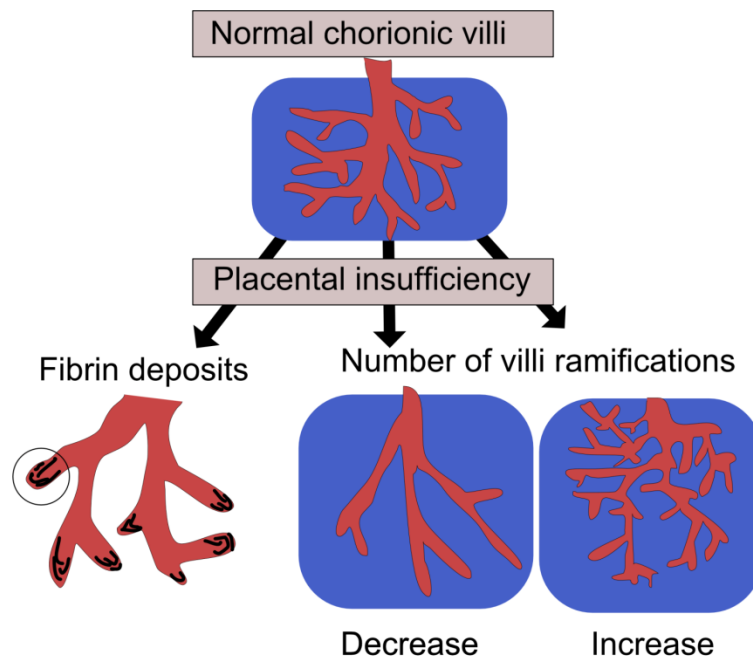


Figure 1-3 Schéma illustrant quelques variations anatomiques pouvant être observées en cas de RCIU. L'arbre rouge représente la villosité chorionale tandis que le rectangle bleu représente la chambre intervillieuse.

#### 1.2.2.2 Lésions placentaires de la prééclampsie

L'examen anatomopathologique du placenta dans les situations de prééclampsie a été traité dans les recommandations de la SFAR de 2009 (55). De cette synthèse, il ressort que l'examen microscopique du placenta peut-être normal en cas de prééclampsie. Aucune des lésions vasculaires placentaires « classiques » n'est spécifique de cette pathologie, et les études sur ce sujet rapportent de grande variation dans la fréquence des différents signes. Il semble toutefois que l'importance des signes microscopiques soit corrélée à la sévérité du tableau clinique et surtout à la précocité de l'atteinte. Ainsi, en cas de prééclampsie modérée de fin de grossesse, il est fréquent de trouver un placenta de poids normal et une microscopie sans particularité. Les lésions tissulaires sévères sont habituellement en rapport avec une atteinte clinique précoce et sévère. Inversement, si l'examen anatomopathologique retrouve des lésions sévères et étendues alors que le praticien est face à un tableau de prééclampsie modérée de fin de grossesse, il devra rechercher une pathologie maternelle associée.

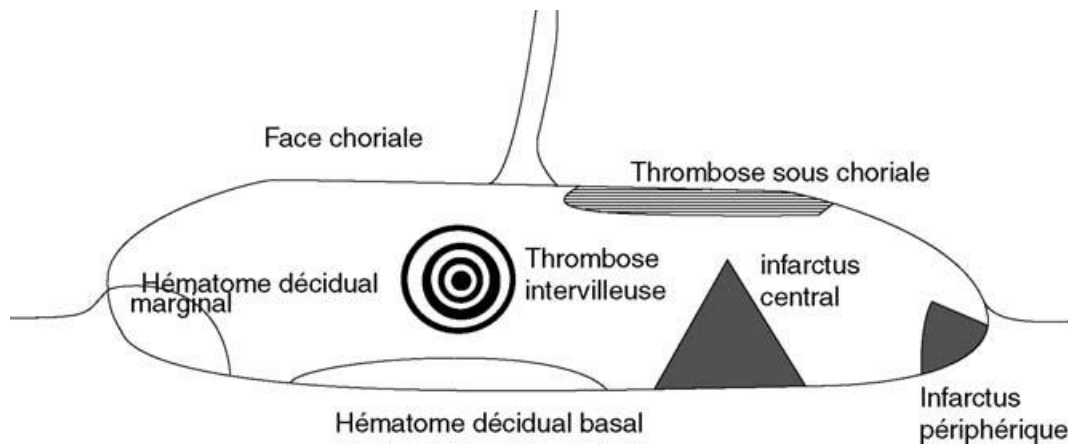


Figure 1-4 Topographie des lésions vasculaires placentaires. Figure issue des recommandations de la SFAR, Marcorelles P (55)

De même, toutes les anomalies microscopiques placentaires ne sont pas forcément en rapport avec la prééclampsie. Par exemple, les infarctus marginaux à terme ne sont pas pathologiques. De même, les thromboses intervillieuses et sous-choriales n'appartiennent pas au spectre de la prééclampsie, mais plutôt à celui des thrombophilies. Lorsque les thromboses intervillieuses sont de petite taille, elles ne sont pas pathologiques.

L'hématome décidual basal est retrouvé classiquement dans la prééclampsie, mais pas uniquement dans cette pathologie. En revanche l'hématome décidual marginal n'est pas un signe de prééclampsie et n'est pas pathologique.

Si l'examen retrouve des lésions inflammatoires lymphocytaires diffuses, une villite ou une intervillite, ces signes majorent le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure et doivent être considérées comme des pathologies autonomes.

Dans la prééclampsie, les lésions possiblement retrouvées sont nombreuses. En résumé, on peut évoquer (i) l'hypotrophie placentaire, (ii) les lésions vasculaires placentaires et (iii) les lésions inflammatoires associées.

La première atteinte est l'hypotrophie placentaire. Lors d'un examen anatomopathologique, le placenta est systématiquement pesé et rapporté à des courbes de poids. Toutefois, l'hypotrophie placentaire n'est pas du tout constante, et il n'est pas rare d'observer un placenta de poids strictement normal. De même, la prééclampsie peut compliquer certaines situations dans lesquelles le placenta est au contraire hyperplasique, qu'il s'agisse par exemple du diabète, de l'anasarque fœto-placentaire ou des môles hydatiformes.

Deuxièmement, les lésions vasculaires placentaires peuvent inclure les anomalies suivantes : l'artériopathie déciduale (classiquement au niveau de la plaque basale), l'infarctus (par occlusion d'une artère utéro-placentaire), l'hématome décidual basal, et toutes les conséquences microscopiques de l'insuffisance placentaire par hypoxie. Ces dernières sont nombreuses : il s'agit de fibrose des villosités terminales, d'augmentation des amas syncytiaux, d'augmentation du trophoblaste extravilleux, d'augmentation des érythroblastes nucléés et de dépôts d'hémosidérine, d'anomalies endothéliales artérielles.

Troisièmement, les atteintes précédentes peuvent être associées à des lésions inflammatoires telles que les villites et les intervillites chroniques. La présence de ces lésions majore le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure, et peuvent également exister sans prééclampsie. La villite chronique est une infiltration de cellules lymphoplasmocytaires et histiocytaires dans le stroma des villosités, associée à une fibrose villositaire. L'intervillite chronique correspond au même mécanisme, mais dans la chambre intervillieuse, autour de la villosité.

Les lésions placentaires de thrombophilie ne sont pas spécifiques de la prééclampsie. Il s'agit des dépôts de fibrine en excès, de l'endartérite oblitérante (qui représente des lésions thrombosantes du réseau vasculaire fœtal) et des thromboses intervillieuses ou sous-choriales (ces dernières correspondant à une hémorragie fœto-maternelle).

Enfin, on note que les études morphométriques microscopiques portant sur la taille et la forme des villosités placentaires ne retrouvent pas de lésions spécifiques en cas de prééclampsie (56–58)

#### 1.2.2.3 Les lésions visibles en échographie

Parmi les nombreuses atteintes décrites précédemment, seul un petit nombre sont observables en échographie (59). Il s'agit des lacunes, des infarctus placentaires, de la thrombose intervillieuse et de l'hématome décidual. L'architecture villositaire n'est pas observable en échographie.

#### 1.2.2.4 Discussion et conclusions sur l'anatomopathologie

Le principal intérêt de l'élastographie n'est pas l'identification de lésions placentaires localisées en cas de prééclampsie ou de RCIU. Dans certains cas, l'échographie conventionnelle permet de détecter ou de suspecter les lacunes ou les infarctus. De plus l'absence de telles lésions n'exclue pas le diagnostic et leur présence n'est pas

pathognomonique de l'insuffisance placentaire. De plus, les atteintes localisées sont parfois méconnues lorsqu'une large région du placenta est cachée par le fœtus, en cas de position placentaire postérieure. L'identification de lésions qui affectent l'ensemble du tissu placentaire représente un enjeu plus ambitieux, et notamment si ces lésions ne sont pas détectables en échographie conventionnelle. Parmi les nombreuses anomalies tissulaires décrites précédemment, les dépôts trophoblastiques de fibrine, la fibrose, les calcifications et les variations du phénotype villositaire pourraient affecter l'élasticité placentaire. Les dépôts de matériel fibrineux autour du syncytium sont souvent observés en cas de prééclampsie et de RCIU. Bien qu'on n'ait pas démontré l'impact négatif des calcifications précoces du placenta, on ne peut pas ignorer les études qui suggèrent un tel lien (60). Comme nous avons vu précédemment la morphologie des capillaires fœtaux pourrait différer en cas de RCIU. Nous faisons l'hypothèse que l'élastographie pourrait détecter ces variations de microarchitecture villositaire inaccessible en échographie conventionnelle.

Bien que la prééclampsie et le RCIU soient souvent regroupés sous le terme d'insuffisance placentaire, notre revue de littérature a permis de distinguer les différences tissulaires entre ces deux situations. Dans une revue systématique récente, Falco *et al.* ont recherché la prévalence des différentes lésions histopathologiques du placenta en cas de prééclampsie (61). Cette recherche met en évidence un manque de standardisation des descriptions anatomopathologiques, ainsi que des limites méthodologiques. En effet, la plupart des études sont rétrospectives, et sans procédure d'aveugle. Au sein de cette abondante littérature, seules 3 études sont prospectives et de qualité élevée. Les lésions vasculaires sont retrouvées dans 40-50% des prééclampsies, ce qui est supérieur à leur fréquence dans la population normale. Par ailleurs, on observe une fréquence équivalente des atteintes villositaires pour les placentas de grossesses prééclamptiques et pour les placentas normaux. Bien que la proportion de lésions vasculaires soit plus importante en cas de prééclampsie, la prévalence de ces lésions à l'échelle de la population générale est bien plus élevée dans le groupe des grossesses normales, car les grossesses normales sont plus nombreuses que les prééclampsies. Ainsi, ces lésions ne semblent ni sensibles ni spécifiques de la prééclampsie et sont aussi retrouvées dans le RCIU, les pertes fœtales à répétition et la prématurité. Les auteurs de cette revue systématique expliquent que la mauvaise perfusion placentaire précède probablement les atteintes tissulaires et que les lésions villositaires devraient être considérées comme des conséquences de la pathologie et non pas comme des étiologies.

Si l'interprétation des auteurs était correcte, cela supposerait que les modifications tissulaires de la prééclampsie seraient plutôt tardives, et que leur détection précoce par élastographie ultrasonore serait illusoire. Cet argument peut toutefois être pondéré, car il existe une place pour un dépistage tardif de la prééclampsie au troisième trimestre. La pertinence de ce type d'approche a été suggérée récemment par Andrietti *et al.* (62). Les auteurs montraient qu'une combinaison de paramètres tels que le Doppler des artères utérines, la pression artérielle moyenne et le dosage du PIGF à 32 SA avait une performance intéressante sur la prédiction de la prééclampsie avant terme, et à terme. Cette performance n'était pas améliorée par la connaissance des mêmes paramètres au premier et au deuxième trimestre. Ainsi, même si les lésions tissulaires de la prééclampsie étaient tardives, l'évaluation de l'élastographie à 32 SA conserverait une pertinence clinique en termes de dépistage, et de pronostic.

Au total, les éléments bibliographiques précédents suggèrent que le RCIU serait un meilleur candidat à l'évaluation élastographique que la prééclampsie isolée, surtout si cette dernière est cliniquement modérée. Les atteintes anatomopathologiques ayant été exposées, il reste désormais à détailler les différentes techniques d'élastographie ultrasonore, et à discuter leur capacité à détecter les lésions précédemment décrites.

## 1.3 Méthodes d'élastographie ultrasonore

### 1.3.1 Propriétés mécaniques des tissus biologiques

Les tissus mous se comportent comme des milieux visco-élastiques. Ils présentent les propriétés visqueuses d'un fluide, et les propriétés élastiques d'un solide. La propagation des ondes acoustiques est liée à ces propriétés visco-élastiques.

Deux types d'ondes peuvent se propager dans les tissus biologiques, les ondes de compression (ondes C) et les ondes de cisaillement (ondes S, ou Shear waves en anglais). Pour les ondes de compression la direction de propagation et la direction de polarisation sont identiques. En revanche la propagation des ondes de cisaillement s'effectue perpendiculairement à la direction de polarisation (Figure 1-5).



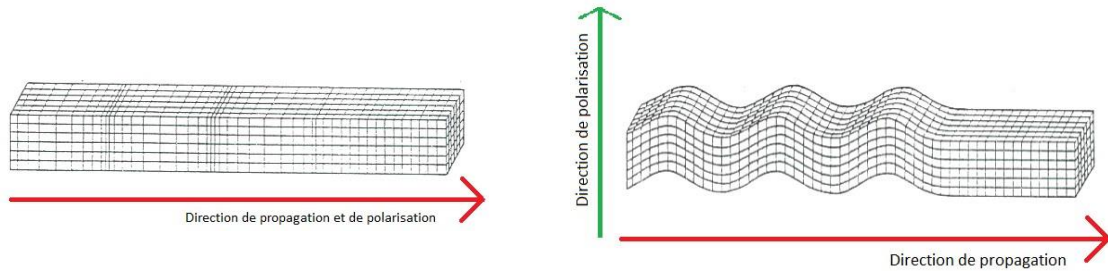


Figure 1-5 Onde de compression (à gauche) et onde de cisaillement (à droite)

A haute fréquence, les tissus mous se comportent comme des fluides visqueux dans lesquels seules les ondes de compression se propagent. En effet les ondes de cisaillement sont fortement atténuées par la viscosité et leur propagation ne dépasse pas la longueur d'onde. A basse fréquence, ces tissus se comportent davantage comme des solides élastiques, ce qui permet à la fois la propagation des ondes de compression et des ondes de cisaillement.

Si le solide est isotrope, la célérité de ces ondes s'exprime de la façon suivante :

$$C_c = \sqrt{\frac{\lambda + 2\mu}{\rho}} \quad 1.1.$$

$$C_s = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad 1.2.$$

$C_c$  et  $C_s$  sont respectivement les célérités de compression et de cisaillement,  $\lambda$  est le premier coefficient de Lamé,  $\mu$  le module d'élasticité de cisaillement (ou deuxième coefficient de Lamé) et  $\rho$  la masse volumique du tissu.

Par ailleurs, il est possible de relier les coefficients indépendants  $\lambda$  et  $\mu$  aux coefficients indépendants  $E$  (module d'Young) et  $\nu$  (coefficient de Poisson) de la façon suivante :

$$\lambda = \frac{E\nu}{(1 + \nu)(1 - 2\nu)} \quad 1.3.$$

$$\mu = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad 1.4.$$

Le coefficient de Poisson  $\nu$  renseigne sur la compressibilité du tissu.

On déduit alors :

$$E = \frac{\mu(2\mu + 3\lambda)}{\lambda + \mu} \quad 1.5.$$

$$\nu = \frac{\lambda}{2(\lambda + \mu)} \quad 1.6.$$

Toutefois, les tissus mous ont la particularité d'être très peu compressibles ( $\nu \approx 0.5$ ), et  $\mu \ll \lambda$ . L'équation pour E peut donc être approximée de la façon suivante :

$$E \approx 3\mu \quad 1.7.$$

Ainsi, on porte un intérêt particulier à la propagation des ondes de cisaillement dans les tissus mous. En effet, la vitesse de ces ondes de cisaillement est beaucoup plus faible que celle des ondes de compression ( $C_s$  est de l'ordre du  $\text{m.s}^{-1}$ , tandis que  $C_c$  est proche de  $1500\text{m.s}^{-1}$ ). La vitesse des ondes de cisaillement est donc plus facile à mesurer, et grâce à l'approximation réalisées en (1.4) et à l'équation (1.2), on peut directement relier la vitesse au module d'Young.

$$E \approx 3\rho C_s^2$$

1.8.

Plus le tissu est dur et plus les ondes s'y propagent rapidement.

Par ailleurs le coefficient d'atténuation des ondes de cisaillement ( $2.10^4 \rightarrow 30.10^4$  dB.cm<sup>-1</sup> pour des fréquences de 2 à 14 MHz) est très supérieur à celui des ondes de compression ( $0.9$  dB.cm<sup>-1</sup>.MHz<sup>-1</sup>), ce qui limite leur utilisation dans la gamme des basses fréquences (de l'ordre de la dizaine ou de la centaine de Hertz).

### 1.3.2 Principales méthodes en élastographie

L'élastographie ultrasonore s'est considérablement développée au cours des vingt à trente dernières années avec un impact et un succès variables selon les différentes branches de la médecine. L'objectif général de toutes ces méthodes consiste à évaluer l'élasticité des tissus, et à remplacer la palpation manuelle par un outil plus performant.

On distingue les méthodes statiques ou quasi-statiques (strain elastography), et les méthodes dynamiques. Dans le cas des méthodes quasi-statiques, les tissus sont soumis à une compression mécanique, généralement celle de la sonde. Dans cette méthode, on obtient une cartographie de déformation ou de déplacement.

Le déplacement est calculé grâce à des techniques d'intercorrélation entre les lignes RF acquises. Le champ de déformations est obtenu par dérivation de champ de déplacement axial par rapport à la profondeur et est représenté sur une image en niveaux de gris appelée élastogramme. Les déformations générées par l'application d'une contrainte quasi-statique sont plus faibles dans les milieux durs que dans les milieux mous.

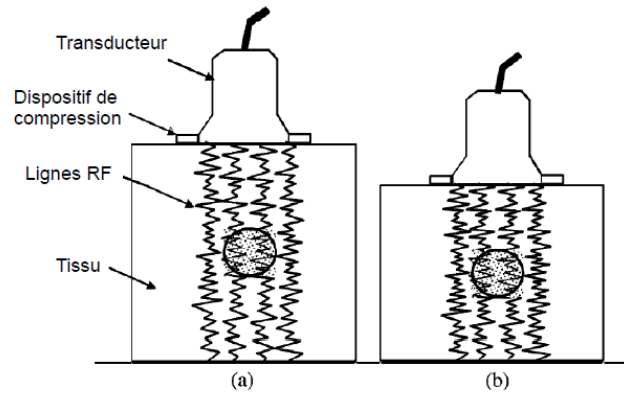


Figure 1-6 En élastographie statique, les signaux RF acquis avant (a) et après (b) l'application d'une compression uniforme sont comparés. Les échos sont moins déformés dans les tissus durs (lésion circulaire représentée sur le schéma) que dans les tissus mous. (63)

Toutefois, cette contrainte appliquée sur les tissus est difficile à maîtriser et ne permet donc pas de remonter à la vitesse de l'onde de cisaillement et au module d'élasticité (module d'Young en kPa).

On n'accède ainsi qu'à une information relative de l'élasticité des tissus mous par rapport aux tissus durs. Par ailleurs la présence d'inhomogénéités de structure complique la contrainte appliquée au tissu, qui n'est généralement pas uniforme rendant délicate l'interprétation des résultats. Enfin, ces techniques ne sont pas adaptées pour la mesure de l'élasticité en profondeur. Toutefois de nombreux constructeurs proposent des méthodes de strain elastography. En gynécologie-obstétrique, la strain elastography a été appliquée dans le cas de la pathologie mammaire (64), et sur le col de l'utérus au cours de la grossesse (65,66). Même si les techniques d'élastographie statique ont toujours un intérêt dans certaines applications ciblées, ce sont les méthodes d'élastographie dynamiques, et notamment les méthodes impulsionnelles par onde de cisaillement qui sont aujourd'hui largement prépondérantes.

Les techniques d'élastographie dynamique développées aujourd'hui reposent principalement sur l'étude des déformations engendrées par la propagation d'ondes de cisaillement. On est en mesure d'estimer la vitesse de phase de ces ondes de cisaillement, puis de calculer le module d'Young  $E$ . L'onde de cisaillement peut être générée de deux manières différentes : soit de façon mécanique, au moyen d'un piston ou d'un vibreur, soit au moyen de la force de radiation ultrasonore. Il est également possible d'analyser la contrainte générée par les

mouvements du corps lui-même, par exemple les mouvements cardiovasculaires ou respiratoires.

Historiquement, l'élastographie par vibrations externes est ancienne. Dès 1987, les travaux de Krouskop *et al.* (67) et Lerner *et al.* (68) ont permis la mise au point de la sonoélastographie. Le principe de cette dernière consiste à mesurer grâce à l'échographie Doppler les déplacements induits dans les tissus mous par des vibreurs externes. La technique a ensuite évolué avec l'utilisation de « crawling waves » obtenues par interférence d'ondes de cisaillement de fréquences très proches (allant de 50 Hz à 400 Hz). Cette méthode est quantitative et permet de calculer la vitesse des ondes de cisaillement dans le milieu.

Les techniques décrites précédemment utilisent les ultrasons pour enregistrer les déplacements tissulaires. En élastographie par résonance magnétique (MRE pour Magnetic Resonance Elastography), les ondes de cisaillement sont produites par un vibreur externe, mais les déplacements engendrés dans le milieu en question sont mesurés par imagerie par résonance magnétique au moyen de séquences de gradient appropriées (69). La MRE est une technique quantitative qui permet d'établir des cartographies très étendues du module de cisaillement des tissus. De telles cartographies sont obtenues à partir d'un champ de déplacement tridimensionnel, ce qui constitue un avantage par rapport aux techniques ultrasonores. Toutefois, la manipulation est longue : elle doit être renouvelée plusieurs fois afin de reconstruire l'image d'élasticité en 3-D.

Les techniques de sonoélastographie et de MRE reposent sur la production d'ondes de cisaillement en régime continu. Ce type d'approche présente l'inconvénient de générer à la fois des ondes de compression et des ondes de cisaillement qui se réfléchissent et interfèrent entre elles. Des traitements adaptés tels que l'application de l'opérateur rotationnel (70) était alors nécessaire pour séparer compression et cisaillement.

Pour pallier ce problème, la technique d'élastographie impulsionnelle a été proposée (71). Elle consiste à produire une impulsion transitoire à l'aide d'un piston ou d'un vibreur au contact du milieu à étudier. La vitesse des ondes de compression et des ondes de cisaillement étant très différentes, cette technique permet d'éviter les interférences entre les deux ondes. Ce système a ensuite été amélioré pour être appliqué *in vivo* en couplant le dispositif vibratoire et le dispositif d'émission / réception ultrasonore. En élastographie impulsionnelle,

la vitesse de l'onde de cisaillement puis le module d'Young sont calculés à partir des images des déformations grâce à des techniques de mesure de temps de vol.

En 2003, la société Echosens introduit sur le marché le premier appareil d'élastographie : le Fibroscan®. Ce système dédié à la mesure de l'élasticité du foie est fondé sur une technique d'élastographie impulsionnelle paramétrique (72). Il fournit une valeur moyenne du module d'Young dans une région d'intérêt du foie situé entre 25 et 65 mm sous la peau. La technique du Fibroscan® est commercialisée sous l'appellation de Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTE™). Ses indications sont l'évaluation de la fibrose et de la stéatose hépatique.

L'usage de la force de radiation ultrasonore s'est développé en plusieurs étapes : avec la vibroacoustographie par Fatemi et Greenleaf (73,74), et la Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI) proposée par Sarvazyan *et al.*(75)

Dans le cas de la force de radiation, la focalisation d'ultrasons crée un déplacement tissulaire d'environ 1-20  $\mu\text{m}$  dans les tissus mous. Ce déplacement génère une onde latérale de cisaillement se propageant au travers du tissu. Comme l'excitation peut être transitoire, la présence des ondes de compression inévitablement générées n'est plus un facteur de gêne comme décrit précédemment. En effet, les ondes de compression et de cisaillement ne se propageant pas à la même vitesse, il est alors possible de les séparer.

Pour ce qui est des techniques médicales ayant été implémentées sur des dispositifs cliniques, on distingue deux méthodes :

- L'imagerie par ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), mise au point par Nightingale *et al.* (76) permet de générer une force de radiation ultrasonore localisée dans les tissus en utilisant un échographe conventionnel. Une même barrette ultrasonore est utilisée pour générer la force de radiation et pour acquérir les signaux RF permettant de calculer les déplacements des tissus.
- La technique de Supersonic Shear Imaging (SSI) a été mise au point par le laboratoire Ondes et acoustique, devenu Institut Langevin (77). Dans cette méthode, le faisceau ultrasonore qui génère la force de radiation est focalisé successivement à plusieurs profondeurs le long de l'axe ultrasonore afin de créer une source de cisaillement mobile (Figure 1-7). Cette source de cisaillement se déplace à une vitesse supérieure à

celle des ondes de cisaillement dans le milieu, d'où la dénomination de régime supersonique. Contrairement à l'ARFI, le mode SSI permet de générer des ondes de cisaillement se propageant dans le milieu sur plusieurs longueurs d'onde. En effet, les ondes de cisaillement ainsi produites forment un cône assez étendu et sont plus intenses que celles générées par ARFI. Le système ultrasonore présente alors un mode d'imagerie ultrarapide, avec une cadence pouvant aller jusqu'à 20kHz afin d'acquérir la séquence d'images RF.

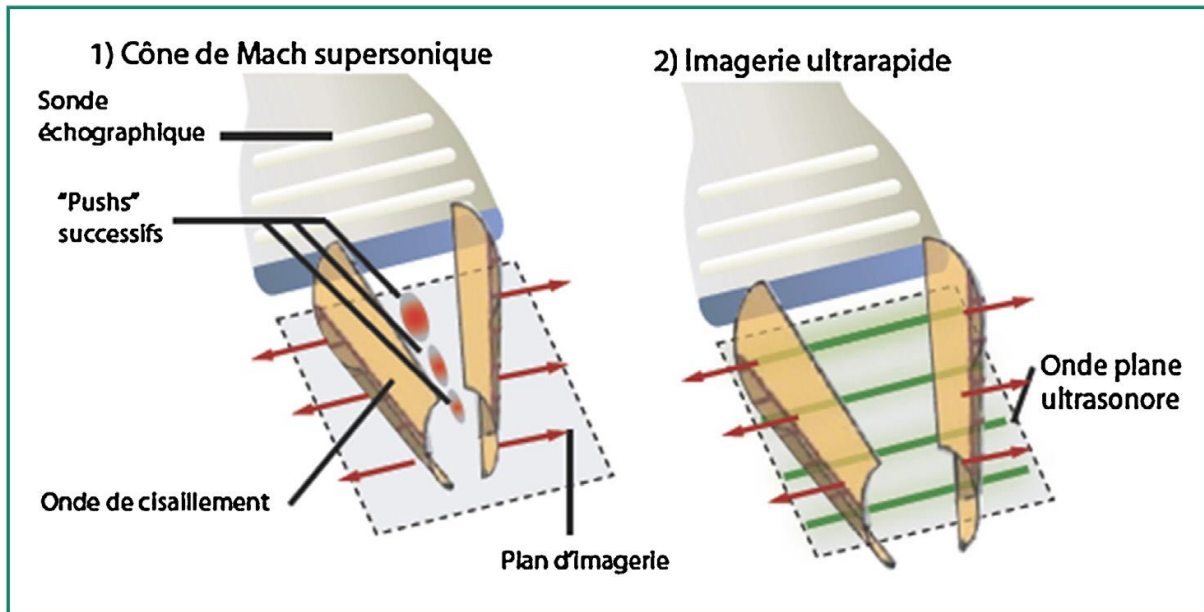

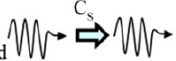
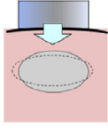
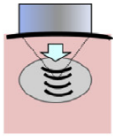
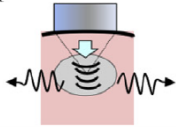
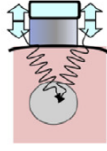


Figure 1-7 Principe de la technique SSI. Figure issue de Gennisson JL *et al.*(78)

Fondée en 2005, la société Supersonic Imagine, basée à Aix en Provence en France a développé un échographe appelé Aixplorer® permettant d'appliquer la technique Supersonic Shear Imaging. Cet appareil a été certifié CE en 2008, et a reçu l'approbation de la FDA en 2009. Il présente différentes applications cliniques, telles que le sein, la thyroïde, l'abdomen, le foie, l'appareil musculo-tendineux, la prostate et la gynécologie-obstétrique.

Tableau 1-1 Méthodes en élastographie implémentées sur les dispositifs médicaux. Tableau issu des WFUMB guidelines. Shiina T *et al.*(79)

Measured physical quantity Methods Excitation methods	Strain or Displacement 	Shear wave speed 
	Strain imaging	Shear wave imaging
(A) Manual compression -Palpation, -Cardiovascular pulsation -Respiration	<b>Strain elastography</b>	
	ElaXto™ Real-time tissue elastography™ Elastography  ElastoScan™ eSieTouch™Elasticity Imaging 	Esaote Hitachi Aloka GE, Philips, Toshiba Ultrasonix, Mindray Samsung Siemens
(B) Acoustic radiation force impulse excitation	<b>*ARFI Imaging</b>	
	VirtualTouch™Imaging(VTI/ARFI) 	Siemens
	<b>**Point shear wave speed measurement (Average shear wave speed in a region of interest)</b>	
	Virtual Touch™Quantification (VTQ/ARFI) ElastPQ™ 	Siemens Philips
	<b>Shear wave speed imaging</b>	
	ShearWave™Elastography: (SWE™) Virtual Touch™ Image Quantification (VTIQ/ARFI)	SuperSonic-Imagine Siemens
(C) Controlled external vibration	<b>***Transient elastography (Point shear wave speed measurement)</b>	
	FibroScan™ 	Echosens

## 1.4 Elastographie placentaire : revue de littérature

### 1.4.1 Introduction

Un certain nombre d'arguments suggèrent qu'il existe possiblement des modifications de l'élasticité placentaire au cours de la grossesse normale, et en cas de pathologie placentaire (chapitre 1.1).



L'élastographie est un outil adapté à l'étude des propriétés biomécaniques d'un tissu, et certaines équipes l'ont déjà appliqué à l'exploration du placenta.

On propose ici de réaliser une revue systématique de la littérature sur l'usage de l'élastographie placentaire.

## 1.4.2 Méthode

Nous avons conduit cette revue systématique de la littérature selon les recommandations en cours pour mener ce type d'étude (Cochrane Handbook). Nous avons suivi les reporting guidelines MOOSE (80).

### 1.4.2.1 Type d'étude et patientes

Tous les types d'étude ont été recherchés : essais randomisés, étude de cohorte, cas-témoins, études rétrospectives, cas cliniques. Nous n'avons pas inclus les revues de littérature et les correspondances. Les études animales étaient également sélectionnées. En ce qui concerne le placenta humain, les études *ex vivo* (sur placentas délivrés) et *in vivo* (sur des femmes enceintes) étaient prises en compte. Les femmes incluses dans les études *in vivo* ont eu des examens élastographiques à différents stades de la grossesse. Pour sélectionner les articles dans cette revue, on n'appliquait pas de restriction en fonction de l'âge gestationnel auquel était pratiqué l'examen.

### 1.4.2.2 Type d'examen et critères de jugement

Deux types d'études étaient considérés: d'une part les études en élastographie ultrasonore ou en MRE, et d'autre part les études mécaniques sans donnée d'imagerie. Toutes les méthodes d'élastographie ultrasonores étaient considérées pour la sélection des articles, qu'il s'agisse d'élastographie quasi-statique, d'élastographie transitoire, d'ARFI ou de SSI. Tous les paramètres élastographiques étaient pris en compte, qu'il s'agisse des valeurs de module d'Young ou de la vitesse de l'onde de cisaillement. Les articles ne rapportant pas de critère de jugement quantitatif n'étaient pas exclus de l'analyse (en particulier l'interprétation subjective de cartographie couleur en strain elastography). La recherche portait sur la viscoélasticité placentaire et n'était pas restreinte à une problématique de santé spécifique. Ainsi, les études explorant le placenta normal ou d'autres pathologies que l'insuffisance placentaire étaient également sélectionnées. En revanche les investigations portant sur le cordon ombilical et les membranes étaient exclues de la recherche. Concernant les études élastographiques utilisant

la force de radiation, les résultats d'anatomopathologie placentaire et les données de sécurité étaient spécifiquement recherchées

#### 1.4.2.3 Méthode d'identification des études

##### 1.4.2.3.1 Recherche électronique

La recherche était menée sur différentes bases de données : Medline (Pubmed), Embase, et la Cochrane Collaboration. Les mots-clés étaient : « placenta elastography » ; « placenta elasticity » ; « placenta tensile test » ; « placenta compression ». Nous avons cherché les références pertinentes dans les bases de données depuis leur création jusqu'à la date du 30 septembre 2017. On n'a effectué aucune restriction de langage sur les articles identifiés. Les articles étaient sélectionnés après lecture du titre et du résumé. Le texte complet était ensuite évalué si la référence s'avérait pertinente. En cas de publication dupliquée (c'est-à-dire d'article rapportant les mêmes données), seul l'article le plus détaillé était sélectionné.

Nous n'avons sélectionné et évalué que les données publiées dans des journaux. Les proceedings et les actes de congrès n'étaient pas recherchés. Nous n'avons pas d'accès aux données individuelles des patientes ni à des données non publiées.

##### 1.4.2.3.2 Collection des données et analyse

Les données étaient colligées par deux évaluateurs (ES). Pour chaque article on notait les auteurs, l'année de publication, le type d'étude, le nombre de participantes et de placentas analysés, le nombre d'animaux pour les études animales, l'âge gestationnel lors de l'examen, la méthodologie, le caractère *ex vivo* ou *in vivo* de l'exploration, le type de critère de jugement, la réalisation ou non d'un examen anatomopathologique, et les données de sécurité en cas d'étude *in vivo*.

#### 1.4.2.4 Evaluation de la qualité des études

La qualité des études a été évaluée au moyen de l'outil QUADAS-2 (81), cette grille ayant été développée pour l'évaluation des études diagnostiques.

### 1.4.3 Résultats

Parmi les 80 références identifiées, 22 rapportaient une étude élastographique ultrasonore, et 10 rapportaient une étude mécanique du placenta (Figure 1-8). A ce jour, aucune étude n'a été publiée en MRE pour l'exploration du placenta.

Les articles portant sur l'élastographie du placenta étaient tous publiés à partir de 2012, avec d'une part un case report rapportant le diagnostic différentiel entre un placenta prævia et un hématome sous chorial en ARFI, et de l'autre une étude en SWE *in vivo* sur 30 placentas normaux.

L'origine géographique des 22 publications sur l'élastographie ultrasonore était la suivante : 12 études provenant de Turquie, 3 études japonaises, 2 études en Chine, 2 études en France, puis une étude dans chacun des pays suivants : USA, Canada, Australie.

Parmi les 22 articles portant sur l'élastographie, on comptait 2 études animales (18 rates gestantes et 21 babouines gestantes)(82,83), 4 études sur placentas délivrés (soit 242 placentas)(84–87) et 16 études chez des femmes enceintes (soit 1285 femmes au total). En considérant l'ensemble des articles les méthodes employées étaient de l'élastographie statique dans 4 cas, de la force de radiation dans 17 cas (8 articles avec SWE, 9 articles avec ARFI), et de la SWAVE (shear wave absolute vibro-elastography) dans un cas. On compte 1070 femmes enceintes ayant été exposées à la force de radiation (SWE ou ARFI) *in vivo*.

Les pathologies explorées dans les 16 études *in vivo* étaient les suivantes (les chiffres entre parenthèses concernent uniquement la pathologie et ne prennent pas en compte les groupes contrôle) : PE ou HTA gravidique dans 6 articles (soit 220 placentas), le placenta prævia ou le placenta accreta dans 3 articles (28 placentas), le diabète gestationnel dans 2 articles (54 placentas), le RCIU dans un article (21 placentas), l'alloimmunisation rhésus dans un article (30 placentas), l'accouchement prématuré dans un article (10 placentas), et les anomalies « structurelles » du fœtus dans un article (40 placentas). Deux publications rapportaient des données *in vivo* uniquement pour des grossesses physiologiques (130 placentas), et douze études étaient comparatives (c'est-à-dire un groupe de grossesses pathologiques comparé à un groupe contrôle). Parmi les 16 études *in vivo*, 2 articles n'étaient que des cas cliniques sans aucune donnée comparative.

Dans les études ayant exploré la prééclampsie *in vivo*, les valeurs moyennes de module d'Young s'étendaient de 7,01 kPa à 21 kPa et les vitesses moyennes de l'onde de cisaillement s'étendaient de 1,34 m/s à 2,10 m/s. Pour les placentas normaux, les valeurs moyennes de module d'Young s'étendaient de 2,53 kPa à 7,84 kPa, et les valeurs moyennes de vitesse allaient de 0,84 m/s à 1.59 m/s (Tableau 1-5 et Tableau 1-6).

La plupart des résultats (Tableau 1-2) montraient une élévation du module d'Young et de la vitesse de l'onde de cisaillement en cas d'insuffisance placentaire.

Concernant le RCIU, une étude *ex vivo* portant sur 24 placentas RCIU (84) retrouvait une élévation de la vitesse de l'onde de cisaillement par rapport aux 74 placentas normaux (1,94 m/s +/- 0,74 versus 1.31 m/s +/-0.35). Une étude *in vivo* (88) portant sur 21 placentas RCIU retrouvait également une élévation de la vitesse par rapport aux 143 placentas normaux (1,28 m/s +/- 0,39 versus 0.98 m/s +/- 0.21).

Une étude *ex vivo* en strain elastography trouvait un résultat opposé pour le RCIU : la comparaison de 25 RCIU à 30 placentas normaux mettait en évidence une diminution des index d'élasticité. Dans cette étude, les diagnostics de RCIU étaient documentés par les anomalies retrouvées à l'examen anatomopathologique. Ce résultat était cohérent avec celui d'une étude mécanique non élastographique (89). Dans cette dernière, les auteurs réalisaient des compressions mécaniques cycliques uniaxiales et comparaient les paramètres de rigidité et de viscosité pour 3 placentas RCIU et 5 placentas normaux. En cas de RCIU, la rigidité et la viscosité étaient diminuées.

Devant l'hétérogénéité des méthodes d'élastographie, et des populations d'étude, l'agrégation des données dans une métaanalyse n'a pas été possible.

En ce qui concerne la qualité des études, on note que les opérateurs n'étaient jamais en aveugle du diagnostic. Sur les 22 études portant sur l'élastographie (études animales comprises), 6 articles rapportent la réalisation d'examens anatomopathologiques. Parmi les 20 études *ex vivo* et *in vivo* portant sur le placenta humain, 7 manuscrits ne concernaient que des mesures élastographiques au troisième trimestre, 5 ne concernaient que le deuxième trimestre, 7 concernaient indistinctement le 2<sup>ème</sup> ou le 3<sup>ème</sup> trimestre, et un cas clinique isolé rapportait l'application de strain elastography à 12 SA (90). Hormis ce dernier cas, aucune étude élastographique n'a été menée au premier trimestre de la grossesse. Lorsque la comparaison portait spécifiquement sur la comparaison des valeurs au deuxième et au troisième trimestre, aucune différence n'était retrouvée (91). Concernant l'expression des résultats, on note que tous les travaux réalisés *ex vivo* rapportaient une vitesse en m/s, et jamais un module d'Young en kPa. Parmi les 12 études *in vivo* rapportant des résultats quantitatifs, 7 articles rapportaient une vitesse en m/s et 5 rapportaient un module d'Young en kPa.

Dans la plupart des études, les placentas postérieurs étaient exclus de l'analyse.

Par ailleurs, aucune des études ayant mené plusieurs mesures par placenta n'a retrouvé de variations anatomiques de l'élasticité, que ce soit entre la partie centrale et le bord, ou dans l'épaisseur du placenta.

Parmi les 10 études mécaniques (Tableau 1-3), 6 articles rapportaient des tests de traction uniaxiaux, 2 articles rapportaient des tests d'indentation et 2 comportaient des tests de

compression. Neuf de ces 10 articles avaient pour but de modéliser le décollement placentaire en cas d'accident de voiture.

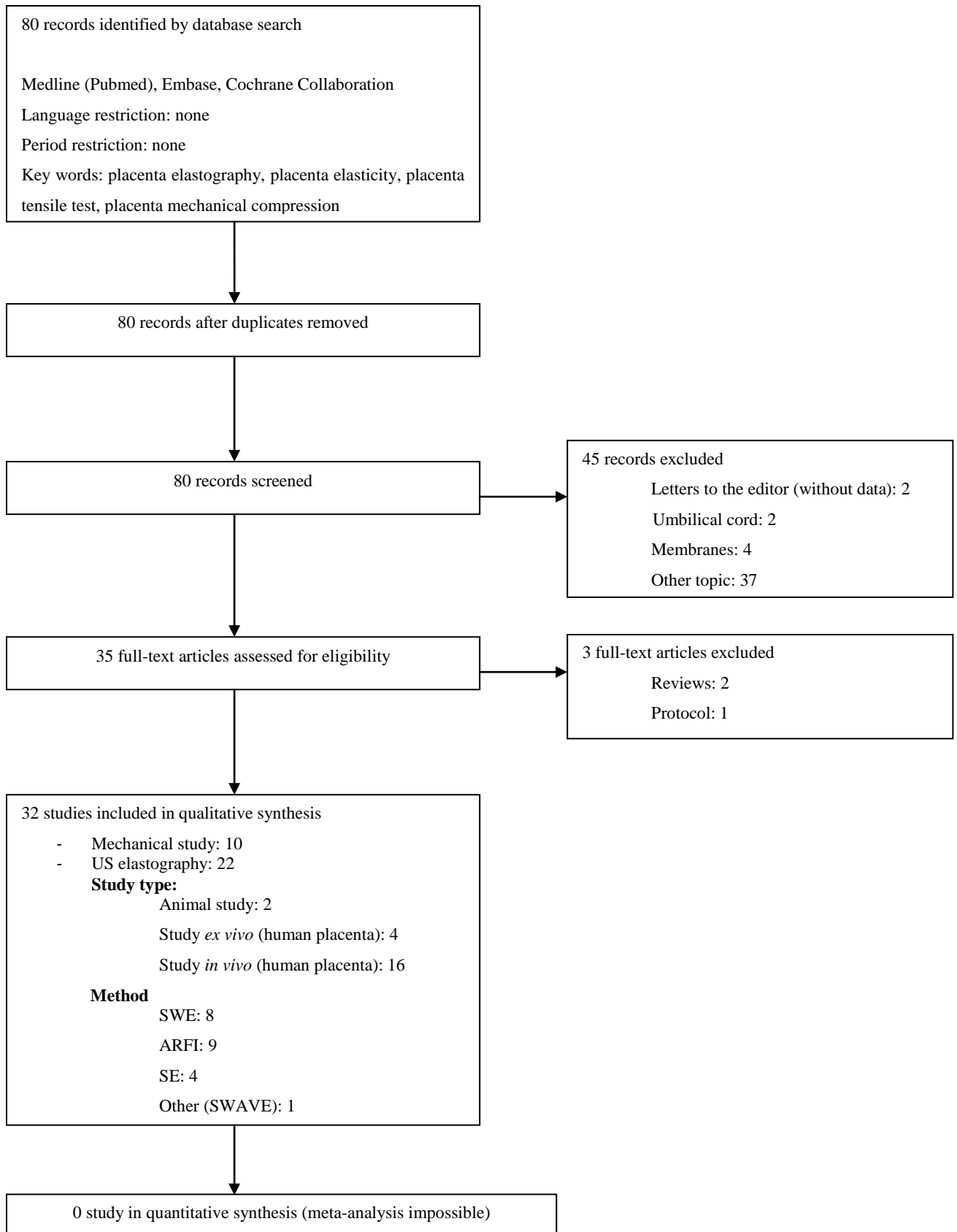


Figure 1-8 Flow diagram

Tableau 1-2. Literature review of placental elastography

Reference	Method	Placentas	Results	Histopathological evaluation	Safety data
Animal studies					
Quarello E. <i>et al</i> , 2015 (83)	SWE	21 pregnant baboons. Second half of pregnancy.	Reproducibility study Intra- and inter-observer ICC - for single values, respectively 0.657 (95% CI 0.548 to 0.752) and 0.458 (95% CI 0.167 to 0.675). - for mean values: 0.852 – 95% CI (0.784 to 0.901) and 0.628 (95% CI 0.286 to 0.806).	Not reported	The offspring of these pregnancies were born without incident and the clinical follow-up was normal (10 months).
Quibel T. <i>et al</i> , 2015 (82)	SWE	18 Sprague Dawley rats 217 feto-placental units Ligation of the left uterine artery on embryonic day 17, ultrasound and elastography on embryonic day 19	Mean YM+/-SD - Left horn 11.7 kPa +/- 1.5 - Right horn 8.01 kPa +/- 3.8 ( $P < 0.001$ )  Relation between placental elastography and fetal weight ( $r = 0.42$ ; $P < 0.001$ ).	Yes	High rate of fetal mortality due to surgical ligation
Ex vivo studies					
Sugitani M. <i>et al</i> , 2013 (84)	ARFI	115 placentas (26-41 weeks gestation) - 74 normal - 24 IUGR - 17 PIH	Mean SWS values +/- SD - Normal: 1.31 m/s +/-0.35 - IUGR: 1.94 m/s +/-0.74 - PIH: 1.49 m/s +/-0.52	Yes	No apparent histological damage to placental tissue

McAleavey S.A. <i>et al</i> , 2016 (85)	SWE	11 women uncomplicated term pregnancies After cesarean deliveries, the placentas were placed in a plastic container with an open perfusion system (as a living placenta). Vasoactive substances employed.	SWS color images heterogeneous. Mean SWS = 1.92 m/s +/- standard error 0.05 After vasoconstrictor or vasodilator, heterogeneous and localized response	No	Not reported
Durhan G <i>et al</i> , 2017 (86)	SE	55 women - 25 with IUGR (median gestational age: 38 weeks 2 days) - 30 controls (median gestational age: 39 weeks 2 days)	Elasticity index (EI) and histopathological findings were compared between groups. Greater placental stiffness and more histopathological changes were observed in the IUGR group than in controls ( $P<0.05$ ). Histopathological findings were associated with lower EI values, but no specific patterns of histologic abnormalities was identified except for villitis and delayed villous maturity.	Yes	Not applicable
Abeysekera J.M. <i>et al</i> , 2017 (87)	SWAVE	61 women 37-41 weeks gestation Clinically normal placentas. The elasticity and viscosity were estimated through rheological modeling.	SWS ( $\pm$ SD) at: - 60 Hz: 1.23 m/s $\pm$ 0.44 - 80 Hz: 1.67 m/s $\pm$ 0.76 - 90 Hz: 1.74 m/s $\pm$ 0.72 - 120 Hz: 1.80 m/s $\pm$ 0.78 No difference between placentas with or without abnormalities.	Yes Microscopic examination: 16 placentas had significant abnormalities.	Not reported
In vivo studies					



Ogawa M. <i>et al</i> , 2012 (92)	ARFI	Case report. One woman having experienced vaginal bleeding at 12 weeks' gestation. Diagnostic uncertainty between a placenta previa and a subchorionic hematoma. Elastography at 29+2 weeks' gestation	Subjective interpretation of elastography: the area suspected of being placenta previa on B-mode ultrasound was partially red and depicted as more rigid tissue than that of the surrounding placenta. Diagnosis of subchorionic hematoma. Macroscopic examination of the placenta confirmed the diagnosis.	Not reported	Not reported
Li W.J. <i>et al</i> , 2012 (93)	SWE	30 women Normal pregnancies (28-41 weeks' gestation) Posterior-lying placentas excluded	Mean elastic modulus +/- SD <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placental edge (15 measurements per case, 30 cases): 7.60 kPa +/- 1.71</li> <li>- Central placenta: (15 measurements per case, 30 cases): 7.84 kPa +/- 1.68</li> <li>- Average for all measurements: 7.70 kPa +/- 1.61</li> </ul> No significant difference between the central placenta and the edge No correlation with uterine or umbilical PI values	Not reported	Not reported
Cimsit C. <i>et al</i> , 2014 (94)	SE	144 women (20-23 weeks' gestation) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 101 normal</li> <li>- 28 with preeclampsia</li> <li>- 15 with mild proteinuria or previous preeclampsia</li> </ul> Posterior-lying placentas excluded	Elasticity ratio (mean, 95% CI) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normal: 0.9 (0.82-0.97)</li> <li>- Preeclampsia: 1.56 (1.12-2.16)</li> <li>- Proteinuria or previous preeclampsia; 0.72 (0.58-0.9)</li> </ul> <p style="text-align: right;"><i>P</i> &lt;0.0001</p>	No	Not applicable

Cimsit C. <i>et al</i> , 2015 (95)	SWE	129 women (20-23 weeks' gestation) - 101 normal - 28 with preeclampsia Posterior-lying placentas excluded	Mean elastic modulus (range) - Normal: 2.53 kPa (2.29-2.80) - Preeclampsia: 7.01 kPa (3.79-13.3) No difference between the center or edge of the placenta	No	Not reported
Ohmaru T <i>et al</i> , 2015 (88)	ARFI	199 women, 17-41 weeks gestation 5 groups - 143: normal - 21: with IUGR - 15: with PIH - 13: with collagen disease	The correlation between SWV and gestational weeks was not significant. Mean SWS +/- SD: - Normal group: 0.98 m/s +/- 0.21 - IUGR: 1.28 m/s +/- 0.39 - PIH: 1.60 m/s +/-0.45  SWS significantly higher for IUGR and PIH. SWS and the expression ratio of collagen fibers were significantly correlated.	Yes	Not reported
Kilic F. <i>et al</i> , 2015 (96)	SWE	50 women (second or third trimester) - 23 with preeclampsia - 27 normal	Median elastic modulus (range) - Preeclampsia: 21 kPa (3-71) - Normal: 4 kPa (1.5-14) $P < 0.001$ Cut-off value maximizing the accuracy of diagnosis: 7.35 kPa AUC: 0.895, 95% CI 0.791-0.998	No	Not reported
Alan B. <i>et al</i> , 2016 (97)	ARFI	74 women (18-28 weeks)  40 structural anomalies (thickened nuchal translucency, short femur, short humerus, pyelectasis, hyperechoic bowel, echogenic	Mean SWS +/- SD - Study group: 1.89 m/s +/- 0.7 - Control group: 1.59 m/s +/- 0.5 $P = 0.04$	No	Not reported

		<p>intracardiac focus, choroid plexus cyst, heart defects, omphalocele, ventriculomegaly, and limb abnormalities) or non-structural findings</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 34 normal</li> </ul>			
Yuksel M.A. <i>et al</i> , 2016 (98)	SWE	<p>76 women (second or third trimester, mean gestational age at SWE: 30.5 weeks' gestation)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 33 with gestational diabetes mellitus (GDM)</li> <li>- 43 healthy pregnant women</li> </ul>	<p>Mean YM+/-SD</p> <p>Mean elasticity values of both the central and peripheral parts of the placentas were significantly higher in women with GDM (<math>P&lt;0.001</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Central part: 10.63 kPa +/- 5.97 for women with GDM vs 5.47 kPa +/- 1.74 for control cases.</li> <li>- Peripheral part: 10.67 kPa +/- 7.41 for GDM vs 5.23 kPa +/- 1.31 for control cases.</li> </ul> <p>The mean elasticity values did not differ between the central and peripheral placentas in either group (<math>P&gt;0.05</math>)</p>	No	Not reported
Albayrak E. <i>et al</i> , 2016 (99)	SE	<p>70 women (second trimester).</p> <p>This study investigated the ability of the placental strain ratio to predict spontaneous preterm birth (sPTB).</p> <p>Mean gestational age at the time of the procedure: 22.51 weeks'</p>	<p>Calculation of muscle-to-placenta strain ratio (MPSR) and fat-to-placenta strain ratio (FPSR).</p> <p>Gestational age at birth was slightly negatively correlated with MPSR (<math>r=-0.300</math>, <math>P=0.012</math>) and moderately negatively correlated with FPSR (<math>r=-0.513</math>, <math>P&lt;0.001</math>). The multivariate linear regression analysis showed that the FPSR</p>	No	Not applicable

		<p>gestation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 sPTB group</li> <li>- 60 term birth group</li> </ul>	( $\beta=0.609$ , $P=0.002$ ) was a significant predictor of sPTB.		
Wu S. <i>et al</i> , 2016 (91)	ARFI	<p>50 healthy pregnant women during the second trimester.</p> <p>50 healthy pregnant women during the third trimester.</p>	<p>Mean SWS +/- SD: 0.983 m/s +/-0.260.</p> <p>Minimum SWS: 0.63 m/s</p> <p>Maximum SWS: 1.84 m/s</p> <p>No significant difference in SWS between the second and third trimesters (0.978 m/s +/-0.255 vs 0.987 m/s +/-0.266, <math>P=0.711</math>).</p>	No	Not reported
Alan B. <i>et al</i> , 2016 (100)	ARFI	<p>86 women second or third trimester</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 42 with preeclampsia</li> <li>- 44 controls</li> </ul>	<p>Mean SWS (IQR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Preeclampsia group: 1.39 m/s (1.32–1.53)</li> <li>- Control group: 1.07 m/s (1.00–1.14)</li> </ul> <p><math>P &lt; 0.001</math></p> <p>Mean SWS (IQR) among women with preeclampsia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mild preeclampsia (n=26): 1.34 m/s (1.31–1.39)</li> <li>- Severe preeclampsia (n=16): 1.56 m/s (1.53–1.59)</li> </ul>	No	Not reported
Karaman E. <i>et al</i> , 2016 (101)	ARFI	<p>107 women 28-40 weeks gestation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 38 healthy control subjects</li> <li>- 34 with gestational hypertension</li> <li>- 35 with preeclampsia</li> </ul>	<p>Mean SWS (+/-SD)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controls: 0.94 m/s +/- 0.27</li> <li>- Gestational hypertension: 1.31 m/s +/- 0.55</li> <li>- Preeclampsia: 2.10 m/s +/- 0.81</li> </ul> <p><math>P=0.001</math></p> <p>SWS was higher in the preeclampsia group than in the other groups in all three regions of the placenta (fetal edge, maternal edge, central part</p>	No	No new data

			of the placenta). $P=0.01$		
Davie S. <i>et al</i> , 2016 (90)	SE	Case report. One woman with placenta increta 12 weeks gestation	Subjective interpretation of the elastogram: placental invasion into myometrium with an intact uterine serosa.	Histology: invasion of immature chorionic villi into the myometrium, confirming placenta increta	Not reported
Davutoglu E.A. <i>et al</i> , 2017 (102)	SWE	69 women Third trimester - 43 normal placental location - 26 anteriorly localized placenta previa	Mean YM values significantly higher in the placenta previa group in all regions than in normal localized placentas ( $P<0.01$ ). No difference between mean YM values of placenta previa with and without accreta (n=13 and 13 respectively)	Not reported	Not reported
Cetin O. <i>et al</i> , 2017 (103)	ARFI	58 women (third trimester) - Group 1: 28 healthy women - Group 2: 14 Rhesus (Rh) alloimmunized women with non hydropic fetuses - Group 3: 16 Rh alloimmunized women with hydropic fetuses	Mean SWS - Group 1: 0.84 m/s - Group 2: 0.88 m/s - Group 3: 1.13 m/s $P=0.001$	Not reported	Measurements performed at the day of delivery

Bildacı T.B. <i>et al</i> , 2017 (104)	ARFI	91 women : 24-28 weeks gestation - 21 GDM - 70 control group	Placental elasticity was not found to be significantly different in two groups. No correlation between 75 g oral glucose tolerance test values and placental elasticity measurements	No	Not reported
--	------	---	---	----	--------------

ARFI: acoustic radiation force impulse, GDM: gestational diabetes mellitus, IUGR: intrauterine growth restriction, AUC: area under the curve, PIH: pregnancy-induced hypertension, IQR: interquartile range, SD: standard deviation, SE: strain Elastography, sPTB: spontaneous preterm birth, SWAVE: shear wave absolute vibro-elastography, SWE: shear wave elastography, SWS: shear wave speed.

Tableau 1-3. Literature review on biomechanical assessment of the placenta (without elastography)

Reference	Method	Analysed placentas	Results
Manoogian S.J. <i>et al</i> , 2008 (105)	Uniaxial tensile tests	6 placentas - 10 tests on the chorion layer - 20 tests on the non-chorion structure No information about pregnancies.	Testing at a strain rate of 7/s: Average peak strain at failure - for the maternal side: 0.56 - for the chorion layer: 0.61 Average failure stress - for the maternal side: 18.6 kPa - for the chorion layer: 167.8 kPa
Manoogian S.J. <i>et al</i> , 2009 (106)	Uniaxial tensile tests	6 placentas (64 uniaxial tensile tests). No information about pregnancies.	Testing at strain rates of 0.07/s, 0.70/s, and 7.00/s. Average failure strains of 0.34, 0.36, and 0.37, respectively. Failure stresses of 10.8 kPa, 11.4 kPa, and 18.6 kPa, respectively. Rate dependence only when comparing the highest strain rate of 7.0/s to either of the lower rates.
Hu J. <i>et al</i> , 2009 (107)	Uniaxial tensile tests, specimen-specific finite-	5 placentas (21 tissue specimens). No information about pregnancies.	Testing at a strain rate of 12/s: - mean failure strain : 0.472 +/- 0.097 - mean failure stress 34.80 +/- 12.62 kPa

	element models		The new method provides a nearly 40% error reduction ( $p < 0.001$ ) compared to traditional curve-fitting methods.
Yu M. <i>et al</i> , 2009 (108)	Uniaxial tensile tests, specimen-specific finite-element models	6 placentas (64 tissue specimens). No information about pregnancies.	Testing at strain rates of 7% strain/s, 70% strain/s, and 700% strain/s. Good correlation between experiments and the model, with an average difference of 2% between the optimized finite-element and experimental first principal stress at the termination state.
Dorez M <i>et al</i> , 2010 (109)	Indentation tests	80 placentas Normal pregnancies Delivery after 32 weeks' gestation. Indentation tests less than one hour after delivery	Hyper-Visco-Elastic law written by Ogden, optimized for placenta with parameters: $\mu_1 = 0.0001881$ Mpa, $\mu_2 = -0.000240$ Mpa, $\mu_3 = \mu_4 = 0$ Mpa and $\alpha_1 = 2$ , $\alpha_2 = -8$ , $\alpha_3 = \alpha_4 = 0$ in static condition.
Hu J. <i>et al</i> , 2011 (110)	Uniaxial tensile testing, specimen-specific finite element modelling, and stochastic optimization techniques	8 placentas (25 tissue specimens). No information about pregnancies.	Testing at a strain rates of 1/s and 0.1/s. Good agreement between the tested and simulated response corridors
Weed B.C. <i>et al</i> , 2012 (111)	Mechanical tests (tension, compression, and shear mechanical tests). Histopathological analysis	11 placentas from uncomplicated singleton vaginal deliveries. No information about pregnancies.	Greatest stiffness in tension, followed by compression, and then by shear. Mechanical behaviour of placenta tissue has a strong stress state dependence. Placenta tissue behaves in a rate dependent manner in all three stress states.
Klinich K.D. <i>et</i>	Uniaxial tensile tests	Ovine model	Data on the strength of the utero-placental interface.

al, 2012 (112)		3 placentas (8 tissue specimens)	<p>Nominal strain rates:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0.10/sec : 4 tissue specimens</li> <li>- 1.0/sec : 4 tissue specimens</li> </ul> <p>Mean tensile failure strain and standard deviations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0.37 (0.11) for the 0.10 strain rate</li> <li>- 0.37 (0.18) for the 1.0 strain rate (<math>P = 0.970</math>)</li> </ul> <p>Associated failure stresses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6.5 (1.37) kPa</li> <li>- 15.0 (5.08) kPa, (<math>P = 0.064</math>)</li> </ul>
Peres J. <i>et al</i> , 2014 (113)	<p>Mechanical behaviour in a compression loading condition.</p> <p>Indentation tests</p>	<p>80 indentation tests</p> <p>No information about pregnancies.</p>	<p>Compared with the tensile literature, results tend to show a quasi-symmetrical behaviour of the tissue.</p>
Lau J.S. <i>et al</i> , 2015 (89)	<p>Cyclic uniaxial mechanical compression testing</p>	<p>8 placentas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 normal</li> <li>- 3 IUGR</li> </ul>	<p>IUGR: reduced stiffness and viscosity.</p> <p>The best performing model was a five parameters bi-exponential non-linear viscoelastic solid model.</p>



Tableau 1-4 Synthèse des résultats quantitatifs fournis par les études *ex vivo*. Ces valeurs sont obtenues en ARFI ou en SWE. Aucune étude *ex vivo* n'exprimait les résultats sous forme de module d'Young.

Etudes <i>ex vivo</i>	Vitesse de l'onde de cisaillement (m/s)	
	Normal	Pathologie
Sugitani <i>et al.</i> (84)	1,31 +/- 0,35	- RCIU : 1,94 +/- 0,74 - HTA gravidique ou PE : 1,49 +/- 0,52
Mc Aleavey <i>et al.</i> (85)	1,92 +/- 0,05	Non applicable
Abeysekera <i>et al.</i> (87)	- 60 Hz : 1,23 +/- 0,44 - 80 Hz : 1,67 +/- 0,76 - 90 Hz : 1,74 +/- 0,72 - 120 Hz : 1,80 +/- 0,78	Non applicable

Tableau 1-5 Synthèse des résultats quantitatifs fournis par les études *in vivo*. Ces valeurs sont obtenues en ARFI ou en SWE.

	Vitesse de l'onde de cisaillement (m/s)		Module d'Young (kPa)	
	Normal	Pathologique	Normal	Pathologique
Li <i>et al.</i> (93)	Non rapporté	Non applicable	Bord placentaire : 7,6+/-1,71 Central: 7,84+/-1,68	Non applicable
Cimcit <i>et al.</i> (95)	Non rapporté	Non rapporté	2,53 (2,29-2,80)	PE : 7,01(3,79-13,3)
Ohmaru <i>et al.</i> (88)	0,98+/-0,21	RCIU : 1,28+/-0,39 HTA gravidique ou PE : 1,60+/-0,45		
Kiliç <i>et al.</i> (96)			4 (1,5-14)	PE : 21 (3-71)
Alan B <i>et al.</i> (97)	1,59+/-0,5	1,89+/-0,7 (anomalies fœtales)		
Yuksel <i>et al.</i> (98)			Central : 5,47+/-1,74 Périphérique : 5,23+/-1,31	Diabète gestationnel : Central : 10,63+/-5,97 Périphérique : 10,67+/-7,41
Wu S <i>et al.</i> (91)	0,98+/-0,26 2 <sup>ème</sup> trimestre : 0,978+/-0,255 3 <sup>ème</sup> trimestre : 0,987+/-0,266			
Alan B <i>et al.</i> (100)	1,07 (1-1,14)	PE : 1,39(1,32-1,53) PE modérée : 1,34(1,31-1,39) PE sévère : 1,56(1,53-1,59)		
Karaman <i>et al.</i> (101)	0,94+/-0,27	HTA gravidique : 1,31+/-0,55 PE : 2,10+/-0,81		
Davutoglu <i>et al.</i> (102)			Central - côté maternel : 5,47+/-1,74 - côté fœtal : 4,94+/-1,63	Placenta prævia : Central - côté maternel : 8,27+/-

			Périphérique - côté maternel : 5,23+/-1,31 - côté foetal : 4,94 +/- 1,65	3,92 - côté foetal : 6,85+/-3,48 Périphérique - côté maternel : 8+/-5,15 - côté foetal : 8,46 +/- 6,42
Cetin <i>et al.</i> (103)	0,84 (0,63-0,98)	Alloimmunisation rhésus : 0,88 (0.62-1.16) Anasarque foeto-placentaire : 1,13 (0.58-1.87)		
Bildacı T.B. <i>et al.</i> (104)	1,17+/-0,57	Diabète gestationnel : 1,28+/-0,61		

Tableau 1-6 Synthèse des études d'élastographie placentaire portant spécifiquement sur la PE et le RCIU. Les chiffres présentés ici correspondent à l'étendue (valeurs maximales et valeurs minimales) des valeurs moyennes publiées pour la vitesse de l'onde de cisaillement et pour le module d'Young.

<i>Etudes in vivo</i>			
	Normal	PE (hors HTA gravidique)	RCIU
Vitesse de l'onde de cisaillement (m/s)	0,84 (0,63-0,98) 1,59 +/- 0,5	1,34 (1,31-1,39) 2,10 +/- 0,81	1,28 +/- 0,39 (une seule étude)
Module d'Young (kPa)	2,53 (2,29-2,80) 7,84 +/- 1,68	7,01 (3,79-13,3) 21 (3-71)	Aucune donnée
<i>Eudes ex vivo</i>			
	Normal	PE ou HTA gravidique	RCIU
Vitesse de l'onde de cisaillement (m/s)	1,23 +/- 0,44 (60 Hz) 1,92 +/- 0,05	1,49+/-0,52 (une seule étude, données sur la PE isolée non disponibles)	1,94+/-0,74 (une seule étude)
Module d'Young (kPa)	Aucune donnée	Aucune donnée	Aucune donnée

## 1.4.4 Discussion

### 1.4.4.1 Principaux résultats

Les valeurs moyennes de module d'Young et de vitesse de l'onde de cisaillement semblent plus élevées *in vivo* en cas d'insuffisance placentaire (prééclampsie ou RCIU). Cela semble également être le cas pour le placenta praevia (102), pour les anasarques foetoplacentaires (alloimmunisation Rhésus)(103), pour les anomalies structurelles du fœtus et pour le risque de prématurité. En revanche, les résultats ne sont pas clairs pour le diabète gestationnel (98,104). Par ailleurs, on n'observait aucune variation d'élasticité entre les différentes parties du placenta.

### 1.4.4.2 Signification clinique

L'étude de l'élasticité placentaire présente une difficulté particulière en raison de la nature originale de cet organe. Les tissus couramment explorés en élastographie, qu'il s'agisse du foie ou du sein, sont moins vascularisés que le placenta. Ici, on aborde une structure anatomique complexe qui peut s'apparenter à un enchevêtrement de vaisseaux dont les régimes hémodynamiques sont compliqués à appréhender. Ainsi, il est probable que la vitesse de l'onde de cisaillement générée dans le placenta varie lorsque la pression de perfusion est modifiée. Par conséquent, il faut être prudent dans les conclusions qui sont portées à partir de l'analyse de placentas délivrés (analyse *ex vivo*). Le placenta de la femme enceinte, considéré *in vivo* présente probablement une élasticité très différente en raison de sa situation hémodynamique. En considérant la vitesse de l'onde de cisaillement dans les placentas normaux, les valeurs moyennes rapportées dans les publications *ex vivo*, étaient généralement supérieures à celles des études *in vivo*.

Par ailleurs, l'élasticité du placenta semble être similaire dans toutes ses régions anatomiques. Si ce résultat se confirmait, cela permettrait de relativiser les difficultés potentielles de l'élastographie en cas de position postérieure du placenta. En effet, même dans ce cas défavorable, il est souvent possible d'avoir accès à un bord placentaire latéralisé sur un côté.

### 1.4.4.3 Forces et limites

Les études sur l'élasticité du placenta sont assez nombreuses, mais récentes au regard de l'histoire de l'élastographie puisque les deux premières publications remontent à 2012

(92,93). Pour bon nombre d'entre elles, ces publications s'apparentent à des études de faisabilité sur des échantillons de petite taille. A ce jour, les niveaux de preuve sont encore faibles avec d'importantes limites méthodologiques. Outre l'hétérogénéité des méthodes élastographiques employées, on note que la problématique de la reproductibilité n'est presque jamais explorée (83). De plus, aucune étude n'applique de procédure d'aveugle : les opérateurs ont toujours connaissance des diagnostics. La mesure au moyen des modes commercialisés par un système tel que l'Aixplorer® consiste à placer une « Qbox » de taille variable au sein d'un élastogramme parfois hétérogène. Le positionnement de la Qbox peut parfois s'avérer arbitraire. Dans ce contexte, l'absence d'aveugle peut générer un biais de mesure important, celui étant directement lié aux hypothèses de l'étude.

Par ailleurs, on note que les premières études sur le placenta (2012) étaient des applications de la force de radiation *in vivo*, à un moment où la sécurité chez la femme enceinte était mal documentée.

Les problématiques médicales explorées dans cette revue de littérature étaient très diverses, ce qui est compréhensible lorsqu'on évalue une nouvelle application. Toutefois, nous avons conclu dans la partie 1.2.2 que le RCIU était un bon candidat à l'exploration élastographique. On observe ici que la prééclampsie a été mieux explorée que le RCIU, l'étude de ce dernier représentant uniquement 21 placentas *in vivo* sur 1285 femmes étudiées (soit 1,6% des femmes ayant eu une élastographie au cours de leur grossesse).

La principale limite de cette revue systématique était l'impossibilité de réaliser une métaanalyse. Les valeurs de module d'Young et de vitesse étaient très hétérogènes d'une étude à l'autre que ce soit pour les placentas normaux ou les insuffisances placentaires. De plus, l'hétérogénéité des techniques et des protocoles de mesure rendent difficile l'agrégation des données quantitatives. On notait également que les mesures étaient rapportées différemment selon les articles : parfois les résultats portaient sur le module d'Young, et parfois sur la vitesse de l'onde de cisaillement. Aucun article ne rapportait les deux variables, ce qui limite beaucoup la synthèse sur la distribution des valeurs. Ainsi, on constatait un chevauchement important des valeurs normales ou pathologiques selon les publications. A titre d'illustration (Tableau 1-4 et Tableau 1-5), si on prend une valeur de module d'Young à 7 kPa, il est impossible de conclure sur le caractère élevé ou non de cette valeur avec l'échantillon d'articles sélectionnés. Une telle valeur serait normale pour Li *et al.*(93), mais élevée pour Cimcit *et al.*(94). Nous faisons le même constat en prenant l'exemple d'une

valeur de vitesse à 1,20 m/s : normale pour Alan et al.(97), Bildacı *et al.* (104), mais trop élevée pour Cetin *et al.*(103), pour Ohmaru *et al.*(88). Une étude de grande envergure sur la distribution de ces valeurs reste donc à mener.

#### 1.4.5 Conclusion

Beaucoup d'études ont été menées sur l'élastographie placentaire depuis 2012. Ces études suggèrent qu'il existerait une élévation du module d'Young en cas de prééclampsie et de RCIU. Toutefois il s'agit principalement d'études préliminaires, avec une hétérogénéité des méthodes employées, une expression variable des résultats et un niveau de preuve généralement faible.

### 1.5 Sécurité de l'élastographie

#### 1.5.1 Paramètres de sécurité

Dans le précédent chapitre, on a pu observer que la plupart des données publiées sur l'élastographie placentaire ont été obtenues par SWE ou par ARFI. A ce stade, il est donc important de poser la question de la sécurité de la force de radiation lorsque celle-ci est appliquée *in vivo* chez la femme enceinte (114,115).

La sécurité des systèmes ultrasonore impose un contrôle strict de leurs effets thermiques et de leurs effets mécaniques.

Ces effets sont directement liés à l'intensité acoustique (exprimée en  $W.cm^{-2}$ ) qui représente l'énergie par unité de surface du faisceau ultrasonore et par unité de temps.

$$I = \frac{P^2}{2\rho C} \quad 1.9.$$

P est la pression acoustique en kPa,  $\rho$  est la densité en  $kg/m^3$  et C la célérité des ultrasons. Cette intensité dépend de la densité du milieu traversé et de la vitesse de propagation des ultrasons dans ce milieu.

Pour déterminer l'énergie acoustique dispersée dans les tissus on doit établir un rapport entre l'énergie délivrée par la sonde (mesurable *in vitro*) et celle qui est reçue par les tissus,

puisque le faisceau ultrasonore est plus ou moins focalisé, que son trajet peut être altéré ou dévié par les tissus traversés, qu'une part de l'énergie est réfléchiée par chaque interface rencontrée, et que les impulsions sont plus ou moins brèves. Plusieurs variables permettent de décrire cette situation.

La première est l'intensité maximale dans l'axe du faisceau ultrasonore, moyennée dans le temps :  $I_{SPTA}$  = « spatial peak, temporal average Intensity ». Cette grandeur représente l'intensité maximale par unité de surface tissulaire et par unité de temps (sachant que ce temps est la période, donc l'inverse de la fréquence de répétition des impulsions ou PRF). Elle se chiffre en  $W.cm^{-2}$

Une seconde variable est l'intensité acoustique moyennée dans l'espace et dans le temps :  $I_{SATA}$  (« spatial average, temporal average Intensity »). Cette grandeur décrit l'intensité acoustique par unité de surface et par unité de temps, et peut donc être mise en rapport avec les effets thermiques. Elle se rapporte à toute la surface du faisceau d'ultrasons et à la période, et s'exprime donc en W.

Une troisième variable est l'intensité maximale instantanée locale moyennée sur la seule durée de l'impulsion :  $I_{SPPA}$  (« spatial peak, peak average Intensity »). C'est cette grandeur qui permet d'évaluer le risque de cavitation, donc les effets mécaniques. Elle se chiffre en  $W.cm^{-2}$ .

L'intensité acoustique maximale délivrée aux tissus dépend de la focalisation du faisceau, et donc du rapport de surface de la sonde sur la zone focale. Du fait de la focalisation, la surface couverte par le faisceau dans la zone focale peut être beaucoup plus restreinte que la surface de la sonde ultrasonore elle-même.

Du fait de l'émission discontinue des ultrasons et de la brièveté des impulsions, ainsi que de la cadence de répétition des impulsions d'autant plus basse que la profondeur d'exploration est grande, l'échographie en mode B expose généralement à des intensités acoustiques modérées, avec une  $I_{SPTA}$  de l'ordre de  $200 mW.cm^{-2}$ . Le Doppler couleur, avec des impulsions plus longues, délivre une intensité plus élevée, mais encore en deçà du seuil des effets biologiques ( $I_{SPTA}$  de l'ordre de  $450 mW.cm^{-2}$ ). C'est le Doppler à émission pulsée, avec des impulsions longues et de forte puissance, qui représente l'exposition la plus risquée ( $I_{SPTA}$  de l'ordre de  $1700 mW.cm^{-2}$ ) et dont l'usage doit être prudent, notamment sur l'embryon et le fœtus.



L'effet thermique est fonction de l'intensité acoustique et de la durée d'exposition, ainsi que du coefficient d'atténuation : l'échauffement des tissus est d'autant plus grand que ces tissus sont absorbants. Inversement, la conductivité thermique des tissus et leur vascularisation peuvent réduire l'échauffement. Un tissu ischémique, par définition mal vascularisé, disperse moins la chaleur apportée par l'exposition aux ultrasons. L'augmentation de température par unité de temps dépend donc de l'intensité acoustique, de la densité des tissus et de leur coefficient d'absorption ultrasonore. Dans la pratique, le médecin utilisateur doit se référer à l'Indice Thermique (TI), rapport de l'énergie acoustique délivrée par la sonde sur l'énergie acoustique théoriquement nécessaire pour provoquer une augmentation de 1°C de la température du milieu. Cette valeur est fondée sur une estimation du coefficient d'absorption moyen des tissus biologiques, et la réalité peut s'en écarter. Le coefficient d'absorption étant beaucoup plus élevé sur l'os (y compris chez le fœtus), un Indice Thermique spécifique de l'Os a été défini, et l'on distingue donc l'Indice Thermique des tissus mous (TiS) et l'Indice Thermique de l'os (TiB).

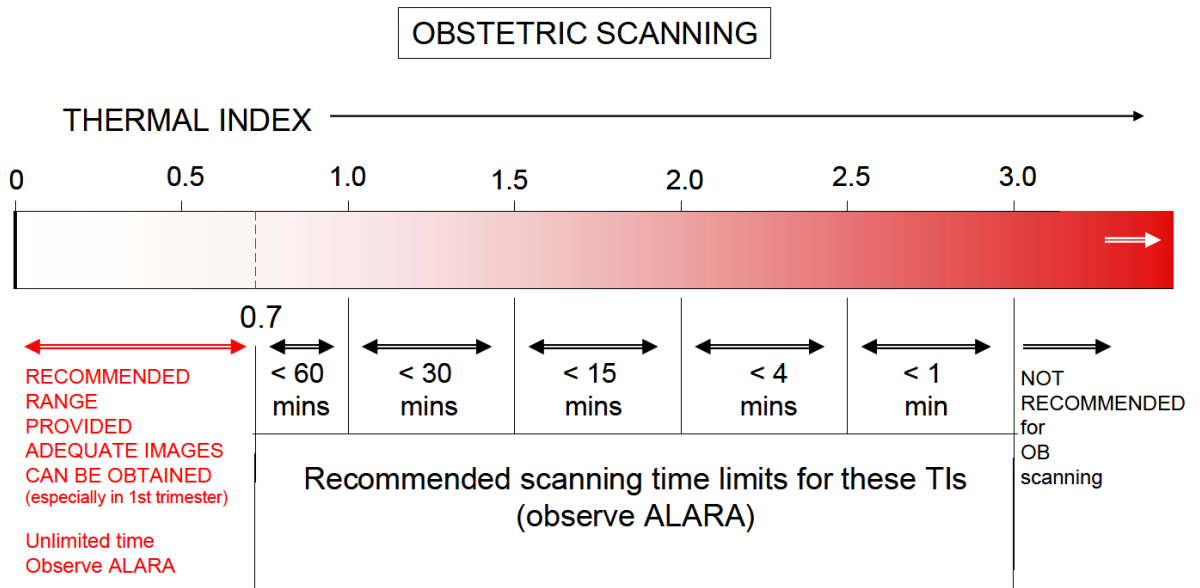
### 1.5.2 Recommandations portant sur la sécurité

Différentes sociétés savantes ont établi des recommandations concernant les effets mécaniques et thermiques des ultrasons. Il s'agit de la World Federation for US in Medicine and Biology (WFUMB)(116), de l'European Federation of Societies for US Medicine and Biology (EFSUMB)(117), de la British Medical US Society (BMUS) (118) et de l'American Institute of US in Medicine (AIUM) (119).

Dans tous les cas, le renforcement des consignes de sécurité pour l'exposition de la femme enceinte et du fœtus est décrit de façon explicite.

Dans le cas de la force de radiation, la principale problématique de sécurité est celle de l'échauffement plutôt que celle des effets mécaniques.

Pour toutes les sociétés savantes mentionnées précédemment (BMUS, WFUMB, EFSUMB et AIUM), il existe un risque d'échauffement des tissus dès que le TI est supérieur à 0,7. Dans ce cas, la durée de l'examen doit être raccourcie. Au-delà d'un TI à 3, la BMUS ne doit pas appliquer la méthode échographique à la femme enceinte (Figure 1-9).



Monitor TIS up to 10 weeks post-LMP, TIB thereafter.

Figure 1-9 Temps d'examen adaptés en fonction de l'index thermique. Figure extraite des recommandations de la BUMS (118).

Les seuils de TI rapportés dans les recommandations de la WFUMB, de l'EFSUMB et de l'AIUM sont similaires, à l'exception de la valeur maximale (TI à 3) qui est uniquement rapportée par la BMUS.

Récemment ces recommandations ont fait l'objet d'une revue de littérature (120). Les seuils de la BMUS y sont confirmés pour l'obstétrique. Toutefois, les risques d'un dépassement de ces seuils sont pondérés par le fait que la sonde bouge tout au long de l'examen.

### 1.5.3 Sécurité de la force de radiation

Concernant l'usage de la force de radiation en élastographie, différents travaux ont été menés (121–124).

Herman *et al.* présentent les modèles existants pour estimer l'échauffement des tissus soumis à un faisceau à haute intensité (121). En moyenne une impulsion acoustique en Doppler couleur dure 1 $\mu$ s, tandis qu'en ARFI celle-ci dure 200-300  $\mu$ s. L'innocuité des impulsions très brèves semble validée. Toutefois, cette analyse ne correspond pas nécessairement au pire des scénarios pour les impulsions plus longues ou les rafales d'impulsions allant jusqu'à des centaines de millisecondes. En fonction de la durée des impulsions et des intensités utilisées,

la focalisation sur l'os pourrait générer un échauffement significatif. Toutefois qu'il s'agisse de l'os ou des tissus mous, cet échauffement reste vraisemblablement dans les limites réglementaires de la FDA.

Palmeri *et al.* ont évalué l'échauffement des tissus avec l'usage de l'ARFI *in vivo* (123). Les études expérimentales utilisant les thermocouples ont validé la méthode des éléments finis qui simulent l'élévation de température des tissus mous pendant l'ARFI. Les cartographies de l'échauffement établies avec les thermocouples sont en accord avec les prédictions de la modélisation par méthode des éléments finis. Dans ce cas le refroidissement est constant et peut être estimé à quelques secondes. Par ailleurs, l'élévation de température de la sonde au cours de l'ARFI est inférieure à 1°C pour les applications cliniques. Ceci est un point notable car l'élévation de température de la sonde n'est pas prise en compte dans le calcul du TI. La modélisation par méthode des éléments finis peut être utilisée pour simuler l'échauffement des tissus mous avec différentes sondes, différentes caractéristiques du faisceau et propriétés thermiques du matériel. Ces expériences suggèrent que l'ARFI est sans danger, même si la réponse thermique doit être monitorée lors du développement des séquences pour un tissu spécifique.

Ainsi il n'est pas simple de documenter la sécurité de la force de radiation d'un point de vue méthodologique, même si les données de la littérature semblent plutôt rassurantes. Cette incertitude a conduit certaines équipes à préférer l'expérimentation animale. Une première étude portait sur 21 babouines gestantes (83). Les auteurs réalisaient des mesures en SWE en deuxième moitié de grossesse. Aucune analyse anatomopathologique des placentas n'était réalisée. Les animaux issus de ces grossesses sont nés sans incident, et leur suivi clinique à 10 mois était sans particularité. Les mêmes auteurs ont étudié dans deux publications successives les valeurs de module d'Young des différents organes fœtaux chez les 21 babouines gestantes (125,126), avec un article spécifiquement dévolu au poumon fœtal. Ici encore, les auteurs rappellent que le suivi clinique à 10 mois est sans particularité. Dans leur étude *ex vivo*, Sugitani *et al.* ont réalisé l'analyse anatomopathologique des 115 placentas sur lesquelles ils avaient appliqué de l'ARFI (84). Les auteurs ne retrouvaient pas de lésions histologiques, mais cette absence de lésion ne constitue pas une démonstration définitive de l'innocuité de la force de radiation.

Bien que ces données ne permettent pas de garantir la sécurité de la force de radiation, les journaux acceptent de plus en plus souvent les études rapportant l'usage de la force de radiation chez des femmes enceintes. L'un des principaux arguments en faveur de l'innocuité

de la force de radiation est le fait que celle-ci soit appliquée au placenta et non au fœtus. La cible placentaire en SWE ou en ARFI peut être positionnée à distance du fœtus par l'opérateur. Même en admettant qu'il existe une élévation de température significative, il semble peu probable que celle-ci se transmette au fœtus au point d'engendrer des effets indésirables. En effet, la focalisation est très localisée sur le tissu placentaire, et les connaissances en physiologie placentaire (fonctionnement d'une vingtaine de cotyledons répartis sur l'ensemble du placenta) rendent improbables les conséquences fœtales délétères. A cela, il faut ajouter la brièveté de l'examen élastographique.

Au démarrage de la thèse, nous avons choisi de travailler avec des vibreurs (élastographie transitoire) afin d'éviter les problématiques de sécurité en rapport avec la force de radiation. Les vibrations mécaniques présentent l'avantage de ne pas générer d'échauffement des tissus. De plus, à cette époque, nous n'avions pas accès aux données de l'Aixplorer®: ainsi nous n'avions pas accès au rapport cyclique des tirs. La méthode que nous proposons dans le chapitre suivant ne pouvait être développée qu'en élastographie transitoire.

Toutefois cette méthode rencontre une difficulté importante, celle de la paroi abdominale de la femme enceinte, et de la position placentaire.

Nous faisons l'hypothèse dans notre travail qu'il sera possible d'identifier l'onde de cisaillement générée par les vibreurs en surface.

## 1.6 Analyse de la dispersion en fréquence de la vitesse de l'onde de cisaillement

Des considérations théoriques et physiques suggèrent que la présence d'obstacles microscopiques pourrait influencer non seulement la valeur absolue des paramètres viscoélastiques, mais également leur relation à la fréquence. Il existe un lien physique entre la propagation des ondes de cisaillement dans un matériau viscoélastique et ses propriétés viscoélastiques. En particulier, la dispersion en fréquence des paramètres mécaniques pourrait être modélisée par une loi de puissance dans laquelle l'exposant représente la propriété mécanique inhérente à un matériau donné.

Ce comportement peut ainsi être modélisé par les modèles classiques de Voigt ou de Maxwell, qui sont largement utilisés en élastographie.

### 1.6.1 Notions générales sur la viscosité

La plupart des articles analysés dans la partie 1.4 abordent l'élasticité du placenta. Mais l'élasticité ne décrit qu'une partie du comportement biomécanique des tissus. En effet, la plupart des tissus biologiques sont en réalité viscoélastiques. La notion de viscosité est couramment utilisée pour décrire le comportement des fluides et notamment leur résistance à l'écoulement. Cette notion peut également s'appliquer à un solide de type biologique, c'est-à-dire à un tissu mou. En mécanique, on distingue les solides purement élastiques et les fluides purement visqueux. Dans le premier cas, la réponse à une sollicitation mécanique est une déformation réversible et instantanée. En réalité, les tissus biologiques ne répondent pas instantanément à l'application d'une contrainte ou d'une déformation. Leur réponse est progressive et suit une évolution dans le temps qui est caractéristique. La déformation des tissus biologiques à une vitesse finie s'accompagne de dissipations d'énergie qui sont des manifestations de leur viscosité. La Figure 1-10 décrit une expérience de relaxation de contraintes et illustre trois situations. Dans un milieu purement élastique (milieu hookéen) l'évolution temporelle des contraintes est proportionnelle à celle des déformations et suit la loi de Hooke (Figure 1-10a). Dans ce cas, il n'y a pas de relaxation. Dans un fluide purement visqueux (fluide newtonien), la contrainte disparaît dès que les déformations deviennent constantes (Figure 1-10b). Dans le cas d'un milieu visco-élastique, les contraintes décroissent de façon exponentielle jusqu'à disparaître s'il s'agit d'un fluide, et jusqu'à atteindre une valeur d'équilibre s'il s'agit d'un solide visco-élastique (Figure 1-10c).

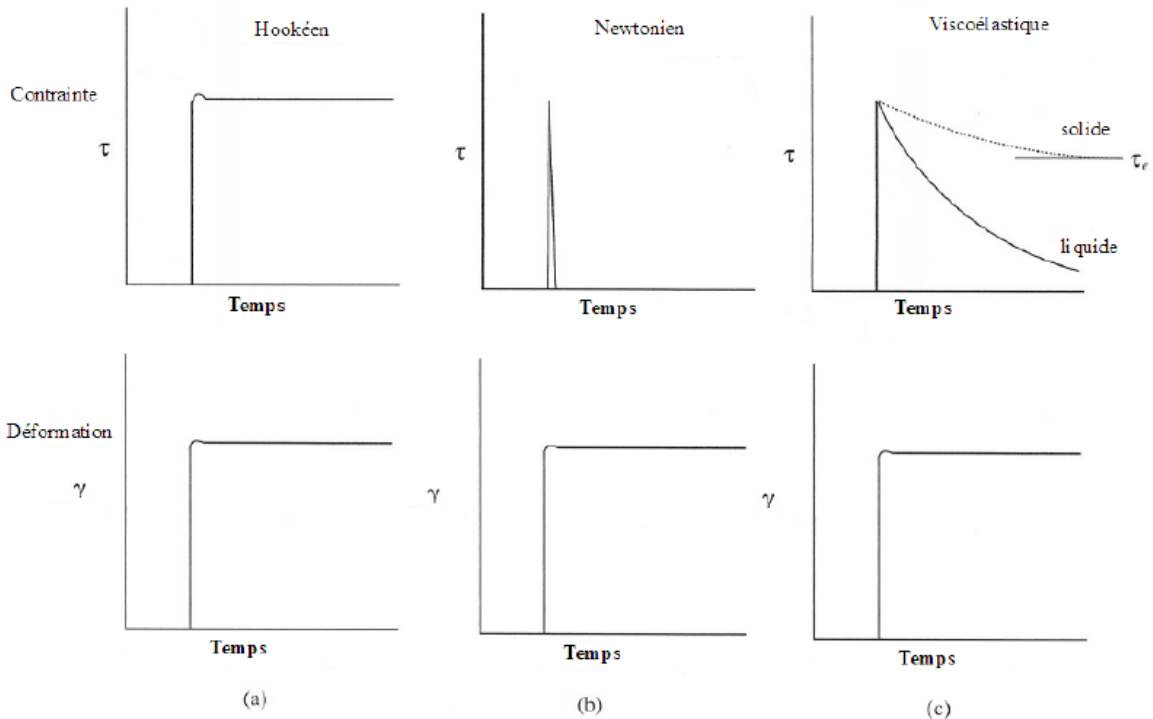


Figure 1-10 Evolution temporelle des milieux soumis à une contrainte. Le schéma représente la contrainte  $\tau$  en fonction du temps (en haut) et la déformation  $v$  en fonction du temps (en bas). On distingue trois cas de figure : les solides hookéens (a), les fluides newtoniens (b) et les milieux viscoélastiques (c). Source : Macosko

## 1.6.2 Modèles rhéologiques

Les différents modèles de comportement correspondent en fait à des modèles rhéologiques dont la complexité varie grandement suivant l'utilisation désirée.

La rhéologie repose principalement sur une modélisation phénoménologique des comportements viscoélastiques, il existe autant de modèles différents que d'utilisations. Ces modèles sont présentés avec le même formalisme : des briques élémentaires relient les déformations  $\varepsilon$  aux contraintes  $\sigma$ . Les briques élémentaires sont associées en série ou en parallèle comme les représentations schématiques des circuits électriques. Les éléments de bases utilisés dans les modèles rhéologiques sont le ressort (élasticité) et l'amortisseur (atténuation, viscosité).

- Les éléments élastiques obéissent à la loi de Hooke qui relie la déformation  $\varepsilon$  à la contrainte  $\sigma$  grâce au module d'élasticité  $E$  :

$$\sigma = E\varepsilon \quad 1.10.$$

Ces éléments sont modélisés par un ressort de raideur E.

- Les éléments visqueux obéissent à la loi de Newton qui relie la contrainte  $\sigma$  à la dérivée temporelle des déformations  $\varepsilon$  par la viscosité  $\eta$ .

$$\sigma = \eta \frac{d\varepsilon}{dt} \quad 1.11.$$

Ces éléments sont modélisés par un amortisseur de viscosité  $\eta$

Les modèles de Voigt (ou Kelvin-Voigt) et de Maxwell sont des modèles rhéologiques simples permettant de modéliser ce comportement viscoélastique.

#### 1.6.2.1 Modèle de Voigt

Le modèle de Voigt (Figure 1-11), comprenant un ressort et un amortisseur en parallèle, modélise un comportement plus proche d'un solide que d'un liquide. Il modélise donc plus particulièrement un solide viscoélastique.

L'amortisseur purement visqueux ayant un coefficient de viscosité  $\eta$  et le ressort purement élastique ayant un module d'Young E. Dans ce modèle, la déformation  $\varepsilon$  du ressort est la même que celle de l'amortisseur. Pour ce modèle, on relie la contrainte ( $\sigma$ ), le module d'élasticité ( $\mu$ ) du ressort, le coefficient de viscosité ( $\eta$ ) associé à l'amortisseur représentant un fluide newtonien et la déformation ( $\varepsilon$ ) :

$$\sigma(t) = \mu\varepsilon(t) + \eta \frac{d\varepsilon(t)}{dt} \quad 1.12.$$

Dans ce modèle, la partie réelle du module de cisaillement complexe est constant en fonction de la fréquence: l'élasticité est donc considérée comme constante quelle que soit la fréquence des ondes étudiées. Par ailleurs, la partie imaginaire est elle proportionnelle à la fréquence.

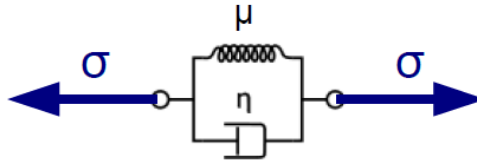


Figure 1-11 Modèle de Voigt

### 1.6.2.2 Modèle de Maxwell

A l'inverse, le modèle de Maxwell (Figure 1-12), lui, comprend un ressort et un amortisseur en série. Il modélise un comportement plus proche d'un liquide que d'un solide, et est donc plus particulièrement adapté à la modélisation d'un liquide viscoélastique.

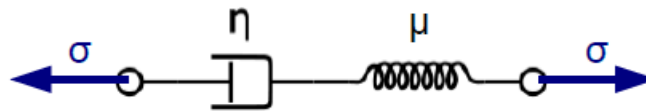


Figure 1-12 Modèle de Maxwell

L'équation de ce modèle est la suivante :

$$\frac{d\varepsilon(t)}{dt} = \frac{\sigma}{\eta} + \frac{1}{\mu} \frac{d\sigma(t)}{dt} \quad 1.13.$$

### 1.6.2.3 Modèle rhéologique fractionnaire

Les modèles viscoélastiques de Voigt et de Maxwell restent souvent trop simples pour pouvoir être représentatifs d'un comportement expérimental. En constituant un réseau de ressorts et d'amortisseurs, il est possible de modéliser des comportements de solides viscoélastiques spécifiques. Cependant, cela devient vite très complexe pour décrire physiquement le comportement d'un tissu biologique (nombre de paramètres important).

C'est dans l'optique de modéliser des comportements rhéologiques plus complexes mais sans multiplier indéfiniment le nombre de paramètres qu'ont été développés les modèles dits fractionnaires.



Le modèle fractionnaire permet d'évaluer la dispersion des paramètres mécaniques en fonction de la fréquence. Ce modèle est issu des travaux de recherche d'une équipe de l'université de Lyon (127). C'est un modèle fractionnaire basses fréquences ayant une dépendance en  $\omega$  et comprenant 2 termes :

$$G^*(\omega) = G_e + K\omega^n$$

1.14.

$G^*$  représente donc le module viscoélastique (Pa),  $G_e$  est appelé module de cisaillement à l'équilibre (Pa),  $K$  coefficient de consistance ( $\text{Pa}\cdot\text{s}^n$ ), et  $n$  paramètre constitutif linéaire (sans unité). Plus  $n$  tend vers 0, plus le solide a un comportement élastique. À l'inverse, plus  $n$  s'éloigne de 0 et plus il a un comportement visqueux.

Une telle analyse est théoriquement sensible aux variations de forme d'un tissu. Dans la partie 1.2.2, nous avons détaillé les possibles anomalies de la microarchitecture tissulaire, en cas d'insuffisance placentaire. Parmi toutes les atteintes décrites, les variations du phénotype villositaire du RCIU semblent représenter une cible intéressante pour l'analyse de la dispersion fréquentielle. En effet la diminution ou l'augmentation des ramifications villositaires affecteraient toute l'épaisseur du placenta, c'est-à-dire plusieurs centimètres. Une telle cible semble donc accessible, et l'hypothèse d'une différence de dispersion en cas de RCIU est crédible au regard des anomalies anatomiques attendues.

Des analyses de la dispersion fréquentielle ont déjà été proposées pour d'autres tissus que le placenta, souvent avec des méthodologies relevant de la MRE.

Par exemple le cancer du sein a été exploré en MRE *in vivo* par Tanter *et al.* (128) et par Sinkus R *et al.*(129). De même, les approches multifréquentielles ont permis l'exploration de l'inflammation et de la fibrose hépatique en MRE (130). Une autre étude ultrasonore portant sur le foie utilisait la technique des « crawling waves » dans un modèle animal de 70 souris (modèle de stéatose hépatique non alcoolique)(131).

Ces études de la dispersion fréquentielle ont représenté le point de départ de cette thèse sur le placenta. Dans les travaux que nous présentons dans les chapitres suivants, nous avons donc fait le choix de l'élastographie transitoire. Par ailleurs, notre objectif est d'obtenir une bande passante suffisamment large pour tester correctement la compatibilité du modèle employé

avec les données expérimentales. Toutefois les vibreurs sont souvent mis en défaut pour les fréquences les plus élevées, au-delà de 100 Hz. Par l'application d'un push très bref, la méthode SSI a l'avantage de pouvoir balayer une bande de fréquence beaucoup plus large, allant même jusqu'à plusieurs centaines de Hertz. En faisant le choix de l'élastographie transitoire, nous souhaitons analyser la dispersion fréquentielle de la vitesse de l'onde de cisaillement entre 20 et 80 Hz. La méthode employée est décrite dans la partie suivante.

## Références

1. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Société française de médecine périnatale (SFMP), Société française de néonatalogie (SFNN). [Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). Experts' guidelines 2008]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. mars 2009;28(3):275-81.
2. Berkane N. [Gestational hypertension: definitions and consequences in outcome of pregnancy]. *Ann Fr Anesth Reanim*. mars 2010;29(3):e1-6.
3. Ego A. [Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2013;42(8):872-94.
4. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet Lond Engl*. 1 avr 2006;367(9516):1066-74.
5. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. juin 2009;33(3):130-7.
6. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 18 juin 2009;338:b2255.
7. Goffinet F. [Epidemiology]. *Ann Fr Anesth Reanim*. mars 2010;29(3):e7-12.
8. Zhang X, Joseph KS, Kramer MS. Decreased term and postterm birthweight in the United States: impact of labor induction. *Am J Obstet Gynecol*. août 2010;203(2):124.e1-7.
9. Helping Save Mothers and Babies from Illness and Death Due to Preeclampsia [Internet]. [cité 11 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.preeclampsia.org/>
10. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. oct 1993;169(4):1000-6.

11. Ducarme G, Bernuau J, Luton D, Collège national des gynécologues et obstétriciens, Société française de médecine périnatale, Société française de néonatalogie, et al. [Liver and preeclampsia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* avr 2010;29(4):e97-103.
12. Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol.* juill 2017;37(4):378-85.
13. Moulin B, Hertig A, Rondeau E, Collège national des gynécologues et obstétriciens, Société française de médecine périnatale, Société française de néonatalogie, et al. [Kidney and preeclampsia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* avr 2010;29(4):e83-90.
14. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens.* mai 2008;21(5):521-6.
15. Brichant J-F, Brichant G, Dewandre P-Y, Foidart J-M, Collège national des gynécologues et obstétriciens, Société française de médecine périnatale, et al. [Circulatory and respiratory problems in preeclampsia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* avr 2010;29(4):e91-95.
16. Lam MTC, Dierking E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci.* sept 2017;7(3):136-41.
17. Collange O, Launoy A, Kopf-Pottecher A, Dietemann J-L, Pottecher T, Collège national des gynécologues et obstétriciens, et al. [Eclampsia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* avr 2010;29(4):e75-82.
18. Sheth BP, Mieler WF. Ocular complications of pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol.* déc 2001;12(6):455-63.
19. Ataullakhanov FI, Koltsova EM, Balandina AN, Serebriyskiy II, Vuimo TA, Pantelev MA. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications. *Semin Thromb Hemost.* oct 2016;42(7):696-716.
20. Ducloy-Bouthors A-S. [Clotting disorders and preeclampsia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mai 2010;29(5):e121-134.
21. Haddad B, Masson C, Deis S, Touboul C, Kayem G, Collège national des gynécologues et obstétriciens, et al. [Criteria of pregnancy termination in women with preeclampsia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* avr 2010;29(4):e59-68.
22. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* août 1996;88(2):309-18.
23. Bohec C, Collet M. [Abruptio placentae]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mai 2010;29(5):e115-119.
24. Loverro G, Pansini V, Greco P, Vimercati A, Parisi AM, Selvaggi L. Indications and outcome for intensive care unit admission during puerperium. *Arch Gynecol Obstet.* nov 2001;265(4):195-8.

25. Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA*. 20 sept 2006;296(11):1357-62.
26. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 22 avr 1999;340(16):1234-8.
27. Ananth CV, Vintzileos AM. Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early Hum Dev*. oct 2009;85(10):653-8.
28. Katz J, Lee AC, Kozuki N, Lawn JE, Cousens S, Blencowe H, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet*. 3 août 2013;382(9890):417-25.
29. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER, Bowes WA. Preeclampsia and preterm birth subtypes in Nova Scotia, 1986 to 1992. *Am J Perinatol*. janv 1997;14(1):17-23.
30. Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P, Saunders LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2000;183(1):148-55.
31. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ*. 5 déc 1998;317(7172):1549-53.
32. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. juin 1995;172(6):1785-1788; discussion 1788-1792.
33. Vestergaard M, Basso O, Henriksen TB, Ostergaard J, Secher NJ, Olsen J. Preeclampsia and febrile convulsions. *Arch Dis Child*. août 2003;88(8):726-7.
34. Zupan-Simunek V. [Prognosis in newborns after mother's preeclampsia]. *Ann Fr Anesth Reanim*. mai 2010;29(5):e135-139.
35. French College of Gynecologists and Obstetricians. [Intra-uterine growth retardation: guidelines for clinical practice--Short text]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2013;42(8):1018-25.
36. Bretelle F, Ledu R, Haumonté J-B, Shojai R, d'Ercole C, Boubli L. [Can we foretell preeclampsia?]. *Ann Fr Anesth Reanim*. mars 2010;29(3):e19-24.
37. Grangé G. [Screening and diagnosis of small for gestational age fetuses]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2013;42(8):921-8.
38. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev*. 29 juin 2015;(6):CD001451.
39. Chauhan SP, Rouse DJ, Ananth CV, Magann EF, Chang E, Dahlke JD, et al. Screening for intrauterine growth restriction in uncomplicated pregnancies: time for action. *Am J Perinatol*. janv 2013;30(1):33-9.

40. Gaudineau A. [Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2013;42(8):895-910.
41. Ville Y. Prima facie. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. janv 2010;35(1):1-3.
42. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD004659.
43. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 26 mai 2007;369(9575):1791-8.
44. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(3):141-6.
45. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. août 2010;116(2 Pt 1):402-14.
46. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 17 2017;377(7):613-22.
47. Hypertension in pregnancy | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs35>
48. Hypertension in Pregnancy - ACOG [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>
49. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Dadelszen P von, Magee LA, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *J Obstet Gynaecol Can*. 1 mai 2014;36(5):416-38.
50. WHO | WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia [Internet]. WHO. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241548335/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/)
51. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks’ gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. févr 2017;216(2):121-128.e2.
52. Masson E. Le placenta humain [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/966746/le-placenta-humain>
53. Sayed Ahmed WA, Madny EH, Habash YH, Ibrahim ZM, Morsy AGK, Said ME. Ultrasonographic wall thickness measurement of the upper and lower uterine segments

- in the prediction of the progress of preterm labour. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(3):331-5.
54. Torricelli M, Vannuccini S, Moncini I, Cannoni A, Voltolini C, Conti N, et al. Anterior placental location influences onset and progress of labor and postpartum outcome. *Placenta.* avr 2015;36(4):463-6.
  55. Marcorelles P. [Placenta and preeclampsia: relationships between anatomical lesions and clinical symptoms]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mars 2010;29(3):e25-29.
  56. Mayhew TM, Wijesekara J, Baker PN, Ong SS. Morphometric evidence that villous development and fetoplacental angiogenesis are compromised by intrauterine growth restriction but not by pre-eclampsia. *Placenta.* nov 2004;25(10):829-33.
  57. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG.* mai 2006;113(5):580-9.
  58. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Pre-eclampsia and fetal growth restriction: how morphometrically different is the placenta? *Placenta.* juill 2006;27(6-7):727-34.
  59. Fadl S, Moshiri M, Fligner CL, Katz DS, Dighe M. Placental Imaging: Normal Appearance with Review of Pathologic Findings. *Radiographics.* juin 2017;37(3):979-98.
  60. Mastrolia SA, Weintraub AY, Sciaky-Tamir Y, Tirosh D, Loverro G, HersHKovitz R. Placental calcifications: a clue for the identification of high-risk fetuses in the low-risk pregnant population? *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 30 juin 2015;1-7.
  61. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* sept 2017;50(3):295-301.
  62. Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* août 2017;50(2):221-7.
  63. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* avr 1991;13(2):111-34.
  64. Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast. *Ultrasound Med Biol.* mai 2015;41(5):1148-60.
  65. Londero AP, Schmitz R, Bertozzi S, Driul L, Fruscalzo A. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* mars 2016;44(2):167-78.
  66. Sonnier L, Bouhanna P, Arnou C, Rozenberg P. [Elastography of cervix to predict delay from induction to delivery]. *Gynecol Obstet Fertil.* déc 2014;42(12):827-31.

67. Krouskop TA, Dougherty DR, Vinson FS. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J Rehabil Res Dev.* 1987;24(2):1-8.
68. Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM. Tissue response to mechanical vibrations for « sonoelasticity imaging ». *Ultrasound Med Biol.* 1990;16(3):241-6.
69. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science.* 29 sept 1995;269(5232):1854-7.
70. Sinkus R, Tanter M, Xydeas T, Catheline S, Bercoff J, Fink M. Viscoelastic shear properties of in vivo breast lesions measured by MR elastography. *Magn Reson Imaging.* févr 2005;23(2):159-65.
71. Catheline S, Wu F, Fink M. A solution to diffraction biases in sonoelasticity: the acoustic impulse technique. *J Acoust Soc Am.* mai 1999;105(5):2941-50.
72. Sandrin L, Tanter M, Gennisson J-L, Catheline S, Fink M. Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* avr 2002;49(4):436-46.
73. Fatemi M, Greenleaf JF. Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography. *Science.* 3 avr 1998;280(5360):82-5.
74. Fatemi M, Greenleaf JF. Vibro-acoustography: an imaging modality based on ultrasound-stimulated acoustic emission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 8 juin 1999;96(12):6603-8.
75. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol.* nov 1998;24(9):1419-35.
76. Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, Trahey GE. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am.* juill 2001;110(1):625-34.
77. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* avr 2004;51(4):396-409.
78. Gennisson J-L, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Élastographie ultrasonore : principes et procédés. *J Radiol Diagn Interv.* mai 2013;94(5):504-13.
79. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* mai 2015;41(5):1126-47.
80. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 19 avr 2000;283(15):2008-12.

81. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 18 oct 2011;155(8):529-36.
82. Quibel T, Deloison B, Chammings F, Chalouhi GE, Siauve N, Alison M, et al. Placental elastography in a murine intrauterine growth restriction model. *Prenat Diagn.* nov 2015;35(11):1106-11.
83. Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. [Shear waves elastography of the placenta in pregnant baboon.]. *Gynecol Obstet Fertil.* 24 févr 2015;
84. Sugitani M, Fujita Y, Yumoto Y, Fukushima K, Takeuchi T, Shimokawa M, et al. A new method for measurement of placental elasticity: acoustic radiation force impulse imaging. *Placenta.* nov 2013;34(11):1009-13.
85. McAleavey SA, Parker KJ, Ormachea J, Wood RW, Stodgell CJ, Katzman PJ, et al. Shear Wave Elastography in the Living, Perfused, Post-delivery Placenta. *Ultrasound Med Biol.* 19 mars 2016;
86. Durhan G, Ünverdi H, Deveci C, Büyükkşireci M, Karakaya J, Değirmenci T, et al. Placental Elasticity and Histopathological Findings in Normal and Intra-Uterine Growth Restriction Pregnancies Assessed with Strain Elastography in Ex Vivo Placenta. *Ultrasound Med Biol.* janv 2017;43(1):111-8.
87. Abeysekera JM, Ma M, Pesteie M, Terry J, Pugash D, Hutcheon JA, et al. SWAVE Imaging of Placental Elasticity and Viscosity: Proof of Concept. *Ultrasound Med Biol.* juin 2017;43(6):1112-24.
88. Ohmaru T, Fujita Y, Sugitani M, Shimokawa M, Fukushima K, Kato K. Placental elasticity evaluation using virtual touch tissue quantification during pregnancy. *Placenta.* août 2015;36(8):915-20.
89. Lau JS, Saw SN, Buist ML, Biswas A, Zaini Mattar CN, Yap CH. Mechanical testing and non-linear viscoelastic modelling of the human placenta in normal and growth restricted pregnancies. *J Biomech.* 9 déc 2015;
90. Davie S, Wong WL, Clapham T, Angstetra D, Narayan R. Could Elastography Be Used in the Prediction of Morbidly Adherent Placentation? *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:4909431.
91. Wu S, Nan R, Li Y, Cui X, Liang X, Zhao Y. Measurement of elasticity of normal placenta using the Virtual Touch quantification technique. *Ultrason Seoul Korea.* juill 2016;35(3):253-7.
92. Ogawa M, Nagao D, Mori K, Sato M, Sato A, Shimizu D, et al. Elastography for differentiation of subchorionic hematoma and placenta previa. *Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2012;39(1):112-4.
93. Li WJ, Wei ZT, Yan RL, Zhang YL. Detection of placenta elasticity modulus by quantitative real-time shear wave imaging. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(4):470-3.



94. Cimsit C, Yoldemir T, Akpınar İN. Strain elastography in placental dysfunction: placental elasticity differences in normal and preeclamptic pregnancies in the second trimester. *Arch Gynecol Obstet.* 21 sept 2014;
95. Cimsit C, Yoldemir T, Akpınar İN. Shear wave elastography in placental dysfunction: comparison of elasticity values in normal and preeclamptic pregnancies in the second trimester. *J Ultrasound Med.* janv 2015;34(1):151-9.
96. Kılıç F, Kayadibi Y, Yüksel MA, Adaletli İ, Ustabaşoğlu FE, Öncül M, et al. Shear wave elastography of placenta: in vivo quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagn Interv Radiol.* juin 2015;21(3):202-7.
97. Alan B, Göya C, Tunç S, Teke M, Hattapoğlu S. Assessment of Placental Stiffness Using Acoustic Radiation Force Impulse Elastography in Pregnant Women with Fetal Anomalies. *Korean J Radiol.* avr 2016;17(2):218-23.
98. Yuksel MA, Kilic F, Kayadibi Y, Alici Davutoglu E, Imamoglu M, Bakan S, et al. Shear wave elastography of the placenta in patients with gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol.* 25 mars 2016;1-4.
99. Albayrak E, Dogru HY, Ozmen Z, Altunkas A, Kalayci TO, Inci MF, et al. Is evaluation of placenta with real-time sonoelastography during the second trimester of pregnancy an effective method for the assessment of spontaneous preterm birth risk? *Clin Imaging.* oct 2016;40(5):926-30.
100. Alan B, Tunç S, Agacayak E, Bilici A. Diagnosis of pre-eclampsia and assessment of severity through examination of the placenta with acoustic radiation force impulse elastography. *Int J Gynaecol Obstet.* oct 2016;135(1):43-6.
101. Karaman E, Arslan H, Çetin O, Şahin HG, Bora A, Yavuz A, et al. Comparison of placental elasticity in normal and pre-eclamptic pregnant women by acoustic radiation force impulse elastosonography. *J Obstet Gynaecol Res.* nov 2016;42(11):1464-70.
102. Alici Davutoglu E, Ariöz Habibi H, Ozel A, Yuksel MA, Adaletli I, Madazlı R. The role of shear wave elastography in the assessment of placenta previa-accreta. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 9 mai 2017;1-3.
103. Cetin O, Karaman E, Arslan H, Akbudak I, Yıldızhan R, Kolusarı A. Acoustic radiation force impulse elastosonography of placenta in maternal red blood cell alloimmunization: a preliminary and descriptive study. *Med Ultrason.* 31 janv 2017;19(1):73-8.
104. Bildacı TB, Çevik H, Aksan Desteli G, Tavaslı B, Özdoğan S. Placental elasticity on patients with gestational diabetes: Single institution experience. *J Chin Med Assoc JCMA.* 20 mai 2017;
105. Manoogian SJ, Bisplinghoff JA, McNally C, Kemper AR, Santago AC, Duma SM. Dynamic tensile properties of human placenta. *J Biomech.* 5 déc 2008;41(16):3436-40.
106. Manoogian SJ, Bisplinghoff JA, McNally C, Kemper AR, Santago AC, Duma SM. Effect of strain rate on the tensile material properties of human placenta. *J Biomech Eng.* sept 2009;131(9):091008.

107. Hu J, Klinich KD, Miller CS, Nazmi G, Pearlman MD, Schneider LW, et al. Quantifying dynamic mechanical properties of human placenta tissue using optimization techniques with specimen-specific finite-element models. *J Biomech.* 13 nov 2009;42(15):2528-34.
108. Yu M, Manoogian S, Duma SM, Stitzel JD. Finite element modeling of human placental tissue. *Ann Adv Automot Med.* oct 2009;53:257-70.
109. Dorez M, Delotte J, Behr M, Thollon L, Tillier Y, Azuar P, et al. [Experimental research on mechanical behavior of human placenta]. *Gynecol Obstet Fertil.* juin 2010;38(6):429-32.
110. Hu J, Klinich KD, Miller CS, Rupp JD, Nazmi G, Pearlman MD, et al. A stochastic visco-hyperelastic model of human placenta tissue for finite element crash simulations. *Ann Biomed Eng.* mars 2011;39(3):1074-83.
111. Weed BC, Borazjani A, Patnaik SS, Prabhu R, Horstemeyer MF, Ryan PL, et al. Stress state and strain rate dependence of the human placenta. *Ann Biomed Eng.* oct 2012;40(10):2255-65.
112. Klinich KD, Miller CS, Hu J, Samorezov JE, Pearlman MD, Schneider LW, et al. Characterization of ovine utero-placental interface tensile failure. *Placenta.* oct 2012;33(10):776-81.
113. Pérès J, Thollon L, Delotte J, Tillier Y, Brunet C, Kayvantash K, et al. Material properties of the placenta under dynamic loading conditions. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2014;17(9):958-64.
114. Simon EG, Callé S. Safety of elastography applied to the placenta: Be careful with ultrasound radiation force. *J Obstet Gynaecol Res.* sept 2017;43(9):1509.
115. Karaman E. Response to « Safety of elastography applied to the placenta: Be careful with ultrasound radiation force ». *J Obstet Gynaecol Res.* sept 2017;43(9):1510.
116. Safety Statements [Internet]. WFUMB. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.wfumb.org/safety-statements/>
117. ECMUS - 2017-clinical\_safety\_statement.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.efsumb.org/safety/resources/2017-clinical\\_safety\\_statement.pdf](http://www.efsumb.org/safety/resources/2017-clinical_safety_statement.pdf)
118. BMUS Safety Guidelines \_2009 revision\_ Feb 2010.doc - BMUS-Safety-Guidelines-2009-revision-FINAL-Nov-2009.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <https://helse-bergen.no/seksjon/Kvinneklinikken/Documents/Ultralydkurs%20vekst%20Doppler/BMUS-Safety-Guidelines-2009-revision-FINAL-Nov-2009.pdf>
119. Fowlkes JB, Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in Medicine. American Institute of Ultrasound in Medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: executive summary. *J Ultrasound Med.* avr 2008;27(4):503-15.
120. Harris GR, Church CC, Dalecki D, Ziskin MC, Bagley JE, American Institute of Ultrasound in Medicine, et al. Comparison of Thermal Safety Practice Guidelines for Diagnostic Ultrasound Exposures. *Ultrasound Med Biol.* févr 2016;42(2):345-57.

121. Herman BA, Harris GR. Models and regulatory considerations for transient temperature rise during diagnostic ultrasound pulses. *Ultrasound Med Biol.* sept 2002;28(9):1217-24.
122. Miller MW, Dewey WC. An extended commentary on « Models and regulatory considerations for transient temperature rise during diagnostic ultrasound pulses » by Herman and Harris (2002). *Ultrasound Med Biol.* nov 2003;29(11):1653-1659.
123. Palmeri ML, Frinkley KD, Nightingale KR. Experimental studies of the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue. *Ultrason Imaging.* avr 2004;26(2):100-14.
124. Fahey BJ, Nightingale KR, Nelson RC, Palmeri ML, Trahey GE. Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen: demonstration of feasibility and utility. *Ultrasound Med Biol.* sept 2005;31(9):1185-98.
125. Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. Feasibility and reproducibility of ShearWave(TM) elastography of fetal baboon organs. *Prenat Diagn.* nov 2015;35(11):1112-6.
126. Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. ShearWave elastography of fetal lungs in pregnant baboons. *Diagn Interv Imaging.* juin 2016;97(6):605-10.
127. Nicolle S, Vezin P, Paliarne J-F. A strain-hardening bi-power law for the nonlinear behaviour of biological soft tissues. *J Biomech.* 22 mars 2010;43(5):927-32.
128. Tanter M, Fink M, Robert B, Sinkus R, Larrat B. 4J-3 A New Rheological Model Based on Fractional Derivatives for Biological Tissues. In: 2006 IEEE Ultrasonics Symposium. 2006. p. 1033-6.
129. Sinkus R, Siegmann K, Xydeas T, Tanter M, Claussen C, Fink M. MR elastography of breast lesions: understanding the solid/liquid duality can improve the specificity of contrast-enhanced MR mammography. *Magn Reson Med.* déc 2007;58(6):1135-44.
130. Ronot M, Lambert SA, Wagner M, Garteiser P, Doblaz S, Albuquerque M, et al. Viscoelastic parameters for quantifying liver fibrosis: three-dimensional multifrequency MR elastography study on thin liver rat slices. *PloS One.* 2014;9(4):e94679.
131. Barry CT, Hah Z, Partin A, Mooney RA, Chuang K-H, Augustine A, et al. Mouse liver dispersion for the diagnosis of early-stage Fatty liver disease: a 70-sample study. *Ultrasound Med Biol.* avr 2014;40(4):704-13.



## Deuxième partie

### Dispositif d'élastographie transitoire 2D

Nous avons dans un premier temps développé un système d'émission basse fréquence simple en onde plane afin de valider les algorithmes d'estimation de la vitesse tissulaire Doppler et de mesure de la vitesse de cisaillement. Dans cette partie, ce dispositif préliminaire (car non adapté pour les mesures *in vivo*) est décrit et validé sur des gels calibrés. Le prototype adapté aux mesures *in vivo* est ensuite analysé d'un point de vue acoustique et testé sur des gels calibrés.

## 2.1 Développement d'un dispositif préliminaire en ondes planes

### 2.1.1 Description du dispositif en ondes planes

Les expériences menées dans les travaux qui suivent utilisent le dispositif expérimental représenté sur la

Figure 2-1. Cette méthode s'appuie sur les travaux de Catheline *et al.* (1). Une onde purement transversale polarisée suivant la direction  $z$ , se propageant dans la direction  $x$  est induite mécaniquement dans le milieu étudié à l'aide d'une plaque de grande dimension animée par un pot vibrant basse fréquence.

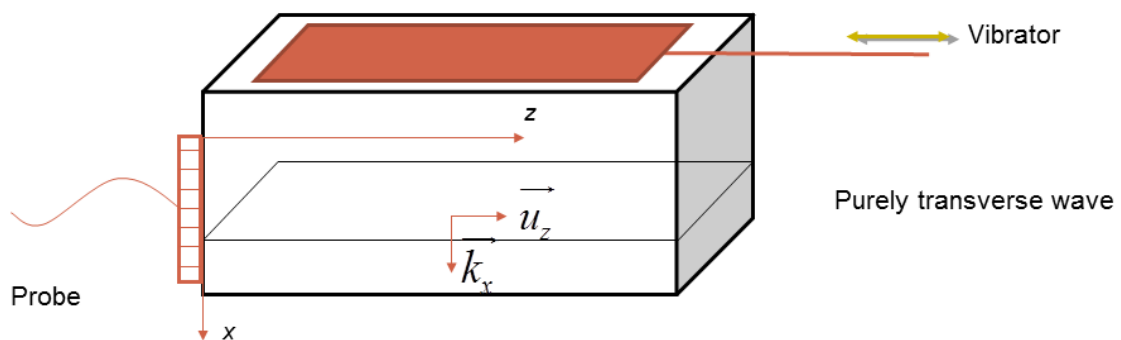


Figure 2-1 Dispositif de génération de l'onde plane de cisaillement

Une sonde linéaire multiéléments (128 éléments, fréquence centrale 2,8 MHz, Vermon, France) est placée perpendiculairement à la plaque de façon à émettre des ultrasons suivant la direction  $z$  correspondant à la polarisation de l'onde BF. Ainsi, il sera possible de suivre la propagation de cette onde qui se propage suivant  $x$ . La sonde est connectée à un échographe ultrarapide (Aixplorer®, SuperSonic Imagine, France), capable d'une acquisition à 5000 images par seconde, et pouvant ainsi mesurer le déplacement dans le milieu. Pour chaque acquisition, l'échographe déclenche un signal de synchronisation activant un générateur de fonctions (Tektronix AFG31023), qui actionne lui-même un pot vibrant (Bruel & Kjaer

4826). La plaque rigide de plexiglas est connectée au vibreur générant une onde plane impulsionnelle de faible amplitude dans le milieu à tester. Ce montage est présenté dans la Figure 2-2.



Figure 2-2 Disposition générale de l'expérience. On identifie l'échographe Aixplorer® et le générateur de fonctions (à gauche), ainsi que le pot vibrant, la plaque de plexiglas, la sonde et un fantôme (à droite).

La

Figure 2-1 peut être détaillée de la façon suivante :  $x$  est l'axe le long de l'ouverture de la sonde,  $z$  est l'axe perpendiculaire aux éléments de la sonde, et  $y$  est l'axe orthogonal aux deux précédents dans la direction « hors plan ». La plaque de plexiglas cisaille le milieu étudié selon l'axe  $z$  et génère une onde plane de cisaillement qui se propage selon l'axe  $x$ , c'est-à-dire le long des éléments de la sonde.

Les déplacements engendrés dans le milieu peuvent alors s'exprimer de la sorte :

$$u_z(x, z, t) = u_0 e^{j(\omega t - k_x x)} e^{-\alpha x} \quad 2.1.$$

$u_z$  représente les déplacements induits le long de l'axe  $z$  (on a en effet une onde purement transverse, c'est-à-dire que l'onde se propage selon  $x$  et est polarisée selon  $z$ ),  $u_0$  est l'amplitude initiale des déplacements,  $\omega$  la fréquence d'excitation du vibreur,  $k_x$  le vecteur d'onde et  $\alpha$  le coefficient d'atténuation.

Cette méthode permet de générer de façon simple une onde purement transverse dont l'amplitude est élevée dans le tissu sondé. En localisant la mesure loin des bords de la plaque, on peut ainsi s'affranchir des effets de bord liés à la diffraction et considérer l'onde comme plane.

Par ailleurs, le signal BF utilisé pour activer le vibreur a une forme gaussienne permettant une acquisition unique à large bande (de 20 à 150 Hz).

## 2.1.2 Algorithme, estimation de la vitesse de cisaillement

### 2.1.2.1 La démodulation en quadrature de phase

Une façon de réduire le nombre de données sans perte d'information est d'utiliser la démodulation en quadrature de phase. Cette technique consiste à convertir le signal ultrasonore RF acquis en un signal complexe centré à 0 Hz. Le signal qui en résulte est appelé signal IQ, pour In-phase Quadrature. Ce terme est utilisé pour désigner le format complexe sur lequel les données RF sont stockées dans l'échographe Aixplorer® utilisé dans cette thèse. Le signal RF reçu peut être modélisé par une cosinusoïde d'amplitude  $A$  modulée en phase  $\Phi$  à la fréquence d'émission de l'impulsion ultrasonore  $f_0$  :

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

L'amplitude et la phase du signal échographique dépendent de l'amplitude et de la distribution spatiale des diffuseurs dans le champ US.

Les deux signaux démodulés sont représentés comme suit :

$$H_i(t) = \cos(2\pi f_0 t) \quad 2.3.$$

$$H_q(t) = \sin(2\pi f_0 t) \quad 2.4.$$

En multipliant le signal reçu  $X(t)$  par le signal démodulé en phase  $H_i(t)$  d'une part, et par le signal démodulé en quadrature de phase  $H_q(t)$  d'autre part, et à l'aide des relations élémentaires de trigonométrie, on obtient :

$$X(t)H_i(t) = \frac{1}{2}A(t)\{\cos(4\pi f_0(t) + \Phi(t)) + \cos(\Phi(t))\} \quad 2.5.$$

$$X(t)H_q(t) = \frac{1}{2}A(t)\{\sin(4\pi f_0(t) + \Phi(t)) + \sin(\Phi(t))\} \quad 2.6.$$



En filtrant les composantes hautes fréquences à  $2f_0$  et en doublant l'amplitude des signaux de façon à compenser la perte d'énergie due au filtrage, on obtient alors les signaux In-phase  $I(t)$  et en Quadrature de phase  $Q(t)$  :

$$I(t) = A(t)\cos(\Phi(t)) \quad 2.7.$$

$$Q(t) = -A(t)\sin(\Phi(t)) \quad 2.8.$$

Ces deux signaux peuvent être considérés comme étant la partie réelle et la partie imaginaire d'un vecteur temporel  $S(t)$  dans l'espace complexe pouvant s'écrire de la sorte :

$$S(t) = I(t) + jQ(t) = A(t)e^{-j\Phi(t)} \quad 2.9.$$

avec l'amplitude  $A(t) = \sqrt{I^2(t) + Q^2(t)} = |S(t)|$  et la phase  $-\Phi(t) = \arg(S(t)) = \tan^{-1}\left(\frac{Q(t)}{I(t)}\right)$ .

Sur les systèmes numériques, la démodulation de phase en quadrature est réalisée après numérisation à la fréquence  $f_e=4f_0$  par le logiciel. Pour obtenir la ligne en phase I, il faut multiplier la ligne RF par un cosinus discrétisé (1,0,-1,0) et pour obtenir la ligne Q, il faut multiplier la ligne RF par un signal numérique en quadrature (0,+1,0,-1). Cela revient finalement à affecter chaque point de la ligne RF aux voies I ou Q alternativement en changeant de signe tous les échantillons de la même voie.

La discrétisation spatiale de la ligne échographique RF est de  $Dz = \frac{c}{2}Dt = \frac{c}{2} \cdot \frac{1}{f_e} = \frac{c}{2 \cdot 4f_0} = \frac{c}{8f_0} = \frac{c}{8} \frac{\lambda}{c} = \frac{\lambda}{8}$  pour 4 échantillons par période.

Ainsi, avec uniquement 2 points par période temporelle, la résolution spatiale des données IQ diminue et est de  $\frac{\lambda}{4}$ .

Sur certains systèmes, des points I (et Q) successifs sont sommés pour améliorer le rapport signal sur bruit. Si 4 points I (et Q) sont sommés, alors la résolution devient  $Dz = 4 \times \frac{\lambda}{8} = \frac{\lambda}{2}$ , c'est-à-dire qu'il y a une donnée complexe  $z=I+jQ$  par longueur d'onde.

En élastographie, on suit le mouvement des tissus en fonction du temps ce qui implique un grand nombre de données à traiter. Ainsi, il faut réduire au maximum la taille finale des matrices IQ numérisées. Une donnée IQ par  $\lambda$  est un bon compromis entre la résolution et la taille des données. Un autre intérêt d'utiliser les données IQ complexes est que ces données

ont déjà subi la formation de faisceau (de façon synthétique en réception), ce qui évite à l'utilisateur de reprogrammer cette étape intermédiaire.

### 2.1.2.2 Estimation de la vitesse tissulaire

Les données ultrasonores peuvent être collectées en temps réel en imagerie bidimensionnelle et présentées comme une séquence vidéo afin de visualiser des organes en mouvement. De nombreuses techniques permettant d'estimer une vitesse au moyen d'ultrasons ont été développées. Il peut s'agir de la vitesse des flux (si la partie tissulaire est filtrée) ou de la vitesse des tissus (si la partie flux est filtrée). Les signaux ultrasonores reçus d'un milieu en mouvement (renvoyés par les diffuseurs qui bougent) sont décalés en temps, en phase ainsi qu'en fréquence. Afin d'estimer le décalage temporel entre chaque tir ultrasonore il faut comparer chaque signal reçu  $S(t_n)$  avec le suivant  $S(t_{n+1})$ .

Lorsque le milieu bouge, l'équation (2.9) définit le signal Doppler situé à une profondeur donnée. Celle-ci peut être généralisée pour tenir compte de plusieurs cycles d'impulsion ultrasonore  $t(n)$  et plusieurs endroits de mesure suivant la direction de propagation des ultrasons  $z(m)$ . On redéfinit alors  $S$  à un instant  $t$  donné :

$$S(m, n) = A(m, n)e^{-j\Phi(m,n)} \quad 2.10.$$

Entre deux tirs ultrasonores séparés de  $T_{PRF}$ , si le milieu bouge de  $\Delta r$ , la phase du signal IQ tourne de  $\vec{k} \cdot 2\Delta\vec{r} = k2vT_{PRF} \cos \theta$  ou  $\theta$  est l'angle Doppler entre la direction du mouvement et la direction de propagation des ultrasons. Dans la configuration expérimentale  $v \cos \theta = v_z$  et la phase des signaux IQ est sensible uniquement à la composante suivant  $z$  du mouvement (qui correspond à la direction de polarisation de l'onde S de cisaillement).

Ainsi, on a :

$$\Delta\Phi = \frac{4\pi}{\lambda} \cdot v_z T_{PRF} \quad 2.11.$$

Puisque  $k = \frac{\pi}{\lambda}$

D'où :

$$v_z = \frac{\lambda}{4\pi T_{PRF}} \Delta\Phi \quad 2.12.$$

Avec  $\Delta\Phi = \Phi(n) - \Phi(n - 1)$  la variation de phase du signal Doppler.

Pour chaque profondeur  $z(m)$  la vitesse tissulaire Doppler au temps  $t(n)$  est estimée par :

$$v_z(m, n) = \frac{\lambda}{4\pi T_{PRF}} (\Phi(m, n) - \Phi(m, n - 1)) \quad 2.13.$$

La vitesse à une certaine profondeur est directement proportionnelle au changement de phase du signal à cette profondeur. Cela s'exprime mathématiquement comme suit :

$$v(m, n) = \frac{\lambda}{2} \left( \frac{\Phi(m, n) - \Phi(m, n - 1)}{2\pi T} \right) \quad 2.14.$$

où  $\Phi(m, n)$  est la phase du signal reçu provenant de la  $m^{\text{ième}}$  profondeur et de la  $n^{\text{ième}}$  impulsion, et  $T$  est l'intervalle de temps entre deux impulsions (*i.e* l'inverse de la PRF).

L'autocorrélation est un estimateur temporel des rotations de phase du signal Doppler complexe IQ  $(m, n)$ .  $\Delta\Phi(m, n)$  est l'argument de la fonction de corrélation complexe au retard ( $T=T_{PRF}$ ) (1 pour les données numérisées).

On réécrit alors l'équation (2.13) de la façon suivante:

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

où  $Nt$  représente le nombre d'échantillons temporels utilisés pour calculer l'autocorrélation.

Afin d'améliorer la précision de cette estimation de vitesse, Hoeks *et al.* (2) proposent une extension de cette estimation, en effectuant un moyennage spatial pour différents volumes d'échantillons  $S(m, n)$  :

$$v(m, n) = \frac{\lambda}{4\pi T} \arg \left\{ \sum_{a=0}^{Nz} \sum_{b=0}^{Nt} S(m, n - b) S^*(m, n - b - 1) \right\} \quad 2.16.$$

où  $Nz$  représente le nombre d'échantillons définissant le volume d'intérêt.

Dans ce travail, chaque ligne RF est traitée séparément et le nombre de points IQ utilisées pour le moyennage est uniquement pris selon l'axe  $z$ . Il est aussi possible d'étendre ce moyennage entre les lignes RF adjacentes pour obtenir une cellule de résolution suivant  $z$  et  $x$  proche. Ce moyennage n'a pas été réalisé pour cette étude.

Cette équation nous permet de construire des cartographies de vitesse à l'aide des différentes lignes IQ acquises par l'échographe au travers d'un algorithme appelé algorithme Doppler

tissulaire. Nous verrons dans la suite comment cette vitesse particulière du tissu est imagée et comment l'exploiter.

### 2.1.2.3 Estimation de la vitesse de cisaillement

Les algorithmes développés dans ce travail sont basés sur des techniques d'autocorrélation 2D afin d'estimer la vitesse de déplacement du tissu.

Le signal IQ est exprimé dans l'équation 2.9 (chapitre 2.1.2.1).

L'expression mathématique de la vitesse tissulaire particulière Doppler est donnée par l'équation 2.16. La Figure 2-3 permet de visualiser les ondes de compression et de cisaillement induites par le système en ondes planes. Sur la Figure 2-3, l'onde de compression rapide est verticale car elle se propage à 1500 m/s.

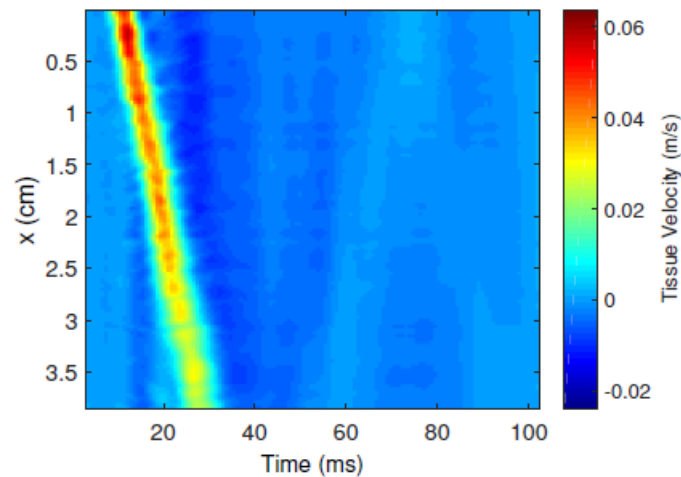


Figure 2-3 Vitesse tissulaire pour un  $z$  donné en fonction de  $x$  (suivant l'ouverture de la sonde). La pente de la courbe fournit une rapide approximation de la vitesse de groupe de l'onde de cisaillement.

La segmentation est appliquée aux données de vitesse afin de ne garder que la contribution de l'onde de cisaillement aller (segmentation décrite ultérieurement). L'onde S retour apparait au temps  $t=60$  ms et correspond à un rebond de l'onde S sur le bord opposé du gel.

Nous souhaitons analyser la dispersion de la vitesse de phase de l'onde S. Nous réalisons l'analyse dans le domaine de Fourier en prenant la transformée de Fourier numérique de chaque ligne temporelle de la Figure 2-3 pour chacune des profondeurs  $z$ . Nous obtenons ainsi des données expérimentales  $V_z(x, \omega)$  que nous allons comparer au modèle en ondes planes :

$$V_z(\omega_f, x) = V_0(\omega_f) e^{jk'(\omega_f)x} e^{-\alpha(\omega_f)x} \quad 2.17.$$

avec  $\omega_f$  une fréquence fixée,  $k$  le nombre d'onde complexe,  $k'$  la partie réelle du nombre d'onde,  $\alpha$  la partie imaginaire (coefficient d'atténuation), ces deux derniers étant dépendant de la fréquence.

### 2.1.3 Validation du dispositif : mesures sur fantômes calibrés

Afin de tester la faisabilité et la validité du montage présenté dans la partie 2.1.1, nous avons réalisé des mesures sur des fantômes calibrés. Dans le cadre de la thèse d'Emmanuel Nicolas, nous avons comparé ces résultats à ceux de deux méthodes de référence : la spectroscopie viscoélastique en hyperfréquence (3) (Rheospectris, Rheolution, Canada) et un rhéomètre à haute fréquence.

Dans ce travail nous avons comparé les valeurs du module de conservation  $G'$  et du module de perte  $G''$ . On ne présente ici que les résultats sur  $G'$ .

L'onde de cisaillement  $V_z = V_{z0} e^{j\omega t} e^{-jk_x x} = u_{z0} e^{j\omega t} e^{-jk' x} e^{-\alpha x}$  est solution de l'équation d'onde  $\frac{\rho \partial^2}{\partial t^2} V_t = G^* \Delta \vec{V}_t$ , ce qui permet d'obtenir la relation de dispersion :

$$G^*(\omega) = \rho \frac{\omega^2}{k^2} \quad 2.18.$$

avec  $k$  le nombre d'onde complexe.

Etant donné que  $G^* = G' + jG''$  et  $k = k' - j\alpha$ , alors l'équation 2.18 peut s'écrire :

$$G'(\omega) = \rho \omega^2 \frac{k'^2 - \alpha^2}{(k'^2 + \alpha^2)^2} \quad 2.19.$$

Toutes ces étapes sont répétées pour chaque fréquence entre 20 et 120 Hz, avec une résolution de 0,5 Hz.

Les fantômes utilisés pour valider le dispositif sont faits d'un mélange de copolymères triblocs SEBS (Polymère Kraton®, Univar, France) dissous dans de l'huile minérale blanche (4). Les diffuseurs utilisés sont de la poudre de silice avec une taille de grains allant de 35  $\mu\text{m}$  à 70  $\mu\text{m}$ . Ce type de fantôme présente une excellente résistance mécanique et une bonne stabilité (testé sur 18 mois). Les deux paramètres variables sont la viscosité cinématique de

l'huile et la concentration en polymère. Ces paramètres fournissent une grande étendue de paramètres mécaniques, avec des modules d'Young allant de 2,2 kPa à 150 kPa et un coefficient d'atténuation allant de 0,1 dB cm<sup>-1</sup> à 40 dB cm<sup>-1</sup>.

Deux fantômes différents ont été utilisés pour valider notre système. Ils ont une forme cylindrique, et mesurent 15 cm en hauteur et 15 cm en diamètre. Le premier présente un module d'Young de 2,8 kPa (viscosité de l'huile à 20°C : 35 mm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>, concentration en copolymère : 3,2%), tandis que le second présente un module d'Young de 8,4 kPa (viscosité de l'huile à 20°C : 35 mm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>, concentration en copolymère : 5%) L'homogénéité des fantômes était vérifiée du point de vue de la structure au moyen de l'échographie en mode B, et confirmée en MRE

Les expériences ont été menées sur deux gels différents, le premier présentant la rigidité et la vitesse sonore d'un tissu mou, et le second présentant un module d'Young plus élevé.

Pour comparer les trois méthodes, les fantômes ont été testés trois fois successivement avec une session unique pour éviter les variations dans les caractéristiques du milieu.

Les résultats sur les deux gels sont présentés sur la Figure 2-4.

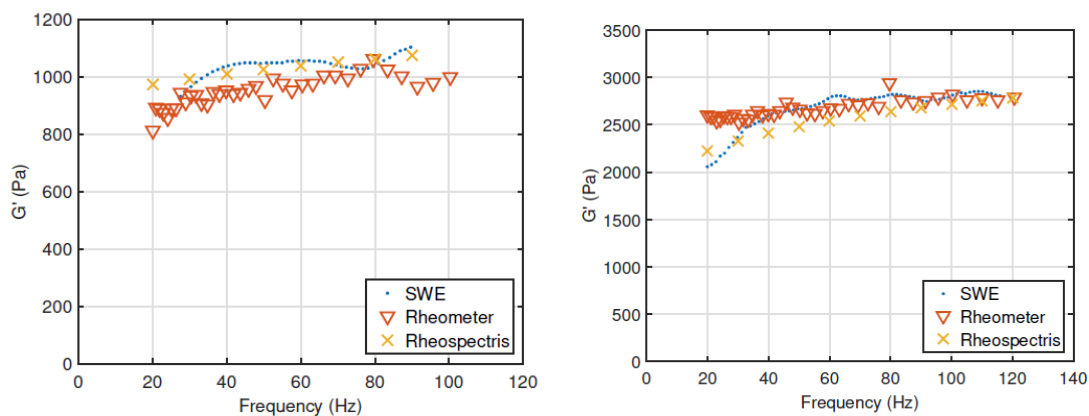


Figure 2-4 Partie réelle ( $G'$ ) du module complexe de cisaillement mesuré dans le gel n°1 (à gauche) et dans le gel n°2 (à droite). Les 3 méthodes comparées sont la méthode en onde plane (SWE), le rhéomètre à haute fréquence et la spectroscopie viscoélastique en hyperfréquence.

On observe une bonne correspondance des résultats entre les trois méthodes pour le module de conservation. De plus, les valeurs de  $G'$  sont en accord avec l'estimation du module

d'Young. La dispersion du module de conservation est faible, ce qui est en accord avec la faible composante visqueuse du gel.

Pour chaque fréquence, nous avons la partie réelle de la transformée de Fourier de  $V_z(x,t)$  qui doit être égale à  $F(\omega) \cos(\frac{\omega}{c_s(\omega)} x) e^{-\alpha x}$  et la partie imaginaire  $V_z(x, \omega)$  qui doit être égal à  $F(\omega) \sin(\frac{\omega}{c_s(\omega)} x) e^{-\alpha x}$ . Ainsi, en utilisant un algorithme d'identification au sens des moindres carrés (fonction `lsq nonlinear` de Matlab), nous identifions  $k'$  et  $\alpha$  pour chaque fréquence qui fit au mieux le modèle en onde plane avec nos données expérimentales. A très basse fréquence (20 Hz), la longueur d'onde ( $\lambda = \frac{1}{20} = 5 \text{ cm}$ ) est plus grande que la longueur d'analyse  $x$  (3,8 cm), la mesure est forcément difficile car le fit non linéaire n'a même pas une longueur d'onde  $\lambda_s$  pour converger (longueur d'onde de cisaillement de l'onde S). Nous suivons la propagation de l'onde de cisaillement dans une fenêtre de 3,8 cm (axe des  $x$ , correspondant à la taille de la sonde), et une estimation approximative de la vitesse de l'onde de cisaillement peut être faite en utilisant  $c_s = \sqrt{\frac{G'}{\rho}}$ , avec  $C_s$  la vitesse de l'onde de cisaillement et  $\rho$  la densité du gel, mesurée à  $1 \text{ g cm}^{-3}$ . Pour le gel n°1,  $G' \approx 1 \text{ kPa}$ , et pour le gel n°2,  $G' \approx 2,5 \text{ kPa}$ , ce qui correspond à  $c_s \approx 1 \text{ m s}^{-1}$  pour le gel n°1, et  $c_s \approx 1,5 \text{ m s}^{-1}$  pour le gel n°2. Cela peut expliquer la chute de  $G'$  observée dans le gel n°2. Dans ce cas, à 40 Hz, nous avons une longueur d'onde  $\lambda = 4 \text{ cm}$ , rendant l'évaluation de  $k$  difficile. Pour le gel n°1, il n'y a pas de baisse, car la longueur d'onde est plus courte (environ 2,5 cm à 40 Hz).

Pour résumer, la méthode élastographique en onde plane nous permet de mesurer la dispersion du module de conservation, et donc la dispersion de la vitesse de l'onde de cisaillement dans deux fantômes. La méthode a été comparée avec succès à deux techniques de référence. Elle fournit des résultats similaires pour la mesure de  $G'$ , le module de conservation.

Le principe de mesure a donc été validé. Toutefois, ce dispositif utilisant un pot vibrant n'est pas applicable chez la femme enceinte, car il faut cisailer l'abdomen et donc imaginer un système qui soit accolé à la peau sur une grande surface, ce qui est difficilement réalisable pour nos essais *in vivo*. Nous avons donc effectué de nouveaux développements afin de mettre en place un dispositif dont l'ergonomie serait compatible avec des mesures *in vivo*.

## 2.2 Dispositif d'élastographie transitoire 2-D

### 2.2.1 Description du dispositif de mesure

#### 2.2.1.1 Premier prototype

Dans le nouveau dispositif que nous souhaitons mettre en place, l'enjeu de la mesure est désormais de suivre la propagation de la composante axiale de l'onde de cisaillement générée par les vibreurs. On se rapproche ici du principe de fonctionnement du Fibroscan commercialisé par la Société Echosens (Paris) pour les pathologies hépatiques. Dans le précédent système, la sonde était placée latéralement, de telle sorte que l'onde de cisaillement était suivie dans l'axe des x. Désormais nous cherchons à stimuler le milieu selon un axe en profondeur, et à imager la propagation de l'onde générée suivant ce même axe.

Nous avons d'abord proposé l'utilisation de deux petits pots vibrants reliés à un générateur de fonctions basses fréquences (période de sinusoïde à 50 Hz). Dans ce système, la sonde utilisée pour l'imagerie ultrarapide vient également frapper le milieu d'étude à basse fréquence, générant ainsi les ondes mécaniques dont elle suit la propagation. La sonde a donc la double fonction de vibreur et de système d'imagerie.

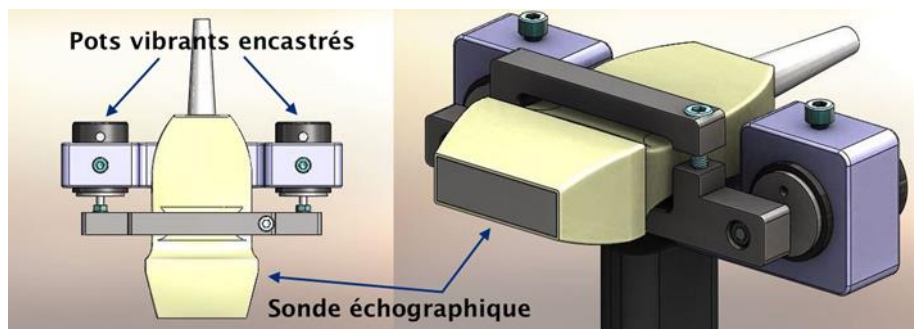


Figure 2-5 Modélisation 3D du premier dispositif de mesure

Ce prototype a l'avantage d'induire des déplacements d'amplitude importante dans l'axe de la sonde. Toutefois, l'emploi d'une armature avec un manche et des pots vibrants limite l'ergonomie du système. Par ailleurs, on a constaté que la sonde était trop lourde pour être pilotée correctement par les pots vibrants (sonde linéaire utilisée dans les expériences



précédentes). Ainsi l'impact est imprécis. Si on emploie une énergie suffisante pour mobiliser correctement la sonde, on observe que les pots vibrants entrent rapidement en butée.

### 2.2.1.2 Prototype final

Devant cette difficulté et en s'inspirant des travaux de thèse de Laurent Sandrin (5), nous avons mis en œuvre un nouveau dispositif de mesure mieux adapté. Le système retenu repose sur le même principe, c'est-à-dire une excitation du milieu selon la même direction que l'axe de la sonde ultrasonore (profondeur z). Mais cette fois, ce n'est plus la sonde qui permet de générer le cisaillement. Pour cela nous avons utilisé deux excitateurs électrodynamiques (Figure 2-6 et Tableau 2-1) placés de part et d'autre de la sonde et sur chaque excitateur nous avons collé une barre cylindrique (Figure 2-7). Les barres, solidaires des excitateurs vibrent donc comme ces derniers, eux-mêmes reliés à un générateur de fonctions basses fréquences.



Figure 2-6 Excitateur électrodynamique

Tableau 2-1 Caractéristiques techniques des excitateurs électrodynamiques

Fabricant	Société allemande Visaton
Conditionnement	1 pc(s)
Référence	EX 60 S
Longueur	58 mm
Largeur	21 mm
Poids	120 g

Impédance	8 $\Omega$
Charge nominale	25 W
Fixation	Collé ou vissé à une surface

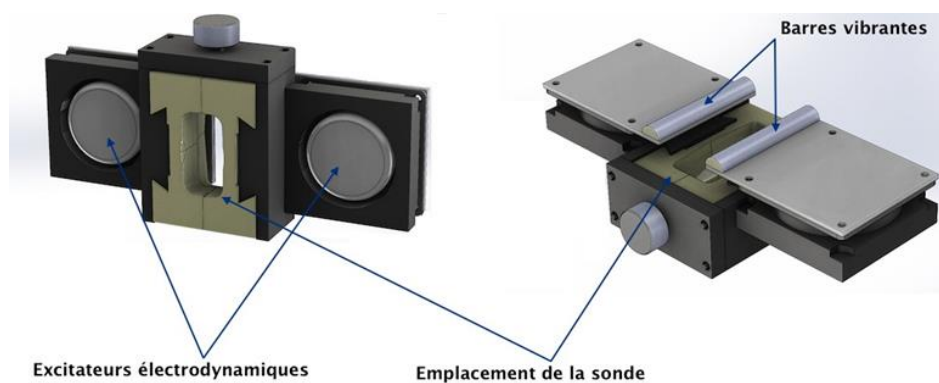


Figure 2-7 Modélisation 3D du dispositif de mesure retenu

Le dispositif est présenté avec la sonde échographique en place sur la Figure 2-8.

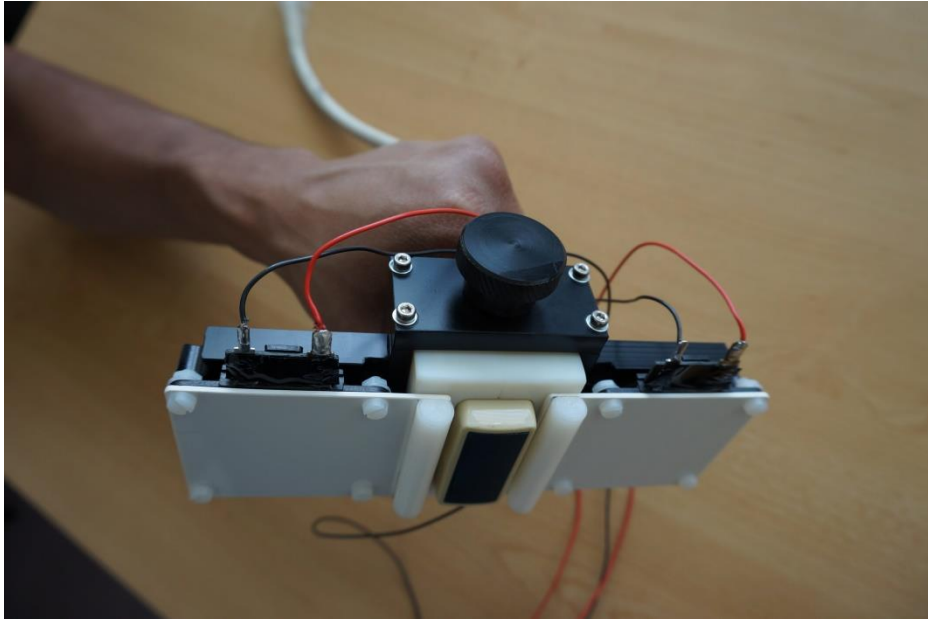


Figure 2-8 Dispositif associant les vibreurs et la sonde échographique (sonde 2,8 MHz, 128 éléments, Vermon, France)

De cette façon, ce n'est plus la sonde qui génère les ondes, mais les barres cylindriques qui se comportent approximativement comme des sources linéiques, la surface en contact avec le milieu d'étude étant proche d'une droite. Cette configuration tire parti de l'interférence constructive des deux ondes S générées par les deux barres et assure un déplacement important dans le plan d'imagerie de la sonde. Ici, la sonde est immobile, facilitant la mesure. C'est ce dispositif qui est retenu pour la suite des travaux de la thèse.

## 2.2.2 Caractérisation du dispositif : modélisation par fonction de Green élastodynamique

*La modélisation qui suit a été réalisée dans le cadre du stage d'ingénieur de Marie-Coline Dumoux.*

### 2.2.2.1 Déplacements induits par une impulsion spatio-temporelle

Avant d'imager la propagation d'ondes générées au moyen de notre dispositif expérimental, il est important de pouvoir prédire ce que l'on va observer. Ainsi, afin d'étudier les déformations induites par notre système de barres vibrantes basses fréquences dans un milieu élastique, homogène et isotrope, un modèle analytique a été employé, basé sur l'équation de propagation élastodynamique développée par Aki & Richards dans *Quantitative seismology Theory and methods* (6) :

$$\rho \frac{\delta^2 \vec{u}}{\delta t^2} = (\lambda + 2\mu) \vec{\nabla}(\vec{\nabla} \cdot \vec{u}) - \mu \vec{\nabla} \wedge (\vec{\nabla} \wedge \vec{u}) + \vec{F} \quad 2.20.$$

où  $\rho$  est la masse volumique du milieu,  $u$  le déplacement,  $\lambda$  et  $\mu$  les coefficients de Lamé, et  $\vec{F}$  représente la force appliquée.

La fonction de Green élastodynamique est la réponse impulsionnelle du milieu, *i.e* la solution de l'équation (2.13) lorsque la force  $\vec{F}$  appliquée est une impulsion spatio-temporelle (point source). Elle représente le déplacement induit dans le milieu dans la direction  $x_i$  ( $i = 1,2,3$ ) par une force appliquée dans la direction  $x_j$  ( $j = 1,2,3$ ) et est donnée par :

$$\begin{aligned} g_{ij}(\vec{x}, t) = & \frac{(3\gamma_i\gamma_j - \delta_{ij})}{4\pi\rho} \frac{1}{r^3} \int_{r=\frac{r}{c_c}}^{\frac{r}{c_s}} \tau \delta(t - \tau) d\tau \\ & + \frac{\gamma_i\gamma_j}{4\pi\rho} \frac{1}{r} \frac{\delta\left(t - \frac{r}{c_c}\right)}{c_c^2} \\ & + \frac{(\delta_{ij} - \gamma_i\gamma_j)}{4\pi\rho} \frac{1}{r} \frac{\delta\left(t - \frac{r}{c_s}\right)}{c_s^2} \end{aligned} \quad 2.21.$$

où  $r = |\vec{x}| = \sqrt{x_1^2 + x_2^2 + x_3^2}$  est la distance entre le point source (impulsion spatio-temporelle) et le point d'observation,  $\gamma_i = \frac{x_i}{r} = \frac{\delta r}{\delta x_i}$ ,  $\delta_{ij}$  est le symbole de Kronecker ( $\delta_{ij} = 1$  si  $i=j$ , 0 sinon),  $\delta$  la fonction Dirac,  $C_c$  et  $C_s$  les vitesses de compression et de cisaillement respectivement, et  $\rho$  est la densité du matériau. Par ailleurs,  $i$  désigne l'axe d'observation, et  $j$  l'axe d'application de la force.

#### 2.2.2.2 Déplacements induits par une source d'excitation étendue

Dans le cas où l'excitation du milieu n'est plus une impulsion, que ce soit dans l'espace ou dans le temps, le déplacement  $u$  induit dans la direction  $i$  par la force  $F$  est le produit de convolution (\*) entre les profils spatio-temporels de la source d'excitation et de la fonction de Green élastodynamique  $g_{ij}$  :

$$u_i(\vec{x}, t) = g_{ij}(\vec{x}, t) * F_j(\vec{x}, t) \quad 2.22.$$

De la sorte, la distribution spatiale de la source est prise en compte, c'est-à-dire que chaque point constitutif de la source apporte sa contribution au déplacement induit à un point d'observation localisé dans l'espace, comme en témoigne la Figure 2-9.

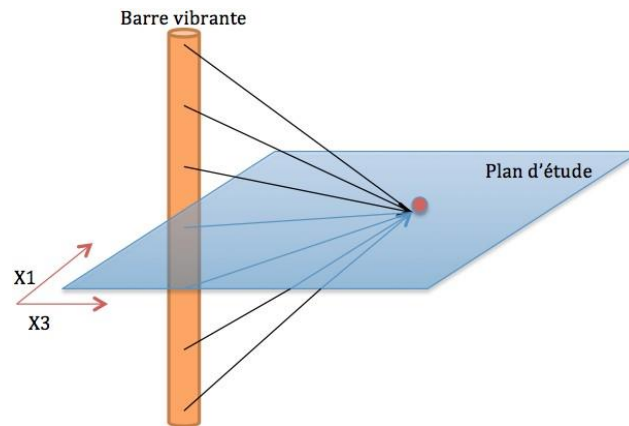


Figure 2-9 Prise en compte de la distribution spatiale de la source linéique

Cette contribution arrive à un temps correspondant à la distance qui la sépare du point d'observation. Par ailleurs, le déplacement total induit dans le milieu est la somme de toutes les contributions des points sources constitutifs de l'excitation. Dans notre cas, les sources d'excitation sont deux barres cylindriques réparties de part et d'autre du transducteur ultrasonore. Afin d'étudier la directivité du système de manière globale, nous proposons de voir ces barres cylindriques comme des sources linéiques en négligeant les effets de bord (comme si elles étaient infinies), elles-mêmes considérées comme une succession de points sources.

Ainsi, si l'on nomme  $g_{ij}^k$  la réponse à une impulsion par la  $k^{\text{ième}}$  source constitutive de la barre cylindrique, alors,  $\forall(a, b)$ ,  $a \in x_3$  et  $b \in x_1$ , le déplacement induit dans la direction  $i$  au point  $A$  de l'espace de coordonnées  $\{a, b\}$  s'écrit :

$$g_{ij}^A = \sum_{k=1}^{2N} g_{ij}^k \quad 2.23.$$

où  $N$  représente le nombre de source ponctuelles constitutives d'une source linéique ( $2N$  pour parcourir les deux barres). En effet, Matlab est un outil de calcul numérique discret et ne peut donc pas prendre en considération le caractère étendu de la source.

La fonction de Green (équation 2.21) décrit un terme de champ lointain en compression (2<sup>ème</sup> terme, polarisation longitudinale) et un terme de champ lointain en cisaillement (3<sup>ème</sup> terme, polarisation transverse) et un terme de couplage de champ proche (1<sup>er</sup> terme, polarisation complexe). A partir des diagrammes de rayonnement de ces trois termes (annexe), dans le cas d'une force unidirectionnelle selon  $z$  ( $x_3$ ), nous pouvons observer que l'onde de cisaillement est générée dans la direction de vibration en face des éléments de la sonde ultrasonore, entre les deux tiges.

Sur l'axe de la sonde (axe  $z$ ), du fait de la position symétrique des deux barres, les deux contributions au cisaillement dans la direction  $x$  disparaissent et on obtient une onde de propagation purement longitudinale se propageant dans la direction  $z$ .

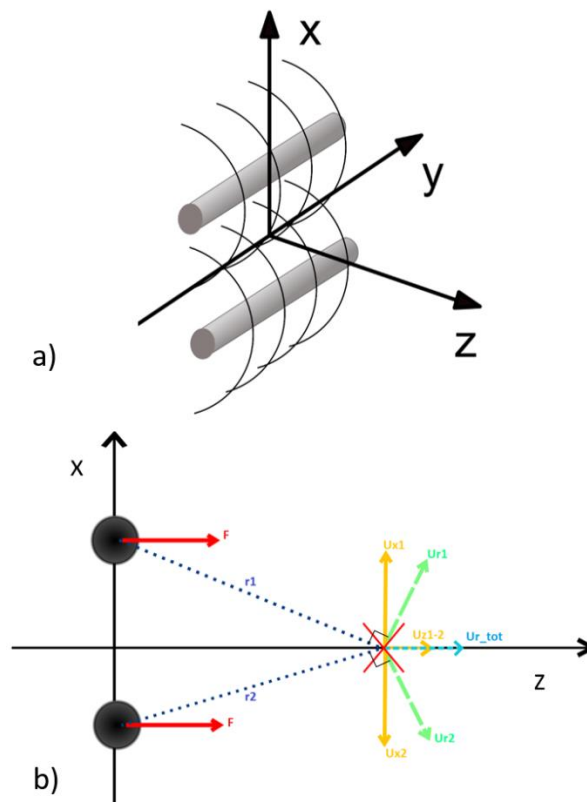


Figure 2-10 Construction de l'onde de cisaillement induit par deux barres le long de l'axe de la sonde.  $U_{r1}$  et  $U_{r2}$  correspondent aux contributions de déplacement du terme de champ lointain purement transversal des barres 1 et 2 respectivement. Les projections sur les axes  $x$  et  $z$  sont notés  $U_x$  et  $U_z$ .  $U_{r\_tot}$  est le déplacement total de cisaillement induit par les deux

barres. L'orthogonalité du déplacement par rapport à la direction de propagation de l'onde est visualisée au point d'analyse sur l'axe  $z$ .

Pour étudier précisément le modèle de rayonnement de notre système à partir de l'équation 2.16, les contributions de différents points source constituant les deux tiges sont ajoutées. Pour évaluer la principale contribution à l'onde de cisaillement, le cisaillement en champ lointain et les termes de couplage en champ proche de  $g_{33}$  calculés le long de l'axe de la sonde (entre les deux tiges) à 3 distances différentes ( $z=\lambda$ ,  $z=3\lambda$  et  $z=5\lambda$ ) sont représentés sur la Figure 2-11. Nous pouvons observer que dans chaque cas, la principale contribution au déplacement de cisaillement est due au terme de cisaillement de champ lointain.

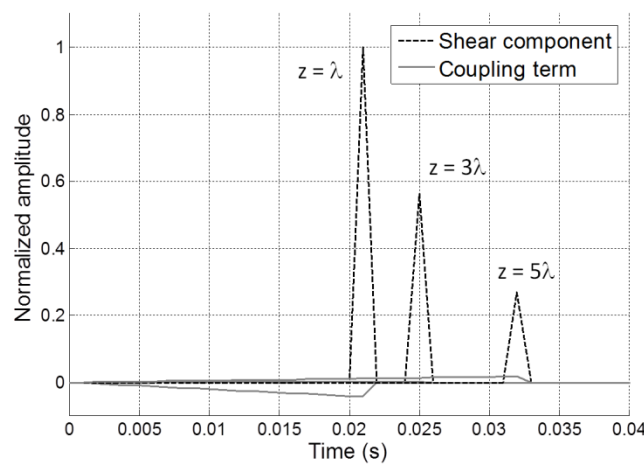


Figure 2-11 Représentation du terme de cisaillement en champ lointain (ligne pointillé) et du terme de couplage en champ proche (ligne pleine) de  $g_{33}$  à  $x=0$  et  $z=\lambda$ ,  $z=3\lambda$  et  $z=5\lambda$

Du fait de la symétrie de position des barres de part et d'autre de la sonde ultrasonore, on tire parti des interférences constructives des fronts d'onde dans l'axe de la sonde. On peut apprécier la formation de fronts d'onde quasi-plans, ce qui nous permettra d'exploiter nos données en appliquant les modèles d'équation en onde plane.

En réalisant une coupe {profondeur, temps}, il est possible d'avoir une première estimation de la vitesse de cisaillement. En effet, si on regarde l'évolution de la propagation de l'onde uniquement sur l'axe de la sonde (*i.e.* entre les deux barres), on peut tracer l'évolution de propagation de l'onde en fonction de temps, comme en témoigne la Figure 2-12.

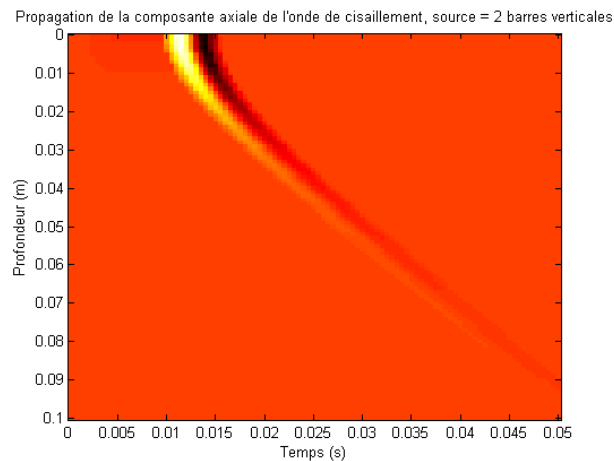


Figure 2-12 Evolution de propagation de la composante axiale de cisaillement par simulation

Puisque les sources ne sont pas confondues avec la sonde, on observe un temps de latence durant lequel aucune information n'est enregistrée. Ainsi, les déformations surviennent sur l'axe de la sonde, où on a réalisé notre coupe, seulement à partir d'environ 10 ms (pour notre exemple).

D'autre part les déplacements enregistrés sur les premières profondeurs ne nous permettent pas d'estimer la vitesse de l'onde. On observe une forme de virgule, qui illustre le fait que l'approximation en onde plane n'est pas légitime sur ces premières profondeurs. En effet, les barres génèrent des ondes quasi-cylindriques, qui en champ très proche ne peuvent pas être approximées par des plans du fait de leur rayon de courbure trop important. L'estimation de la vitesse est donc faussée, comme on peut le voir sur la Figure 2.13.

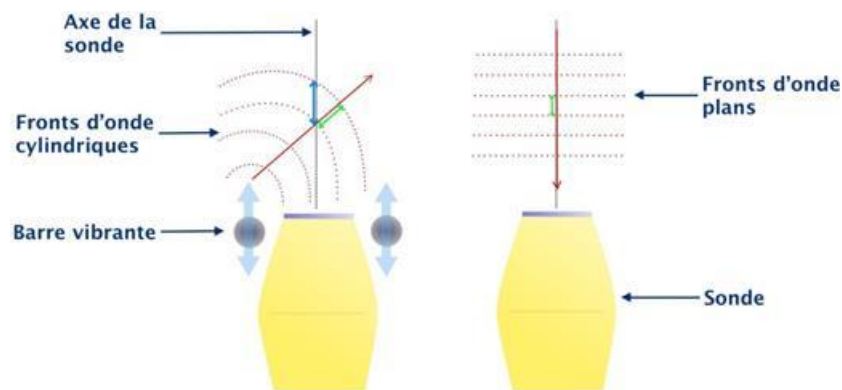


Figure 2-13. Explication de l'erreur commise sur l'estimation de la vitesse

A droite : propagation d'une onde plane arrivant dans l'axe de la sonde. La distance mesurée par la sonde (flèche verte) correspond à l'espace entre deux fronts d'onde. A gauche (notre



système) : les fronts d'onde sont quasi-cylindriques. Lorsqu'ils passent devant la sonde, l'information retournée par un écho est traduite par la flèche bleue qui ne correspond pas à la distance entre deux fronts d'onde (flèche verte).

La Figure 2.13 le phénomène de surestimation de la célérité de l'onde en champ proche. Comme l'indique la **Figure 2-10**, quand  $z$  est petit, les fronts d'onde qui viennent des barres sont quasi-plan selon  $z$ . Donc deux observateurs proches sur l'axe  $z$  vont voir passer le front d'onde quasi instantanément. Ainsi, la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement mesurée sur l'axe des  $z$  apparaîtra très importante (surestimation): à cause de la diffraction de l'émission à basse fréquence des barres, la vitesse de l'onde de cisaillement est surestimée dans le champ proche de propagation.

Plus l'on s'éloigne de la source ( $z$  augmente), plus le rayon de courbure des fronts d'onde s'agrandit jusqu'à ce qu'ils soient perçus par la source comme quasi-plans : les fronts d'onde deviennent progressivement quasiment perpendiculaires à l'axe  $z$ , et la somme des deux ondes  $S$  polarisée purement longitudinalement, se propage à la vitesse d'une onde de cisaillement selon  $z$ . Ainsi, une pente quasi-constante peut être observée une fois que les premières profondeurs sont passées, ce qui diminue considérablement l'erreur commise sur l'estimation de la vitesse.

Dans le cas particulier du montage expérimental que nous avons décrit, le front d'onde de cisaillement peut être considéré comme un plan après environ 3,4 cm de propagation.

Cette valeur dépend de la distance  $D$  entre les deux barres vibrantes (Figure 2-14)

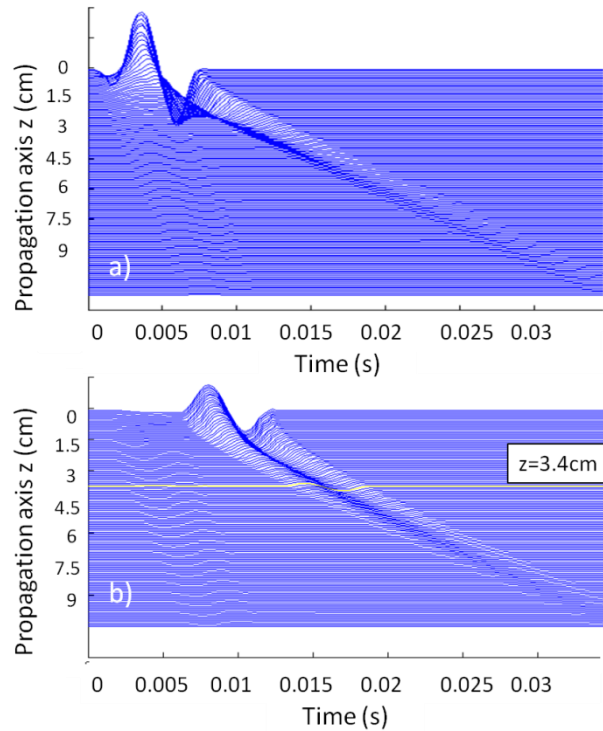


Figure 2-14 Simulation de la propagation de l'onde de cisaillement induite le long de l'axe de la sonde par 2 tiges séparées de a) 1 cm et b) 4 cm (ce qui correspond au montage expérimental). Dans les deux cas,  $f=200\text{Hz}$ .

Ainsi, le fait de rapprocher les sources d'excitation de l'axe de la sonde permet d'enregistrer des déplacements le long de cet axe bien plus près de la sonde. En effet, les premiers déplacements dus au passage de l'onde se font à environ 1-2 ms lorsque les barres sont espacées de 1cm. En revanche, il faut attendre à peu près 10 ms si les barres sont espacées de 4 cm.

Plus les sources sont rapprochées, et plus on se rapproche du cas où l'excitation et le transducteur ultrasonore sont confondus. Dans ce cas, les fronts d'onde sont plus rapidement « quasi-plans ». A titre d'illustration, on observe un phénomène de déformation moins accentué sur le graphique du haut que sur celui du bas.

### 2.2.2.3 Comparaison entre les diagrammes de rayonnement mesurés et calculés par fonction de Green

La directivité d'un point source est détaillée en annexe. Concernant la directivité de notre système, on peut faire les hypothèses suivantes :

— *Directivité axiale (suivant  $z$ ):* en s'appuyant sur les diagrammes de directivité obtenus pour un point source, et en admettant qu'une barre soit la juxtaposition d'une infinité de points sources, on peut considérer que la directivité des deux barres est assimilable à celle d'un point source, comme le propose la Figure 2-15. Ainsi, au fur et à mesure de la propagation des ondes issues de chaque barre, celles-ci vont interférer positivement pour donner des amplitudes de déplacement maximales selon l'axe de la sonde ( $x_3$ ).

— *Directivité longitudinale (suivant  $x$ ):* la Figure 2-16 illustre la directivité longitudinale du système. Chaque point source présente une directivité en forme dite de "papillon". Au fur et à mesure de la propagation des ondes issues de chaque barre, celles-ci vont interférer de façon destructive compte tenu du signe opposé de polarisation des lobes, et on pourra observer une forme étendue de papillon, c'est à dire de la gauche vers la droite, un lobe positif, une annulation le long de l'axe de la sonde ( $x_3$ ), et un lobe négatif.

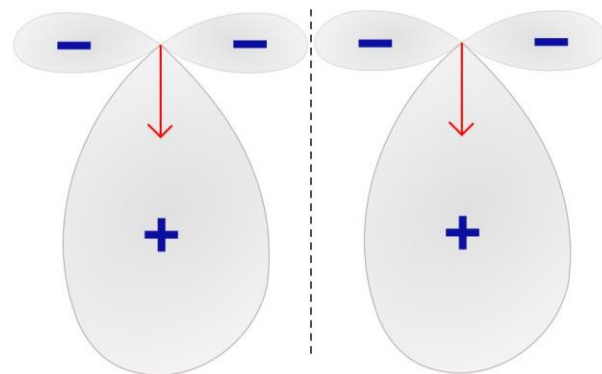


Figure 2-15 Directivité axiale du dispositif de mesure. Les flèches rouges indiquent l'orientation de l'excitation et les pointillés noirs représentent l'axe de la sonde

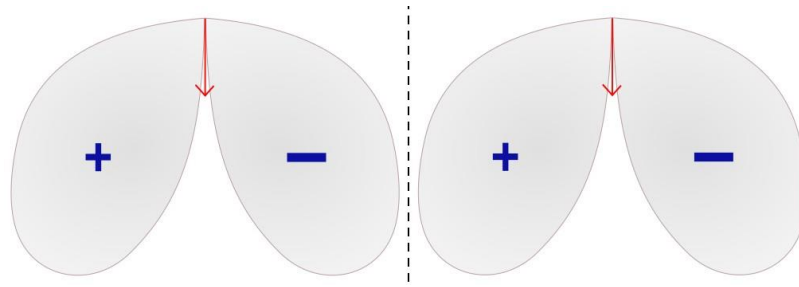


Figure 2-16 Directivité longitudinale du dispositif de mesure. Comme précédemment, les flèches rouges indiquent l'orientation de l'excitation et les pointillés noirs représentent l'axe de la sonde

Afin de vérifier la directivité du système, nous avons réalisé des mesures sur des gels d'élasticité calibrés. Ainsi, nous souhaitons confronter ces mesures aux résultats issus de la théorie.

Dans un premier temps, nous avons étudié la directivité selon l'axe de la sonde, en plaçant cette dernière dans le porte-sonde entre les deux barres vibrantes. Nous avons généré une impulsion sinusoïdale à 50 Hz et nous avons fait l'acquisition avec une cadence de tir de 2000 images par seconde (Figure 2-17 à gauche).

Ensuite, nous avons étudié la composante longitudinale de la directivité, en plaçant une deuxième sonde échographique à la perpendiculaire du système (Figure 2-17 à droite). On a utilisé les mêmes paramètres d'acquisition et d'impulsion que précédemment. L'autre sonde (passive) est laissée dans le porte sonde afin de garder les conditions de la mesure axiale

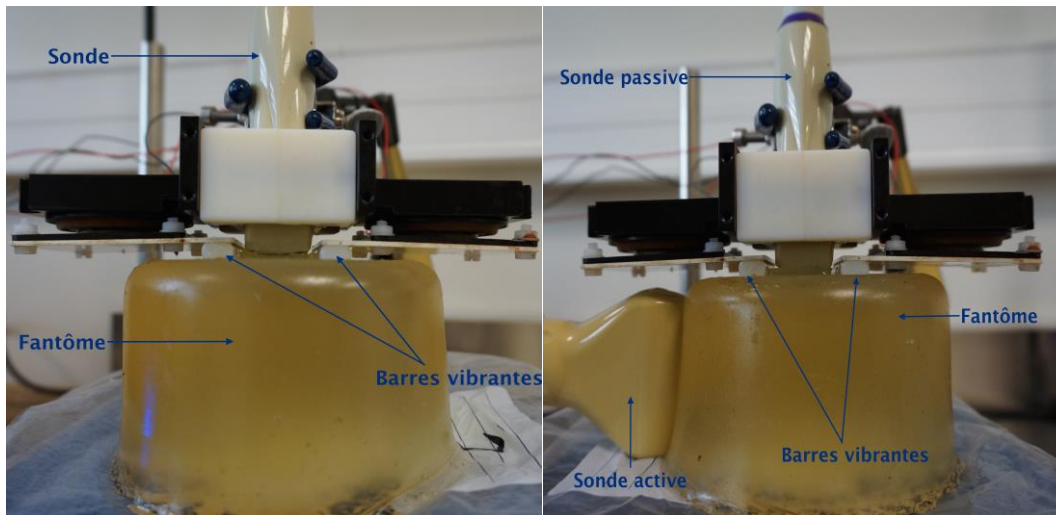


Figure 2-17 Mesure de la composante axiale (à gauche) et longitudinale (à droite) sur fantôme d'élasticité

Les diagrammes de rayonnement du système sur l'axe des  $x$  et sur l'axe des  $z$  sont présentés sur la Figure 2-18. Les résultats sont en accord avec les directivités des différents termes de la fonction de Green  $g_{13}$  et  $g_{33}$  respectivement (annexe).

Dans le plan de la sonde (plan  $YZ$ ),  $u_3 = g_{33} \cdot F_3$ , les déplacements  $g_{33}$  sont constructifs et donnent naissance à une onde quasi-plane, comme cela est prédit sur la Figure 2-10. Comme attendu, les déplacements  $g_{13}$  dans le plan  $XZ$  sont en opposition de phase avec respect de l'axe central.

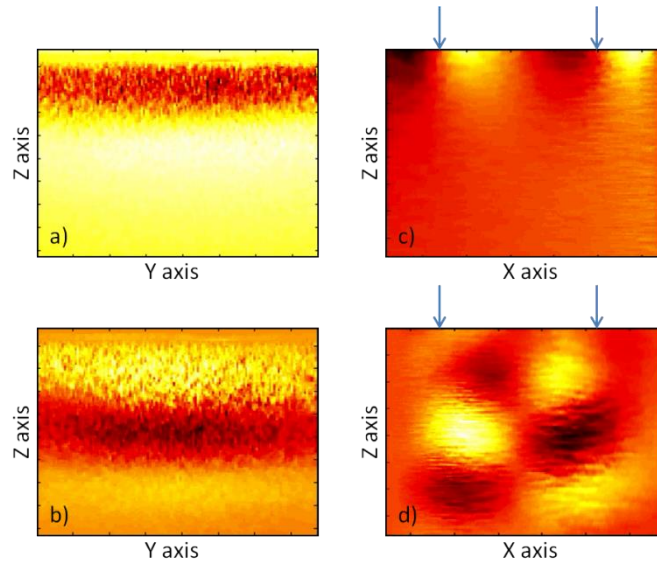


Figure 2-18 Mesure de la composante de la vitesse particulaire suivant  $z$   $v_3(y,z)$  dans le plan  $(Y,Z)$  pour deux temps différents ( $t=t_0$  (a) et  $t > t_0$  (b)). Mesure de la composante suivant  $x$   $V_x(y,z)$  dans le plan  $(Y,Z)$  pour deux temps différents ( $t=t_0$  (c) et  $t > t_0$  (d)). Les flèches représentent la position des deux tiges.

#### 2.2.2.4 Mesure de la vitesse de l'onde de cisaillement

Tout le traitement des données IQ décrit précédemment permettant de remonter à la dispersion de la vitesse de cisaillement dans le cas du système en ondes planes est repris ici dans le cas du dispositif d'élastographie transitoire 2D. La seule différence est la position relative de la sonde et de l'onde de cisaillement. Ici, on suit désormais l'onde de cisaillement dans l'axe  $z$  de propagation des ultrasons, et non perpendiculairement à cet axe comme c'était le cas dans le système en ondes planes.

En faisant l'approximation que la composante longitudinale de l'onde de cisaillement est plane. On a alors

$$V_z(z, \omega_0) = D(z) e^{j\left(\frac{\omega_0}{c_s(\omega_0)}z + \Phi\right)} \quad 2.24.$$

Où  $D(z)$  englobe la partie atténuation de l'onde qui regroupe l'atténuation par diffraction très importante et l'atténuation par viscosité. En utilisant les relations de Euler, cette composante peut apparaître comme étant la combinaison de cosinus et de sinus dont la période spatiale est directement liée à la vitesse de l'onde de cisaillement ( $\omega_0$  fixe).

$$V_z(z, \omega_0) = D(z) \cdot A \left[ \cos\left(\frac{\omega_0}{c_s(\omega_0)} z + \Phi\right) + j \sin\left(\frac{\omega_0}{c_s(\omega_0)} z + \Phi\right) \right] \quad 2.25.$$

Une approximation au sens des moindres carrés est utilisée pour s'ajuster à la forme sinusoïdale des parties réelles et imaginaires des mesures expérimentales de  $V_z(z, \omega)$  (**Figure 2-19**).

Comme mentionné précédemment, la vitesse de l'onde de cisaillement peut être déduite de la longueur d'onde de la partie réelle et de la partie imaginaire de  $V_z(z, \omega)$ . Cette estimation de  $\lambda_s$  est réalisée conjointement sur la partie réelle et imaginaire de  $V_z(z, \omega_0)$  afin de permettre à l'algorithme d'estimer correctement  $\lambda_s$  malgré la présence de bruit sur l'une ou l'autre des composantes. En répétant cela pour plusieurs fréquences de la bande passante basse fréquence [30 Hz-80 Hz], on peut étudier la dispersion de la vitesse de l'onde de cisaillement.

La mesure dans la bande passante est limitée par la bande passante de l'excitation : typiquement entre 20 Hz et 80 Hz dans le placenta *ex vivo* afin d'avoir une amplitude de signal suffisamment haute pour être analysée (Figure 2-19).

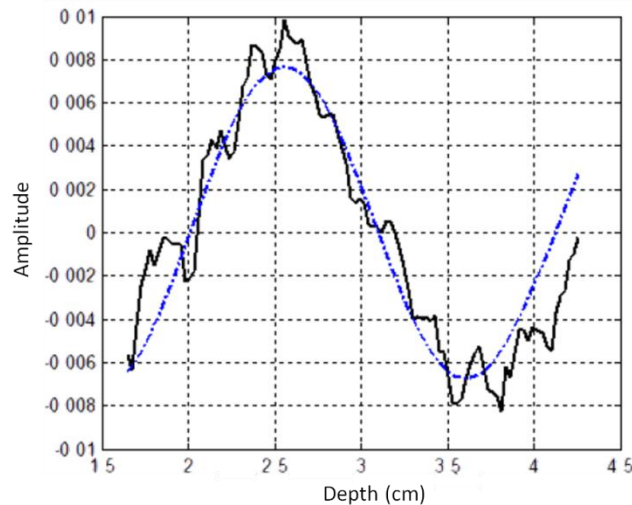


Figure 2-19 Interprétation de la partie réelle de  $V_z(z, \omega)$  en faisant l'approximation d'une onde plane.

### 2.2.3 Caractérisation du dispositif : mesures sur fantômes d'élasticité calibrés

La segmentation de l'élastogramme est une étape nécessaire à l'exploitation des données, et permet de se placer dans les meilleures conditions afin de pouvoir calculer le spectre fréquentiel de nos mesures. En effet, comme l'illustre la Figure 2-20, les

élastogrammes calculés lors de l'étude sont porteurs de plusieurs informations : onde de compression, composante axiale de cisaillement, rebonds. Or, seules les informations portant sur le cisaillement nous intéressent, et le reste est considéré comme des nuisances.

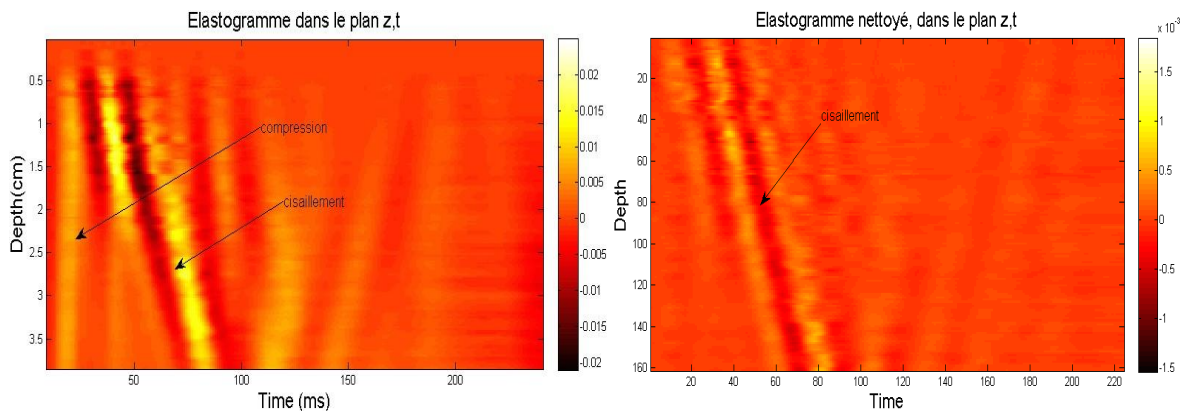


Figure 2-20 Elastogrammes obtenus dans un gel de 3,5 kPa ; à gauche, élastogramme brut ; à droite élastogramme « nettoyé »

La segmentation est une étape permettant de réduire ces perturbations. De façon pratique, on « encadre » la composante axiale du cisaillement, et on annule toutes les informations extérieures au cadre, de façon à extraire un élastogramme réduit à partir duquel le spectre fréquentiel pourra être calculé.

La Figure 2-21 présente un exemple de segmentation de l'élastogramme nettoyé de la Figure 2-20. Numériquement, un élastogramme est une matrice des vitesses particulières. On isole les éléments de cette matrice correspondant à la composante axiale de cisaillement (cadre bleu), puis on met à 0 tous les autres éléments de cette matrice (orange). On supprime ensuite tous les éléments nuls situés en dehors du rectangle défini par la diagonale verte, ce qui nous permet d'extraire l'élastogramme réduit (cadre noir).



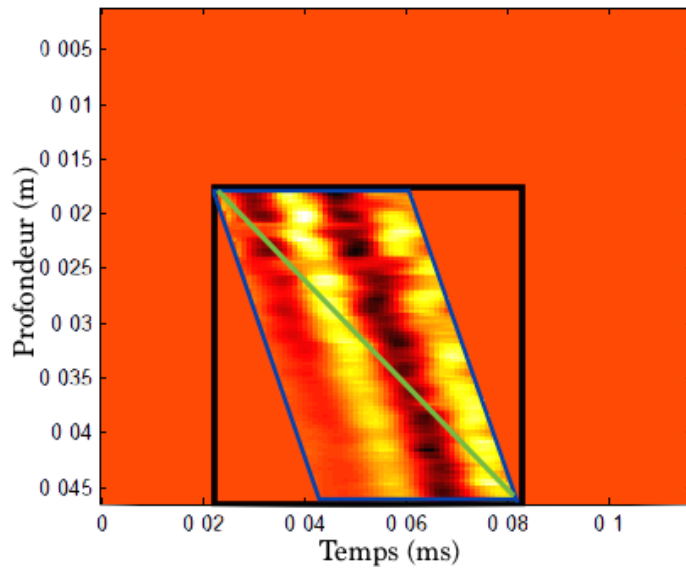


Figure 2-21 Segmentation de l'élastogramme

Une fois la segmentation réalisée, on calcule le spectre de l'élastogramme réduit, ce qui consiste à calculer le spectre de chacune de ses lignes temporelles (*i.e.* pour chaque profondeur). La Figure 2-22 montre l'allure de spectres à différentes profondeurs. On note qu'il y a un léger décalage du centroïde de ces spectres lorsque  $z$  augmente qui est dû à la diffraction et à la viscosité (atténuation plus forte des hautes fréquences qui décalent vers les basses fréquences le paquet d'ondes).

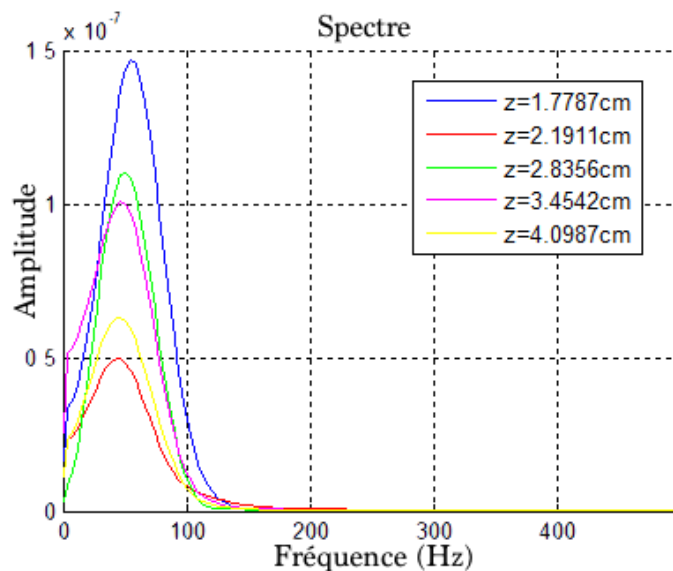


Figure 2-22 Allure des spectres

Le système d'élastographie transitoire 2D a été testé sur des fantômes tissulaires. La Figure 2-23 montre la dispersion de la vitesse de l'onde de cisaillement sur deux fantômes calibrés élastiques et homogènes (fantôme A :  $E=12,1$  kPa, fantôme B ;  $E=3,5$  kPa). La méthode de fabrication de ces fantômes est la même que celle des fantômes ayant servi à la validation du système en ondes planes (2.1.3).

Comme attendu, il n'y a pratiquement pas de dispersion en fréquence dans ces milieux qui peuvent être considérés comme purement élastiques.

De plus, les mesures de vitesse de l'onde de cisaillement sont concordantes avec les données des fantômes. Par exemple, la vitesse mesurée du fantôme A est 2 m/s, ce qui est en accord avec son élasticité calibrée :

$$E = 12,1 \text{ kPa} ; \rho=1000 \text{ kg/m}^3 ; c_s = \sqrt{\frac{E}{3\rho}} = 2 \text{ m/s}$$

Par ailleurs, il faut noter que sur la Figure 2-23b, l'axe des ordonnées est zoomé autour de 1,10 m/s, ce qui visuellement montre des données dispersées. En fait ces variations de vitesse de phase sont de l'ordre de 10% de la vitesse moyenne 1,05 m/s.

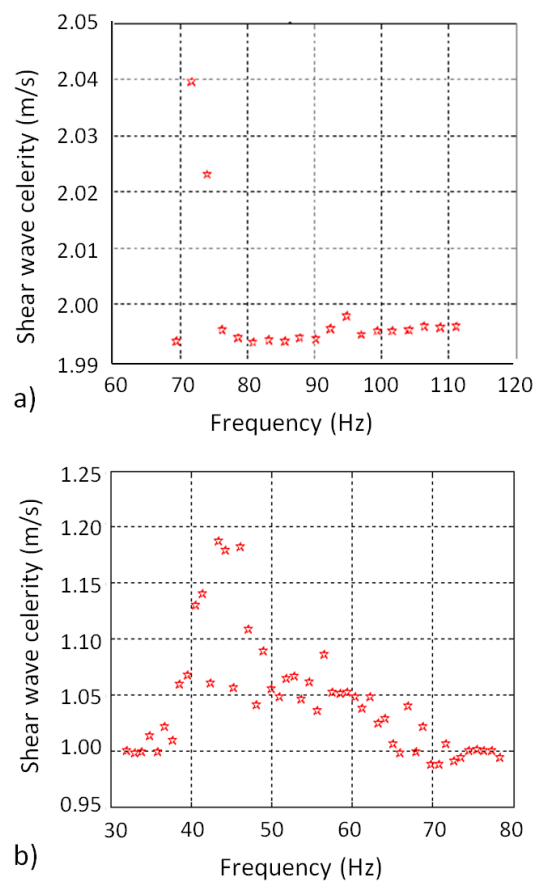


Figure 2-23 Dispersion de la vitesse de l'onde de cisaillement sur des fantômes d'élasticité. a) 12,1 kPa b) 3,5 kPa.

#### 2.2.4 Conclusion

Dans cette partie, nous avons mis en place un système préliminaire en ondes planes, puis un système d'élastographie transitoire 2D. L'un comme l'autre permettent l'analyse de la dispersion fréquentielle de la vitesse de l'onde de cisaillement, selon la méthodologie que nous avons décrite. Ces systèmes ont été validés sur des fantômes calibrés, et il reste donc à les tester sur des placentas humains. Le premier dispositif est réservé au laboratoire, tandis que le second est destiné à une application *in vivo* chez la femme enceinte. Avant d'envisager un usage clinique du dispositif transitoire 2D, on devra d'abord analyser des placentas délivrés avec les deux systèmes. Malgré les probables différences biomécaniques entre le placenta *in vivo* et le placenta délivré, une telle exploration *ex vivo* permettra de tester la faisabilité de notre approche.

## Références

1. Catheline S, Gennisson JL, Delon G, Fink M, Sinkus R, Abouelkaram S, et al. Measuring of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography: an inverse problem approach. *J Acoust Soc Am*. déc 2004;116(6):3734-41.
2. Hoeks AP, Brands PJ, Arts TG, Reneman RS. Subsample volume processing of Doppler ultrasound signals. *Ultrasound Med Biol*. 1994;20(9):953-65.
3. Hadj Henni A, Schmitt C, Tremblay M-É, Hamdine M, Heuzey M-C, Carreau P, et al. Hyper-frequency viscoelastic spectroscopy of biomaterials. *J Mech Behav Biomed Mater*. oct 2011;4(7):1115-22.
4. Oudry J, Bastard C, Miette V, Willinger R, Sandrin L. Copolymer-in-oil phantom materials for elastography. *Ultrasound Med Biol*. juill 2009;35(7):1185-97.
5. Sandrin L, Catheline S, Tanter M, Hennequin X, Fink M. Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging. *Ultrason Imaging*. oct 1999;21(4):259-72.
6. Aki K, Richards PG. Quantitative seismology Theory and methods. W.H. Freeman and Company.

Troisième partie : Faisabilité de la mesure *ex vivo* et *in vivo*

### 3.1 Mesures *ex vivo* sur placentas sains à l'aide du système préliminaire en ondes planes

Afin de tester la faisabilité de notre premier dispositif pour l'exploration du placenta, on réalise en premier lieu des expériences sur des placentas délivrés de femmes ayant eu une grossesse sans complication. Dans cette étude préliminaire, on étudie un petit échantillon de placentas (10 placentas). Ces derniers sont placés dans une boîte adaptée, tandis qu'un système de pot vibrant génère sur le placenta une onde de cisaillement au moyen d'une plaque de plexiglas. Une sonde échographique reliée à un échographe ultrarapide Aixplorer® est positionnée de façon à pouvoir détecter l'onde de cisaillement. La méthode décrite dans la partie 2 permet de mesurer la vitesse de l'onde de cisaillement à 50 Hz, ainsi que sa dispersion en fréquence au moyen d'un modèle rhéologique fractionnaire. Outre les aspects de faisabilité, cette étude évalue la reproductibilité intra et interobservateur des mesures. Par ailleurs, nous avons comparé les valeurs obtenues par notre système avec le mode SSI de l'Aixplorer®. Enfin, différents sites de mesure ont été explorés sur chaque placenta au moyen des deux méthodes (le système en ondes planes et le mode SSI). Il s'agit d'une part de la zone dite centrale, autour de l'insertion du cordon ombilical, et d'autre part de la zone périphérique correspondant au bord placentaire.

*Le texte qui suit est le manuscrit de l'article soumis au journal PLOS ONE, et intitulé :*

#### ***Measurement of shear wave speed dispersion in the placenta by transient elastography: A preliminary ex vivo study***

*Auteurs : E.G. Simon, S. Callé, F. Perrotin, J.P. Remenieras.*

##### 3.1.1 Abstract

***Background:*** Placental elasticity may be modified in women with placental insufficiency. Shear wave elastography (SWE) can measure this, using acoustic radiation force, but the safety of its use in pregnant women has not yet been demonstrated. Transient elastography (TE) is a safer alternative, but has not yet been applied to the placenta. Moreover, the

*dispersion of shear wave speed (SWS) as a function of frequency is not yet known for placental tissue, although it might improve the accuracy of biomechanical assessment.*

**Objective:** *To explore the feasibility and reproducibility of TE for placental analysis, to compare the values of SWS and Young's modulus (YM) from TE and SWE, and to analyze SWS dispersion as a function of frequency ex vivo in normal placentas.*

**Materials and Methods:** *Ten normal placentas were analyzed ex vivo by an Aixplorer ultrasound system as shear waves were generated by a vibrating plate and by using an Aixplorer system.*

*The frequency analysis provided the value of the exponent  $n$  from a fractional rheological model applied to the TE method. We calculated intra- and interobserver agreement for SWS and YM with 95% prediction intervals, created Bland-Altman plots with 95% limits of agreement, and estimated the intraclass correlation coefficient (ICC).*

**Main results:** *The mean SWS was 1.80 m/s  $\pm$  0.28 (standard deviation) with the TE method at 50 Hz and 1.82 m/s  $\pm$  0.13 with SWE ( $P=0.912$ ). No differences were observed between the central and peripheral regions of placentas with either TE or SWE. With TE, the intraobserver ICC for SWS was 0.68 (0.50–0.82), and the interobserver ICC for SWS 0.65 (0.37–0.85). The mean parameter  $n$  obtained from the fractional rheological model was 1.21  $\pm$  0.12, with variable values of  $n$  for any given SWS.*

**Conclusions:** *TE is feasible and reproducible on placentas ex vivo. The frequency analysis of SWS provides additional information about placental elasticity and appears to be able to distinguish differences between placental structures.*

**Key words:** placenta; ultrasound transient elastography; shear wave speed; shear wave speed dispersion; shear wave elastography; placental insufficiency

**Disclosure of interest:** none

### 3.1.2 Introduction

In clinical practice, placental function is generally assessed by the following standard ultrasound (US) measurements: fetal growth, amniotic fluid index, fetal Doppler indexes (umbilical artery, middle cerebral artery, ductus venosus, and aortic isthmus), and the uterine artery Doppler. The placenta is usually considered primarily from a hemodynamic perspective, but can also be studied as a tissue by investigating its biomechanical properties. US elastography is a relevant tool for such an analysis, because it makes it possible to observe by US waves the deformation of an environment subjected to a constraint. This technology has already been successfully applied in many fields of medicine, such as hepatology (1,2), breast cancer (3), and renal (4), prostate (5) and thyroid conditions (6). One of the other organs that are candidates for elastography (for example, skin (7), vessels (8), and brain (9)) is the placenta. Moreover, evidence supports the hypothesis that placental insufficiency (preeclampsia or intrauterine growth restriction (IUGR)) may modify elasticity. Significant changes in placental microarchitecture have already been described in these situations, including, for example, increases or decreases in the number of villi ramifications and in fibrin deposits in term villi (10–18). These changes may affect the stiffness of the entire placenta, probably from early pregnancy, and can potentially be detected by elastography.

Some authors have recently studied the placenta by US elastography (19–34), but we propose a new method for this analysis. The field of elastography covers many different US techniques, based on physical approaches that are sometimes quite distant from one another (35–38). Two basic methods of elastography can be distinguished: static and dynamic. The first, static (or strain) elastography, measures relative deformation of the target, most often by applying a strain with the probe. The second, dynamic elastography, involves generating a shear wave and measuring its speed (shear wave speed: *SWS*) by an ultrafast US device to calculate the elastic modulus. There are two possible ways to generate this shear wave: either



radiation force (shear wave elastography *SWE*, by methods including acoustic radiation force impulse *ARFI*, or supersonic shear imaging *SSI*), or external vibrators (shakers/actuators) for transient elastography (*TE*). Recently, *ARFI* and *SSI* have been used for placental exploration (20–22,27,34), but the safety of applying US radiation force *in vivo* to pregnant women has not yet been demonstrated. These methods generate a considerably higher thermal index (*TI*) than a conventional US examination does. For that reason, some authors have studied *SWE* on animals (pregnant baboons) rather than pregnant women (23,39). Although the early data appear reassuring, it is currently too early to generalize the use of these techniques on pregnant women and their fetuses. *TE* methods, on the other hand, use US only in imaging mode and thus have the advantage of generating fewer thermal and mechanical effects than radiation force methods (which use US in both imaging and push modes). For that reason, they may be safer for the fetus. The use of external shakers/actuators for elastography is common in other areas of medicine (e.g., in hepatology (40)) but not in obstetrics. Nonetheless, similar devices could be developed for pregnant women. Operators could place them on the woman's abdomen, facing the uterus, while a US probe records the SWS.

*TE* methods have thus far not been applied to the placenta. While waiting to complete the safety data for the use of this type of vibrating shaker in pregnant women, we propose an *ex vivo* study of delivered placentas to assess the feasibility of a new 2D *TE* method and compare its results with those of *SWE*.

The second aim of our study is to analyze the SWS variation according to the frequency. Theoretical and physical considerations indicate that microscopic obstacles in a tissue may influence not only the absolute value of viscoelastic tissue parameters, but also their relation to frequency (41). To date, none of the elastographic methods that have been applied to the placenta has analyzed the SWS as a function of frequency. We hypothesize that this type of frequency analysis of SWS would provide additional information about the structure of the

placental tissue and especially about the phenotype of villi. If so, it may be possible to improve the identification of placental insufficiency by using a tool more suitable for this tissue. In this preliminary feasibility study, we considered only normal placentas.

### 3.1.3 Materials and Methods

#### 3.1.3.1 Study population

The study sample included 10 normal placentas from pregnant women who gave birth vaginally between 37 and 41 weeks' gestation. The local ethics committee approved this study. Participants provided their verbal informed consent. This consent was collected and archived in the study data by two of the authors (ES and FP). Written consent was not sought in accordance with French legislation. The procedure for obtaining consent was approved by the ethics committee. These women, who had no diseases, had singleton pregnancies, a normal-weight fetus during previous US scans (estimated fetal weight between the 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> percentile), a normal amniotic fluid index, and normal fetal Doppler findings (pulsatility indexes of the umbilical artery and the middle cerebral artery). The exclusion criteria were cesarean delivery, manual removal of retained placenta, preexisting or gestational diabetes mellitus, preexisting or gestational hypertension, preeclampsia, sonographic suspicion of IUGR, small-for-gestational-age newborn (birth weight below the 10<sup>th</sup> percentile), macrosomia (birth weight above the 90<sup>th</sup> percentile), fetal malformation, uterine malformation, or multiple pregnancy. In all cases, the gestational age was determined from the first trimester US scan, between 11 and 14 weeks' gestation.

Table 3-1 presents the clinical characteristics of the study population.

Table 3-1 Clinical characteristics of the study population

Clinical features	Study population
Maternal age (years) Mean +/- SD	30.7 +/- 4.08
Parity	
- Nulliparous women n (%)	5 (50.00)
- Parous women n (%)	5 (50.00)
BMI: mean +/-SD	21.99+/- 2.22
Median gestational age at delivery	39 weeks + 6 days
weeks + days (range)	(38 + 1 - 40 + 2)
Birth weight (g): mean +/- SD	3430 +/- 439
Apgar score (1 min) n (%)	
- 10	9 (90.00)
- <10	1 (10.00)
- ≤5	0 (0.00)
Apgar score (5 min) n (%)	
- 10	10 (100.00)
- <10	0 (0.00)
- ≤5	0 (0.00)
Arterial pH value: mean +/- SD	7.27+/- 0.08
Time of elastographic examination after childbirth (min): mean +/- SD	492 +/- 262

### 3.1.3.2 Multi-frequency elastography system

The elastography method we developed is based on a previously published TE method (42), adapted to the placenta and extended to measure the dispersion of the shear modulus. The experimental setup was as follows: an electromechanical actuator (B&K, Denmark) was used to produce a plane shear wave in the placenta (Figure 3-1). An ultrafast US system (SSI, France) was used with a 2.8 MHz linear probe (128 elements, Vermon, France) to record IQ (in-phase and quadrature) data (data recording frequency: 5 kHz). An algorithm was developed to compute tissue velocity from the IQ data, based on a subsample Doppler mean frequency estimation method (43,44). For each frequency, the speed of the shear wave was computed by direct inversion of the wave equation for a plane wave. This device has been further modified and adapted for *in vivo* use.

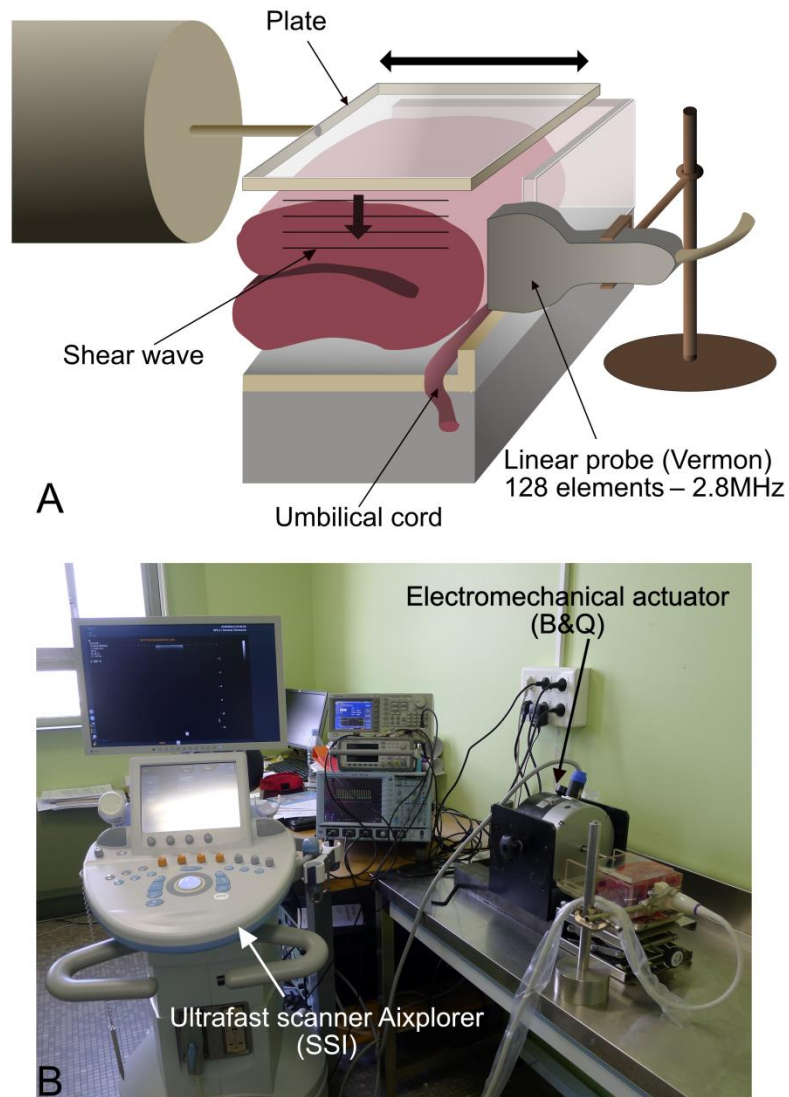


Figure 3-1 General setup of the experiment. A. A placenta is folded in half in a specially designed box. The umbilical cord is extended out to prevent interference with the measurements. A plate produces the plane shear wave, which is recorded by the Aixplorer probe. B. Presentation of the experiment showing the ultrafast US imaging system (Aixplorer), the US probe, the electromechanical shaker/actuator, and the placenta.

### 3.1.3.3 Microscopic architecture, shear wave dispersion, and rheology

Theoretical and physical considerations suggest that the presence of microscopic obstacles influences not only the absolute value of viscoelastic tissue parameters, but also their relation to frequency ( $\omega$ ). The propagation of shear waves in a viscoelastic medium is physically

associated with the viscoelastic properties of the medium. In particular, the frequency behavior of tissue mechanical parameters can be modeled as a power law; it cannot, however, be modeled by the classical Voigt or Maxwell viscoelastic models widely used in elastography (Figure 3-2). We used a fractional rheological model that is capable of describing power law behavior for the complex shear modulus  $G^*(\omega)$  (45):

$$G^*(i\omega)=G_e+K.[i\omega]^n$$

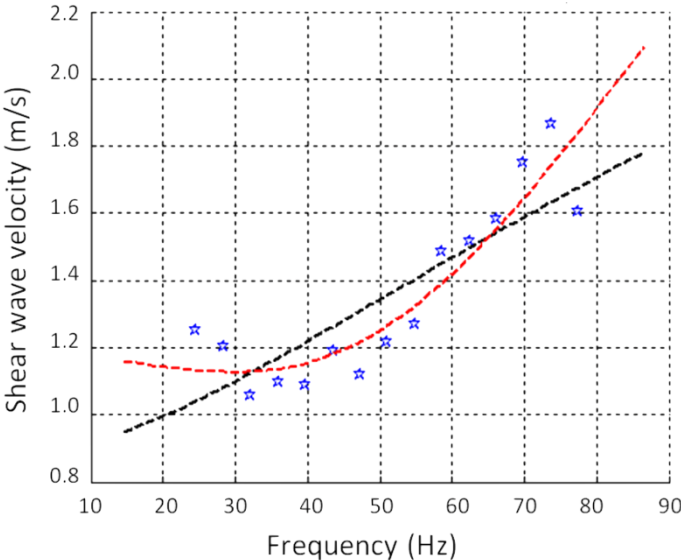


Figure 3-2 Dispersion of the shear wave speed according to frequency in one placenta. Blue points are the experimental data. The black dashed line represents the Voigt model, which is widely used in elastography, but does not accurately simulate viscoelastic behavior as a function of frequency variation. The red curve is a fractional rheological model, which fits the data better; n, its exponent, provides a simple quantitative interpretation of the measurements.

In this model,  $G^*$  is the elastic modulus (Pa),  $G_e$  is the shear modulus at equilibrium (Pa),  $K$  is a constant (consistency coefficient,  $\text{Pa}\cdot\text{s}^n$ ), and  $n$  is a linear parameter (without unit). This exponent parameter  $n$  represents a mechanical property inherent to a given material (41) and was assumed in our study to provide information about the microscopic form of the tissue, for

example, the placental villous phenotype. Measurements were made in the bandwidth [20 Hz-80 Hz].

This method has been validated in calibrated viscoelastic gels (46).

#### 3.1.3.4 Description of the protocol

The placentas were analyzed < 12 hours after delivery (mean time: 8 h, Table 1). The placental membranes were resected, and the umbilical cord was extended out, horizontally, so that only the shear wave propagation within the cotyledons would be analyzed. The placenta was then placed in a specially designed box (Figure 1). Detection of the plane shear wave required that the probe be positioned perpendicularly to the fetal surface of the placenta. Because the placenta was too thin for this, however, it was folded over, in half. Measurements for each placenta were made in two different regions: in the central region (near the umbilical cord) and in the peripheral region (on the placental border). Accordingly, the placental position in the box was modified after the first measurement.

IQ data were recorded for each measurement, and the complex shear modulus was determined. In addition, Young's modulus (YM) and SWS were calculated with the SSI method for comparison with the values of our TE method.

We cannot know the exact frequency at which the SSI measurements were carried out (as its frequency has an order of magnitude of around 20-80 Hz). To compare the SSI and TE methods, we considered the SWS values at 50 Hz in TE, as it was the central frequency of the excitation signal of the shaker/actuator.

Each measurement (from TE and SSI) was repeated 3 times by repositioning the probe each time, and with two different operators (ES and SC). It was thus possible to calculate intra- and inter-operator reproducibility.

### 3.1.3.5 Statistical analysis

Categorical data are presented as numbers and percentages (N (%)), and continuous data as means with their standard deviations. All comparisons used the Mann–Whitney U-test. To assess intra- and inter-observer reproducibility, we calculated intraclass correlation coefficients (ICC). Bland-Altman plots with 95% intervals of agreement were generated for SWS and YM.

Differences were considered significant for  $P$ -values  $<0.05$ . R 3.3.2 software was used to perform the analyses.

### 3.1.4 Results

Measured with the SSI method, the mean YM value was 10.50 kPa  $\pm$  1.73 in the central regions and 10.60 kPa  $\pm$  2.17 in the peripheral regions ( $P = 0.791$ ) (Table 3-2). Measured with our new TE method, the corresponding YM values were 11.34 kPa  $\pm$  4.49 in the central and 9.78 kPa  $\pm$  2.72 in the peripheral location ( $P=0.579$ , and not significant for comparison between SSI and TE,  $P = 0.796$  for the central and 0.384 for the peripheral regions).



Table 3-2 Values of Young's modulus, shear wave speed at 50 Hz, and n among 10 normal placentas, *ex vivo*.

Method and comparison		General	Central region	Peripheral region	Comparison central/peripheral <i>P</i> value
E (kPa) Mean+/-standard deviation	SSI	10.57 +/- 1.53	10.50 +/- 1.73	10.60 +/- 2.17	0.791
	TE	10.56 +/- 3.25	11.34 +/- 4.49	9.78 +/- 2.72	0.579
	<i>P</i> value	0.912	0.796	0.384	
SWS (m/s) 50 Hz Mean+/-standard deviation	SSI	1.82 +/- 0.13	1.82 +/- 0.15	1.82 +/- 0.18	0.684
	TE	1.80 +/- 0.28	1.86 +/- 0.39	1.75 +/- 0.24	0.570
	<i>P</i> value	0.912	0.791	0.436	
n Mean+/-standard deviation	TE	1.21 +/- 0.12	1.15 +/- 0.18	1.25 +/- 0.11	0.069

E (Young's modulus), SSI (supersonic shear imaging), SWS (shear wave speed), TE (transient elastography), n (exponent of the fractional rheological model)  
All comparisons were tested with the Mann-Whitney *U*-test

The mean SWS values from SSI were 1.82 m/s +/- 0.15 (central) and 1.82 m/s +/- 0.18 (peripheral) ( $P=0.684$ ), and the corresponding values from TE were 1.86 m/s +/- 0.39 (central) and 1.75 m/s +/- 0.24 (peripheral) ( $P= 0.570$ ). The SSI/TE comparisons were not significant either:  $P = 0.791$  and  $0.436$  for the central and peripheral regions. The mean value for the n parameter calculated from TE was 1.15 +/- 0.18 in the central and 1.25 +/- 0.11 in the peripheral regions ( $P = 0.069$ ).

Table 3-3 presents the SWS values calculated by both methods (SSI/TE) and the values of n (TE) for each placenta.

Table 3-3 Values of the Shear Wave Speed from Supersonic Shear Imaging and Transient Elastography

Placenta	Central region			Peripheral region		
	SWS SSI (m/s) +/- SD	SWS TE (m/s)+/-SD	n +/- SD	SWS SSI (m/s) +/- SD	SWS TE (m/s) +/- SD	n +/- SD
1	1.82+/- 0.10	2.27+/-0.47	1.17+/-0.06	1.76+/-0.09	1.87+/-0.19	1.10+/-0.05
2	1.86+/-0.16	2.26+/-0.05	1.09+/-0.07	1.83+/-0.23	2.21+/-0.04	1.25+/-0.02
3	1.63+/-0.02	2.10+/-0.08	1.06+/-0.08	1.60+/-0.30	2.00+/-0.12	1.18+/-0.05
4	1.79+/-0.18	1.76+/-0.27	1.08+/-0.02	1.89+/-0.09	1.49+/-0.04	1.36+/-0.04
5	2.04+/-0.30	1.32+/-0.19	1.15+/-0.04	1.70+/-0.09	1.60+/-0.37	1.38+/-0.14
6	1.58+/-0.41	2.17+/-0.21	1.25+/-0.06	1.90+/-0.48	1.80+/-0.04	1.32+/-0.10
7	1.99+/-0.35	1.60+/-0.11	1.52+/-0.08	1.83+/-0.37	1.55+/-0.05	1.28+/-0.13
8	1.90+/-0.09	1.49+/-0.07	1.31+/-0.03	1.70+/-0.16	1.86+/-0.24	1.35+/-0.07
9	1.72+/-0.19	1.40+/-0.13	0.96+/-0.39	1.86+/-0.22	1.46+/-0.05	1.08+/-0.22
10	1.98+/-0.24	2.27+/-0.25	0.93+/-0.19	2.26+/-0.03	1.66+/-0.18	1.25+/-0.09

SSI (Supersonic Shear Imaging), SWS (Shear Wave Speed), TE (Transient Elastography)

For TE, reproducibility was good for the calculation of SWS, both for the same and different examiners (ICC = 0.68 (95% CI 0.50, 0.82), and 0.65 (95% CI 0.37, 0.85) respectively) (Table 3-4). This reproducibility of SWS was lower for SSI (0.54 (95% CI 0.09, 0.75) and -0.13 (95% CI -0.59, -0.35) respectively). Bland-Altman plots are shown in Figure 3-3.

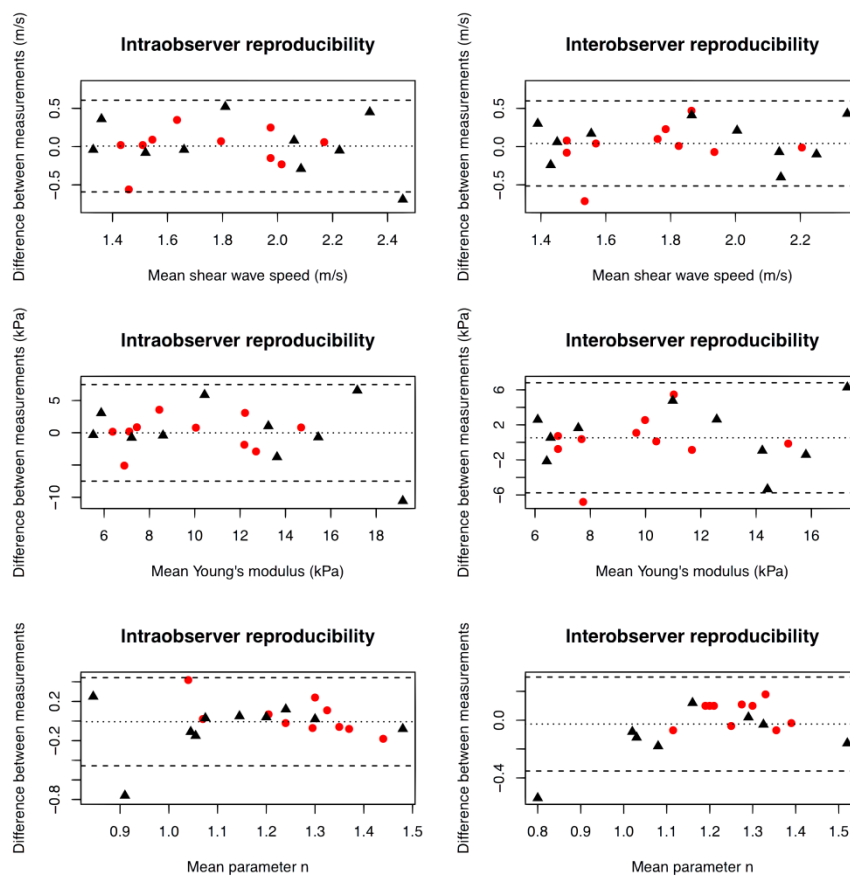


Figure 3-3 Intraobserver and interobserver variability of Young's modulus, shear wave speed, and parameter n values with 95% limits of agreement. Measurements in the central region of the placenta are represented by black triangles (▲) and those in the peripheral region by red dots (●).

Table 3-4 Reproducibility of Young's modulus and Shear Wave Speed from Supersonic Shear Imaging and Transient Elastography

Method	E or SWS	Intraobserver variability		Interobserver variability	
		95% limits	ICC (95% CI)	95% limits	ICC (95% CI)
SSI	E (kPa)	-5.37, -5.45	0.54 (0.07, 0.76)	-9.80, -7.16	-0.09 (-0.57, -0.42)
	SWS (m/s)	-0.48, -0.49	0.54 (0.09, 0.75)	-0.84, -0.62	-0.13 (-0.59, -0.35)
TE	E (kPa)	-7.51, -4.47	0.64 (0.48, 0.81)	-5.76, -6.81	0.66 (0.41, 0.82)
	SWS (m/s)	-0.59, -0.61	0.68 (0.50, 0.82)	-0.51, -0.60	0.65 (0.37, 0.85)
	Parameter n	-0.46, -0.44	0.39 (0.02, 0.80)	-0.35, -0.30	0.60 (0.42, 0.80)

E (Young's modulus), SSI (supersonic shear imaging), SWS (shear wave speed), TE (transient elastography)

YM and SWS values measured at a fixed frequency by SWE and TE were of the same order of magnitude for both regions (Table 3-2). Moreover, the value of the parameter  $n$  appeared to be independent of the YM and SWS values. In the peripheral regions of placentas n°1 and n°8 (Table 3-3), the SWS values calculated from TE were very similar: 1.87 m/s +/- 0.19 (placenta n°1) and 1.86 m/s +/- 0.24 (placenta n°8), but the corresponding parameters  $n$  obtained from the fractional rheological model were quite different: 1.10 +/- 0.05 (placenta n°1) and 1.35 +/- 0.07 (placenta n°8). The SWS (TE method) in the central regions of placentas n°1 and n°10, were also similar: 2.27 m/s +/- 0.47 (placenta n°1) and 2.27 m/s +/- 0.25 (placenta n°10), while their  $n$  values were 1.17 +/- 0.06 and 0.93 +/- 0.19 respectively. In these examples, a difference in the SWS value of a few hundredths corresponded to a difference of a few tenths for  $n$ . This difference in these orders of magnitude suggests that the parameter  $n$  constituted additional information about placental elasticity.

### 3.1.5 Discussion

#### 3.1.5.1 Interpretation of main findings

Our study is the first application of a 2D TE method to the placenta. This method is feasible and reproducible on delivered normal placentas. The elastic parameters calculated at 50 Hz were quite similar to those obtained by SWE. The small differences observed can be explained by the fact that TE values were calculated at 50 Hz, which probably did not correspond to the exactly same frequency in SWE. Moreover our method provides information about the variation law of these parameters as a function of frequency. This information is given by the exponent parameter of the power law, called “parameter  $n$ ”. Values of  $n$  should be interpreted as a result independent of the SWS and the YM, but specific to a given tissue architecture. This quantitative value of  $n$  can be simply interpreted for solids: the more  $n$  tends to 0, the more elastic its behavior, and conversely, the more  $n$  deviates from

0, the more viscous its behavior. Regardless of the method used, TE or SWE, the orders of magnitude of SWS and YM in our study were consistent with previously published data (Table 1-2, [voir le tableau de synthèse en partie 1]). In addition, consistent with the literature, we found no significant difference between the central and peripheral regions of these placentas (20–22,29).

### 3.1.5.2 Clinical meaning

The use of placental elastography is based on the hypothesis that placental insufficiency modifies the elasticity of this organ. This is a credible hypothesis already suggested by studies (Table 5). Among this literature, two *ex vivo* studies (20,26) and six *in vivo* studies (19,22,27,32–34) compared normal and insufficient placentas in humans (either preeclampsia, IUGR or both).

Almost all of these studies found that YM or SWS was elevated in cases of placental insufficiency. One *ex vivo* study about IUGR, however, reported decreased elasticity index values (calculated from strain elastography) associated with histopathological findings (26). This last result is consistent with that of a non-elastographic mechanical study (47) that used *ex vivo* cyclic uniaxial mechanical compression testing and found reduced stiffness and viscosity in placentas with IUGR (n=3, compared with 5 normal placentas).

Most of the *in vivo* studies have investigated preeclampsia rather than IUGR (except Ohmaru *et al* (34)), whereas the *ex vivo* studies have tended to examine IUGR instead. On the whole, although these studies are fairly numerous, their sample sizes have been small and the levels of evidence generally very low.

Moreover, they have employed a diverse range of elastography techniques: strain elastography (19,26,30), ARFI (20,28,32–34), or SWE (21,22,25,27,29). The orders of magnitude of the measurements sometimes differed from one study to another. For example, the mean YM in preeclampsia cases ranged from 7.01 kPa (3.79-13.3) to 21 kPa (3-71), and

the mean SWS value ranged from 1.39 m/s (1.32-1.53) to 2.10 m/s (+/-0.81). In normal placentas *in vivo*, mean YMs have varied from 4 kPa (1.5-14) to 7.7 kPa (+/-1.61) and mean SWS from 0.94 m/s (+/-0.27) to 2.53 m/s (2.29-2.80). The values of SWS or YM found in our study are therefore slightly higher than those found in the literature, even in comparison with other *ex vivo* studies. These heterogeneous results underline the need to improve tools for quantifying placental elasticity.

We can make some pathophysiological assumptions about changes in placental elasticity. The main interest of elastography does not lie in identifying localized placental lesions related to preeclampsia or IUGR. Conventional US can identify or at least call attention to suspicious lesions such as infarcts or hematomas. Furthermore, their absence does not exclude a diagnosis of placental insufficiency, and their presence is not pathognomonic of it. These lesions are sometimes unrecognized when a large part of the placenta is hidden by the fetus, as in posterior locations. The identification of lesions that affect the entire placenta is a more ambitious challenge, especially if these lesions are not visible on a standard US scan. Among the many abnormalities of the placental parenchyma that have been described, only trophoblastic fibrin deposits, calcifications, and changes in villi phenotype might be related to placental elasticity. Deposition of fibrinoid materials around the syncytium is often observed in case of preeclampsia or IUGR (17). Furthermore, although an increased risk of adverse maternal and fetal outcomes in cases of preterm placental calcifications has not yet been proven, the studies suggesting such an association cannot be ignored (48). According to the fetal hypoxia paradigm, fetal capillary morphology may differ in cases of preeclampsia and of IUGR, with and without severe Doppler abnormalities (11). These changes in cotyledon microarchitecture are not currently accessible by conventional US exploration. We hypothesize that analyzing SWS as a function of the frequency would make it possible to detect changes in the form of the villi. The exponent parameter  $n$  of the power law has already



been studied in several types of tissue, and different approaches have been used to model the dispersion of the shear modulus. Interesting results have been obtained in breast tumors (49,50) and liver tissue (51,52), with, for example, a multiparameter approach enabling the characterization of liver fibrosis and inflammation (51). These results have served as a starting point for studying shear modulus dispersion in the placenta.

### 3.1.5.3 Strengths and limitations

The main strength of our study is to demonstrate the feasibility of placental exploration by TE and thus to pave the way of a new approach for biomechanical investigations of the placenta.

The weakness of this approach is the limited depth of exploration possible with TE — about 8 cm with our probe, although we note that other elastographic techniques are also subject to this depth constraint, and all the studies using SE or SWE have excluded posterior-lying placentas. Nonetheless, the literature suggests that there is no difference in elasticity between the central and peripheral regions of the placenta. Thus, exploring the placental edge of a posterior-lying placenta appears to be possible. In addition, *ex vivo* results should be interpreted with caution, as little is currently known about SWS variations as a function of placental vascularization. However, the only study of delivered and non-perfused placentas found a mean SWS value of 1.31 m/s, consistent with *in vivo* results (20).

Our study did not include a histopathological analysis of the placentas, as our main goal here was to determine the feasibility of this method as a first step. Moreover, routine anatomical analysis would not have made it possible to draw any further conclusions. In this type of study, it would be interesting to have more advanced analyses of the villous phenotypes, for example by morphometry, especially for comparison between normal and abnormal situations. The next step of this study is to compare the values of SWS, YM, and  $n$  in normal and abnormal placentas, first *ex vivo* and then *in vivo*.

This preliminary study enabled us to build a new device for *in vivo* examinations (Appendix). For that reason, we have not continued these experiments on a larger sample of placentas. A study with a vibrating plate is not suitable for clinical application to pregnant women, and our current experiments are applying our new device *in vivo*.

### 3.1.6 Conclusion

In this *ex vivo* preliminary study, our frequency approach (measurement by TE) provided a new quantitative parameter, the “exponent n” of the fractional rheological model for assessing placental elasticity, in addition to the standard parameters such as YM or SWS. This parameter n is variable for any given value of SWS and should be considered to provide additional information about the placental tissue. In the perspective of clinical application, it will be necessary to evaluate the performance of this frequency analysis, comparing the values of n in normal and abnormal situations.

### **Acknowledgments**

*We thank Jean-Yves Tartu (UMR INSERM U930, University of Tours) for his assistance in the technical development of the system.*

*We also thank Emmanuel Nicolas (UMR INSERM U930, University of Tours) for his assistance in the experiments.*

Dans l'étude ci-dessus, nous avons donc montré que la mesure de l'élasticité placentaire au moyen du système en ondes planes était faisable. Cette étude a permis de calculer la vitesse de l'onde de cisaillement à 50 Hz, mais également sa dispersion en fréquence autour de cette fréquence au moyen de l'exposant n du modèle fractionnaire. Nous avons montré que la reproductibilité des mesures de Cs et n était acceptable, que ce soit en intra-observateur ou en

inter-observateur. La reproductibilité de notre système était légèrement supérieure à celle du mode SSI. Toutefois, la comparaison des valeurs obtenues par les deux méthodes (système en ondes planes ou SSI), malgré la très probable différence de fréquences auxquelles étaient réalisées les mesures, ne retrouvait pas de différence significative. Enfin, la distribution des valeurs de  $n$  semblait indépendante des valeurs de  $C_s$  (50 Hz). L'analyse de la dispersion fréquentielle semble donc apporter une information supplémentaire sur le tissu placentaire par rapport à un calcul classique de  $C_s$  ou de module d'Young.

La faisabilité de la mesure sur le placenta étant démontrée, nous proposons dans le chapitre suivant d'évaluer le système d'élastographie transitoire 2D dans une étude *ex vivo*. Si cette évaluation s'avère concluante, ce système pourrait permettre ultérieurement une application *in vivo* chez la femme enceinte.

## 3.2 Application du dispositif d'élastographie transitoire 2-D *ex vivo* sur placentas sains et pathologiques

### 3.2.1 Introduction

Depuis 2012, un certain nombre de recherches ont été menées dans le domaine de l'élasticité placentaire. Ces recherches sont détaillées dans la partie 1. Un certain nombre d'arguments suggèrent que des variations d'élasticité pourraient être observées en cas de prééclampsie ou de RCIU. Des études en élastographie ultrasonore menées sur l'animal, sur des placentas humains délivrés et sur des femmes enceintes mesuraient le module d'Young ou la vitesse de l'onde de cisaillement à une fréquence unique. Des arguments théoriques et physiques suggèrent que les obstacles microscopiques dans un tissu pourraient influencer non seulement la valeur absolue des paramètres viscoélastiques, mais également leur dispersion en fréquence. Cette dispersion en fréquence, si elle est observée, peut s'expliquer par la forme du tissu considéré. Dans ce chapitre précédent, nous avons appliqué notre dispositif en onde plane à des placentas normaux, et nous avons montré que la distribution des valeurs de vitesse de l'onde de cisaillement semblait indépendante de la dispersion en fréquence de cette même vitesse. Nous faisons l'hypothèse que l'exposant  $n$  du modèle rhéologique fractionnaire apporte une information supplémentaire sur la structure du tissu placentaire. Le système en ondes planes utilisant un pot vibrant, dont nous avons montré précédemment la faisabilité pour la mesure sur placentas *ex vivo*, n'est pas adapté à l'exploration de la femme enceinte *in vivo*. C'est la raison pour laquelle nous avons développé le système d'élastographie transitoire 2D utilisant deux barres vibrantes de part et d'autre de la sonde échographique (partie 2). Le principe de l'analyse en fréquence ayant été validé au moyen du système en onde plane, nous souhaitons désormais appliquer le système d'élastographie transitoire 2D sur des placentas délivrés afin d'évaluer la faisabilité de la mesure avec ce dispositif. Ensuite, nous souhaitons comparer la dispersion fréquentielle de placentas issus de grossesses non compliquées et de placentas pathologiques en rapport avec un RCIU ou une PE. Nous faisons l'hypothèse que les modifications de l'architecture tissulaire placentaire pourrait affecter la dispersion en fréquence de la vitesse, et qu'ainsi d'éventuelles différences d'élasticité deviendraient plus apparentes.

## 3.2.2 Matériel et Méthode

### 3.2.2.1 Population d'étude

L'étude a été menée de façon prospective, sur deux populations distinctes : d'une part des grossesses non compliquées, et d'autre part des insuffisances placentaires, qu'il s'agisse de RCIU ou de PE.

Dans le groupe des grossesses non compliquées, les critères d'inclusion étaient une grossesse unique sans pathologie obstétricale, avec un accouchement à terme (au-delà de 37 SA) par voie vaginale. Le poids fœtal estimé au cours des différentes échographies de suivi devait être entre le 10<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> percentile. Au cours de ces échographies, la quantité de liquide amniotique devait être normale (qu'il s'agisse d'une estimation subjective, d'un calcul d'index de liquide amniotique ou de la mesure de la plus grande citerne). De même lorsque des Doppler étaient réalisés (Doppler de l'artère ombilicale, voire de l'artère cérébrale moyenne), ceux-ci devaient être normaux. Le poids de naissance devait également être entre le 10<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> percentile. Les critères d'exclusion étaient les grossesses multiples, l'accouchement par césarienne, la délivrance manuelle (afin d'éviter toute détérioration du tissu placentaire), le diabète gestationnel ou le diabète préexistant (en raison de possibles modifications de l'élasticité placentaire), l'accouchement prématuré (pour la même raison) et les malformations utérines.

Les critères de sélection du groupe des insuffisances placentaires étaient les suivants. Les femmes étaient incluses si elles présentaient une PE ou si le fœtus présentait un RCIU. La PE était définie comme l'association d'une HTA (PAS  $\geq$  140 mmHg ou PAD  $\geq$  90 mmHg) et d'une albuminurie  $\geq$  0,30g/24h après 20 SA. Le RCIU était défini comme un ralentissement ou un arrêt de la croissance fœtale entre deux examens échographiques à 3 semaines d'intervalle. Les critères d'exclusion étaient les grossesses multiples, le diabète et les malformations utérines. A ce stade des connaissances, nous n'avons pas souhaité inclure des fœtus petits pour l'âge gestationnel (PAG), mais réserver notre étude aux seuls RCIU. En effet les PAG correspondent souvent à des situations physiologiques. Pour cette raison, nous n'avons inclus que des femmes qui présentaient au moins deux évaluations échographiques avec un infléchissement de la courbe de croissance. Lorsque l'estimation échographique de poids fœtal était inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile, le RCIU était considéré comme sévère.

Dans tous les cas, l'âge gestationnel était déterminé par l'échographie du premier trimestre, réalisée entre 11 et 14 SA.

### 3.2.2.2 Système d'élastographie transitoire 2-D

Comme décrit précédemment, nous avons développé un système d'élastographie transitoire 2D adapté au placenta pour un usage *in vivo*. Nous renvoyons donc à la partie 2 pour la description du dispositif et l'usage du modèle rhéologique fractionnaire.

### 3.2.2.3 Description du protocole

Les placentas étaient acheminés au laboratoire dans les 12 heures qui suivaient l'accouchement. Le placenta était posé sur un support rigide. De façon générale le placenta est un organe trop fin pour que les mesures puissent être réalisées dans de bonnes conditions lorsqu'il est étalé sur une table d'examen (ces conditions acoustiques étant plus favorables *in vivo* lorsque le placenta est situé entre les parois abdominales et utérines en superficie, et le liquide amniotique en profondeur). C'est pourquoi, dans nos expériences *ex vivo*, le placenta était plié en deux après avoir été badigeonné de gel échographique (Figure 3-4).



Figure 3-4 Prise en main du système d'élastographie transitoire 2D et application de celui-ci sur un placenta délivré, ce dernier étant replié sur sa face maternelle

Le pliage s'effectuait toujours dans le même sens, en exposant la face fœtale vers l'extérieur. Si le pliage avait été réalisé de l'autre côté (face maternelle vers l'extérieur), on aurait observé un écartement des différents cotylédons, ce qui aurait induit une difficulté supplémentaire pour la mesure. Les membranes libres étaient réséquées afin de ne pas créer d'interface supplémentaire dans la zone de pliage. La mesure était toujours effectuée dans la partie supérieure du placenta, afin d'éviter les difficultés en rapport avec la zone de réflexion du tissu.

Pour chaque mesure, l'opérateur prenait soin de poser le dispositif sur le tissu placentaire sans appliquer de pression excessive avec les deux barres vibrantes.

A chaque fois les résultats en élastographie transitoire étaient comparés à ceux du mode Supersonic Shear Imaging (SSI). Trois « Qbox » de 5 mm étaient positionnées dans une région d'intérêt homogène après stabilisation de l'élastogramme (Figure 3-5).

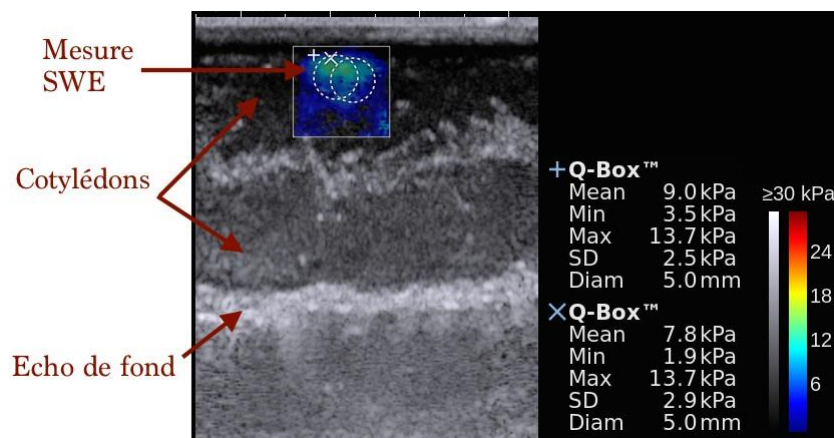


Figure 3-5 Mesure du module d'Young au moyen de l'échographe Aixplorer®. Dans l'étude, les mesures sont réalisées au moyen de 3 « Qbox » de 5 mm (2 sur l'image ci-dessus) dans la partie superficielle du placenta plié.

Les mesures étaient réalisées approximativement à la même profondeur dans le tissu placentaire. Notre étude n'explorait donc pas les variations d'élasticité dans le sens de l'épaisseur placentaire. Comme précédemment, le site de mesure était la partie supérieure du

placenta. La mesure SSI était réalisée en mode « résolution » en raison du caractère superficiel de la mesure. Les valeurs de vitesse et de module d'Young affichées par l'échographe étaient recueillies. Pour faire la comparaison du mode SSI avec notre méthode, nous présentons les résultats de Cs en élastographie transitoire à 50 Hz. Toutefois nous ne connaissions pas la fréquence des mesures avec l'Aixplorer®, celle-ci étant probablement différente de 50 Hz.

Les mesures étaient répétées trois fois par deux opérateurs et sur deux régions distinctes du placenta, de façon à évaluer la reproductibilité intra et interobservateur. Ces deux régions étaient la région centrale du placenta, autour de l'insertion placentaire du cordon ombilical, et la région périphérique correspondant aux bords placentaires. Ces deux régions ne présentent pas de limite anatomique et leur distinction est subjective. Pour pouvoir effectuer les mesures dans deux régions très distinctes, le placenta était replié différemment pour chaque site de mesure.

#### 3.2.2.4 Analyse statistique

Les statistiques descriptives présentent les effectifs des échantillons et les pourcentages. Pour éviter toute confusion entre l'exposant n du modèle rhéologique fractionnaire et les effectifs, ces derniers sont notés N majuscule tandis que le paramètre élastographique est noté avec un n minuscule.

La comparaison des moyennes a été effectuée avec le test de Mann Whitney. La corrélation des variables était étudiée au moyen du coefficient de Spearman, et par une régression linéaire multiple lorsque les conditions d'application du modèle étaient remplies (par exemple, corrélation de la vitesse Cs et de l'âge gestationnel). Nous avons analysé les performances de Cs, de n, et de leur combinaison pour le diagnostic du RCIU ou le diagnostic de la PE. Nous avons tracé les courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) à partir de modèles de régression logistique pour le diagnostic en question, et nous en avons calculé l'aire sous la courbe (« AUC » pour « Area Under the Curve »).

La reproductibilité intra et interobservateur était évaluée par le calcul du coefficient de corrélation intraclass (CCI) et de son intervalle de confiance à 95%. Des graphiques de Bland et Altman ont été réalisés avec le calcul des limites à 95%. Les différences étaient considérées comme étant significatives pour des valeurs de  $P < 0,05$ . Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.3.2.



Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique local (RNI 2017-037).

### 3.2.3 Résultats

#### 3.2.3.1 Echantillons d'analyse

La méthode a été appliquée *ex vivo* à 35 placentas : un groupe de 22 placentas normaux, et un groupe de 13 placentas dont le caractère pathologique était suspecté en prénatal.

La répartition des placentas analysés est présentée sur la Figure 3-6. Neuf placentas étaient en rapport avec un RCIU ou une PE isolés (5 RCIU modérés, 2 RCIU sévères, 2 PE), et deux placentas correspondaient à l'association RCIU et PE. Deux placentas ont été inclus à tort, car ils ne correspondaient ni à un RCIU ni à une PE : il s'agissait de suspicions d'hématomes rétro-placentaires (confirmée dans un cas, non confirmée dans l'autre cas). En raison des petits effectifs de l'étude, il a été décidé de réaliser l'analyse de ces deux placentas.

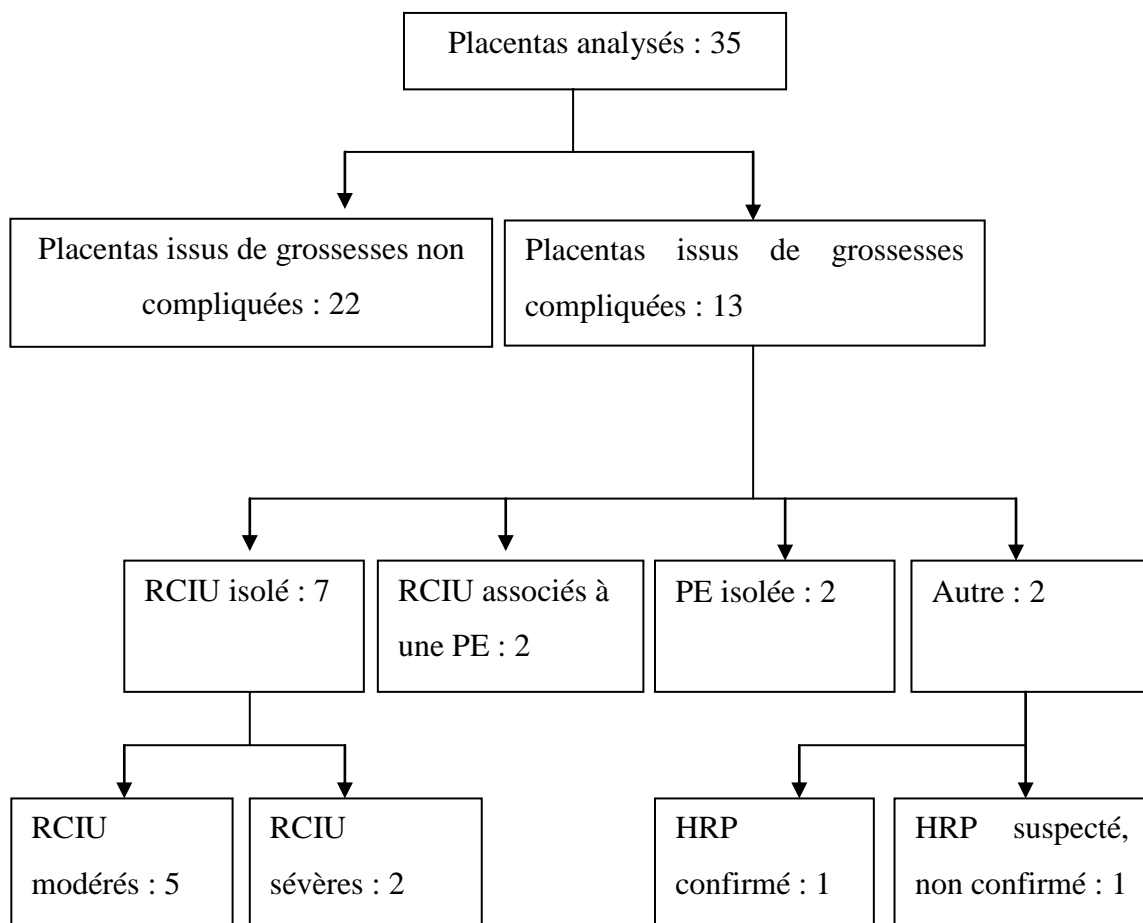


Figure 3-6 Répartition des placentas analysés.

La population de l'étude est décrite dans le Tableau 3-5. Dans le groupe des grossesses compliquées, on observe un poids moyen de naissance plus faible que celui des grossesses non compliquées, et la présence possible d'anomalies des Doppler, d'oligoamnios, de prématurité, de transferts en réanimation.

Tableau 3-5 Description de la population d'étude

	Groupe des grossesses non compliquées N=22	Groupe des grossesses compliquées N=13
Age moyen +/- E.T.	30,50 ans +/- 3,57	31,08 ans +/- 6,70
Parité		
- Nullipares N(%)	- 10 (45,45)	- 7 (53,85)
- Multipares N(%)	- 12 (54,55)	- 6 (45,15)
I.M.C. moyen +/- E.T.	22,92 +/- 3,59	26,69 +/- 9,52
Quantité de liquide amniotique		
- Hydramnios ou excès de liquide amniotique N(%)	- 0 (0,00)	- 0 (0,00)
- Oligoamnios N(%)	- 0 (0,00)	- 4 (30,77)
Anomalies des Doppler		
- Toutes les anomalies Doppler N(%)	- 0 (0,00)	- 4 (30,77)
- Redistribution vasculaire N(%)	- 0 (0,00)	- 2 (15,38)
Voie d'accouchement		
- Voie basse N(%)	- 22 (100,00)	- 6 (46,15)

- Césarienne N(%)	- 0 (0,00)	- 7 (53,85)
Age gestationnel médian à l'accouchement (étendue)	39 <sup>+6</sup> SA (38 <sup>+0</sup> -41 <sup>+6</sup> )	37 <sup>+4</sup> SA (28-41 <sup>+3</sup> )
Poids de naissance		
Moyenne +/- E.T.	3368g +/- 450	2226g +/- 801
- ≥ 90 <sup>ème</sup> percentile N(%)	- 0 (0,00)	- 0 (0,00)
- ]10 <sup>ème</sup> -90 <sup>ème</sup> [ percentile N(%)	- 22 (100,00)	- 4 (30,77)
- ≤ 10 <sup>ème</sup> percentile N(%)	- 0 (0,00)	- 9 (69,23)
- < 3 <sup>ème</sup> percentile N(%)	- 0 (0,00)	- 3 (23,08)
Score d'Apgar à 5 min		
- 10 N(%)	- 20 (90,91)	- 10 (76,92)
- <10 N(%)	- 2 (9,09)	- 3 (23,08)
- ≤5 N(%)	- 0 (0,00)	- 0 (0,00)
pH artériel		
Moyenne +/- E.T.	7,28 +/- 0,07	7,26 +/- 0,07
Transfert en néonatalogie ou en réanimation N(%)	0 (0,00)	8 (61,54)
Poids moyen du placenta (+/- E.T.)	468 g +/- 45	374 g +/- 83
Délai entre l'accouchement et l'analyse élastographique des placentas (+/- E.T.)	402 min +/- 228	450 min +/-252

E.T. : écart-type

### 3.2.3.2 Valeurs moyennes de $C_s$ (50 Hz) et $n$

Dans tous les cas (35 placentas), les valeurs de vitesse de l'onde de cisaillement  $C_s$  à 50 Hz et de l'exposant  $n$  ont pu être calculées. Ces valeurs sont présentées dans le Tableau 3-6.

Tableau 3-6 Valeurs de Cs à 50 Hz et de l'exposant n du modèle rhéologique fractionnaire dans les différents groupes.

	Cs à 50 Hz Moyenne +/- E.T.	P value	Exposant n du modèle fractionnaire	P value
Grossesses non compliquées	1,77 m/s +/- 0,48		1,27 +/- 0,11	
N= 22	Médiane (IQR) : 1,65 (1,46-1,90)		Médiane (IQR) : 1,29 (1,20-1,35)	
RCIU (isolés et associés)	1,06 m/s +/- 0,06	< 0,001	1,03 +/- 0,24	0,014
N= 9				
PE (isolées et associées)	1,14 m/s +/- 0,16	0,006	1,15 +/- 0,29	0,811
N= 4				
RCIU isolés	1,05 m/s +/- 0,05	< 0,001	1,01 +/- 0,24	0,006
N= 7				
PE isolées	1,20 m/s +/- 0,22	0,068	1,18 +/- 0,36	1
N= 2				

IQR : intervalle interquartile (pour Inter Quartile Range) ; E.T. : écart type ; comparaisons effectuées au moyen du test de Mann Whitney

La valeur moyenne de Cs (50 Hz) était significativement plus basse en cas de RCIU (1,06 m/s +/- SD 0,06) par rapport au groupe contrôle (1,77 m/s +/- 0,48,  $P < 0,001$ ). Cette différence de vitesse était toujours observée lorsqu'on comparait les RCIU isolés (sans PE associée) aux placentas normaux ( $P < 0,001$ ). Il existait également une différence entre la valeur moyenne de Cs (50 Hz) du groupe des PE (1.14 m/s +/- 0.16, N=4), et celle des placentas normaux ( $P = 0,006$ ). Toutefois cette différence n'était plus retrouvée lorsque la comparaison portait sur les seules PE isolées (sans RCIU associé, N=2, Cs= 1,20 m/s +/- 0,22). Par ailleurs, la valeur moyenne de l'exposant n était significativement plus basse en cas de RCIU (1,03 +/- 0,24) par rapport au groupe contrôle (1.27 +/- 0.11) ( $P = 0,014$ ). Comme pour la vitesse, cette valeur moyenne de n restait plus basse que celle du groupe contrôle lorsque la comparaison portait sur les seuls RCIU isolés ( $P = 0,006$ ). En revanche, on n'observait pas de différence significative du paramètre n lorsqu'on comparait le groupe des PE à celui des grossesses non compliquées, que les PE soient associées ou isolées (1,15 +/- 0,29 et 1,18 +/- 0,36 ;  $P = 0,811$  et 1 respectivement).

Les résultats de Cs (50 Hz) en fonction de n sont présentés sur la Figure 3-7. Les points de cette figure sont identifiés en fonction du tableau clinique de la grossesse (à gauche) et en fonction de l'existence ou non d'anomalies anatomopathologiques du placenta (à droite). Les valeurs les plus petites du paramètre n étaient mesurées pour les deux cas de RCIU sévères.

Toutefois, on ne retrouvait pas de corrélation entre le percentile du poids de naissance et la valeur de Cs ( $r = -0,251$ ,  $P = 0,515$  pour l'échantillon des placentas RCIU, et  $r = 0,107$ ,  $P = 0,840$  pour l'échantillon des placentas présentant des anomalies anatomopathologiques). On ne retrouvait pas non plus de corrélation significative entre le percentile du poids de naissance et la valeur de n ( $r = 0,042$ ,  $P = 0,915$  pour les RCIU, et  $r = 0,286$ ,  $P = 0,556$  pour les placentas avec anomalies anatomopathologiques).

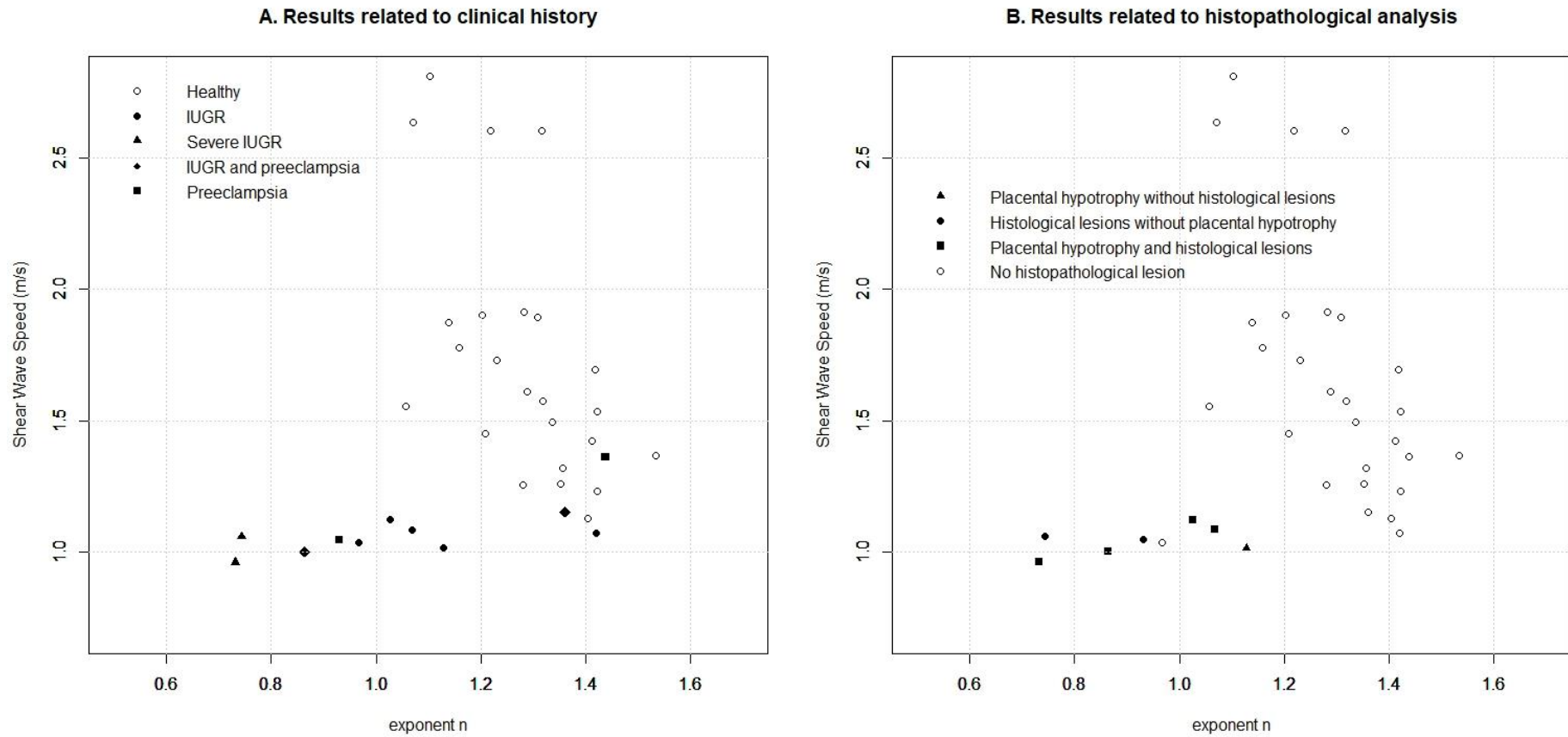


Figure 3-7 Représentation de la vitesse de l'onde de cisaillement  $C_s$  (50 Hz) en fonction de l'exposant  $n$  du modèle fractionnaire pour les 35 placentas de l'étude. A gauche (A), les résultats sont présentés en fonction du tableau clinique au cours de la grossesse. A droite, les résultats sont présentés en fonction de l'existence ou non d'anomalies anatomopathologiques (qu'il s'agisse d'une hypotrophie placentaire ou de lésions histologiques)

### 3.2.3.3 Performances diagnostiques du système

Les performances diagnostiques de notre système d'élastographie transitoire sont présentées dans le Tableau 3-7. Le diagnostic considéré ici était la présence d'un RCIU ou d'une PE, ce qui correspondait à 11 cas pathologiques et à 24 cas normaux.

Les seuils choisis pour les calculs sont une valeur de  $C_s$  à 1,37m/s et une valeur de  $n$  à 1,13, afin de minimiser les nombres de faux positifs et de faux négatifs. Les performances d'autres seuils ont été calculées mais ne sont pas présentées ici. Graphiquement, le seuil de 1,13 pour  $n$  consiste à passer à droite d'un point dont la valeur  $n$  est 1,128.

Par ailleurs, les courbes ROC pour les valeurs de  $C_s$  et de  $n$  sont présentées sur la Figure 3-8. Ces courbes étaient obtenues à partir de modèles de régression logistique simple expliquant la présence ou non du diagnostic par la vitesse  $C_s$  ou par le paramètre  $n$ . Pour  $C_s$ , la valeur de l'AUC était à 0,98 (IC95% 0,94-1), et pour  $n$  l'AUC était à 0,75 (IC95% 0,51-0,99). Les faibles effectifs des échantillons ne permettaient pas de réaliser des régressions logistiques multiples.

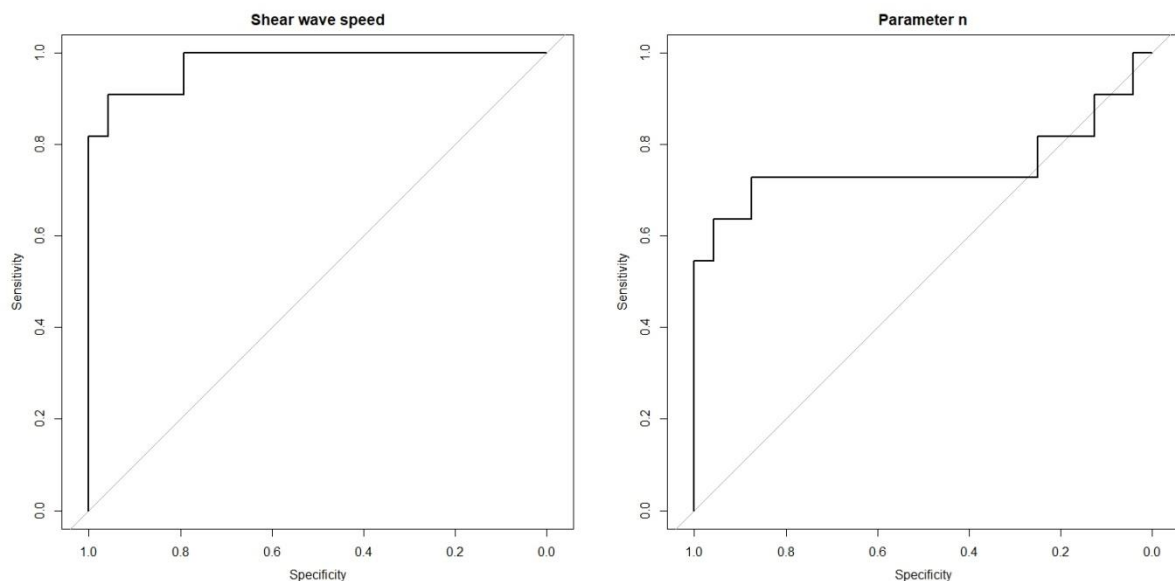


Figure 3-8 Courbes ROC présentant les performances de  $C_s$  (à gauche) et de  $n$  (à droite) pour le diagnostic du RCIU ou de la PE.



Tableau 3-7 Performances diagnostiques du système d'élastographie transitoire 2D (valeurs calculées pour des seuils de Cs et n fixés à 1,37 m/s et 1,13 respectivement). Le diagnostic considéré est la présence ou non d'un RCIU ou d'une PE.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	OR (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
Cs<1,37 m/s	100,00	75,00	64,71	100,00	Non calculable	4,00(2,00-8,00)	0,00
n<1,13	72,73	87,50	72,73	87,50	18,67 (3,10-112,43)	5,82(1,90-17,81)	0,31 (0,12-0,83)
Cs<1,37 m/s ou n<1,13	100,00	62,50	55,00	100,00	Non calculable	2,67 (1,59-4,47)	0,00
Cs<1,37 m/s et n<1,13	72,73	100,00	100,00	88,89	Non calculable	Non calculable	Non calculable

LR+ : rapport de vraisemblance positif (LR pour « likelihood ratio » ; LR- : rapport de vraisemblance négatif ; OR : Odds ratio ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

### 3.2.3.4 Comparaison des différentes régions du placenta

Dans le groupe des 13 placentas pathologiques, la valeur moyenne de Cs était 1,12 m/s +/- 0,13. La moyenne des vitesses étaient de 1,15 m/s +/- 0,27 dans la région centrale du placenta, et de 1,08 m/s +/- 0,17 dans la région périphérique du placenta (P = 0,19). De la même façon, aucune différence de Cs et de n n'était retrouvée pour les 22 placentas normaux.

### 3.2.3.5 Analyse clinique des données

Dans le groupe des 22 placentas normaux, on ne retrouvait aucune anomalie anatomopathologique significative. Les lésions anatomopathologiques des placentas du groupe des 13 grossesses compliquées sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 3-8 Anomalies anatomopathologiques retrouvées dans le groupe des 13 placentas pathologiques

	Ensemble des RCIU N = 9	Ensemble des PE N=4	RCIU isolés N=7	PE isolées N=2	Autres N=2
Hypotrophie N(%)	6 (66,67)	2 (50,00)	5 (71,43)	1 (50,00)	0 (0,00)
Lésions villositaires N(%)	5 (55,56)	3 (75,00)	3 (42,86)	1 (50,00)	0 (0,00)
Dépôts de fibrine périvillositaire N(%)	1 (11,11)	1 (25,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Lésions d'intervillite N(%)	1 (11,11)	0 (0,00)	1 (14,29)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anomalies de la chambre intervillieuse N(%)	2 (22,22)	1 (25,00)	1 (14,29)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anomalies de la plaque basale N(%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anomalies des membranes N(%)	2 (22,22)	1 (25,00)	2 (28,57)	1 (50,00)	1 (50,00)
Présence	3 (33,33)	3 (75,00)	1 (14,29)	1 (50,00)	0 (0,00)

d'infarctus N(%)					
Autres lésions N(%)	0 (0,00)	1 (25,00) amas nucléaires périvillositaires	0 (0,00)	1 (50,00) amas nucléaires périvillositaires	1 (50,00) HRP

Les Doppler de l'artère ombilicale et de l'artère cérébrale moyenne du fœtus, réalisés au cours de la grossesse, sont représentés en fonction des valeurs de Cs et de n sur les Figure 3-9 et Figure 3-10. Ces figures ne représentent que les placentas pour lesquels des anomalies anatomopathologiques ont été identifiés, et lorsque les données Doppler sont disponibles. Les coefficients de corrélation de Spearman n'étaient pas significatifs pour les valeurs de Cs :  $r=-0,214$  pour l'index ombilical (IR ou IP),  $P=0,662$  ;  $r=0,400$  pour l'index cérébral (IR ou IP),  $P=0,750$  ; et  $r=0,074$  pour le rapport cérébro-placentaire (IR ou IP),  $P=0,875$ . La corrélation entre l'exposant n et les index Doppler n'était pas non plus significative :  $r=-0,75$ ,  $P=0,066$  pour les index ombilicaux,  $r=0,4$ ,  $P=0,75$  pour les index cérébraux, et  $r=-0,22$ ,  $P=0,632$  les rapports cérébro-placentaires.

Lorsqu'on rapporte les index Doppler à l'ensemble des placentas RCIU (qu'ils soient ou non associés à une PE) et non plus seulement aux seuls placentas ayant présenté des anomalies anatomopathologiques, on ne trouve aucune corrélation significative avec Cs et n, ce qui est illustré sur les Figure 3-11 et Figure 3-12 respectivement.

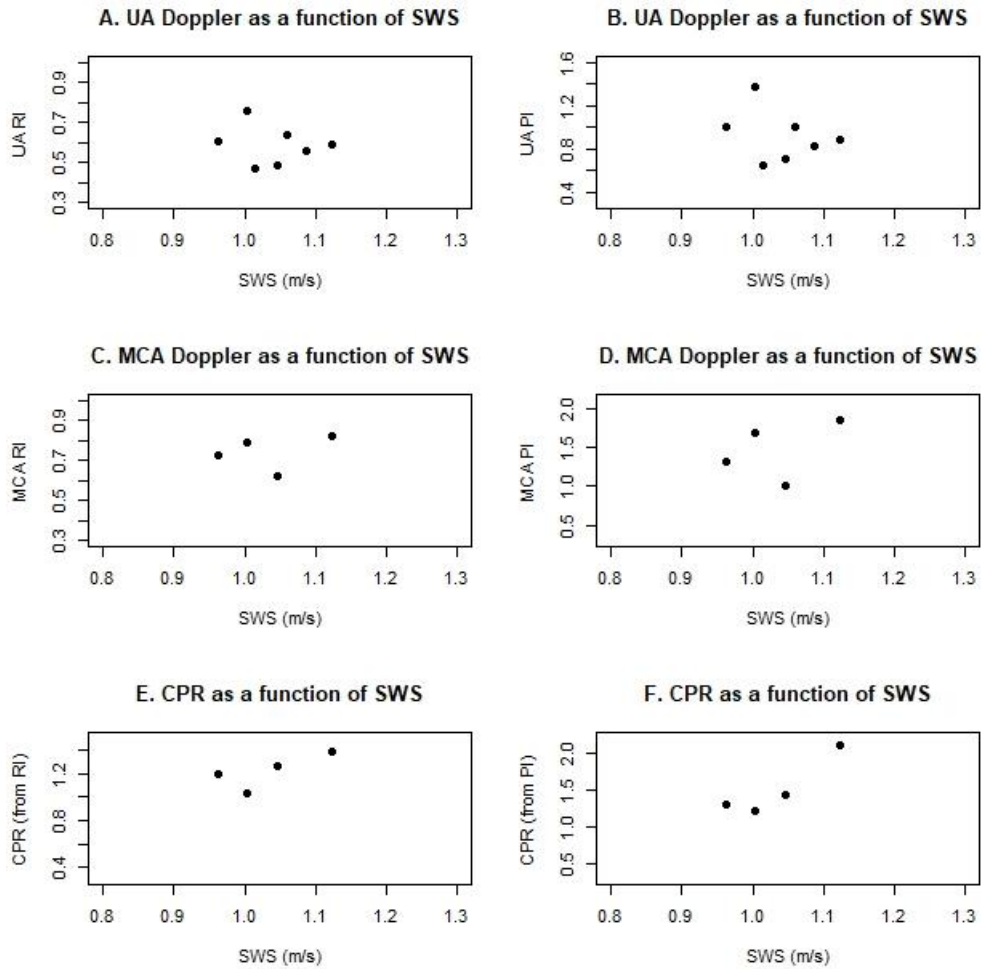


Figure 3-9 Représentation des index Doppler (réalisés au cours de la grossesse) en fonction de la valeur de Cs (mesurée sur le placenta délivré) : première ligne, Doppler de l'artère ombilicale (UA), index de résistance (IR) et de pulsativité (IP) (A et B respectivement) ; deuxième ligne, Doppler de l'artère cérébrale moyenne (MCA) (IR et IP, C et D respectivement) ; troisième ligne, index cérébroplacentaire ( $IR_{MCA}/IR_{UA}$  et  $IP_{MCA}/IP_{UA}$ , E et F respectivement). Sur ces graphiques, seuls sont représentés les placentas avec des anomalies anatomopathologiques (lorsque les données Doppler sont disponibles)

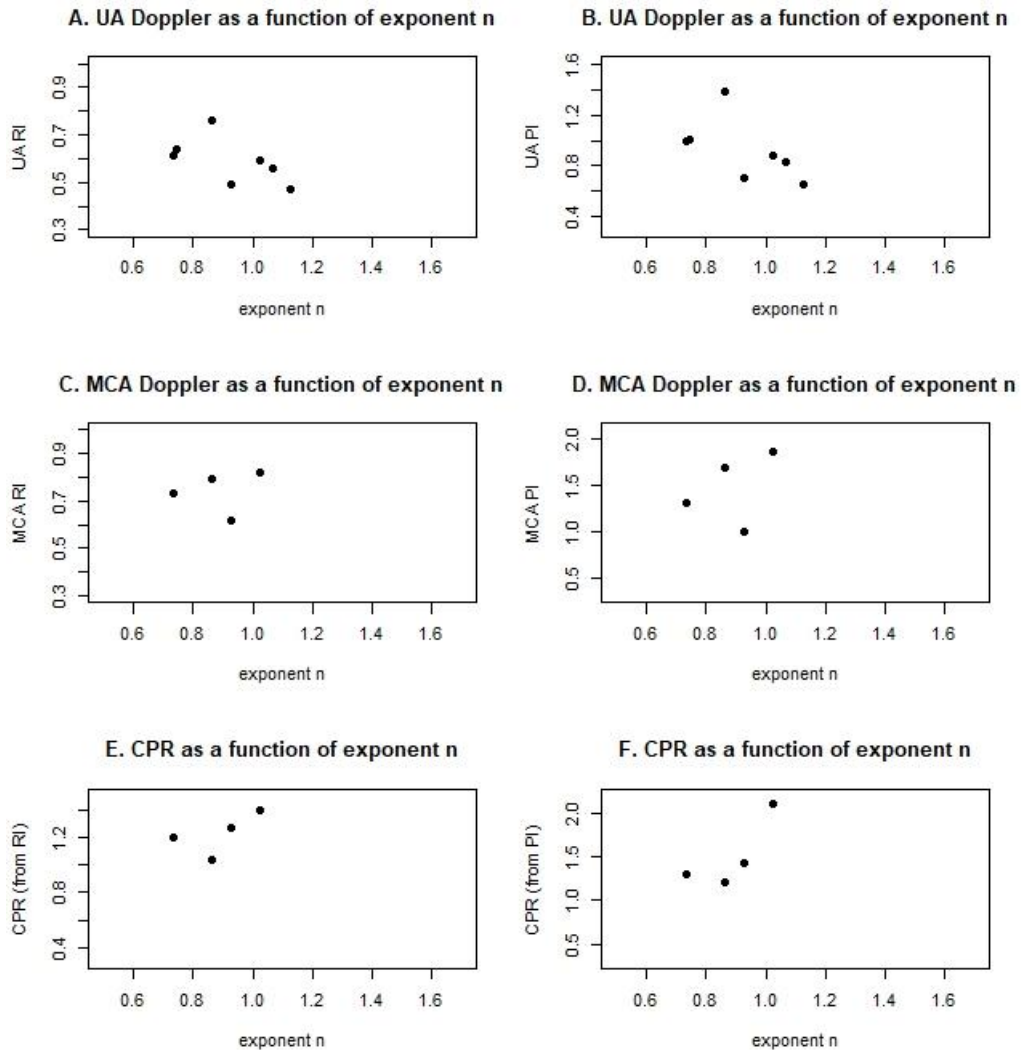


Figure 3-10 Représentation des index Doppler (réalisés au cours de la grossesse) en fonction de la valeur de n (mesurée sur le placenta délivré) : première ligne, Doppler de l'artère ombilicale (UA), index de résistance (IR) et de pulsativité (IP) (A et B respectivement) ; deuxième ligne, Doppler de l'artère cérébrale moyenne (MCA) (IR et IP, C et D respectivement) ; troisième ligne, index cérébroplacentaire ( $IR_{MCA}/IR_{UA}$  et  $IP_{MCA}/IP_{UA}$ , E et F respectivement). Sur ces graphiques, seuls sont représentés les placentas avec des anomalies anatomopathologiques (lorsque les données Doppler sont disponibles)

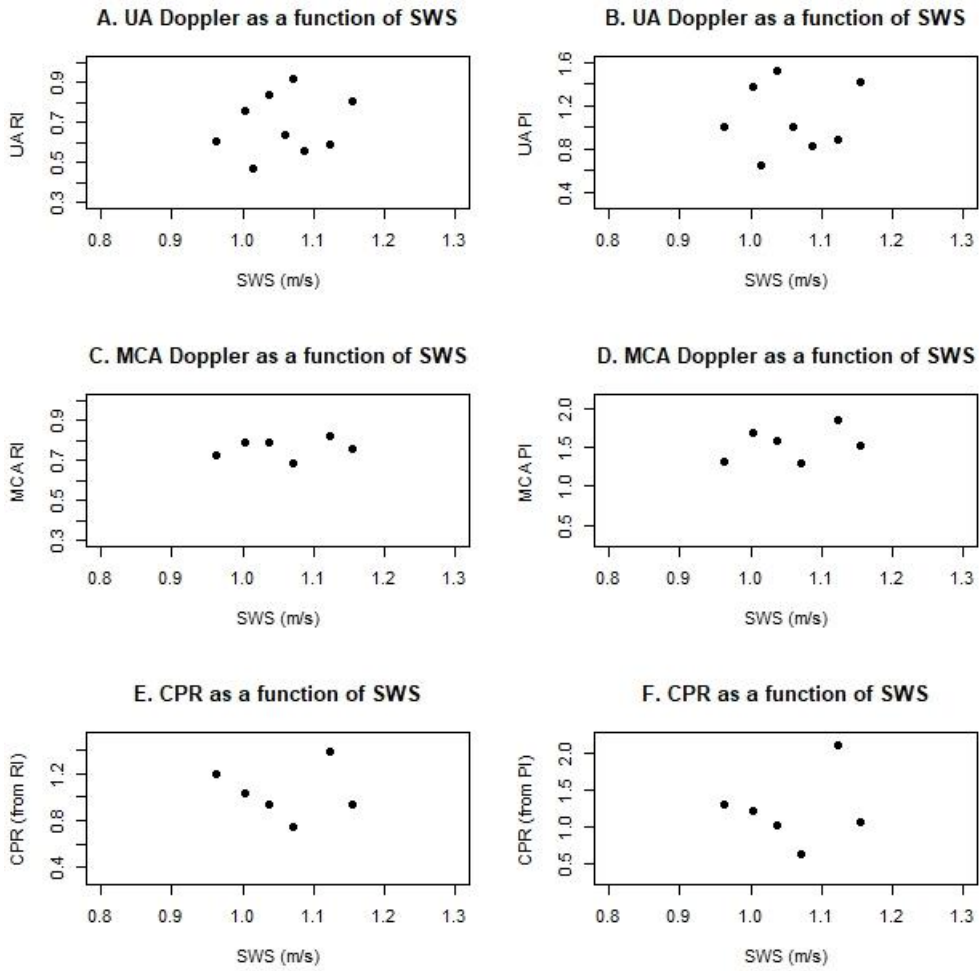


Figure 3-11. Même figure que précédemment (index Doppler en fonction de Cs) mais rapportée aux 9 placentas RCIU (lorsque les données sont disponibles)

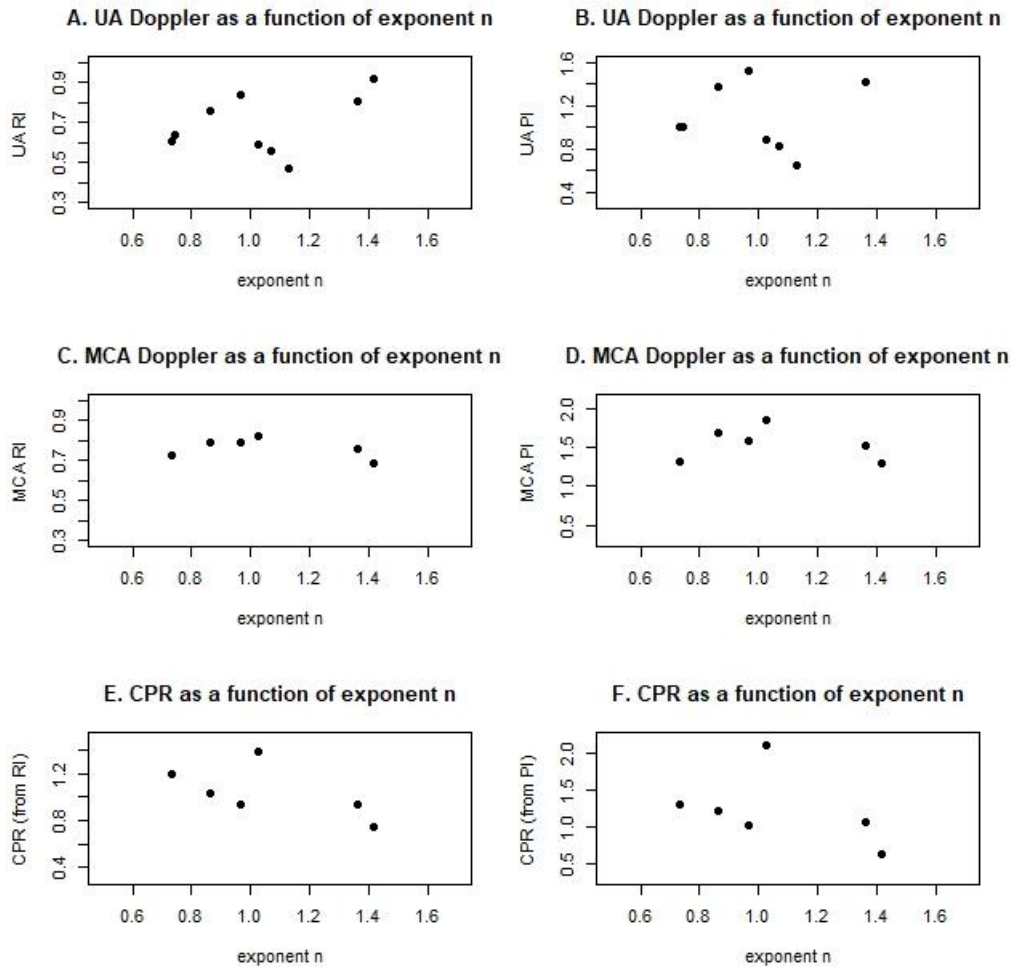


Figure 3-12 Même figure que précédemment (index Doppler en fonction de n) mais rapportée aux 9 placentas RCIU (lorsque les données sont disponibles)

L'influence de l'âge gestationnel à l'accouchement sur les valeurs de Cs et n est illustrée sur la Figure 3-13. La corrélation de Spearman entre l'âge gestationnel et Cs n'est pas significative :  $r=0,29$ ,  $P=0,09$ . La corrélation n'est pas non plus significative entre l'âge gestationnel et le paramètre n :  $r=-0,10$ ,  $P=0,57$ . Par ailleurs, nous avons étudié la corrélation entre Cs, n et l'âge gestationnel en réalisant un ajustement sur le caractère pathologique ou non du placenta. Le modèle de régression linéaire multiple expliquant Cs par le caractère pathologique et par l'âge gestationnel retrouvait respectivement des coefficients de régression de  $-0,69$  ( $P<0,001$ ) et  $-0,008$  ( $P=0,69$ ). Par ailleurs le modèle expliquant n par le caractère

pathologique et par l'âge gestationnel retrouvait respectivement des coefficients de régression de -0,23 (P=0,04) et de -0,02 (P=0,02).

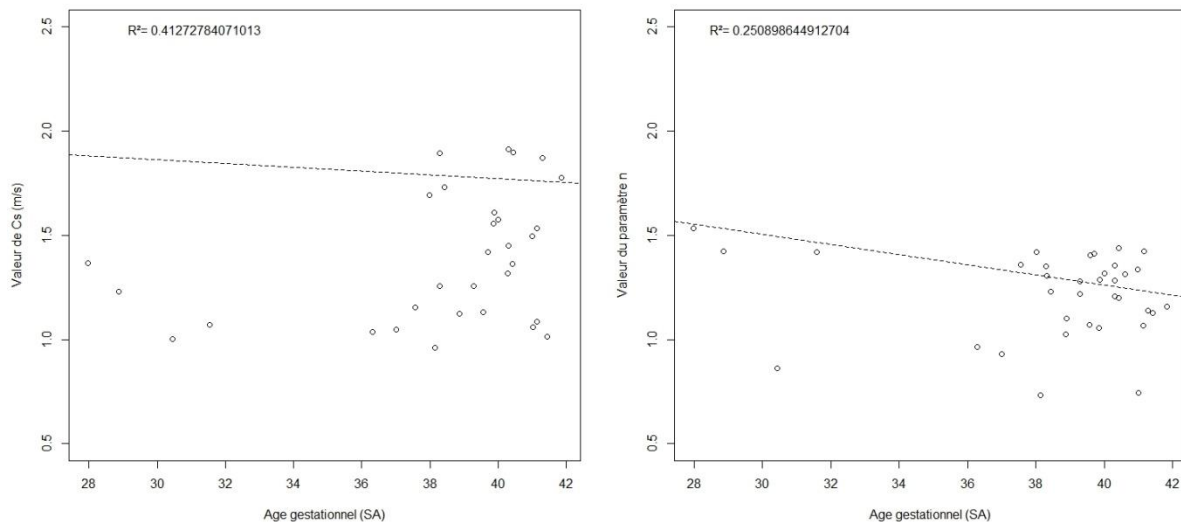


Figure 3-13 Représentation de Cs (à gauche) et de n (à droite) en fonction de l'âge gestationnel à l'accouchement. Les 35 placentas de l'étude sont représentés. Les droites de régression tracées sur les figures correspondent aux modèles linéaires multiples expliquant respectivement Cs et n par l'âge gestationnel et le caractère pathologique ou non du placenta. Dans les deux cas, le caractère pathologique du placenta est un facteur significatif, mais pour le paramètre n, l'âge gestationnel est également un facteur significatif.

Outre l'influence significative de l'âge gestationnel sur la valeur de n (et non sur Cs), on peut également interpréter le signe négatif du coefficient de régression (droite affichée sur la Figure 3-13 à droite) : plus l'âge gestationnel est précoce, plus la valeur de n est élevée. Cela signifie qu'en extrapolant la valeur de n de nos placentas normaux à terme dans une population fictive pour laquelle tous les placentas auraient le même âge gestationnel que les cas pathologiques et précoces, alors les différences de n seraient encore plus grandes que ce que nous avons observé.

Concernant la voie d'accouchement des placentas pathologiques, les valeurs moyennes de Cs et de n étaient respectivement 1,17 m/s +/- 0,15 et 1,24 +/- 0,28 en cas de césarienne (N=7), et de 1,06 m/s +/- 0,07 et 0,99 +/- 0,24 en cas d'accouchement voie basse (N = 6 ; P = 0,234 et 0,138 respectivement).



### 3.2.3.6 Reproductibilité intra et interobservateur

Les valeurs du CCI pour les reproductibilités intra et interobservateur sont présentés dans le Tableau 3-9. Ce tableau présente l'analyse pour le seul groupe des placentas pathologiques (N=13). La Figure 3-14 montre les graphiques de Bland et Altman pour les valeurs de Cs et de n dans ce même groupe des placentas pathologiques.

Tableau 3-9 Reproductibilité intra et interobservateur de la vitesse Cs et du paramètre n pour le groupe des placentas pathologiques (N=13)

	Reproductibilité intraobservateur		Reproductibilité interobservateur	
	Limites à 95%	CCI (IC 95%)	Limites à 95%	CCI (IC 95%)
Cs (m/s)	-0,29 ; 0,34	0,76 (0,27 ; 0,95)	-0,35 ; 0,23	0,68 (0,24 ; 0,88)
n	-0,86 ; 0,83	0,46 (0,17 ; 0,73)	-0,62 ; 0,58	0,68 (0,29 ; 0,86)

CCI : Coefficient de corrélation intraclassé ; IC : intervalle de confiance

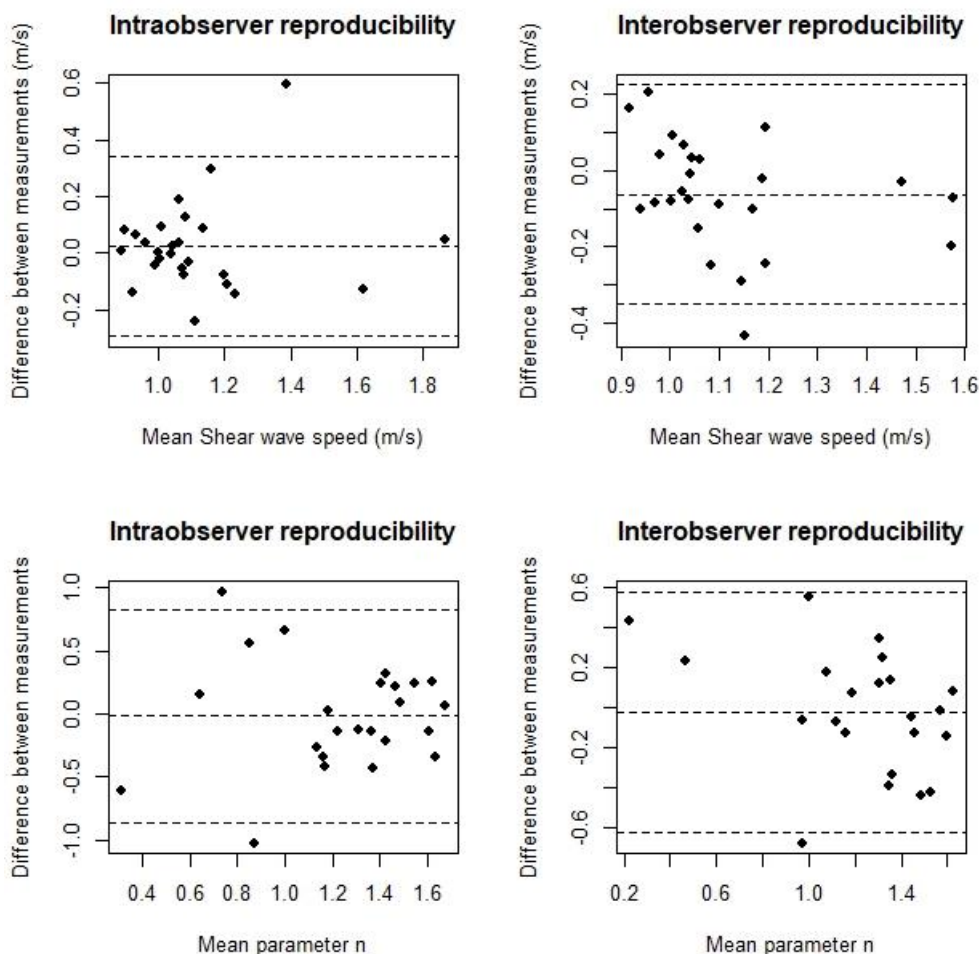


Figure 3-14 Graphiques de Bland et Altman représentant la reproductibilité intraobservateur (à gauche) et interobservateur (à droite) pour la vitesse  $C_s$  (en haut) et le paramètre  $n$  (en bas).  
Les données présentées ici ne concernent que les 13 placentas pathologiques.

### 3.2.3.7 Comparaison de la méthode transitoire au mode SSI

Le Tableau 3-10 présente la comparaison des valeurs de  $C_s$  obtenues avec notre méthode d'élastographie transitoire et celles du mode SSI de l'Aixplorer® dans un échantillon de 10 placentas du groupe « pathologique » (données manquantes en SSI pour les 3 placentas restants, et 6 mesures manquantes pour les 10 placentas en question), soit un total de 120 mesures par méthode. Les résultats sont présentés de façon globale pour l'ensemble des mesures, et de façon séparée pour la région centrale et la région périphérique. Il existe une différence significative entre les valeurs de  $C_s$  obtenues en SSI et en transitoire. Toutefois, la fréquence des mesures est connue en transitoire (50 Hz), et pas en SSI.

Par ailleurs, on n'observe pas de différence entre les mesures SSI de la zone centrale et de la zone périphérique.

Tableau 3-10 Comparaison des valeurs de vitesse (Cs) de la méthode SSI avec notre méthode d'élastographie transitoire (valeurs de Cs à 50 Hz). Les résultats sont présentés pour 10 placentas pathologiques pour lesquelles les valeurs des deux méthodes étaient disponibles, soit un total de 120 mesures pour chaque méthode.

Ensemble des mesures (centrale et périphérique)				
		SSI	TE	P
Cs (m/s)	Moyenne +/- ET	2,66+/-1,12	1,14+/-0,24	<0,001 (SSI/TE)
	Médiane (Q1-Q3)	2,40 (2-2,66)	1,06 (0,99-1,23)	
E (kPa)	Moyenne +/- ET	23,43+/-25,70	NA	NA
	Médiane (Q1-Q3)	15,20 (8,67-27,08)		
Mesure centrale				
Cs (m/s)	Moyenne +/- ET	2,61+/-1,23	1,19+/-0,29	<0,001 (SSI/TE) 0,209 (central/périphérique)
	Médiane (Q1-Q3)	2,30 (1,95-2,83)	1,08(1,00-1,31)	
E (kPa)	Moyenne +/- ET	23,54+/-29,96	NA	0,382 (central/périphérique)
	Médiane (Q1-Q3)	14,52(7,68-23,52)		
Mesure périphérique				
Cs (m/s)	Moyenne +/- ET	2,72+/-0,99	1,10+/-0,18	<0,001 0,209 (central/périphérique)
	Médiane (Q1-Q3)	2,47 (2,10-3,30)	1,04(0,99-1,17)	

E (kPa)	Moyenne +/- ET	23,32+/-20,84	NA	0,382 (central/périphérique)
	Médiane (Q1-Q3)	16,57 (10,83-32,67)		

Cs : vitesse de l'onde de cisaillement ; E : module d'Young ; ET : écart-type ; Q1-Q3 : intervalle interquartile ; SSI : Supersonic Shear Imaging ; TE : Transient Elastography (élastographie transitoire).

### 3.2.4 Discussion

#### 3.2.4.1 Principaux résultats

Notre étude montre des différences d'élasticité significatives entre le groupe des placentas pathologiques et celui des placentas sains. Toutefois les différences les plus marquées étaient observées entre les RCIU et les placentas sains. Les différences entre les placentas sains, les PE et les autres complications (HRP) sont plus difficiles à interpréter en raison des faibles effectifs des échantillons. L'élasticité des placentas RCIU semble plus basse comme en témoigne la vitesse Cs plus petite. Le principal résultat est présenté sur la Figure 3-7: la représentation de Cs en fonction de n a l'avantage de faire la synthèse entre les données d'élasticité d'une part, et l'évolution de cette élasticité en fonction de la fréquence d'autre part. Cette dispersion en fréquence diffère significativement dans les groupes RCIU et placentas normaux. Cette analyse en fréquence semble donc améliorer la distinction élastographique *ex vivo* entre les placentas RCIU et les placentas sains.

De plus, ces différences semblent avoir un lien avec les anomalies anatomopathologiques observées (Figure 3-7 et Tableau 3-8), qu'il s'agisse de l'hypotrophie placentaire ou des lésions histologiques. Par ailleurs les performances diagnostiques du système sont très satisfaisantes pour identifier les atteintes placentaires du RCIU ou de la PE.

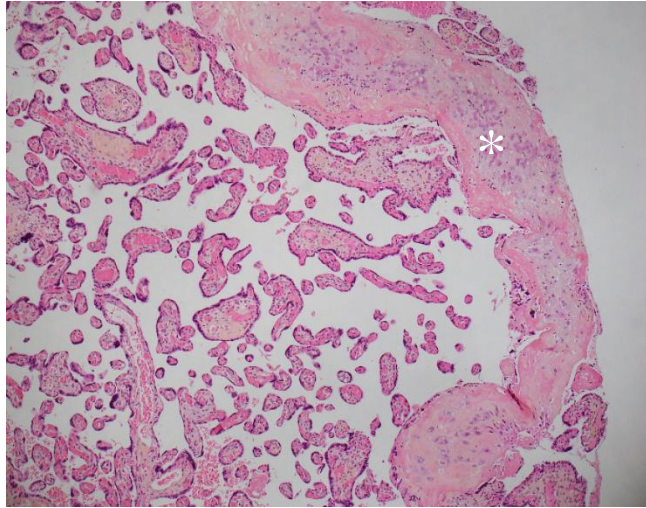


Figure 3-15 Examen anatomopathologique d'un placenta présentant des valeurs diminuées de Cs et n. On observe ici une hypoplasie villositaire. L'hypoplasie des villosités distales est fréquente et ne représente pas en soi une situation pathologique. En revanche, la présence d'une hypoplasie à proximité de la plaque basale est très anormale. C'est le cas ici, la plaque basale étant marquée par une astérisque.

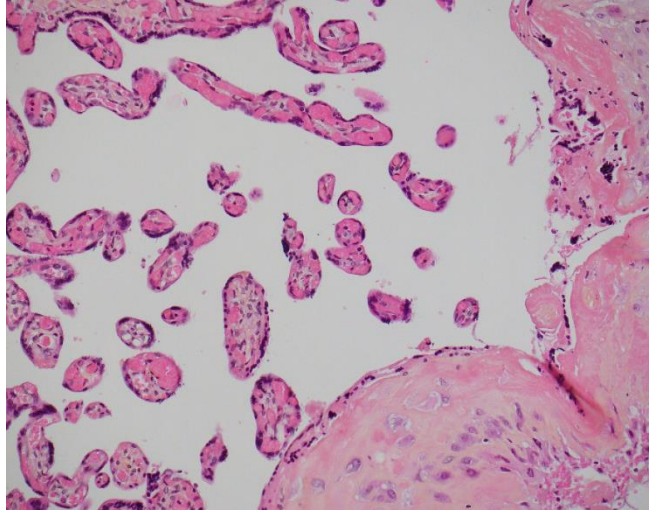


Figure 3-16 Même image anatomopathologique que précédemment à un plus fort grossissement. L'image illustre l'hypoplasie villositaire jouxtant la plaque basale (*cf supra*). Sur cette image, l'écartement des différentes structures tissulaires est un artéfact lié à la technique anatomopathologique. Contrairement à ce que suggère cette image, les villosités ne sont pas flottantes dans une poche sanguine. Cette remarque est importante sur le plan acoustique, car les ondes de cisaillement ne se transmettent pas dans l'eau.

Nous n'avons pas observé de variation de l'élasticité entre les différentes régions du placenta, qu'il s'agisse des placentas sains ou pathologiques. Ce résultat est concordant avec la littérature (20–22,29).

Par ailleurs, nous avons observé des différences significatives entre les valeurs de vitesse fournies par notre méthode à 50 Hz, et celles fournies par le mode SSI (ces dernières valeurs étant en moyenne plus élevées). Nous n'avons pas observé de telles différences avec le système en ondes planes (partie 3.1). Hormis d'éventuelles différences de fréquence, nous n'avons pas d'explication précise pour cette observation.

Enfin, la reproductibilité intra et interobservateur de nos mesures semble acceptable et même légèrement supérieure à celle du système de pot vibrant décrit dans la partie 3.1.

#### 3.2.4.2 Signification clinique des résultats

Cette étude apporte une preuve de concept sur l'intérêt de l'analyse en fréquence du module de cisaillement. Même si les effectifs de l'étude sont modestes, les valeurs mesurées de  $C_s$  et de  $n$  semblent bien corrélées avec le tableau clinique et avec les lésions anatomopathologiques.

Même les quelques cas apparemment discordants trouvent une explication. Par exemple, on observe sur la Figure 3-7A quelques points du groupe pathologique dont les valeurs de  $n$  sont similaires à celles des placentas sains. Ces points correspondent à des placentas sans lésion anatomopathologique (Figure 3-7B). Inversement on observe un placenta histologiquement sain présentant des valeurs de  $C_s$  et de  $n$  similaires à celles des placentas avec atteinte macro ou microscopique. Bien que ce placenta ne comportait pas de lésion observable, il correspondait à un tableau clinique de RCIU.

Par ailleurs, les deux placentas ayant les valeurs de  $C_s$  et  $n$  les plus basses correspondaient à des RCIU sévères mais ne présentaient que des lésions microscopiques modérées. On peut souligner ici que l'analyse anatomopathologique conventionnelle ne donne qu'un renseignement partiel sur des informations telles que la morphologie villositaire, et que cet examen n'est pas toujours en lien avec le tableau clinique. Ainsi, il ne s'agit pas d'un gold

standard infaillible. Bien que la corrélation des résultats élastographiques et des données anatomopathologiques ne soit pas parfaite dans tous les cas, nos résultats sont très encourageants.

Nos résultats concernant la vitesse de l'onde de cisaillement semblent être en contradiction avec la littérature décrite dans la partie 1. En effet, la plupart des études publiées rapportent une élévation de l'élasticité placentaire en cas de PE ou de RCIU. Cette littérature est abondante avec 20 études d'élastographie ultrasonore portant sur le placenta humain *in vivo*, soit un total de 1285 femmes enceintes ayant bénéficié d'une élastographie placentaire au cours de leur grossesse (voir partie 1). Toutefois les effectifs de placentas en rapport avec une PE ou un RCIU dans ces 20 études sont beaucoup plus faibles : seuls 220 placentas ont été analysés pour la PE ou l'HTA gravidique (sans qu'il soit toujours possible de faire la distinction entre les deux situations) et 21 placentas ont été analysés pour le RCIU. Les techniques élastographiques employées étaient variables, et aucune étude ne rapportait de résultat en élastographie transitoire. Parmi ces 20 études, seules 2 rapportaient explicitement une analyse anatomopathologique des placentas. De plus, les critères de sélection des RCIU ne portaient pas sur le ralentissement de la croissance échographique. Il est donc possible qu'une grande partie de ces données publiées sur RCIU correspondent en fait à des situations de fœtus petits pour l'âge gestationnel (PAG) sans véritable insuffisance placentaire.

Par ailleurs les valeurs de Cs et de module d'Young rapportées dans la littérature sont assez hétérogènes. A une exception près (53), la fréquence à laquelle était réalisée les mesures n'est pas rapportée dans les articles. La comparaison des valeurs moyennes de Cs dans notre étude et dans celles des autres études *ex vivo* retrouve des ordres de grandeur cohérents : pour nous (à 50 Hz) 1,77 m/s en cas de placentas normaux, vs 1,23 à 1,92 m/s dans la littérature (voir partie 1). En cas de RCIU, nous trouvons une Cs (50 Hz) moyenne de 1,06 m/s vs 1,94 m/s pour Sugitani *et al.* (20) (seule étude *ex vivo* comportant des RCIU). En cas de PE, nous trouvons une Cs (50 Hz) moyenne de 1,14 m/s vs 1,49 m/s pour Sugitani *et al.* (20) (cette dernière étude était la seule étude *ex vivo* qui comportait des PE, mais elle mélangeait les PE et les HTA gravidiques).

Nous n'avons pas d'explication définitive pour cette diminution observée de Cs en cas de RCIU. Le fait d'observer une dispersion en fréquence de la vitesse de l'onde de cisaillement peut être en rapport avec les variations de microarchitecture placentaire, mais également avec

des variations de viscosité. Toutefois l'approche par le modèle rhéologique fractionnaire ne permettait pas d'explorer spécifiquement la viscosité du placenta.

Si les variations de  $C_s$  et  $n$  étaient en rapport avec le phénotype villositaire (excès d'angiogénèse non branchée ou excès d'angiogénèse branchée), et si notre échantillon de placentas correspondait majoritairement à des angiogénèses non branchées, alors il serait possible d'envisager le modèle suivant : plus la villosité est pauvre en ramifications, plus son élasticité est faible et plus le paramètre  $n$  est faible. Et inversement, un excès de ramifications villositaires pourrait conduire à une augmentation de l'élasticité et du paramètre  $n$ , au-delà de la situation normale. Ainsi une valeur anormale de  $n$  ne correspondrait pas nécessairement à une diminution de  $n$ , mais pourrait correspondre au contraire à une élévation excessive de ce paramètre.

Toutefois, une telle affirmation supposerait d'avoir étudié des cas avec excès d'angiogénèse branchée (grossesse en altitude ou anémie chronique profonde) ce qui n'a pas été le cas dans ce travail.

Dans notre étude, le lien entre l'âge gestationnel et les valeurs mesurées de  $C_s$  et  $n$  constitue potentiellement un facteur de confusion. En effet les grossesses compliquées donnent lieu plus souvent à des accouchements prématurés (prématurité induite en raison de la pathologie). Les effectifs de l'étude ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur l'influence de l'âge gestationnel. Toutefois, l'ajustement sur l'âge gestationnel et le caractère pathologique du placenta dans un modèle de régression linéaire multiple montre que ces deux facteurs sont corrélés de façon significative et indépendante au facteur  $n$  ( $P = 0,004$  pour le caractère pathologique,  $P = 0,02$  pour l'âge gestationnel). En revanche, on ne retrouvait pas de lien significatif entre l'âge gestationnel et la vitesse  $C_s$  ( $P=0,69$ ). Cette liaison entre l'âge gestationnel et la valeur de  $n$  constitue point intéressant car la structure microscopique du placenta change tout au long de la grossesse. Il est possible que notre système soit suffisamment sensible pour détecter de telles modifications. De plus, il semblerait que la valeur de  $n$  diminue légèrement au cours de la grossesse. Ainsi les valeurs que nous avons mesurées pour des placentas à terme auraient probablement été plus élevées si les examens avaient été réalisés plus tôt. Ce facteur tend ainsi à augmenter le contraste entre les situations normales et pathologiques.



Par ailleurs, le lien éventuel entre les valeurs élastographiques et la sévérité des insuffisances placentaires peut être évalué par l'étude la corrélation entre Cs, n et les index Doppler, IR ou IP. En pratique clinique, la surveillance échographique des RCIU et des PE comprend la mesure des index Doppler de l'artère ombilicale et de l'artère cérébrale moyenne. En situation d'insuffisance placentaire, on observe une élévation progressive des index ombilicaux, une diminution progressive des index cérébraux, témoin de la vasodilatation des artères cérébrales moyennes et de la redistribution vasculaire. On observe ainsi une diminution progressive du rapport cérébro-placentaire. Lorsqu'on analyse spécifiquement les placentas présentant une anomalie anatomopathologique, la Figure 3-10 suggère que la diminution du paramètre n pourrait être liée à une élévation de l'index ombilical, à une diminution de l'index cérébral et à une diminution du rapport cérébro-placentaire. La liaison entre les Doppler et la vitesse Cs semble moins apparente. Evidemment, les petits effectifs de l'échantillon ne permettent pas d'avoir la puissance statistique suffisante pour identifier des corrélations significatives. Toutefois, même sur un groupe de placentas plus important (ensemble des RCIU), les corrélations avec Cs et n ne sont pas apparentes. Toutefois l'absence de corrélation entre les données Doppler et les valeurs de Cs et n ne signifient pas nécessairement un manque de performance de l'élastographie. En effet, cette dernière apporte une information d'une autre nature, complémentaire des Doppler.

Par ailleurs, le faible nombre d'oligoamnios ne permet pas de tirer des conclusions sur l'élasticité placentaire et la quantité de liquide amniotique.

#### 3.2.4.3 Au sujet d'une publication récente

Une publication récente a abordé la problématique des mesures d'élasticité multifréquentielles dans le placenta (53). Toutefois, la méthodologie employée par les auteurs est très différente de la nôtre. La technique rapportée dans cette étude, la Shear Wave Absolute Vibro-Elastography (SWAVE) consiste à émettre en continu à une seule fréquence un long train d'ondes. Ainsi, les auteurs renouvellent plusieurs fois l'expérience pour faire des mesures à plusieurs fréquences. Notre méthode étant impulsionnelle, nous émettons d'emblée de l'énergie dans une bande de fréquence (entre 20 et 80 Hz environ), ce qui nous évite de devoir renouveler l'expérience pour chaque fréquence considérée.

Par ailleurs, le fait d'émettre en continu un long train d'ondes a un inconvénient : l'onde se réfléchit dans l'organe, et ces réflexions vont perturber l'estimation de l'élasticité (54). Cette

problématique constitue la principale amélioration de l'élastographie transitoire par rapport à la vibroacoustographie.

En revanche, en émettant en continu de façon prolongée, les auteurs envoient plus d'énergie, ce qui présente l'avantage d'obtenir un niveau de signal plus élevé, et donc un meilleur rapport signal sur bruit. De plus, cette technique leur permet d'atteindre des fréquences beaucoup plus élevées que les nôtres, et d'aller jusqu'à 120 Hz. Avec notre technique, nous n'allions pas au-delà de 80 Hz, car nous étions limités par l'usage des vibreurs sur les fréquences élevées.

Enfin, la méthode SWAVE décrite dans cette publication ne permet pas pour l'instant d'envisager une mesure *in vivo* chez la femme enceinte, à la différence de notre système d'élastographie transitoire.

#### 3.2.4.4 Forces et limites de l'étude

Dans notre étude, nous avons limité les facteurs de confusion pouvant influencer l'élasticité des deux groupes (diabète, alloimmunisation). Les seuls facteurs qui diffèrent dans les deux groupes sont l'insuffisance placentaire d'une part, mais également la voie d'accouchement et l'âge gestationnel de la naissance (Tableau 3-5). La voie d'accouchement ne semble pas avoir d'influence sur les résultats, et comme nous l'avons mentionné précédemment, le lien des valeurs élastographiques avec l'âge gestationnel devrait être exploré dans des études ultérieures.

Les effectifs de notre étude sont évidemment limités, et la baisse observée de Cs et n, en particulier dans les cas de RCIU devra être confirmé ultérieurement.

Par ailleurs, les analyses anatomopathologiques de ce travail ont été réalisées selon une méthodologie classique. Nous n'avons donc pas accès à des informations plus précises telles que la morphologie des villosités chorales.

D'un point de vue méthodologique, nous n'avons pas mis en place de procédure d'aveugle à proprement parler.

Enfin, l'étude portait sur des placentas délivrés dont les caractéristiques biomécaniques peuvent différer sensiblement de la situation *in vivo* en raison de l'absence de vascularisation. Toutefois, un examen aussi incontournable que l'examen anatomopathologique considère

également le tissu placentaire lorsque celui-ci n'est plus vascularisé. Le fait que l'élastographie soit sensible à des modifications architecturales sur le placenta délivré est encourageant pour poursuivre les explorations *in vivo*.

### 3.2.5 Conclusion

L'analyse de la dispersion fréquentielle de la vitesse de l'onde de cisaillement pourrait améliorer la distinction entre placentas RCIU, PE, et placentas normaux par rapport à un calcul classique de vitesse ou de module d'Young. Le modèle fractionnaire fournit un paramètre  $n$  qui pourrait être sensible à un facteur de forme du tissu placentaire.

## 3.3 Application du dispositif d'élastographie transitoire 2-D *in vivo*

### 3.3.1 Introduction

Dans la partie précédente, nous avons montré que notre méthode d'élastographie transitoire permettait de distinguer les placentas en rapport avec un RCIU et les placentas sains. A ce stade, il ne s'agissait que d'une analyse de placentas délivrés. Avant d'effectuer des comparaisons *in vivo*, nous devons nous assurer de la faisabilité de notre méthode au cours de la grossesse. De nombreux facteurs, tels que l'importance de paroi abdominale peuvent limiter la mesure voire la rendre impossible. Les bons résultats sur fantômes ou sur placentas délivrés ne garantissent pas l'identification de l'onde de cisaillement *in vivo*. Nous avons donc appliqué notre système à une femme enceinte au troisième trimestre de la grossesse.

### 3.3.2 Description des cas

L'examen a été réalisé chez une femme de 25 ans primigeste, enceinte à 35 SA<sup>+3</sup>j. Celle-ci était hospitalisée à la maternité depuis une semaine en raison d'une rupture prématurée des membranes survenue à 34<sup>+3</sup> SA.

Hormis cette rupture des membranes, la grossesse était non compliquée. On n'observait pas d'hypertension artérielle, pas de protéinurie, et sur la plan échographique la croissance fœtale était sans particularité. Le Doppler de l'artère ombilical était sans particularité et la quantité de liquide amniotique était normale.

Le dispositif décrit à la partie 2 a été appliqué en utilisant la même sonde linéaire de 2,8MHz (128 éléments, Vermon, France) que celle utilisée dans les expériences *ex vivo*. L'installation était similaire à ce qui a été décrit précédemment. On disposait d'un générateur de fonctions et d'un amplificateur, tous deux raccordés à l'échographe Aixplorer®. Pour réaliser la mesure, on a fixé les réglages suivants pour l'émission ultrasonore : deux périodes, fréquence 2,81 MHz, 512 tirs émis à une PRF de 4000 Hz.

Le placenta était antérieur, situé à une profondeur entre 3,5 cm et 5,5 cm (Figure 3-17).

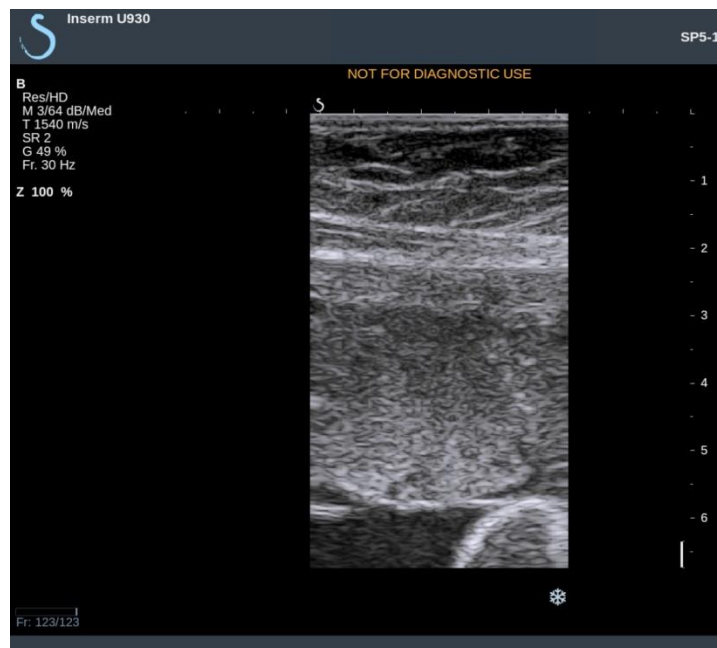


Figure 3-17 Aspect du placenta en mode B, juste avant la mesure élastographique

Après traitement des données IQ, on a alors obtenu l'élastogramme suivant (Figure 3-18). Sur cette figure, l'onde de compression est très apparente, mais on identifie bien une onde de cisaillement. Comme attendu pour une mesure *in vivo*, le signal est plus bruité que dans un gel ou dans une expérience *ex vivo*.

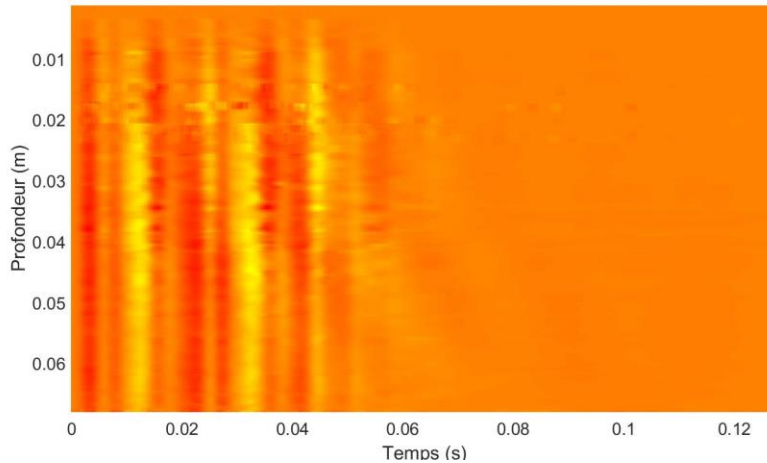


Figure 3-18 Elastogramme de l'expérience *in vivo*. On distingue les ondes de compression verticales et très visibles, et obliquement les ondes de cisaillement moins apparentes.

Dans cet exemple, on émettait 2 périodes, ce qui est relativement long. Ainsi, on observe un recouvrement temporel entre la compression et le cisaillement. Ce résultat suggère que des expériences ultérieures devraient être réalisées en n'émettant qu'une seule période afin de mieux séparer l'onde de compression et l'onde de cisaillement.

L'élastogramme segmenté est présenté sur la Figure 3-19.

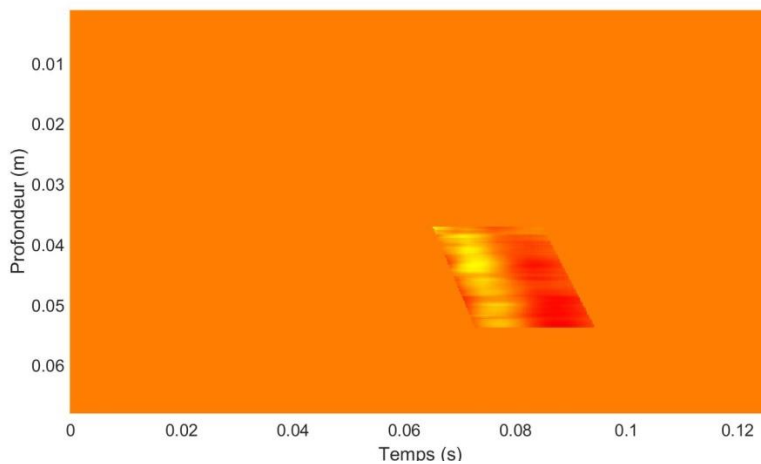


Figure 3-19 Segmentation de l'élastogramme précédent.

Sur cet exemple, la vitesse  $C_s$  à 50 Hz était calculée autour de 1,8 m/s (variation entre 1,6m/s et 2,2 m/s en fonction du traitement réalisé). Cet ordre de grandeur de la vitesse de cisaillement est cohérent avec la littérature et avec les valeurs mesurées *ex vivo*. Avec une telle valeur de vitesse, la longueur d'onde était  $\lambda = \frac{1,8}{50} = 3,6 \text{ cm}$ , ce qui est un peu large au

regard de la zone explorée ( $< 2$  cm). Toutefois la fréquence d'excitation des vibreurs et la taille de la zone à explorer étaient des contraintes de l'expérience (Figure 3-20).

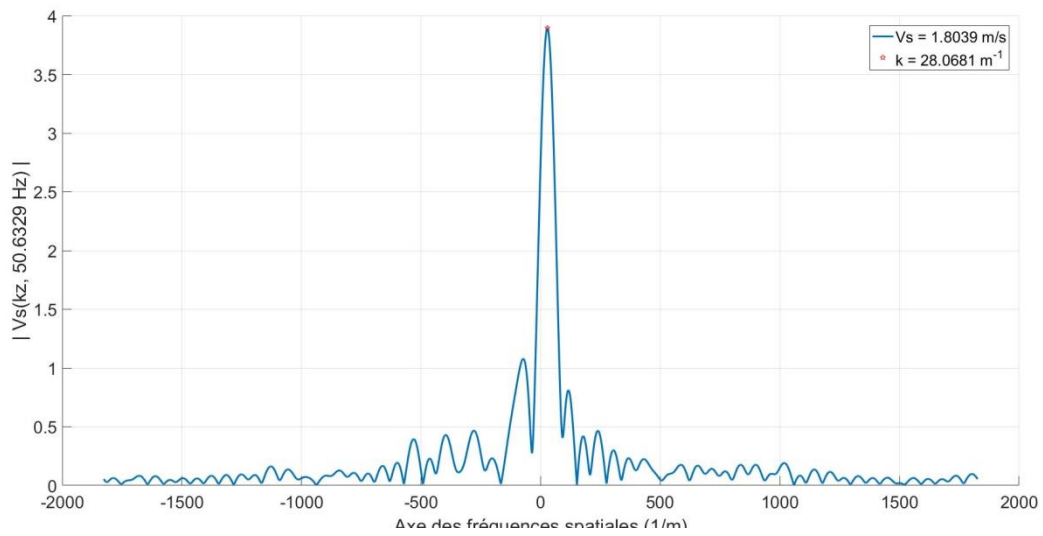


Figure 3-20 Mesure de la vitesse Cs à 50 Hz

La dispersion de la vitesse de l'onde de cisaillement en fonction de la fréquence, illustrée sur la Figure 3-21, a été délicate à obtenir en raison du rapport signal sur bruit de notre mesure, et est donc à prendre avec précaution malgré la cohérence apparente des points de mesures.

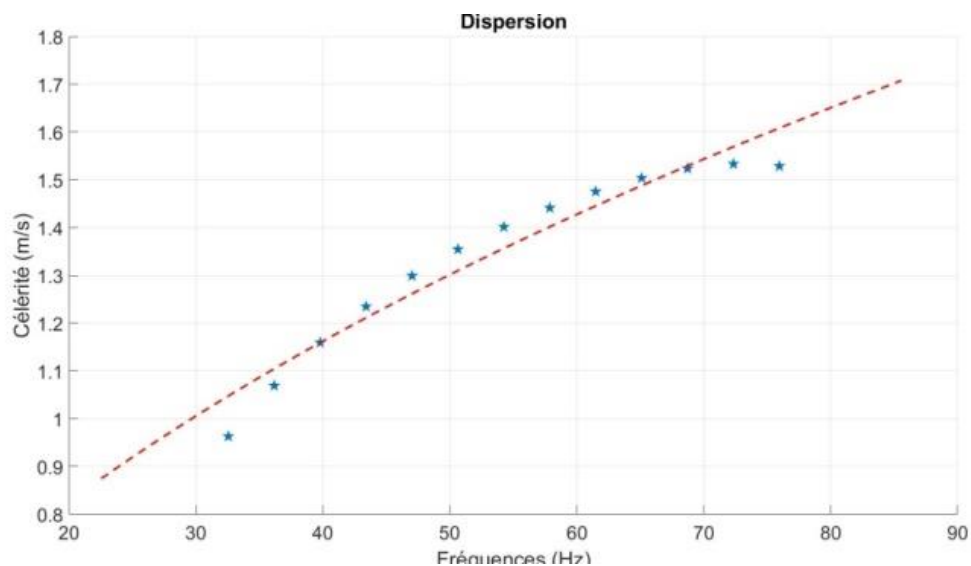


Figure 3-21 Dispersion en fréquence de la vitesse de l'onde de cisaillement. Les points bleus représentent des valeurs calculées à partir des mesures. La courbe rouge représente le fit rhéologique avec le modèle fractionnaire

Ici, la valeur de  $n$  est estimée à 0,9. Cette valeur un peu inhabituelle (inférieure à 1), expliquée par la forme de la courbe de dispersion (Figure 3-21 à gauche), demande à être confirmée par de nouvelles mesures *in vivo*.

Si on rapporte cette valeur de  $n$  à nos résultats *ex vivo*, il s'agit d'une valeur basse correspondant à nos cas de RCIU. Toutefois, une telle extrapolation n'est pas possible pour une mesure *in vivo*. De plus, la patiente explorée ici a accouché 2 jours après l'examen, à 35<sup>+5</sup> SA. L'enfant ne présentait pas de RCIU, mais certains auteurs ont suggéré que l'élasticité placentaire pouvait être modifiée en cas de prématurité (30).

### 3.3.3 Conclusion

Malgré le caractère très préliminaire de l'expérimentation décrite ci-dessus, et malgré la fiabilité imparfaite de la mesure de  $n$ , on retient que la mesure est faisable *in vivo* dans les conditions habituelles d'une échographie obstétricale. Il est évidemment impossible de conclure sur les performances générales du système à partir d'une unique mesure *in vivo*. Toutefois, le fait de parvenir à identifier l'onde de cisaillement dès la première tentative de mesure est un résultat très encourageant. En effet, il sera possible d'ajuster un certain nombre de paramètres afin d'optimiser la mesure *in vivo*. Par exemple, la fréquence ultrasonore de 2,8 MHz n'est pas optimale pour une exploration obstétricale. De même, il sera possible d'améliorer la fréquence BF et la durée de tir BF par rapport à cette première tentative. Parmi toutes les techniques d'élastographie, l'usage des vibreurs présente l'avantage de générer des ondes de cisaillement ayant de bonnes amplitudes, et donc facilement détectables. La principale limite de cette méthode est la profondeur d'exploration limitée. Toutefois, le placenta est un organe large et étalé : ainsi, même dans les cas où celui-ci est postérieur, il est souvent possible d'avoir accès à un bord placentaire (sans interposition de liquide) en positionnant la sonde de façon très latérale sur l'abdomen de la femme enceinte.

## Références

1. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD010542.

2. Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging*. mai 2013;94(5):515-34.
3. Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast. *Ultrasound Med Biol*. mai 2015;41(5):1148-60.
4. Grenier N, Gennisson J-L, Cornelis F, Le Bras Y, Couzi L. Renal ultrasound elastography. *Diagn Interv Imaging*. mai 2013;94(5):545-50.
5. Correas J-M, Tissier A-M, Khairoune A, Houry G, Eiss D, H el enon O. Ultrasound elastography of the prostate: state of the art. *Diagn Interv Imaging*. mai 2013;94(5):551-60.
6. Monpeyssen H, Tramalloni J, Poir e S, H el enon O, Correas J-M. Elastography of the thyroid. *Diagn Interv Imaging*. mai 2013;94(5):535-44.
7. Dasgeb B, Morris MA, Mehregan D, Siegel EL. Quantified ultrasound elastography in the assessment of cutaneous carcinoma. *Br J Radiol*. oct 2015;88(1054):20150344.
8. Messas E, Pernot M, Couade M. Arterial wall elasticity: state of the art and future prospects. *Diagn Interv Imaging*. mai 2013;94(5):561-9.
9. Di Ieva A, Grizzi F, Rognone E, Tse ZTH, Parittotokkaporn T, Rodriguez Y Baena F, et al. Magnetic resonance elastography: a general overview of its current and future applications in brain imaging. *Neurosurg Rev*. avr 2010;33(2):137-145; discussion 145.
10. Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. *Placenta*. mars 2004;25(2-3):114-26.
11. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta*. mars 2004;25(2-3):127-39.
12. Mayhew TM. Changes in fetal capillaries during preplacental hypoxia: growth, shape remodelling and villous capillarization in placentae from high-altitude pregnancies. *Placenta*. mars 2003;24(2-3):191-8.
13. Mayhew TM, Wijesekara J, Baker PN, Ong SS. Morphometric evidence that villous development and fetoplacental angiogenesis are compromised by intrauterine growth restriction but not by pre-eclampsia. *Placenta*. nov 2004;25(10):829-33.
14. Macara L, Kingdom JC, Kaufmann P, Kohlen G, Hair J, More IA, et al. Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Placenta*. janv 1996;17(1):37-48.
15. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. sept 2000;92(1):35-43.



16. Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol.* 15 juill 2009;587(Pt 14):3453-8.
17. Roland CS, Hu J, Ren C-E, Chen H, Li J, Varvoutis MS, et al. Morphological changes of placental syncytium and their implications for the pathogenesis of preeclampsia. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 26 oct 2015;
18. McCarthy R, Orsi NM, Treanor D, Moran O, Vernooij M, Magee DR, et al. Three-dimensional digital reconstruction of human placental villus architecture in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* févr 2016;197:130-5.
19. Cimsit C, Yoldemir T, Akpınar IN. Strain elastography in placental dysfunction: placental elasticity differences in normal and preeclamptic pregnancies in the second trimester. *Arch Gynecol Obstet.* 21 sept 2014;
20. Sugitani M, Fujita Y, Yumoto Y, Fukushima K, Takeuchi T, Shimokawa M, et al. A new method for measurement of placental elasticity: acoustic radiation force impulse imaging. *Placenta.* nov 2013;34(11):1009-13.
21. Li WJ, Wei ZT, Yan RL, Zhang YL. Detection of placenta elasticity modulus by quantitative real-time shear wave imaging. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(4):470-3.
22. Cimsit C, Yoldemir T, Akpınar IN. Shear wave elastography in placental dysfunction: comparison of elasticity values in normal and preeclamptic pregnancies in the second trimester. *J Ultrasound Med.* janv 2015;34(1):151-9.
23. Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. [Shear waves elastography of the placenta in pregnant baboon.]. *Gynecol Obstet Fertil.* 24 févr 2015;
24. Quibel T, Deloison B, Chammings F, Chalouhi GE, Siauve N, Alison M, et al. Placental elastography in a murine intrauterine growth restriction model. *Prenat Diagn.* nov 2015;35(11):1106-11.
25. McAleavey SA, Parker KJ, Ormachea J, Wood RW, Stodgell CJ, Katzman PJ, et al. Shear Wave Elastography in the Living, Perfused, Post-delivery Placenta. *Ultrasound Med Biol.* 19 mars 2016;
26. Durhan G, Ünverdi H, Deveci C, Büyüksireci M, Karakaya J, Değirmenci T, et al. Placental Elasticity and Histopathological Findings in Normal and Intra-Uterine Growth Restriction Pregnancies Assessed with Strain Elastography in Ex Vivo Placenta. *Ultrasound Med Biol.* janv 2017;43(1):111-8.
27. Kılıç F, Kayadibi Y, Yüksel MA, Adaletli İ, Ustabaşıoğlu FE, Öncül M, et al. Shear wave elastography of placenta: in vivo quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* juin 2015;21(3):202-7.
28. Alan B, Göya C, Tunç S, Teke M, Hattapoğlu S. Assessment of Placental Stiffness Using Acoustic Radiation Force Impulse Elastography in Pregnant Women with Fetal Anomalies. *Korean J Radiol.* avr 2016;17(2):218-23.

29. Yuksel MA, Kilic F, Kayadibi Y, Alici Davutoglu E, Imamoglu M, Bakan S, et al. Shear wave elastography of the placenta in patients with gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol.* 25 mars 2016;1-4.
30. Albayrak E, Dogru HY, Ozmen Z, Altunkas A, Kalayci TO, Inci MF, et al. Is evaluation of placenta with real-time sonoelastography during the second trimester of pregnancy an effective method for the assessment of spontaneous preterm birth risk? *Clin Imaging.* oct 2016;40(5):926-30.
31. Wu S, Nan R, Li Y, Cui X, Liang X, Zhao Y. Measurement of elasticity of normal placenta using the Virtual Touch quantification technique. *Ultrason Seoul Korea.* juill 2016;35(3):253-7.
32. Alan B, Tunç S, Agacayak E, Bilici A. Diagnosis of pre-eclampsia and assessment of severity through examination of the placenta with acoustic radiation force impulse elastography. *Int J Gynaecol Obstet.* oct 2016;135(1):43-6.
33. Karaman E, Arslan H, Çetin O, Şahin HG, Bora A, Yavuz A, et al. Comparison of placental elasticity in normal and pre-eclamptic pregnant women by acoustic radiation force impulse elastosonography. *J Obstet Gynaecol Res.* nov 2016;42(11):1464-70.
34. Ohmaru T, Fujita Y, Sugitani M, Shimokawa M, Fukushima K, Kato K. Placental elasticity evaluation using virtual touch tissue quantification during pregnancy. *Placenta.* août 2015;36(8):915-20.
35. Gennisson J-L, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* mai 2013;94(5):487-95.
36. Fink M. Elastography: A new modality of ultrasound imaging. *Diagn Interv Imaging.* mai 2013;94(5):485.
37. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. avr 2013;34(2):169-84.
38. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* mai 2015;41(5):1126-47.
39. Quarello E, Lacoste R, Mancini J, Melot-Dusseau S, Gorincour G. Feasibility and reproducibility of ShearWave(TM) elastography of fetal baboon organs. *Prenat Diagn.* nov 2015;35(11):1112-6.
40. Lupsor-Platon M, Badea R. Noninvasive assessment of alcoholic liver disease using unidimensional transient elastography (Fibroscan®). *World J Gastroenterol.* 14 nov 2015;21(42):11914-23.
41. Holm S, Sinkus R. A unifying fractional wave equation for compressional and shear waves. *J Acoust Soc Am.* janv 2010;127(1):542-59.

42. Catheline S, Gennisson JL, Delon G, Fink M, Sinkus R, Abouelkaram S, et al. Measuring of viscoelastic properties of homogeneous soft solid using transient elastography: an inverse problem approach. *J Acoust Soc Am.* déc 2004;116(6):3734-41.
43. Ternifi R, Remenieras J-P, Nicolas E, Simon E, Calle S. Shear wave elasticity measurements from natural pulsatility of human carotid artery: A preliminary ex vivo study. In: *Ultrasonics Symposium (IUS), 2013 IEEE International.* 2013. p. 1549-51.
44. Ternifi R, Elkateb M, Remenieras J. Measurement of brain tissue motion using extended autocorrelation strain estimator. In *Hong Kong: J. Acoust. Soc. Am.*; 2012. p. 3363. Disponible sur: <http://acousticalsociety.org/sites/default/files/hongkongwednesday.pdf>
45. Nicolle S, Vezin P, Paliarne J-F. A strain-hardening bi-power law for the nonlinear behaviour of biological soft tissues. *J Biomech.* 22 mars 2010;43(5):927-32.
46. Nicolas E, Calle S, Ternifi R, Simon E, Remenieras J. Shear wave dispersion measurements on tissue-mimicking phantom and ex-vivo human brain. In *Lingfield, UK; 2013 [cité 5 janv 2016].* p. 17. Disponible sur: [http://www.elasticityconference.org/prior\\_conf/2013/2013ITECProceedings.pdf](http://www.elasticityconference.org/prior_conf/2013/2013ITECProceedings.pdf)
47. Lau JS, Saw SN, Buist ML, Biswas A, Zaini Mattar CN, Yap CH. Mechanical testing and non-linear viscoelastic modelling of the human placenta in normal and growth restricted pregnancies. *J Biomech.* 9 déc 2015;
48. Mastrolia SA, Weintraub AY, Sciaky-Tamir Y, Tirosh D, Loverro G, HersHKovitz R. Placental calcifications: a clue for the identification of high-risk fetuses in the low-risk pregnant population? *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 30 juin 2015;1-7.
49. Robert B, Sinkus R, Larrat B, Tanter M, Fink M. 4J-3 A New Rheological Model Based on Fractional Derivatives for Biological Tissues. In: *IEEE Ultrasonics Symposium, 2006.* 2006. p. 1033-6.
50. Sinkus R, Siegmann K, Xydeas T, Tanter M, Claussen C, Fink M. MR elastography of breast lesions: understanding the solid/liquid duality can improve the specificity of contrast-enhanced MR mammography. *Magn Reson Med.* déc 2007;58(6):1135-44.
51. Garteiser P, D'Assignies G, Leitao H, Sahebjavaher R, Lambert S, Mouri F, et al. Proceedings of the Eleventh International Tissue Elasticity Conference. In: *Multifrequency vs monofrequency MR Elastography for the characterization of liver fibrosis and inflammation [Internet]. Deauville, Normandy, France; [cité 4 janv 2016].* p. 67. Disponible sur: [http://www.elasticityconference.org/prior\\_conf/2012/PDF/2012ITECProceedings.pdf](http://www.elasticityconference.org/prior_conf/2012/PDF/2012ITECProceedings.pdf)
52. Hah Z, Partin A, Zimmerman G, Barry CT, Mooney RA, Rubens DJ, et al. Proceedings of the Eleventh International Tissue Elasticity Conference. In: *Shear wave dispersion measures fat concentration in a mouse liver model [Internet]. Deauville, Normandy, France; 2012 [cité 4 janv 2016].* p. 69. Disponible sur: [http://www.elasticityconference.org/prior\\_conf/2012/PDF/2012ITECProceedings.pdf](http://www.elasticityconference.org/prior_conf/2012/PDF/2012ITECProceedings.pdf)

53. Abeysekera JM, Ma M, Pesteie M, Terry J, Pugash D, Hutcheon JA, et al. SWAVE Imaging of Placental Elasticity and Viscosity: Proof of Concept. *Ultrasound Med Biol.* juin 2017;43(6):1112-24.
54. Catheline S, Wu F, Fink M. A solution to diffraction biases in sonoelasticity: the acoustic impulse technique. *J Acoust Soc Am.* mai 1999;105(5):2941-50.

Quatrième partie

Applications in vivo et perspectives en  
élastographie obstétricale

Dans cette quatrième partie, nous envisageons des applications *in vivo* de l'élastographie au cours de la grossesse. Dans un premier temps nous présentons un modèle animal d'insuffisance placentaire. Ce travail constitue une étude ancillaire à partir d'un modèle murin de RCIU dont l'objectif principal était la quantification de la perfusion par échographie de contraste (thèse de C. Arthuis)(1). A cette étude de la perfusion, nous avons ajouté une analyse de l'élasticité placentaire. Nous présentons ensuite quelques mesures élastographiques sur le fœtus, afin d'élargir le champ des applications obstétricales de ces technologies. En effet, l'évaluation du RCIU et de la PE n'est pas restreinte à la seule analyse de l'organe placentaire. Ainsi l'élasticité des tissus fœtaux pourraient s'inscrire dans une perspective d'évaluation plus globale.

Dans cette partie, toutes les mesures ont été effectuées au moyen de l'échographe Aixplorer® en mode Shear Wave Elastography (SWE).

## 4.1 Modèle murin d'insuffisance placentaire

Dans le travail qui suit, nous avons étudié un modèle murin de RCIU par ligature des artères utérines.

### 4.1.1 Echo-anatomie de l'unité fœto-placentaire de la rate

Pour explorer l'insuffisance placentaire, le recours à un modèle animal s'avère utile malgré les spécificités du placenta humain. Parmi tous les modèles animaux existant, celui de la rate gestante est couramment employé. Comme dans l'espèce humaine, le placenta de la rate gestante est de type hémochorial : les villosités choriales pénètrent dans le sang maternel sans mélange des circulations fœtale et maternelle (les autres types de placentation étant endothélochorial c'est-à-dire sans pénétration dans les vaisseaux maternels, et épithélochorial par simple contact du chorion fœtal et du trophoblaste à la muqueuse utérine).

Anatomiquement, l'utérus de la rate est bicorné. Chacune de ces cornes est vascularisée de façon distale et proximale. La vascularisation distale est irriguée par des branches de l'aorte. Ces branches aortiques donnent les artères utérines qui elles-mêmes se poursuivent par les artères arquées et par les artères radiales. Au niveau proximal, la corne est vascularisée par des branches de l'artère iliaque commune (Figure 4-1).

Dans chaque corne utérine de la rate gestante, on compte environ 6 embryons. On définit ainsi des unités fœto-placentaires qui comprennent chacune le fœtus, le placenta et son site d'implantation, le triangle mésométrial. Le placenta se divise en deux régions : en profondeur,

le trophospongium ou zone jonctionnelle, accolé à la zone déciduale, et en superficielle labyrinthe (qui correspond à la chambre intervillieuse). Ce labyrinthe est composé de vaisseaux de petits calibres au sein desquels se font les échanges fœto-maternels. L'artère radiale arrive au placenta et donne le vaisseau central maternel qui traverse le labyrinthe de la profondeur à la superficie. Le vaisseau central maternel se divise en deux branches qui se divisent elles-mêmes en une multitude de vaisseaux qui perfusent le labyrinthe (Figure 4-2).

Les structures identifiables en échographie sont le triangle mésométrial, la zone déciduale et le placenta à proprement parler, traversé par le vaisseau central maternel. En revanche le placenta présente une échogénicité homogène, si bien qu'il n'est pas possible de distinguer le labyrinthe et le trophospongium .

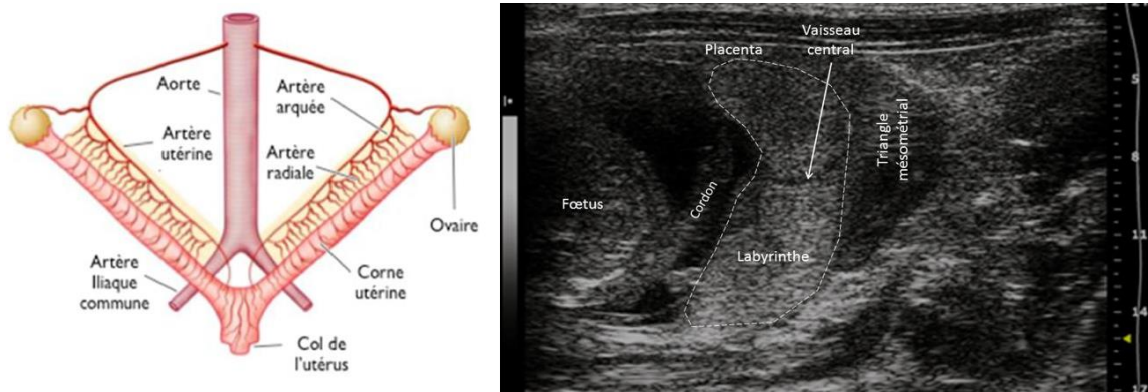


Figure 4-1 Anatomie génitale de la rate : vascularisation de l'utérus bicorne (à gauche) ; aspect échographique du placenta chez la rate gestante : les principaux repères échographiques sont de droite à gauche le triangle mésométrial, la zone déciduale, le labyrinthe traversé par le vaisseau central maternel, et le fœtus (image de droite)



Figure 4-2 Images d'échographie de contraste illustrant le sens de vascularisation du placenta chez la rate gestante. L'irrigation vasculaire arrive par le vaisseau central maternel jusqu'en superficie du placenta. Cette région proche du fœtus correspond donc à une zone de vascularisation maternelle. Ensuite l'irrigation se fait de la superficie vers la profondeur au niveau du labyrinthe. Cette zone profonde correspond à la chambre intervillieuse où se font les échanges materno-fœtaux.

## 4.1.2 Protocole

Notre travail s'inscrivait dans une étude plus vaste portant sur l'échographie de contraste et concernant 11 rates gestantes. Nous avons réalisé des mesures élastographiques pour six rates, et nous avons ainsi pu rapporter nos mesures aux données de perfusion de l'échographie de contraste.

Les animaux étaient des rates gestantes Sprague Dawley (CERJ, Le Genest Saint-Isle, France). Ces rates étaient âgées de 10-12 semaines avec un poids médian de 377g +/- 17. Le premier jour de la gestation était le lendemain de l'accouplement.

### 4.1.2.1 Ligature

Dans cette étude, le modèle murin de RCIU était celui de Wigglesworth décrit en 1964 (2).

Ce modèle consiste à effectuer une ligature de l'artère utérine unilatérale. Ce modèle présente l'avantage de permettre la comparaison directe des ratons de la corne ligaturée avec ceux de la corne contrôle en s'affranchissant de la variabilité interindividuelle. Les rates étaient anesthésiées de façon générale, au moyen d'un masque (mélange Isoflurane et air) et d'une injection intrapéritonéale de Buprénorphine. Les rates étaient positionnées en décubitus dorsal sur une table chauffante pour réaliser l'incision cutanée. Après ouverture de la cavité abdominale, les deux cornes utérines étaient extériorisées de façon délicate. Le pédicule utérin était repéré à partir de l'arcade utérine, puis ligaturé au moyen d'un fil Ethilon 5-0. Pour la plupart des animaux, seule l'artère utérine droite était ligaturée. Les cornes utérines étaient ensuite réintégrées dans l'abdomen, et les plans musculaires et cutanés étaient alors refermés (Figure 4-3). Une nouvelle injection de Buprénorphine était réalisée 5 heures après la chirurgie, afin de limiter les douleurs post-opératoires.



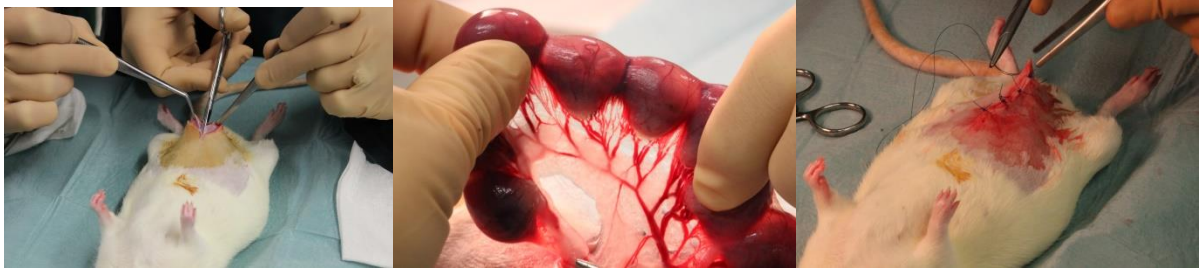


Figure 4-3 Procédure de ligature de l'artère utérine droite. Ouverture de la cavité abdominale (à gauche) ; présentation de la corne utérine droite. L'arcade vasculaire est suivie jusqu'à son origine pour réaliser la ligature utérine (au milieu) ; fermeture de la paroi abdominale après réintégration des cornes utérines (à droite)

La ligature utérine était réalisée au 17<sup>ème</sup> jour (Figure 4-4). Au 19<sup>ème</sup> jour, des mesures étaient réalisées en échographie de contraste, ainsi qu'en élastographie. A J20, on réalisait une deuxième série de mesures élastographiques juste avant la césarienne.

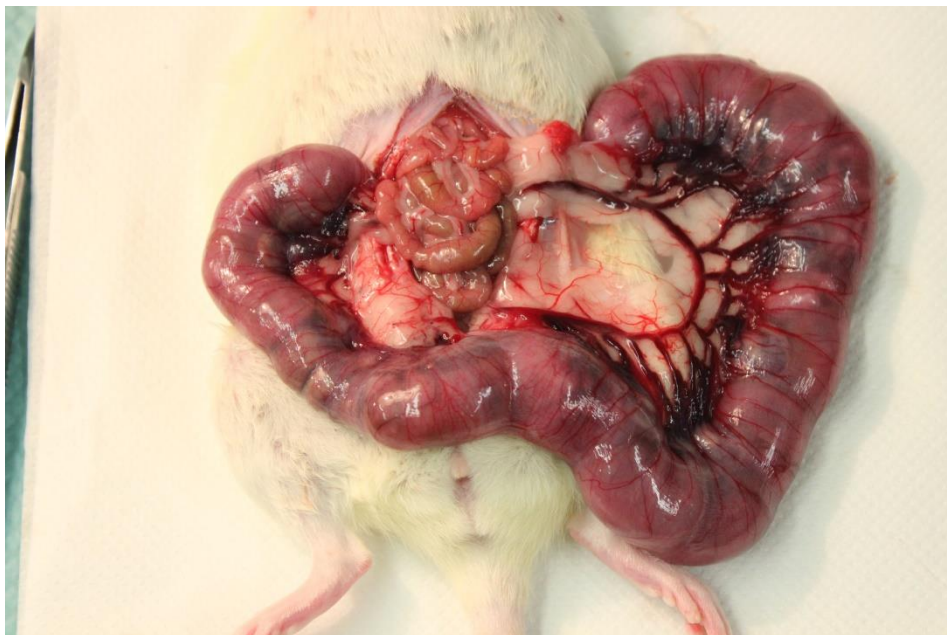


Figure 4-4 Rate dont les deux cornes utérines sont extériorisées (à droite de la rate, corne utérine contrôle, à gauche de la rate, corne utérine ligaturée)

L'étude a été validée par le Comité d'Ethique en expérimentation animale de la région.

Pour que le modèle soit considéré comme valide, il était nécessaire d'observer une différence de poids entre les ratons des deux cornes d'au moins 20%. Notre modèle atteignait cet objectif (1).

#### 4.1.2.2 Mesure élastographique

Les mesures élastographiques étaient effectuées avec le mode SSI de l'échographe Aixplorer®. Les variables recueillies étaient la vitesse de l'onde de cisaillement  $C_s$  en m/s et le module d'Young en kPa. La sonde utilisée était la même sonde linéaire que celle employée dans la partie 3 (2,8 MHz, 128 éléments, Vermon, France). Pour les mesures en mode SWE, on appliquait un réglage de type « résolution », en raison du caractère superficiel de la zone à explorer. Pour chaque placenta, on réalisait deux mesures, l'une en superficie et l'autre en profondeur dans le labyrinthe (Figure 4-5). Dans certaines publications, ces deux sites sont nommés « face fœtale » et « face maternelle » (la face fœtale du côté du fœtus, et la face maternelle du côté de la paroi utérine). En réalité, cette terminologie est impropre, et nous avons vu précédemment que la vascularisation maternelle se faisait *via* le vaisseau central maternel jusqu'à la périphérie. Ensuite, les ramifications vasculaire du placenta irriguent le labyrinthe depuis la superficie jusqu'à la profondeur (Figure 4-2). Ce sens de circulation a été documenté par l'échographie de contraste. Ainsi la partie superficielle du placenta correspond plutôt à une zone vasculaire maternelle et la partie profonde à une zone d'échanges materno-fœtaux. Pour éviter ce type de confusion, nous employons plutôt les termes de « zone profonde » et « zone périphérique » du placenta.

Tous les placentas des fœtus en vie sont évalués. Pour chaque placenta, deux mesures sont réalisées : une au niveau superficiel, et une autre au niveau profond.

Afin d'évaluer l'impact de l'injection de produit de contraste sur l'élasticité placentaire, on a réalisé des mesures répétées de  $C_s$  et E à différents temps de l'injection sur 6 rates à J19 : juste avant l'injection, à 2 minutes, 3 minutes et 4 minutes.

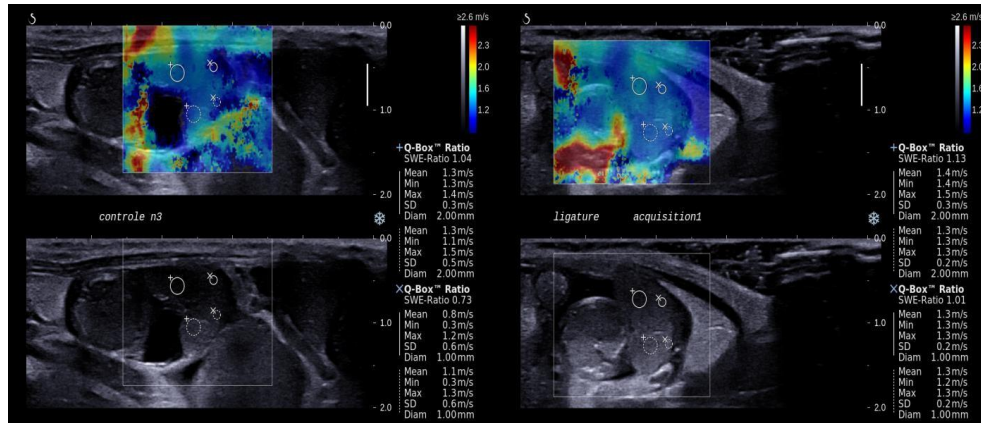


Figure 4-5 Clichés en élastographie SWE à J19. A gauche, corne utérine contrôle. A droite, corne utérine ligaturée. Pour chaque placenta plusieurs mesures sont prises dans la zone superficielle du placenta, et dans la zone profonde. A la différence de cette figure, la plupart des placentas n'ont que deux mesures : une au niveau de la zone superficielle et une autre au niveau de la zone profonde.

#### 4.1.2.3 Echographie de contraste

L'échographie de contraste était réalisée au moyen d'un appareil Vevo 2100 (Visualsonics Inc, Toronto, Canada) équipé d'une sonde de 21 MHz.

Les agents de contraste échographiques étaient injectés en bolus de 200  $\mu$ L à la concentration de 1mL/kg de microbulles Definity® (Lantheus Medical Imaging ; Billerica, MA), dilués dans 1 mL de sérum physiologique 0,9% au niveau d'un cathéter de 24-gauges situé dans la veine caudale de la rate.

Les paramètres de perfusion étudiés étaient les suivants Figure 4-6: le Peak Enhancement (PE) qui correspond au pic d'intensité maximal ou volume sanguin relatif ; le Wash in Rate (WiR) qui correspond à la vitesse de remplissage ou au débit sanguin relatif ; l'aire sous la courbe (Wash in Area Under the Curve ou WiAUC) ; et le Time To Peak (TTP) ou temps de transit des agents de contraste jusqu'au pic d'intensité maximal. Les paramètres tels que le Wash out Rate (WoR), le Rise Time et le Fall Time (pentes respectives du WiR et du WoR) n'ont pas été analysés pour la comparaison avec l'élastographie.

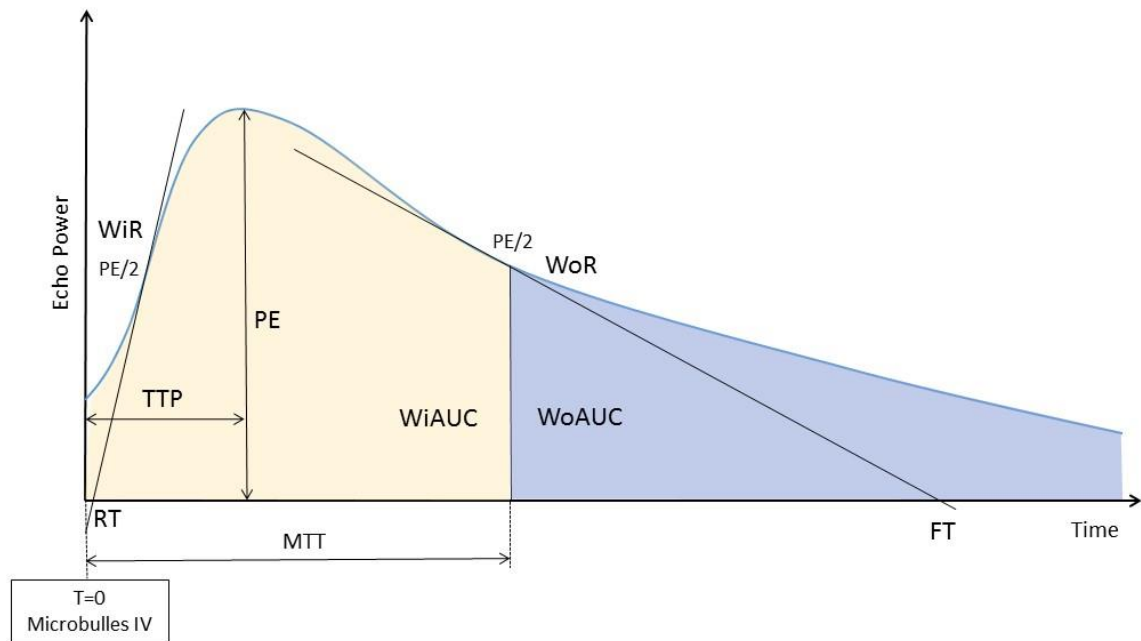


Figure 4-6 Courbe temps intensité illustrant les principaux paramètres quantitatifs étudiés en échographie de contraste (Figure tirée de la thèse de C.Arthuis).

### 4.1.3 Résultats

Dans la zone superficielle du placenta, la valeur moyenne de  $C_s$  était de  $1,68\text{m/s} \pm 0,35$  pour les placentas des cornes contrôle, tandis qu'elle était de  $1,44\text{m/s} \pm 0,29$  au niveau des cornes ligaturées ( $P=0,011$ ). Pour la zone profonde,  $C_s$  s'élevait respectivement à  $2,08\text{m/s} \pm 0,42$  et à  $1,77\text{m/s} \pm 0,50$  pour les cornes contrôle et ligaturées ( $P=0,019$ ). Les valeurs d'élasticité sont présentées sur la Figure 4-7 et dans le Tableau 4-1.

Tableau 4-1.

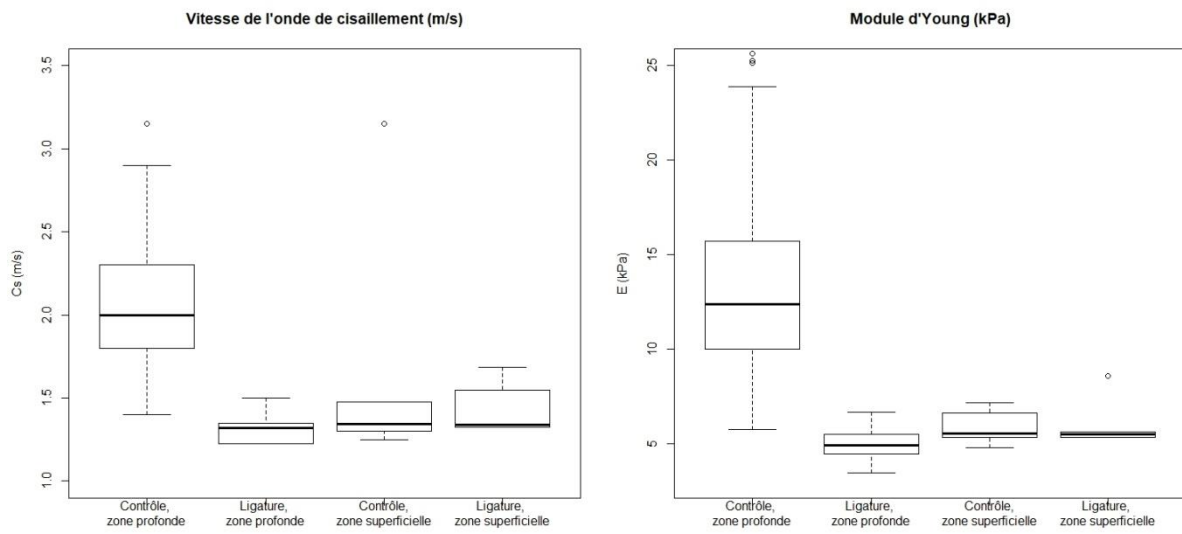


Figure 4-7 Box plot présentant les valeurs de Cs (à gauche) et de module d'Young (à droite) en fonction des différents sites de mesure et en fonction du caractère ligaturé ou non de la corne utérine.

Le lien entre l'élasticité et l'injection de produit de contraste a été évalué par des mesures répétées en mode SSI sur 3 rates du groupe contrôle (rates sans ligature utérine).

Tableau 4-1 Valeurs de Cs et E dans le groupe contrôle et dans le groupe ligature en fonction du site de mesure.

Cornes utérines	Zone placentaire	Cs (moyenne+/- ET)	E (moyenne +/- ET)	Comparaison ligature/contrôle P value	Comparaison superficiel/profond P value
Cornes ligaturées	Zone superficielle	1,44m/s +/- 0,29	6,53kPa +/- 0,29	Cs : 0,011 E : 0,009	Cs : 0,007 E : 0,005
	Zone profonde	1,77m/s +/- 0,50	10,41kPa +/- 5,51	Cs : 0,019 E : 0,005	
Cornes contrôle	Zone superficielle	1,68m/s +/- 0,35	9,26kPa +/- 4,80	Cs : 0,011 E : 0,009	Cs <0,001 E <0,001
	Zone profonde	2,08m/s +/- 0,42	13,71kPa +/- 5,84	Cs : 0,019 E : 0,005	

Les tests statistiques ont tous été réalisées au moyen du test non paramétrique de Mann Withney ; Cs : vitesse de l'onde de cisaillement ; E : module d'Young ; ET : Ecart-type

On n'observait pas d'évolution significative de Cs ou E avant et après injection de produit de contraste (Figure 4-8), et cela quelle que soit la région placentaire considérée.

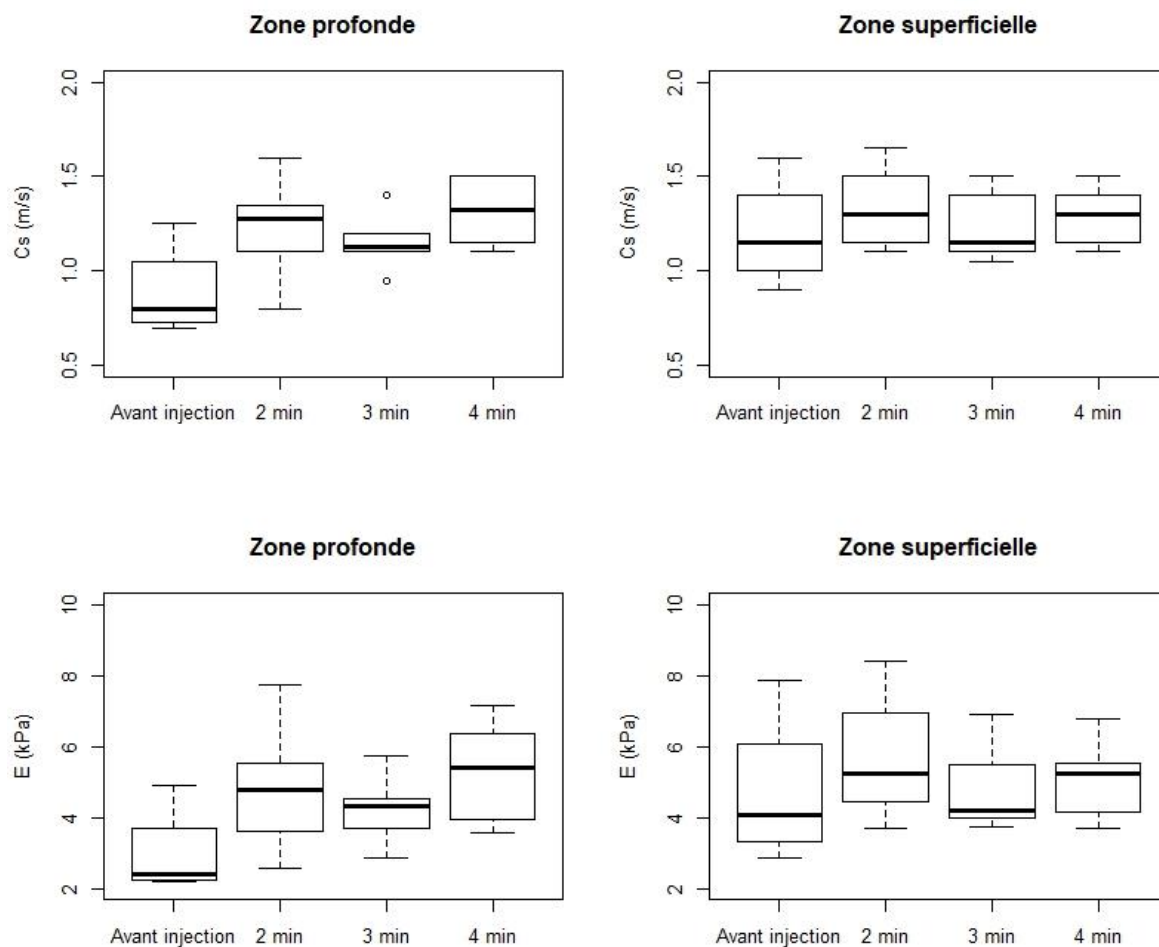


Figure 4-8 Box plot montrant les mesures répétées de Cs (en haut) et E (en bas) avant et après injection du produit de contraste en fonction du site de mesure : zone profonde (à gauche), zone superficielle (à droite). Aucune des variations illustrée ici n'est significative.

La vitesse de l'onde de cisaillement Cs en fonction des différents paramètres de perfusion s(PE, WiR, WiAUC et TTP) sont présentés sur les Figure 4-9, Figure 4-10, Figure 4-11, Figure 4-12.

Les coefficients de corrélation non paramétriques de Spearman évaluant la liaison entre Cs et les paramètres de perfusion n'étaient significatifs pour aucune des quatre variables de contraste.

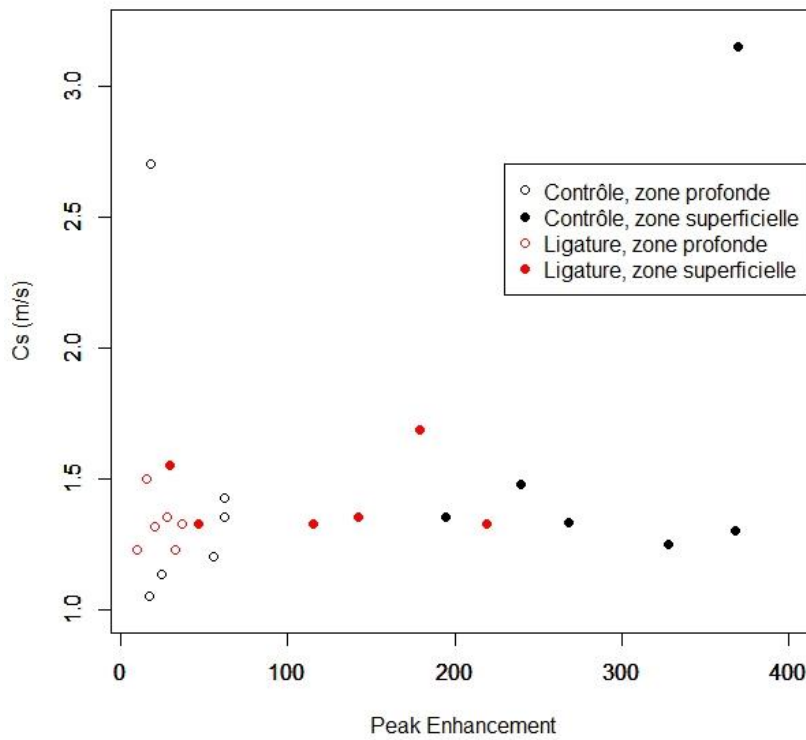


Figure 4-9 Graphique montrant la valeur de Cs en fonction du Peak Enhancement (maximum d'intensité) et en fonction des différents cas de figure (contrôle ou ligature, zone profonde ou superficielle). Aucune corrélation significative n'est retrouvée. On note toutefois une disposition linéaire des points pour la zone profonde des placentas contrôle, c'est-à-dire pour les valeurs faibles de PE



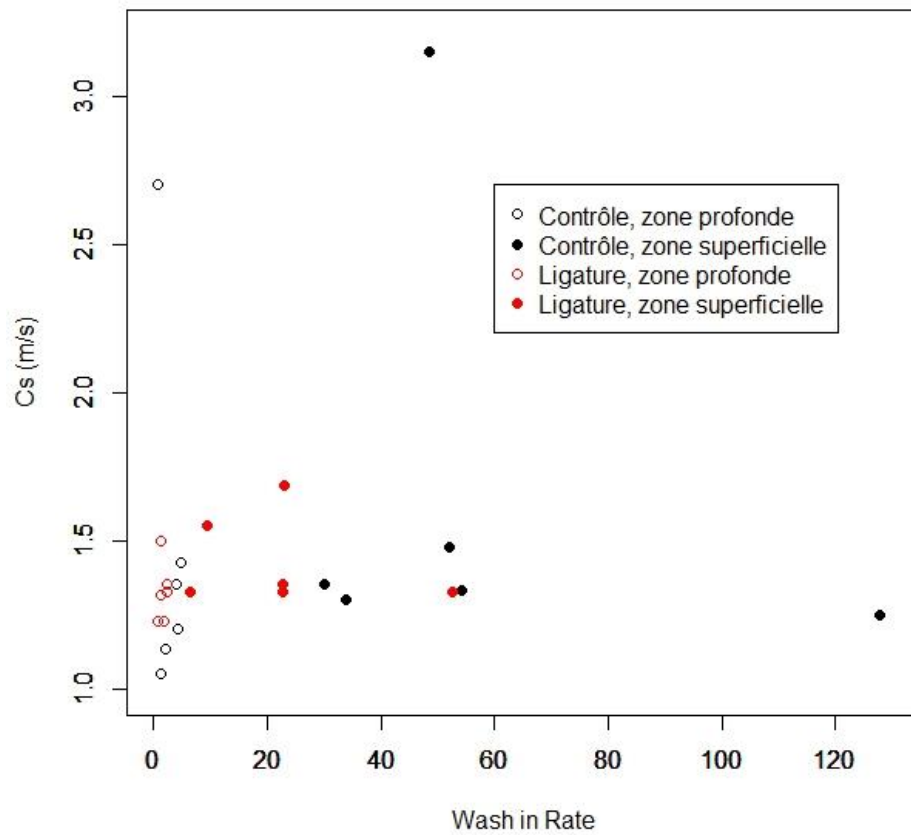


Figure 4-10 Graphique montrant la valeur de Cs en fonction du Wash in Rate (vitesse de remplissage) et en fonction des différents cas de figure (contrôle ou ligature, zone profonde ou superficielle). Aucune corrélation significative n'est retrouvée.

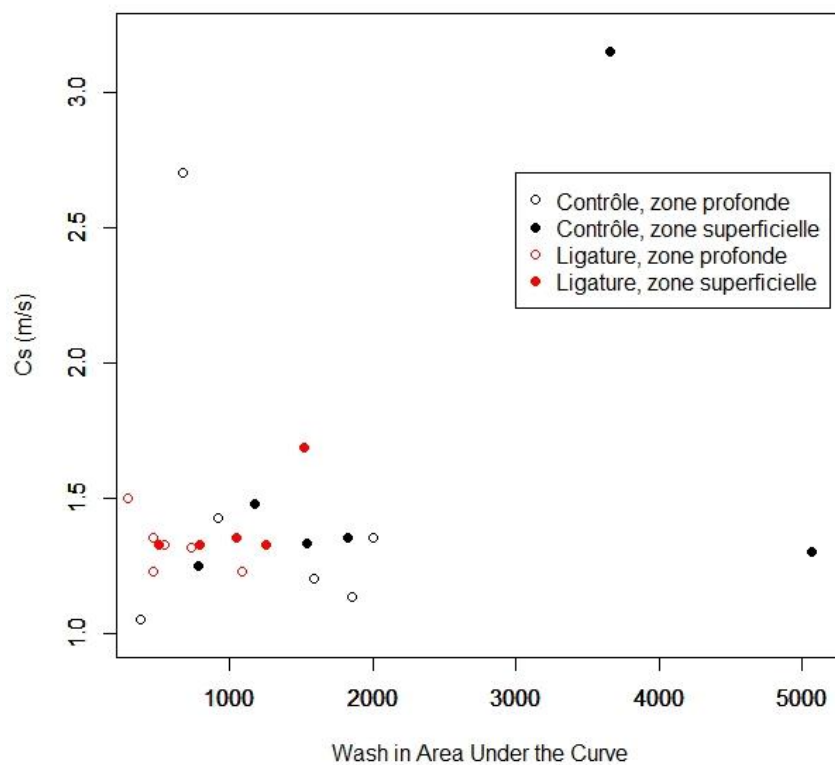


Figure 4-11 Graphique montrant la valeur de Cs en fonction du Wash in Area Under the Curve (aire sous la courbe) et en fonction des différents cas de figure (contrôle ou ligature, zone profonde ou superficielle). Aucune corrélation significative n'est retrouvée.

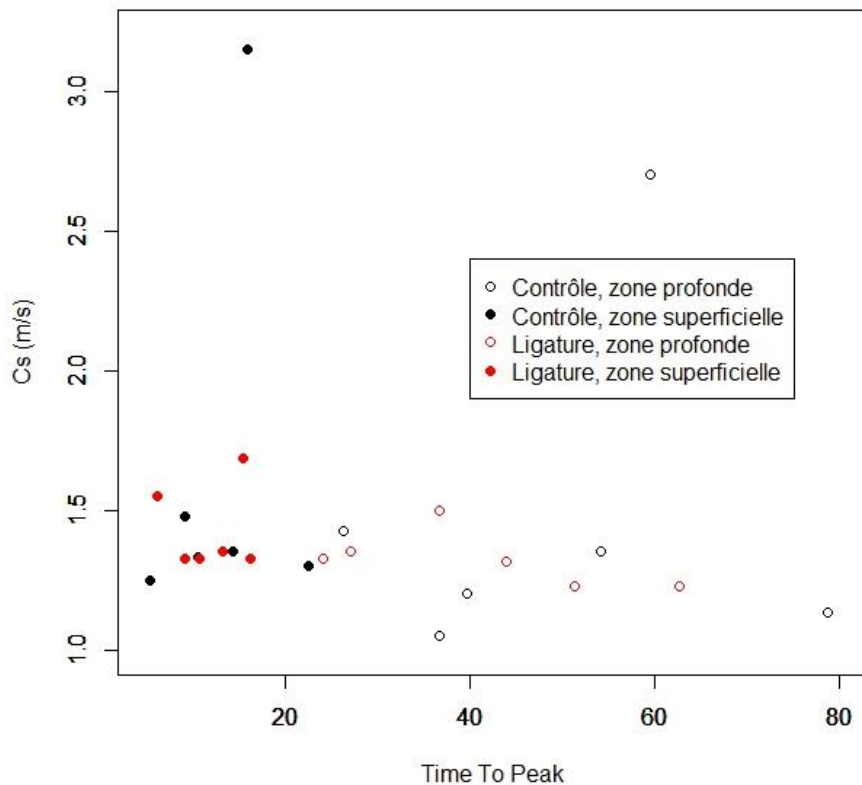


Figure 4-12 Graphique montrant la valeur de Cs en fonction du Time To Peak (temps de transit des agents jusqu'au pic d'intensité maximal) et en fonction des différents cas de figure (contrôle ou ligature, zone profonde ou superficielle). Aucune corrélation significative n'est retrouvée.

#### 4.1.4 Discussion

Notre étude montre que la vitesse de l'onde de cisaillement apparaît diminuée en cas de RCIU (Tableau 4-1). Ce résultat est cohérent avec les résultats que nous avons trouvés en élastographie transitoire sur des placentas délivrés (partie 3). Toutefois nos conclusions sont en contradiction avec une étude similaire qui analysait également un modèle murin de RCIU par ligature utérine (3). Dans ce travail, les auteurs observaient une élévation significative de Cs pour les placentas de la corne ligaturée. Les mesures élastographiques se faisaient également au moyen de l'Aixplorer en mode SWE. Le fait que nous trouvions une diminution et non pas une élévation de Cs pourrait s'expliquer par le caractère imprécis et peu reproductible du positionnement de la Qbox sur l'élastogramme. Dans ce type d'étude, il n'est pas possible de mettre en place une procédure d'aveugle.

Par ailleurs, nous avons analysé deux sites de mesure sur chaque placenta selon des zones qui correspondent à sa physiologie vasculaire chez la rate. Une telle analyse est plus fine qu'une mesure unique qui mélangerait des territoires aux régimes hémodynamiques différents. En effet nous avons trouvé des différences d'élasticité significatives entre la région du labyrinthe proche du vaisseau central maternel (valeur moyenne de Cs à 1,68 m/s +/- 0.35 pour le groupe contrôle, et 1,44 m/s +/- 0,29 pour le groupe ligaturé) et celle qui est proche du trophospongium (respectivement 2,08 m/s +/- 0,42 et 1,77 m/s +/- 0,50, P = 0,07 et P < 0,001 (Tableau 4-1). Les valeurs d'élasticité les plus élevées sont donc observées en profondeur dans le labyrinthe, c'est-à-dire dans la zone la plus éloignée du vaisseau central maternel. Une telle différence est en faveur d'un lien entre vascularisation et élasticité, car ces deux régions sont soumises à des régimes hémodynamiques différents.

Toutefois nos analyses ne mettaient pas en évidence de variations significatives de la vitesse Cs ou du module d'Young E dans les minutes qui suivaient l'injection du produit de contraste. De même, aucun des paramètres quantitatifs de perfusion ne semblait corrélé à Cs ou E. Toutefois les effectifs étaient petits avec seulement 6 rates gestantes présentant à la fois une corne ligaturée et une corne contrôle. L'interprétation visuelle des différents graphiques ne met pas en évidence de corrélation apparente pour les paramètres WiR, WiAUC et TTP.

Concernant les valeurs les plus basses de PE, une relation à Cs ne peut être exclue, mais la taille des échantillons ne permet pas de conclure.

Ce modèle chirurgical de ligature vasculaire présente de nombreuses limites. Il ne correspond pas à la physiopathologie de l'insuffisance placentaire humaine, car il engendre une ischémie brutale. Cette diminution massive du flux sanguin provoque une mortalité élevée chez les rats (tableaux de mortalité présentés dans la thèse de C. Arthuis)(1). Cette mortalité n'est d'ailleurs pas la même sur toute la longueur de la corne utérine. La survie semble meilleure pour les rats situés dans la portion distale de la corne utérine, en raison du réseau vasculaire collatéral.

Par ailleurs, la principale difficulté des mesures consistait à ne pas confondre les rats du groupe RCIU et ceux du groupe contrôle en raison de l'enchevêtrement des cornes utérines.

En conclusion, les résultats de ce modèle animal concernant les relations entre élasticité et perfusion sont contradictoires et difficiles à interpréter. D'une part, il existe des différences d'élasticité entre des régions perfusées selon des débits différents. D'autre part, on n'observe

pas de variation de l'élasticité dans le temps avec l'injection du produit de contraste, et on ne retrouve pas non plus de corrélation significative entre Cs et les paramètres quantitatifs de l'échographie de contraste. Au final, ce modèle animal présente des résultats contradictoires, des incertitudes de mesure (enchevêtrement des cornes utérines), et un mécanisme éloigné de la physiologie humaine. Au contraire, notre méthode d'élastographie transitoire 2D pourrait permettre de fournir de façon simple et directe des renseignements sur les propriétés mécaniques du placenta *in vivo*.

## 4.2 Exploration placentaire *in vivo* par élastographie shear wave

Au cours d'une étape exploratoire, plusieurs mesures d'élasticité placentaire ont été réalisées *in vivo* chez la femme enceinte au moyen de la méthode SSI (échographe Aixplorer®, Supersonic Imagine, France). La méthode employée ici diffère donc de la méthode présentée dans la partie 3. Pour cette analyse, on n'a pas réalisé d'étude de la dispersion de la vitesse de l'onde de cisaillement.

Cette étude préliminaire a porté sur 5 femmes enceintes au troisième trimestre de la grossesse. Les femmes sélectionnées présentent toutes un placenta antérieur. Trois des 5 cas étudiés correspondent à des pathologies du fœtus (descriptions cliniques dans le chapitre 4.3). Ces pathologies constituent alors l'indication principale de l'examen: un cas de tumeur cérébrale, un cas de tumeur du membre supérieur, et un cas de laparoschisis. Nous avons exploré trois cas supplémentaires de laparoschisis, mais dans ces derniers cas le placenta n'est pas accessible en raison de sa position postérieure. Enfin les deux derniers placentas étudiés correspondent à des grossesses d'évolution normale.

La sonde utilisée est une sonde linéaire de 2,8 MHz (128 éléments, Vermon, France). Le mode Shear Wave Elastography est appliqué, avec un réglage en « mode résolution » (la cible étant superficielle). La région d'intérêt est située en plein parenchyme placentaire, à mi-distance entre la plaque basale et la plaque chorale. Après stabilisation de l'élastogramme (3 à 4 secondes), on positionne deux « Qbox » d'un diamètre de 5mm. On obtient alors des valeurs de module d'Young en kPa (Figure 4-13).

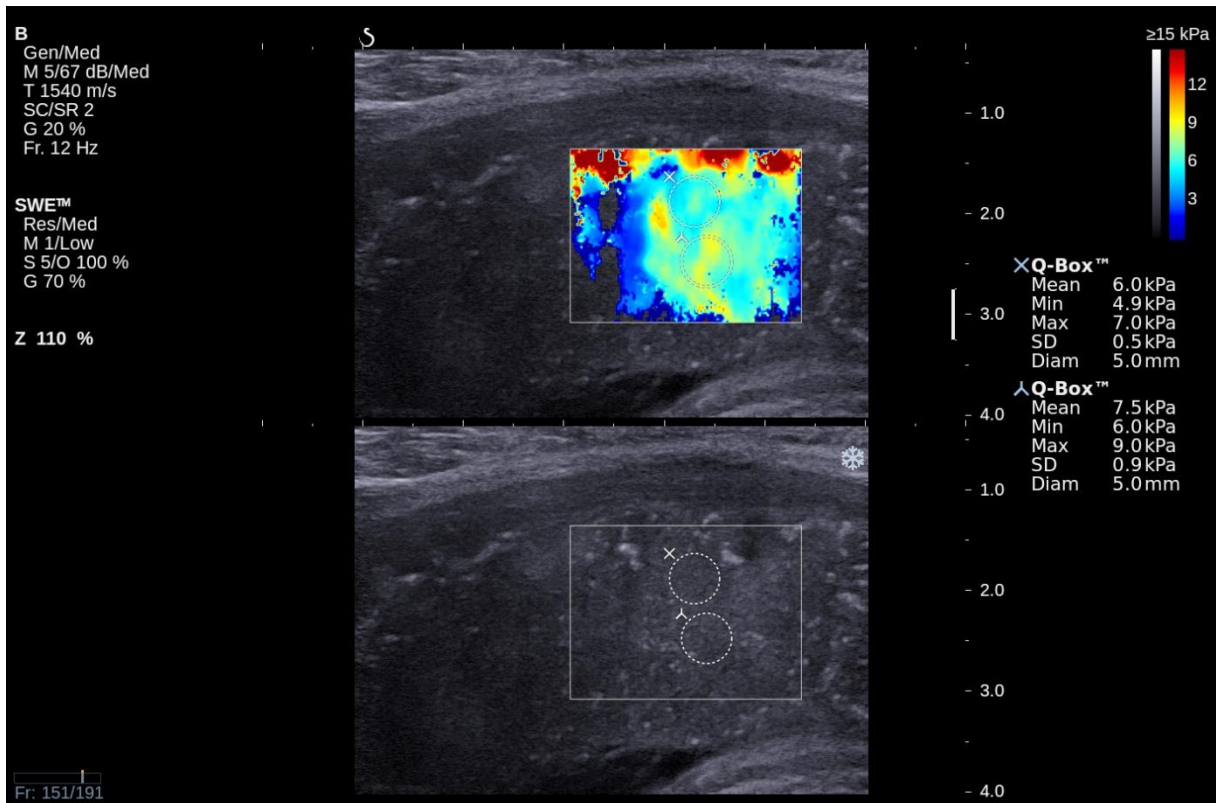


Figure 4-13 Exemple de mesure de l'élasticité placentaire au moyen de la méthode SSI.

Dans le groupe étudié, la moyenne du module d'Young est 6,89 kPa et son écart-type est 1,83. Les valeurs de chaque cas sont présentées dans le Tableau 4-2

Tableau 4-2 Valeurs moyennes du module d'Young (kPa) pour 5 placentas étudiés *in vivo* par élastographie SWE (troisième trimestre de la grossesse).

Placenta	Age gestationnel (SA <sup>+jour</sup> )	Valeur moyenne du module d'Young (kPa)
1	35 <sup>+3</sup>	6,75
2	37 <sup>+2</sup>	5,60
3	38	7,20
4	32 <sup>+2</sup>	9,80
5	33 <sup>+3</sup>	5,10

Les valeurs ci-dessus sont cohérentes avec les données publiées *in vivo* (Tableau 1-5).

## 4.3 Au-delà du placenta, une application au fœtus ?

Dans cette section, nous abordons quelques exemples d'application de l'élastographie au fœtus. Nous présentons donc des résultats qui ne concernent pas directement le placenta. Toutefois, il semble possible d'élargir l'application des techniques élastographiques au champ de la médecine fœtale. Nous nous intéressons ici à ces aspects de faisabilité de la mesure et d'accessibilité du fœtus. Une telle perspective n'est pas éloignée du placenta, car on observe dans l'insuffisance placentaire une redistribution vasculaire des flux sanguins au profit du cerveau fœtal, des artères coronaires et des artères surrenaliennes, et au détriment de la vascularisation digestive. Les conséquences mécaniques d'une telle redistribution vasculaire sur le cerveau fœtal ne sont pas connues. De même la prématurité induite en cas d'insuffisance placentaire peut engendrer des complications respiratoires pour le nouveau-né. Le traitement préventif de ces complications est réalisé en injectant des corticoïdes à la femme enceinte lorsqu'une naissance prématurée est envisagée. Les modifications mécaniques de l'élasticité pulmonaire au moment de sa maturation physiologique ou de sa maturation induite de façon pharmacologique ne sont pas connues. Ainsi, des mesures de l'élasticité tissulaire fœtale pourraient venir compléter l'évaluation biomécanique en cas d'insuffisance placentaire.

Dans ce chapitre, les tissus fœtaux que nous considérons sont le cerveau, les tissus mous et le tractus digestif. Le poumon n'a pas été étudié ici.

### 4.3.1 Cerveau fœtal

#### 4.3.1.1 Introduction

Dans ce premier exemple, nous considérons la faisabilité de l'exploration élastographique du cerveau fœtal à partir d'un cas de tumeur cérébrale. Les lésions des plexus choroïdes représentent approximativement 5% des lésions cérébrales néonatales et correspondent habituellement à deux étiologies : les papillomes des plexus choroïdes ou les carcinomes. La prise en charge anténatale de telles situations est délicate car la distinction entre les papillomes et les carcinomes est difficile. L'élastographie ultrasonore est une technique qui à ce jour n'a jamais été appliquée au fœtus. Nous faisons l'hypothèse qu'en

fournissant des informations sur les propriétés mécaniques du tissu tumoral, on pourrait améliorer la prise en charge périnatale des lésions des plexus choroïdes.

#### 4.3.1.2 Description du cas

Nous rapportons le cas d'une femme de 35 ans, enceinte pour la deuxième fois, après une première grossesse non compliquée et un accouchement physiologique à terme. La seconde grossesse était sans particularité jusqu'à l'échographie de 32 SA. L'échographie morphologique a mis en évidence une masse arrondie de 19 mm, d'échogénicité homogène, au niveau de la partie postérieure du plexus choroïde droit (Figure 4-14). L'examen Doppler mettait en évidence une vascularisation de type artérielle. Le plexus choroïde controlatéral avait une taille et une échogénicité normales. On n'observait pas d'élargissement des ventricules, pas de signe d'hémorragie intraventriculaire, pas d'anasarque et pas d'insuffisance cardiaque. Le reste de l'examen morphologique était sans particularité.

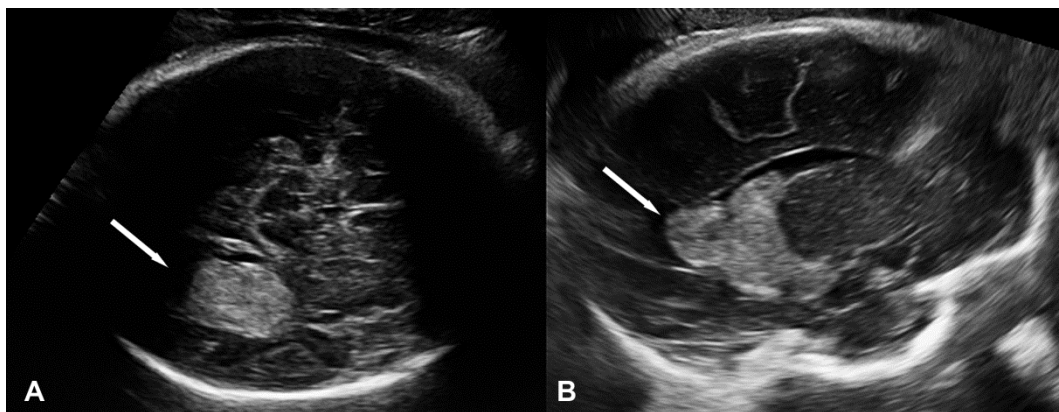


Figure 4-14 Examen échographique réalisé à 35 SA, montrant sur une coupe transversale du cerveau (A) et sur une coupe parasagittale une masse échogène du plexus choroïde droit (B)

Une IRM sans injection de gadolinium a été réalisée à 34 SA (Figure 4-15). Celle-ci confirmait la présence d'une masse hétérogène dans le plexus choroïde droit qui apparaissait isodense sur les séquences T1 et sur les séquences pondérées T2. La taille tumorale avait augmenté à 40 mm dans l'axe antéro-postérieur, ce qui correspondait soit à une croissance rapide, soit à une complication hémorragique. Il n'y avait pas d'anomalie de signal dans les ventricules, pas de dilatation ventriculaire et pas de déviation des structures médianes. Les troisième et le quatrième ventricules étaient sans particularité.



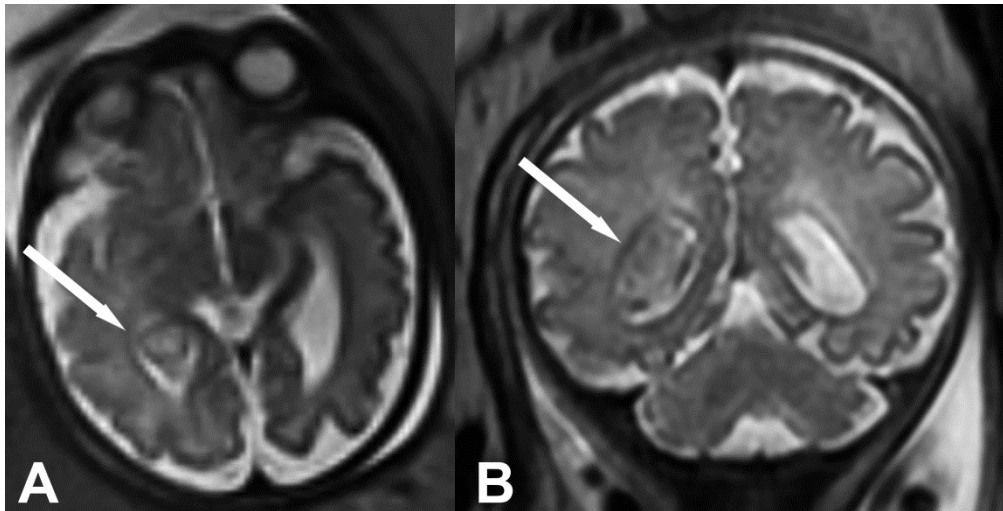


Figure 4-15 Images IRM du cerveau en séquence T2, sur une coupe transversale (A) et sur une coupe frontale (B), avec identification de la tumeur du plexus choroïde droit (flèches)

Un examen par élastographie shear wave (SWE) a été réalisé à 38 SA avec l'échographe Aixplorer® (Figure 4-16). Le plan transthalamique (plan du diamètre bipariétal) était obtenu au moyen d'une sonde abdominale 1-5 MHz. La lésion était située à une profondeur de 8-10 cm sous la peau.

Les mesures du module d'Young étaient obtenues en plaçant une Qbox de 5 mm de diamètre sur la région d'intérêt. Des mesures du module d'Young étaient effectuées sur le parenchyme cérébral non atteint et sur la lésion. Nous réalisons trois mesures sur chaque site. Au niveau de la tumeur, nous obtenions des valeurs entre 15 et 30 kPa. Sur le parenchyme normal, les trois valeurs étaient entre 15 et 33 kPa, même si les couleurs de l'élastogramme suggéraient une élasticité un peu supérieure. Nous avons conclu que les propriétés élastiques de la lésion et du parenchyme cérébral étaient proches, et que la lésion était par conséquent probablement bénigne.

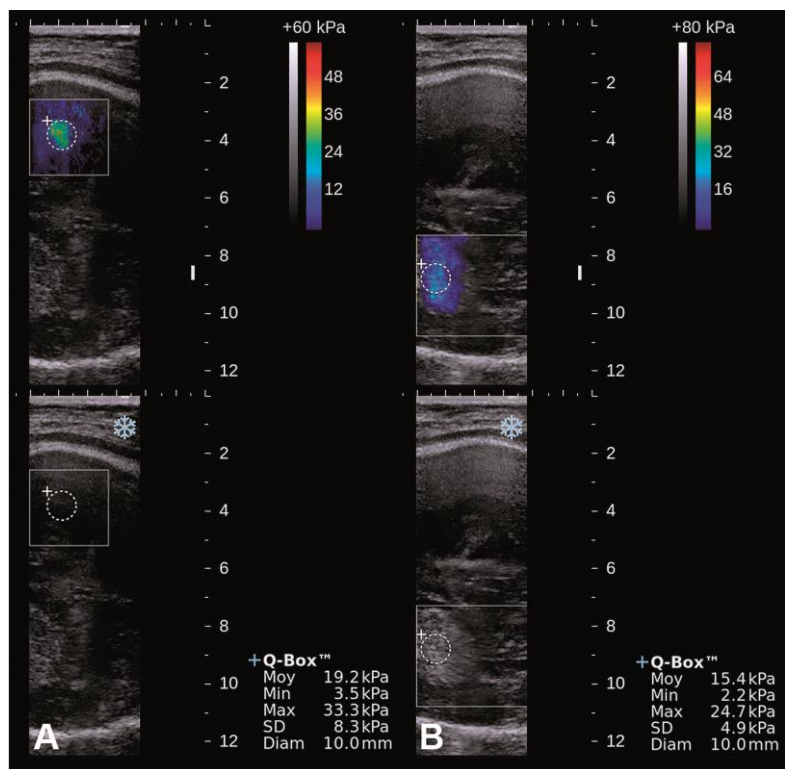


Figure 4-16 Examen élastographique du cerveau fœtal (mode SWE) à 38 SA. Analyse du parenchyme sain (A) et de la tumeur (B).

Des échographies hebdomadaires ont été réalisées, et celles-ci montraient une taille tumorale stable autour de 40 mm.

L'accouchement a été déclenché à 39<sup>+2</sup>SA, et la patiente a donné naissance à un nouveau-né pesant 3430g, avec un score d'Apgar à 10/10, et un pH à 7,39. Le périmètre céphalique était de 38 cm. Le nouveau-né était asymptomatique. Une IRM cérébrale réalisée au 8<sup>ème</sup> jour montrait une lésion hétérogène mesurant 50 x 34 x 30 mm dont l'origine anatomique était difficile à préciser. Un effet de masse et un hématorne sous-dural postérieur bilatéral, inconnus avant la naissance, étaient également décrits. Une prise en charge chirurgicale a été réalisée à l'âge d'un mois. Une incision arciforme frontale droite et une craniotomie ptériale ont été réalisées. Elles permettaient une dissection facile de la tumeur, et son extraction en une seule pièce.

L'examen anatomopathologique a mis en évidence un papillome atypique des plexus choroïdes (PAPC) (ICD-O 9390/1, OMS grade II). L'immunohistochimie mettait en évidence une expression faible de cytokératine AE1/AE3 ou de synaptophysine et localement une expression plus forte de la protéine acide fibrillaire gliale. L'index de prolifération cellulaire

évalué par l'index mitotique B-1 était approximativement de 25-30%. La chirurgie était complète. Au dernier suivi, à l'âge de 3 ans, l'enfant était asymptomatique et les résultats de l'IRM étaient normaux.

#### 4.3.1.3 Discussion

Il s'agit de la première exploration du cerveau fœtal par élastographie SWE, et plus généralement la première application de l'élastographie au fœtus. Les tumeurs des plexus choroïdes représentent 2 à 5% des tumeurs cérébrales néonatales (4,5). Ils correspondent habituellement à deux étiologies différentes : les papillomes des plexus choroïdes (PPC) et les carcinomes des plexus choroïdes (CPC). Le pronostic de ces deux formes est très différent, avec un taux de survie à 5 ans d'environ 100% pour les papillomes et de 40% pour les carcinomes.

La distinction entre ces deux diagnostics ne peut pas être faite de façon fiable par l'échographie : les carcinomes ont tendance à avoir une apparence davantage hétérogène et sont plus fréquemment associés à une infiltration parenchymateuse et à une dissémination au liquide céphalo-rachidien (6). Des séquences IRM sans gadolinium peuvent être réalisées (7). Dans notre cas, les données de l'IRM n'étaient pas suffisantes pour différencier un papillome d'un carcinome : l'aspect hétérogène de la lésion était en faveur d'un carcinome, mais la petite taille, le signal normal des ventricules et l'absence de dilatation ventriculaire ou de déviation des structures de la ligne médiane étaient en faveur d'un papillome.

Les performances de l'élastographie sont bien connues dans la détection de lésions telles que les carcinomes mammaires (8), mais cette technologie n'a jamais été appliquée à la pathologie fœtale. A ce jour il n'existe aucune valeur de référence connue du module d'Young pour le cerveau fœtal. La rigidité du PPC et du CPC n'a jamais été mesurée *ex vivo* et aucune donnée sur leurs propriétés mécaniques n'est disponible, car ces lésions du cerveau fœtal restent des entités très rares. Cependant, nous faisons l'hypothèse que ces deux formes pourraient avoir des propriétés élastiques différentes, étant donné que l'une d'entre elles est bénigne et l'autre est maligne. Les lésions malignes ont tendance à avoir une consistance plus rigide que les lésions bénignes ou que les tissus sains. Toutefois cette règle n'est pas absolue, en particulier pour certaines formes de tumeurs cérébrales cancéreuses de l'adulte qui peuvent être au contraire moins rigides. Toutefois, dans le cas décrit ici, nous supposons que le PPC aurait eu les mêmes propriétés élastiques que le parenchyme hémisphérique, et que le CPC aurait été

plus rigide. L'exploration échographique du cerveau fœtal a été réalisée en passant au travers des fontanelles qui offrent à ce stade une large fenêtre acoustique. Cette situation anatomique est spécifique au fœtus : à l'opposé, l'exploration élastographique du cerveau adulte rencontre la difficulté de la barrière crânienne. Même si la lésion fœtale était située à 8-10 cm sous la peau, nous estimions que les ondes de cisaillement avaient une amplitude suffisante pour une telle localisation profonde. De plus, en raison de la position fœtale, nous n'avions pas d'autre choix que de faire la mesure à une telle profondeur. Dans notre cas, la lésion était localisée dans l'hémisphère distal, c'est-à-dire le plus profond. Une telle profondeur peut être responsable de problèmes de sensibilité dans les mesures élastographiques. La position fœtale est donc un facteur important qui intervient dans la qualité de la mesure.

La sécurité et la pertinence de l'élastographie du cerveau fœtal n'ont pas encore été établies. L'élastographie SWE présente un risque potentiel d'échauffement des tissus (et un risque mécanique à un moindre degré), c'est pourquoi il n'est pas recommandé au cours de la grossesse par les sociétés savantes d'acoustique. Idéalement nous devrions rapporter des valeurs telles que l'index thermique (IT), l'index mécanique (IM) et les intensités  $I_{sppa}$  (spatial peak peak average intensity) et  $I_{spta}$  (spatial peak temporal average intensity), mais nous ne disposons pas de ces données. Cela a été expliqué à la patiente, à qui nous avons présenté les bénéfices et les risques de la procédure. Un consentement signé a été obtenu. Pour réduire les risques de l'élastographie, l'examen était très bref, le mode SWE ayant été activé pendant des durées inférieures à 5 secondes (le temps d'obtenir la stabilisation de l'élastogramme). De plus, les données publiées par Herman *et al.* (9) et Palmeri *et al.* (10) sur la sécurité de la force de radiation semblent rassurantes (voir partie 1).

Dans notre cas, le module d'Young de la lésion était proche de celui du parenchyme cérébral sain. Comme le pronostic du PPC et du CPC est radicalement différent, l'information donnée au couple doit être très prudente. L'élastographie ultrasonore prénatale et l'IRM pourraient être utiles pour orienter cette information. Ce cas illustre à quel point nous sommes limités face à ce type de situation prénatale. Dans les cas de tumeurs des plexus choroïdes, l'IRM apporte une information souvent insuffisante pour pouvoir orienter correctement le diagnostic. L'exploration des tumeurs cérébrales par MRE (Magnetic Resonance Elastography) a déjà été rapportée, mais pour l'instant elle ne concernait pas le cas du fœtus (11). Toutefois les mouvements du fœtus sont un facteur limitant important pour la MRE, raison pour laquelle nous avons privilégié l'élastographie ultrasonore.

Il est évidemment trop tôt pour conclure sur l'intérêt d'un tel examen, d'autant plus que notre observation concernait un papillome atypique dont la consistance est possiblement entre celle d'un PPC et d'un CPC.

Mais l'élastographie cérébrale prénatale est faisable et la technique devrait être évaluée pour cette application. Nous prévoyons d'évaluer les propriétés élastiques du cerveau fœtal sur une cohorte de fœtus. En attendant que soient complétées les connaissances sur la sécurité de la force de radiation, nous soulignons qu'il est important de réaliser l'examen sur une durée très brève.

### 4.3.2 Tissus mous du fœtus

#### 4.3.2.1 Introduction

Le second tissu fœtal exploré est celui des parties molles du bras. L'incidence des tumeurs des tissus mous du nouveau-né est estimée à 1/150000 (12). La myofibromatose infantile (MI) en est la principale étiologie (13,14). Cette affection peut toucher la peau, les os, les muscles ou les viscères (15). Son pronostic dépend de l'atteinte viscérale. Les principaux diagnostics différentiels sont les tumeurs malignes, à savoir les tératomes et les neuroblastomes (16,17). Histologiquement, il existe une prolifération de cellules myofibroblastiques (12). A ce jour, seuls quelques cas de descriptions prénatales ont été rapportés (15–22).

#### 4.3.2.2 Observation

Une patiente 3<sup>ème</sup> pare de 28 ans a été référée dans notre centre pour l'exploration d'une masse du bras gauche du fœtus. Ses deux premières grossesses étaient normales et les enfants se portent bien.

Le suivi de la grossesse en question a été marqué par la découverte à l'échographie de dépistage du 2<sup>ème</sup> trimestre d'une masse du tiers supérieur du bras gauche. Il s'agissait d'une masse isolée de forme bilobée, enchâssée dans le tissu sous cutané, hypoéchogène, et non vascularisée mesurant 25x 20 x 18 mm (Figure 4-17).

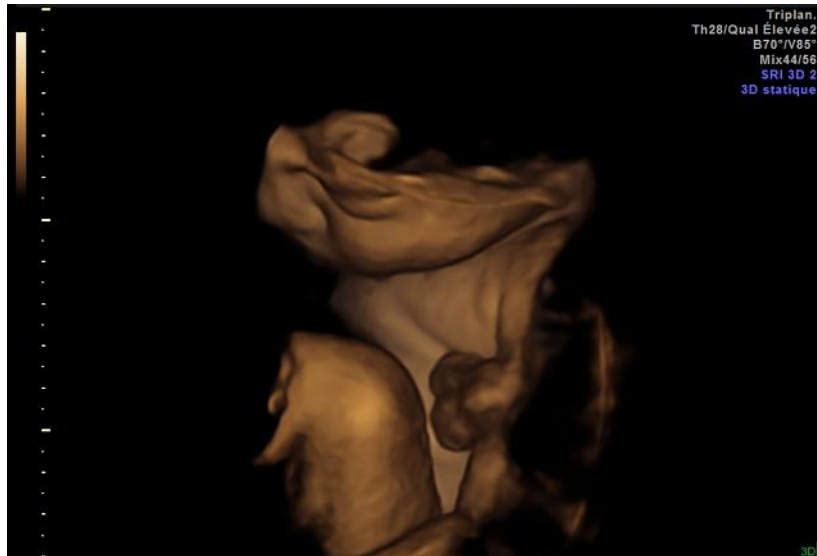


Figure 4-17 Vue générale du fœtus en mode 3D surfacique au terme de 32<sup>+2</sup> SA: on identifie la tête fœtale en haut, le thorax, le genou gauche et au premier plan le bras gauche. On identifie une déformation protubérante du bras dont la forme est bilobée.

On n’observait pas d’envahissement en profondeur, en particulier d’envahissement osseux (Figure 4-18).



Figure 4-18 Aspect échographique de la tumeur brachiale sur une échographie volumique en mode multiplan : plan sagittal du bras en haut à gauche, plan frontal en bas à gauche et plan horizontal en haut à droite. Cette image illustre la taille tumorale ainsi que l’absence d’infiltration du nodule en profondeur.

L’imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée à 32 SA confirmait l’existence de cette masse isolée de 25 mm de diamètre dont le signal était identique à celui des tissus du bras.

Une telle observation étant exceptionnelle, on a proposé la réalisation d'un examen élastographique en mode SWE pour tenter de distinguer la nature bénigne ou maligne de cette affection. La patiente a accepté la réalisation de cet examen à des fins de recherche. Elle était informée que les données de sécurité du mode SWE sont encore incomplètes, mais elle acceptait que l'examen soit réalisé de façon brève.

L'exploration réalisée au moyen de l'échographe Aixplorer® a mis en évidence un élastogramme avec un signal couleur équivalent dans la tumeur et dans les tissus mous environnant du bras. De même, les valeurs de module d'Young étaient similaires sur les deux sites de mesure (tumeur et tissu sain) : entre 3 et 6 kPa (Figure 4-19).

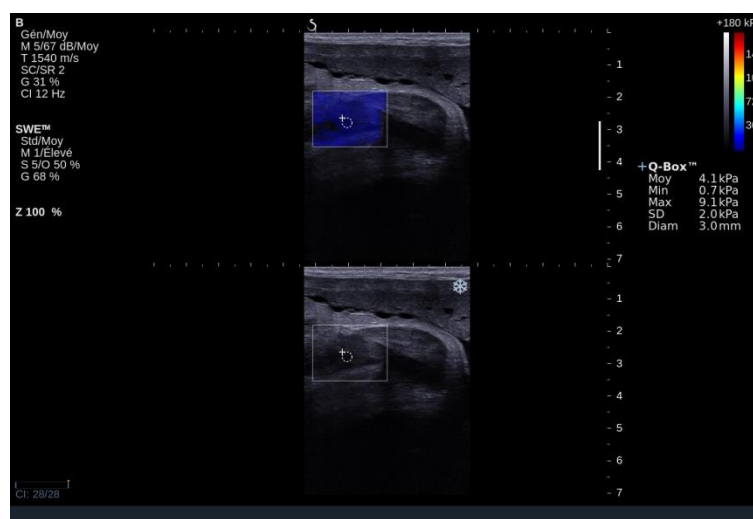


Figure 4-19 Image élastographique de la tumeur brachiale, en mode SWE. Sur cet exemple, la cible étudiée était située à 3 cm sous la peau. On a utilisé une Qbox de 3 mm, et la valeur mesurée du module d'Young était 4,1 kPa.

L'aspect et la taille de la masse sont restés stables tout au long de la surveillance. La patiente a accouché à 39 SA d'un garçon pesant 4055g. L'examen clinique a confirmé l'existence d'une masse des tissus mous du bras gauche mesurant approximativement 35x25mm. A la palpation, cette masse avait une consistance molle superposable à celle des tissus environnants. L'échographie du bras réalisée en post-natal retrouvait des mesures de 19x17x11mm. L'enfant a été opéré au treizième jour de vie, sans complication. L'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic de MI (Figure 4-20).

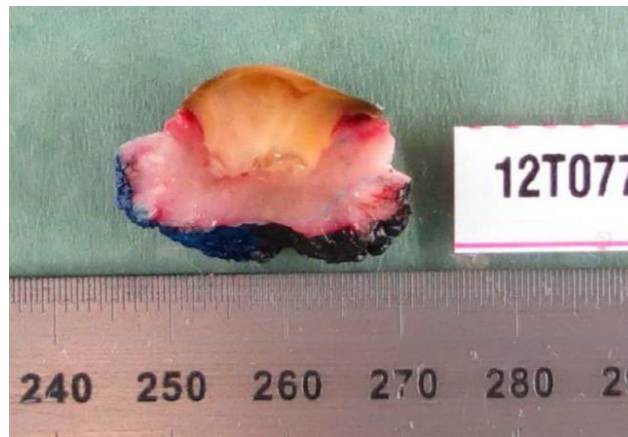


Figure 4-20 Vue macroscopique du nodule de MI, après exérèse chirurgicale.

Par ailleurs, l'examen clinique a révélé la présence de nombreuses lésions de MI sur tout le corps : dos, abdomen, mollet gauche, et cuisse droite.

L'IRM à un an de vie montrait des lésions associées sous cutanées, diaphragmatique, osseuses (tibia et humérus) et musculaires. Le diagnostic était donc celui de MI généralisée. Les nodules cliniques ont disparu spontanément à l'âge de 3 ans, ce qui correspond à une évolution classique de la maladie. L'enfant a actuellement 5 ans et se porte bien.

#### 4.3.2.3 Conclusion

La découverte anténatale d'une tumeur des membres est exceptionnelle. Dans la majorité des cas il s'agit de la MI dont les diagnostics différentiels sont les tumeurs malignes. L'examen échographique standard nous renseigne sur la localisation, la taille, la vascularisation et l'évolution de ces masses. L'élastographie SWE permet de comparer l'élasticité de la tumeur et celle des tissus avoisinants. Cette analyse permet possiblement d'orienter le diagnostic, et de renseigner sur le pronostic.

### 4.3.3 Tractus digestif

#### 4.3.3.1 Introduction

Le laparoschisis est une malformation de la paroi abdominale qui survient dans 1 cas pour 10000 naissances (23).

Anatomiquement, il s'agit d'une ouverture paraombilicale complète de la paroi, située habituellement à droite de l'insertion du cordon, et dont le diamètre mesure classiquement



entre 2 et 4 cm. L'intestin éviscéré est en position de malrotation et présente un défaut de fixation postérieure (Figure 4-21).

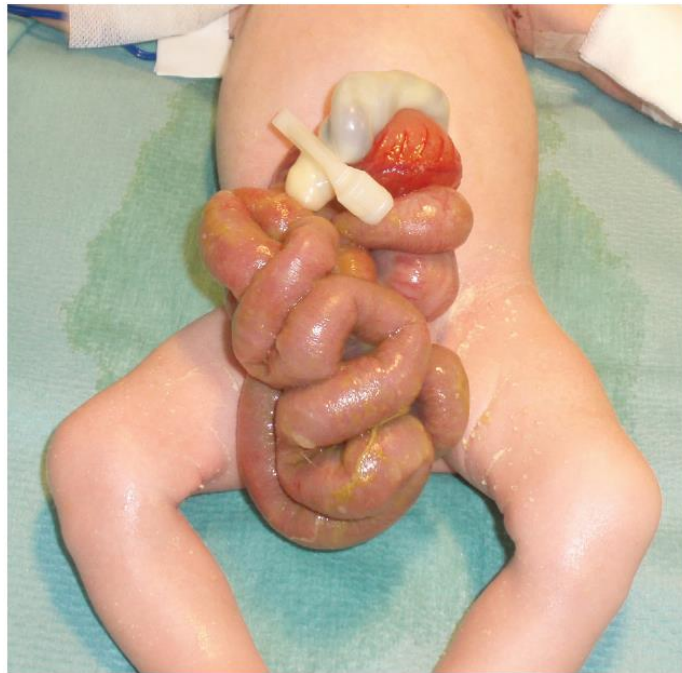


Figure 4-21 Aspect habituel d'un laparoschisis. Les anses grêles sont extériorisées par un orifice paraombilical. Cliché tiré de Jayyosi *et al.* (24)

Dans le laparoschisis, la mortalité néonatale est évaluée à 5-10% (25,26). Les complications observées sur l'intestin éviscéré peuvent être de nature vasculaire ou inflammatoire. La première de ces complications est la pérviscérite (Figure 4-22). Celle-ci peut être observée après un contact prolongé entre les anses intestinales et le liquide amniotique. Ce contact engendre vraisemblablement une péritonite chronique aseptique. On observe alors un exsudat inflammatoire et un drainage des protéines sériques du fœtus vers le liquide amniotique. Certains auteurs suggèrent que la présence de méconium dans le liquide amniotique interviendrait dans la genèse de cette affection (27). Dans la pérviscérite, on observe une couche fibreuse acellulaire à la surface externe des anses digestives, ce qui leur donne un aspect « cartonné ». Cette affection provoque une diminution de la motilité intestinale et de son activité enzymatique. Hormis la pérviscérite, on peut observer des complications ischémiques par compression des vaisseaux mésentériques, des sténoses ou des nécroses digestives, ainsi que des atrésies du grêle (28). Par ailleurs, il existe également un risque de

complication infectieuse, et à plus long terme la possibilité de séquelles esthétiques en raison des interventions chirurgicales multiples.



Figure 4-22 Aspect de périviscérite. Dans cette situation, la rigidité de la paroi intestinale semble supérieure à celle des anses saines. Cliché tiré de Capelle *et al.*(28)

Le traitement du laparoschisis consiste à réintégrer l'intestin dans l'abdomen, ce qui n'est pas toujours possible en une étape. Dans ce cas, deux possibilités sont envisageables : soit la mise en place d'une plaque prothétique pour combler le défaut musculo-aponévrotique, soit la réintégration progressive par silo selon la technique de Schuster. Dans certains cas de périviscérite ou d'ischémie intestinale, une résection digestive est nécessaire, avec dans certains cas sévères un risque de syndrome du grêle court.

Le pronostic est donc lié à l'existence ou non d'une périviscérite. La connaissance d'une telle complication pourrait changer la prise en charge et le pronostic en permettant par exemple la programmation plus précoce de l'accouchement. Actuellement l'échographie en mode B ne permet pas de diagnostiquer de façon fiable la périviscérite. Nous faisons l'hypothèse que l'élastographie pourrait améliorer la détection de cette complication. En cas de périviscérite, nous supposons que le module d'Young est plus élevé. Pour étayer cette hypothèse, nous présentons ici quatre cas de laparoschisis.

#### 4.3.3.2 Observations

##### 4.3.3.2.1 Observation n°1

Nous présentons le cas d'une femme enceinte de 31 ans, 2<sup>ème</sup> geste, primipare, dont le fœtus présentait un laparoschisis découvert au deuxième trimestre de la grossesse. Cette femme avait accouché une première fois à terme d'un enfant en bonne santé. Lors de l'échographie de dépistage réalisée à 24 SA, on retrouvait un laparoschisis dont le collet était mesuré à 18 mm. Les anses digestives intraabdominales étaient légèrement dilatées. L'examen morphologique du fœtus ne retrouvait pas d'anomalies associées. A 32<sup>+2</sup> SA, les anses extériorisées n'apparaissaient toujours pas dilatées. En revanche, on observait une dilatation des anses intra-abdominales (22 mm de diamètre), avec un péristaltisme bien visible. La quantité de liquide amniotique restait normale et la croissance fœtale était satisfaisante. Les examens Doppler de l'artère ombilicale et de l'artère cérébrale moyenne étaient sans particularité. Devant cette observation, la patiente a été hospitalisée pour une surveillance rapprochée et une corticothérapie préventive. Au cours de l'hospitalisation, la dilatation des anses intestinales intra-abdominales s'est aggravée rapidement (Figure 4-23).



Figure 4-23 Aspect échographique de l'abdomen fœtal à 33<sup>+3</sup> SA avec dilatation des anses intestinales intra-abdominales.

On a alors proposé la réalisation d'un examen élastographique des anses intestinales au terme de 33<sup>+3</sup> SA. Cet examen a été réalisé au moyen d'un échographe Aixplorer®, utilisé en mode SWE. La patiente a donné son accord pour la réalisation de cette analyse à des fins de recherche. Une « Qbox » de 5 mm était positionnée au niveau des anses éviscérées, après avoir obtenu la stabilisation de l'élastogramme. La valeur du module d'Young au niveau des anses intestinales extra-abdominales s'élevait à 31 kPa (Figure 4-24), tandis qu'on mesurait

17 kPa en intraabdominal (Figure 4-25). La mesure en intraabdominal était gênée par le péristaltisme des anses.

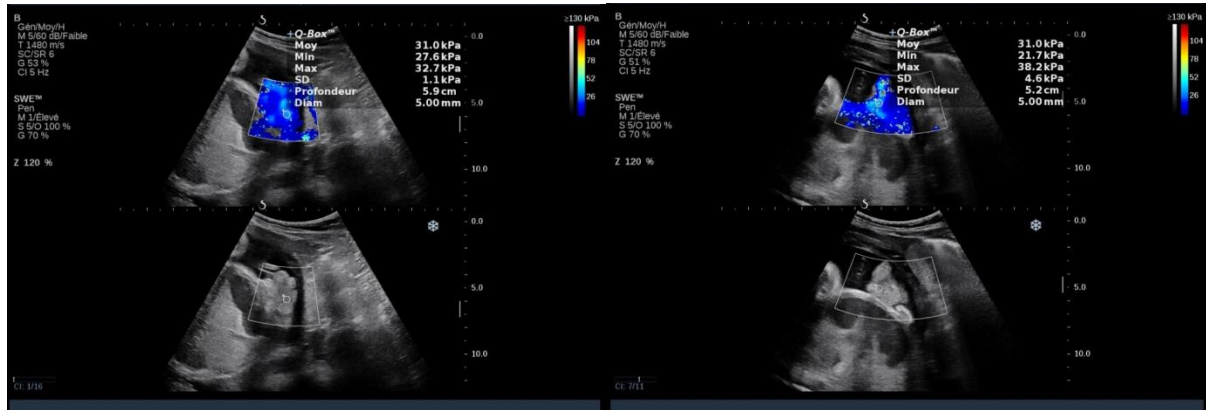


Figure 4-24 Mesures SWE au niveau des anses intestinales extraabdominales

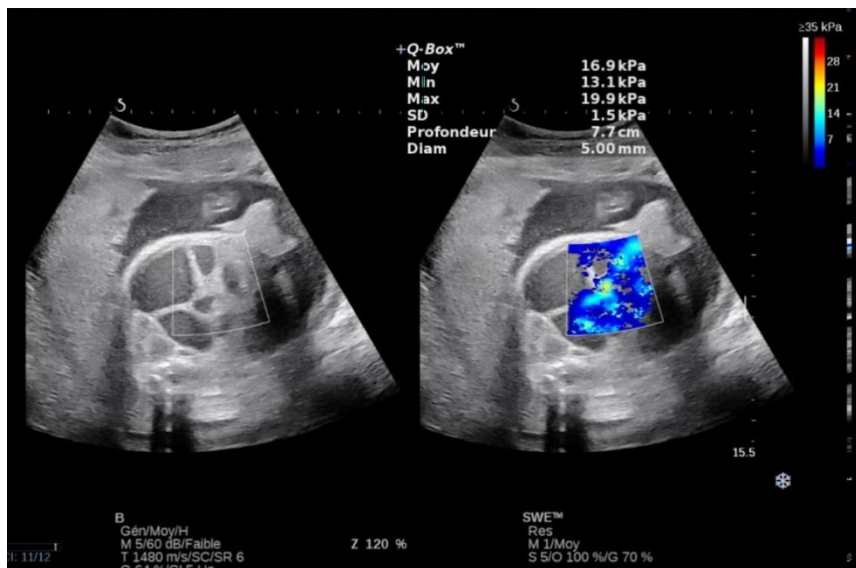


Figure 4-25 Mesures SWE au niveau des anses intestinales intraabdominales

Devant la majoration de la dilatation digestive intraabdominale et les signes de souffrance intestinale, on a décidé de réaliser un déclenchement de l'accouchement. Un enfant de sexe féminin est né par voie basse au terme de 34<sup>+3</sup>SA, avec un poids de 2540g, un score d'Apgar

à 7-8-10, et un pH artériel à 7,32. L'enfant est pris en charge de façon immédiate par l'équipe de chirurgie pédiatrique, et une intervention au bloc opératoire a été réalisée à J0.

Anatomiquement, il existait une importante périviscérite : les anses digestives extériorisées étaient complètement fusionnées avec une individualisation impossible de ces anses. Le segment d'amont présentait une importante dilatation sur 40 cm de grêle.

L'intervention a consisté en une réintégration digestive, avec une iléostomie de décharge sur le flanc gauche.

Une seconde chirurgie a été réalisée à l'âge de 2 mois, afin d'effectuer le rétablissement de la continuité, ainsi que la résection d'une sténose sigmoïdienne. Plus tard, deux nouvelles reprises chirurgicales ont été nécessaires, respectivement à l'âge de 3 mois et 4 mois, en raison de syndromes occlusifs. A cette occasion, une sténose anastomotique a été réséquée et une nouvelle stomie de décharge a été réalisée. L'enfant est actuellement âgé de 5 mois.

#### 4.3.3.2.2 Observation n°2

Le second cas est celui d'une femme enceinte de 29 ans, 2<sup>ème</sup> geste primipare (première grossesse sans particularité), dont le fœtus présentait un laparoschisis isolé diagnostiqué à l'échographie du premier trimestre (12<sup>+6</sup> SA). Le suivi échographique mensuel puis tous les 15 jours en fin de grossesse, ne faisait pas suspecter de complication. Seul l'intestin grêle était extériorisé par l'orifice abdominal. La croissance était satisfaisante. A 33<sup>+3</sup>SA, les anses grêles herniées, présentaient un diamètre de 10-12 mm avec une paroi normale. On observait la présence possible d'anses coliques extériorisées. Le collet était mesuré à 26mm et la vascularisation mésentérique était normale.

Un examen élastographique SWE a été réalisé à 31<sup>+3</sup> SA (mêmes conditions que le cas précédent), avec une valeur de 9,3 kPa (Figure 4-26).

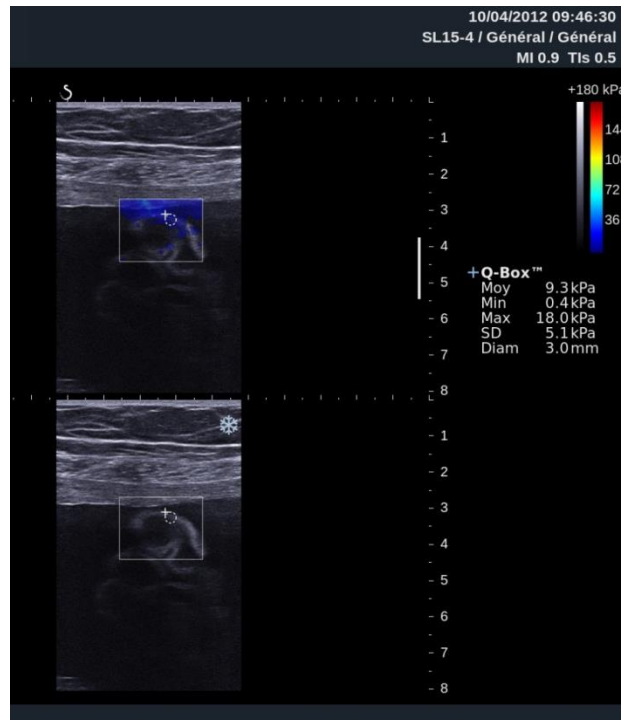


Figure 4-26 Mesures SWE au niveau des anses intestinales extraabdominales

La patiente a accouché spontanément par voie basse à 35<sup>+2</sup> SA d'un garçon pesant 2660g Apgar 9-10, pH artériel = 7.26.

L'intervention chirurgicale é été réalisée à J0. On n'observait pas de pérviscérite, mais l'intestin paraissait mal vascularisé initialement. Cet intestin a pu être réintégré en un temps et les suites opératoires ont été simples. La nutrition était parentérale dans les 3 premiers mois de vie, puis entérale jusqu'à l'âge de 10 mois. L'enfant a aujourd'hui 5 ans. On note qu'il a été hospitalisé à de nombreuses reprises pour des vomissements inexplicés, compliqués de déshydratation.

#### 4.3.3.2.3 Observation n°3

Le cas suivant est celui d'une femme de 25 ans enceinte pour la 5<sup>ème</sup> fois ayant déjà accouché de 3 garçons. Lors de la première échographie réalisée à 16 SA (découverte tardive de la grossesse), on découvrait un laparoschisis, justifiant une surveillance échographique mensuelle. A 31<sup>+4</sup> SA, les anses digestives extériorisées et les anses intraabdominales n'apparaissaient pas dilatées. Le collet mesurait 9-10 mm, avec une bonne vascularisation mésentérique. La croissance fœtale était satisfaisante, la quantité de liquide amniotique était normale.

Comme précédemment, un examen élastographique SWE a été proposé à 34 SA. Celui-ci mettait en évidence un module d'Young à 3,5 kPa sur les anses éviscérées (Figure 4-27).

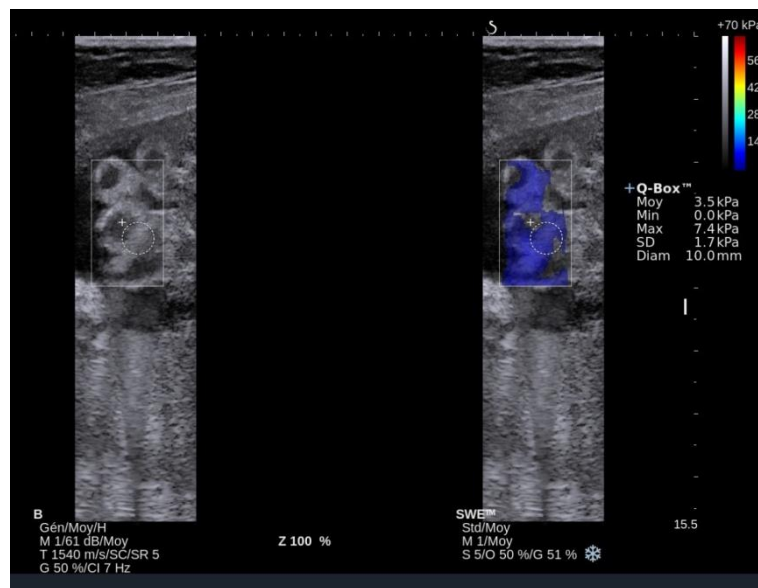


Figure 4-27 Mesures SWE au niveau des anses intestinales extraabdominales

La patiente a accouché spontanément à 34<sup>+4</sup> SA d'une fille pesant 1855g (10<sup>e</sup> percentile) Apgar 7-8-10, pH artériel = 7,25.

La prise en charge chirurgicale de l'enfant a été effectuée en deux temps : un premier temps quelques heures après l'accouchement au cours duquel le chirurgien a réintégré dans l'abdomen du grêle, du côlon et de l'estomac. Il n'existait pas de périviscérite sur l'intestin.

La fermeture en un temps n'était pas possible, raison pour laquelle une plaque prothétique a été suturée à l'aponévrose. Au cours d'une seconde intervention six jours plus tard, les anses ont pu être réintégréées sans difficulté, et la plaque a pu être retirée. L'enfant a actuellement cinq ans et se porte bien.

#### 4.3.3.2.4 Observation n°4

Le quatrième cas est celui d'une femme de 22 ans, enceinte pour la première fois. Un laparoschisis a été découvert chez le fœtus à 13 SA, puis confirmé à 16<sup>+3</sup> SA. Les échographies mensuelles retrouvaient un aspect habituel des anses grêles herniées avec un collet de 14 mm et une vascularisation mésentérique satisfaisante. A 33<sup>+3</sup> SA, on observait une franche modification des anses intestinales avec une dilatation de celles-ci et un œdème important du mésentère (Figure 4-28). On observait la présence d'une membrane limitante à

la périphérie des anses intestinales. Les vaisseaux mésentériques apparaissaient étirés avec en Doppler une modification de trajet faisant suspecter un volvulus.

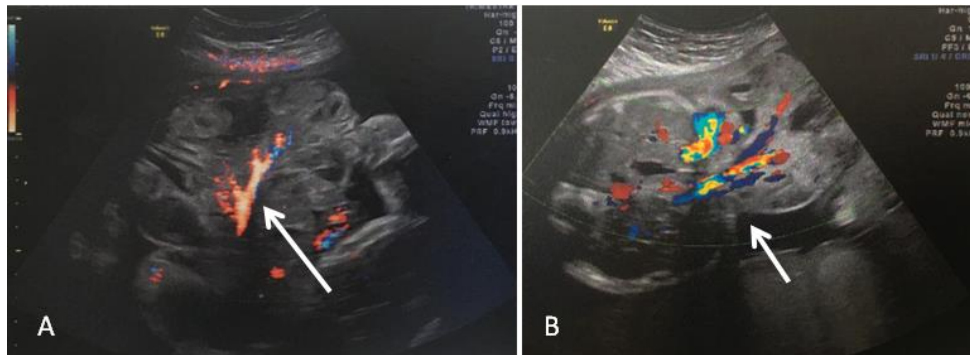


Figure 4-28 Aspect modifié des anses intestinales extra-abdominales. Sur ces clichés, on identifie les vaisseaux mésentériques (flèche à gauche) et le collet (flèche à droite)

La patiente a été hospitalisée le jour-même, et une corticothérapie préventive a été réalisée. Un examen élastographique en mode SWE (même procédure que pour les cas précédents) a été proposé. Celui-ci mettait en évidence un module d'Young à 26 kPa au niveau de la masse intestinale herniée (cliché indisponible).

Devant l'aspect échographique en mode B, on suspectait une ischémie consécutive la torsion du pédicule vasculaire mésentérique. Une césarienne a été réalisée à 33<sup>+5</sup> SA en raison de cette suspicion de volvulus anténatal (Figure 4-29). L'enfant de sexe masculin pesait 2005g avec un score d'Apgar à 7-10-10, et un pH artériel à 7,36.



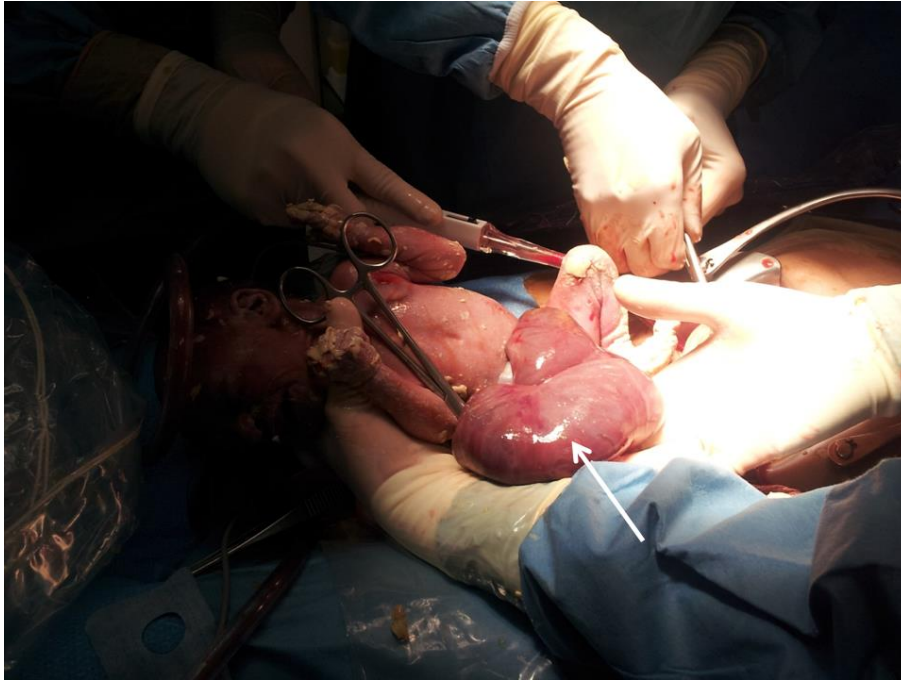


Figure 4-29 Vue opératoire du laparoscopia immédiatement après l'extraction en césarienne. La flèche indique les anses intestinales extériorisées. L'aspect remanié et induré est celui d'une péritonite très importante.

L'examen du nouveau-né ne retrouvait pas d'ischémie ni d'atrésie digestive. En revanche, il existait un aspect de péritonite très important. La prise en charge chirurgicale a été réalisée une heure après la naissance. Devant l'impossibilité de réintégrer les anses avec fermeture directe, il a été réalisé dans un premier temps une technique dite de Schuster avec un silo en silastic et une mise en suspension de celui-ci. Sept temps opératoires ont été nécessaires à la réintégration complète du tube digestif. En raison d'une perte de substance musculaire importante, une plaque prothétique a été installée. A l'âge de 10 mois, une reprise chirurgicale a été effectuée avec une ombilicoplastie et une réfection de la paroi musculaire. L'enfant aujourd'hui âgé de 4 ans se porte bien, mais présente des séquelles esthétiques au niveau de la paroi abdominale.

#### 4.3.3.3 Discussion

Les quatre cas présentés ici illustrent la faisabilité de l'exploration digestive du fœtus en SWE (Tableau 4-3).

Tableau 4-3 Synthèse des mesures de module d'Young dans les différents cas décrits, en fonction de l'existence ou non d'une périviscérite.

	Elastographie SWE : valeur du module d'Young	Périviscérite
Cas n°1	31 kPa  (17 kPa en intraabdominal sur un intestin distendu)	Oui
Cas n°2	9,3 kPa	Non
Cas n°3	3,5 kPa	Non
Cas n°4	26 kPa	Oui

Pour l'instant, il n'est pas possible de rapporter les mesures que nous avons obtenues à des valeurs de référence, car l'élasticité du tube digestif fœtal n'est pas connue. Nous ne pouvons donc pas tirer de conclusions diagnostiques.

Toutefois, nous avons réalisé une mesure sur le tube digestif d'un fœtus sans pathologie. Ce cinquième cas, sans pathologie correspondait à l'une des patientes explorée avec le système d'élastographie transitoire 2D (partie 3) (Figure 4-30). Dans ce cas, nous avons obtenu une valeur de module d'Young de 6,9 kPa au moyen d'une Qbox de 3mm. Néanmoins, cette mesure doit être interprétée avec précaution car l'élastogramme obtenu semblait de mauvaise qualité (mauvais remplissage couleur de la région d'intérêt).

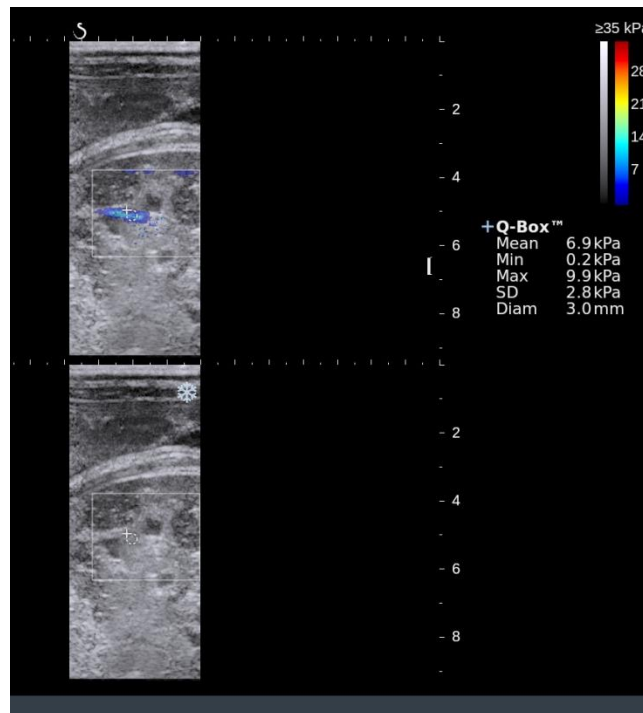


Figure 4-30 Mesures SWE au niveau de l'abdomen d'un fœtus sans pathologie. On note le mauvais remplissage de l'élastogramme. La valeur affichée doit être interprétée avec prudence

Au total, nous avons observé des valeurs plus élevées du module d'Young dans les deux cas de pérviscérite. Ce résultat encourageant suggère que la paroi intestinale des anses herniées pourrait être un site pertinent pour l'analyse de l'élasticité tissulaire en cas de laparoschisis. Si cette hypothèse s'avérait exacte, les données apportées par l'élastographie SWE pourraient améliorer la prise en charge de cette pathologie, et guider l'information qui est délivrée aux femmes enceintes concernées. La principale limite technique est la dimension de la cible mesurée qui pourrait remettre en cause la validité des résultats. Nous soulignons que dans de nombreux cas, les anses intestinales herniées apparaissent comme une masse de tissu agglutiné, si bien qu'une mesure paraît envisageable.

#### 4.3.4 Conclusion

Dans les chapitres précédents, nous avons abordé quelques pathologies rares du fœtus : les tumeurs cérébrales, les tumeurs des tissus mous et les laparoschisis. En médecine fœtale, les pathologies rares sont paradoxalement assez fréquentes. L'intérêt de l'élastographie ne doit

donc pas être jugé pour telle ou telle pathologie rare considérée isolément, mais pour l'ensemble de la médecine fœtale. Les pathologies fœtales abordées ci-dessus ne constituent pas une liste exhaustive des pathologies pour lesquelles la mesure d'élasticité pourrait apporter une information pertinente. On peut retenir que l'examen du fœtus est techniquement possible et qu'en l'état actuel des connaissances, la force de radiation du mode SWE doit être appliquée de la façon la plus brève possible. Dans ces conditions, l'élastographie pourrait devenir un outil d'investigation complémentaire pour le spécialiste de médecine fœtale.

#### 4.4 Perspectives en élastographie obstétricale

Les travaux présentés dans cette thèse suggèrent qu'il existe des différences d'élasticité entre les placentas en rapport avec des RCIU et les placentas normaux. Il sera nécessaire de confirmer ces résultats sur des effectifs plus importants de placentas délivrés, puis de démarrer une étude clinique comparant les données *in vivo* des RCIU et celles des situations physiologiques.

Depuis peu, il est possible au laboratoire de récupérer les données brutes de l'Aiplorer®, ce qui ouvre la possibilité de réaliser l'analyse de la dispersion fréquentielle de l'onde de cisaillement générée par force de radiation.

Evidemment, la force de radiation propre au mode SSI ne pourra être appliquée largement à la femme enceinte qu'après avoir complété les données de sécurité de cette technique.

En ce qui concerne le sens clinique de notre travail, différentes directions pourraient se dessiner pour des travaux ultérieurs. De telles études devraient comprendre un protocole d'analyse anatomopathologique plus précis que le nôtre. En effet, nous avons employé des techniques d'examen conventionnelles qui ne standardisaient pas parfaitement les niveaux de coupe dans le tissu, et qui apportaient des renseignements incomplets sur des données telles que la densité et le phénotype villositaire.

Si les différences d'élasticité entre les placentas RCIU et les placentas normaux étaient confirmées, il resterait à définir la place de l'élastographie dans la stratégie de prise en charge globale des patientes. La première possibilité consisterait à utiliser cette technologie pour le diagnostic du RCIU. Cette première application pourrait par exemple aider à distinguer les authentiques RCIU des fœtus PAG, cette dernière situation étant beaucoup plus fréquente.

L'analyse de la vitesse de croissance du fœtus entre deux examens permet théoriquement de distinguer ces deux cas de figure (29). En pratique clinique, cette analyse fine des données biométriques n'est pas simple, et il est fréquent qu'un fœtus PAG soit confondu avec un RCIU. Cette situation de confusion engendre probablement une morbidité spécifique (par exemple de la prématurité ou des risques opératoires en rapport avec des échecs de déclenchement). La seconde possibilité consisterait à employer l'élastographie pour le dépistage du RCIU. Dans ce cas, l'âge gestationnel auquel l'examen est réalisé devrait faire l'objet d'études spécifiques. On souligne par exemple qu'aucune étude n'a jamais exploré l'élasticité placentaire au premier trimestre de la grossesse. Une telle analyse au premier trimestre pourrait renseigner sur les performances prédictives de l'élastographie (prédiction du RCIU), mais pourraient également renseigner sur certains mécanismes du développement placentaire. En effet, en début de grossesse, la chambre intervillieuse ne contient pas d'éléments figurés maternels, car les artères spiralées sont obturées par des bouchons cellulaires de cytotrophoblaste extravillieux. On suppose que ces bouchons cellulaires disparaissent entre 8 et 10 SA, mais ce mécanisme est mal connu et ne peut pas être exploré *in vivo*. La répétition d'examens élastographiques placentaires au cours du premier trimestre pourrait apporter des renseignements indirects sur les modifications vasculaires qui surviennent aux stades précoces de la grossesse. De façon plus générale, l'étude du placenta pourrait constituer un modèle physique de la relation entre élasticité et vascularisation. Une telle relation a déjà été explorée par certains auteurs (30), et c'est ce que nous avons tenté de faire dans notre modèle animal en rapportant la vitesse de l'onde de cisaillement aux données de perfusion fournies par l'échographie de contraste. Une telle étude mériterait d'être renouvelée avec des échantillons d'analyse plus larges.

## Références

1. Arthuis C. Etude de la perfusion placentaire par imagerie fonctionnelle sur un modèle murin de retard de croissance intra-utérin [Internet]. Tours; 2016 [cité 11 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2016TOUR3308>.
2. Wigglesworth JS. EXPERIMENTAL GROWTH RETARDATION IN THE FOETAL RAT. *J Pathol Bacteriol.* juill 1964;88:1-13.
3. Quibel T, Deloison B, Chammings F, Chalouhi GE, Siauve N, Alison M, et al. Placental elastography in a murine intrauterine growth restriction model. *Prenat Diagn.* nov 2015;35(11):1106-11.
4. Isaacs H. II. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol.* nov 2002;27(5):333-42.
5. Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, Gauthier-Villars M, Jarreau P-H, Tsatsaris V, et al. Neonatal cancer. *Lancet Oncol.* déc 2013;14(13):e609-620.
6. Paldino MJ, Faerber EN, Poussaint TY. Imaging tumors of the pediatric central nervous system. *Radiol Clin North Am.* juill 2011;49(4):589-616, v.
7. Anselem O, Mezzetta L, Grangé G, Zerah M, Benard C, Marcou V, et al. Fetal tumors of the choroid plexus: is differential diagnosis between papilloma and carcinoma possible? *Ultrasound Obstet Gynecol.* août 2011;38(2):229-32.
8. Ianculescu V, Ciolovan LM, Dunant A, Vielh P, Mazouni C, Delalogue S, et al. Added value of Virtual Touch IQ shear wave elastography in the ultrasound assessment of breast lesions. *Eur J Radiol.* mai 2014;83(5):773-7.
9. Herman BA, Harris GR. Models and regulatory considerations for transient temperature rise during diagnostic ultrasound pulses. *Ultrasound Med Biol.* sept 2002;28(9):1217-24.
10. Palmeri ML, Frinkley KD, Nightingale KR. Experimental studies of the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue. *Ultrason Imaging.* avr 2004;26(2):100-14.
11. Xu L, Lin Y, Han JC, Xi ZN, Shen H, Gao PY. Magnetic resonance elastography of brain tumors: preliminary results. *Acta Radiol* 1987. avr 2007;48(3):327-30.
12. Chung EB, Enzinger FM. Infantile myofibromatosis. *Cancer.* 15 oct 1981;48(8):1807-18.
13. Stout AP. Juvenile fibromatoses. *Cancer.* sept 1954;7(5):953-78.
14. Wiswell TE, Davis J, Cunningham BE, Solenberger R, Thomas PJ. Infantile myofibromatosis: the most common fibrous tumor of infancy. *J Pediatr Surg.* avr 1988;23(4):315-8.

15. Mashiah J, Hadj-Rabia S, Dompmartin A, Harroche A, Laloum-Grynberg E, Wolter M, et al. Infantile myofibromatosis: a series of 28 cases. *J Am Acad Dermatol.* août 2014;71(2):264-70.
16. Meizner I, Shalev J, Mashiach R, Vardimon D, Ben-Raphael Z. Prenatal ultrasound diagnosis of infantile myofibromatosis--a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol.* juill 2000;16(1):84-6.
17. Zhang F, Cheng D, Wu M, Ge L, Ma X. Diagnosis of infantile myofibromatosis with pseudo-ulcerated plaque using prenatal ultrasound: A case report. *Exp Ther Med.* déc 2014;8(6):1769-71.
18. Arabin B, Hack K, Nooij L, Nikkels P. Discrepant findings in a monoamniotic twin pregnancy affected by infantile myofibromatosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* avr 2009;33(4):488-90.
19. Coleman AM, Calvo-Garcia MA, Zbojniewicz AM, Alonso M, Lim F-Y. Prenatal Diagnosis of Infantile Myofibroma with Postnatal Imaging Correlation. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40(1):73-8.
20. Kubota A, Imano M, Yonekura T, Hirooka S, Nose K, Oyanagi H, et al. Infantile myofibromatosis of the triceps detected by prenatal sonography. *J Clin Ultrasound.* avr 1999;27(3):147-50.
21. Nishioka K, Seguchi T, Yamamura Y, Tatsumura M, Sou H, Gondo T, et al. Infantile myofibromatosis identified by fetal ultrasound. *Br J Dermatol.* mars 1999;140(3):539-41.
22. Yeniel AO, Ergenoglu AM, Zeybek B, Kazandi M, Akercan F, Ozcan C, et al. Prenatal diagnosis of infantile myofibromatosis of the lung: a case report and review of the literature. *J Clin Ultrasound.* déc 2013;41 Suppl 1:38-41.
23. Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, Bateson TF, Curry CJ. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology.* juill 1994;50(1):44-53.
24. Jayyosi L, Boudaoud N, Okiemy O, Correia N, Alanio-Deetton E, Bory JP, et al. [Umbilicus in children]. *Ann Chir Plast Esthet.* oct 2016;61(5):713-21.
25. Bradnock TJ, Marven S, Owen A, Johnson P, Kurinczuk JJ, Spark P, et al. Gastroschisis: one year outcomes from national cohort study. *BMJ.* 15 nov 2011;343:d6749.
26. Chabra S, Gleason CA. Gastroschisis: Embryology, Pathogenesis, Epidemiology. *NeoReviews.* 1 nov 2005;6(11):e493-9.
27. Akgür FM, Ozdemir T, Olguner M, Aktuğ T, Ozer E. An experimental study investigating the effects of intraperitoneal human neonatal urine and meconium on rat intestines. *Res Exp Med.* déc 1998;198(4):207-13.
28. Capelle X, Schaaps J-P, Foidart J-M. [Prenatal care and postnatal outcome for fetuses with laparoschisis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* sept 2007;36(5):486-95.

29. French College of Gynecologists and Obstetricians. [Intra-uterine growth retardation: guidelines for clinical practice--Short text]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2013;42(8):1018-25.
30. McAleavey SA, Parker KJ, Ormachea J, Wood RW, Stodgell CJ, Katzman PJ, et al. Shear Wave Elastography in the Living, Perfused, Post-delivery Placenta. *Ultrasound Med Biol*. 19 mars 2016;



# Conclusion

Les travaux réalisés dans cette thèse ont suivi les objectifs suivants : d'une part démontrer la pertinence et la faisabilité de l'exploration élastographique du placenta, et d'autre part démontrer l'intérêt d'une analyse de la dispersion en fréquence de la vitesse de l'onde de cisaillement pour la détection des pathologies placentaires.

L'intérêt de cette exploration élastographique du placenta a d'abord été montré dans une revue systématique de la littérature qui a identifié 22 études sur le sujet : 2 études animales, 4 études sur placentas délivrés et 16 études *in vivo* chez la femme enceinte. L'ensemble de cette littérature montre des différences d'élasticité entre les situations normales et pathologiques, ces études préliminaires présentant des échantillons de petite taille, avec des niveaux de preuve faibles et des biais méthodologiques.

Deux systèmes de mesure ont été développés au cours de cette thèse, d'abord un système en ondes planes pour valider le principe d'une analyse en fréquence, puis un système d'élastographie transitoire 2D adapté à l'analyse du placenta *in vivo*.

Après validation du système en ondes planes sur des gels calibrés, celui-ci a été appliqué à 10 placentas sains. L'analyse en fréquence était réalisée au moyen d'un modèle rhéologique fractionnaire. Ces premières expériences ont permis de documenter la faisabilité de cette analyse en fréquence *ex vivo*, avec une reproductibilité satisfaisante des valeurs mesurées.

Le système d'élastographie transitoire 2D avait pour but l'application clinique chez la femme enceinte du principe de mesure détaillé précédemment (analyse en fréquence). Ce système comprend deux barres vibrantes placées de part et d'autre d'une sonde échographique, elle-même connectée à un échographe en mode ultrarapide (Aixplorer®), ainsi qu'un générateur de fonctions et un amplificateur. Un premier temps de développement technologique a été nécessaire afin d'optimiser la génération et la détection de l'onde de cisaillement. Avant d'envisager une application *in vivo*, le système a été validé sur des gels calibrés, puis il a été appliqué à 35 placentas délivrés. Dans cette étude *ex vivo*, notre système a montré de très bonnes performances pour distinguer les placentas sains des placentas pathologiques, en particulier lorsque ces derniers présentaient des lésions anatomopathologiques. Dans notre échantillon de placentas, la valeur moyenne de la vitesse de l'onde de cisaillement  $C_s$  à 50 Hz était de 1,06 m/s +/-SD 0,06 dans le groupe des RCIU, et de 1,77 m/s +/- 0,48 dans le groupe des grossesses non compliquées. La valeur moyenne de

l'exposant  $n$  du modèle rhéologique fractionnaire était de  $1,03 \pm 0,24$  dans le groupe RCIU et de  $1,27 \pm 0,11$  dans le groupe sans pathologie. Les valeurs seuil optimales pour distinguer les situations d'insuffisance placentaire des situations physiologiques étaient de  $1,37$  m/s pour la vitesse de l'onde de cisaillement et de  $1,13$  pour le paramètre  $n$ . Nos résultats suggèrent une meilleure performance pour détecter le RCIU plutôt que la PE. De plus, il existe possiblement une influence de l'âge gestationnel sur la dispersion en fréquence de la vitesse de l'onde de cisaillement. L'exposant  $n$  du modèle rhéologique fractionnaire diminue probablement un peu lorsque l'accouchement a lieu plus tardivement. Dans notre étude la corrélation aux données des Doppler n'était pas significative.

Au vu de ces bons résultats, nous avons réalisé une première mesure préliminaire chez la femme enceinte. Celle-ci nous a permis d'identifier l'onde de cisaillement, d'en calculer la vitesse et donne un premier résultat encourageant d'analyse de dispersion en fréquence *in vivo*. Cette étape est un premier pas vers la faisabilité clinique de notre projet. L'étape suivante qui n'a pas pu être réalisée dans le temps de cette thèse consistera, après optimisation de certains paramètres de notre système pour la mesure *in vivo*, à appliquer notre méthode sur une population de femmes enceintes afin d'en évaluer les performances diagnostiques *in vivo* (pour la détection du RCIU).

Nos résultats étant en partie en contradiction avec ceux de la littérature (nous avons observé une diminution de la vitesse de l'onde de cisaillement dans les situations d'insuffisance placentaire, alors que la plupart des travaux publiés rapportent au contraire une élévation de cette vitesse), nous avons étudié un modèle murin de RCIU par ligature de l'artère utérine.

Dans ce modèle animal, où les mesures ont été réalisées avec le mode Shear Wave de l'Aixplorer®, nous trouvons encore une diminution de la vitesse de l'onde de cisaillement pour les placentas de la corne ligaturée (ratons RCIU), ce qui est cohérent avec nos précédents résultats. De plus, nous avons pu rapporter nos résultats élastographiques aux données de perfusion de l'échographie de contraste. Une telle analyse permet d'étudier le lien entre élasticité et vascularisation. Nous n'avons pas retrouvé de lien significatif entre les différents paramètres de perfusion et les valeurs de vitesse  $C_s$ . Par ailleurs, les mesures d'élasticité placentaire ne semblent pas varier lorsqu'elles sont répétées plusieurs fois avant et après l'injection de produit de contraste. En revanche, on a mis en évidence des différences d'élasticité entre les différentes régions placentaires de la rate gestante, ces régions étant

soumises à des régimes hémodynamiques différents. De tels résultats devraient être confirmés sur des échantillons plus vastes.

Enfin, nos travaux ont permis d'élargir la perspective des applications obstétricales de l'élastographie aux tissus fœtaux. Dans cette thèse, nous avons montré la faisabilité de l'exploration pour des pathologies fœtales telles que les tumeurs cérébrales, les tumeurs des tissus mous et les laparoscisis. Dans ces différents cas pathologiques, les mesures élastographiques ont été réalisées à l'aide de l'Aixplorer® (utilisant la force de radiation ultrasonore). L'exploration du fœtus, en particulier du cerveau fœtal, pourrait venir compléter l'évaluation pronostique de l'insuffisance placentaire. Les données de sécurité concernant l'usage de la force de radiation au cours de la grossesse devraient encore être complétées. En attendant de telles données, l'usage des vibreurs tels que nous les avons employés peut constituer une alternative à l'usage de la technique SWE par force de radiation.

Au final, l'élasticité du placenta étudiée par une analyse de la dispersion en fréquence de la vitesse de l'onde de cisaillement semble être une mesure complémentaire prometteuse pour l'exploration de l'insuffisance placentaire. Ce travail de thèse a montré la faisabilité de la méthode d'élastographie transitoire 2D pour réaliser une telle mesure. Dans une prochaine étape, cette application placentaire de l'élastographie devra être évaluée *in vivo* pour le diagnostic et pour le dépistage du RCIU. Si des résultats obtenus *in vivo* s'avéraient comparables à nos résultats *ex vivo*, l'impact clinique de l'élastographie serait particulièrement important. Une telle technologie pourrait être évaluée ultérieurement pour la distinction entre les RCIU et les fœtus petits pour l'âge gestationnel, cette situation d'incertitude diagnostique étant fréquente en pratique clinique.

# Annexes

# Annexe 1 Décomposition de la fonction de Green élastodynamique

La fonction de Green élastodynamique  $g_{ij}$  contient trois termes. Les deux premiers termes correspondent à des termes de champ lointain avec une dépendance en  $\frac{1}{r}$ . Le premier est un terme de compression apparaissant au temps  $\frac{r}{c_c}$  et le second un terme de cisaillement apparaissant au temps  $\frac{r}{c_s}$ . Enfin, le troisième terme est un terme de couplage entre les ondes de compression et de cisaillement en champ proche. Nous allons étudier les caractéristiques de ces trois termes en appliquant l'impulsion spatio-temporelle à l'origine du repère  $(\vec{x}_1, \vec{x}_3)$  dans la direction  $\vec{x}_3$ .

## Terme de compression – champ lointain

Le premier terme de champ lointain est un terme de compression désigné par la suite par  $g_{ij}^c$ . Il peut lui-même se décomposer en deux termes, une composante latérale  $g_{13}^c$  et une axiale  $g_{33}^c$ .

### Composante latérale $g_{13}^c$

La force est appliquée dans la direction  $\vec{x}_3$  ( $j=3$ ), et on regarde la composante latérale de  $g_{13}^c$ ,

$$\vec{r} = \sin(\theta)\vec{x}_i + \cos(\theta)\vec{x}_j \quad (\text{A.1})$$

*i.e* suivant  $\vec{x}_1$  ( $i=1$ ). Celle-ci s'écrit donc comme suit :

$$g_{13}^c(\vec{x}, t) = \frac{\gamma_1 \gamma_3}{4\pi\rho} \frac{1}{r} \frac{\partial(t - \frac{r}{c_c})}{c_c^2} \quad (\text{A.2})$$

Par ailleurs,  $\gamma_i = \frac{x_i}{r} = \frac{\partial r}{\partial x_i}$ . Or, on peut écrire  $\vec{r}$  comme une combinaison linéaire de  $\vec{x}_i$  et  $\vec{x}_j$  :

Dans notre cas, on a donc :  $\gamma_1 = \frac{\partial r}{\partial x_1} = \sin(\theta)$  et  $\gamma_3 = \frac{\partial r}{\partial x_3} = \cos(\theta)$ . On réécrit alors  $g_{13}^c$  :

$$g_{13}^c(\vec{x}, t) = \frac{\sin(\theta) \cos(\theta)}{4\pi\rho} \frac{1}{r} \frac{\partial(t - \frac{r}{c_c})}{c_c^2} \quad (\text{A.3})$$

En faisant varier  $\theta$  sur l'intervalle  $[0; 2\pi]$  on observe la directivité de ce terme. Cette composante est maximale et positive en  $\theta = \frac{\pi}{4}$  puis change de signe tous les  $\frac{\pi}{2}$ .

( $\sin\left(\pm\frac{\pi}{4}\right)\cos\left(\pm\frac{\pi}{4}\right) = \pm\frac{1}{2}$ ). Elle est par ailleurs nulle sur les axes  $\vec{x}_1$  et  $\vec{x}_3$  où  $\theta$  vaut  $0 \pm k\frac{\pi}{2}, k \in N$ .

### Composante axiale $g_{33}^c$

En regardant selon  $\vec{x}_3$ , la composante axiale s'écrit donc :

$$g_{13}^c(\vec{x}, t) = \frac{\gamma_1 \gamma_3}{4\pi\rho} \frac{1}{r} \frac{\partial\left(t - \frac{r}{c_c}\right)}{c_c^2}$$

$$= \frac{\cos(\theta)^2}{4\pi\rho} \frac{1}{r} \frac{\partial\left(t - \frac{r}{c_c}\right)}{c_c^2}$$
(A.4)

Cette composante est maximale et positive en  $\theta = 0 \pm k\pi, k \in N$ , et s'annule le long de l'axe  $\vec{x}_1$ , où  $\theta$  vaut alors  $\pm\frac{\pi}{2}$ .

Les diagrammes de directivité sont tracés à l'aide de Matlab et visibles ci-après.

Note : Le diagramme de déplacement est obtenu en sommant pour chaque direction les composantes axiale et latérale. En rouge est représentée l'application de l'impulsion spatio-temporelle. D'autre part, les amplitudes sont tributaires du coefficient  $\frac{1}{4\pi\rho} \frac{1}{r}$ . Pour tracer ces diagrammes, nous avons arbitrairement simulé un milieu homogène et isotrope de module d'Young  $E = 3.5 \text{ kPa}$  de masse volumique  $\rho = 1000 \text{ kg.m}^{-3}$ , et de coefficient de Poisson  $\nu = 0.3$ .

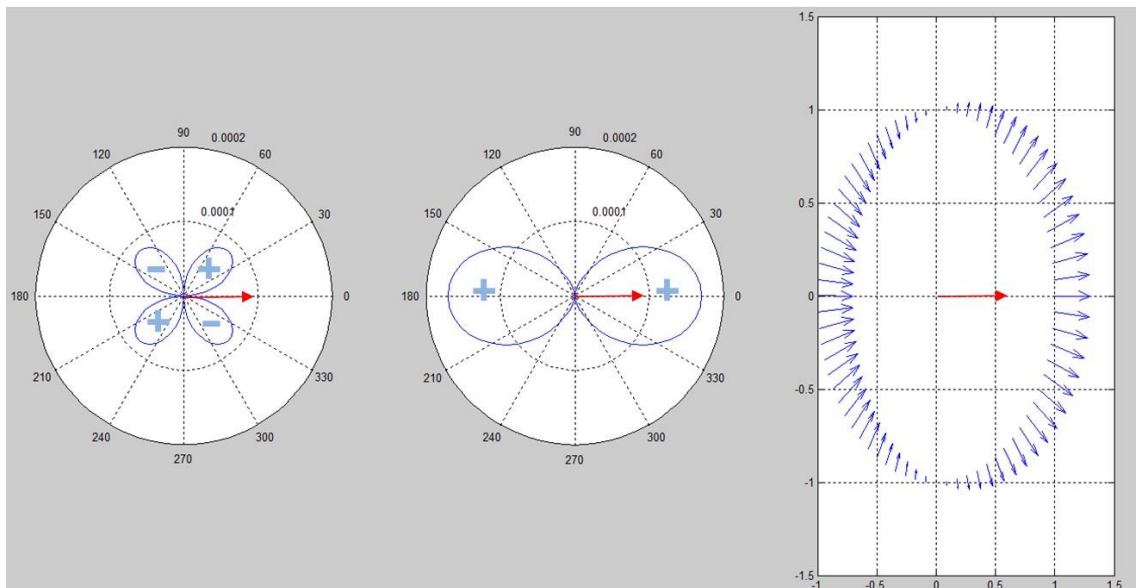


Figure A.1 – Terme de compression en champ lointain. De gauche à droite : directivité de la composante latérale  $g_{13}^c$ , directivité de la composante axiale  $g_{33}^c$ , vecteurs du déplacement

## Polarisation

Le vecteur de déplacement de l'onde de compression s'écrit donc à l'aide de ses deux composantes :

$$\vec{g}_3^c = \begin{pmatrix} g_{13}^c \\ g_{33}^c \end{pmatrix} = \frac{\partial(t - \frac{r}{c_c})}{4\pi\rho c_c^2 r} \begin{pmatrix} \sin(\theta) \cos(\theta) \\ \cos(\theta)^2 \end{pmatrix} \quad (\text{A.5})$$

Le produit vectoriel entre le vecteur déplacement  $\vec{g}_3^c$  et le vecteur directeur  $N = \begin{pmatrix} \sin(\theta) \\ \cos(\theta) \end{pmatrix}$  donne :

$$\vec{g}_3^c \wedge \vec{N} = \frac{\partial(t - \frac{r}{c_c})}{4\pi\rho c_c^2 r} \begin{pmatrix} \sin(\theta) \cos(\theta) \\ \cos(\theta)^2 \end{pmatrix} \wedge \begin{pmatrix} \sin(\theta) \\ \cos(\theta) \end{pmatrix} = \frac{\partial(t - \frac{r}{c_c})}{4\pi\rho c_c^2 r} = (\cos(\theta)^2 \sin(\theta) - \cos(\theta)^2 \sin(\theta)) = 0 \quad (\text{A.6})$$

Or, si le produit vectoriel de deux vecteurs est nul, alors ces deux vecteurs sont colinéaires. Ainsi, l'onde de compression est polarisée de façon purement longitudinale.

## Terme de cisaillement – champ lointain

Le second terme de champ lointain est un terme de cisaillement,  $g_{ij}^s$ , qui peut également se décomposer en une composante latérale  $g_{13}^s$  et une composante axiale  $g_{33}^s$ .

### Composante latérale $g_{13}^s$

La composante latérale (suivant  $\vec{x}_1$ ) de  $g_{ij}^s$  s'écrit :

$$g_{13}^s = \frac{\partial_{13} - \gamma_1 \gamma_3}{4\pi\rho} \frac{1}{r} \frac{\partial(t - \frac{r}{c_s})}{c_s^2} \quad (\text{A.7})$$

Avec  $i=1$  et  $j=3$ , on a alors  $\partial_{ij} = \partial_{13} = 0$  car  $i \neq j$ , et  $\gamma_i \gamma_j = \gamma_1 \gamma_3 = \sin(\theta) \cos(\theta)$ , et il vient :

$$g_{13}^s = \frac{-\sin(\theta) \cos(\theta)}{4\pi\rho} \frac{1}{r} \frac{\partial(t - \frac{r}{c_s})}{c_s^2} \quad (\text{A.8})$$

La directivité de ce terme est gouvernée par le produit  $-\sin(\theta) \cos(\theta)$ , qui est le même que pour  $g_{13}^c$ , mais de signe opposé. Le diagramme de directivité est donc le même, mais présente



des lobes de signes opposés. Cependant, leur amplitude est plus importante. En effet,  $c_c \gg$

$$c_s \Rightarrow \frac{1}{4\pi\rho r c_c^2} \ll \frac{1}{4\pi\rho r c_s^2}.$$

### Composante axiale $g_{33}^c$

La composante axiale (suivant  $\vec{x}_3$ ) de  $g_{ij}^s$  s'écrit :

$$g_{33}^s = \frac{\partial_{33} - \gamma_3 \gamma_3}{4\pi\rho} \frac{1}{r} \frac{\partial \left( t - \frac{r}{c_s} \right)}{c_s^2} \quad (\text{A.9})$$

Avec  $i=j=3$ , on a alors  $\partial_{33} = 1$ , et  $\gamma_3 \gamma_3 = \cos(\theta)^2$ , il vient alors  $\partial_{33} - \gamma_3 \gamma_3 = 1 - \cos(\theta)^2 = \sin(\theta)^2$ .

D'où :

$$g_{33}^s = \frac{\sin(\theta)^2}{4\pi\rho} \frac{1}{r} \frac{\partial \left( t - \frac{r}{c_s} \right)}{c_s^2} \quad (\text{A.10})$$

En faisant varier  $\theta$  sur l'intervalle  $[0; 2\pi]$  on observe un maximum d'amplitude sur l'axe  $\vec{x}_1$  ( $\theta = \frac{\pi}{2} \pm k\pi, k \in N \Rightarrow \sin(\theta)^2 = 1$ ). Par ailleurs, ce terme s'annule sur l'axe  $\vec{x}_1$  ( $\theta = 0 \pm k\pi, k \in N \Rightarrow \sin(\theta)^2 = 0$ ).

### Polarisation

Le vecteur de déplacement de l'onde de cisaillement s'écrit donc à l'aide de ses deux composantes :

$$\vec{g}_3^s = \begin{pmatrix} g_{13}^s \\ g_{33}^s \end{pmatrix} = \frac{\partial \left( t - \frac{r}{c_s} \right)}{4\pi\rho c_s^2 r} \begin{pmatrix} -\sin(\theta) \cos(\theta) \\ \sin(\theta)^2 \end{pmatrix} \quad (\text{A.11})$$

Le produit scalaire entre le vecteur déplacement  $\vec{g}_3^s$  et le vecteur  $\vec{N}$  donne :

$$\vec{g}_3^s \cdot \vec{N} = \frac{\partial \left( t - \frac{r}{c_s} \right)}{4\pi\rho c_s^2 r} \begin{pmatrix} -\sin(\theta) \cos(\theta) \\ \sin(\theta)^2 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \sin(\theta) \\ \cos(\theta) \end{pmatrix} = \frac{\partial \left( t - \frac{r}{c_s} \right)}{4\pi\rho c_s^2 r} \left( -\cos(\theta) \sin(\theta)^2 - \sin(\theta)^2 \cos(\theta) \right) = 0 \quad (\text{A.12})$$

Or, si le produit scalaire de deux vecteurs est nul, alors ces deux vecteurs sont orthogonaux. Ainsi, l'onde de cisaillement est polarisée de façon purement transverse.

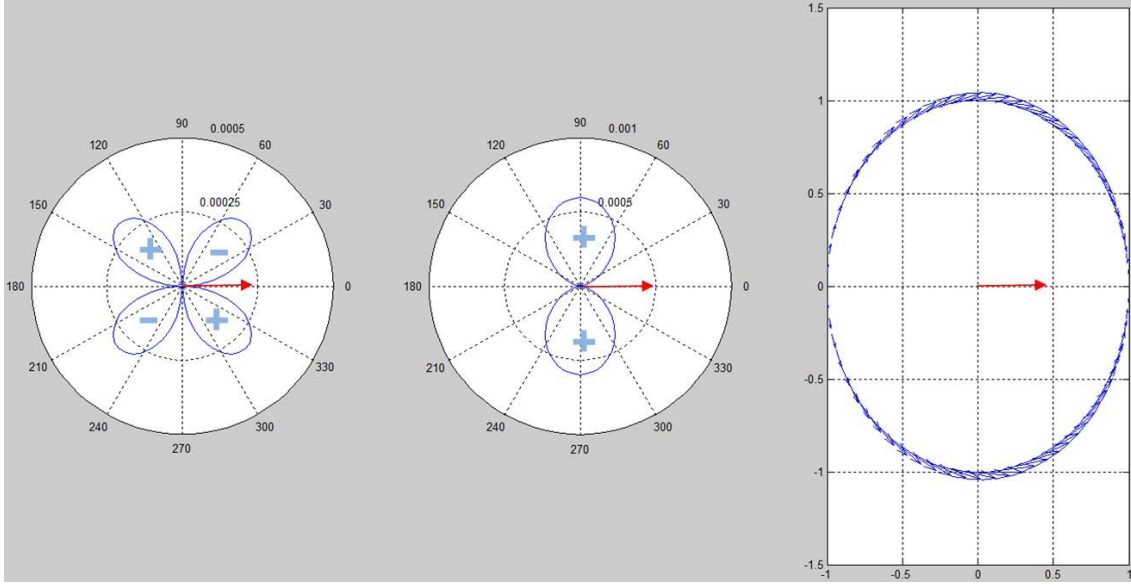


Figure A.2. Terme de cisaillement en champ lointain. De gauche à droite : directivité de la composante latérale  $g_{13}^S$ , directivité de la composante axiale  $g_{33}^S$ , vecteurs du déplacement.

### Terme de couplage – champ proche

Le dernier terme de la fonction de Green élastodynamique est un terme de couplage en champ proche, ci après désigné par  $g_{13}^{NF}$  (NF = Near Field, *i.e.* champ proche en anglais).

#### Composante latérale $g_{13}^{NF}$

La composante latérale du terme de champ proche s'exprime comme suit :

$$\vec{g}_{13}^{NF} = \frac{(3\gamma_1\gamma_3 - \partial_{13})}{4\pi\rho} \frac{1}{r^3} \int_{\tau=\frac{r}{c_c}}^{\frac{r}{c_s}} \tau \partial(t - \tau) d\tau \quad (\text{A.13})$$

Avec  $i=1$  et  $j=3$ , on a alors :  $3\gamma_1\gamma_3 - \partial_{13} = 3 \sin(\theta) \cos(\theta)$ , d'où

$$\vec{g}_{13}^{NF} = \frac{3 \sin(\theta) \cos(\theta)}{4\pi\rho} \frac{1}{r^3} \int_{\tau=\frac{r}{c_c}}^{\frac{r}{c_s}} \tau \partial(t - \tau) d\tau \quad (\text{A.14})$$

Ce terme a la même directivité que l'onde de compression en champ lointain, mais amplifiée d'un facteur 3.

#### Composante axiale $g_{33}^{NF}$

De même, on écrit la composante axiale du terme de couplage en champ proche :

$$\vec{g}_{13}^{NF} = \frac{(3\gamma_3\gamma_3 - \partial_{33})}{4\pi\rho} \frac{1}{r^3} \int_{\tau=\frac{r}{c_c}}^{\frac{r}{c_s}} \tau \partial(t - \tau) d\tau \quad (\text{A.15})$$

Avec  $i=1$  et  $j=3$ , on a alors :  $3\gamma_3\gamma_3 - \partial_{33} = 3\cos(\theta)^2 - 1$ , d'où :

$$\vec{g}_{33}^{NF} = \frac{(3\cos(\theta)^2 - 1)}{4\pi\rho} \frac{1}{r^3} \int_{\tau=\frac{r}{c_c}}^{\frac{r}{c_s}} \tau \partial(t - \tau) d\tau \quad (\text{A.16})$$

Contrairement aux termes de champ lointain, la directivité de ce terme de champ proche possède deux composantes, une longitudinale et une transversale. En effet, même si ce terme présente un maximum d'amplitude sur l'axe  $\vec{x}_3$  où  $\theta = 0 \pm k\pi, k \in \mathbb{N}$ , il ne s'annule pas pour autant sur l'axe  $\vec{x}_1$  où il est négatif et où  $\theta = \frac{\pi}{2} \pm k\pi, k \in \mathbb{N}$ . Ce terme s'annule cependant pour un angle d'environ 54 (solution de l'équation  $3\cos(\theta)^2 - 1 = 0$ ).

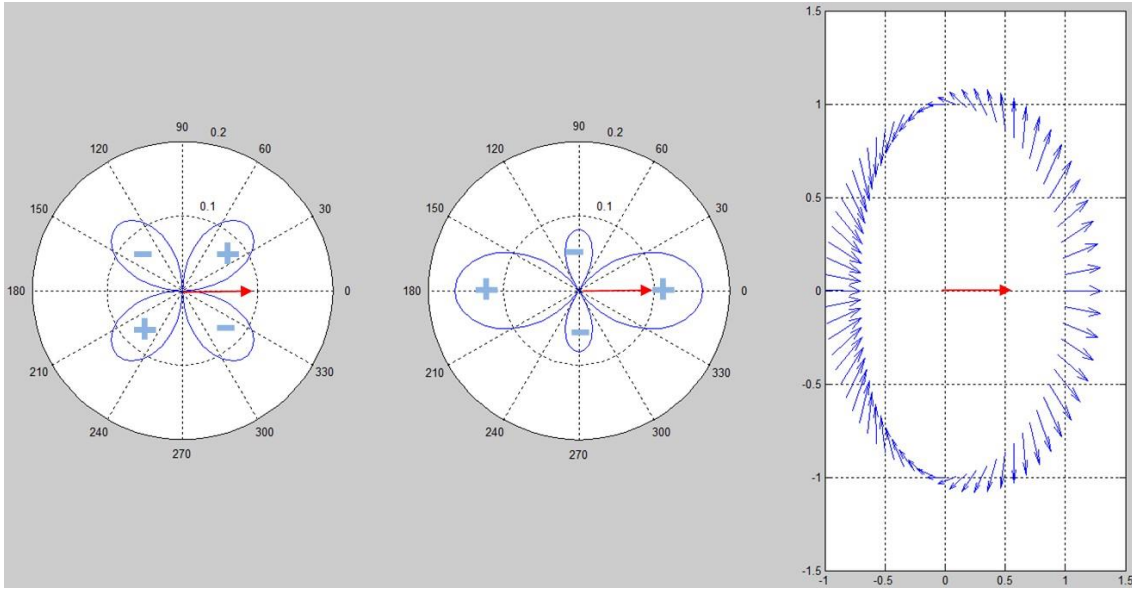


Figure A.3. Terme de couplage en champ proche. De gauche à droite : directivité de la composante latérale  $g_{13}^{NF}$ , directivité de la composante axiale  $g_{33}^{NF}$ , vecteurs du déplacement

### Polarisation

Le produit scalaire des vecteurs  $\vec{g}_3^{NF}$  et  $\vec{N}$  donne :

$$\vec{g}_3^{NF} \cdot \vec{N} = \frac{1}{4\pi\rho} \frac{1}{r^3} \int_{\tau=\frac{r}{c_c}}^{\frac{r}{c_s}} \tau \partial(t - \tau) d\tau \begin{pmatrix} 3 \sin(\theta) \cos(\theta) \\ 3 \cos(\theta)^2 - 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \sin(\theta) \\ \cos(\theta) \end{pmatrix} = 2\cos(\theta) \quad (\text{A.17})$$

Ainsi, le vecteur de déplacement  $g_3^{NF}$  est orthogonal au vecteur directeur  $\vec{N}$  pour  $\theta = \frac{\pi}{2} \pm k\pi, k \in N$ . L'onde est dans ce cas particulier polarisée de façon purement transverse.

Par ailleurs, le produit vectoriel de ces deux vecteurs donne :

$$\vec{g}_3^{NF} \wedge \vec{N} = \frac{1}{4\pi\rho} \frac{1}{r^3} \int_{\tau=\frac{r}{c_c}}^{\frac{r}{c_s}} \tau \partial(t - \tau) d\tau \begin{pmatrix} 3 \sin(\theta) \cos(\theta) \\ 3 \cos(\theta)^2 - 1 \end{pmatrix} \wedge \begin{pmatrix} \sin(\theta) \\ \cos(\theta) \end{pmatrix} = -\sin(\theta) \quad (\text{A.18})$$

Pour  $\theta = 0 \pm k\pi, k \in N$ , les deux vecteurs sont alors colinéaires et l'onde est donc dans ce cas polarisée de façon purement longitudinale.

Note : Les amplitudes de ce terme de couplage en champ proche étant prépondérantes, la directivité totale (somme des trois termes) en est largement influencée. Ainsi les diagrammes de directivité d'un point source sont semblables à ceux du terme de couplage seul.

## Annexe 2 Valorisation des travaux de thèse

### Articles

- 1) E. Simon, S. Callé, , F. Perrotin, J.P. Remenieras. Measurement of shear wave speed dispersion in the placenta by transient elastography: A preliminary ex vivo study. PLOS ONE
- 2) C. Diguisto, E. Simon, S. Callé, R. Ternifi, J.P. Remenieras, P. Hervé, F. Perrotin. Ultrasonic elastography exploration of the foetal brain: A case of atypical choroid plexus papilloma. J Obstet Gynaecol. 2017;37:525-527.

### Article soumis

- 1) Callé S., Simon E., Dumoux M.C., Perrotin F., Remenieras J.P. Shear Wave Speed Dispersion in Placenta Using 2-D Transient Elastography. Soumis à Ultrasonics.

### Articles en cours de soumission

- 1) E. Simon, J.P. Remenieras, G. Marcheteau, F. Patat, F.Perrotin, S. Callé. 2D transient elastography system adapted to shear wave speed dispersion measurement in placenta: *ex vivo* comparison between normal pregnancies and placental insufficiencies.
- 2) E.Simon, J.P. Remenieras, F. Perrotin, S. Callé. Placental elastography : a systematic review

### Lettre à l'éditeur

- 1) Simon EG, Callé S. Safety of elastography applied to the placenta: Be careful with ultrasound radiation force: Letter to the Editor. J Obstet Gynaecol Res.

### Congrès internationaux

- 2) E. Simon, J.P. Remenieras, G. Marcheteau, F. Patat, F.Perrotin, S. Callé. 2D transient elastography system adapted to shear wave speed dispersion measurement in placenta: ex vivo comparison between normal pregnancies and placental insufficiencies, IEEE International Ultrasonics Symposium, Washington DC, septembre 2017.
- 3) E.Simon, J.C.Bamber. Investigating skin mechanical anisotropy using Shear Wave Elastography under multi-directional tensile strain in International Tissue Elasticity Conference, Lake Morey, Vermont, USA, 16-19 octobre 2016.

- 4) S. Callé, E. Simon, G. Marcheteau, S. Beuve, M-C. Dumoux, C. Arthuis, F. Patat, F. Perrotin, J-P Remenieras, 2D transient elastography system adapted to shear wave speed dispersion measurement in placenta: ex vivo validation, IEEE International Ultrasonics Symposium, Tours, septembre 2016.
- 5) S. Callé, E. Simon, M-C Dumoux, E. Nicolas, F. Perrotin, J-P Remenieras, Ex vivo measurement of shear wave speed dispersion in placenta using transient elastography, IEEE International Ultrasonics Symposium, Taiwan, octobre 2015.
- 6) S. Callé, E.Simon, E.Nicolas, R.Ternifi, F.Perrotin, JP.Remenieras. "Measurement of shear wave speed dispersion in placenta using transient elastography: a preliminary ex vivo study.," in International Tissue Elasticity Conference 7-10 Septembre, Snowbird, Utah, USA, 2014.
- 7) E.Nicolas; S.Callé; R.Ternifi; E.Simon; JP.Remenieras, Mesure du module élastique complexe  $G'(\omega)+iG''(\omega)$  par élastographie transitoire avec vibreur externe: Comparaison avec le Rheospectris C500 et un rhéomètre haute fréquence, in SFA - Poitiers, 2014.
- 8) R. Ternifi, J.P. Remenieras, E. Nicolas, E. Simon, S. Callé. Shear wave elasticity measurements from natural pulsatility of human carotid artery: a preliminary ex vivo study, IEEE International Ultrasonics Symposium, Prague, République Tchèque, juillet 2013.

### **Congrès nationaux**

- 1) E. Simon, S. Callé, J.P. Remenieras, F. Perrotin. Measurement of shear wave speed dispersion in the placenta by transient elastography: A preliminary ex vivo study (e-Poster), Lille, CNGOF 2017.
- 2) E. Simon, J.P. Remenieras, G. Marcheteau, F. Patat, F.Perrotin, S. Callé. Elastographie transitoire du placenta et dispersion fréquentielle de la vitesse de l'onde cisaillement : comparaison ex vivo entre placentas sains et insuffisances placentaires (e-Poster), Lille, CNGOF 2017.
- 3) E.Simon, J.C.Bamber. Investigating skin mechanical anisotropy using Shear Wave Elastography under multi-directional tensile strain (e-Poster), Lille, CNGOF 2017
- 4) C.Brisson, S Callé, F.Perrotin, E.Simon. Elastographie et tumeur des parties molles : une aide au diagnostic ? Lille, CNGOF 2017.
- 5) M.C. Dumoux, E. Simon, J.P. Remenieras, E. Nicolas, S. Callé. Mesure de l'élasticité du placenta par élastographie dynamique ultrasonore. Blois, JAPSUS

2015.

**Journée de recherche inter-régionale (HUGO)**

- 1) E. Simon, J.P. Remenieras, G. Marcheteau, F. Patat, F.Perrotin, S. Callé. Système d'élastographie transitoire 2D adapté à la mesure de la dispersion fréquentielle de la vitesse de l'onde de cisaillement : comparaison entre placentas normaux et insuffisances placentaires, Rennes, 2017

**Autre : mobilité universitaire à l'étranger**

- 1) Ultrasound and Optical Imaging Team. Institute of Cancer Research 15 Cotswold Road Sutton SM2 5NG London United Kingdom. Team Leader : Pr Jeffrey Bamber 2015-2016

## Caractérisation des propriétés viscoélastiques du placenta par élastographie ultrasonore transitoire bidimensionnelle

### Résumé

Le dépistage et le diagnostic de l'insuffisance placentaire (IP), qu'il s'agisse du retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou de la prééclampsie (PE), sont des enjeux majeurs de santé publique. En pratique clinique, les propriétés mécaniques du placenta ne sont pas explorées, pourtant des modifications de son architecture tissulaire pourraient engendrer des variations d'élasticité. Parmi les méthodes d'élastographie ultrasonore (US), l'élastographie transitoire paraît adaptée pour une telle application. Cette technique consiste à calculer la vitesse de l'onde de cisaillement ( $C_s$ ) générée par une vibration externe se propageant dans le milieu considéré. Les valeurs d'élasticité obtenues à partir des méthodes US actuelles ne sont calculées qu'à une fréquence unique. Une modification structurelle du tissu pouvant correspondre à une loi de puissance particulière de la dispersion fréquentielle de  $C_s$ , nous avons évalué l'intérêt d'une approche multifréquentielle pour distinguer l'élasticité des placentas normaux et celle de placentas présentant des signes d'IP au troisième trimestre de la grossesse. Nous avons développé un dispositif préliminaire en onde plane (pour l'exploration *ex vivo*) permettant de valider le principe de la méthode proposée, puis un dispositif d'élastographie transitoire 2D (exploration *ex vivo* et *in vivo*). Les données sont ajustées au moyen d'un modèle rhéologique fractionnaire dans lequel le comportement en fréquence est modélisé par une loi de puissance (exposant  $n$  du modèle). Nous avons montré que les placentas RCIU présentent des valeurs de  $C_s$  et  $n$  inférieures à celles des placentas normaux ou des PE. Cette diminution de  $n$  pourrait s'expliquer par les lésions anatomopathologiques du RCIU et la diminution de  $C_s$  est cohérente avec l'étude d'un modèle murin de RCIU par ligature utérine. Enfin, l'analyse de la dispersion fréquentielle est faisable chez la femme enceinte. La valeur ajoutée de la méthode développée devrait désormais être testée lors d'une large étude clinique.

**Mots clés :** Retard de croissance intra-utérin ; prééclampsie ; insuffisance placentaire ; élastographie placentaire ; élastographie transitoire ; vitesse de l'onde de cisaillement.

### Résumé en anglais

Screening and diagnosis of placental insufficiency (PI), whether intrauterine growth restriction (IUGR) or preeclampsia (PE) are major public health issues. In clinical practice, the mechanical properties of the placenta are not explored; however changes in its tissue architecture could cause variations in elasticity. Among the ultrasound (US) elastography methods, transient elastography seemed suitable for such an application. This technique consists in calculating the shear wave speed ( $C_s$ ) generated by an external vibration propagating in the medium under consideration. Elasticity values obtained from current US methods are calculated at a single frequency. As a structural modification of the tissue may correspond to a particular power law of frequency dispersion of  $C_s$ , we evaluated the interest of a multifrequency approach to distinguish the elasticity of healthy placentas and that of placentas with PI signs in the third trimester of pregnancy. We have developed a preliminary plane wave device (for *ex vivo* exploration) to validate the principle of the proposed method, and then a 2D transient elastography device (*ex vivo* and *in vivo* exploration). The data is adjusted using a fractional rheological model where the frequency behavior is modeled by a power law (exponent  $n$  of the model). We have shown that IUGR placentas have  $C_s$  and  $n$  values lower than those of healthy placentas or PE. This decrease in the  $n$  value could be explained by histopathological lesions of IUGR. As for the decrease of  $C_s$  in cases of IUGR, this result is consistent with the study of an IUGR rat model by uterine ligation. Finally, the frequency dispersion analysis is feasible in pregnant women. The added value of this method should now be tested in a large clinical study.

**Keywords:** Intrauterine growth restriction; preeclampsia; placental insufficiency; placental elastography; transient elastography; shear wave speed