

CFA '18 LE HAVRE ■ 23-27 avril 2018
14^{ème} Congrès Français d'Acoustique



Système d'élastographie transitoire 2D adapté à la mesure de la dispersion fréquentielle de la vitesse de l'onde de cisaillement dans le placenta

E. Simon^a, J.-P. Remenieras^a, M.-C. Dumoux^b, F. Patat^c, F. Perrotin^a et S. Callé^d

^aUMR INSERM U930, 10 boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

^bVermon, 180 rue du Général Renault, 37000 Tours, France

^cCIC-IT, CIC 1415 Inserm, 2 boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

^dGREMAN, UMR CNRS 7347, 20 avenue Monge, 37200 Tours, France

emmanuel.g.simon@gmail.com

Contexte 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 (Cs) 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 Cs, 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.

Matériel et méthodes 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 $G^*(i\omega) = G_e + K \cdot [i\omega]^n$ dans lequel le comportement en fréquence est modélisé par une loi de puissance (exposant n du modèle).

Résultats Nous avons montré que les placentas RCIU présentent des valeurs de Cs et n inférieures à celles des placentas normaux ou des PE. Cette diminution de n pourrait s'expliquer par les lésions anatomopathologiques du RCIU. 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.

1 Introduction

L'insuffisance placentaire (IP) est un cadre nosologique qui regroupe deux pathologies obstétricales distinctes : d'une part la prééclampsie (PE) qui est une hypertension artérielle de la femme enceinte associée à une fuite de protéines dans les urines, et d'autre part le retard de croissance intra-utérin (RCIU) qui concerne le fœtus. L'association de ces deux pathologies correspond à une forme sévère de la maladie. L'IP représente une affection fréquente de la grossesse et représente à ce titre un enjeu de santé publique [1,2]. La PE complique 2 à 8% des grossesses, et environ 8% des nouveau-nés sont petits pour l'âge gestationnel. A l'échelle mondiale, la PE représente la 4^{ème} cause de mortalité maternelle en rapport avec la grossesse (16% des décès). Cette pathologie dont l'origine est placentaire peut affecter de nombreux organes et fonctions de la femme enceinte (le foie, le système nerveux central, les reins, l'œil, le poumon, la coagulation), et engendrer de multiples complications, notamment une prématurité induite. Par ailleurs, le RCIU expose le fœtus à des complications précoces (mortalité, hypothermie, hypoglycémie, dysplasie bronchopulmonaire, hypertension pulmonaire, entéropathie) et à long terme (neurodéveloppement, maladies cardiovasculaires, métaboliques et obésité). A ce jour, les performances de l'échographie pour le dépistage et le diagnostic de l'IP apparaissent limitées. En routine clinique, les paramètres échographiques pris en compte sont la croissance fœtale, la quantité de liquide amniotique, les Doppler fœtaux et utérins, ce qui ne constitue pas une analyse directe du placenta. Actuellement le placenta est étudié d'un point de vue hémodynamique, mais il est également possible de considérer cet organe comme un tissu ayant des propriétés viscoélastiques propres. L'élastographie ultrasonore (US) est un outil approprié pour une telle application. A ce jour, plusieurs travaux en élastographie US rapportent des différences de valeur du module d'Young (E) et de la vitesse de l'onde de cisaillement (Cs) entre les situations normales et pathologiques [3,4]. Mais ces études sont fondées sur des mesures de Cs à une fréquence unique (non rapportée dans les articles). La présence d'obstacles microscopiques pourrait influencer non seulement la valeur absolue des paramètres viscoélastiques d'un tissu, mais

également leur relation à la fréquence [5]. C'est la raison pour laquelle nous proposons d'étudier la dispersion en fréquence de Cs dans des placentas sains et pathologiques. Notre étude a été menée en élastographie transitoire. Cette technique consiste à générer l'onde de cisaillement par une vibration externe se propageant dans le milieu considéré. Cette recherche nous a amené à développer successivement deux dispositifs : un dispositif préliminaire en onde plane afin de valider la faisabilité de la mesure, puis un système d'élastographie transitoire 2D plus adapté aux conditions de l'exploration chez la femme enceinte. Toutefois la quasi-totalité des mesures ont été effectuées sur des placentas délivrés. La faisabilité de la mesure *in vivo* a été évaluée au cours d'un examen chez une femme enceinte au troisième trimestre de la grossesse.

2 Matériel et méthodes

2.1 Dispositif préliminaire en onde plane

La méthode élastographique que nous avons développée est fondée sur une méthode publiée précédemment [6], mais a été adaptée au placenta. Une plaque de plexiglas rigide produit mécaniquement une onde plane de cisaillement qui se propage le long de l'ouverture de la sonde selon l'axe x (Figure 1).

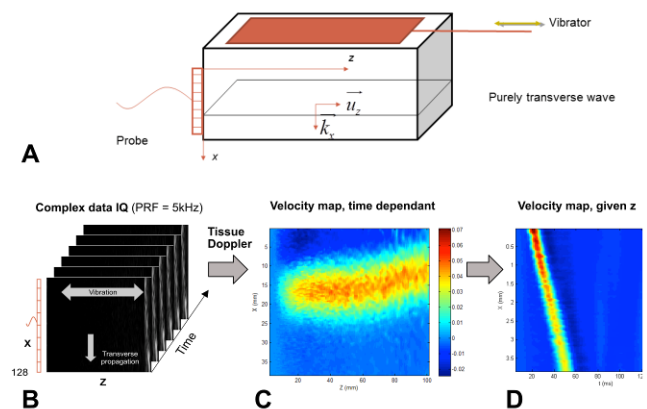


Figure 1 : Installation expérimentale et traitement des données.

Un échographe ultrarapide (Aixplorer™, Supersonic imagine, France) capable d'acquérir 5000 images par seconde a été utilisé avec une sonde linéaire 2,8 MHz (128 éléments, Vermon SA, France) afin de recueillir les données IQ (PRF : 5 kHz).

Les données IQ sont le format complexe dans lequel les données RF sont stockées dans l'échographe. Ces données IQ permettent de construire des cartographies de vitesse au moyen d'un algorithme de Doppler tissulaire. On obtient une cartographie spatiale de vitesse qui évolue dans le temps. En faisant une coupe en z de la Figure 1C, on obtient la Figure 1D. On réalise alors une analyse dans le domaine de Fourier en calculant la transformée de Fourier de chaque ligne temporelle pour chacune des profondeurs z. On obtient les données expérimentales $V_z(x, \omega)$, ω étant la pulsation ($\omega=2\pi f$). Ces données expérimentales sont alors rapportées au modèle en onde plane, ce qui permet d'obtenir C_s (Eq.1).

$$V_z(\omega_f, x) = V_0(\omega_f) e^{j \frac{\omega_f}{c_s(\omega_f)} x} e^{-\alpha(\omega_f) x} \quad (1)$$

Cette méthode a été préalablement validée en la comparant à deux méthodes de référence dans deux gels calibrés (rhéomètre à haute fréquence et spectroscopie viscoélastique en hyperfréquence) [7].

L'expérience est présentée sur la Figure 2. Dix placentas issus de grossesses non compliquées et obtenus dans les 12 heures après l'accouchement sont pliés en deux et placés dans des boîtes spécifiques. Les mesures sont répétées 3 fois par deux opérateurs avec repositionnement de la sonde et du placenta, en analysant successivement deux régions placentaires distinctes : la région centrale et la région périphérique. A chaque fois, on réalise des mesures en élastographie transitoire et au moyen du mode Supersonic Shear Imaging (SSI) de l'Aixplorer™.

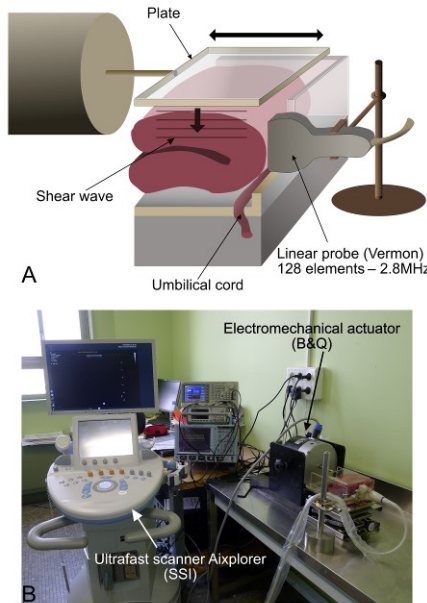


Figure 2 : disposition générale de l'expérience.

Nous avons utilisé un modèle rhéologique fractionnaire capable de décrire la loi de puissance pour le module de cisaillement complexe $G^*(\omega)$ (Eq.2) [8] (Figure 3):

$$G^*(i\omega) = G_e + K \cdot [i\omega]^n \quad (2)$$

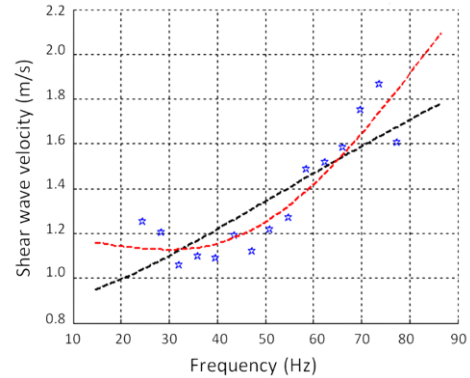


Figure 3 : Dispersion en fréquence de C_s pour un placenta. Les points bleus représentent les données expérimentales. La ligne pointillée noire représente le modèle de Voigt qui s'ajuste mal aux données expérimentales. La courbe rouge est le modèle rhéologique fractionnaire. L'exposant n de ce modèle fournit une interprétation quantitative simple des mesures.

2.2 Système d'élastographie transitoire 2D

Le dispositif précédemment décrit n'étant pas adapté à l'exploration *in vivo*, on a développé un système maniable d'élastographie transitoire 2D à partir des travaux de L. Sandrin [9]. Deux barres vibrantes sont placées de part et d'autre de la sonde et sont découplées de cette dernière. L'onde de cisaillement est générée en profondeur (direction z) contrairement au dispositif précédent (direction x) (Figure 4).

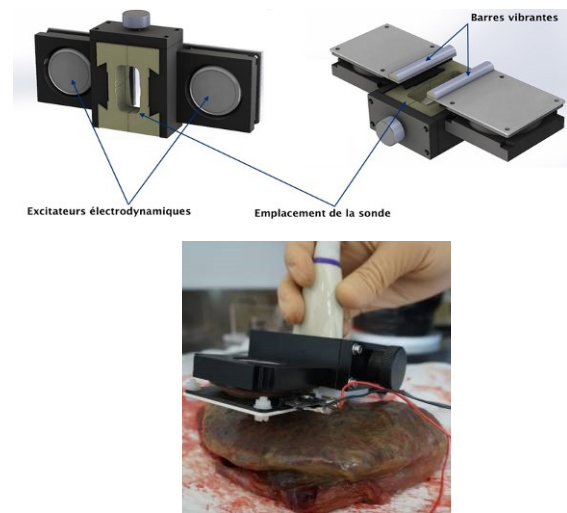


Figure 4 : système d'élastographie transitoire 2D. Le dispositif utilise deux barres vibrantes découplées de la sonde, et peut être appliqué directement sur un placenta délivré ou sur l'abdomen de la femme enceinte.

Pour un point source et une impulsion temporelle l'équation de propagation de l'onde dans un solide isotrope

viscoélastique est solutionné par la fonction de Green élastodynamique (Eq.3) :

$$g_{ij}(\vec{x}, t) = \frac{(3\gamma_i\gamma_j - \delta_{ij})}{4\pi\rho} \frac{1}{r^3} \int_{r=\frac{r}{c_c}}^{\frac{r}{c_s}} \tau \delta(t - \tau) d\tau$$

$$+ \frac{\gamma_i\gamma_j}{4\pi\rho r} \frac{1}{c_c^2} \delta\left(t - \frac{r}{c_c}\right)$$

$$+ \frac{(\delta_{ij} - \gamma_i\gamma_j)}{4\pi\rho r} \frac{1}{c_s^2} \delta\left(t - \frac{r}{c_s}\right) \quad (3)$$

Ici i est l'axe d'observation et j est l'axe d'application de la force. Dans notre système i et j se confondent et correspondent à z, car le push et l'observation sont dans la même direction, face à la sonde. Cette fonction comporte 3 termes : un premier terme de couplage de champ proche, un second terme de champ lointain en compression et un troisième terme de champ lointain en cisaillement.

La fonction de Green s'applique à un point source. Pour étudier les barres vibrantes, on somme les contributions de chaque point source. Le déplacement u induit par la source est le produit de convolution de la fonction de Green et du profil spatiotemporel de la source.

Afin d'étudier le modèle de rayonnement du système, on a étudié la contribution à l'onde de cisaillement des différents termes de la fonction de Green (Figure 5). Le terme de cisaillement en champ lointain apporte la plus grande contribution à trois distances différentes ($z=\lambda$, $z=3\lambda$ et $z=5\lambda$).

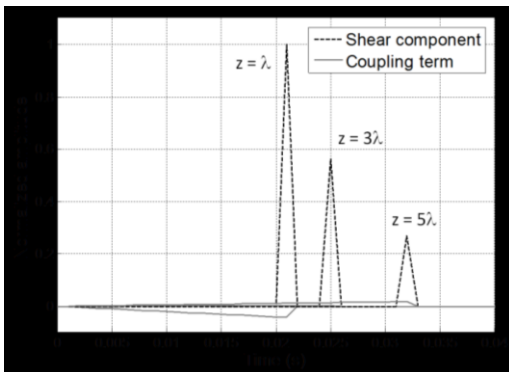


Figure 5 : Représentation du terme de cisaillement en champ lointain (ligne pointillé) et du terme de couplage en champ proche (ligne pleine) de g_{zz} à $x=0$ et $z=\lambda$, $z=3\lambda$ et $z=5\lambda$.

Sur la Figure 6, les contributions au déplacement s'annulent suivant x et sont constructives suivant z. Le déplacement constructif est plus important en champ proche, mais on n'est plus en onde plane et il y a donc une surestimation de la vitesse. La somme des vecteurs Ur_1 et Ur_2 se nomme Ur total. En champ lointain ce déplacement constructif est moins important, mais on est quasiment en onde plane et on n'observe plus d'erreur sur la vitesse.

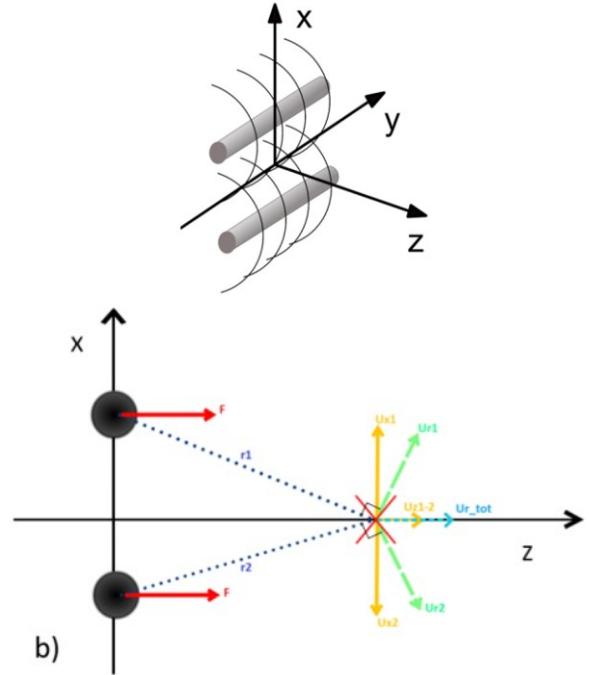


Figure 6 : Construction de l'onde de cisaillement induit par deux barres le long de l'axe de la sonde. Ur_1 et Ur_2 correspondent aux contributions de déplacement du terme de champ lointain purement transversal des barres 1 et 2 respectivement. Les projections sur les axes x et z sont notés U_x et U_z . Ur_{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.

On réalise des simulations afin de déterminer la distance à laquelle on estime correctement la vitesse (Figure 7). La déformation est observée à partir de 10 ms. Les déplacements sur les premières profondeurs ne permettent pas d'estimer la vitesse. La forme de virgule illustre le fait que l'approximation en onde plane n'est pas légitime en superficie à cause de la diffraction.

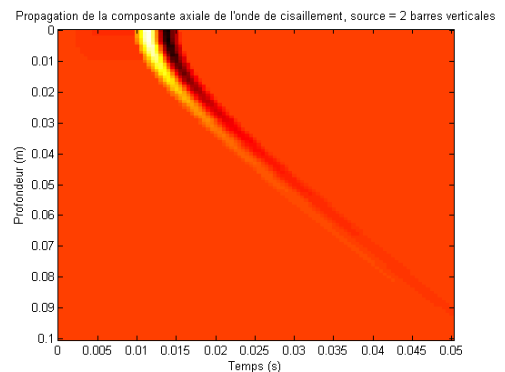


Figure 7 : Evolution de propagation de la composante axiale de cisaillement par simulation.

Pour un espacement de 4 cm entre les barres vibrantes (ce qui correspond à notre système)(Figure 8), la vitesse est estimée correctement à partir de 3 cm, ce qui semble adapté à l'objectif clinique.

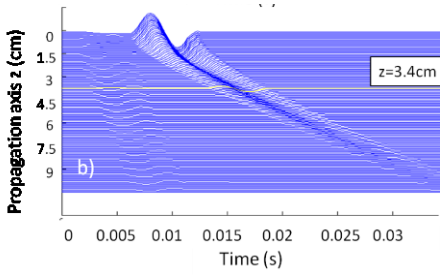


Figure 8 : Simulation de la propagation de l'onde de cisaillement induite le long de l'axe de la sonde par 2 barres séparées de 4 cm

La directivité du système de mesure est vérifiée (Figure 9). On émet un push suivant z, et on observe selon z ou x. Dans le plan YZ, les déplacements sont constructifs et donnent naissance à une onde quasi-plane. Dans le plan XZ, les déplacements sont en opposition de phase avec respect de l'axe central. Ils ne sont pas constructifs. Ces observations sont conformes aux prédictions des fonctions de Green.

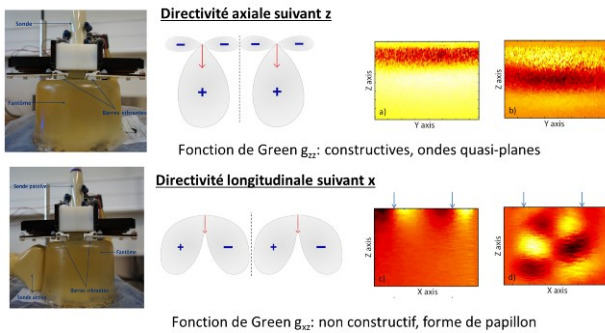


Figure 9 : directivité axiale et longitudinale du système de mesure.

La méthode a été appliquée à des gels calibrés (Figure 10). Sur l'élastogramme, il est possible d'appliquer un filtrage afin de retirer l'onde de compression (la Figure 10 montre l'élastogramme brut). Une segmentation est ensuite réalisée.

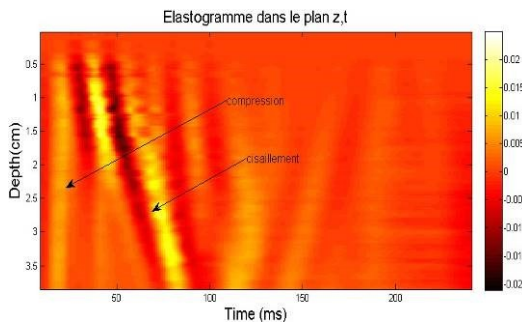


Figure 10 : Elastogramme obtenu dans un gel de 3,5 kPa

Le principe de calcul de Cs est similaire à celui du dispositif préliminaire en onde plane. Cette fois, on calcule Vz(z,ω) (Eq.4):

$$V_z(z, \omega_0) = D(z) \cdot A \left[\cos\left(\frac{\omega_0}{c_s(\omega_0)} z + \Phi\right) + j \sin\left(\frac{\omega_0}{c_s(\omega_0)} z + \Phi\right) \right] \quad (4)$$

Ici, on a un terme de diffraction D(z), car on n'est plus en onde plane.

Sur la Figure 11, la ligne noire représente les données expérimentales Vz(z,ω). Une approximation des moindres carrés s'ajuste à la forme sinusoïdale des parties réelles et imaginaires de Vz(z,ω).

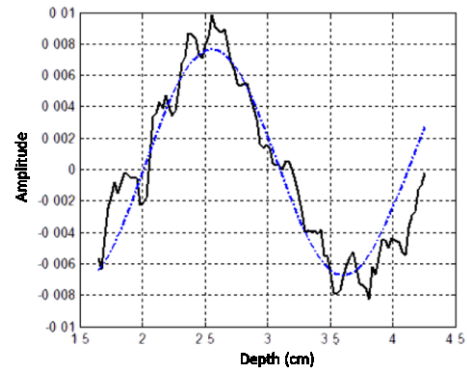


Figure 11 : Interprétation de la partie réelle de Vz(z,ω) en faisant l'approximation d'une onde plane.

Après validation sur des gels d'élasticité calibrée, le système d'élastographie transitoire 2D est appliqué à une étude clinique *ex vivo*.

Le système est appliqué à des placentas sains et pathologiques en étudiant la bande passante [20-80 Hz]. Les placentas sont analysés dans les 12 heures qui suivent l'accouchement et l'étude élastographique est suivie d'un examen anatomopathologique. Les mesures sont répétées par deux opérateurs. L'étude a obtenu un avis favorable du comité d'éthique local (RNI 2017-037).

3 Résultats

3.1 Dispositif préliminaire en onde plane

Les résultats sont présentés sur le Tableau 1.

Tableau 1 : Mesure de E, de Cs et de n au moyen du dispositif préliminaire en onde plane (10 placentas)

	Méthode	Moyenne +/- E.T.
E (kPa)	SSI	10.57 +/- 1.53
	TE	10.56 +/- 3.25
	P	0.912
Cs (m/s) 50 Hz	SSI	1.82 +/- 0.13
	TE	1.80 +/- 0.28
	P	0.912
n	TE	1.21 +/- 0.12

La distribution de Cs et de n sont indépendantes. Par exemple, deux placentas ayant la même valeur de Cs (placenta n°1 : 1,87 m/s et placenta n°8 : 1,86 m/s) présentent des valeurs de n différentes (1,10 et 1,35 respectivement). Aucune différence n'est retrouvée entre les régions centrales et périphériques du placenta. Notre dispositif retrouve des valeurs de Cs dont l'ordre de grandeur est similaire à celui de la méthode SSI. Les reproductibilités intra et interobservateurs sont acceptables avec des coefficients de corrélation intraclasse entre 0,65 et 0,70 pour Cs, entre 0,39 et 0,60 pour l'exposant n du modèle fractionnaire.

3.2 Système d'élastographie transitoire 2D

L'étude clinique a porté sur 35 placentas, 22 placentas sains et 13 placentas pathologiques (7 RCIU isolés, 2 PE isolées, 2 formes associées, et 2 hématomes rétroplacentaires). Les résultats sont présentés sur la Figure 12 et sur le tableau 2. Les placentas RCIU ont des valeurs de Cs et n significativement inférieures à celles des autres placentas.

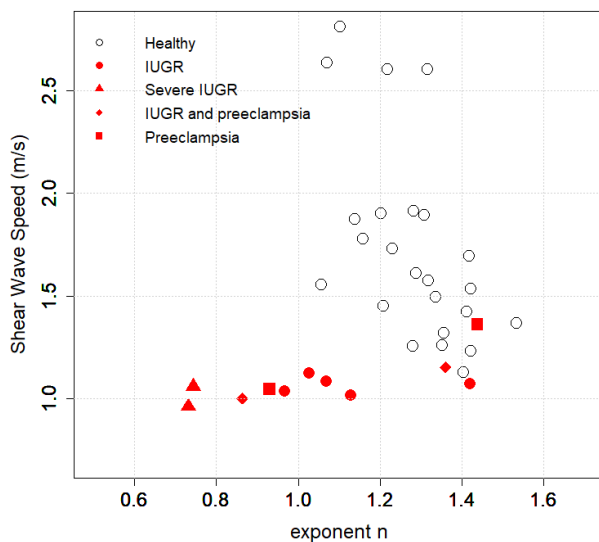


Figure 12 : Représentation de Cs en fonction de l'exposant n du modèle rhéologique fractionnaire pour les 35 placentas de l'étude *ex vivo*.

Tableau 2. Mesures de Cs à 50 Hz et de n au moyen du système d'élastographie transitoire 2D pour les placentas de l'étude *ex vivo*.

	Cs 50 Hz	P value	Exposant n du modèle fractionnaire	P value
Grossesses normales N=22	1,77 m/s +/- 0,48		1,27 +/- 0,11	
RCIU (isolé ou associé) N=9	1,06 m/s +/- 0,06	< 0,001	1,03 +/- 0,24	0,014
PE (isolé ou associée) N=4	1,14 m/s +/- 0,16	0,006	1,15 +/- 0,29	0,811
RCIU isolé N=7	1,05 m/s +/- 0,05	< 0,001	1,01 +/- 0,24	0,006
PE isolée N=2	1,20 m/s +/- 0,22	0,068	1,18 +/- 0,36	1

Les performances diagnostiques du système sont satisfaisantes, avec des valeurs seuil optimales pour distinguer les placentas sains et pathologiques autour de 1.37m/s pour Cs et de 1.13m/s pour n. On réalise la prédiction du caractère pathologique du placenta avec une AUC de 0,98 (IC95% 0,94-1) pour Cs et de 0,75 (IC 95% 0,51-0,99) pour n (Figure 13).

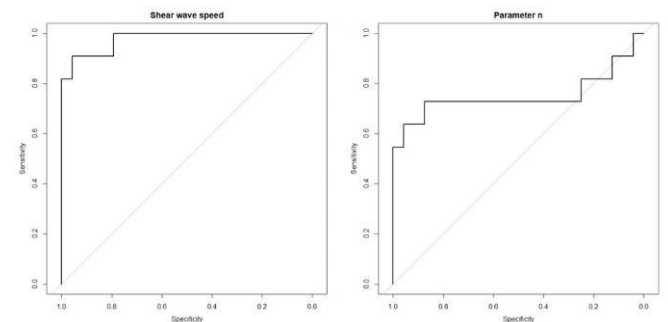


Figure 13 : Courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) illustrant les performances diagnostiques pour identifier le caractère pathologique ou non du placenta.

La reproductibilité intra et interobservateurs était satisfaisante avec des coefficients de corrélation intra-classe de 0,76 et 0,68 pour Cs, et de 0,46 et 0,68 pour n.

Les valeurs de Cs et n n'étaient pas liées aux index des Doppler ombilicaux et cérébraux. On ne retrouvait pas non plus de lien significatif entre les paramètres élastographiques et l'âge gestationnel. La voie d'accouchement (accouchement voie basse ou césarienne) n'avait pas d'influence sur Cs et n.

3.3 Mesure *in vivo*

Le système d'élastographie transitoire 2D précédemment décrit (sonde identique) a été appliqué sur une femme enceinte au terme de 35 semaines d'aménorrhée (grossesse non compliquée et placenta antérieur situé à une profondeur de 3 à 5 cm sous la peau). Les réglages sont les suivants : émission ultrasonore de deux périodes, fréquence 2,81 MHz, 512 tirs émis à une PRF de 4000 Hz (Figure 14).

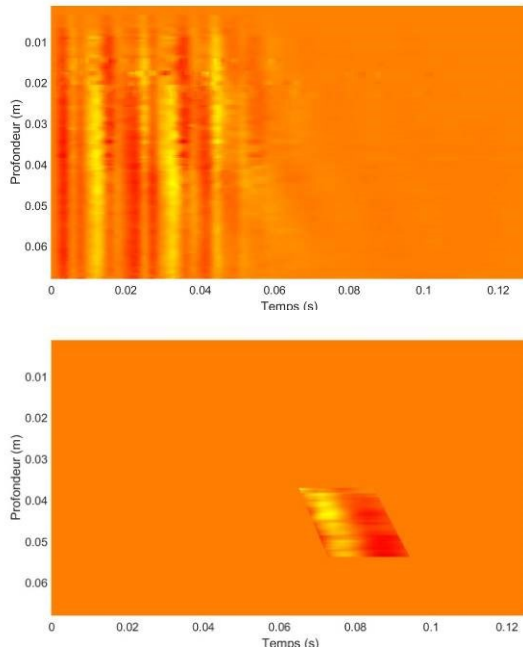


Figure 14 : Elastogramme de l'expérience *in vivo* (en haut). On distingue les ondes de compression verticales et très visibles, et obliquement les ondes de cisaillement moins apparentes. Segmentation de l'élastogramme précédent (en bas).

L'onde de cisaillement est identifiée, et il est possible dans cet exemple de déterminer la valeur de $C_s = 1,8$ m/s et de $n = 0,9$. On observe un élastogramme très bruité avec un recouvrement temporel entre la compression et le cisaillement, mais ce résultat très préliminaire illustre la faisabilité de l'exploration *in vivo*.

5 Conclusion

L'analyse de la dispersion fréquentielle de C_s pourrait être sensible à une modification de forme du tissu placentaire. Ainsi le paramètre n , exposant du modèle rhéologique fractionnaire pourrait améliorer la distinction entre les placentas sains et les RCIU en complément de la connaissance de C_s à une fréquence donnée. Cette hypothèse doit désormais être testée dans une large étude clinique *in vivo*.

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* **28**, 275-81 (2009).

- [2] French College of Gynecologists and Obstetricians. [Intra-uterine growth retardation: guidelines for clinical practice--Short text]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **42**,1018-1025 (2013).
- [3] 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* **34**,1009-1013 (2013).
- [4] Kılıç F, Kayadibi Y, Yüksel MA, Adaletli İ, Ustabasıoğlu FE, Öncül M, et al. Shear wave elastography of placenta: *in vivo* quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagn Interv Radiol*.**21**,202-207 (2015).
- [5] Holm S. and Sinkus R., A unifying fractional wave equation for compressional and shear waves, *J. Acoust. Soc. Am.* **127**, 542-548 (2010).
- [6] 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*.**116**,3734-3741 (2004).
- [7] E. Nicolas, S. Callé, S. Nicolle, D. Mitton, J.P. Remenieras, Biomechanical characterization of *ex vivo* human brain using ultrasound shear wave spectroscopy, *Ultrasonics* **84**, 119-125 (2018).
- [8] S. Nicolle, P. Vezin, J.F. Paliere, A strain-hardening bi-power law for the nonlinear behaviour of biological soft tissues, *J. Biomechanics* **43**, 927-932 (2010).
- [9] L. Sandrin, M. Tanter, S. Catheline, M. Fink, Shear modulus imaging with 2-D transient elastography, *IEEE UFFC* **49**, 426-435 (2002).