UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS DE TOURS

École Doctorale Santé, Sciences et Technologie

UMR, Imagerie et Cerveau, Inserm U930 - CNRS ERL 3106, Université François Rabelais de Tours

THÈSE présentée par :

Solène GAHAGNON

soutenue le : 27 janvier 2009

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

Discipline/ Spécialité : Sciences de la vie et de la Santé / Acoustique

ÉTUDE IN VIVO DU COMPORTEMENT MÉCANIQUE DU DERME PAR UNE MÉTHODE ÉLASTOGRAPHIQUE HAUTE RÉSOLUTION : APPLICATIONS À L'EXPLORATION D'ANOMALIES DU TISSU ÉLASTIQUE (SYNDROME DE MARFAN)

THÈSE DIRIGÉE PAR :

OSSANT Frédéric	Ingénieur biomédical, Docteur ès sciences, HDR, CHRU Tours

RAPPORTEURS :

VRAY Didier	Professeur des universités, INSA Lyon
ZAHOUANI Hassan	Professeur des universités, UMR 5513

JURY :

JACQUET Emmanuelle	Maître de conférence , UFR S&T /LMA besançon
JOSSE Gwendal	Ingénieur de recherche, docteur, IRPF Toulouse
MACHET Laurent	Professeur des universités, Université de Tours
OSSANT Frederic	Ingénieur Biomédical, Docteur ès sciences, HDR, CHRU Tours

Table des matières

I La peau et ses techniques d'exploration. 8

I.1 Structure de la peau 9

I.1.1 L'épiderme 10

I.1.2 Le derme 13

I.1.3 L'hypoderme 17

I.2 Propriétés mécaniques de la peau 18

I.2.1 Comportement mécanique de la peau 18

I.2.2 Méthodes d'exploration mécaniques 21

I.3 Techniques d'imagerie 27

I.3.1 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) 27

I.3.2 Imagerie optique 28

II L'élastographie. 33

II.1 Principe de l'élastographie 34

II.1.1 Techniques d'élastographie 34

II.1.2 La contrainte 37

II.1.3 La déformation 39

II.1.4 Loi de Hooke 41

II.2 Méthodes de calcul des élastogrammes 44

II.2.1 Estimation de Déformation Classique _ Conventional Strain Estimation (CSE) 44

II.2.2 Estimation de Déformation par Décalage _ Staggering Strain Estimation (SSE) 50

II.2.3 Estimation de Déformation par Décalage et Filtrage 53

II.2.4 Détection et correction latérale 54
II.3 Méthode expérimentale 58
II.3.1 Echographe Haute résolution 58
II.3.2 Extensiomètre 59
II.3.3 Déformation axiale et déplacement latéral 62
II.3.4 Cinétique de la déformation axiale et du déplacement latéral 63
II.3.5 Recalage des images 65

III Mesures *In Vivo* à 20 MHz **67**
III.1 Importance de la contrainte résiduelle de la peau 68
III.2 Reproductibilité de la méthode 72
III.2.1 Reproductibilité : Bras tendu 72
III.2.2 Bras plié 75
III.3 Anisotropie cutanée 78
III.3.1 Bras plié (90˚) 78
III.3.2 Bras semi-plié (135˚) 80
III.3.3 Bras tendu 82
III.3.4 Bilan de l'anisotropie cutanée 84

IV Étude clinique de la maladie de Marfan. **87**
IV.1 Le syndrome de Marfan 88
IV.1.1 Symptômes liés à la maladie de Marfan 88
IV.1.2 Critères de diagnostique 90
IV.1.3 Traitement et chirurgie 91
IV.2 Étude clinique 92
IV.2.1 Protocole de l'étude 92
IV.2.2 Population étudiée 93
IV.3 Étude des données mesurées par ultrasons 95
IV.3.1 Épaisseur du derme 95
IV.3.2 Effort 97
IV.3.3 Déformation axiale 99

IV.3.4 Pente à l'origine 101
IV.3.5 Intégrale 102
IV.3.6 Synthèse de l'étude des paramètres élastographiques 103
IV.4 Étude des paramètres mesurés par ultrasons et de paramètres cardio-vasculaires 105
IV.4.1 Étude de l'épaisseur du derme en fonction de l'âge des patients 106
IV.4.2 Morphologie : Taille, Indice de masse corporelle 107
IV.4.3 Paramètres cardio-vasculaires 115
IV.4.4 Score de Beighton 120

V Dispositif d'élastographie à 50MHz : résultats préliminaires 122
V.1 Le dispositif 123
V.1.1 L'extensiomètre 123
V.1.2 L'échographe à 50MHz 125
V.2 Mise au point du dispositif expérimental 129
V.3 Calcul des élastogrammes 130
V.4 Recalage des images RF 131
V.5 Reproductibilité 133

Introduction

D'un point de vue méthodologique, les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit s'inscrivent au centre de deux thématiques : l'échographie haute-résolution et l'élastographie.

L'échographie est une modalité largement utilisée en clinique. Elle présente l'avantage d'être peu coûteuse, non-invasive et simple d'utilisation. Les progrès technologiques réalisés dans la fabrication des transducteurs haute-fréquence depuis plus d'une décennie ont permis le développement de l'échographie haute-résolution dans une gamme de fréquences allant de 20 à 100 MHz. Les principales applications de l'échographie haute-résolution sont la peau et le petit animal mais cette technique permet aussi d'explorer la micro-circulation sanguine, l'oeil et la cavité buccale. L'imagerie échographique conventionnelle permet de fournir une cartographie de petites variations spatiales de l'impédance acoustique de tissus biologiques mais ne permet pas d'extraire des paramètres tels que l'élasticité du tissu.

De nombreuses pathologies affectent les propriétés mécaniques des tissus biologiques. Ce constat a été fait de longue date par des cliniciens qui pratiquent toujours aujourd'hui la palpation pour évaluer la dureté des organes. Dans le cas optimal où le champ de déformation et le champs de contrainte sont connus, l'élastographie permet de quantifier localement cette dureté en proposant une imagerie de l'élasticité des tissus biologiques. Cette technique repose sur le couplage d'un système d'imagerie ultrasonore et d'un système de contrainte mécanique du tissu.

Cette thèse, qui s'inscrit dans la continuité d'une collaboration de longue date avec les laboratoires Pierre Fabre, est consacrée à l'étude *in-vivo* du comportement mécanique de la peau soumise à une contrainte d'étirement uniaxial. Lors d'une première phase de validation et d'utilisation du dispositif d'élastographie, l'étude du comportement mécanique du derme a été réalisée sur des sujets sains à une fréquence de 20 MHz. Ensuite, une étude clinique sur une pathologie affectant l'élasticité du tissu cutané a été menée au service d'endocrinologie de

l'Hopital Purpan à Toulouse. Les premiers résultats et études nous ont incité à développer un dispositif qui, d'une part, améliore la résolution des élastogrammes et d'autre part permet une exploration de plusieurs sites cutanés.

Ce manuscrit se décompose en cinq chapitres :

Le premier chapitre de ce manuscrit débute par une première partie de présentation du tissu cutané et de ses structures : épiderme, derme et hypoderme. Le comportement mécanique de la peau est complexe et nous verrons quel est le rôle de ses différents composants. Dans une deuxième partie, nous présenterons les nombreuses techniques d'exploration mécanique de la peau. Chaque technique sollicite diffèrement le tissu ce qui implique que les conditions de validité des tests et les paramètres calculés ne sont pas les mêmes. Enfin, dans une dernière partie, nous exposerons les différentes techniques d'imagerie utilisées pour explorer le tissu cutané.

Le deuxième chapitre décrit le principe de l'élastographie et définit les paramètres de contrainte et de déformation. Les algorithmes de base de l'élastographie quasi-statique sont ensuite présentés. Les techniques de calcul et les méthodes d'amélioration du niveau de bruit et de résolution des élastogrammes de déformation axiale et de déplacement latéral sont détaillées. La fin de ce chapitre est consacrée au dispositif expérimental utilisé dans le cadre de cette étude. Nous présenterons ses différentes caractéristiques ainsi que des exemples d'élastogrammes et de cinétiques de déformation obtenus.

Le troisième chapitre présente les résultats *in vivo* à 20MHz dans le tissu cutané. Les premières expérimentations élastographiques ont été réalisées sur des sujets sains. A partir des premiers essais *in vivo*, nous expliquerons l'importance de la contrainte résiduelle. Une étude de reproductibilité de la méthode élastographique est ensuite présentée. Enfin le comportement anisotrope de la peau a été étudié pour différentes valeurs de la contrainte résiduelle de la peau.

Le quatrième chapitre est consacré à l'étude clinique de la maladie de Marfan. Dans un premier temps, une description des symptômes, du diagnostic et des traitements du syndrome de Marfan est présentée. Le premier objectif de l'étude était de comparer les données élastographiques recueillies chez des patients atteints du syndrome de Marfan à celles des patients de même âge et indemnes de pathologies du tissu élastique. Le deuxième objectif était de re-

chercher une liaison entre les atteintes des différents systèmes des malades et les paramètres élastographiques mesurés.

Le cinquième chapitre présente les résultats préliminaires d'un nouveau système d'élastographie à 50 MHz. Dans une première partie, les nouveaux dispositifs d'échographie et d'élastographie sont présentés. Des limites de la technique d'élastographie inhérentes au balayage mécanique des sondes sont expliquées. Les méthodes de calcul des élastogrammes ainsi que le recalage des images RF ont été adaptés à ce nouveau dispositif afin de permettre une analyse des cinétiques de déformation. Dans une dernière partie, les résultats préliminaires *in vivo* sont présentés pour une étude de reproductibilité.

Chapitre I

La peau et ses techniques d'exploration.

Sommaire

I.1 Structure de la peau 9
I.1.1 L'épiderme 10
I.1.2 Le derme 13
I.1.3 L'hypoderme 17
I.2 Propriétés mécaniques de la peau 18
I.2.1 Comportement mécanique de la peau 18
I.2.2 Méthodes d'exploration mécaniques 21
I.3 Techniques d'imagerie 27
I.3.1 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) 27
I.3.2 Imagerie optique 28

L'objet de ce chapitre est de présenter le contexte de notre étude. Dans une première partie, nous proposerons quelques rappels sur la structure de la peau et ses fonctions biologiques. Nous exposerons ensuite les principales caractéristiques mécaniques de la peau et les moyens d'investigation existants pour caractériser son comportement et estimer des paramètres moyens sur un volume de tissu. Finalement, les différentes techniques d'imagerie haute résolution de la peau permettant une cartographie de paramètres du tissu seront décrites.

I.1 Structure de la peau

Plus qu'une enveloppe extérieure, la peau est un organe de revêtement complexe, exposée en première ligne aux agressions extérieures (mécaniques, chimiques, UV,...) et aux stimuli (température, pression). Elle joue non seulement un rôle protecteur, mais aussi un rôle régulateur important dans l'homéostasie thermique et hydrique. Chez l'homme, la peau est l'un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse : pour un adulte, respectivement 2 m^2 et 5 kg.

La peau est un organe composé de trois couches de tissus, fig.I.1. L'épiderme est la couche superficielle de la peau et assure sa protection. La seconde couche, le derme, est constituée d'eau à 80%, de fibres d'élastine et de collagène noyées dans un gel de glycoprotéines. La troisième couche, la plus profonde et la plus épaisse de la peau est l'hypoderme, elle est essentiellement constituée de cellules spécialisées dans l'accumulation et le stockage des graisses, les adipocytes (Tortora,2006), (Agache,2000).

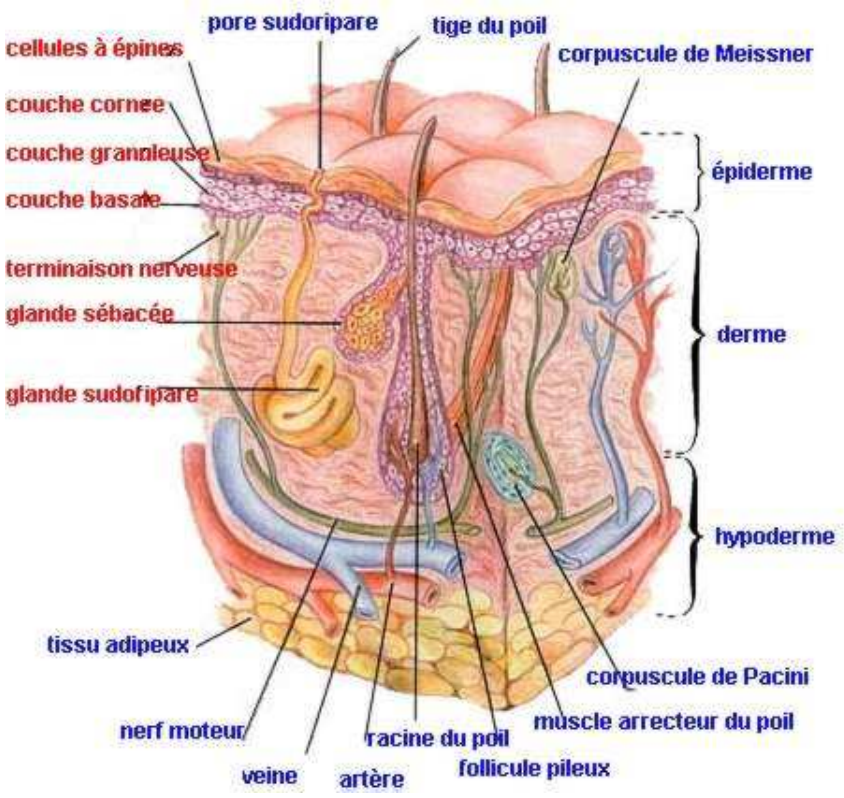


FIGURE I.1 – Illustration de la structure cutanée, *http ://www.doctissimo.fr*

I.1.1 L'épiderme

L'épiderme (du grec *epi*, dessus et *derma*, peau) est la couche superficielle de la peau dont la surface est formée de cellules mortes kératinisées, qui se desquament. Son épaisseur varie de 40μm (paupières) à 1.5 mm (paumes). L'épiderme n'est irrigué par aucun vaisseau sanguin, les cellules qui le composent sont alimentées par diffusion depuis le derme. La couche cornée, que nous voyons, ne représente qu'une infime partie de l'épiderme, elle est le résultat ultime d'un processus de kératinisation. Le renouvellement de l'épiderme est un équilibre entre la perte des cellules superficielles et l'entrée de nouvelles cellules épidermiques dans un processus de différenciation. La transformation des cellules s'effectue successivement au travers des couches basale, épineuse ou Malpigiphienne, granuleuse, claire et cornée.

Le *Stratum Germinativum*

La couche basale, *Stratum Germinativum*, est la partie la plus profonde de l'épiderme. Elle est constituée d'une seule assise de cellules génératrices : les kératinocytes. Ces cellules sont reliées entre elles, ainsi qu'aux cellules de la couche supérieure par les desmosomes et à la jonction dermo-épidermique par les hémidesmosomes. Les kératinocytes sont nucléés, plus ou moins pigmentés par les grains de mélanine, synthétisés par les mélanocytes intercalés entre eux. Chaque kératinocyte donne naissance à deux cellules filles identiques. L'une reste sur place pour se diviser à nouveau tandis que l'autre migre vers la couche supérieure, la couche de différenciation, où elle va subir des modifications morphologiques et biochimiques.

Le *Stratum spinosum*

La couche Malpighi ou couche épineuse, *Stratum spinosum*, est constituée de 3 à 4 couches de cellules dont la forme diffère en fonction de la profondeur. L'activité des cellules est essentiellement tournée vers la synthèse de kératine qui remplira progressivement toute la cellule. Les cellules du *Stratum Spinosum* profond sont de forme polyédrique avec un noyau arrondi, alors que celles du *Stratum Spinosum* supérieur sont plus larges et plus aplaties. Cette différence en fonction de la profondeur est la conséquence de la kératinisation progressive. En progressant vers les couches supérieures, les kératinocytes s'aplatissent encore, leur noyau commence à dégénérer. Ils déversent dans l'espace extracellulaire un ciment constitué de lipides, cholestérol, acides gras libres saturés et céramides, qui augmente la cohésion entre les cellules et contribue ainsi au rôle de barrière de l'épiderme.

Le *Stratum granulosum*

La couche granuleuse, *Stratum granulosum*, comporte 3 à 5 couches de kératnocytes très aplatis, sans noyau. L'une des caractéristiques majeures de cette couche est la présence de granulations contenant des structures lipidiques lamellaires compactes contribuant à l'élaboration du ciment intercornéocytaire du stratum cornéum.

Le *Stratum lucidum*

La couche claire, *Stratum lucidum*, est une couche singulière, composée de 2 à 3 couches de cellules mortes, et n'est visible qu'aux plantes et aux paumes. Elle contient une substance nommée l'éléidine qui se transforme en kératine au cours de la migration de ces cellules vers le*Stratum Corneum*.

Le *Stratum corneum*

La couche cornée, *Stratum corneum*, joue un rôle de barrière chimique, microbienne, mécanique, thermique et hydrométrique. Le *Stratum Corneum* possède un nombre de couche variable suivant la localisation, 4 à 8 en moyenne, 15 à 20 sur le dos et l'abdomen, plusieurs centaines sur les plantes des pieds. Les kéranocytes deviennent des cornéocytes, cellules anuclées et aplaties, remplies de kératine. Cette protéine insoluble dans l'eau représente 80 % des protéines de l'épiderme et c'est elle qui confère en partie à la peau, sa fonction de protection. Sous l'action programmée d'enzymes spécifiques, les cornéocytes perdent leur cohésion et se détachent un par un par le processus de désquamation. Ceci permet à la peau d'évacuer les microbes et les corps étrangers qui s'y sont incrustés, conservant ainsi une surface saine.

Les cellules spécifiques de l'épiderme

L'épiderme est le siège de cellules spécifiques comme les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel, fig.I.2.

Les kératinocytes représentent 80 % des cellules de l'épiderme. Issus de la couche la plus profonde de l'épiderme, ils migrent et se renouvellent régulièrement. Ils synthétisent la kératine, protéine très résistante qui va remplir totalement les cellules du *Stratum Corneum* afin de renforcer la barrière cutanée.

Les mélanocytes constituent 13 % des cellules de l'épiderme. Sous l'effet des Ultraviolets, ces cellules produisent de la mélanine, pigment photoprotecteur qui donne sa couleur à la peau. La mélanine est un pigment jaune orangé ou brun foncé, une fois parvenue à l'intérieur des kératinocytes, les granules de mélanine s'agglutinent pour former un voile protecteur sur la face du noyau (Tortora, 2006). Il protège ainsi l'ADN nucléaire contre le rayonnement ultraviolet.

La mélanine produit une coloration qui varie du jaune pâle à noir en passant par tous les tons de rouges et de bruns suivant sa quantité. On distingue deux types de mélanine, la phéomélanine (de jaune à rouge) et l'eumélanine (de brun à noir). Les mélanocytes sont principalement confinés dans la couche basale, leur corps arrondi, prolongé par de multiples dendrites, s'insinue entre les kératinocytes des *Statum basale* et *spinosum*.

Les cellules de Langerhans proviennent de la moelle osseuse. Elles font partie du système immunitaire cutanée et contribuent à détecter les corps étrangers (antigènes). Elles sont disposées dans les couches profondes de l'épiderme.

Les cellules de Merkel sont présentes au niveau des paumes et des plantes, à la base de l'épiderme avec parfois une protubérance dans le derme. Associées à des terminaisons nerveuses, elles semblent avoir un rôle de récepteur sensoriel mécaniques sensibles à des pressions verticales.

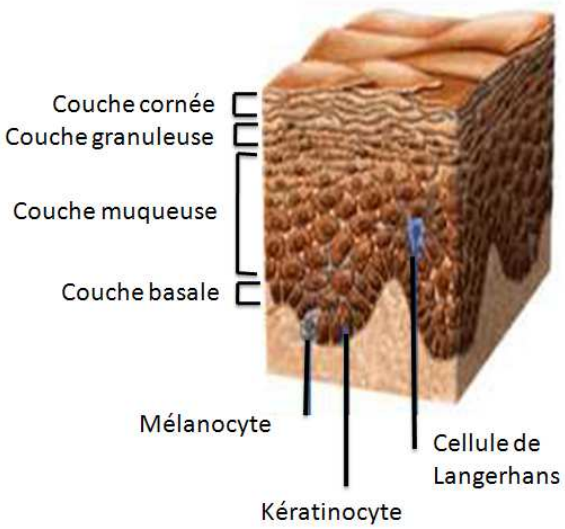


FIGURE I.2 – Illustration de la structure de l'épiderme

I.1.2 Le derme

Le derme est un tissu conjonctif dont l'épaisseur varie de 1 à 4 mm suivant les sites corporelles. Il est fait de collagène et de fibres élastiques entourés d'une substance fondamentale dite "amorphe". Le derme est irrigué par le sang, il prend en charge la nutrition de l'épiderme par diffusion. Ses fibres protéiques font de lui une véritable assise pour l'épiderme dont le vieillissement est à l'origine des rides et autres signes de vieillissement cutané. Outre son rôle nutritif,

le derme joue aussi un rôle primordial dans la thermorégulation et dans la cicatrisation ainsi que dans l'élimination des produits toxiques. Le derme est divisé en deux régions principales : le derme papillaire, le plus superficiel, qui suit les contours de l'épiderme et le derme réticulaire qui s'étend de la région papillaire à l'hypoderme.

La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire du tissu conjonctif de la peau est constituée de fibres noyées dans la substance fondamentale. Cette substance est essentiellement constituée de protéoglycanes et de glycoprotéines formant un gel visqueux dans lequel baigne le réseau de fibres du derme. Les fonctions principales de ce gel sont de maintenir la cohésion et la structure du derme et de fixer une grande quantité d'eau dans les tissus. La substance fondamentale est responsable du comportement viscoélastique de la peau et indirectement des déformations du derme, (Agache, 2000). Trois types de fibres sont généralement reconnus morphologiquement : les fibres de collagène, les fibres élastiques et les fibres de réticuline.

Le collagène est une protéine composée de trois chaînes polypeptidiques associées. Ces trois chaînes peuvent se combiner de différentes manières formant ainsi différents types de collagène. Les fibres de collagènes I et III sont majoritaires et forment un réseau assurant la résistance mécanique de la peau. On trouve aussi des fibres de collagènes de type II, IV, V, VI et VII en faibles proportions dans le derme.

• Les fibres de collagène de type I représentent entre 80 et 90 % du collagène total (Silver, 2002), fig.I.3. Ces fibres prédominent dans le derme réticulaire et ont un diamètre approximatif de 100 nm.

• Le collagène de type II est peu présent dans le derme, il forme de fines fibrilles dans la substance fondamentale.

• Le collagène de type III est principalement localisé dans le derme papillaire, il représente 15 à 20 % du collagène total du derme.

• Les fibres de type IV sont le constituant majeur de la membrane basale et se trouvent au niveau de la jonction dermo-épidermique.

• Le collagène de type V est associé au collagène de type I et III. L'observation au microscope électronique des faisceaux de collagène montre que les fibres de collagène de type I et V

sont mélangées et enveloppées par du collagène de type III, (Silver, 2002).

• Le collagène de type VI permet la jonction des cellules.

• Les fibres de type VII sont des fibres d'ancrage à la jonction dermo-épidermique, elles connectent le derme et l'épiderme.

Les propriétés mécaniques du collagène varient suivant les tissus étudiés. Cette différence est liée au type des molécules mises en jeu ainsi qu'à l'organisation des fibres dans les tissus. Dans la peau, la structure des fibres de collagène est complexe et doit être considérée comme un réseau tridimensionnel de fibrilles (Fung, 1996). Les fibres de collagène de type I se présentent sous le forme de longs cylindres de diamètre moyen égal à 100 nm et présentent une striation périodique visible en microscopie à balayage électronique, fig.I.3.a. La direction prédominante des fibres est parallèle à la surface de la peau. Le regroupement parallèle de ces fibres forment des faisceaux de collagène ondulés d'épaisseur variable fig.I.3.b. Le collagène possède une faible capacité d'élongation et une raideur importante.

Les fibres élastiques permettent à la peau de retourner à sa position initiale après une déformation ou un étirement. Les fibres élastiques sont majoritairement situées dans la partie profonde du derme. L'élastine est une protéine de la famille des protéines fibreuses de type structural, fig.I.3.b. C'est une chaîne polypeptidique longue de 724 acides aminés et essentiellement constituée de protéines et de glycines. Sécrétée par les fibroblastes durant la période de croissance, sa synthèse diminue avec l'âge. Contrairement au collagène, très peu extensible, l'élastine possède les propriétés élastiques les plus linéaires des matériaux organiques (Fung, 1996).

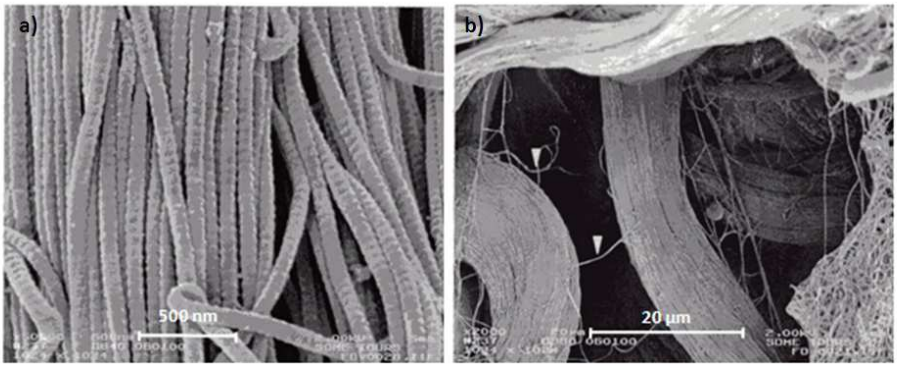


FIGURE I.3 – Fibres de collagène de type I en microscopique électronique à balayage (a) et important faisceau de collagène du derme réticulaire (b),(Lebertre, 2001). On peut noter (b) la présence de fibres élastiques (flèches) entre les faisceaux et leur ancrage à l'intérieur de ceux-ci.

La réticuline est composée de fibrilles de collagène de type 3, et présente donc la même striation caractéristique en microscopie électronique. Elle forme des fibrilles plus fines que les fibres de collagène. Elles enveloppent de façon étroite les faisceaux de collagène. Leur diamètre varie de 40 à 80 nm. Le réseau de fibres de réticuline se trouve principalement autour des annexes cutanées, des vaisseaux, des cellules adipeuses et dans le derme superficiel.

Le derme papillaire

Le derme papillaire, aussi appelé derme superficiel, tient son nom de sa surface en papilles qui forme des saillies alternant avec des prolongements épidermiques. Son épaisseur varie entre 50 et 200 μm (Agache, 2000) et est proportionnelle à l'épaisseur de l'épiderme. Il est principalement constitué de collagène de type III et par conséquent, contient des fibres de petits diamètres, organisées en faisceaux. Cette structure contient également des fibres élastiques très fines qui s'orientent orthogonalement à la surface cutanée. Le derme superficiel est une zone très vascularisées qui permet l'approvisionnement en nutriments de cette région et de l'épiderme.

Le derme réticulaire

Le derme réticulaire est la couche de la peau la plus résistante au sens mécanique et la plus épaisse du derme. Son épaisseur varie de 1 à 4 mm suivant la localisation. Les fibres de collagènes de type I y sont groupées en faisceaux de plus gros diamètre que dans le derme papillaire et orientés parallèlement à la surface cutanée, ce qui confère son anisotropie à la

peau. Les faisceaux de collagène sont reliés par des fibres élastiques et enveloppées par un filet de fibres de réticuline.

I.1.3 L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau, son épaisseur varie d'un millimètre à plusieurs dizaines de millimètres suivant les sites corporels et les individus. Il s'invagine dans le derme et est rattaché au derme sous-jacent par des fibres de collagène et d'élastine. Il est composé de tissus adipeux et conjonctifs et a pour rôle de servir d'interface entre le derme et les structures mobiles (muscles, tendons,...). Il protège également l'organisme des chocs et sert de réserve adipeuse.

L'hypoderme est essentiellement constitué d'adipocytes regroupés en lobules et séparés par du tissu conjonctif, fig.I.4. L'hypoderme joue le rôle de réserve énergétique, les graisses contenues dans les adipocytes, peuvent être remises en circulation par la voie veineuse lors d'un effort intense ou lors d'une déficience en apport énergétique et seront transformées en énergie. L'hypoderme participe au moins passivement à la thermorégulation puisque la graisse est un isolant thermique.



FIGURE I.4 – Adipocytes vus en microscopique à balayage, *www.skin-sciences.fr*.

I.2 Propriétés mécaniques de la peau

Chaque composant de la peau (élastine, collagène, substance fondamentale...) a un comportement mécanique spécifique. Malgré cette complexité, la cohésion des composants et l'ajustement anatomique parfait des couches de la peau entre elles conduisent certains auteurs à considérer la peau comme un matériau homogène, (Agache, 2000). Toutefois, le comportement individuel des différentes couches de la peau a été étudié et la plupart des auteurs s'accordent à dire que le constituant mécanique majeur de la peau est le derme, (Agache, 2000), (Diridollou, 1998), (Silver, 2001).

Le comportement mécanique du derme est étudié depuis de nombreuses années. Un des premiers investigateurs a mis en évidence le comportement anisotropique de la peau, (Langer, 1861). Dans les années 70 et 80, beaucoup de travaux ont permis de jeter les bases du comportement mécanique de la peau , (Cook, 1977),(Alexander et Cook, 1977), (Grahame, 1970), (Barbenel, 1972)). Ces premières études ont montré le comportement non linéaire, viscoélastique et anisotropique de la peau. Ces travaux et les suivants ont mis en oeuvre différents types de sollicitations mécaniques pour étudier le comportement mécanique de la peau : torsion, indentation, levatométrie, ballistométrie, succion, traction et extensiométrie.

I.2.1 Comportement mécanique de la peau

Les propriétés mécaniques du tissu sont conditionnées par l'organisation des fibres, des cellules au sein de la substance fondamentale. Ceci implique de mettre en oeuvre une méthodologie soignée de manière à pouvoir comparer différents tests pour une même zone cutanée et avec une même technique de contrainte mécanique.

Comportement non linéaire

Agache, (Agache, 2000), a montré le comportement non linéaire de la peau en appliquant une contrainte brutale et maintenue par un test de fluage. La courbe obtenue peut être divisée en 3 phases, fig.I.5. Une première phase purement élastique car elle est trop rapide pour être contrôlée par la viscosité du tissu. Dans la deuxième phase la viscosité intervient et la dernière phase correspond à un comportement linéaire et une raideur constante. Il a proposé un modèle

analogique où la phase I est assimilée à un ressort, la phase II à un amortisseur couplé à un ressort et la phase III par un seul amortisseur. Lors de tests *in vivo*, les extensions appliquées restent inférieures à 25 % et réversibles. Une déformation plastique et irréversible pourrait être mise en évidence *in vitro* pour des étirements plus importants.

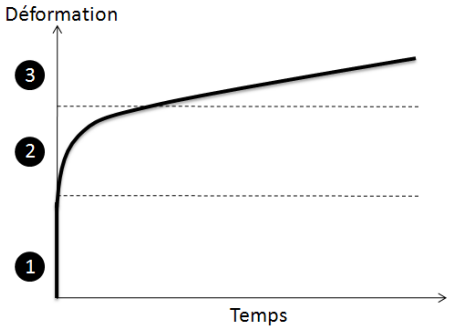


FIGURE I.5 – Élongation de la peau sous contrainte constante, test de fluage.

Lors d'essais de traction uniaxiale *ex vivo* sur la peau , la contrainte a été appliquée de façon progressive. La courbe de contrainte / déformation obtenue, fig.I.6, peut être divisée en trois phases distinctes. Une première région de faible raideur correspond à l'alignement parallèle des fibres de collagène dans la direction du maximum d'étirement. Dans cette première phase, les fibres de collagène sont enchevêtrées et l'élastine est le seul responsable de la raideur de la peau (Silver, 2003). La deuxième phase est une phase de transition ou la raideur augmente au fur et à mesure que les fibres de collagène s'alignent. Une fois que les fibres de collagène sont suffisamment alignées, phase 3, l'extension de la peau est due à l'extension des fibres de collagène, (Bishoff, 2000). Cette zone est quasi linéaire et correspond au module d'élasticité des fibres de collagène. Au delà de cette dernière phase on parle d'irréversibilité, le tissu est endommagé.

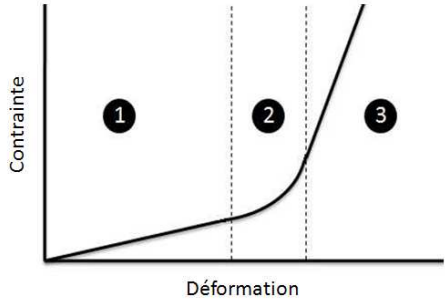


FIGURE I.6 – Essai de traction uni-axiale *ex vivo*.

Comportement viscoélastique

Les propriétés élastiques de la peau sont gouvernées par la géométrie et l'interaction du réseau de collagène et d'élastine tandis que la substance fondamentale contribue au comportement rhéologique de la peau. La peau a une comportement élastique pour de faibles niveaux de tension. Au delà, le réseau de collagène est en extension et la peau a un comportement viscoélastique (Reihsner,1994). La déformation devient une fonction du temps et de la contrainte . La viscosité de la peau est expliquée par le déplacement du fluide, l'interaction entre les fibres de collagène et la substance fondamentale et le frottement dissipatif des fibres (Dellaleau, 2008).

Anisotropie cutanée

Dans certaines régions du corps, les fibres de collagènes ont tendance à s'orienter dans une même direction pour assurer un certain "tonus" à la peau. Les lignes de Langer sont des lignes de tension qui indiquent cette direction dominante à la surface de la peau. Les lignes de Langer ont été établies sur des cadavres à partir de la forme ovale prise par une plaie réalisée par un poinçon rond (Langer, 1861). L'examen au microscope électronique des tissus confirme les données démontrées par Langer. Dans la peau rétractée, les faisceaux de collagène apparaissent tortueux, sans direction privilégiée et des fibres élastiques s'y attachent en de multiples points. Dans la peau non rétractée, les faisceaux de collagène les plus fins ainsi que les fibres élastiques sont orientées dans la direction des lignes de Langer et sont presque parallèles. Ainsi, les lignes de Langer reflètent une anisotropie des fibres élastiques de la peau, fig.I.7. On considère que lors d'une exploration mécanique *in vivo*, le module d'Young reflète le nombre de fibres alignées

dans une direction mais également leur tension (Agache, 2000).

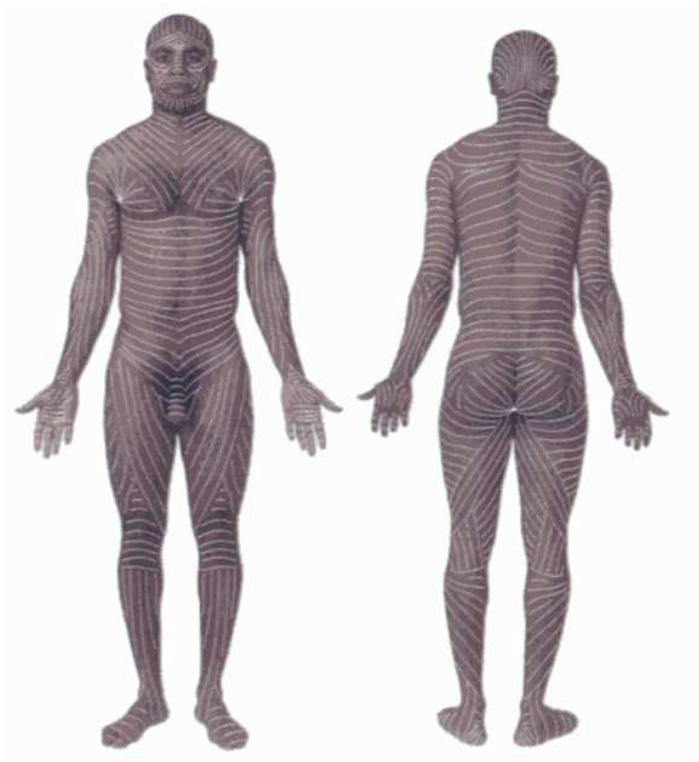


FIGURE I.7 – Représentation schématique des lignes de Langer (Moore, 2000).

La tension due aux lignes de Langer est une tension intrinsèque de la peau, a bien distinguer de la tension supplémentaire induite par l'âge ou d'une tension supplémentaire induite par une contraction musculaires ou viscérale. L'identification des lignes de Langer doit se faire sur une peau libérée, sans contrainte. On peut enfin remarquer que les chirurgiens plastiques se doivent de bien connaître les lignes de Langer. En effet, une incision pratiquées le long des fibres de collagène ne laisse qu'une fine cicatrice tandis qu'une incision au travers des fibres détruit la continuité du collagène, l'ouverture est donc plus grande et la cicatrice plus épaisse (Tortora, 2006). Enfin, dans la mise en oeuvre des tests cutanés, il faudra bien évidemment prendre en compte les caractéristiques des lignes de Langer du site cutané étudié.

I.2.2 Méthodes d'exploration mécaniques

De nombreux tests mécaniques sont disponibles pour étudier les propriétés de la peau : les tests de torsion, indentation, levaromètrie, ballistomètrie, succion, traction et extensiomètrie. Toutefois, suivant le paramètre mécanique étudié, le tissu sollicité et le moyen de test (*in vivo*

ou *in vitro*), le nombre de méthodes adaptées diminue. Lors du choix de la méthode, il faut aussi être certain de respecter ses conditions de validité.

Le test de torsion

L'exploration de la peau par torsion repose sur un concept simple. Une torsion est appliquée sur la peau par un anneau central mobile,fig.I.8. Un anneau périphérique immobile permet d'isoler la bande de peau à étudier. En général, les anneaux sont collés à la peau par un adhésif double face. La déformation mesurée dépend directement du couple imposé et de l'angle de déviation de l'anneau central obtenu. Le module d'élasticité du système peut être calculé à l'aide d'une formulation analytique et les effets visqueux du système peuvent également être déterminés.

Leveque (1980), fig.I.8, a effectué des tests de torsion sur l'avant bras de 141 sujets et a couplé ces manipulations à la mesure de l'épaisseur du derme. Trois facteurs affectent les mesures par torsion : la pression exercée par le disque central sur la peau, l'hydratation du *stratum corneum* et l'exposition solaire (Leveque, 1980). L'extensibilité de la peau varie avec l'âge et des différences significatives existent entre les hommes et les femmes.

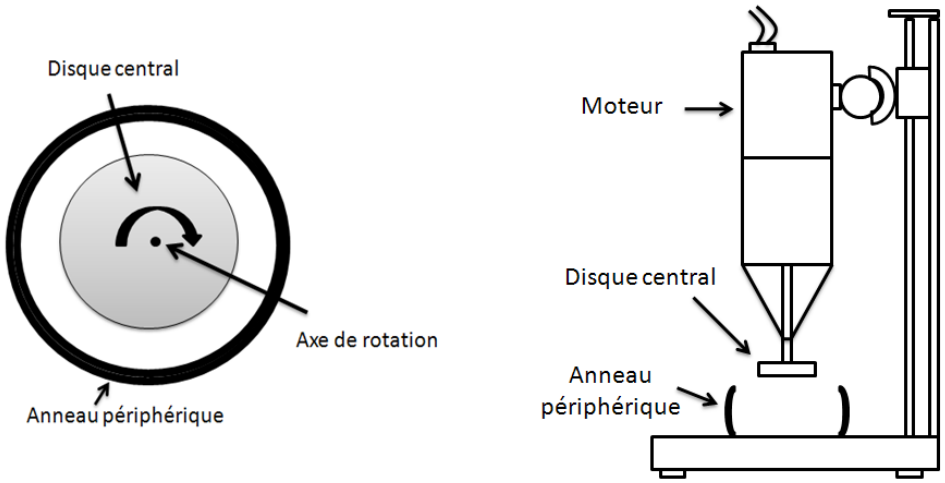


FIGURE I.8 – Principe et système de torsion (Leveque, 1980).

Le test d'Indentation

Le test d'indentation est un test de dureté d'un matériel. Une sphère est pressé verticalement sur la peau et la déformation est mesurée. Différents moyens d'analyse et différentes formes

d'indenteur ont été utilisés. Ce test permet d'étudier le comportement de la peau par compressibilité alors que les autres tests sollicitent la peau par extensibilité. Les fibres élastiques du derme sont orientées parallèlement à la surface de la peau et permettent d'amortir les chocs directs. L'indentation mesure principalement la capacité de la substance fondamentale à être déplacée (Agache, 2000). Le module d'élasticité, E, peut être calculé en fonction de la charge d'indentation, du coefficient de Poisson, du rayon de l'indenteur et de la profondeur d'indentation.
Dans cette méthode, il faut considérer les effets des tissus sous-cutanés ou de l'os et pour cela se placer dans des régions ou la peau est suffisamment épaisse. Zheng et al, (Zheng, 1999), ont proposé une méthode d'indentation couplée à une sonde ultrasonore embarquée calculant en temps réel l'épaisseur de tissu sollicité.

Le test de Levarométrie

Le test de levarométrie, fig.I.9, mesure la hauteur du soulèvement de la peau collée à un petit disque et tirée verticalement. La flèche du système indique la résistance de la peau au soulèvement du disque collé en fonction de la charge appliquée. De très simple appareils peuvent être utilisés pour ces tests et permettent de mesurer l' extensibilité de l'hypoderme si la peau ne subit qu'un léger étirement. Les paramètres absolus de la peau ne peuvent pas être extrait des ces expérimentations car l'aire soumise à la contrainte appliquée n'est pas délimitée (Agache, 2000). L'analyse de tels tests montre des champs de contrainte et de déformation inhomogènes. Un des problèmes majeurs est l'effet d'attachement du derme aux autres tissus sous-cutanés (Payne, 1991). Les résultats de ce test ne sont pas comparables aux autres tests de tension sur la peau.

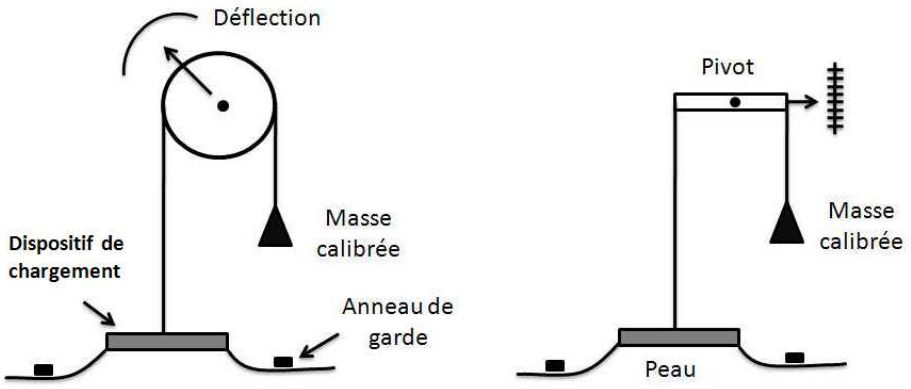


FIGURE I.9 – Dispositif de levatométrie (Payne, 1991).

Le test de ballistométrie

L'essai de ballistométrie consiste à mesurer les rebondissements successifs d'une masse de très faible poids tombant sur la peau, fig.I.10. Cette masse a une énergie cinétique donnée qui peut être transformée en rebonds, en chaleur ou en déformation. Plus faibles sont les pertes énergétiques liées à la viscosité du tissu, plus élevés sont les rebonds et plus la peau est élastique. Il est conseillé d'utiliser des faibles vitesses d'impact pour limiter les effets liés à la viscosité (Agache, 2000). L'énergie, caractéristique de la viscosité du milieu, absorbée par le matériel est calculée par un coefficient de restitution à partir des hauteurs de chute et de rebonds : e=$\sqrt{h_{i+1}/h_i}$, où h_i est la hauteur du i-ème rebond. Tosti et al, (Tosti, 1977), ont été les premiers à étudier l'élasticité de la surface cutanée. Ils ont montré que le coefficient de restitution diminuait avec l'âge et l'exposition solaire. Par cette méthode, la peau est sollicitée de manière dynamique, l'interprétation des résultats et l'identification des paramètres mécaniques sont difficiles.

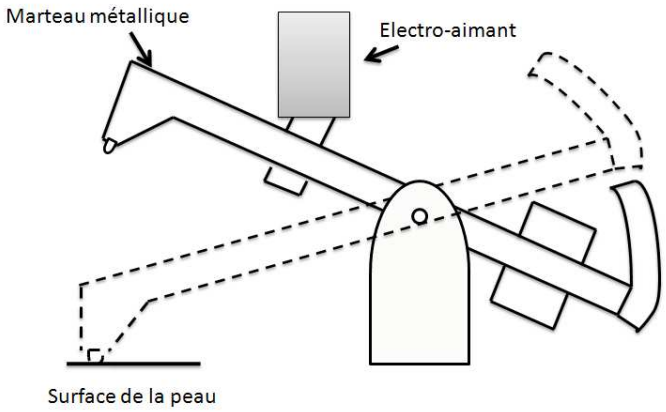


FIGURE I.10 – Système de ballistométrie (Tosti, 1977).

Le test de succion

Le test de succion consiste à mesurer l'élévation du tissu cutané causée par une dépression appliquée par une chambre collée perpendiculairement à la peau. Généralement on obtient un soulèvement de la peau hémisphérique dont la flèche est mesurée en fonction de la dépression appliquée. Plus le soulèvement de la peau est grand, plus la peau est souple. Des systèmes optiques ou ultrasonores sont utilisés pour mesurer ce déplacements et permettent d'extraire des paramètres mécaniques de la peau. Outre le fait que le module d'Young obtenu dans cet expérimentation dépende de l'épaisseur de la peau et de son hydratation, il dépend aussi de l'ouverture de l'appareil de succion (Hendricks, 2003).

Diridollou a réalisé un travail important sur l'essai de succion. Il a proposé un echoreomètre qui permet la visualisation des structures de la peau par échographie ultrasonore au cours du test *in vivo* (Diridollou, 1994).

Le cutomètre, commercialisé par la société Courage & Khazaha (Allemagne), permet des tests avec des chambres avec des diamètres de 2, 4, 6 ou 8 mm. Il utilise l'imagerie optique pour mesurer l'élévation de la peau. Un ressort placé dans la tête du système permet de vérifier que la pression reste constante lorsque le système est appliqué sur la peau. La chambre de 2 mm est sensible au comportement mécanique du Stratum Corneum mais ce n'est plus le cas pour des diamètres supérieurs. Le défaut de cet appareil est qu'aucune mesure de pression n'est effectuée au sein de la cuve, seule la consigne donne la valeur initial de la pression. Une légère fuite non détectée dans la chambre de dépression modifie sensiblement les résultats et l'interprétation. De plus, le Cutomètre mesure essentiellement les propriétés du tissu et ne permet pas de remonter

aux propriétés intrinsèques de la peau (Khatyr, 2004).

Le Dermaflex, commercialisé par Cortex Technology (Danemark), utilise lui aussi un système de mesure optique. Contrairement au cutomètre, il ne possède qu'une seule chambre de diamètre 10 mm. La largeur importante de cette chambre permet de s'affranchir des effets de souplesse du Stratum Corneum mais la tension appliquée sur la peau étant verticale, les tests peuvent être sensibles aux propriétés mécaniques de l'hypoderme (Agache, 2000).

Le test de traction

Contrairement aux autres expérimentations, les essais de traction uniaxiale et multiaxiale sont réalisés *ex vivo*.

Les essais de traction nécessitent le prélèvement, le découpage et le conditionnement du tissu. Pan et al, (Pan, 1998), a travaillé sur des peaux humaines et animales congelées à -30˚C. Les morceaux de peau sont collés sur 2 plexiglas et étirés. La tension est appliquée sur un des deux plexiglas tandis que la force induite est mesurée sur l'autre. Pendant l'étirement les propriétés ultrasonores du tissu sont mesurées.

Zeng propose une comparaison entre le comportement mécanique de la cornée humaine et de la cornée porcine en utilisant un test de traction uniaxiale. Ces tests de traction uniaxiale permettent d'établir des courbes de contraintes en fonction de la déformation ainsi que des courbes de relaxation (Zeng, 2001).

La calibration et la conservation des tissus prélevés sont très difficiles à réaliser. Les tests *ex vivo* entraînent des modifications de la peau liées aux changements d'environnement et à l'attachement du derme au tissu sous-cutanés (Daly, 1979). La peau peut avoir une diminution totale de son volume lorsque le fluide physique est expulsé de l'échantillon (Edsberg, 1999). Cependant, la congélation est une méthode de conditionnement optimale et facilite l'ablation de l'hypoderme. Moon a montré que la congélation des ligaments avait très peu d'effets sur ses propriétés biomécaniques (Moon, 2006).

En théorie, des tests de traction biaxiale sont préférables aux tests uniaxiaux car la peau *in vivo* est sollicité de façon multiaxiale (Daly, 1979). Ces tests sont très difficiles à mettre en place. Lanir a été parmi les premiers à réaliser des essais de traction biaxiale sur des peaux de lapin (Lanir, 1974). Ils ont mis en évidence des différences lors de la relaxation du tissu selon le type de traction mis en oeuvre. Dans les années 90, Reishner a conçu un appareil de traction

multiaxiale permettant d'appliquer une contrainte quasi-statique au tissu. La peau est sollicitée par douze axes de traction munis chacun d'un capteur d'effort (Reishner, 1995).

Le test d'extensiomètrie

Le test d'extensiométrie est un test de traction *in vivo*. Généralement deux patins solidaires sont collés sur la peau et sont déplacés dans des directions opposées. Le collage des patins par aspiration est un meilleur ancrage que l'adhésif double face car il sollicite le derme en profondeur (Vescovo, 2001). Ce test de traction uniaxiale permet d'appliquer un étirement ou une compression sur la peau et de déterminer la relation existant entre force et déplacement. Le premier extensiomètre développé par le Laboratoire de Mécanique Appliqué de Besançon, UMR6174, fait appel à des technologies proches de la micromécanique. Un système optique permet de visualiser les déplacements du tissu. Les patins collés sur la peau appliquent un déplacement dans des direction opposées. Des modifications ont ensuite été apportées à cet appareil, les patins sont maintenant fixés sur la peau par une légère dépression (Khatyr, 2004) et l'imagerie ultrasonore remplace l'imagerie optique. Plus récemment, deux patins suiveurs ont été ajoutés à l'extensiomètre afin d'isoler la région de la peau que l'on veut étudier (Jacquet, 2008). Lim présente un autre système d'extensiométrie à trois patins collés sur la peau par un adhésif (Lim, 2008). Le système est constitué de 2 patins symétriques, le premier patin est fixe, le second est entouré d'un troisième patin solidaire de ce dernier. Le 2ème et le 3ème patin se déplacent simultanément.

I.3 Techniques d'imagerie

I.3.1 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'Imagerie par Résonance Magnétique repose sur le couplage entre le moment magnétique du noyau des atomes et le champ magnétique externe. Un champ magnétique induit des modifications des propriétés magnétiques des noyaux et plus particulièrement des noyaux d'atomes d'hydrogène, très présents dans les tissus mous riches en eau. Cet examen est non invasif, non irradiant et réitérable, il permet une analyse tridimensionnelle des organes. Pour l'étude de la peau, des antennes spécifiques avec une résolution cinquante fois supérieure à celle de l'IRM

traditionnelle ont été développées. L'IRM permet d'atteindre des voxels de résolution 40 x40 x 300 μm^3 (El Gammal, 1996).

L'IRM de la peau permet une bonne différenciation des couches cutanées, fig.I.11, et une localisation précise des lésions. Cette méthode d'imagerie médicale permet de comprendre certaines pathologies de la peau mais aussi de visualiser leurs évolutions (tumeurs, sclérodermie,...). Toutefois, l'exploration des surfaces courbes cutanées (visages, doigts,...) présente des artefacts relatifs au positionnement de l'antenne. Aussi, cet examen est long et coûteux, il est fréquemment utilisé en complément d'une autre technique d'imagerie.

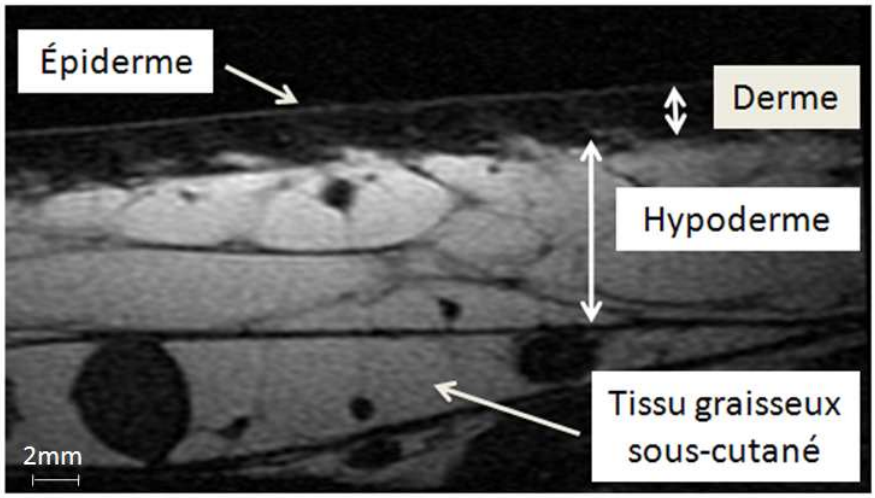


FIGURE I.11 – IRM de la peau à 1,5 Tesla (Chiavassa-Gandois, 2006).

I.3.2 Imagerie optique

Deux principales techniques d'imagerie optique permettent d'observer le tissu cutané : la microscopie confocale et la tomographie par cohérence optique (OCT).

Imagerie confocale

Marvin Minsky a décrit le premier microscope confocal en 1957. Dans les années 80, les premiers essais *in vivo* par microscopie confocale ont été réalisés. La microscopie confocale permet d'obtenir des coupes histologiques horizontales de l'épiderme et du derme superficiel, fig.I.12. Cette imagerie permet d'observer avec précision l'évolution des kératinocytes dans chacune des couches de l'épiderme. Cette méthode d'imagerie *in vivo* est la seule a proposer une résolution de la taille des cellules. En 2008, un appareil portable et moins encombrant que

les précédents permet de visualiser en détail les cellules de la peau en temps réel (Nehal,2008). La résolution latérale d'un tel dispositif est comprise entre 0.5 μm et 1 μm et la distance entre les sections varie de 2 à 5 μm. Ce système a une profondeur d'exploration limitée entre 250 et 300 μm dans la peau (Nehal,2008). Seule la visualisation de l'épiderme, du derme papillaire et de la partie supérieure du derme réticulaire est possible.

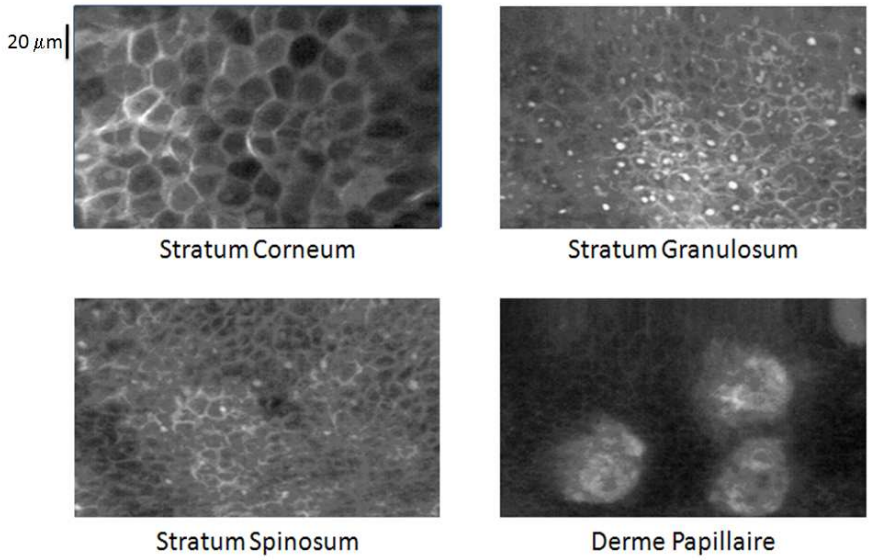


FIGURE I.12 – Images de différentes couches cutanées obtenues par microscopie confocale (*www.lawrenz.com*).

Optical Coherence Tomography (OCT)

La tomographie par cohérence optique a été introduite au début des années 90. Une technique interferométrique mesure les retards relatifs à la rétrodiffusion des infrarouges sur les microstructures internes. Cette méthode ne requiert ni contact ni couplage avec la peau et peut servir pour observer les tissus durs tels que les os ou les dents.

Cette technique est capable de décrire des morphologies de l'épiderme et du derme papillaire, fig.I.13, mais ne permet pas de distinguer le stratum Corneum de l'épiderme. En OCT conventionnelle la résolution axiale est comprise entre 10 et 15 μm et la résolution spatiale en profondeur est inférieure à 10 μm (Gambichler, 2006). Des prototypes d'OCT avec de très grandes résolutions, de l'ordre de de 1 μm, ont récemment été développés (Gamblichler, 2007).

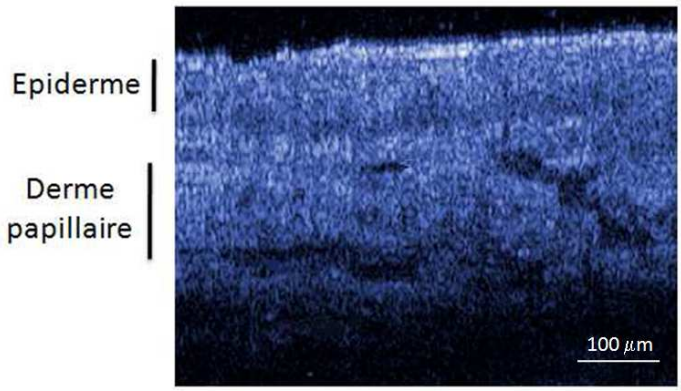


FIGURE I.13 – Image de la peau obtenue par OCT (Gambichler,2007).

Imagerie ultrasonore

Depuis de nombreuses années, l'échographie ultrasonore est utilisée en obstétrique et en cardiologie. Le principe de l'imagerie ultrasonore repose sur la propagation d'ondes mécaniques dans les tissus biologiques et sur la détection de l'amplitude et de la phase des échos rétrodiffusés par les structures internes du tissu. La présentation des amplitudes des échos en intensité dans l'image permet de construire une coupe anatomique dans un plan. Cette méthode en temps réel, non invasive et non ionisante est relativement facile à mettre en place et de faible coût.
Le tissu cutané a été exploré à des hautes fréquence comprises entre 20 et 150 MHz correspondant à des résolutions axiales de 15 à 120 μm. L'atténuation des ultrasons dans le tissu est d'autant plus forte que la fréquence est élevée. Ce classique compromis fréquence / profondeur d'exploration rend difficile l'obtention de résolutions élevées dans les organes profonds.

A 20 MHz, fig.I.14, l'épiderme n'est pas discernable, il apparaît comme une zone hyperéchogène regroupant l'écho d'interface entre le milieu de couplage et la peau et l'écho de la jonction dermo-épidermique. A partir de 50MHz, l'épiderme devient visible et pour une fréquence de 100Mz, il apparaît comme une bande fine hypoéchogène entre deux lignes échogènes (Turnbull, 1995). Le derme se présente comme une couche échogène, fig.I.14, dans laquelle on peut distinguer un certain nombre d'annexes cutanées (follicules pileux, vaisseaux, tendons,...). L'hypoderme, couche cutanée la plus profonde, est moyennement échogène en raison de sa constitution majoritairement lipidique. On peut l'explorer à des fréquences comprises entre 20 et 30 MHz.

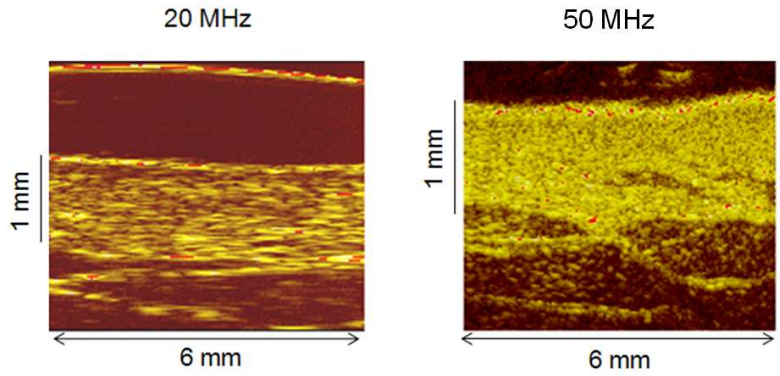


FIGURE I.14 – Images échographiques de la peau à 20 et 50 MHz.

La peau est un organe complexe de part sa structure et ses composants. Elle a un comportement non-linéaire, visco-élastique et anisotropique lié aux différentes substances qui la compose et à leur organisation. Toutefois, le constituant mécanique majeur de la peau est le derme.

Les techniques d'exploration mécanique disponibles estiment des paramètres moyens sur un volume de tissu. Les méthodes d'imagerie haute résolution telles que l'IRM, l'imagerie optique et l'imagerie ultrasonore permettent de cartographier un paramètre du tissu. Ces deux approches mécanique et d'imagerie s'avèrent souvent complémentaires.

Une technique d'élastographie reposant sur le couplage entre une modalité d'imagerie, les ultrasons, et une contrainte mécanique, l'extensiomètrie sera décrite dans le chapitre suivant.

Chapitre II

L'élastographie.

Sommaire

II.1 Principe de l'élastographie 34
II.1.1 Techniques d'élastographie 34
II.1.2 La contrainte 37
II.1.3 La déformation 39
II.1.4 Loi de Hooke 41
II.2 Méthodes de calcul des élastogrammes 44
II.2.1 Estimation de Déformation Classique _ Conventional Strain Estimation (CSE) 44
II.2.2 Estimation de Déformation par Décalage _ Staggering Strain Estimation (SSE) 50
II.2.3 Estimation de Déformation par Décalage et Filtrage 53
II.2.4 Détection et correction latérale 54
II.3 Méthode expérimentale 58
II.3.1 Echographe Haute résolution 58
II.3.2 Extensiomètre 59
II.3.3 Déformation axiale et déplacement latéral 62
II.3.4 Cinétique de la déformation axiale et du déplacement latéral 63
II.3.5 Recalage des images 65

Introduction

L'objectif de ce chapitre est de décrire la méthode utilisée pour observer le comportement mécanique de la peau. Le principe de l'élastographie ainsi que les éléments de mécanique du solide qui la sous-tendent seront développés dans une première partie. Les méthodes de traitement de données d'élastographie quasi-statique permettant de calculer des élastogrammes de déformation axiale et de déplacement latéral seront ensuite détaillées. Enfin, dans la dernière partie,nous décrirons le principe expérimental utilisé pour la conduite des études.

II.1 Principe de l'élastographie

L'élasticité des tissus biologiques est un paramètre clinique important. Elle est motivée depuis longtemps en médecine générale puisque la palpation traditionelle permet d'apprécier la dureté des organes. L'élastographie est le terme désignant l'ensemble des méthodes d'imagerie ultrasonore d'élasticité des tissus. Des techniques d'élastographie dans les milieux diffusants ont été développées à partir des années 80 afin de quantifier in-vivo les propriétés mécaniques des tissus.

II.1.1 Techniques d'élastographie

L'élastographie est le couplage d'un système d'imagerie ultrasonore avec un système mécanique afin d'explorer un milieu biologique au travers du couple contrainte-déformation. Le milieu étudié est sollicité de diverses manières afin de propager, dans celui-ci, des mouvements, ou déformations mesurés par ultrasons. Deux techniques ultrasonores permettent la mesure quantitative de l'élasticité : l'élastographie dynamique et l'élastographie quasi-statique. La première technique repose sur l'étude de la propagation d'ondes dans le milieu tandis que la deuxième technique consiste à évaluer la déformation du tissu soumis à une contrainte uni-axiale et quasi-statique.

Elastographie dynamique

L'élastographie dynamique repose sur l'étude des vibrations internes dans un tissu biologique. Une sollicitation mécanique en surface du tissu engendre des ondes de cisaillement basses fréquences dans le milieu biologique. L'imagerie ultrasonore permet de mesurer les mouvements induits.

La sonoélasticité est le terme créé par Parker pour désigner la technique couplant les vibrations mécaniques et un système d'imagerie ultrasonore Doppler (Parker, 1990). Parker mesure par effet Doppler les déplacements induits par les vibrations internes à partir des distorsions fréquentielles des signaux acoustiques. Une carte des vibrations des vitesses est directement dressée et la vitesse de propagation de l'onde élastique est liée à la raideur du milieu.

La contrainte dynamique peut être générée au moyen d'un vibrateur externe tel qu'un pot vibrant (Catheline,1998) ou par focalisation d'un faisceau ultrasonore (Bercoff, 2003),(Sugimoto, 1990).

Catheline propose de générer une excitation impulsionelle basse fréquence dans le milieu à étudier et de suivre la propagation de l'onde de cisaillement directement liée au module d'Young (Catheline, 1998). Sa phase et son atténuation permettent de calculer les coefficients de cisaillement visqueux et élastiques à l'aide d'une méthode inverse. La propagation de l'onde cisaillement créée a tout d'abord étudiée sur des fantômes, fig.II.1, avant d'être étudiée sur des muscles de bovins (Catheline, 2004).

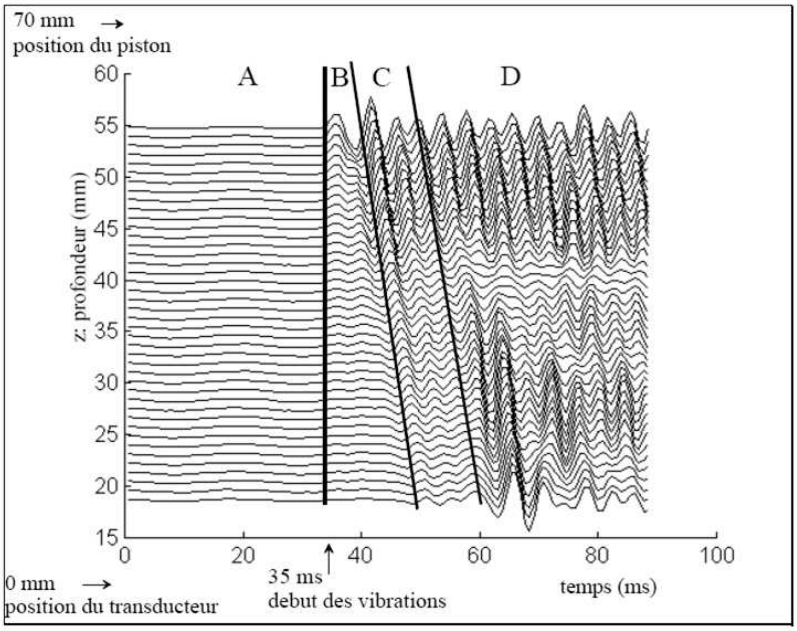


FIGURE II.1 – Visualisation sismique des déplacements dans un gel mis en mouvement depuis la surface par des vibrations sinusoïdales à 250 Hz au temps t=35 ms. Chaque courbe horizontale représente les déplacements au cours du temps d'un volume situé à une profondeur comprise entre 18 et 55 mm (Catheline,1998).

Les premières études d'élastographie étant limitées aux tissus biologiques en surface, Yamakoshi a proposé une méthode permettant d'explorer des organes internes (Yamakoshi, 1990). L'idée est de créer une contrainte impulsionnelle en profondeur dans le tissu. Sugimoto décrit l'utilisation d'une force de radiation ultrasonore pour mesurer les propriétés mécaniques des tissus biologiques (Sugimoto,1990). Certains auteurs utilisent une cartographie des amplitudes et des phases pour mettre en évidence les zones d'élasticités singulières (Yamakoshi,1990), d'autres favorisent une cartographie des vitesses. L'avantage de cette technique d'élastographie dynamique est l'absence d'artefacts engendrés par les conditions aux limites des organes et l'insensibilité aux mouvements du patient(Bercoff,2003).

Elastographie quasi-statique

Dans les années 1990, l'équipe d'Ophir a développé une technique d'imagerie d'élasticité des tissus qu'ils ont appelée élastographie quasi-satique (Ophir,1991). L'élastographie quasi-statique consiste à mesurer les déformations induites par une contrainte statique telle que la compression, la dépression ou l'étirement. Les déformations sont calculées par des techniques d'intercorrélation ultrasonores entre les lignes radio-fréquences acquises par un transducteur

ultrasonore. C'est cette méthode que nous avons privilégiée pour notre étude, elle fera l'objet d'une présentation détaillée dans ce chapitre.

II.1.2 La contrainte

Lorsqu'un solide est soumis à une contrainte, des forces internes tendent a le ramener à son état d'équilibre. Les forces mises en jeu lors de sollicitations mécaniques dépendent de la taille des échantillons, elles doivent être rapportées à une dimension du milieu sollicité pour avoir un sens (Fung, 1996).

Considérons un petit élément de surface dS comprenant deux faces et appartenant à un élément de volume dV, fig. II.2. L'orientation de l'élément de surface dS est définie par un vecteur unitaire $\overrightarrow{n}$ normal à la surface et orienté vers l'autre face. Chaque face exerce une force $\overrightarrow{df}$ sur l'autre face, $\overrightarrow{df}$ dépend de l'endroit, de la taille de l'aire considérée et de l'orientation de la normale $\overrightarrow{n}$. La tension moyenne agissant sur dS est dF/dS. Si ce rapport est uniforme, tout les points de la surface dS sont contraints par une force de même intensité. Sinon la contrainte interne $\overrightarrow{\sigma}$ agissant en un point P de la surface dS est définie par la limite du rapport dF/dS quand dS tend vers zéro, éq.II.1, (Roye, 1996).

$$\overrightarrow{\sigma} = \lim_{dS \to 0} \frac{\overrightarrow{df}}{dS} \tag{II.1}$$

Le vecteur de contrainte interne $\overrightarrow{\sigma}$, correspondant à un élément de surface dS, s'exprime comme la force par unité de surface exercée par la matière située du coté de la normale $\overrightarrow{n}$ sur la matière située de l'autre côté.

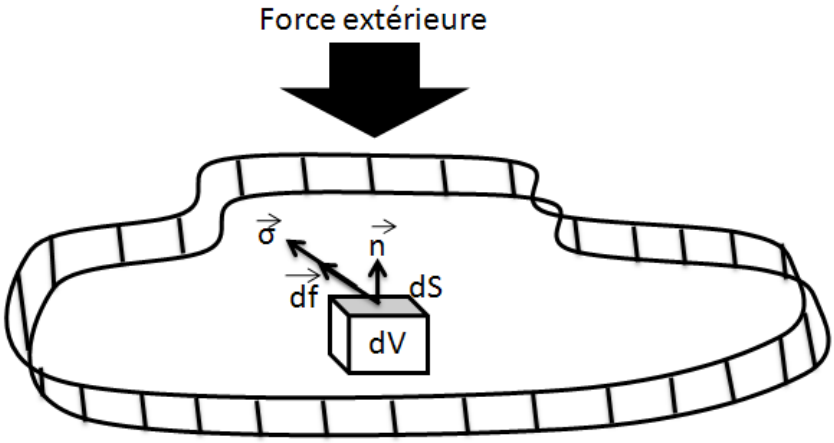


FIGURE II.2 – Représentation de la contrainte interne σ d'un élément de volume dV.

En un point donné, la contrainte interne est définie par toutes ses coordonnées cartésiennes. On considère un cube dans un repère orthonormé (O, x1, x2, x3), fig. II.3. Le vecteur contrainte $\overrightarrow{\sigma 1}$ agissant sur la face du cube perpendiculaire à x1 est décrit par les composantes σ_{11}, σ_{12} et σ_{13}. Sur les faces du cube perpendiculaires à x2 et x3, la contrainte est de même décrite par trois composantes, fig. II.3.

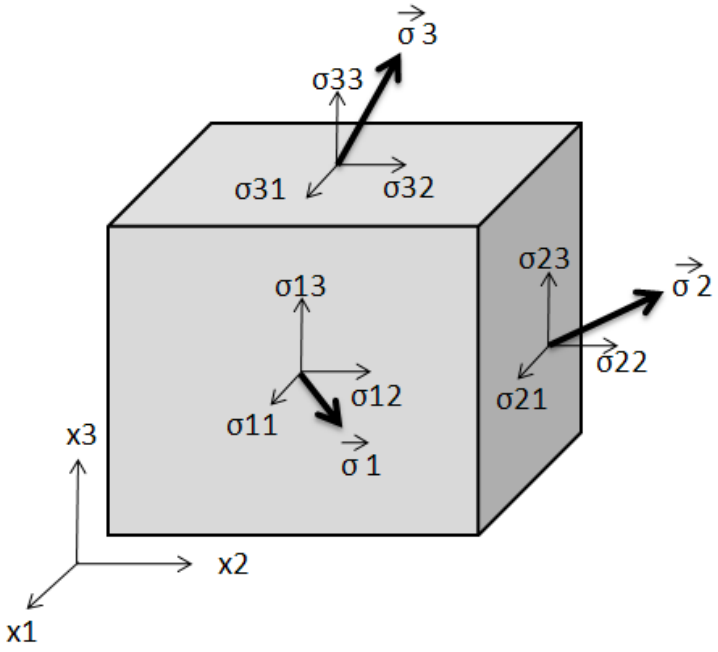


FIGURE II.3 – Représentation des neufs composants du tenseur de contrainte.

La contrainte interne σ se présente dans ce cas comme étant un tenseur de 9 composantes.

$$\sigma = \begin{bmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} & \sigma_{13} \\ \sigma_{21} & \sigma_{22} & \sigma_{23} \\ \sigma_{32} & \sigma_{32} & \sigma_{33} \end{bmatrix} \tag{II.2}$$

Conditions d'équilibre

La première condition d'équilibre repose sur le principe de l'égalité de l'action et de la réaction, c'est à dire que les forces internes agissant les unes sur les autres s'annulent mutuellement.

La deuxième condition d'équilibre implique que le tenseur de contrainte soit symétrique ($\sigma_{ij} = \sigma_{ji}$) ce qui réduit le nombre de composantes de neuf à six.

II.1.3 La déformation

Lorsque l'on applique une contrainte mécanique sur un milieu continu, la déformation est définie comme étant la variation de distance entre deux particules du milieu. Considérons deux points A et B dans un milieu au repos. Dans un repère orthonormé, dx1, dx2 et dx3 sont les trois composantes du vecteur $\overrightarrow{AB}$. La distance entre deux points est :

$$dl = \left\| \overrightarrow{AB} \right\| = \sqrt{\sum_{i=1}^{3} dx_i^2} \tag{II.3}$$

Quand le solide se déforme, les deux particules se déplacent respectivement en A' et B', fig.II.4

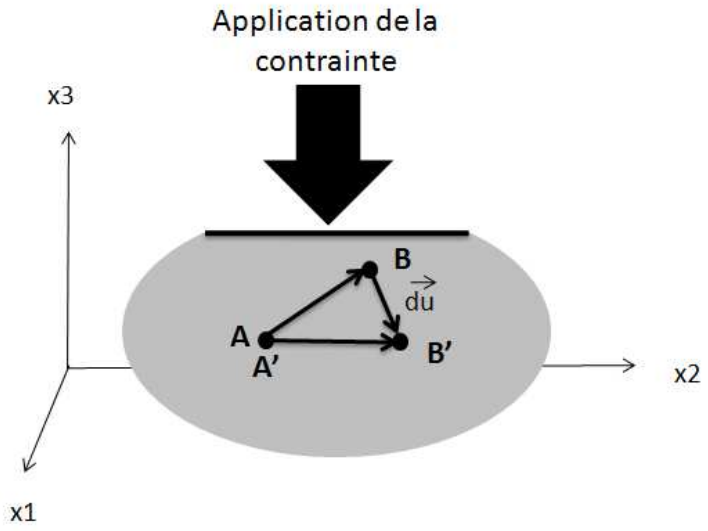


FIGURE II.4 – Exemple de déformation dans un solide.

On note $\overrightarrow{u}(A) = \overrightarrow{AA'}$ et $\overrightarrow{u}(B) = \overrightarrow{BB'}$ les déplacements des points A et B. La variation de déplacement entre A et B est : $\overrightarrow{du}(AB) = \overrightarrow{u}(B) - \overrightarrow{u}(A)$.

$$dl' = \left\| \overrightarrow{A'B'} \right\| = \sqrt{\sum_{i=1}^{3} (dx_i + du_i)^2} \tag{II.4}$$

$$dl'^2 = dl^2 + 2\sum_{i=1}^{3} (dx_i du_i) + \sum_{i=1}^{3} du_i^2 \tag{II.5}$$

Le vecteur de déplacement $\overrightarrow{du}(AB)$ peut s'écrire :

$$du_i = \sum_{j=1}^{3} \frac{\partial u_i}{\partial x_j} dx_j \tag{II.6}$$

pour i= 1, 2 ou 3.

L'équation II.5 peut alors s'écrire :

$$dl'^2 = dl^2 + 2\sum_{i=1}^{3}\sum_{j=1}^{3} \varepsilon_{ij} dx_i dx_j \tag{II.7}$$

où la composante de déformation ε_{ij} est définie par :

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2}\left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} + \sum_{k=1}^{3} \frac{\partial u_k^2}{\partial x_i \partial x_j} \right) \tag{II.8}$$

Si les déplacements sont petits, le terme du second ordre peut être négligé (Fung, 1993). La déformation suivant la direction x_i dans une surface perpendiculaire à x_j est alors exprimée par la relation suivante :

$$\epsilon_{ij} = \frac{1}{2}(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i}) \tag{II.9}$$

II.1.4 Loi de Hooke

Il n'existe pas de modèle mathématique simple pour décrire le comportement mécanique des différents types de matériau. La relation contrainte-déformation dépend de la nature du milieu considéré : fluide non visqueux, fluide visqueux newtonien ou solide élastique de Hooke. En élastographie quasi-statique, les tissus sont supposés en première approximation homogènes, linéaires et isotropes, et sont modélisés par un solide élastique linéaire.
Dans le cas d'un matériau anisotrope, la contrainte et la déformation sont définies localement par deux tenseurs de dimension 3x3, le tenseur de contrainte $[\sigma_{ij}]$ et le tenseur de déformation $[\varepsilon_{ij}]$. Le comportement élastique du matériau est modélisé par un tenseur d'ordre quatre, $[C_{ijkl}]$, contenant 81 coefficients élastiques. La relation linéaire contrainte-déformation est alors définie comme suit :

$$\sigma_{ij} = C_{ijkl}.\varepsilon_{kl} \tag{II.10}$$

De fait de ses propriétés de symétrie, le tenseur C_{ijkl} peut être présenté sous la forme d'une matrice 6 x 6, où les directions représentent les directions de la déformation.

$$\begin{bmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{33} \\ \sigma_{23} \\ \sigma_{13} \\ \sigma_{12} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} & C_{14} & C_{15} & C_{16} \\ C_{21} & C_{22} & C_{23} & C_{24} & C_{25} & C_{26} \\ C_{31} & C_{32} & C_{33} & C_{34} & C_{35} & C_{36} \\ C_{41} & C_{42} & C_{43} & C_{44} & C_{45} & C_{46} \\ C_{51} & C_{52} & C_{53} & C_{45} & C_{55} & C_{56} \\ C_{61} & C_{62} & C_{63} & C_{64} & C_{65} & C_{66} \end{bmatrix} . \begin{bmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{33} \\ \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{12} \end{bmatrix} \tag{II.11}$$

Dans le cas d'un milieu isotrope la matrice de rigidité devient invariante par rapport à toutes directions et peut être réduite à deux constantes élastiques qui s'expriment en fonction des coefficients de Lamé : λ, le coefficient élastique de compressibilité et μ, le coefficient élastique de cisaillement.

La relation contrainte-déformation dans le cas d'un solide linéaire isotrope s'écrit alors selon l'équation :

$$\sigma_{ij} = 2\mu\varepsilon_{ij} + \lambda\delta_{ij}\varepsilon_{kk} \tag{II.12}$$

avec $\delta_{ij} = 1$ si i=j et $\delta_{ij} = 0$ si $i \neq j$

ε_{kk} représente la déformation volumique du matériau ($\varepsilon_{11} + \varepsilon_{22} + \varepsilon_{33}$)

Cas d'une contrainte uni-axiale

Lorsque l'on applique une contrainte uniaxiale suivant la direction x_i, sur un matériau linéaire isotrope, la relation contrainte-déformation se simplifie et peut s'exprimer en fonction du module d'Young E et du coefficient de Poisson ν, eq.II.13.

$$\sigma_{ii} = E.\varepsilon_{ii} \tag{II.13}$$

avec $\lambda = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)}$ et $\mu = \frac{E}{2(1+\nu)}$

Cas des tissus mous

Dans le cas particulier des tissus mous, milieu quasi-incompressible, le coefficient de poisson ν est très proche de 0.5 (*réference*), ce qui est caractéristique des milieux incompressibles. On obtient alors une relation directe entre E et μ :

$$E = 3\mu \tag{II.14}$$

En réalité le comportement mécanique des tissus biologiques est plus complexe et ne suit pas rigoureusement la loi de Hooke. En effet, les tissus biologiques sont des milieux anisotropes, non-linéaires et viscoélastiques. Il est donc indispensable de formuler certaines hypothèses et de définir des conditions expérimentales spécifiques afin de pouvoir appliquer le modèle du solide linéaire élastique au matériau biologique.

En première approximation nous considérons que le milieu étudié est isotrope. Par ailleurs, la figure II.5 montre que la caractéristique contrainte-déformation de plusieurs tissus biologiques présente des non-linéarités pour des déformations supérieures à 10 %. Or, dans le cas des techniques d'élastographie, les déformations engendrées sont de faibles valeurs, de l'ordre

de quelques pourcents.

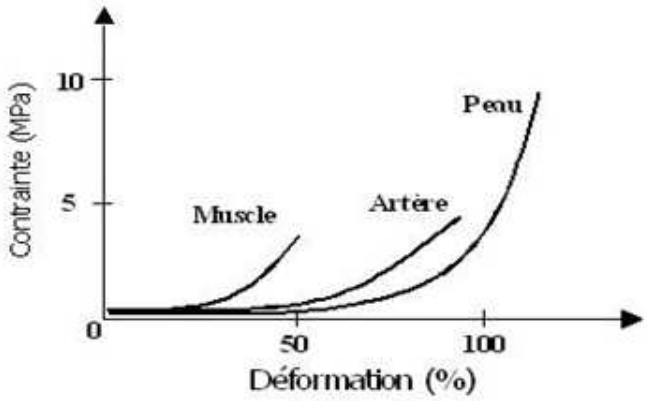


FIGURE II.5 – Relation contrainte-déformation de différents tissus biologiques (Erkamp, 2000).

Enfin les effets visqueux à court et moyen terme peuvent être négligés, d'une part, en réalisant une image du milieu compressé après un temps suffisant de sorte que le milieu soit stabilisé ($\cong$1s), et d'autre part, de n'appliquer une nouvelle contrainte que lorsque le tissu a retrouvé son état initial au repos.

II.2 Méthodes de calcul des élastogrammes

L'élastographie est une méthode d'imagerie ultrasonore permettant d'étudier le déplacement des tissus et d'obtenir des images relatives au comportement élastique (élastogrammes). L'élastographie estime les déformations axiales dans les tissus contraints à partir de l'estimation des déplacements des éléments tissulaires. Une méthode d'inter-corrélation entre les signaux pré- et post-compressés permet de calculer ces déplacements axiaux.

II.2.1 Estimation de Déformation Classique _ Conventional Strain Estimation (CSE)

L'Estimation de la Déformation Classique est basée sur la méthode du gradient (Ophir, 1991). Cette technique repose sur la détermination du champ du déplacement axial par l'estimation des décalages temporels locaux. Les décalages sont calculés à partir des lignes RF issues du milieu au repos puis compressée, on considère alors S(t) le signal issu du milieu au repos et S'(t) le signal associé au milieu compressé. Dans le cas de petites déformations, le signal déformé peut être considéré comme un signal décalé temporellement par rapport au signal d'origine. On peut alors écrire :

$$S'(t) = S(t + \tau) \tag{II.15}$$

avec S' le signal associé au milieu compressé, S le signal issu du milieu d'origine et τ le décalage temporel.

Les élastogrammes sont donc basés sur la mesure du décalage temporel entre des segments de lignes ultrasonores, mesures realisée par intercorrélation.
Les élastogrammes sont calculés à partir de paires de lignes RF du signal d'origine et du signal compressé. Les lignes RF sont subdivisées en n fenêtres de largeur W, fig.II.6. Pour chaque fenêtre W_i du signal d'origine, l'intercorrélation linéaire avec des fenêtres du signal compressé est calculée par des transformées de Fourrier. Le décalage temporel τ_i entre deux fenêtres correspond au maximum du coefficient de corrélation, fig.II.6 .

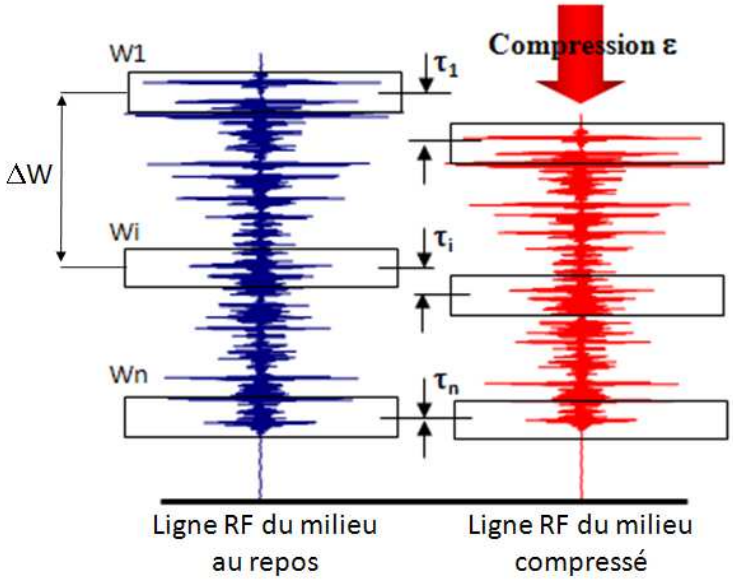


FIGURE II.6 – Estimation des décalages temporels τ_i par intercorrélation.

La qualité d'une image échographique est donnée par la résolution de la sonde, c'est à dire la capacité de l'échographe à différencier deux points rapprochés.
La résolution axiale R_{ax} est définie comme étant la distance minimale entre deux cibles, situés sur l'axe du faisceau, que peut discerner l'échographe.
La résolution latérale, R_{lat}, exprime la capacité du système à pouvoir distinguer deux cibles proches situé sur une ligne perpendiculaire à l'axe du faisceau. Elle dépend essentiellement du diamètre du faisceau et est maximum au point focal.
Le SNR (Signal to Noise Ratio) est le rapport signal sur bruit, il permet d'évaluer la qualité d'image. C'est le rapport entre la puissance du signal utile et la puissance du signal indésirable (bruit).

Le rapport signal sur bruit élastographique peut être défini en fonction des moyennes et déviations standards dans une zone d'intérêt homogène, éq.II.16, (Varghese, 1996).

$$SNR_e = \frac{m_s}{\sigma_s} \tag{II.16}$$

où m_s et σ_s sont les moyennes et les déviations standards de la déformation dans une région d'intérêt homogène.

Par la méthode CSE, la taille de la fenêtre d'analyse (W) et le pas de glissement entre deux fenêtres adjacentes (ΔW) sont des paramètres qui influencent la qualité de l'élastogramme de

déformation (Srinivasan,2002). Une large fenêtre d'analyse ou un pas de chevauchement plus grand permettent d'améliorer le SNR_e, éq.II.17. Cependant la résolution élastographique est meilleure lorsque W et ΔW sont petits (Alam, 2000).

$$SNR_e^{CSE} \propto W\sqrt{\Delta W} \tag{II.17}$$

Interpolation parabolique

La discrétisation des signaux ne permet pas d'estimer un décalage temporel, Z_i, plus petit que la période d'échantillonnage, alors que ces décalages ne sont pas des multiples entiers d'un pas d'échantillonnage. Afin de s'affranchir de ce pas d'échantillonnage, des techniques d'interpolation sont utilisées (Varghese, 1996).

Figure II.7, nous présentons une interpolation parabolique effectuée à partir de trois valeurs de coefficient de corrélation, ρmax le maximum des coefficients de corrélation, $\rho 1$ et $\rho 2$ les deux coefficients encadrant ρmax. La position τ_p correspondant au maximum de la fonction parabolique $\rho\rho$ est calculée en fonction de $\rho 1$, $\rho 2$ et ρmax selon l'équation suivante :

$$\tau_p = \frac{3\rho_1 - 4\rho_{max} + \rho_2}{2(\rho_1 - 2\rho_{max} + \rho_2)} \tag{II.18}$$

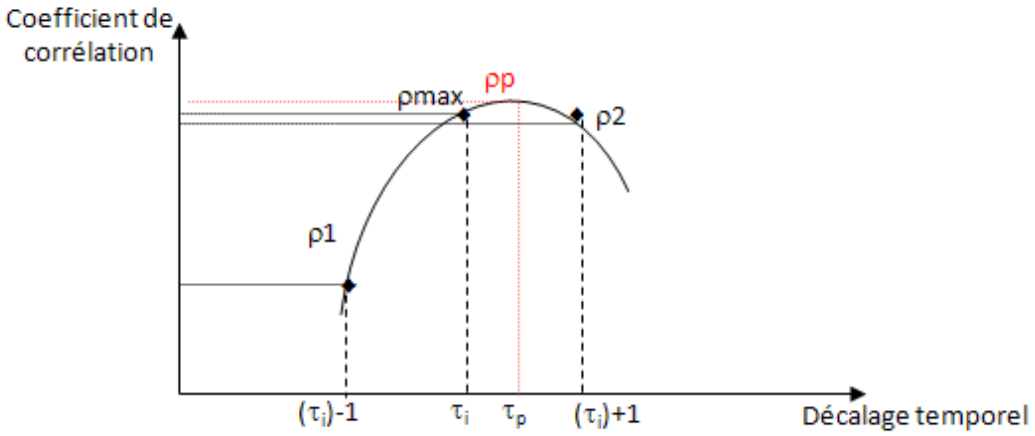


FIGURE II.7 – Interpolation parabolique de la fonction de corrélation.

Une fois les décalages temporels corrigés par interpolation parabolique, la déformation locale ε_i est estimée comme la dérivée locale du déplacement entre deux fenêtres successives espacées d'un pas ΔW, éq.II.19 et fig.II.8.

$$\varepsilon_i = \frac{Z(i+1) - Z(i)}{\Delta W} \tag{II.19}$$

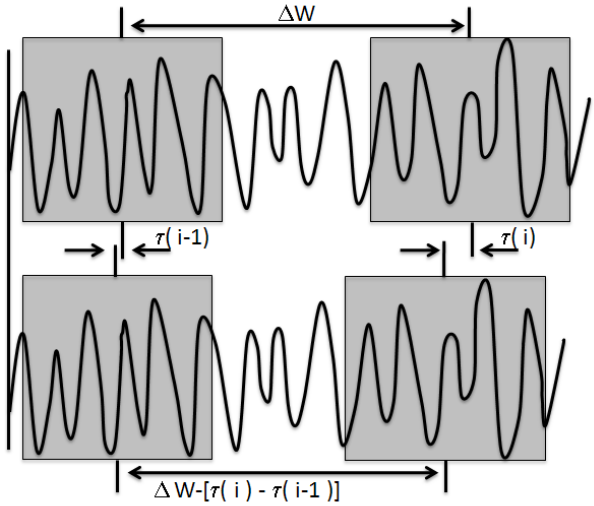


FIGURE II.8 – Observation de deux paires de fenêtres consécutives sans chevauchement (Cespedes, 1993).

La méthode de déformation classique (CSE) peut être améliorée en appliquant un filtre médian, fig.II.10, (Righetti, 2002). Toutefois, la technique CSE est limitée par le bruit élastographique, SNR$_e$ élevé. EN effet, pour obtenir une meilleure résolution axiale, le pas de glissement ΔW entre les fenêtres est réduit, le SNR$_e$ est alors dégradé, éq.II.17.

Sources de décorrélation

Fondamentalement, l'élastographie utilise une compression simple et les déformations tissulaires sont calculées à partir des décalages temporels entre les signaux RF pré- et post-compressés. Cependant, la décorrélation du signal est une source d'erreur importante dans l'estimation de la déformation et limite l'exactitude des élastogrammes. En effet, lorsque l'on applique une compression, les positions relatives des diffuseurs sont modifiées en fonction de l'amplitude du déplacement local. Pour de petites déformations, cette réorganisation spatiale des diffuseurs engendre une simple compression temporelle tandis que pour des déformations plus élevées la signature acoustique de la zone considérée est modifiée.Ainsi, afin de limiter la décorrélation du signal, les valeurs de déformation doivent être limitées à quelques pourcents.
Pour limiter encore les décorélations de signaux, une technique d'étirement temporel du signal post-compressé a été proposée afin de réaligner les pics RF avec le signal pré-compressé, fig.II.9, (Srinivasan,2002). Cette méthode d'étirement global réduit la décorrélation du signal et

minimise le temps de calcul des élastogrammes car les décalages temporels à estimer sont plus petits. Mais cette technique est rapidement détériorée lorsque les amplitudes de déformation augmentent.

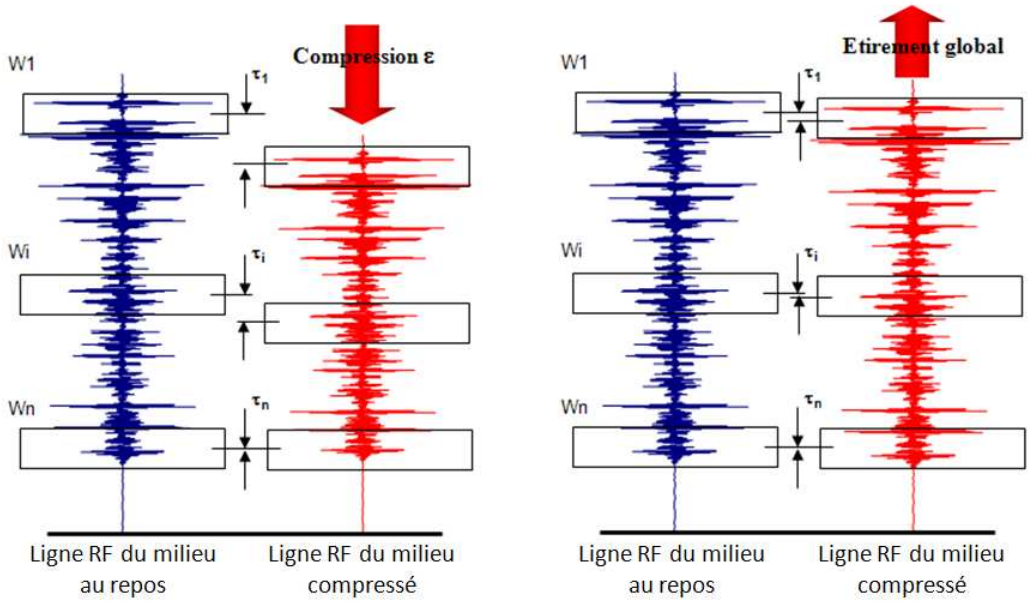


FIGURE II.9 – Etirement global du signal compressé avant traitement.

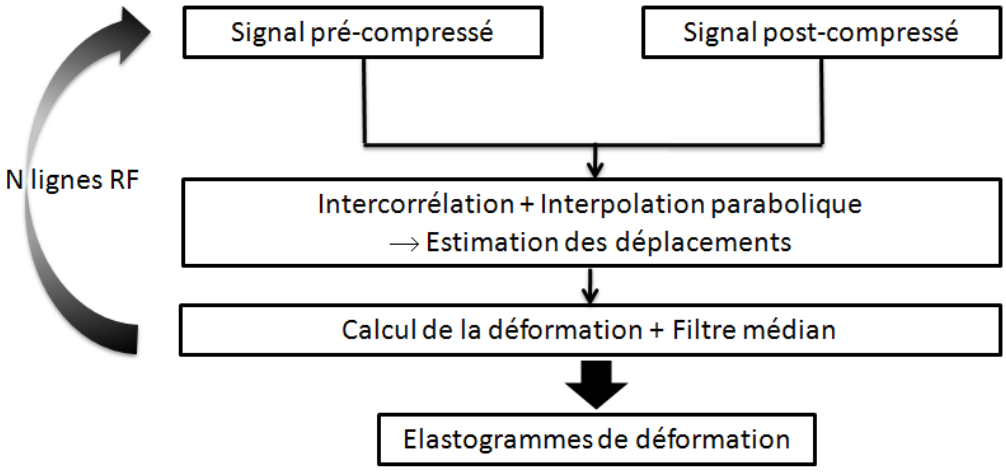


FIGURE II.10 – Synoptique des étapes de la méthode d'Estimation de Déformation Classique (CSE).

Lorsque l'on applique une déformation axiale sur un tissu, les mouvements des diffuseurs se font dans les trois dimensions de l'espace. En général les élastogrammes ne tiennent comptent que des déplacements axiaux, or les déplacements latéraux des diffuseurs augmentent avec l'amplitude de la déformation et entraînent des décorrélations importantes. Ces déplacements latéraux sont plus importants lorsque l'on s'éloigne de l'axe central d'une compression, fig.II.11. Nous verrons par la suite que ces déplacements latéraux peuvent être, d'une part, partiellement compensés, et d'autre part, mesurés pour enrichir la connaissance du comportement mécanique du milieu.

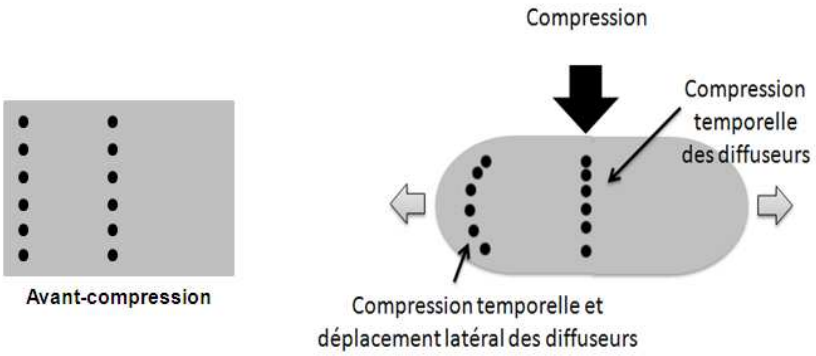


FIGURE II.11 – Représentation des effets d'une compression axiale homogène du milieu incompressible sur la position des diffuseurs.

II.2.2 Estimation de Déformation par Décalage _ Staggering Strain Estimation (SSE)

Afin d'améliorer le SNR_e sans affecter la résolution axiale, une méthode d'estimation par décalages successifs (SSE) a été proposée (Srinivasan, 2002). Dans une première étape, les déformations sont calculées par la méthode du gradient utilisée lors du calcul de déformation classique (CSE), sans chevauchement entre les fenêtres, le pas de chevauchement ΔW est égal à la largeur de la fenêtre W. L'ensemble des fenêtres d'analyse est ensuite décalé temporellement d'un pas δW et les déformations sont recalculées. Cette deuxième étape est répétée n fois jusqu'à ce que le décalage cumulé atteigne la largeur de la fenêtre, n.δW = W.

Par cette méthode, ΔW est égal à W, l'expression du SNR$_e$ établie dans l'équation II.17 se réécrit alors comme suit :

$$SNR_e^{SSE} \propto W^{\frac{3}{2}} \tag{II.20}$$

Le rapport signal sur bruit élastographique, SNR$_e$, est maximisé pour une taille de fenêtre, W, grande.

La figure II.12 présente un cas de compression homogène d'un signal RF dont la déformation engendrée est estimée par la méthode SSE. Le vecteur S$_1$ est calculé en premier suivant le processus classique de la méthode du gradient en subdivisant les signaux pré et post-compressés en N fenêtres. Le vecteur de déformation S$_1$ regroupe les composantes calculées, s_1^1, s_2^1,..., s_N^1. De même, les vecteurs S$_1$ à S$_n$ sont estimés suivant le même processus, mais en décalant l'ensemble des fenêtres de δW, 2δW, ..., nδW. Finalement le vecteur global est un réarrangement de la matrice composée des n vecteurs (n lignes et N colonnes). Les valeurs de chaque colonne sont concaténées successivement pour former finalement un vecteur de n x N valeurs, fig.II.12.

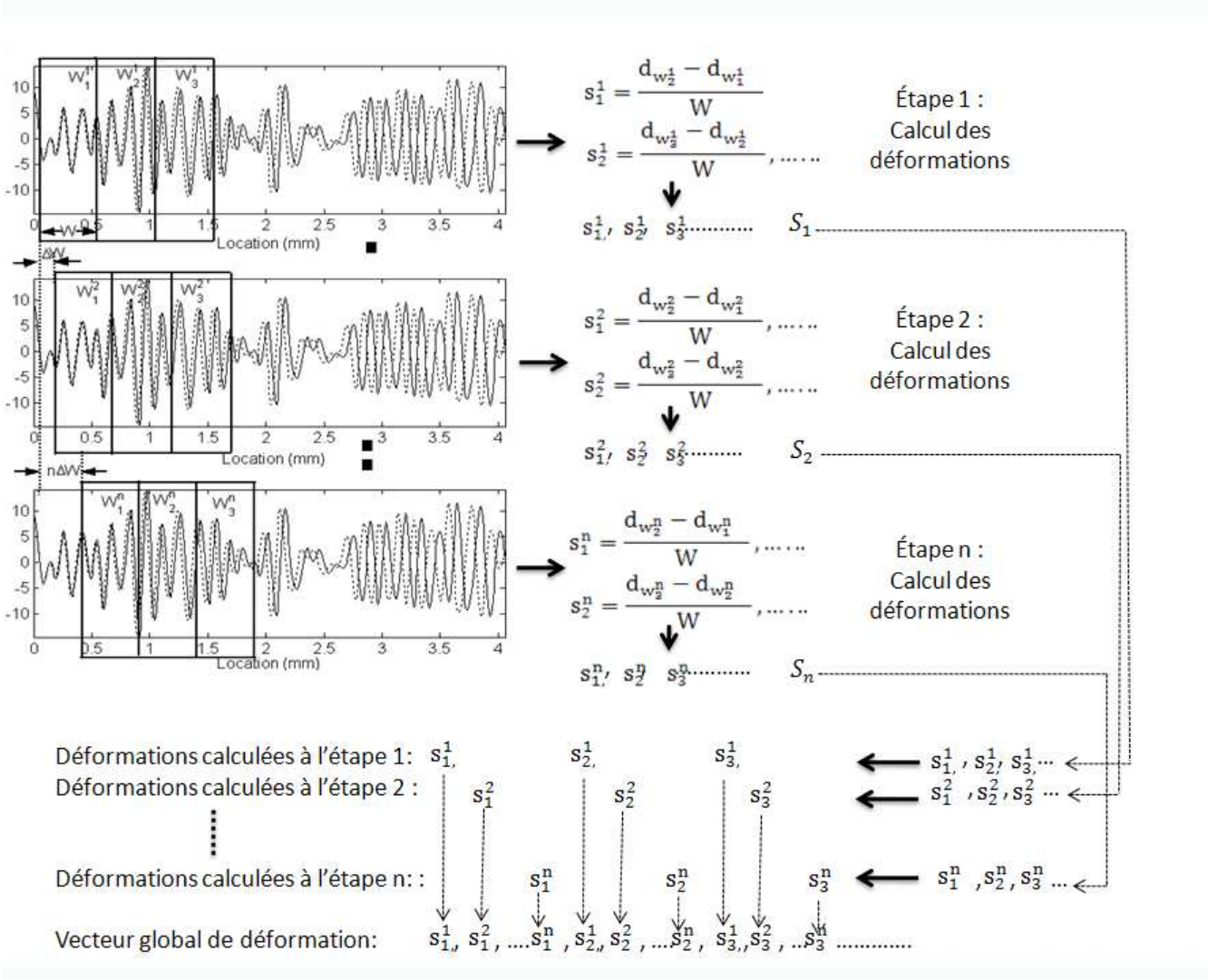


FIGURE II.12 – Shéma de l'opération de décalage des fenêtres d'analyse de la méthode d'Estimation de Déformation par Décalages (SSE).

La résolution axiale d'un élastogramme calculé par la méthode CSE est déterminée par la taille de la fenêtre W tandis que l'image de déformation générée par la technique SSE a une résolution égale au pas d'échelonnement δW. Dans ce cas la résolution de l'élastogramme généré par la méthode SSE, fig.II.13, est n fois plus grande que la résolution de l'élastogramme généré avec la méthode CSE sans chevauchement de fenêtre. Cependant la taille de la fenêtre optimale W et la résolution axiale dépendent de la même façon de la longueur d'onde (Rhighetti, 2002).

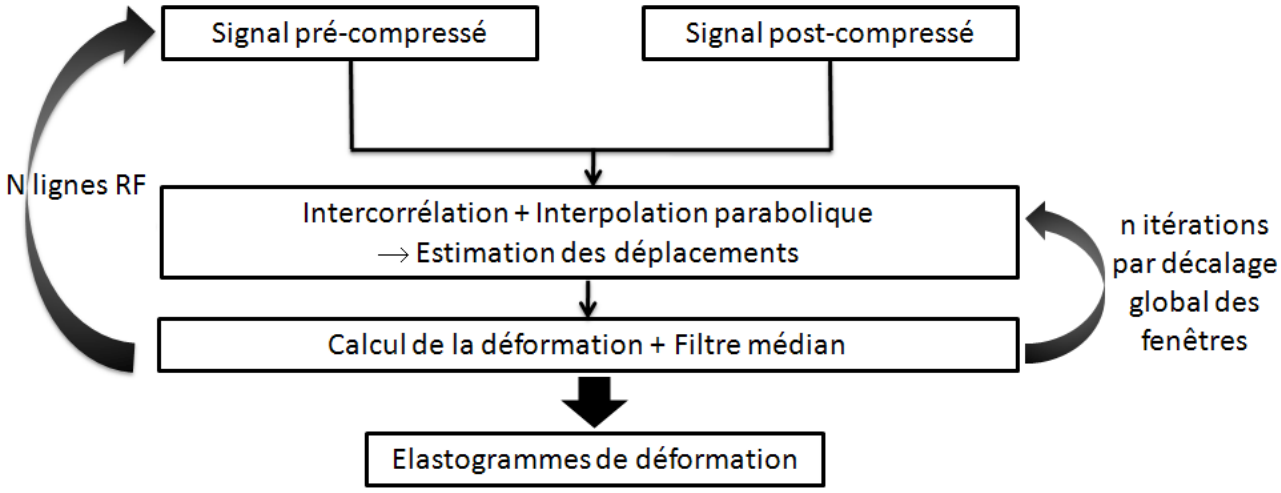


FIGURE II.13 – Synoptique des étapes de la méthode d'Estimation de Déformation par Décalages (SSE).

II.2.3 Estimation de Déformation par Décalage et Filtrage

Comme évoqué précédemment, un étirement global du signal permet d'améliorer la corrélation entre les signaux pré- et post-compressés et ainsi la qualité des élastogrammes. Dans le cas particulier d'une compression globale du tissu, il a été proposé d'appliquer un étirement global du signal post-compressé (Alam, 1996) avant d'appliquer les méthodes CSE et SSE.
Cette méthode n'est applicable que dans le cas où la compression du milieu n'induit que des déformations du même signe. Or de nombreuses expérimentions ont montrées que la déformation est plus complexe et peut comporter des zones dilatées ou compressées dans le signal post-compressé. Dans l'exploration cutanée, on constatera que nous sommes dans ce cas et nous n'avons donc pas appliqué d'étirement global des signaux.

Afin de compenser l'impossibilité d'appliquer un étirement global, une technique de filtrage est proposée et un filtre passe-bas est utilisé. Cette méthode repose sur l'hypothèse qu'une partie importante du bruit de fond de l'élastogramme est générée par l'opération de dérivation des déplacements axiaux lors du calcul de la déformation locale. Cette technique est basée sur la méthode SSE à laquelle un filtrage est ajouté. Le filtrage spatial des signaux de déplacement axial réduit le bruit de dérivation sans détériorer la résolution axiale de l'élastogramme. La sy-

noptique de la méthode FFSE est présentée figure II.14.

Pour réduire le bruit de dérivation, un filtre spatial passe-bas de fréquence de coupure 1/W est appliqué, W étant la taille de la fenêtre (Mofid, 2004). La composante haute-fréquence du signal de déplacement est éliminée. Ce filtre ne présente donc pas les inconvénients d'un filtre médian fréquemment appliqué sur les courbes de déplacement,lequel élimine une part du signal pour des fréquences spatiales inférieures à 1/W.

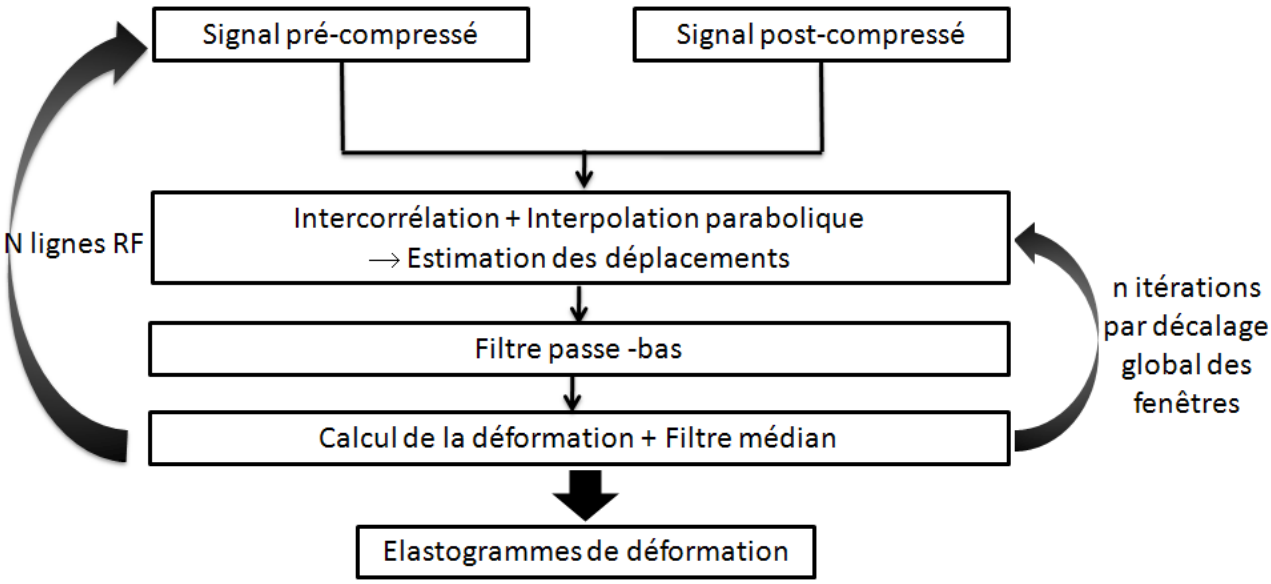


FIGURE II.14 – Synoptique des étapes de la méthode d'Estimation de Déformation par Décalages et Filtrage (FSSE).

II.2.4 Détection et correction latérale

Dû à l'incompressibilité des tissus biologiques, l'application d'une compression axiale engendre des mouvements latéraux dans les structures , fig.II.11, et des décorrélations latérales (Konofagou, 1998). Les mouvements des structures sont plus importants aux limites du milieu sollicité et nuls dans l'axe d'application la contrainte. Ce déplacement latéral doit être mesuré et être pris en compte car il présente une source de décorrelation dans l'estimation de la déformation uniaxiale.

La détection des mouvements latéraux nécessite le calcul de déplacement sur plusieurs lignes RF, l'estimation axiale est ainsi étendue au plan de l'image. Le calcul de la fonction d'inter-

corrélation des fenêtres avant et après compression porte donc sur les fenêtres temporelles des lignes RF adjacentes distantes d'un pas ΔRF, de part et d'autres de la ligne RF étudiée. La largeur de l'excursion correspondant au nombre de fenêtres adjacentes explorées est fixée suivant le milieu et les contraintes mises en jeu.

Dans l'exemple de la figure II.15, l'excursion latérale est limitée à une ligne RF, soit les deux fenêtres adjacentes. Les coefficients de corrélation $\rho 1$,$\rho 2$ et $\rho 3$ sont calculés entre la fenêtre Wi_0 du signal d'origine et les fenêtres W'i$_{-\Delta RF}$,W'i et W'i$_{+\Delta RF}$. Le coefficient de corrélation maximum étant $\rho 2$, le déplacement axial estimé sera $\tau 2$ au lieu de $\tau 1$ par la détection uniaxiale.

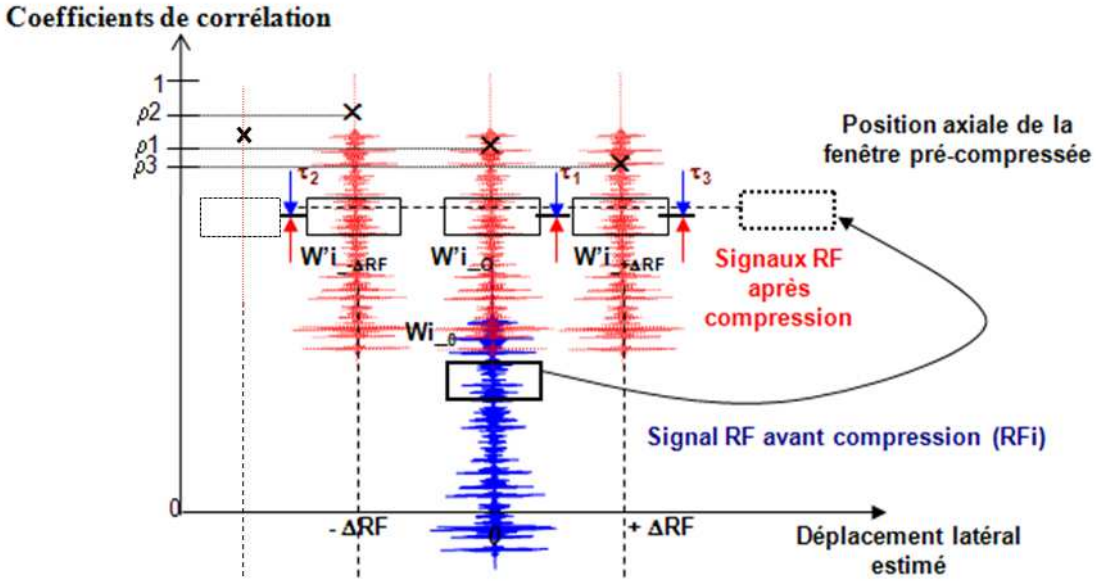


FIGURE II.15 – Schéma présentant le processus de la détection latérale.

Le pas des déplacements latéraux ΔRF est limité par la sonde utilisée. Afin de contourner ce problème et d'améliorer la précision de la mesure de déplacement, une méthode d'interpolation linéaire des lignes RF est nécessaire (Konofagou, 1998). Ainsi, n lignes RF peuvent être générées entre deux lignes RF et le nouveau pas d'interligne est ΔRF/(n+1), fig.II.16. La reconstruction des lignes RF par interpolation est effectuée en utilsant la relation suivante :

$$RF_interp_{nj} = \frac{a}{\Delta RF} RF_{1j} + (1 - \frac{a}{\Delta RF} RF_{2j}) \tag{II.21}$$

avec RF$_interp_{nj}$ le j^{eme} échantillon de la n^{ieme} ligne RF interpolée entre deux lignes RF originales,

RF_{1j} le j^{eme} échantillon de la première ligne RF d'origine,

RF_{2j} le j^{eme} échantillon de la deuxième ligneRF d'origine,

ΔRF le pas entre les lignes RF originales et a la distance entre $RF_i nterp_{nj}$ et RF_{1j}.

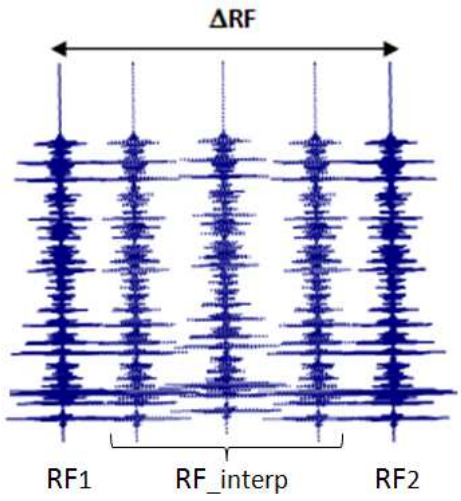


FIGURE II.16 – Interpolation des lignes RF.

La correction latérale calculée a partir de cette technique d'interpolation des lignes RF demande un grand temps de calcul puisque après la reconstruction la position axiale de chaque échantillon de la ligne RF interpolée est calculée.

Une méthode d'interpolation plus simple consiste à interpoler, non pas les lignes RF mais les coefficients de corrélation estimés par la détection latérale, fig.II.17. L'interpolation parabolique entre les coefficients de variations maximums,eq.II.18, nous donne une mesure du déplacement latéral plus précise.

Sur la figure II.17, le coefficient de corrélation maximale calculé est $\rho 2$. Une interpolation est effectuée à partir des trois points d'intercorrélation $\rho 1$,$\rho 2$ et $\rho 3$. La nouvelle distance latérale correspond à l'abscisse du sommet de la parabole situé à une distance -Dlat de la ligne RF d'origine.

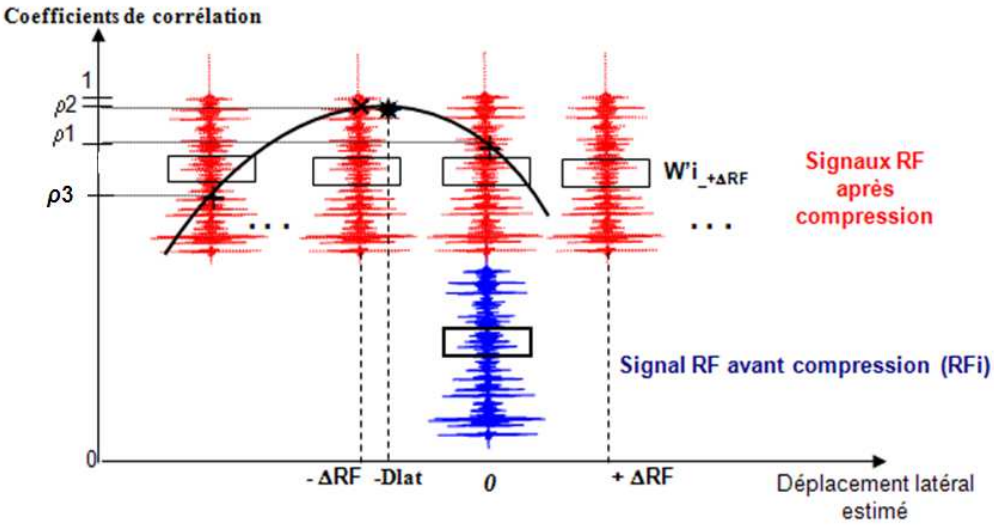


FIGURE II.17 – Interpolation parabolique des coefficients de corrélation pour la détection latérale.

Cette mesure de déplacement latérale basée sur l'interpolation parabolique des coefficient de corrélation contourne la limitation imposée par le pas des lignes RF.

II.3 Méthode expérimentale

Notre technique d'élastographie ultrasonore repose sur le couplage d'un échographe Haute résolution et d'un extensiomètre. L'extensiomètre applique un cycle de contrainte mécanique sur la peau. L'échographe permet d'acquérir des images RF tout au long de ce cycle de contrainte. A partir des images RF, les élastogrames et les cinétiques de déformation axiale et de déplacement latéral sont calculés.

II.3.1 Echographe Haute résolution

Le Dermcup 2020^{TM}, fig.II.18, est un échographe haute-résolution développé par le LUSSI (Berson, 1999).

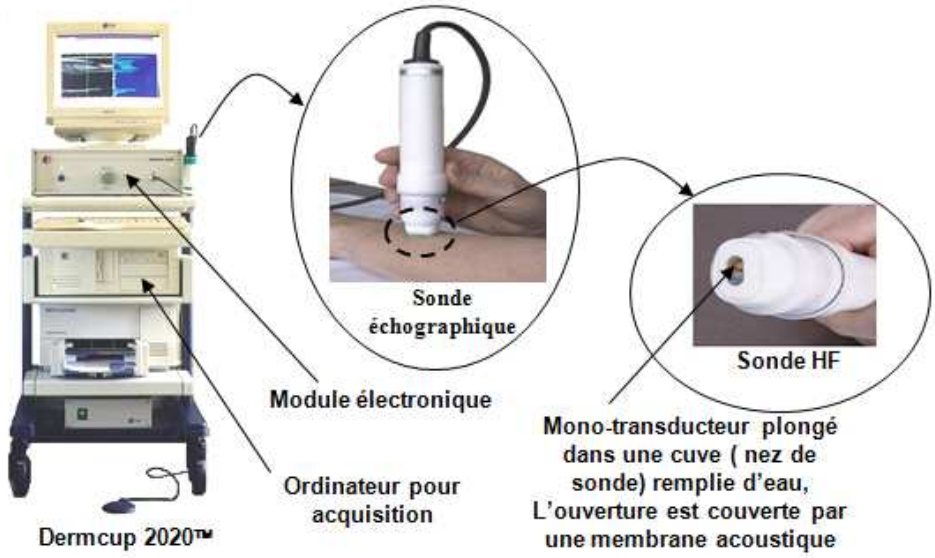


FIGURE II.18 – Dermcup2020^{TM}.

Le Dermcup 2020^{TM}, est équipé d'une sonde à balayage mécanique linéaire, fig.II.19, utilisant un mono-transducteur haute fréquence de fréquence centrale 20 MHz. Le diamètre de la partie active du capteur ultrasonore est de 3,2 mm. La distance focale est située à 6 mm de la surface active du transducteur.

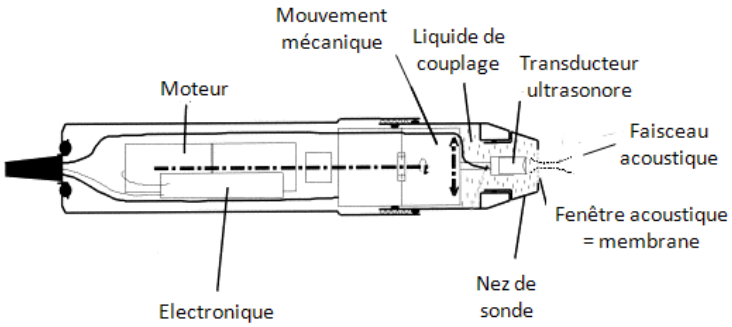


FIGURE II.19 – Schéma d'une sonde (Berson, 1999).

Le dermcup 2020^{TM} fournit en temps réel des images RF de 6 mm de large et 3.2 mm de hauteur (profondeur de pénétration) avec une cadence de 10 images par seconde. L'image RF, fig.II.20, est constituée de 296 lignes RF échantillonnées à 500 MHz. Deux lignes RF adjacentes sont distantes de 20 μm. La résolution axiale et la résolution latérale sont respectivement de 80 μm et de 300 μm à -6dB, l'image est ainsi construite par la juxtaposition de lignes fortement corrélées.

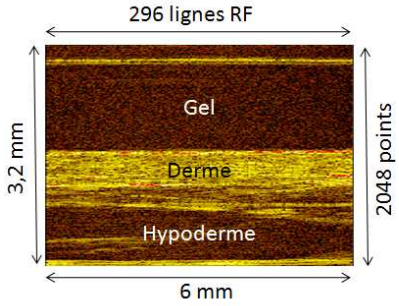


FIGURE II.20 – Image RF acquise par le dermcup 2020^{TM}.

II.3.2 Extensiomètre

L'extensiomètre est un dispositif développé au Laboratoire de Mécanique Appliquée R.Chaleat (LMARC, UMR 6174) de Besançon en collaboration avec l'Institut de Recherche Pierre Fabre (IRPF) de Toulouse (brevet n°FR03/09220). Cet appareil est dédié aux expérimentations in-vivo pour déterminer le module d'Young de la peau soumise à une contrainte d'étirement uniaxial statique ou dynamique. Il permet notamment d'effectuer des essais de traction de la peau via des tests de fluage ou de relaxation. L'étirement est généré au moyen de deux patins ayant une

surface de contact avec la peau de 1 x 1 cm^2 et sont maintenus fixés au tissu en appliquant une faible aspiration. Ainsi l'étirement appliqué est précisément contrôlé, mesure continue du déplacement et de l'effort, en déplaçant les deux patins symétriquement, en sens opposés et dans le plan cutané.

Les phénomènes mis en jeu lorsque la peau subit un étirement uniaxial sont représentés sur la figure II.21. Dans le sens de l'étirement, le déplacement latéral est prévisible et est fonction du déplacement appliqué au niveau des patins : nul dans la région équidistante des deux patins, le déplacement est maximal au niveau des patins. Si l'on considère maintenant le plan perpendiculaire à l'étirement et équidistant des deux patins, fig.II.21, le déplacement du tissu dans ce plan est d'une part fonction de l'amplitude de l'étirement uniaxial mais également des propriétés mécaniques du tissu. Ainsi, dans ce plan, le tissu subit une déformation axiale et une rétraction latérale dont la mesure peut être riche d'informations sur le comportement mécanique des structures internes du tissu.
L'espacement initial des patins de l'extensiomètre est de 20 mm, un étirement de 4 mm est appliqué sur la peau, soit 20% de déformation. Cette contrainte est appliquée avec une vitesse constante de 1,2 mm/s pendant toute la phase d'étirement. Lorque le déplacement de 4 mm est atteint, il est maintenu pendant 3 secondes, c'est la phase de maintien. Lors de la phase de relâchement, les patins reviennent dans leurs positions initiales avec une vitesse constante et identique à la vitesse d'étirement. Pendant le cycle de contrainte, l'effort appliqué sur la peau est mesuré par deux capteurs de force placés sur les patins de l'extensiomètre. Un exemple de cinétique d'effort obtenu pendant un cycle de contrainte est présenté sur la figure II.21. Dans cet exemple, la cinétique d'effort est quasi-linéaire lors de la phase d'étirement. Pendant la phase de maintien, on peut observer une relaxation de l'effort et lors de la phase de relâchement la cinétique décrit une courbe non-linéaire.

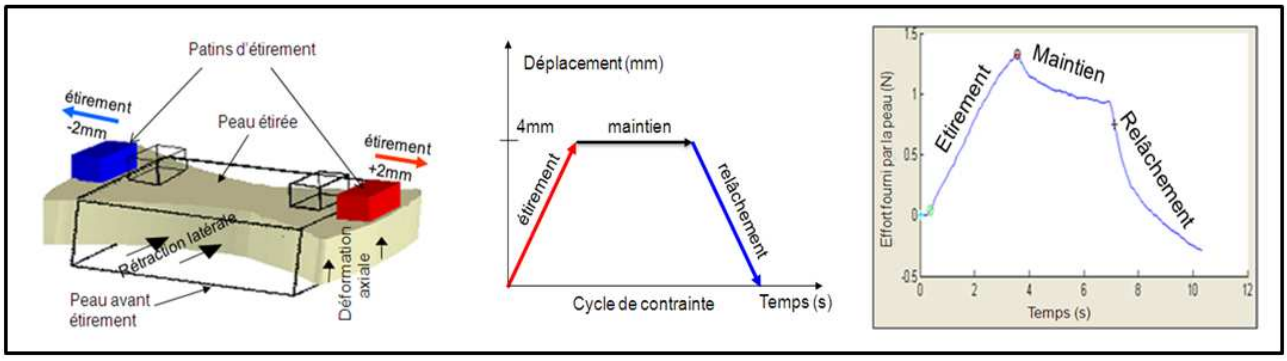


FIGURE II.21 – Contrainte mécanique quasi statique.

La sonde ultrasonore de l'échographe Haute résolution est placée entre les patins de l'extensiomètre initialement espacés de 20 mm. Afin de mesurer la rétraction latérale, le plan d'imagerie ultrasonore est situé dans le plan perpendiculaire à l'étirement, fig.II.22. La vitesse de réalisation d'une image RF (5ms) relativement à la variation de la contrainte mécanique permet de condidérer que le milieu est stable et donc d'être dans le cas d'élastographie quasi-statique.

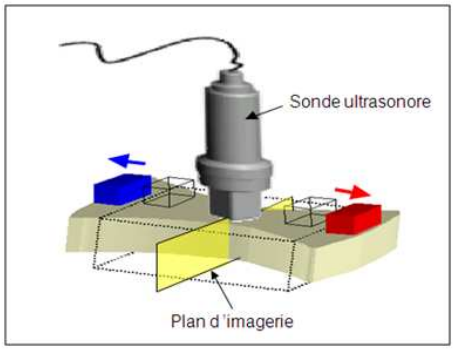


FIGURE II.22 – Plan d'imagerie ultrasonore.

Le dispositif d'extensiomètrie, fig.II.23 permet de positionner les patins sur une région plane de l'avant-bras. L'extensiomètre est fixé sur un système rotatif que l'on peut régler suivant plusieurs axes. Les tests sont effectués exclusivement sur la face antérieure de l'avant-bras. Un repose bras réglable en hauteur et en inclinaison permet un réglage plus fin de la position des patins et réduit les mouvements des sujets, fig.II.23.

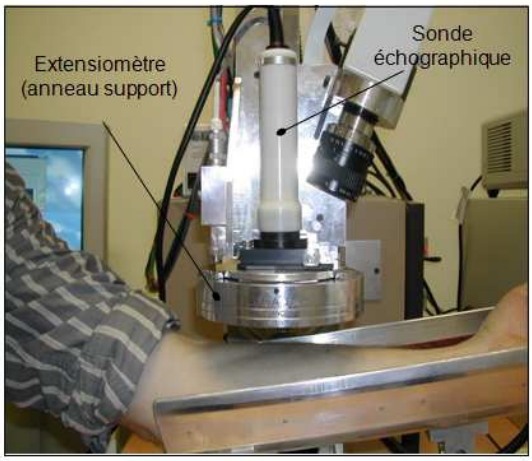


FIGURE II.23 – Dispositif d'extensomètrie.

II.3.3 Déformation axiale et déplacement latéral

La méthode du gradient est performante pour de faibles déformations, limitée à 1 à 2 %. Dans cette étude, nous sommes donc amenés à calculer les élastogrammes entre deux images acquises successivement pour respecter cette contrainte. L'échographe acquiert dix images RF par seconde pendant tout un cycle de contrainte d'une durée maximale de dix secondes, soit un nombre total d'images RF de cent. Nous obtenons donc au maximum 99 élastogrammes que nous pouvons cumuler afin d'obtenir une visualisation de la déformation cumulée au fur et à mesure de l'application de la contrainte : étirement , maintien et relâchement, fig.II.24. Par ailleurs, ce cumul permet d'améliorer le SNRe de l'élastogramme de $\sqrt{N}$, N étant le nombre d'images cumulées, (Varghese,1996a).

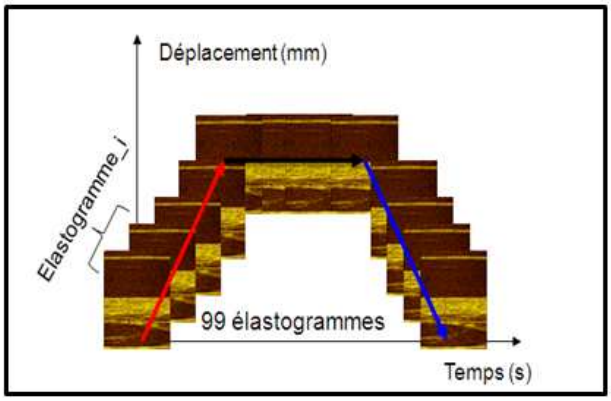


FIGURE II.24 – Cycle de contrainte et acquisition temps réél.

II.3.4 Cinétique de la déformation axiale et du déplacement latéral

La technique de construction des élastogrammes cumulés présente l'avantage de permettre de tracer des cinétiques de déformation ou de déplacement au cours de l'application de la contrainte. Nous proposons donc d'étudier le comportement du tissu cutané sous contrainte d'un point de vue morphologique (analyse d'élastogrammes cumulés à un instant particulier) et dynamique (cinétique de déformation ou de déplacement du tissu).
Afin de visualiser ces courbes de cinétique, il faut considérer une ROI (Region of Interest) identique pour tous les élastogrammes cumulés. On calcule alors la moyenne de déformation ou de déplacement latéral dans une région homogène pour chaque élastogramme.

Sur la figure II.25, nous avons présenté des images de déformation axiale et de déplacement latéral calculées au début de l'étirement ainsi que la cinétique des ROIs représentées pour tout le cycle de contrainte (étirement, maintien et relâchement). Dans cet exemple, les surfaces des ROIs sont de l'ordre de 2.5 mm^2 et 0,5 mm^2 pour la déformation axiale et le déplacement latéral, respectivement. Dans ce cas, la déformation axiale est positive et de l'ordre de 4 % ce qui correspond physiquement à une dilatation du derme. Les cinétiques de rétraction latéral ont la même allure que les cinétiques de déformation axiale, on retrouve le cycle de contrainte. La structure du derme se déplace latéralement d'environ 0.3 mm lors des phases d'étirement et de relâchement tandis que lors de la phase de maintien, on retrouve une légère relaxation, fig.II.25. Les ROIs sont placées symétriquement dans les élastogrammes de rétraction latérale, les ciné-

tiques de rétraction latérale sont symétriques

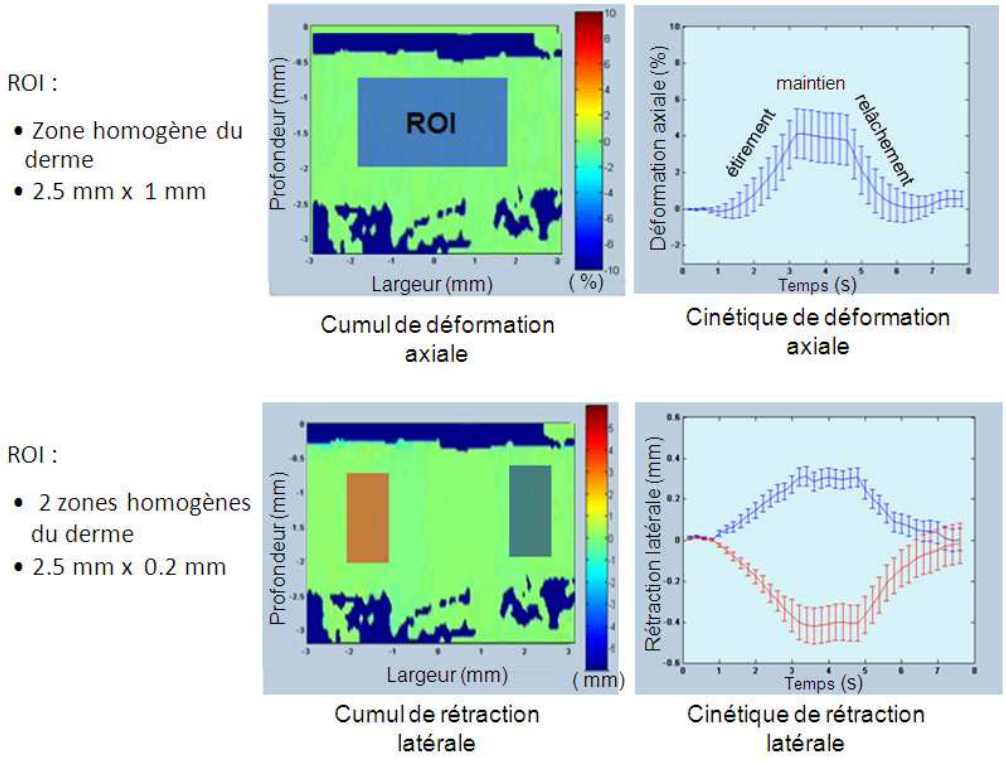


FIGURE II.25 – Images et cinétiques de rétraction axiale et de déplacement latéral

.

Il est intéressant de faire un parallèle entre la cinétique de la déformation et celle de la contrainte appliquée. Sur la figure II.26, on visualise une cinétique de déformation axiale et la courbe d'effort appliqué par l'extensiomètre correspondante. La déformation et l'effort ont un comportement similaire, fig.II.26. Pendant la phase d'étirement la déformation et l'effort sont croissants, on a une relaxation du tissu pendant le maintien et la déformation axiale décroît pendant la phase de relâchement.

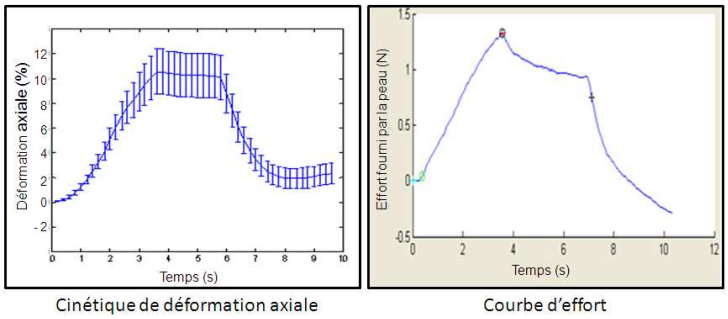


FIGURE II.26 – Cinétique de déformation axiale et courbe d'effort correspondante

.

II.3.5 Recalage des images

La plage d'excursion axiale utilisée pour rechercher le maximum de corrélation entre deux fenêtres est déterminée en fonction des déformations supposées du tissu et donc des décalages temporels des signatures acoustiques sous l'action d'une contrainte. Cependant, des petits décalages temporels des signaux peuvent être induits par des imperfections techniques de l'imageur liées au balayage mécanique de la sonde et à la synchronisation temporelle des signaux. Pour éliminer ces décalages temporels inopportuns, plutôt que d'augmenter la plage d'excursion (qui se traduit par une augmentation du temps de calcul), les lignes RF peuvent être réalignées par rapport à une référence (écho de forte amplitude) que l'on a définie avant traitement à partir de la visualisation des lignes RF. Sur la figure II.27, le fort décalage temporel entre les signaux ne correspond pas au retard temporel que l'on recherche, nous avons alors réalignés les signaux par rapport à un écho fixe, dans ce cas précis, l'écho de membrane.

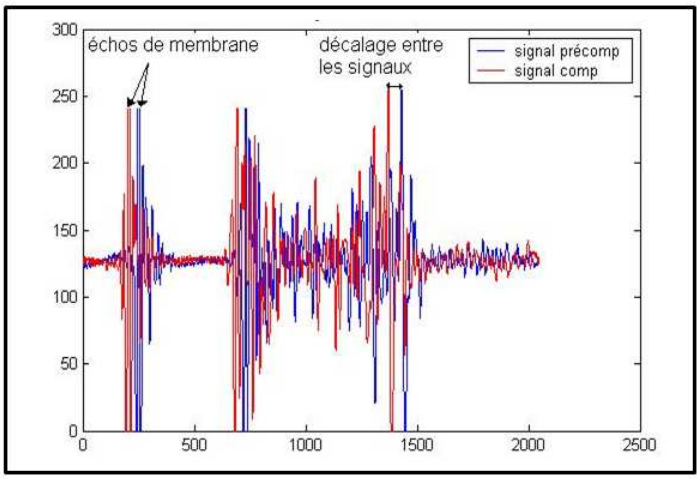


FIGURE II.27 – Représentation d'une ligne RF du signal pré-compressé et post-compressé.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté le principe de l'élastographie ainsi que les paramètres de contrainte et de déformation. Les méthodes de calcul des élastogrammes de déformation axiale et de déplacement latéral détaillées dans ce chapitre seront utilisées pour toutes les études suivantes. Nous avons montré que ces méthodes permettent d'obtenir des élastogrammes mais aussi des cinétiques de déformation axiale et de rétraction latéral issues de ROI, dont la taille est de l'ordre de $1mm^2$, à partir desquelles on pourra quantifier certains paramètres.

Dans le chapitre suivant, nous présenterons la validation du dispositif expérimental et des méthodes de calcul mais aussi des études de reproductibilité et d'anisotropie menées invivo.

Chapitre III

Mesures *In Vivo* à 20 MHz

Sommaire

III.1 Importance de la contrainte résiduelle de la peau 68
III.2 Reproductibilité de la méthode 72
III.2.1 Reproductibilité : Bras tendu 72
III.2.2 Bras plié 75
III.3 Anisotropie cutanée 78
III.3.1 Bras plié (90˚) 78
III.3.2 Bras semi-plié (135˚) 80
III.3.3 Bras tendu 82
III.3.4 Bilan de l'anisotropie cutanée 84

Introduction

L'extensiomètre permet de réaliser des mesures sur la face intérieure de l'avant-bras où les lignes de Langer sont orientées parallèlement à l'axe du bras. Dans cette région, le derme est fin et mesure environ 1 mm d'épaisseur. Le comportement mécanique du derme exploré au travers de l'élastographie s'est avéré être complexe. Notamment, la contrainte résiduelle de la peau doit être prise en compte pour étudier ce comportement mécanique. La reproductibilité de la méthode a été mesurée sur plusieurs sujets, puis l'anisotropie cutanée a été mise en évidence pour différentes positions du bras.

III.1 Importance de la contrainte résiduelle de la peau

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté des cinétiques de déformations axiales exclusivement positives. En réalité le comportement du derme est plus complexe. En effet, lorsque l'avant bras du sujet est positionné dans la goulotte de l'extensiomètre, l'angle formé entre le bras et l'avant bras va conditionner le comportement mécanique du derme. Afin, dans un premier temps,d'illustrer ce phénomène, des exemples de cinétiques de déformation axiale et d'efforts correspondants sont présentés pour un même sujet et une même zone cutanée suivant différents angles bras/avant-bras sur la figure III.1 : a) bras plié (90˚) , b) bras semi-plié (135˚) et c) bras tendu (180˚).

Le signe de la déformation axiale et l'amplitude de l'effort correspondant sont ainsi directement liés à la position du bras :

- Bras plié, fig.III.1.a, la pente de la cinétique de déformation axiale pendant la phase d'étirement est négative et les déformations axiales sont négatives, ce qui correspond à un amincissement du derme. L'effort maximum correspondant à l'amincissement du derme est faible, de l'ordre de 0.45 N dans cet exemple.
- Bras semi-plié, fig.III.1.b, la pente de la courbe de déformation axiale est négative puis positive, le derme s'amincit puis s'épaissit. L'amplitude maximum de l'effort correspondant est de l'ordre de 1 N.
- Bras tendu, fig.III.1.c, la pente de la courbe et les valeurs des déformations axiales sont positives, le tissu s'épaissit. Dans cet exemple l'effort nécessaire pour atteindre un étire-

ment de 4mm est de 1.4N.

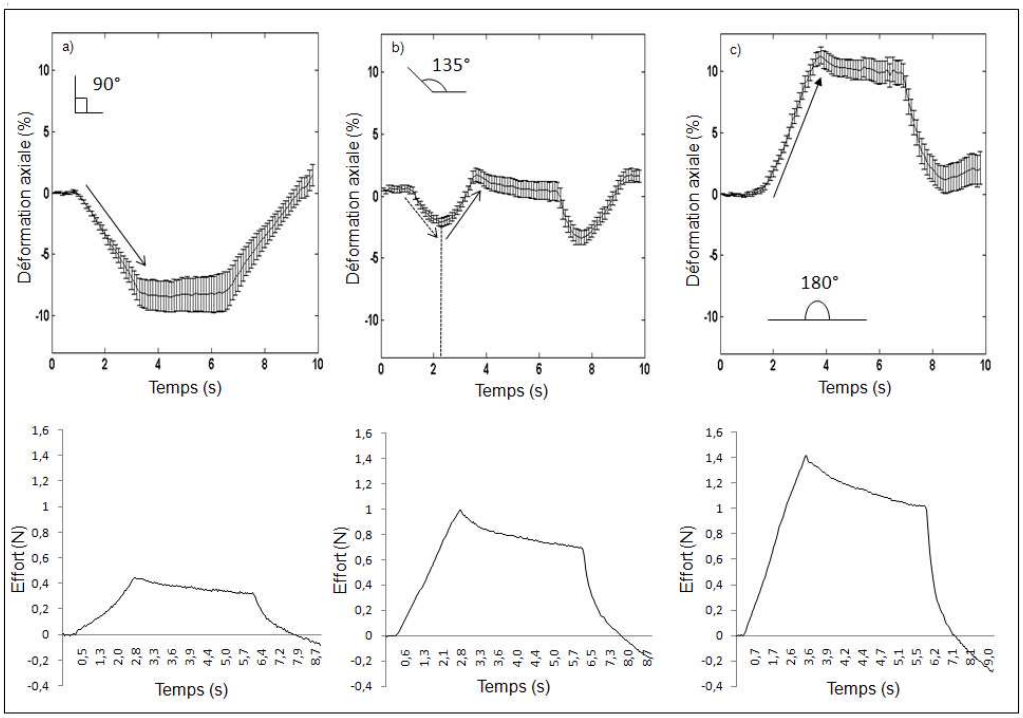


FIGURE III.1 – Cinétiques de déformation axiale et cinétiques d'efforts correspondant pour un étirement de 4 mm appliqué sur l'avant-bras d'un patient : a) bras plié (90˚), b) bras semi-plié (135˚) et c) bras tendu (180˚)

Il apparaît que le comportement mécanique de la peau est lié à sa précontrainte et plus particulièrement dans notre étude, à l'angle bras/avant-bras. Afin de confirmer cette tendance, des cinétiques de déformation axiale et d'effort ont été calculées pour dix sujets sains de moyenne d'âge 28 ans et pour trois angles de bras (90˚, 135˚ et 180˚). Pour chaque test, l'effort maximum appliqué par l'extensiomètre pour atteindre un étirement de 4 mm et la déformation axiale maximale obtenue à la fin de la phase d'étirement sont mesurés. Les moyennes et écarts types de ces valeurs d'effort et de déformation axiale sont présentés sur la figure III.2 pour les trois positions de bras.

De manière systématique pour ces dix sujets, bras plié, le derme s'amincit (déformation moyenne proche de - 5%) et les efforts pour atteindre un étirement de 4 mm sont faibles (de l'ordre de 0,4N). Bras tendu, on a un comportement également systématique avec une dilatation du derme (déformation moyenne de l'ordre de 10 %) et les efforts sont relativement élevés (effort moyen

de 1,3N). Enfin dans le cas d'un bras semi-plié, la déformation maximale positive est de valeur intermédiaire par rapport aux deux cas précdents (de l'ordre de 8 % en moyenne) car le derme subit un début un amincissement avant de s'épaissir. Les efforts ont également un evaleur intermédiaire (en moyenne de l'ordre de 0,8 N).

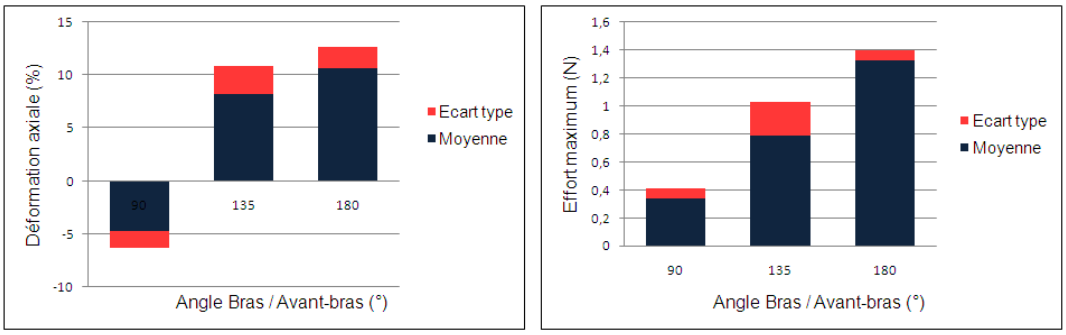


FIGURE III.2 – Moyennes et écarts types des déformations axiales et des efforts pour 10 sujets suivant 3 angles de bras (90˚, 135˚, 180˚).

Cette première série d'expérimentations a permis de mettre en évidence deux comportements mécaniques distincts du tissu cutané de l'avant-bras. Un premier comportement, conditionné par une contrainte résiduelle faible (bras plié), et pour lequel l'étirement uniaxial entraîne un amincissement du derme. Un second comportement est conditionné par une contrainte résiduelle élevée (bras tendu) et pour lequel un étirement uniaxial entraîne une dilatation du derme. Si l'on adapte l'approche de Alderson (Alderson,1999) qui consiste à considérer des coefficients de Poisson 2D,lorsque le derme s'amincit, la peau se comporte comme un biomatériau classique avec un coefficient de Poisson 2D positif. Lorsque le derme s'épaissit, le coefficient de Poisson 2D apparaît comme négatif, la peau pourrait être alors considérée comme un biomatériau auxetique (Veronda, 1970), (Alderson, 1999).

Cependant, nous manquons encore de données sur le comportement cutané pour pouvoir proposer une analyse et une modélisation. Il nous faudrait notamment avoir une exploration 3D sous contrainte afin de décrire complètement son comportement mécanique. On peut cependant avancer une première hypothèse quand à l'existence de deux comportements mécaniques distincts, à savoir un amincissement ou un épaississement. On sait en effet que, chap.I.2.1, lors d'un étirement uniaxial du derme, une première et une seconde phase correspondent à l'alignement des faisceaux de collagène et à la sollicitation des fibres d'élastine. Ces deux phases sont

associées à de faibles raideurs du tissu.La troisième phase apparaît lorsque les faisceaux sont complètement alignés, et l'extension du derme est due à l'extension des fibres de collagène avec une raideur plus élevée, fig.III.3. Le premier comportement avec un amincissement du derme pourrait être associé aux deux premières phases decrites ci-dessus, le second comportement avec une dilatation du derme pourrait alors être associé à la troisième phase.

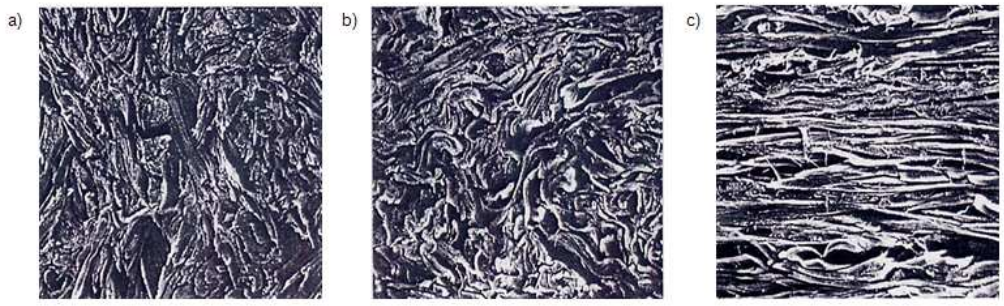


FIGURE III.3 – Fibres de collagène en traction uniaxiale (WILK,1973) ; a) état initial, les fibres de collagène sont enchevêtrées ; b) Les fibres s'orientent progressivement dans le sens de la sollicitation ; c) toutes les fibres sont alignées, le comportement mécanique du tissu est régit par leur résistance à la sollicitation.

III.2 Reproductibilité de la méthode

La reproductibilité de la méthode a été testée sur six sujets sains, dans deux configurations : bras plié (90˚) et bras tendu (180 ˚). Cinq cycles de contrainte espacés de 15 minutes ont été appliqués sur l'avant-bras gauche de chaque sujet. Entre chaque test il y a un désencrage des patins puis repositionnement du bras et encrage des patins sur la zone de test marquée par un feutre et située dans le premier tiers de l'avant bras le plus proche du coude, fig.III.4. Les marques laissées par l'aspiration des patins nous permettent de vérifier que le système est repositionné avec une précision de $\pm$ 2 mm. Pour chaque position du bras, cinq cinétiques de déformation axiale ont été calculées et les cinq cinétiques d'effort correspondant ont été mesurées.

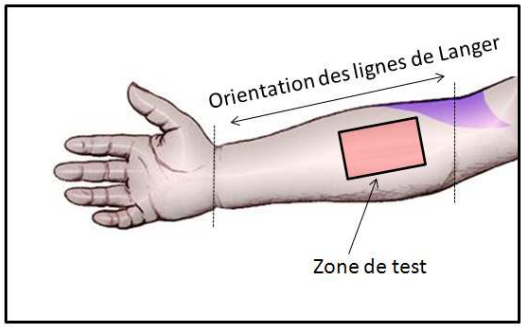


FIGURE III.4 – Orientation des lignes de Langer et zone de test sur la face antérieure de l'avant-bras.

III.2.1 Reproductibilité : Bras tendu

Un étirement de 4 mm, soit 20 % de déformation, est appliqué dans le sens des lignes de Langer. Sur la figure III.5, les cinétiques de déformation axiale correspondant aux cinq tests espacés de quinze minutes sont représentées pour les six sujets. Pour tout les sujets, on retrouve des déformations axiales positives indiquant un épaissement du derme. Les cinq cinétiques de déformations axiales ainsi que les amplitudes calculées présentent de faibles dispersions pour un même sujet.

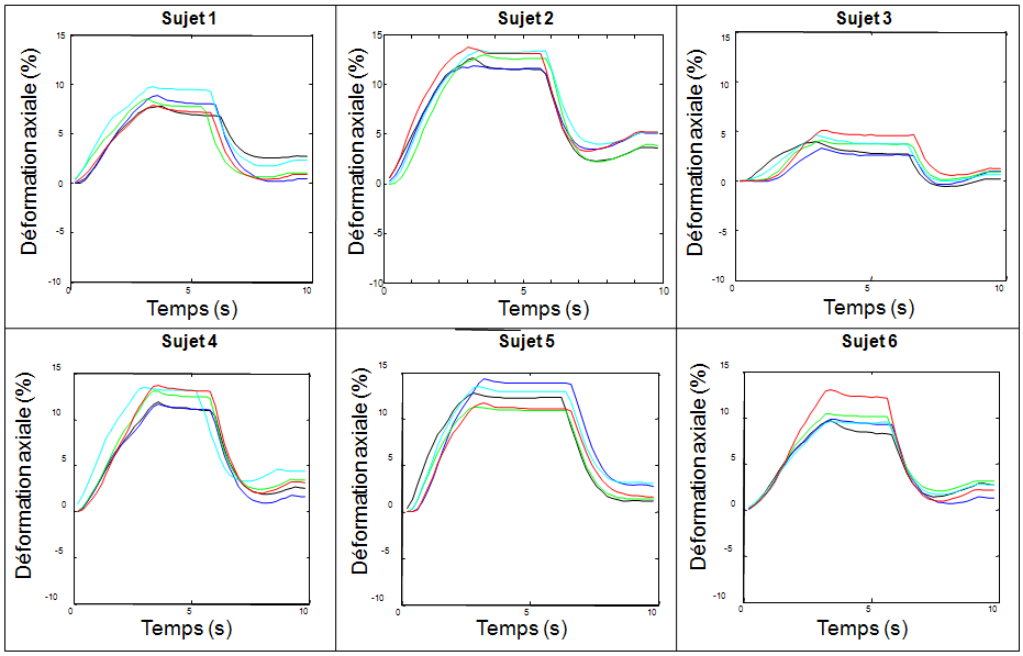


FIGURE III.5 – Cinétiques de déformation axiale de cinq tests bras tendu obtenus pour 6 sujets.

Les cinétiques moyennes des déformations axiales et des efforts des cinq tests sont représentées pour les 6 sujets sur la figure III.6. Les moyennes et les écarts types des déformations axiales et des efforts maximums à la fin de la phase d'étirement sont reportés dans les tableaux V.3 et III.2.

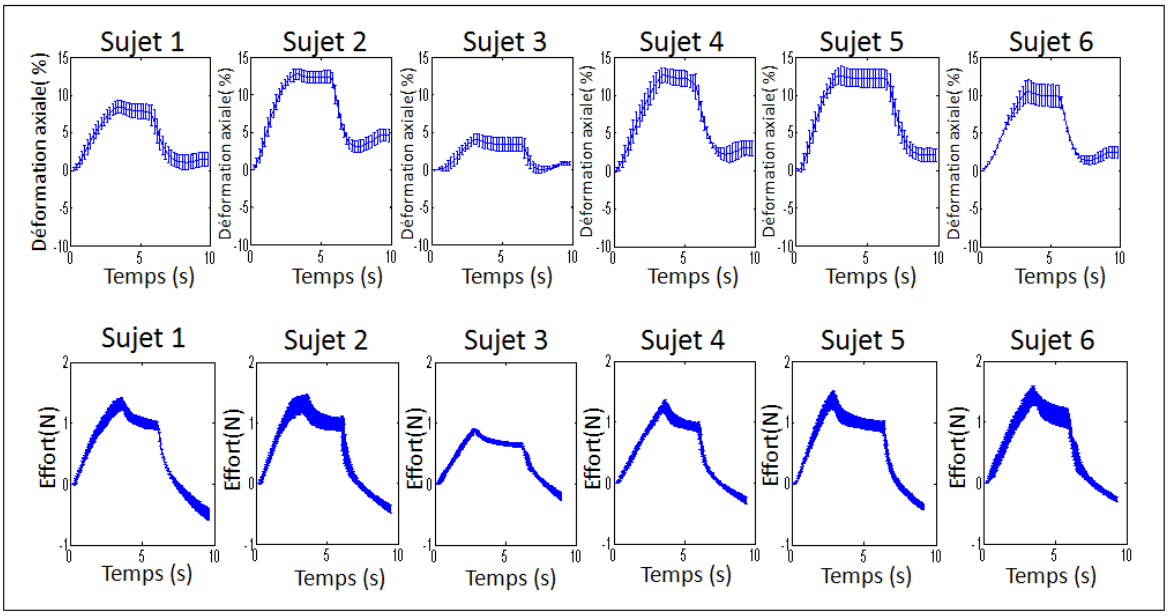


FIGURE III.6 – Moyennes et écarts types des cinétiques de déformation axiale et d'effort obtenus à partir de 5 tests bras tendu pour 6 sujets.

Sujet	Femme (34 ans)	Homme (26 ans)	Femme (28 ans)	Homme (33 ans)	Femme (28 ans)	Homme (28 ans)
Déformation axiale (%)	8.47	12.76	4.12	12.72	12.60	10.55
SD_S (%)	1.45	0.65	0.74	0.88	1.23	1.45

TABLE III.1 – Moyennes et écarts types de la déformation axiale obtenues à la fin de la phase d'étirement pour 5 tests sur 6 sujets bras tendu.

Sujet	Femme (34 ans)	Homme (26 ans)	Femme (28 ans)	Homme (33 ans)	Femme (28 ans)	Homme (28 ans)
Effort (N)	1.31	1.31	0.87	1.26	1.360	1.43
SD_S (%)	0.1	0.14	0.03	0.1	0.13	0.14

TABLE III.2 – Moyennes et écarts types de l'effort maximum pour 5 tests sur 6 sujets bras tendu.

A partir des données des tableaux V.3 et III.2, on peut évalué la reproductibilité en déterminant le coefficient de variation (CV). Le CV est calculé à partir des équations V.1 et V.2.

$$CV_{ShortTerm} = \frac{SD_{ShortTerm}}{\sum_{j=1}^{m} \frac{x_j}{m}} \tag{III.1}$$

$$SD_{ShortTerm} = \sqrt{\sum_{j=1}^{m} \frac{SD^2}{m}} \tag{III.2}$$

Le CV de l'effort exprime uniquement la reproductibilité du système de contention (angle du bras, positionnement de la zone d'intérêt) dans l'hypothèse où les propriétés mécaniques de la peau ne sont pas modifiées au cours des cinq tests. Le CV de la déformation axiale correspond à la reproductibilité de la méthode élastographique, c'est à dire au positionnement de la sonde, aux calculs des élastogrammes et au positionnement de la ROI ainsi que du système de contention.

Bras tendu, les coefficients de variations pour la déformation axiale et l'effort sont respectivement de 10.97 % et 9.34%. Ceci signifie que notre méthode de calcul des élastogrammes et des cinétiques ne dégrade pas la reproductibilité de la mesure, les coefficients de variation étant très proches. Une amélioration de cette reproductibilté passerait par une amélioration du protocole au niveau du positionnement de la sonde, du bras et du système de contention.

III.2.2 Bras plié

Des tests identiques ont été réalisés sur les mêmes sujets ayant une position bras plié. Sur la figure III.7, les cinétiques des déformations axiales pour les 5 tests consécutifs sont représentées pour les six sujets. Pour les sujets 2, 3 ,4 et 6, le derme s'amincit puis s'épaissit, les valeurs finales des déformations axiales sont négatives. Les sujets 1 et 5 présentent des déformations positives, après une léger amincissement, le derme se dilate.

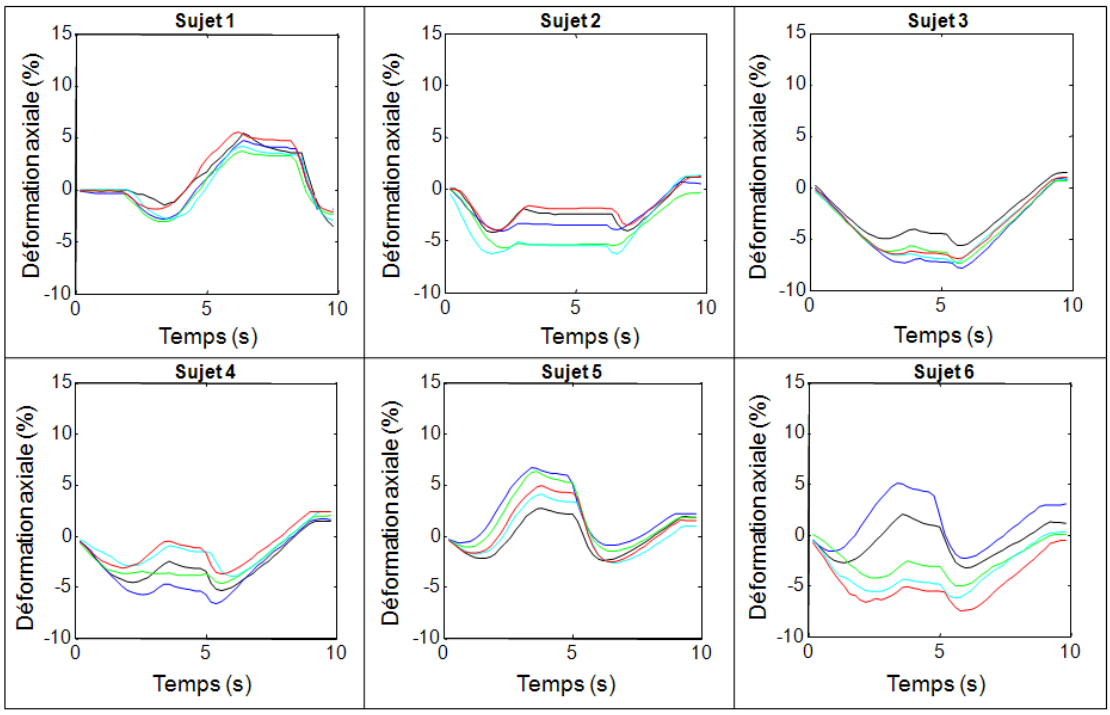


FIGURE III.7 – Cinétiques de déformation axiale de cinq tests bras plié obtenus pour 6 sujets.

Les variations intra-individuelles de la déformation axiale sont plus grandes bras plié que bras tendu. Par contre, la dispersion associée aux efforts, fig.III.8, semble du même ordre que celle de la figure III.6 pour le bras tendu. Lorsque les écarts types sont importants au niveau de la déformation axiale, on le retrouve au niveau de l'effort.

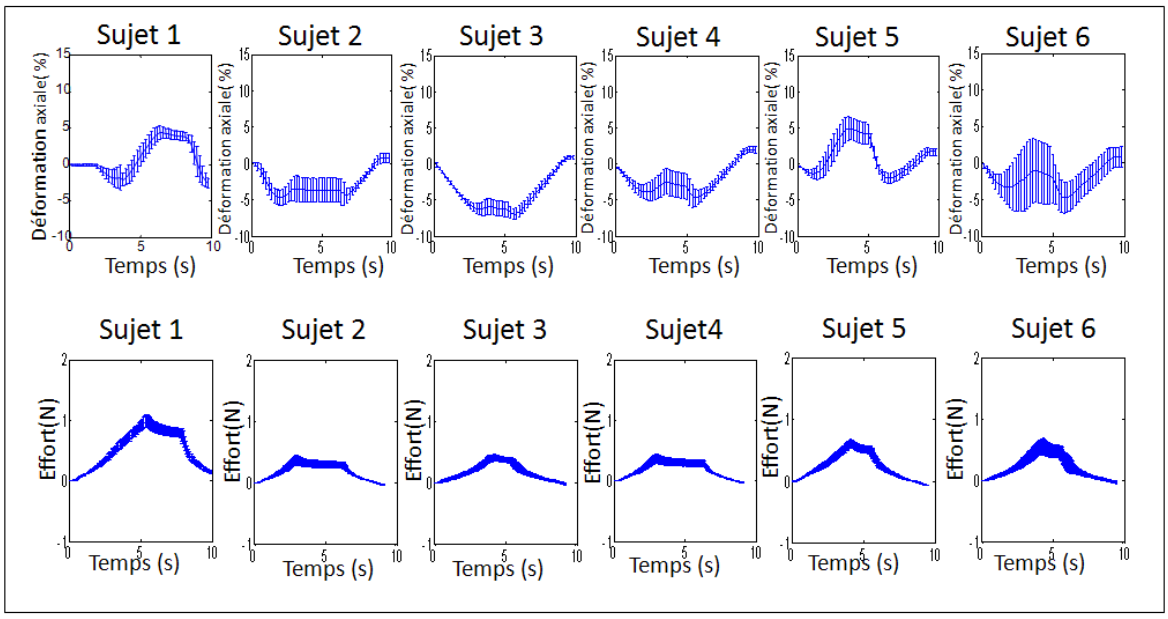


FIGURE III.8 – Moyennes et écarts types des cinétiques de déformation axiale et d'effort obtenus à partir de 5 tests bras plié pour 6 sujets.

L'étude de la reproductibilité de la méthode au moyen de la détermination du coefficient de variation n'a pas été menée en considérant les valeurs de déformations axiales à la fin de la phase d'étirement car celles-ci ne décrivent qu'incomplètement le comportement du derme lorsque celui-ci subit dans un premier temps un amincissement et dans un second temps un épaississement. Nous avons préféré analysé cette déformation au travers de la déformation axiale cumulée. Cette déformation cumulée est l'addition des valeurs absolues du mimimum de déformation et de la différence entre le maximum et le minimum de déformation. Les moyennes et les écarts types des déformations cumulées et des efforts sont présentés dans les tableaux III.3 et III.4.

Sujet	Femme (34 ans)	Homme (26 ans)	Femme (28 ans)	Homme (33 ans)	Femme (28 ans)	Homme (28 ans)
Déformation axiale (%)	4.4	-3.43	-5.85	-2.4	4.9	-1.03
SD_S (%)	0.93	1.61	1.14	1.77	1.67	4.2

TABLE III.3 – Moyennes et écarts types de la déformation axiale obtenues à la fin de la phase d'étirement pour 5 tests sur 6 sujets bras plié.

Sujet	Femme (34 ans)	Homme (26 ans)	Femme (28 ans)	Homme (33 ans)	Femme (28 ans)	Homme (28 ans)
Effort(N)	0.99	0.36	0.42	0.61	0.68	0.55
SD_S (%)	0.1	0.07	0.05	0.06	0.06	0.13

TABLE III.4 – Moyennes et écarts types de l'effort maximum d'étirement pour 5 tests sur 6 sujets bras plié.

La reproductibilité de la mesure de la déformation axiale est estimée avec un coefficient de variation de 12.98 % tandis que le CV de l'effort est de 14.13 %.

Comme précédemment, bras tendu, les coefficients de variation sont proches, ce qui signifie que la mesure élastographique ne dégrade pas la reproductibilité. Cependant les coefficients de variations bras plié sont plus globalement élevés que bras tendu. Ceci peut être lié aux difficultés a maîtriser la contention du bras pour obtenir un angle bras / avant-bras de 90 ˚. Nous avons observé que la position du poignet et la position du buste pouvaient conditionner également la contrainte initiale de la peau de l'avant-bras d'où la difficulté a parfaitement maîtriser ce protocole du point de vue de la contrainte du bras.

III.3 Anisotropie cutanée

Les lignes de Langer sont caractéristiques du développement de l'anisotropie du tissu cutané au cours du vieillissement (Langer, 1928). Elles définissent des directions spécifiques au sein du tissu correspondant à des sollicitations mécaniques naturelles et répétées. Sur l'avant bras ces directions privilégiées du derme sont globalement parallèles à l'axe de l'avant-bras. Dans cette étude d'anisotropie, une contrainte uniaxiale a été appliquée parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer pour trois angles de bras différents (90˚, 135˚ et 180˚). Les patins sont placés sur une zone d'intérêt située dans le premier tiers de l'avant bras le plus proche du coude. Ces études ont été réalisées séparément suivant la position du bras sur trois groupes de personnes distinctes.

III.3.1 Bras plié (90˚)

L'étude de l'anisotropie cutanée bras plié a été menée sur 10 sujets âgés de 25 à 45 ans. Des étirements de 4 mmm, parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer ont été appliqués sur l'avant-bras gauche de chaque sujet. Pendant tout le cycle de contrainte, l'effort a été mesuré et la déformation axiale calculée. Les valeurs des déformations axiales et des efforts mesurés à la fin de la phase d'étirement sont reportés dans la tableau III.5.

Dans le sens des lignes de Langer, les déformations axiales à la fin de l'étirement sont généralement négatives mais sont aussi, dans certains cas, positives et de faibles amplitudes lorsque le derme s'amincit puis s'épaissit. Les déformations axiales calculées à la fin de la phase d'étirement varient de -6 à 3 %, et les efforts correspondants sont compris entre 0.23 et 0.43 N, tab.III.5.

Perpendiculairement aux lignes de Langer, les déformations axiales sont positives (épaississement du derme) et varient entre 3 et 21 %. Les variations inter-individuelles de la déformation axiale sont grandes de même que l'effort associé compris entre 0.37 et 1.4 N.

Sujet	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Moy.
Déformation axiale (%) // Lignes de Langer	3	-4.2	-4.5	-4.5	-6	-5	-4.8	2	1	-0.8	-2.38 $\pm$ 3.33
Effort (N) // Lignes de Langer	0.35	0.432	0.268	0.231	0.322	0.287	0.42	0.24	0.29	0.32	$\pm$0.316 0.07
Déformation axiale (%) $\perp$ Lignes de Langer	21	17.5	12	8	14	2.5	13.5	10	3	4.5	10.6 $\pm$ 6.2
Effort (N) $\perp$ Lignes de Langer	0.87	1.4	0.51	0.45	0.93	0.44	1	0.39	0.37	0.534	0.69 $\pm$0.34

TABLE III.5 – Déformations axiales et efforts obtenus pour des étirement de 4 mm parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer, bras plié (90˚).

Sur la figure III.9, les déformations axiales et les efforts sont représentés sur deux graphes en fonction de l'angle entre l'axe d'application de la contrainte et les lignes de Langer.

Sur le premier graphe, fig.III.9, lorsque la contrainte est appliquée dans la direction des lignes de Langer le derme s'amincit pour sept sujets tandis qu'il s'amincit puis s'épaissit pour les trois autres sujets. A l'opposé, perpendiculairement aux lignes de Langer, les déformations axiales indiquent une dilatation du derme. Pour les dix sujets étudiés, la déformation axiale induite dans le sens des lignes de Langer est inférieure à la déformation perpendiculairement aux lignes de Langer.

Sur le deuxième graphe, fig.III.9, les efforts correspondants à un étirement dans le sens des lignes de Langer sont plus faibles que dans la direction perpendiculaire. De même que pour la déformation axiale, les variations inter-individuelles sur l'effort sont plus élevées lorsque la contrainte est orientée perpendiculairement aux lignes de Langer.

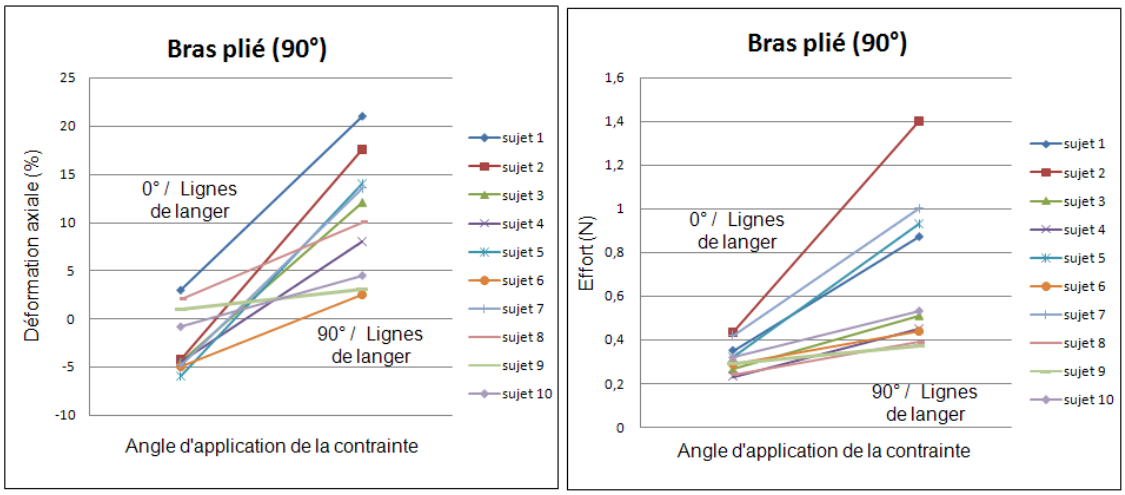


FIGURE III.9 – éformations axiales et efforts parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer, Bras plié (90˚)

Ainsi, le comportement du derme est différent suivant que la contrainte soit appliquée perpendiculairement ou parallèlement aux lignes de Langer et ce du point de vue de la déforamtion axiale comme de l'effort appliqué. Les résultats mettent donc clairement en évidence le caractère orthotropique du tissu cutané de l'avant-bras.

III.3.2 Bras semi-plié (135˚)

L'anisotropie de la peau a été étudiée sur l'avant bras semi-plié de 8 sujets distincts de la première étude. Le tableau III.6 regroupe les valeurs de déformations axiales et d'efforts à la fin de la phase d'étirement pour des contraintes parallèles et perpendiculaires aux lignes de Langer. Afin d'obtenir un repositionnement précis du bras des sujets, l'avant bras et le bras sont posés sur une plaque métallique rigide présentant un angle de 135˚ au niveau du coude.

Dans le sens des lignes de Langer, les déformations axiales sont positives et comprises entre 3.24 et 12 % tandis que l'effort varie entre 0.42 et 1.09 N.
Perpendiculairement aux lignes de Langer, seul un sujet présente une déformation axiale positive de 17 % alors que des valeurs des déformations axiales sont négatives ou voisines de 0 pour les septs autres sujets et comprises entre -7.15 et 0 %. Les efforts liés à ces déformations axiales sont faibles et compris entre 0.18 et 0.44 N excepté pour le sujet 7 pour lequel l'épaississement du derme correspond à une contrainte de 0.71 N.

Sujet	1	2	3	4	5	6	7	8	Moyennes
Déformation axiale (%) // Lignes de Langer	8.8	12	5.7	7.5	11.13	9.39	6.9	3.24	8.1 ± 2.87
Effort (N) // Lignes de Langer	1.03	1.09	0.42	0.99	0.69	0.79	0.81	0.49	$0,79 \pm 0.25$
Déformation axiale (%) $\perp$ Lignes de Langer	0	-2.2	-4	-4.2	-0.48	-7.15	18.2	-0.91	-2.7 ± 2.56
Effort (N) $\perp$ Lignes de Langer	0.32	0.44	0.18	0.31	0.29	0.22	0.71	0.32	0.29 ± 0.08

TABLE III.6 – Déformations axiales et efforts obtenus pour des étirement de 4 mm parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer, bras semi-plié (135°).

Sur la figure III.10, les déformations axiales et les efforts obtenus à la fin de la phase d'étirement sur 8 sujets sont représentés sur deux graphes pour des contraintes parallèles et perpendiculaires aux lignes de Langer.
Sur le premier graphe, les différences entre les déformations axiales obtenues parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer sont mises en évidence. Les déformations axiales dans le sens des lignes de Langer sont positives et correspondent à un épaississement du derme tandis que perpendiculairement les déformations axiales correspondent à un amincissement du derme excepté pour le sujet 7.

Sur le deuxième graphe, les efforts sont plus importants dans le sens des lignes de langer mais présentent des variations inter-individuelles plus grandes que pour la déformation axiale.
A noté qu'un sujet est atypique par sa taille et sa morphologie. De même que bras tendu, lors de l'étude bras plié, il présente un comportement tissulaire différent de celui des autres sujets.

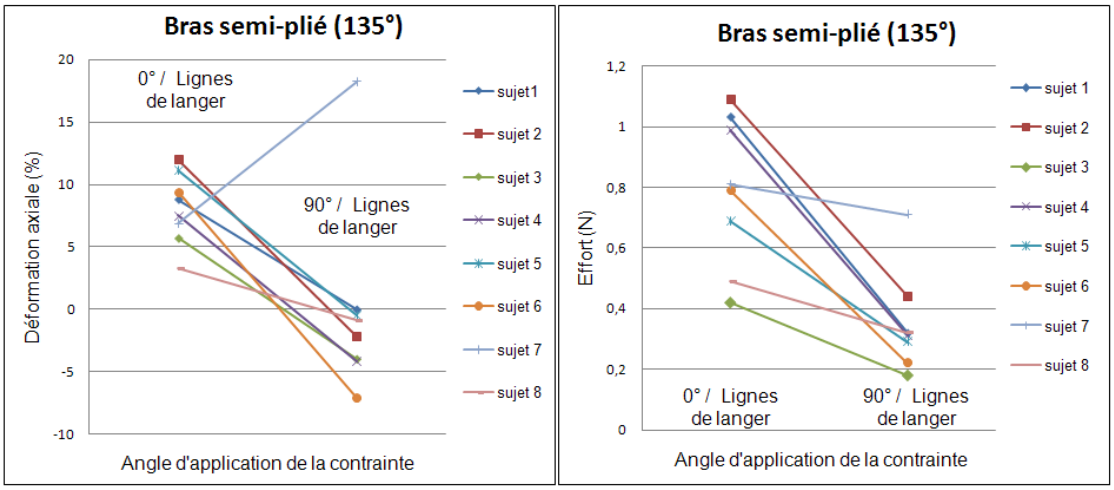


FIGURE III.10 – Déformations axiales et efforts parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer, Bras semi-plié(135˚).

Ces variations importantes de déformation axiale et d'effort en fonction de l'application de la contrainte parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer traduisent le comportement orthotropique du derme. Enfin, on remarque que le caractère orthotropique du derme se traduit différement au niveau des déformations axiales et des efforts selon qu'on se place dans le cas d'un bras plié (fig.III.9) ou d'un bras semi-plié (fig.III.10). On remarque en effet que les tendances étaient inverses, ce qui révèle un comportement complexe de la contrainte résiduelle du derme en fonction de l'angle du bras. Toutefois ces différences de comportement suivant la direction de la contrainte mettent bien mise en évidence l'anisotropie du derme de l'avant-bras bras semi-plié.

III.3.3 Bras tendu

De même que pour les études d'anisotropie bras plié et bras semi-plié, un étirement de 4 mm a été appliqué sur l'avant-bras parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer sur 8 sujets distincts des études précédentes. Les valeurs des déformations axiales et des efforts maximums obtenus sont reportés dans le tableau III.7.

Lorsque le bras est tendu, la précontrainte de la peau parallèlement aux lignes de Langer est plus importante que bras semi-plié et bras plié. Les efforts mesurés lors de l'application de l'étirement uniaxiale sont dans ce cas élévés et varient de 1.05 à 1.47 N, les déforamtions axiales maximales associés sont élevés et varient de 6.3 à 12.96 %.

Dans le cas d'un étirement perpendiculaire aux lignes de Langer, le derme s'amincit puis, dans quelques cas, s'épaissit . Les déformations axiales à la fin de la phase d'étirement varient de -6.3 à 2.14 % tandis que les efforts sont compris entre 0.5 et 1 N.

Sujet	1	2	3	4	5	6	7	8	Moyennes
Déformation axiale (%) // Lignes de Langer	12.96	12.45	9.49	12.7	8.55	6.3	12.71	10.22	6.6 ± 4.4
Effort (N) // Lignes de Langer	1.33	1.3	1.47	1.28	1.32	1.05	1.38	1.45	1.5 ± 0.5
Déformation axiale (%) $\perp$ Lignes de Langer	-4.16	2.14	-1.5	0.427	-4	-5.85	-6.3	-3.82	-1.8 ± 4
Effort (N) $\perp$ Lignes de Langer	0.47	0.5	0.65	0.72	0.7	0.55	1	0.61	0.8 ± 0.4

TABLE III.7 – Déformations axiales et efforts obtenus pour des étirement de 4 mm parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer, bras tendu (180˚).

Sur la figure III.11, les déformations axiales et les efforts sont représentés sur deux graphes en fonction de l'angle formé par la direction de la contrainte et les lignes de Langer.
De même que lorsque le bras est semi-plié, les déformations axiales et les efforts parallèlement aux lignes de Langer sont supérieurs aux déformations et efforts obtenus perpendiculairement, fig.III.11. L'orthotropie du tissu cutané, bras tendu, est clairement mise en évidence.

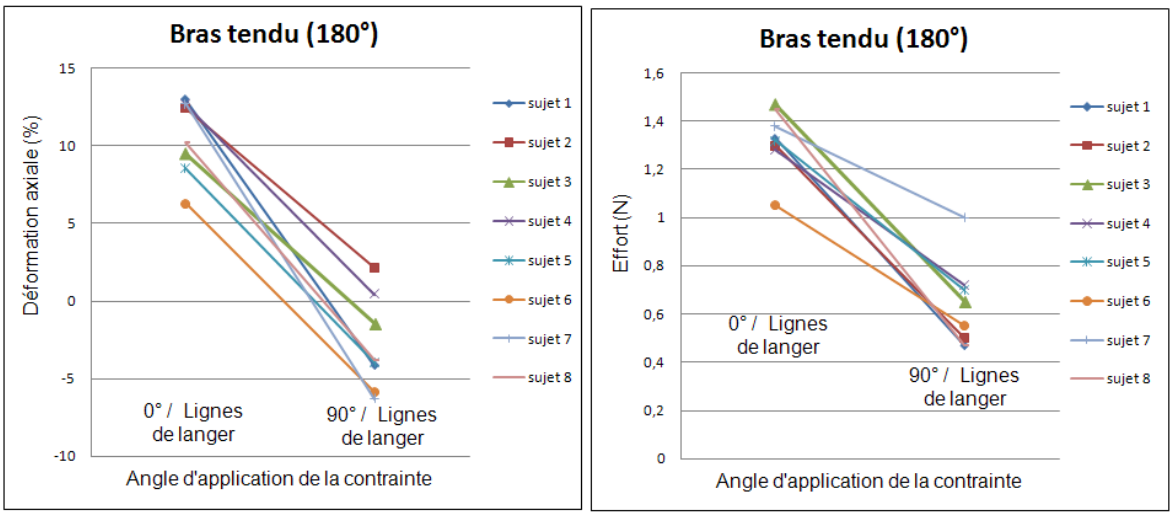


FIGURE III.11 – Déformations axiales et efforts parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer, Bras tendu (180˚)

III.3.4 Bilan de l'anisotropie cutanée

Les efforts obtenus lors des études précédentes ainsi que les moyennes et écarts types correspondants sont présentés pour les différents angles de bras sur la figure III.12.

Lorsque la contrainte est appliquée parallèlement aux lignes de Langer, l'effort et donc la précontrainte de la peau augmentent avec l'angle bras / avant-bras. Bras plié, semi-plié et tendu, les efforts moyens respectifs obtenus sont alors de 0.316 $\pm$ 0.06 N, 0.78 $\pm$ 0.246 N et 1.32 $\pm$ 0.13 N. Les écarts types sur l'effort sont relativement faibles bras plié, fig.III.13, tandis qu'ils sont plus élevé bras semi-plié où le comportement du derme est plus complexe.

Pour un étirement perpendiculaire aux lignes de Langer, les efforts moyens obtenus sont, bras plié, 0.689 $\pm$ 0.34 N, bras semi-plié, 0.34 $\pm$ 0.16 et bras tendu 0.63 $\pm$ 0.18 N. L'effort moyen est plus faible bras semi-plié que dans les deux autres positions, fig III.12.

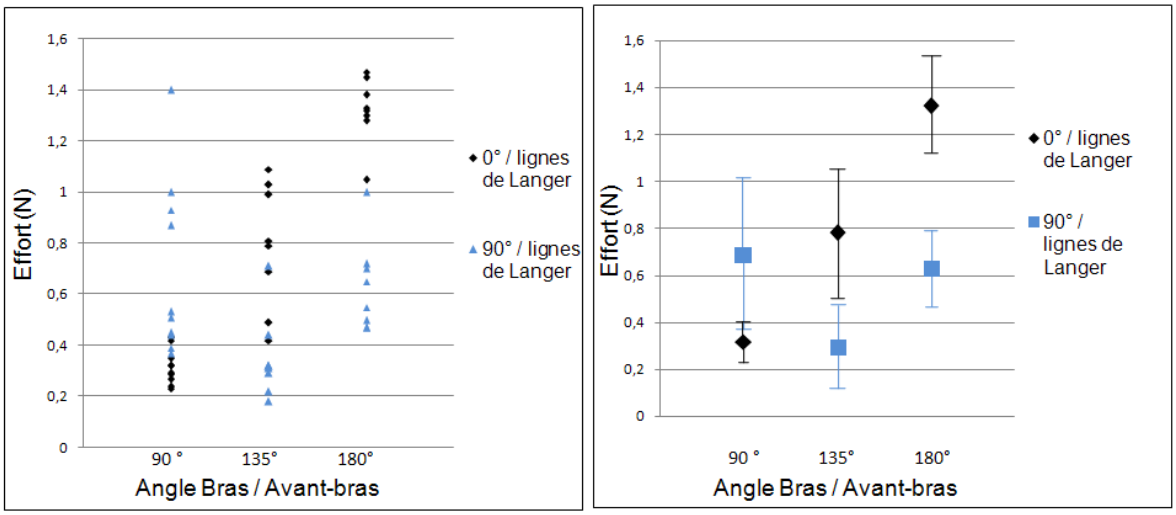


FIGURE III.12 – a) Efforts maximums à la fin de la phase d'étirement pour les différentes positions du bras, b) Moyennes et écarts types des efforts maximums suivant les positions du bras.

Sur la figure III.13, les déformations axiales ainsi que leurs moyennes et écarts types suivant l'angle de l'étirement appliqué sont représentées pour les 3 angles bras / avant-bras.

De même que pour l'effort, les déformations axiales pour une contrainte parallèle aux lignes de Langer augmentent avec la précontrainte de la peau. Ainsi, bras plié, bras semi-plié et bras tendu les déformations axiales moyennes sont respectivement de -2.38 $\pm$ 3.3 %, 8.08 $\pm$ 2.87 % et 10.22 $\pm$ 2.44 %.

Perpendiculairement aux lignes de Langer, les déformations axiales moyennes pour des angles

bras / avant-bras de 135˚ et 180˚ sont assez proches, respectivement -2.7 ± 2.6 % et -2.88 ± 3 %. La déformation axiale moyenne obtenue perpendiculairement aux lignes de Langer, bras plié, est 10.6 ± 6.2 %.

Par la suite, nos études se limiteront aux deux positions de bras : bras plié et bras tendu et l'application de la contrainte se fera parallèlement aux lignes de Langer, les efforts et les déformations axiales étant nettement différentes pour ces deux angles de bras.

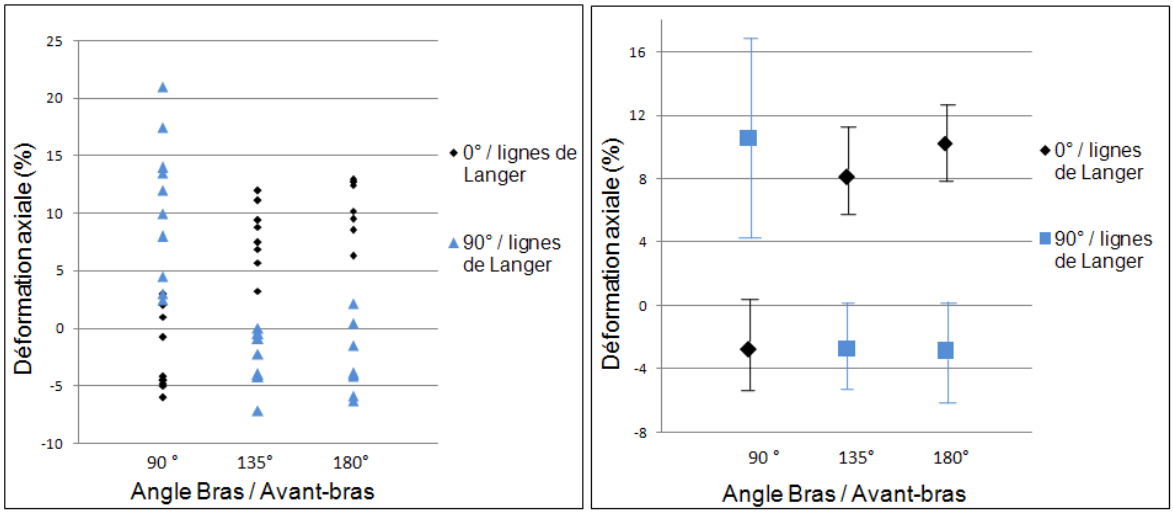


FIGURE III.13 – a) Déformations axiales cumulées à la fin de la phase d'étirement pour les différentes positions du bras, b) Moyennes et écarts types des déformations axiales cumulées pour les différentes positions du bras.

Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre l'importance et l'effet de la contrainte résiduelle sur le comportement mécanique du derme sous contrainte uniaxiale. Ce double comportement est lié dans une première phase à l'alignement des fibres de collagène pour des faibles contraintes et dans une seconde phase à l'étirement de ces fibres une fois alignées.

L'étude de la reproductibilité montre que la méthode élastographique ne dégrade pas cette reproductibilité si on la compare à celle mesurée pour la mesure purement mécanique. Une amélioration de cette reproductibilité devrait donc privilégier le protocole de mesure au niveau de la contention du bras et du positionnement de l'extensiomètre.

Dans la dernière partie de ce chapitre nous avons montré que suivant que l'on étire la peau parallèlement aux lignes de Langer ou perpendiculairement, les efforts et les déformations axiales varient fortement. Le comportement orthotropique de la peau a été mis en évidence pour trois

positions du bras (90˚, 135˚,180˚).

A partir de ces résultats, nous verrons dans le chapitre suivant qu'une étude clinique utilisant le même dispositif a été mise en place afin d'étudier une pathologie atteignant le tissu cutané : le syndrome de Marfan.

Chapitre IV

Étude clinique de la maladie de Marfan.

Sommaire

IV.1 Le syndrome de Marfan 88
IV.1.1 Symptômes liés à la maladie de Marfan 88
IV.1.2 Critères de diagnostique 90
IV.1.3 Traitement et chirurgie 91
IV.2 Étude clinique 92
IV.2.1 Protocole de l'étude 92
IV.2.2 Population étudiée 93
IV.3 Étude des données mesurées par ultrasons 95
IV.3.1 Épaisseur du derme 95
IV.3.2 Effort 97
IV.3.3 Déformation axiale 99
IV.3.4 Pente à l'origine 101
IV.3.5 Intégrale 102
IV.3.6 Synthèse de l'étude des paramètres élastographiques 103
IV.4 Étude des paramètres mesurés par ultrasons et de paramètres cardio-vasculaires 105
IV.4.1 Étude de l'épaisseur du derme en fonction de l'âge des patients . . . 106
IV.4.2 Morphologie : Taille, Indice de masse corporelle 107
IV.4.3 Paramètres cardio-vasculaires 115
IV.4.4 Score de Beighton 120

IV.1 Le syndrome de Marfan

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique affectant le tissu conjonctif. Ellee doit son nom au pédiatre français Antoine Marfan qui fut le premier à la décrire en 1896. Cette maladie peut être héréditaire et se transmet selon le mode autosomique dominant mais entre un quart et un tiers des cas sont liés à des mutations spontanées (non héréditaires), (Gray, 1996). La fréquence de cette pathologie est estimée entre 1/3000 et 1/10000 selon les auteurs, sans prédominance de sexe et d'origine éthique.

IV.1.1 Symptômes liés à la maladie de Marfan

La maladie de Marfan est liée à une mutation du gène Fibrilline-1 situé sur le chromosome 15 (Grahame, 1995). La production insuffisante de protéines de fibrilline-1 participant à la constitution des fibres élastiques dans les tissus de soutien se traduit principalement par des atteintes des systèmes squelettique, oculaire et cardio-vasculaire.

Atteintes squelettiques

Les malades atteints du syndrome de Marfan sont généralement plus grands que des sujets du même âge et du même sexe. Leurs jambes et leurs bras sont longs, leur envergure est souvent supérieure à 1.05 fois leur taille. En général, ils ont aussi de longs doigts et des poignets fins responsables du "signe" du poignet lorsque l'index et le pouce peuvent entourer largement le poignet. De plus lorsque les doigts sont à demi-fléchis et reposent sur un plan dur par leur extrémité, la main ressemble à une araignée (arachnodactylie), (Dean, 2007).

Des déformations thoraciques telle qu'un pectus excavatum ou cavitum peuvent se développer. La colonne vertébrale peut aussi être le siège d'une cyphoscoliose ou d'un "dos plat". Une hyperlaxité ligamentaire peut entraîner une instabilité des articulations, les pieds plats en sont une complication classique et fréquente .

Atteintes oculaires

La myopie est l'atteinte oculaire la plus fréquente. Elle peut être liée à l'allongement de la longueur antéro-postérieure du globe oculaire mais aussi au déplacement du cristallin (ectopie du cristallin). L'ectopie du cristallin est une caractéristique fréquente du syndrome de Marfan, elle est la conséquence d'une faiblesse des ligaments oculaires. En dehors de la myopie et de l'astigmatisme, la bascule du cristallin peut entraîner des complications importantes tel que le décollement de rétine (Dean, 2007).

Atteintes cardio-vasculaires

Les risques vitaux de la maladie de Marfan sont la dissection et la rupture aortique. L'aorte peut se dilater à partir de la vie foetale entraînant des fuites aortiques et dans les cas les plus graves une dissection ou une rupture aortique lorsque le diamètre de l'aorte devient en général supérieur à 55 cm. La valve aortique est parfois épaissie et myxoide mais dans la grande majorité des cas une fuite valvulaire aortique est la conséquence d'une dilatation de l'aorte ascendante au niveau du sinus de Valsalva.

L'insuffisance mitrale est la principale complication cardiaque chez les jeunes patients. La valve mitrale est souvent redondante, avec allongement des cordages et dilatation de l'anneau mitrale. Les patients ayant un prolapsus valvulaire développent une fuite mitrale au cours de leur évolution (Gray, 1996).

Autres atteintes

• Sur le plan cutané, les vergetures sont très fréquentes aux endroits ou l'élasticité de la peau est très sollicitée(épaules, seins, région lombaire). Elles résultent de la dissociation des fibres élastiques visible en histologie. De plus les personnes atteintes de la maladie de Marfan développent plus fréquemment des hernies et les récidives sont fréquentes après chirurgie.

• Le système pulmonaire peut être touché par un pneumothorax spontané suite à une rupture d'une bulle apicale.

• Au niveau du système nerveux, un symptôme clinique majeur est l'ectopie de la dure mère, membrane dure et rigide qui protège le cerveau et la moelle épinière (Gray, 1996). La

lame durale, tissu entourant elle aussi le cerveau et la moelle épinière, peut se distendre du fait de la pression du liquide céphalo-rachidien et peut entraîner une dilatation du canal lombaire et une hernie méningode.

IV.1.2 Critères de diagnostique

Malgrè le fait que le syndrome de Marfan soit une maladie génétique, son diagnostique se fait tout d'abord par un examen clinique. Les atteintes des différents systèmes sont recensées et classées selon leur gravité. Le diagnostic de la maladie est difficile car les syndromes associés sont nombreux. Il existe environ deux cents maladies génétiques du tissu conjonctif, dont certaines présentes des signes cliniques proches de ceux du syndrome de Marfan. Des critères ont été adoptés afin d'aider les practiciens : les critères de Berlin en 1986 et les critères de Ghent en 1996.

Les critères de Berlin sont regroupés en six catégories : squelettique, oculaire, cardio-vasculaire, pulmonaire, cutané et neurologique. Les symptômes sont répertoriés par catégories, certains sont des signes majeurs tels que l'ectopie du cristallin , la dilatation de l'aorte ascendante, la dissection aortique et l'ectasie de la dure-mère.
Un patient est diagnostiqué "Marfan" :

- si il présente au moins un signe majeur et que le squelette ainsi que deux autres systèmes sont atteints lorsque ses parents ne sont pas porteurs de la maladie .

- si, lorsque un parent du patient est malade, deux systèmes sont atteints et facultativement une manifestation majeure est décelée .

Les critères de Ghent (ou Gent) ont intégrés les progrès génétiques. Les symptômes sont regroupés en sept systèmes : squelettique, oculaire, cardio-vasculaire, pulmonaire, cutané, cérébrale et génétique. Un système est atteint lorsque un nombre minimal de symptômes est atteint, ce nombre dépend de chaque système (De Paepe, 1996).
Un patient est diagnostiqué "Marfan" :

- si, en l'absence de critère génétique, trois systèmes sont atteints dont au moins deux avec des signes majeurs.

- si un parent au premier degré est malade et deux systèmes sont atteints avec un signe majeur.

Ce sont les critères de Ghent qui sont utilisés dans notre étude.

IV.1.3 Traitement et chirurgie

Depuis une vingtaine d'années, la situation des personnes atteintes du syndrome de Marfan a beaucoup évolué. L'espérance de vie des malades a rejoint celle du reste de la population grâce à une meilleure connaissance médicale de la maladie (diagnostique et suivi), aux traitements Bêta-bloquants et aux progrès de la chirurgie aortique. Si un diagnostique est posé suffisamment tôt et si le suivi médical est adapté, les malades peuvent vivre tout à fait normalement moyennant certains aménagements de leur vie quotidienne.

L'échographie cardiaque permet de déterminer la sévérité de l'atteinte cardio-vasculaire et de prévenir toute dissection ou rupture de l'aorte. Toutes les personnes atteintes du syndrome de Marfan ont un suivi cardio-vasculaire.

Les sports violents et les sports de contact sont à proscrire (Dean, 2007). En effet, la pratique du sport favorise la dilatation aortique lors de l'augmentation de la fréquence cardiaque et peut aussi compliquer les problèmes orthopédiques. Lors des chocs,des accélérations ou de décélérations le sport peut entraîner une luxation du cristallin. Les malades doivent se limiter à 50 % de leur capacité maximale et pratiquer des sports sans esprit de compétition.

Des recommandations sont faites aux femmes qui désirent avoir un enfant. La modification de l'organisme liés à la grossesse peut s'accompagner d'un risque accru de dilatation ou de dissection de l'aorte (Dean, 2007). Les risques maternels lors de la grossesse ou de l'accouchement sont mesurés en fonction du diamètre aortique.

Un **bêta-bloquant** est un médicament utilisé en cardiologie pour bloquer les médiateurs du système adrénergique tel que l'adrénaline. Dans le cadre du syndrome Marfan, les bêta-bloquants limitent la dilatation aortique. Les Bêta-bloquants prennent la place des médiateurs sur les récepteurs β mais ne provoquent pas de réaction de la part des récepteurs ou un réaction moins forte que s'ils avaient reçu un médiateur. Au niveau du coeur, les bêta-bloquants diminuent la fréquence cardiaque surtout au pic de l'effort. Ils ont un effet vasoconstricteur au

niveau vasculaire.

Une **intervention chirurgicale** est nécessaire lorsque l'aorte est trop dilatée ou lors d'une rupture ou d'une dissection aortique. Le principe des toutes les interventions est de remplacer la partie initiale de l'aorte ascendante qui est la partie la plus fragile. Différentes techniques d'interventions existent pour remplacer la racine de l'aorte, la plus utilisée actuellement est la technique du bouton (Syndrome de Marfan, 2006). Si un remplacement de la valve aortique est nécessaire, elle peut être remplacée par de bioprothèses ou des prothèses mécaniques.

Contrairement à la chirurgie aortique, la chirurgie de la valve mitrale est très rarement nécessaire et ne concerne qu'une minorité de patients. Elle n'est indiquée que dans le cas d'un prolapsus avec une fuite mitrale en augmentation.

IV.2 Étude clinique

IV.2.1 Protocole de l'étude

Un protocole d'étude clinique a été mis en place entre l'Institut de Recherche Pierre Fabre (IRPF), le service d'Endocrinologie Pédiatrique du CHU de Toulouse, le LMARC à Besancon, UMR 6174 et notre laboratoire. Le service d'Endocrinologie Pédiatrique est spécialisé et reconnu dans la prise en charge et le suivi des anomalies du tissu élastique.Avant la mise en oeuvre de l'étude, le protocole a été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Toulouse II.

Les patients atteints du syndrome de Marfan et les contrôles sont informés de la technique utilisée et des conditions de réalisation de l'étude. Chaque patient confirme son consentement par écrit en deux exemplaires : un exemplaire pour l'investigateur, un exemplaire pour le patient ou ses parents. Le patient garde à tout moment la liberté de mettre fin à sa participation à l'étude.

Le premier objectif de l'étude était de comparer les données élastographiques recueillies chez des patients atteints du syndrome de Marfan à celles des patients de même âge et indemnes de pathologies du tissu élastique. Le deuxième objectif était de rechercher une liaison entre les atteintes des différents systèmes des malades et les paramètres élastographiques mesurés.

IV.2.2 Population étudiée

L'étude clinique a été réalisée sur 68 sujets, 23 sujets atteints de la maladie de Marfan et 45 sujets sains. Cependant, trois patients dont le syndrome de Marfan nécessitait une confirmation génétique se sont avérés ne pas être atteints par cette maladie. Ces sujets sont certainement atteints par une maladie du tissu élastique dont les symptômes sont proches de ceux de la maladie de Marfan, ils ne pouvaient donc pas être inclus dans l'étude. Nous avons retenu 20 sujets atteints de la maladie de Marfan dont l'âge varie de 6 à 45 ans. Afin d'apparier au mieux en âge le groupe contrôle dit groupe C et le groupe "Marfan" dit groupe M, 36 patients indemnes de pathologies du tissu élastique ont été sélectionnés.

Taille des sujets suivant trois catégories d'âge

La cohorte est divisée en tranches d'âges suivant trois catégories : les enfants (6-10 ans), les adolescents (11-17 ans) et les adultes ($\geq$ 18 ans), fig.IV.1.
Sept enfants atteints du syndrome de Marfan ont une moyenne d'âge de 6.71 $\pm$ 0.5 ans et 6 contrôles ont un âge moyen de 6.66 $\pm$ 0.81 ans. Les adolescents "Marfan" de moyenne d'âge 14.2 $\pm$ 2.17 ans sont au nombre de 4 tandis que les contrôles adolescents de moyenne d'âge de 13.6 $\pm$ 1.62 ans sont 12. Enfin les groupes adultes "Marfan"et contrôles rassemblent respectivement 9 et 18 sujets de moyenne d'âge respectives 32.3 $\pm$ 11.3 ans et 33.9 $\pm$ 8.7 ans. Les groupes enfants, adolescents et adultes sont appariés en âge, fig.IV.1

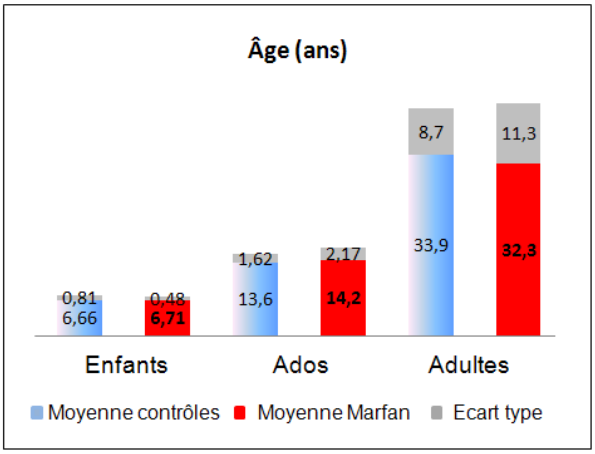


FIGURE IV.1 – Moyennes et écarts types de l' âge des enfants, adolescents et adultes pour les groupes contrôles et "Marfan".

Les personnes atteintes du syndrome de Marfan sont généralement plus grandes que les personnes du même âge et du même sexe. Sur la figure IV.2, la taille moyenne des enfants "Marfan" est supérieure de 7 cm à celle des enfants de référence, groupe C, fig.IV.2. De même, les adolescents et les adultes atteints du syndrome de "Marfan" ont respectivement des tailles moyennes supérieures de 9,4 et 10 cm à celles des contrôles.

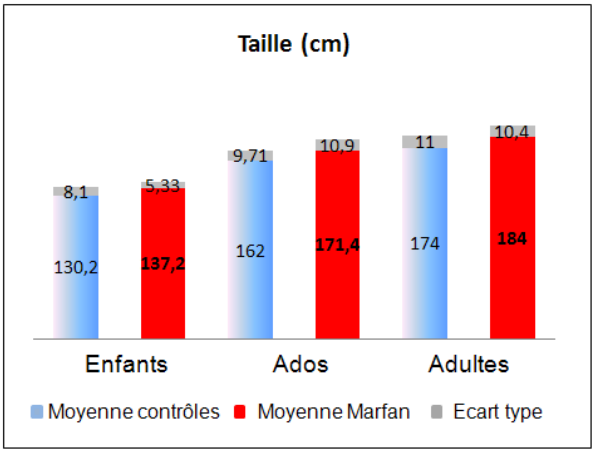


FIGURE IV.2 – Moyennes et écarts types de la taille des enfants, adolescents et adultes pour les groupes contrôles et "Marfan".

IV.3 Étude des données mesurées par ultrasons

Lors de cette étude clinique, l'échographe et l'extensiomètre décrits dans le chapitre 2 ont été utilisés. Un étirement de 4 mm a été appliqué sur la peau de l'avant-bras avec des vitesses de chargement respectives bras tendu et bras plié de 0.6 mm/s et 1.2 mm/s. La vitesse de chargement bras tendu est faible afin d'éviter que les patins glissent sur le tissu cutané des enfants. Le temps de palier correspondant à la phase de maintien est de trois secondes et la durée totale d'un cycle de contrainte est de 9 secondes afin d'acquérir la totalité du cycle sur une série de 100 images avec l'échographe.

Plusieurs paramètres mesurés par ultrasons ont été étudiés : l'épaisseur du derme, l'effort appliqué lors de la contrainte, la déformation axiale ainsi que la pente et l'intégrale des cinétiques de déformation axiale. Les moyennes et écart types de ces paramètres sont calculés pour chaque groupe, bras tendu et bras plié. Un test de student permet de comparer les moyennes observées entre les groupes indépendants Marfan et Contrôles. Le degré de signification p associé au test de Student est reporté sur chaque graphe.

Les adolescents atteints du syndrome de Marfan sont au nombre de quatre, ce nombre est trop faible pour permettre des analyses statistiques sur ce groupe.La possibilité d'effectuer un regroupement *adolescents + adultes* ou *adolescents + enfants* a alors été étudiée. Dans le tableau récapitulatif de l'étude élastographique, tab.IV.1, le comportement du tissu cutané des adolescents est proche de celui du groupe *enfants* et confirme les différences entre les groupes Marfan et Contrôles. Dans la suite de l'étude, les groupes *enfants* et *adolescents* ont été regroupés sous le nom de groupe *enfants*.

IV.3.1 Épaisseur du derme

Un logiciel de mesure automatique de l'épaisseur du derme a été développé par l'Institut de Recherche Pierre Fabre (IRPF). Cet outil permet une détection active du derme basé sur un algorithme de détection de contours (Lagarde, 2005). La valeur moyenne de l'épaisseur du derme est calculée entre la limite supérieure et inférieure du derme, fig.IV.3. Le logiciel permet aussi une initialisation ou une détection manuelle. Ceci est utile dans le cas où la membrane de la sonde échographique est très proche de la surface de la peau ou dans le cas où le derme est trop incliné par rapport à l'axe de balayage.

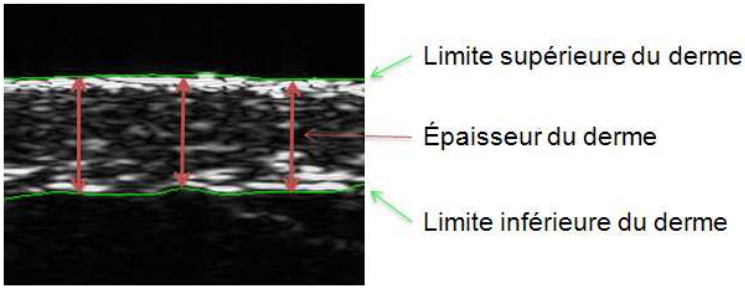


FIGURE IV.3 – Exemple de calcul de détection des limites du derme sur une image RF

Sur la figure IV.4, les moyennes et écarts types de l'épaisseur de derme pour chaque tranche d'âge sont représentées pour les groupes C (Contrôle) et M (Marfan), bras tendu et bras plié.

Les épaisseurs moyennes du derme des enfants des groupes C et M sont proches, respectivement 1,24 mm et 1,16 mm bras plié et 1,2 mm et 1,12 mm bras tendu. Le derme s'amincit légèrement lorsque le bras est tendu, la différence entre les deux groupes C et M reste constante et égale à 0,8 mm bras plié et bras tendu.

Chez les adultes, bras plié, les épaisseurs moyennes de derme sont proches : 1,24 pour le groupe C et 1,31 mm pour le groupe M. Bras tendu, l'épaisseur du derme est plus importante pour les adultes atteints de la maladie de Marfan. Toutefois, cette différence de 0,21 mm n'est pas significative car les variations inter-individuelles sont égales à 0,43 mm pour les adultes du groupe M.

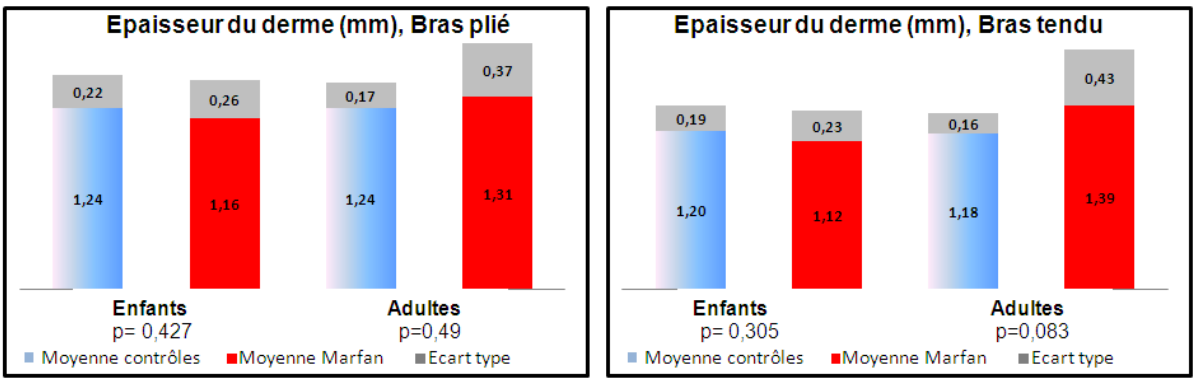


FIGURE IV.4 – Moyennes et écarts types de l'épaisseur du derme bras plié et bras tendu des enfants et des adultes pour les groupes contrôles et "Marfan".

IV.3.2 Effort

Des cinétiques d'efforts bras tendu et bras plié sont présentées figure IV.5. L'allure des cinétiques et la valeur maximum de l'effort à la fin de la phase d'étirement sont différentes suivant que le bras est plié ou tendu (cf. partie.III.1.1) Dans la suite de notre étude, seule la valeur de la force maximale à la fin de la phase d'étirement est retenue.

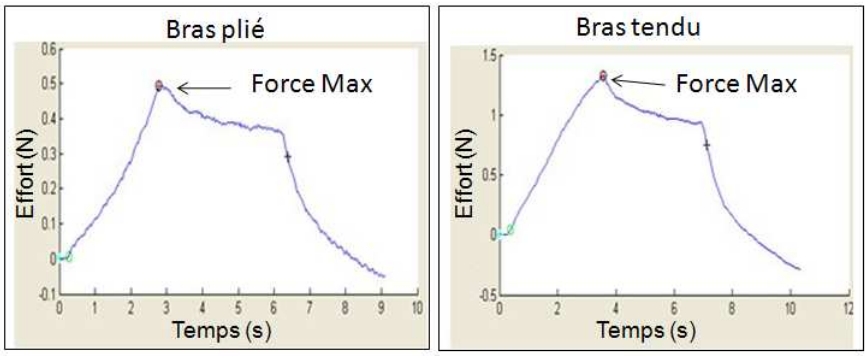


FIGURE IV.5 – Exemples de cinétiques d'effort bras tendu et bras plié.

Les moyennes et les écarts types des efforts maximums retenus (fig.IV.5) pour les différentes tranches d'âge et les groupes C (Contrôle) et M (Marfan) sont représentés figure IV.6.

Sur le premier graphe, bras plié, les efforts nécessaires pour atteindre un étirement de 4mm sont plus importants pour le groupe M que pour le groupe C. Chez les enfants, la différence entre les deux groupes est de 0.13 N, les efforts moyens des enfants des groupes C et M sont respectivement 0.42 $\pm$ 0.11 N et 0.55 $\pm$ 0.25 N et le degré de signification p est égal à 0,056. Pour les adultes, cette différence est plus faible, de l'ordre de 0.06 N entre les groupes C et M.

Bras tendu, les efforts moyens des groupes C et M sont très proches,fig.IV.6, respectivement 1.36 $\pm$ 0.30 N et 1.38 $\pm$ 0.45 N pour les enfants et 1.28 $\pm$ 0.26 N et 1.27 $\pm$ 0,35 N pour les adultes.

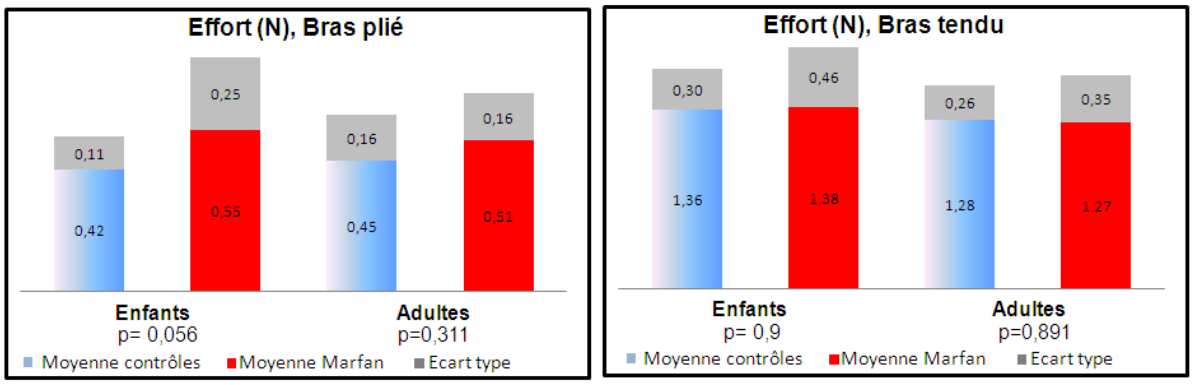


FIGURE IV.6 – Moyennes et écarts types de l'effort bras plié et bras tendu des enfants et des adultes pour les groupes contrôles et "Marfan".

L'influence éventuelle de l'épaisseur du derme sur les valeurs d'effort a été évaluée. L'effort relatif a été calculé pour chaque mesure en divisant l'effort par l'épaisseur du derme.

Sur la figure IV.7, les moyennes et les écarts types de l'effort relatif à l'épaisseur du derme sont représentés en fonction de l'angle du bras et des groupes Marfan et Contrôles pour les différentes catégories d'âge.

Bras plié, les moyennes des efforts relatifs à l'épaisseur du derme pour les enfants des groupes C et M sont respectivement égales à 0.34 ± 0.08 et 0.51 ± 0.28. L'effort relatif à l'épaisseur du derme est plus important pour les enfants atteints de la maladie de Marfan, le degré de signification p est égal à 0.025, cette tendance est significative. Pour les adultes, les groupes M et C présentent une différence non significative de 0.08.

Bras tendu, les moyennes et écarts types des efforts relatifs à l'épaisseur du derme pour les enfants sont égales à 1.16 ± 0.19 et 1.26 ± 0.23 pour les groupes C et M. Pour les adultes, les moyennes et écarts types respectifs des groupes C et M sont égales à 1.10 ± 0.16 et 0.94 ± 0.43. Les variations inter-individuelles bras tendu sont importantes, il n'y a pas de différences significatives entre les groupes C et M.

Les écarts entre les groupes C et M sont plus marqués si on tient compte de l'épaisseur du derme.

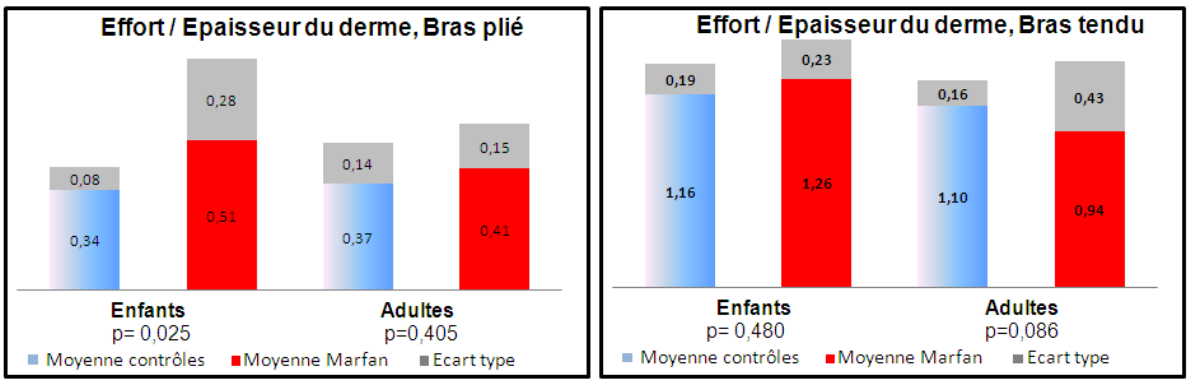


FIGURE IV.7 – Moyennes et écarts types des efforts relatifs à l'épaisseur du derme bras plié et bras tendu des enfants et des adultes pour les groupes contrôles et "Marfan".

IV.3.3 Déformation axiale

Lorsque l'on applique une contrainte sur la peau bras plié, le derme peut s'amincir (déformation axiale négative), s'épaissir (déformation axiale positive) ou dans le cas le plus fréquent s'amincir puis s'épaissir, fig.IV.8.a/. Afin de tenir compte des valeurs successives de déformation prises par le derme dans le cas du bras plié, la déformation axiale cumulée est calculée. Cette déformation cumulée est l'addition des valeurs absolues du mimimum de déformation (fig.IV.8.a/) et de la différence entre le maximum et le minimum de déformation.

Bras tendu, le derme a un comportement uniforme, il s'épaissit, la déformation est donc positive. Un des paramètres étudié bras tendu est la valeur de la déformation axiale à la fin de l'étirement.

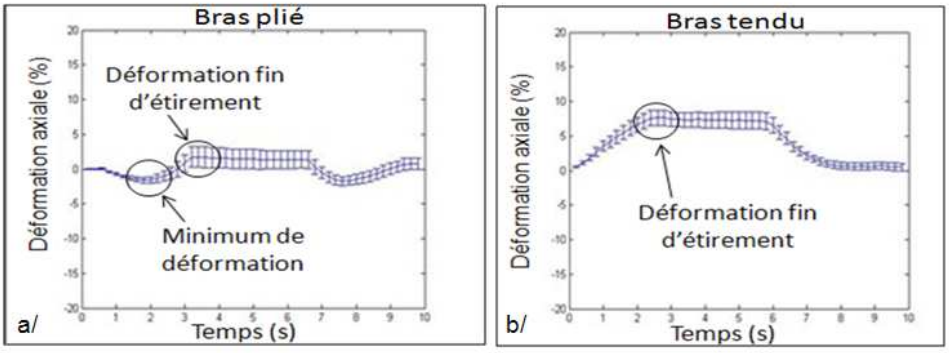


FIGURE IV.8 – Exemples de cinétiques de déformation axiale bras tendu et bras plié.

La figure IV.9 représente les moyennes et écarts types des déformations axiales obtenues bras plié et bras tendu pour les enfants et les adultes des groupes C (contrôle) et M (Marfan).

Sur le premier graphe, bras plié, les moyennes et écarts types de déformations cumulées chez les enfants sont pour les groupes C et M de 3.84 $\pm$ 1.63 % et de 6.86 $\pm$ 2.32 %, respectivement. L'écart entre ces deux groupes va dans le même sens que les écarts d'efforts moyens trouvés précédement. Les enfants du groupe M présentent une déformation moyenne supérieure de 49 % à celle du groupe C. Cette différence est significative (p=0.007) .
Pour les adultes, les moyennes des déformations axiales des groupes C et M sont proches, respectivement 5,41 % et 5,66 %.

Sur le deuxième graphe, bras tendu, fig.IV.9, on note de faibles différences qui vont dans le même sens que celles de l'effort relatif à l'épaisseur du derme bras tendu, fig.IV.7, mais aucune tendance signicative n'est observée. Les déformations axiales moyennes des enfants des groupes C et M sont respectivement de 7.79 $\pm$ 3.42 % et 9.06 $\pm$ 3.26 %. Les adultes des groupes C et M présentent des déformations axiales respectives de 9.06 $\pm$ 3.86 % et 7,99 $\pm$ 3.93 %.

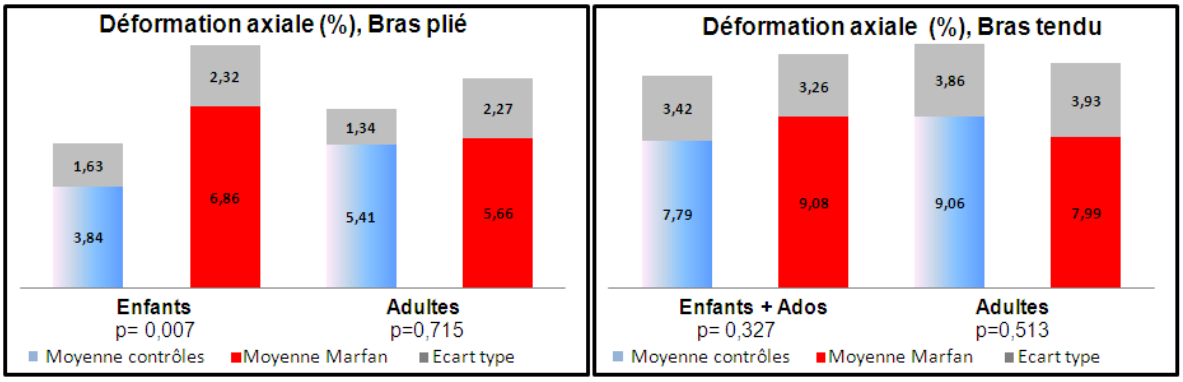


FIGURE IV.9 – Moyennes et écarts type de la déformation axiale bras plié et bras tendu des enfants et des adultes pour les groupes contrôles et "Marfan".

IV.3.4 Pente à l'origine

Afin de compléter l'étude de la déformation axiale, la pente à l'origine des cinétiques de déformation axiale a été calculée pour chaque sujet bras plié et bras tendu, fig.IV.10. Les cinétiques de déformation axiale sont approximées par des droites dont on calcule les coefficients directeurs. On s'intéresse ici au coefficient directeur de la droite au début de la phase d'étirement. Bras tendu, les coefficients directeurs seront positifs tandis que bras plié le signe de la pente varie suivant les sujets. C'est cette variation que l'on cherche à mesurer afin de différencier les comportements du derme des différents sujets.

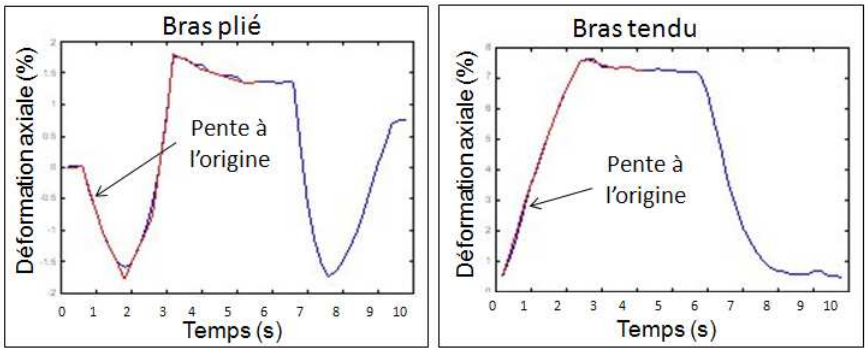


FIGURE IV.10 – Exemples de mesure de pente à l'origine bras tendu et bras plié.

Les moyennes et écarts types des pentes à l'origine ont été représentés figure IV.11 en fonction de l'âge, de la maladie et de la position du bras des sujets.

Bras plié, on remarque que l' écart type chez les enfants "Marfan" est trop important pour pouvoir analyser ces données. En effet, le comportement du derme pour ce groupe se traduit par un comportement uniforme, soit un épaississement soit un amincissement alors que pour les enfants du groupe C (Contrôle) le derme s'amincit puis s'épaissit excepté pour un sujet.
Pour les adultes des groupe C et M, les moyennes et les écarts types des pentes respectives sont de -0.41 $\pm$ 0.25 et -0.29 $\pm$ 0.43, les variations inter-individuelles sont importantes.

Sur le deuxième graphe relatif aux mesures réalisées bras tendu, les moyennes et écarts types des pentes à l'origine pour des groupes C et M sont respectivement de 0.78 $\pm$ 0.3 et 0.94 $\pm$ 0.24 pour les enfants et 0.76 $\pm$ 0.23 et 0.69 $\pm$ 0.29 pour les adultes. Les différences entre les groupes C et M, vont dans le même sens que celles mesurées pour la déformation axiale et l'effort, tab.IV.1, mais ces tendances ne sont pas significatives.

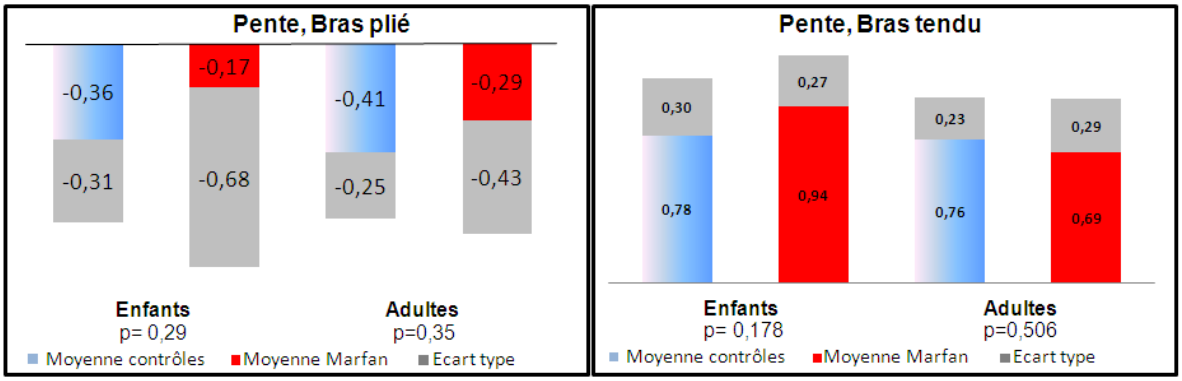


FIGURE IV.11 – Moyennes et écarts type de la pente à l'origine bras plié et bras tendu des enfants et des adultes pour les groupes contrôles et "Marfan".

IV.3.5 Intégrale

Un dernier paramètre élastographique lié à la cinétique de déformation axiale est étudié, il s'agit de l'aire sous la courbe soit l'intégrale pendant la phase d'étirement. Cette intégrale est calculée pendant toute la durée de la phase d'étirement, fig.IV.12. Bras tendu, cette intégrale est positive, tandis que bras plié l'intégrale est généralement divisée en deux parties, une partie négative liée à l'amincissement du derme et une partie positive si l'épaississement du derme atteint des déformations axiales cumulées positives. Pour cette étude, les valeurs absolues des intégrales sont calculées et dans le cas d'une intégrale constituée de deux parties de signes différents, les valeurs absolues des parties sont additionnées.

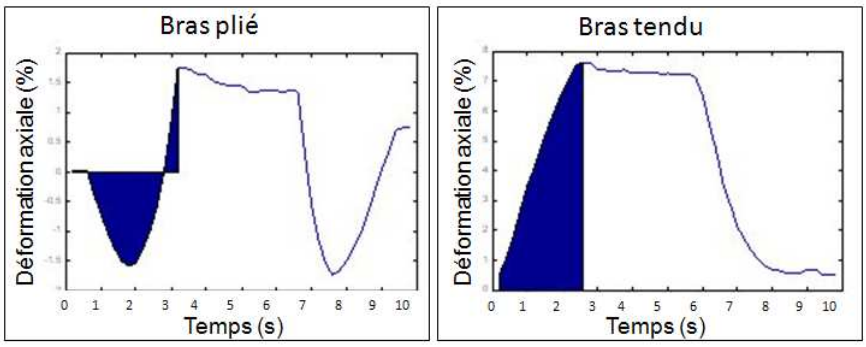


FIGURE IV.12 – Exemples de calcul d'intégrale sous la courbe pendant la phase d'étirement, bras tendu et bras plié.

Les moyennes et les écarts types des intégrales des différentes catégories d'âge et des

groupes C (Contrôle) et M (Marfan) sont présentés figure IV.13, bras plié et bras tendu.

Bras plié, les intégrales moyennes des groupes C et M sont respectivement 30.37 ± 18.3 et 53,26 ± 20.6 pour les enfants et 35.1 ± 18.6 et 40.03 ± 22 pour les adultes. Les enfants atteints du syndrome de Marfan présentent une moyenne sur l'intégrale supérieure de 75 % à la moyenne du groupe contrôle. Le degré de signification p est égal à 0.004, cette différence est donc significative.

Bras tendu, les intégrales moyennes respectives des groupes C et M sont 60.37 ± 34.11 et 80.69 ± 31.75 pour les enfants et 77.24 ± 39.75 et 76.91 ± 45.4 pour les adultes. Les intégrales moyennes des adultes des groupes C et M sont très proches tandis que pour les enfants, la différence entre les 2 groupes n'est pas significative.

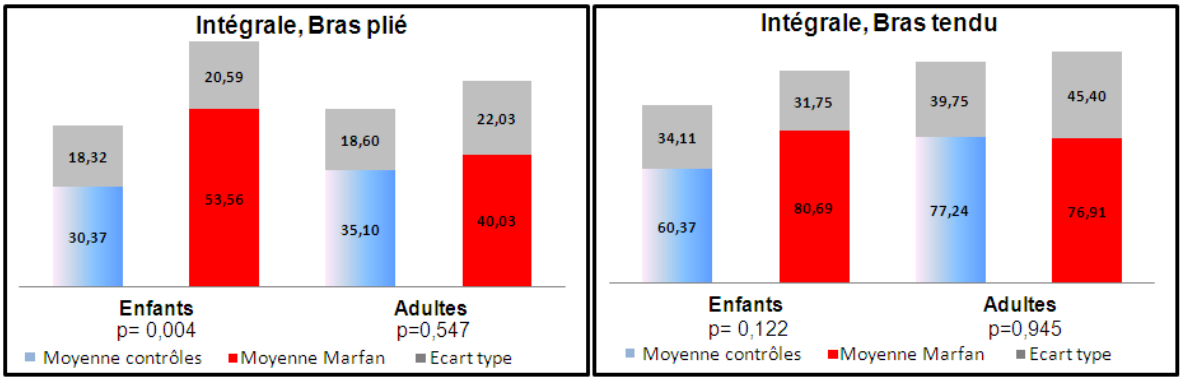


FIGURE IV.13 – Moyennes et écarts types de l'intégrale bras plié et bras tendu des enfants et des adultes pour les groupes contrôles et "Marfan".

IV.3.6 Synthèse de l'étude des paramètres élastographiques

Les écarts entre les moyennes des différents paramètres élastographiques du groupe "Marfan" par rapport au groupe contrôle ont été calculés en pourcentage. Un écart est calculé par la différence entre les moyennes des groupes M et C divisé par la moyenne du groupe C (Ecart en %= (Moyenne Marfan - Moyenne Contrôle) / Moyenne contrôle).

Ces écarts sont reportés dans le tableau IV.1 ainsi que les dégrés de significations p obtenus par le test de Student pour les groupes enfants, ados, enfants et ados, adultes et adultes et ados.

Écarts Marfan/Contrôles	Enfants	Ados	Enfants et Ados	Adultes	Adultes et Ados
Âge	+0,7 % p=0,9	+4,4 % p=0,261	-14 % p=0,109	-0,8 % p=0,695	+4,5 % p=0,87
Taille	**+5,4 % p=0,071**	**+5,8 % p=0,062**	-0,6 % p=0,105	**+5,7 % p=0,028**	+6,9 % p=0,629
Épaisseur du derme Bras plié	-5,71 % p=0,31	+7,52 % p=0,308	-5,9 % p=0,427	+5,6 % p=0,490	+6,3 % p=0,315
Épaisseur du derme Bras tendu	-9,35 % p=0,211	+7,35 % p=0,339	-6,9 % p=0,305	+17,6 % p=0,083	+13,9 % p=0,047
Effort Bras plié	+48 % p=0,103	+4,76 % p=0,537	+32 % p=0,056	+13 % p=0,311	+15 % p=0,209
Effort Bras tendu	+1,6 % p=0,989	+4,96 % p=0,567	+1,1 % p=0,9	-0,7 % p=0,891	+1,1 % p=0,896
Effort / Épaisseur Bras plié	**+57 % p=0,08**	+9,37 % p=0,776	**+49 % p=0,025**	+10,8 % p=0,405	+13,6 % p=0,337
Effort / Épaisseur Bras tendu	+9 % p=0,613	+1,77 % p=0,944	+8,4 % p=0,48	-14,5 % p=0,086	-9,6 % p=0,285
Déformation axiale Bras plié	+35,4 % p=0,214	**+42 % p=0,019**	**+78 % p=0,007**	+5,5 % p=0,715	+16,3 % p=0,121
Déformation axiale Bras tendu	+21,8 % p=0,474	+8,9 % p=0,625	+16,5 % p=0,327	-11,8 % p=0,513	-4,2 % p=0,762
Pente Bras plié	-95 % p=0,66	0 % p=0,45	-54 % p=0,29	-25 % p=0,35	-25 % p=0,23
Pente Bras tendu	+16 % p=0,502	+14 % p=0,226	+19 % p=0,178	-7 % p=0,56	+1,6 % p=0,887
Intégrale Bras plié	**+62 % p=0,056**	+117 % p=0,117	**+76 % p=0,004**	+13,9 % p=0,547	+31 % p=0,132
Intégrale Bras tendu	**-23 % p=0,041**	-15,8 % p=0,872	+33,7 % p=0,122	+14,2 % p=0,945	-20,4 % p=0,67

TABLE IV.1 – Écarts du groupe “Marfan” par rapport au groupe Contrôle et degrés de signification p pour les paramètres élastographiques bras plié et bras tendu des groupes enfants, ados, enfants et ados, adultes et adultes et ados.

Les différences significatives entre les groupes C et M concernent le groupe *enfants* et ados, nommé groupe *enfants* précédemment. Le groupe *enfants* regroupant enfants et ados atteints de la maladie de Marfan présente des efforts, des efforts relatifs à l'épaisseur du derme, des déformations axiales et des intégrales bras plié respectivement plus importants de 32 %, 49 %, 78 %et de 76 % par rapport au groupe Contrôle. De plus les degrés de signification p sont compris entre 0,004 et 0,056. Pour les adultes il n'y a aucune différence significative entre les paramètres élastographiques pour les groupes "Marfan" et Contrôles.
Les paramètres mécaniques ne permettent pas de différencier les groupes M et C, on discrimine mieux les groupes en élastographie.

IV.4 Étude des paramètres mesurés par ultrasons et de paramètres cardio-vasculaires

De même que pour l'étude des paramètres élastographiques, les malades atteints de la maladie de Marfan sont repartis en deux groupes, le groupe *enfants* composé de 11 patients âgés de moins de 18 ans et le groupe *adultes* formé de 9 patients tandis que le groupe contrôle est composé de 18 enfants et 18 adultes. Cependant pour quelques sujets retenus le paramètre morphologique ou cardiaque n'est pas étudié car celui-ci n'est pas toujours renseigné ou ne peut pas être mesuré.
Pour comprendre la pathologie et les modifications entraînée, de nombreux graphes présentent les paramètres morphologiques, cardio-vasculaires et les paramètres mesurés par ultrasons les uns en fonction des autres afin d'essayer de trouver un lien entre les atteintes du système. Des droites de régression linéaire sont représentées sur chaque graphe pour les groupes enfants et adultes ainsi que le coefficient de détermination R^2. Le coefficient de corrélation R^2 ainsi que le test associé sont basés sur l'hypothèse d'une distribution normale des données, l'objectif est de vérifier l'association entre deux variables continues mesurées pour un échantillon unique de sujet. Les paramètres médicaux sont nombreux : remplacement aortique, valve aortique, prolapsus mitral, diamètre du sinus de Valsalva, diamètre de l'anneau, taille, poids, indice de masse corporelle, luxation du cristallin, myopie, pectus, envergure, ... Aussi, nous ne présenterons pas tout ces paramètres, seuls les graphes dans lesquels se dégage une tendance seront représentés.
Dans les paramètres précédents, seuls l'effort, l'épaisseur du derme et la déformation axiale

cumulée seront étudiés. En effet la variance de la pente des cinétiques est trop importante bras plié et l'intégrale reflète la déformation cumulée. Par contre pour aucun graphe d'effort ne sera présenté car il n'y a pas de tendance entre les paramètres cardio-vasculaires ou morphologiques et l'effort.

IV.4.1 Étude de l'épaisseur du derme en fonction de l'âge des patients

Dans le cadre de notre étude, l'épaisseur du derme en fonction de l'âge est représentée pour les patients atteints du syndrome de Marfan sur deux graphes en fonction de la position du bras, fig.IV.14. On constate que l'épaisseur du derme augmente entre 0 et 18 ans. Les coefficients de corrélation pour les enfants atteignent des valeurs de 0,87 bras plié et 0,784 bras tendu. Les degrés de signification p sont inférieures à 0,001 ce qui montre que l'épaississement du derme est significatif. Pour les adultes, on ne met pas en évidence de tendance significative ce qui corrobore les résultats de Diridollou pour cette tranche d'âge.

En effet, une étude a été réalisée par Diridollou, (Diridollou, 2001), sur la face antérieure de l'avant bras de 206 hommes et femmes âgés de 6 mois à 90 ans. Il a démontré que l'épaisseur du derme varie en fonction de l'âge. Il s'épaissit entre 0 et 20 ans et s'amincit à partir de 50-60 ans.

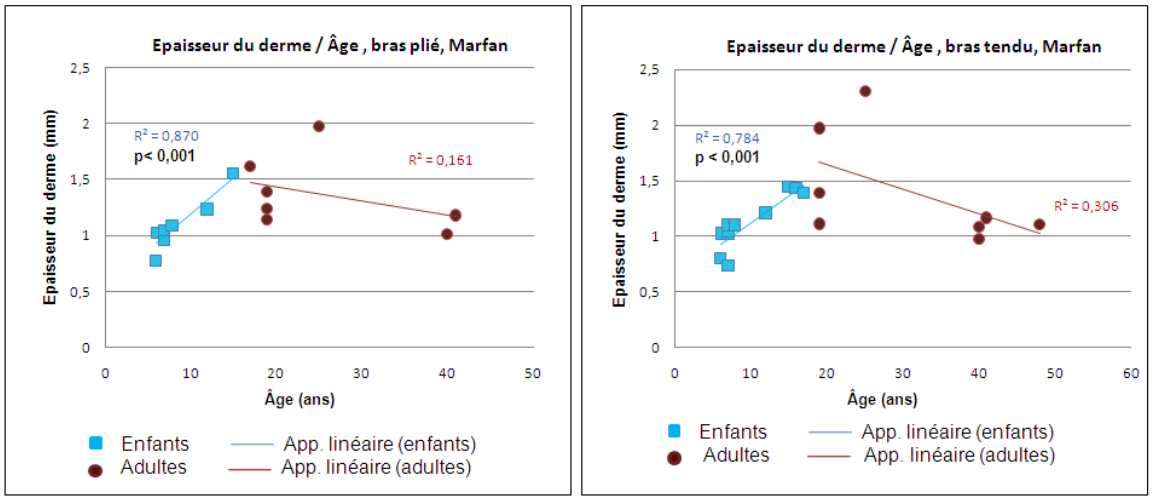


FIGURE IV.14 – Épaisseur du derme des patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction de l'âge, bras plié et bras tendu.

Sur la figure IV.15, l'épaisseur du derme est représentée pour le groupe contrôle en fonction

de l'âge des sujets. On trouve également un épaississement du derme en fonction de l'âge pour les enfants et une absence de tendance pour les adultes. Toutefois l'épaississement du derme en fonction de l'âge chez les enfants n'est pas aussi marqué que pour les enfants atteints du syndrome de Marfan, les variations inter-individuelles étant importantes.

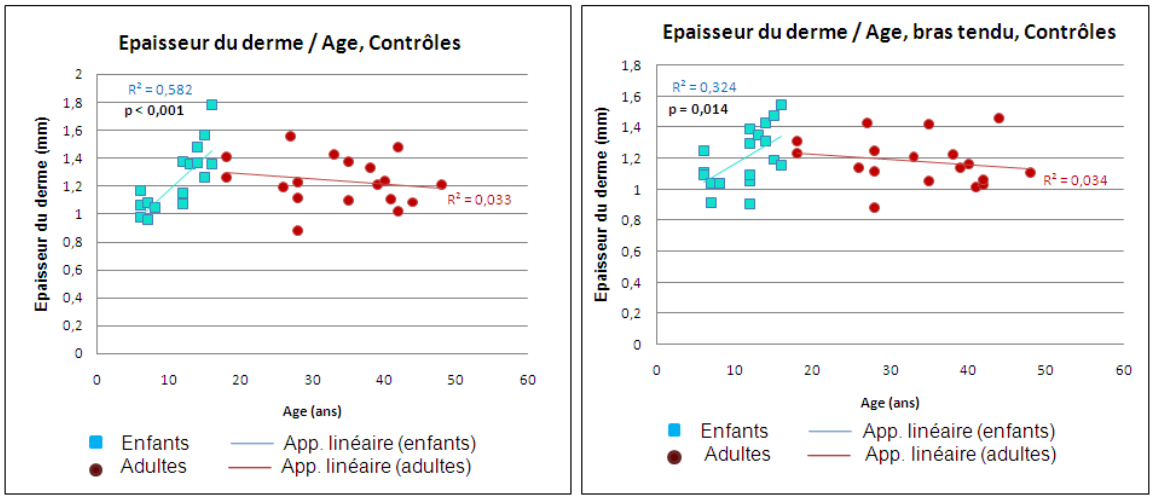


FIGURE IV.15 – Épaisseur du derme des sujets enfants et adultes du groupe contrôle en fonction de l'âge, bras plié et bras tendu.

IV.4.2 Morphologie : Taille, Indice de masse corporelle

Taille des sujets

Sur la figure IV.16, on recherche une éventuelle corrélation entre l'épaisseur du derme des sujets atteints du syndrome de Marfan et leur taille. Bras plié et bras tendu, l'épaisseur du derme augmente en fonction de la taille des patients pour les deux groupes, enfants et adultes. Cette tendance significative est confirmée chez les enfants par des coefficients de corrélation de 0.875 bras plié et 0.516 bras tendu et des degrés de signification égaux à 0,001.

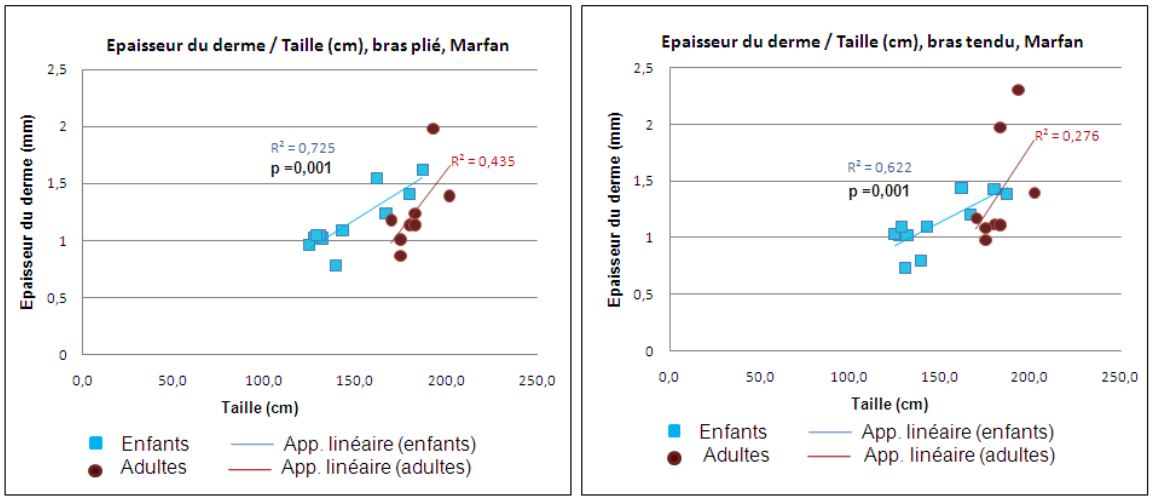


FIGURE IV.16 – Épaisseur du derme des patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction de la taille, bras plié et bras tendu.

De même que précédemment, l'épaisseur du derme est représentée en fonction de la taille des sujets pour le groupe contrôle, fig.IV.17. L'épaisseur du derme augmente en fonction de la taille des sujets pour les groupes enfants et adultes et pour les deux positions de bras. Cette tendance est confirmée pour les enfants par des coefficients de corrélation de 0,636 bras plié et 0,436 bras tendu et des coefficients de signification inférieurs à 0,004. Cette tendance n'est pas mise en évidence pour les adultes.

On peut remarquer que l'épaisseur du derme est plus importante pour certains enfants de même taille que des adultes. Il s'agit d'enfants de sexe masculin alors que les adultes de même taille sont de sexe féminin. En effet, pour le groupe contrôle, l'épaisseur moyenne du derme pour les femmes est de 1.15 ± 0.16 mm alors que pour les hommes l'épaisseur est de 1.30 ± 0.2 mm. Plusieurs auteurs ont montrés que le tissu cutané est plus épais pour les hommes que pour les femmes, (Alexander, 1979), (Diridollou,2000) .

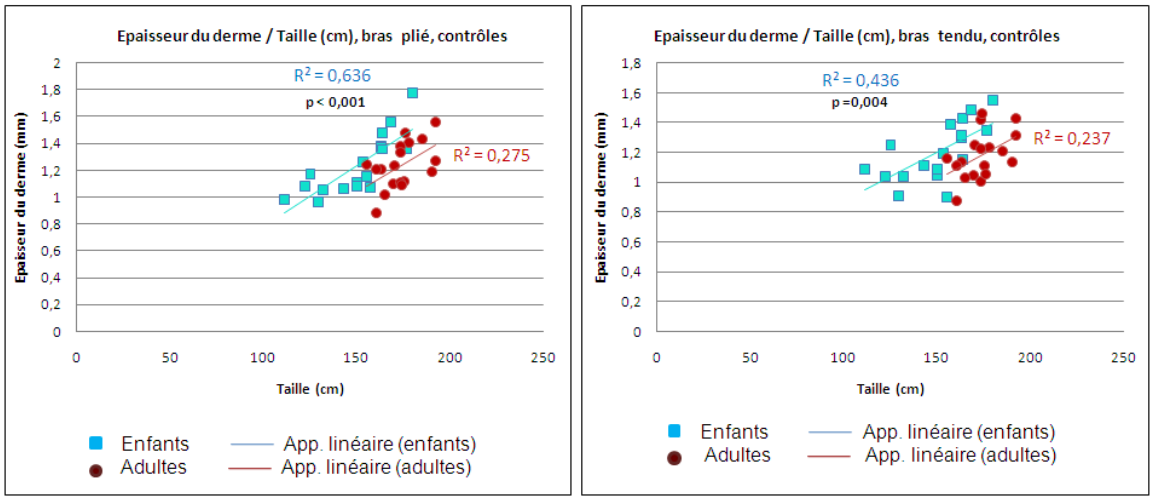


FIGURE IV.17 – Épaisseur du derme des sujets enfants et adultes du groupe contrôle en fonction de la taille, bras plié et bras tendu.

Figure IV.18, on recherche pour les sujets ”Marfan” une éventuelle corrélation entre les déformations axiales cumulées et leur taille.

Chez les adultes, la déformation axiale est corrélée négativement à la taille. Pour les enfants, aucune tendance n’est mise en évidence.

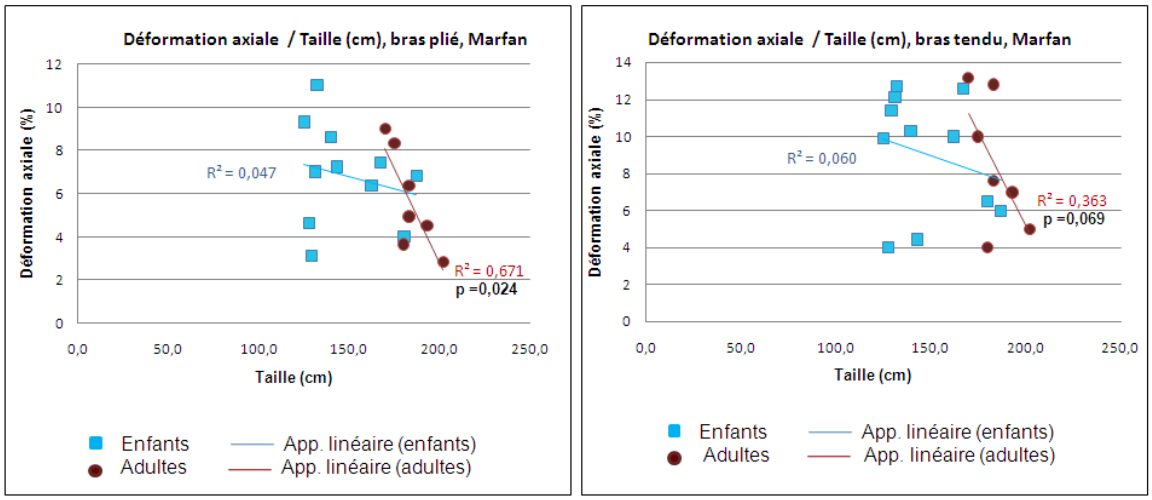


FIGURE IV.18 – Déformation axiale cumulées obtenues pour les patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction de la taille, bras plié et bras tendu.

Déviation standard de la taille

La déviation standard de la taille est calculée en fonction de l’âge des patients à partir de courbes statistiques médicales (Sempé, 1979).

Sur la figure IV.19, l'épaisseur du derme est représentée en fonction de la déviation standard de la taille des patients "Marfan" sur deux graphes en fonction de la position du bras.

Pour les enfants, bras tendu et bras plié, fig.IV.19, l'épaisseur du derme diminue en fonction de l'augmentation de la déviation standard (DS) de la taille . Ainsi, plus les enfants sont grands par rapport à la taille standard plus le derme est fin. Les coefficients de corrélation sont 0,875 bras plié et 0,516 bras tendu et les degrés de significations sont inférieurs à 0.02.

Pour les adultes, aucune tendance ne peut être affirmée car les coefficients de détermination sont trop faibles : 0.182, bras plié et 0.022, bras tendu.

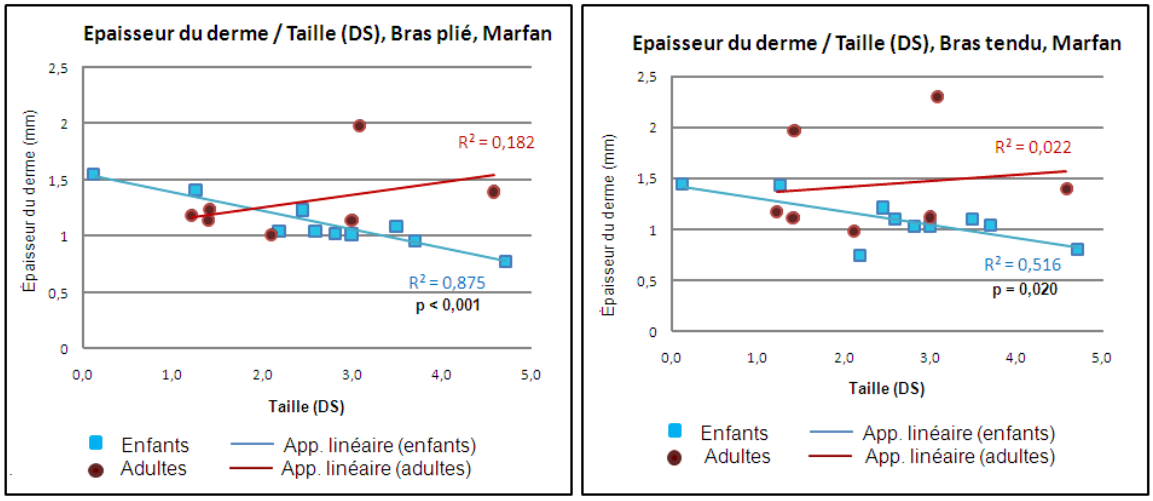


FIGURE IV.19 – Épaisseur du derme des patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction de la déviation standard sur la taille, bras plié et bras tendu.

La déformation axiale en fonction de la taille en DS pour les sujets atteints du syndrome de Marfan est représentée sur la figure IV.20.

Bras plié et bras tendu, les adultes présentent une diminution de la déformation axiale en fonction de la taille (DS). Les coefficients de corrélation sont égaux à 0.557 bras plié et 0.605 bras tendu et les degrés de signification sont 0.064 et 0.039.

Pour les enfants, bras plié et bras tendu, fig. IV.20, aucune tendance ne peut être affirmée.

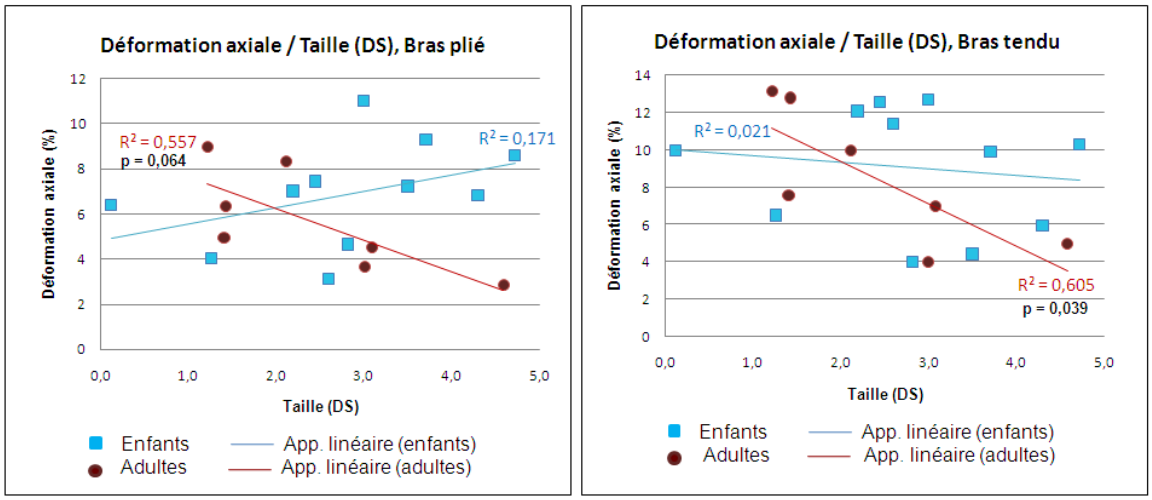


FIGURE IV.20 – Déformations axiales obtenues pour les patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction de la déviation standard sur la taille, bras plié et bras tendu.

Les sujets du groupe contrôle dont les courbes n'ont pas été présentées, présentent des déviations standards sur la taille comprises généralement entre -1 et 2. Pour ces sujets du groupe contrôle, il n'y a aucun lien entre la taille en DS et les différents paramètres obtenus par ultrasons.

IMC (Indice de Masse Corporelle)

L'IMC (ou BMI) est l'indice de masse corporelle, il permet d'estimer la corpulence d'une personne. Cet indice se calcule en divisant le poids d'un sujet par sa taille, élevée, au carré. L'IMC (Zscore) correspond à la déviation standard de l'indice de masse corporelle et est calculé en fonction de l'IMC et de l'âge des patients (Rolland-Cachera, 1990).

La déformation axiale cumulée en fonction de l'IMC(Zscore) est présentée sur les graphes de la figure IV.21 en fonction de la position du bras pour tous les sujets atteints de la maladie de Marfan. La déformation axiale cumulée est plus importante lorsque le IMC(Zscore) est faible. Plus un patient est corpulent, plus la déformation axiale est faible. Cette tendance est confirmée chez les adultes par des coefficients de détermination de 0.828 et 0.706 alors que chez les enfants ces coefficients sont faibles notamment par la présence de deux enfants de faible corpulence (IMC $\approx$ - 3,5).

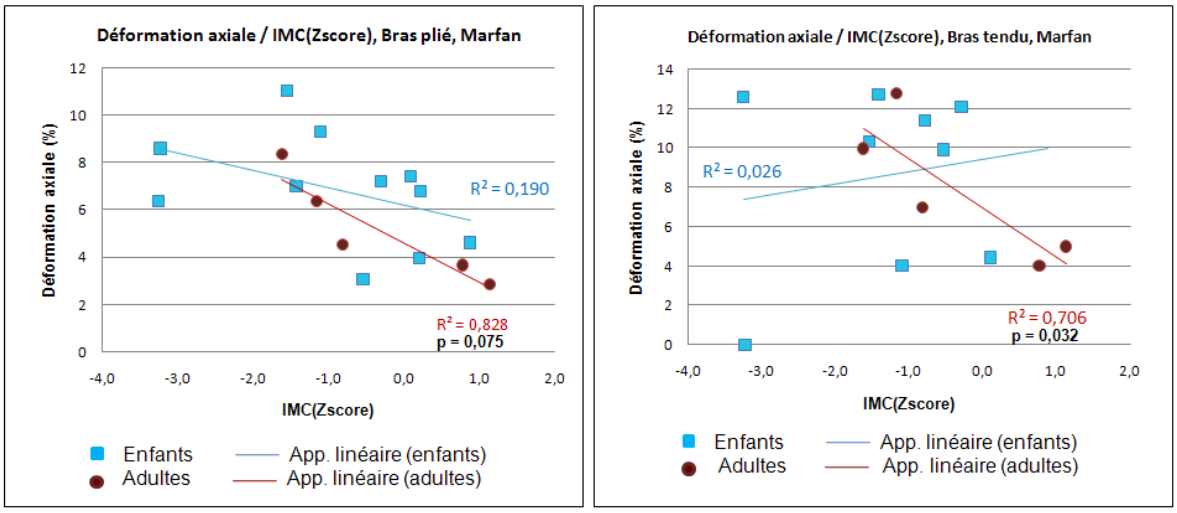


FIGURE IV.21 – Déformations axiales cumulées obtenues pour des patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction de l' indice de masse corporelle, bras plié et bras tendu.

Lorsque l'on présente les mêmes graphes de déformation axiale en fonction du IMC(Zscore) pour le groupe contrôle, fig.IV.22, les tendances bras tendu sont moins marquées et les coefficients de détermination sont faibles. Bras plié, les dispersions sont importantes et les R^2 sont proches de zéro, il n'y a donc pas de lien pour le groupe contrôle entre le IMC(Zscore) et la déformation axiale bras plié.

De même que pour la déviation standard sur la taille, l'IMC(Zscore) des patients atteints de la maladie de Marfan est compris entre -3.5 et 1 tandis que pour les patients du groupe C, l'IMC(Zscore est compris entre -1 et 1. Ceci rend difficile la comparaison entre les deux groupes.

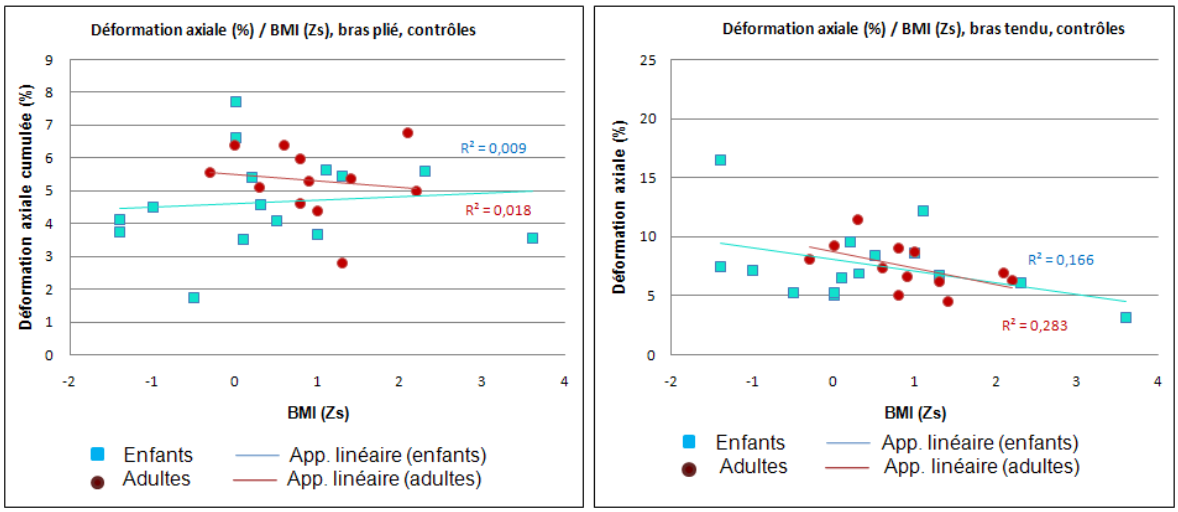


FIGURE IV.22 – Déformation axiales cumlées obtenues pour des patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction de l'indice de masse corporelle, bras plié et bras tendu.

Synthèse de l'étude des données morphologiques

Les coefficients de corrélation et de signification entre les paramètres élastographiques et morphologiques sont regroupés dans les tableaux IV.2 et IV.3, bras plié et bras tendu. Deux paramètres mesurés par ultrasons sont liés aux paramètres morphologiques, la déformation axiale et l'épaisseur du derme. Par contre, il n'y a aucun lien entre l'effort et les paramètres morphologiques.

Bras plié, pour les adultes atteints du syndrome de Marfan, la déformation axiale diminue en fonction de la taille et du BMI tandis que pour le groupe contrôle aucun lien n'est observé entre ces paramètres.

Pour les enfants contrôles et "Marfan", l'épaisseur du derme est corrélée positivement avec la taille des sujets, cette tendance est plus significative pour les patients atteints de la maladie de Marfan. De plus, le derme des enfants atteints du syndrome de Marfan est corrélé négativement avec la déviation standard de la taille.

Paramètres mesurés par ultrasons	Données morphologique	Enfants Marfan	Adultes Marfan	Enfants Contrôles	Adultes Contrôles
Déformation axiale	Taille (cm)	R^2=0,047	- **R^2=0,671 p=0,024**	R^2=0,187	R^2=0,02
	Taille (DS)	R^2=0,171	- **R^2=0,557 p=0,054**	R^2=0,039	R^2=0,035
	IMC(ZScore)	R^2=0,190	- **R^2=0,828 p=0,075**	R^2=0,09	R^2=0,018
Épaisseur du derme	Âge	+ **R^2=0,906 p<0,001**	R^2=0,204	+ **R^2=0,582 p<0,001**	R^2=0,033
	Taille (cm)	+ **R^2=0,725 p=0,001**	+ **R^2=0,49 p=0,034**	+ **R^2=0,636 p<0,001**	R^2=0,275
	Taille (DS)	- **R^2=0,875 p<0,001**	R^2=0,182	R^2=0,04	R^2=0,08
	IMC(Zscore)	R^2=0,04	R^2=0	R^2=0,015	R^2=0,112

TABLE IV.2 – Coefficients de corrélation et de signification entre les paramètres mesurés par ultrasons et morphologiques, Bras plié.

Bras tendu, tab.IV.3, aucun lien n'est mis en évidence entre les données élastographiques et morphologiques pour le groupe contrôle.

Les adultes atteints de la maladie de Marfan présentent des déformations axiales corrélés négativement avec la taille et l'indice de masse corporel.

Chez les enfants, l'épaisseur du derme est corrélé positivement avec l'âge et la taille des sujets et négativement avec la déviation standard de la taille.

Paramètres obtenus par ultrasons	Données morphologique	Enfants Marfan	Adultes Marfan	Enfants Contrôles	Adultes Contrôles
Déformation axiale	Taille (cm)	R^2=0,06	R^2=0,363 p=0,089	R^2=0	R^2=0,046
	Taille (DS)	R^2=0,021	- **R^2=0,605 p=0,054**	R^2=0,04	R^2=0,013
	IMC(ZScore)	R^2=0,263	- **R^2=0,706 p=0,032**	R^2=0,166	R^2=0,283
Épaisseur du derme	Âge	+ **R^2=0,784 p<0,001**	R^2=0,306 p=0,161	+ R^2=0,324 p=0,014	R^2=0,34 p=0,38
	Taille (cm)	+ **R^2=0,622 p=0,001**	+ R^2=0,238	R^2=0,436 p=0,04	R^2=0,237
	Taille (DS)	- **R^2=0,516 p=0,02**	R^2=0,022	R^2=0,06	R^2=0,2
	IMC(Zscore)	R^2=0,064	R^2=0,063	R^2=0,01	R^2=0,007

TABLE IV.3 – Coefficients de corrélation et de signification entre les paramètres élastographiques et morphologiques, Bras tendu.

IV.4.3 Paramètres cardio-vasculaires

Les mesures cardio-vasculaires ont été réalisées sur les patients atteints du syndrome de Marfan dans le cadre de leur suivi médical. Des mesures des diamètres du sinus de Valsalva et de l'anneau ont été réalisées par échocardiographie et le rapport entre ces deux diamètres est également calculé. Par contre, ces mesures n'ont pas été réalisées pour le groupe témoin.
Deux adultes sont exclus de cette étude sur les paramètres cardiaques car ils ont subi des dissections aortiques et un remplacement de l'aorte.

Diamètre du sinus de Valsalva

L'épaisseur du derme en fonction du diamètre du sinus de Valsalva est représentée sur la figure IV.23 , bras plié et bras tendu.

Bras plié, l'épaisseur du derme augmente en fonction du diamètre du sinus de Valsalva. Les coefficients de détermination sont de 0.421 pour les enfants et 0.456 pour les adultes. Bras tendu, il semble que nous retrouvons la même tendance que bras plié pour les enfants mais les dispersions inter-individuelles sont plus grandes et le coefficient R^2 est plus faible. Pour les sujets adultes, la dispersion trop importante des valeurs ne permet pas de mettre en évidence une quelconque tendance.

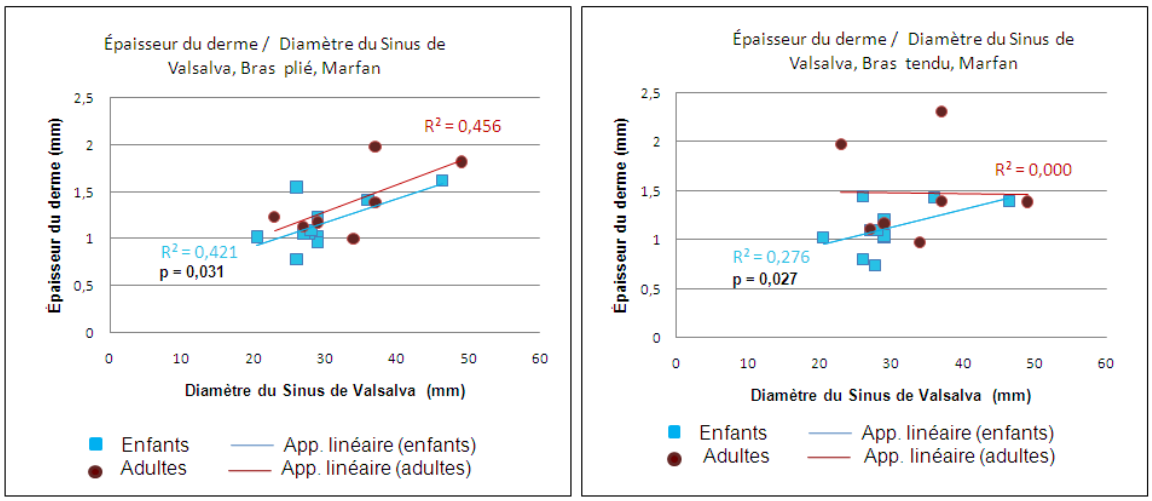


FIGURE IV.23 – Épaisseur du derme des patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction du diamètre du sinus de Valsalva, bras plié et bras tendu.

Sur la figure IV.24, la déformation axiale cumulée est représentée en fonction du diamètre du sinus de Valsalva, bras plié et bras tendu.

Sur le premier graphe, bras plié, les variations inter-individuelles sont trop importantes pour dégager une tendance. Bras tendu, fig.IV.24, la déformation axiale semble diminuer lorsque le diamètre du sinus de Valsalva augmente. Toutefois les coefficients R^2 sont faibles, 0.270 pour les enfants et 0.210 pour les adultes et principalement liés à trois sujets isolés présentant des déformations axiales de l'ordre de 4 % pour un diamètre de sinus de 30 mm.

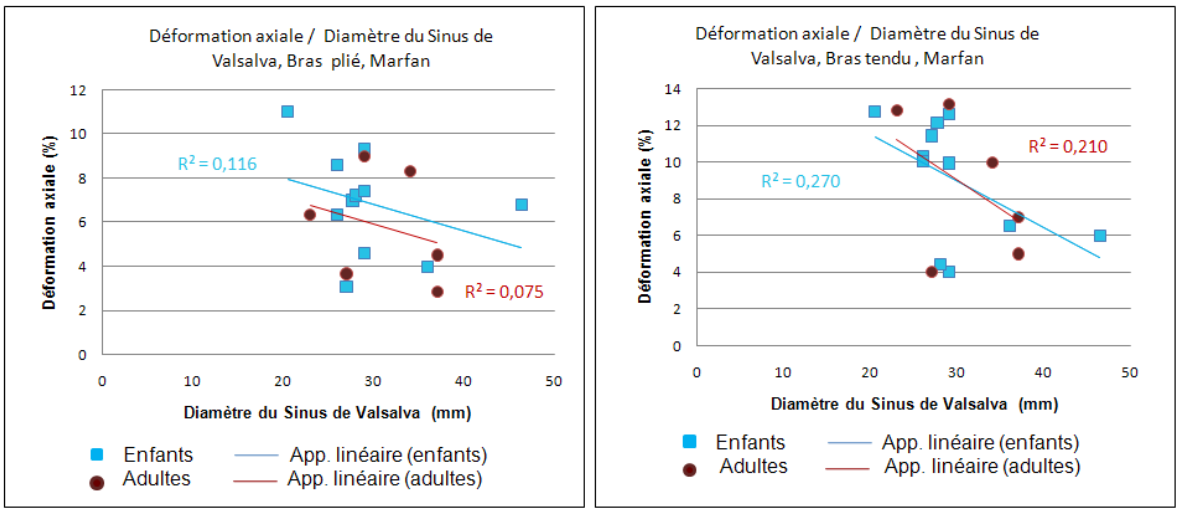


FIGURE IV.24 – Déformations axiales obtenues pour les patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction du diamètre du sinus de Valsalva, bras plié et bras tendu.

Diamètre de l'anneau

.

L'épaisseur du derme est présentée en fonction du diamètre de l'anneau , bras plié et bras tendu, fig. IV.25.

Sur les graphes de la figure IV.25, l'épaisseur du derme semble augmenter en fonction du diamètre de l'anneau mais les coefficients de détermination ne sont pas assez élévés pour pouvoir confirmer cette tendance. Bras tendu, deux adultes précédemment évoqués et ayant des dermes épais entraînent une dispersion importante.

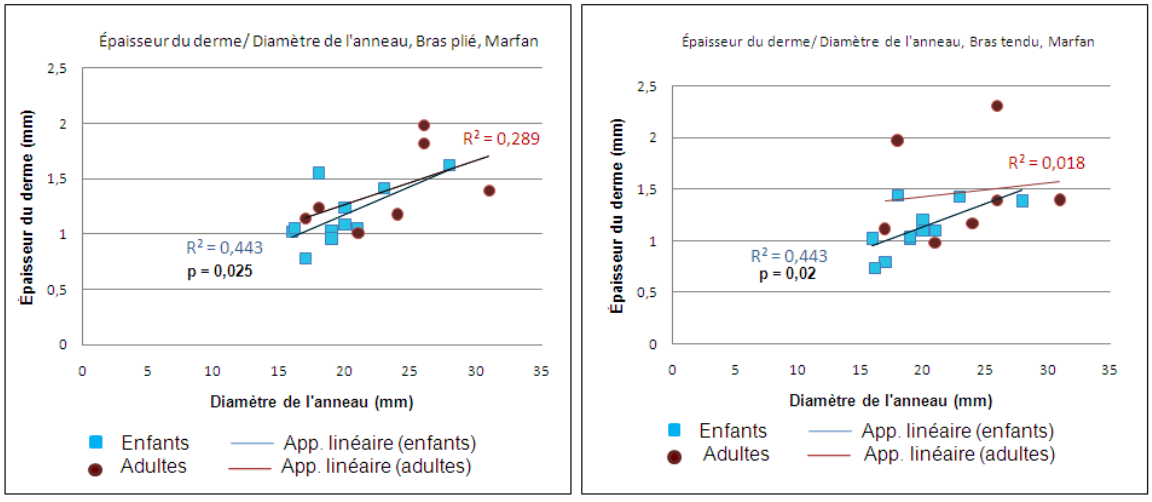


FIGURE IV.25 – Épaisseur du derme des patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction du diamètre d'anneau, bras plié et bras tendu.

Sur la figure IV.26, la déformation axiale est représentée en fonction du diamètre de l'anneau, bras plié et bras tendu.

Bras plié, la déformation axiale semble diminuer en fonction du diamètre de l'anneau mais les variations inter-individuelles sont trop importantes. Bras tendu, fig.IV.26, la déformation axiale diminue en fonction du diamètre de l'anneau mais cette tendance n'est pas confirmée par les coefficients de détermination. En effet, les trois sujets dont le déformation est proche de 4 % et le diamètre de l'anneau de 30 mm affectent considérablemnt le coefficent de détermination.

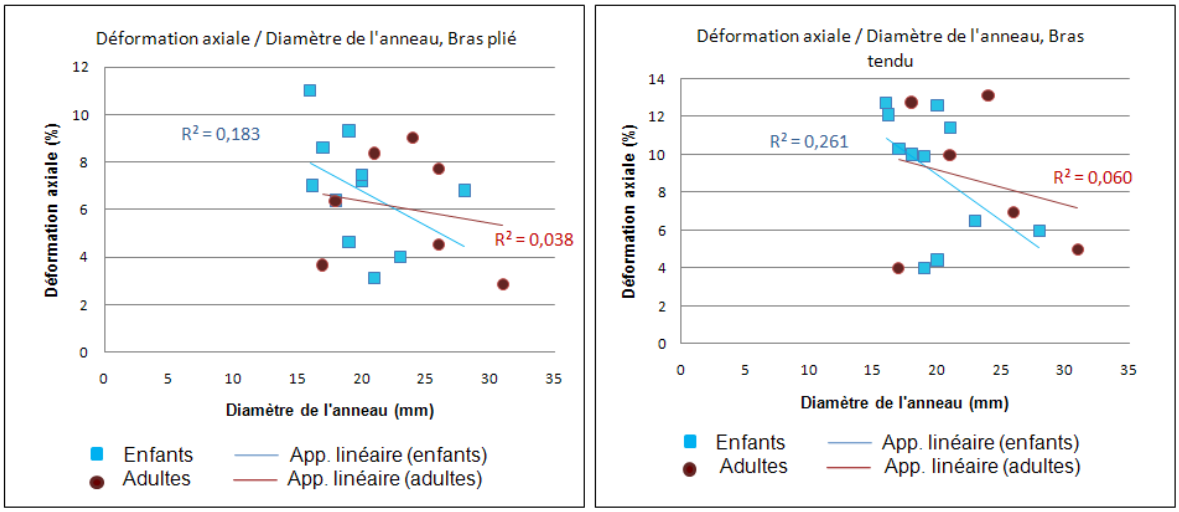


FIGURE IV.26 – Déformations axiales obtenues pour les patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction du diamètre d'anneau, bras plié et bras tendu.

Rapport entre le diamètre du sinus de Valsalva et de l'anneau

L'épaisseur du derme est représentée en fonction de la déviation standard du rapport des diamètres du sinus de Valsalva et de l'anneau, bras plié et bras tendu, fig.IV.27.

Pour les enfants, aucune tendance n'est observée bras tendu et bras plié. Tandis que pour les adultes, l'épaisseur du derme augmente en fonction de la déviation standard du rapport bras tendu.

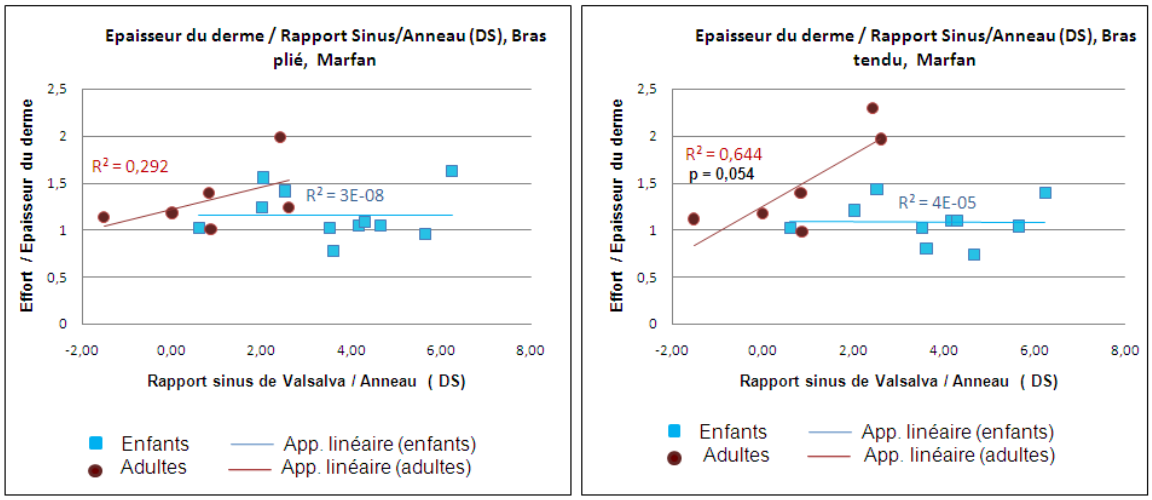


FIGURE IV.27 – Épaisseur du derme des patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction du rapport des diamètres des sinus de Valsalva et de l'anneau, bras plié et bras tendu.

Synthèse de l'étude des données cardio-vasculaires

Le tableau IV.4 regroupe les coefficients de corrélation et de signification obtenus entre les paramètres cardio-vasculaires et les paramètres mesurés par ultrasons.

Bras plié et bras tendu, l'épaisseur du derme des enfants atteints de la maladie de Marfan est corrélée positivement au diamètre du sinus de Valsalva et du diamètre de l'anneau. Toutefois, les coefficients de corrélation sont faibles, il faudrait une cohorte plus importante pour confirmer cette tendance.

Pour les adultes, l'épaisseur du derme bras tendu est corrélée positivement avec la déviation standard du rapport des diamètres du sinus de Valsalva et de l'anneau. On ne peut cependant rien conclure pour cette tendance car le coefficient de signification est légèrement supérieur à 0.05 et le coefficient de corrélation est égal à 0.644.

Paramètres mesurés par ultrasons	Données Cardio-vasculaires	Enfants Marfan Bras plié	Adultes Marfan Bras plié	Enfants Marfan Bras tendu	Adultes Marfan Bras tendu
Déformation axiale	Sinus de Valsalva	R^2=0,116	R^2=0,075	R^2=0,27	R^2=0,21
	Anneau	R^2=0,183	R^2=0,038	R^2=0,261	R^2=0,06
	Rapport Valsalva / Anneau	R^2=0,053	R^2=0,09	R^2=0,006	R^2=0,002
Épaisseur du derme	Sinus de Valsalva	**+ R^2=0,421 p=0,031**	R^2=0,456	**+ R^2=0,276 p=0,027**	R^2=0
	Anneau	**+ R^2=0,443 p=0,025**	R^2=0,289	**+ R^2=0,443 p=0,02**	R^2=0,018
	Rapport Valsalva / Anneau	R^2=0,035	R^2=0,065	R^2=0,001	R^2=0,093
	Rapport en DS Valsalva / Anneau	R^2=0,003	R^2=0,292	R^2=0,02	**+ R^2=0,644 p=0,054**

TABLE IV.4 – Corrélation entre les paramètres mesurés par ultrasons et cardio-vasculaires des patients atteints de la maladie de Marfan, Bras plié et Bras tendu.

IV.4.4 Score de Beighton

Le score de Beighton est compris entre zéro et huit, il est composé de huit tests d'extension des membres et reflète l'hypermobilité articulaire des sujets atteints de la maladie de marfan. Ce score est d'autant plus élevé que la maladie est développée.

Sur la figure IV.28, l'épaisseur du derme est présentée en fonction du score de Beighton, bras plié et bras tendu.

Bras plié, l'épaisseur du derme semble diminuer en fonction du score de Beighton mais le nombre de sujets ayant un score positif est trop faible pour pouvoir confirmer une tendance.

Bras tendu, aucune tendance ne se dégage, les coefficients de détermination sont faibles.

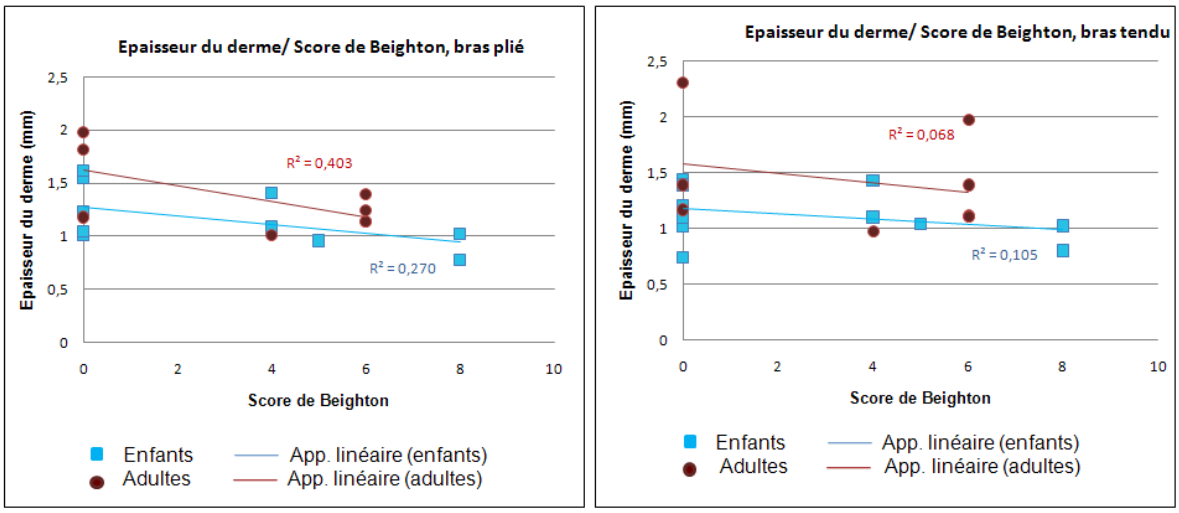


FIGURE IV.28 – Épaisseur du derme des patients enfants et adultes atteints de la maladie de Marfan en fonction du score de beighton, bras plié et bras tendu.

Une des caractéristiques connue de la peau est que l'épaisseur du derme des sujets sains augmente en fonction de l'âge pour les enfants. Pour les patients atteints de la maladie de Marfan, la même tendance a été mise en évidence pour les enfants.

Des tests mécaniques standards ne permettent pas de différencier les sujets sains des sujets malades mais des paramètres mesurés par ultrasons mettent en évidence des différences significatives entre les deux groupes : l'épaisseur du derme et surtout la déformation axiale. Ainsi cette première étude d'élastographie haute résolution sur des patients atteints du syndrome de Marfan a mis en évidence un comportement mécanique du derme pathologique différent de celui d'un derme sain.

Quelques tendances ont été mises en évidence lors de l'étude des paramètres cardio-vasculaires mais ces résultats sont peu convaincants du fait du nombre de sujets atteints du syndrome de Marfan inclus dans l'étude.

Chapitre V

Dispositif d'élastographie à 50MHz : résultats préliminaires

Sommaire

V.1 Le dispositif 123
V.1.1 L'extensiomètre 123
V.1.2 L'échographe à 50MHz 125
V.2 Mise au point du dispositif expérimental 129
V.3 Calcul des élastogrammes 130
V.4 Recalage des images RF 131
V.5 Reproductibilité 133

L'objectif du nouveau dispositif d'élastographie était double : travailler à des fréquences plus élevées afin d'explorer avec une meilleure résolution le comportement mécanique de la peau et pouvoir l'utiliser sur différents sites cutanés, l'extensiomètre initial étant limité à une utilisation sur l'avant-bras. Pour cela, un nouvel extensiomètre portatif a été conçu par le LMARC de Besançon afin d'effectuer des tests d'extensiomètrie in-vivo sur différentes zones du corps. Aussi, un système d'échographie à 50 MHz a été développé afin d'améliorer la précision des images RF ainsi que des élastogrammes de déformation axiale et de déplacement latéral.

Les paramètres de calcul des élastogrammes ont été réévalués afin d'obtenir une bonne corrélation entre les images RF mais aussi des élastogrammes de déformation axiale et de déplacement latéral les moins bruités possibles. Afin de valider ce nouveau système, une première étude de reproductibilité a été réalisée.

V.1 Le dispositif

V.1.1 L'extensiomètre

Le nouvel extensiomètre a été développé par le LMARC à Besançon, UMR 6174. Les modifications réalisées par rapport à la conception précédente permettent d'effectuer des tests in-vivo sur différentes zones du corps. En effet, le nouveau système portatif présenté sur la figure V.1 possède une longueur de 23 cm et une largeur de 8cm, couplé à la sonde l'ensemble pèse 726 grammes.

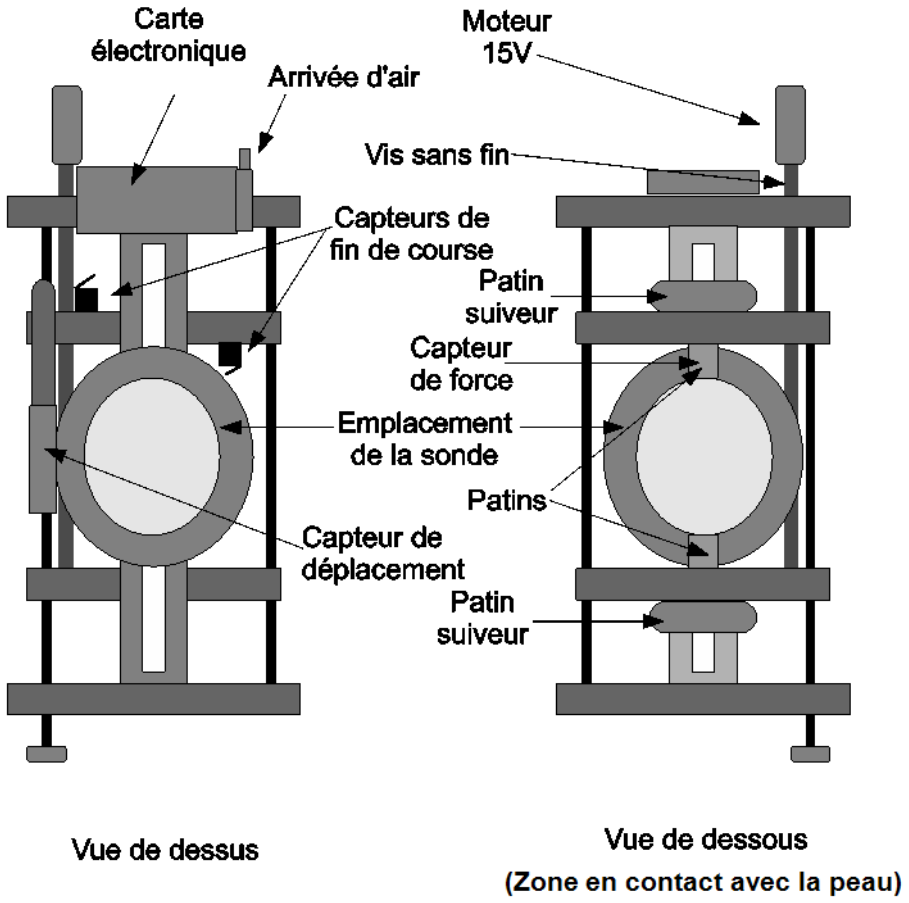


FIGURE V.1 – Schémas de l'extensiomètre

La seule contrainte de positionnement de l'appareil sur une zone cutanée est l'espacement des patins et leurs positionnements sur des zones planes de la peau. De plus, l'extensiomètre permet l'utilisation de plusieurs types de sonde sans que le nez de sonde ait besoin d'être modifié, figV.2.

Deux nouveaux patins suivent les patins de mesure, ce sont des patins suiveurs. Ces patins suiveurs protègent la zone de mesure (Jacquet, 2007). L'optimisation de leur taille et de leur forme a été déterminée par une simulation par éléments finis. Ces patins suiveurs, plus larges que les patins de mesure, sont collés à la peau par succion et peuvent facilement être déconnectés si la zone cutanée étudiée est trop petite. La zone cutanée explorée doit posséder une surface plane d'au moins 9 x 3 cm^2 lorsque l'on utilise les patins suiveurs.

Différents capteurs sont présents sur l'extensiomètre :

– Un capteur de force est situé sur un des patins de mesure, il est monté en demi-pont de jauges et équilibré par des résistances.
– Un capteur de déplacement indique la position du dispositif et permet l'arrêt du moteur lorsque l'étirement demandé est atteint.
– Des capteurs de fin de course stoppent le déplacement des patins lorsque les limites mécaniques de l'appareil sont atteintes.

Cet extensiomètre est piloté sous Labview.

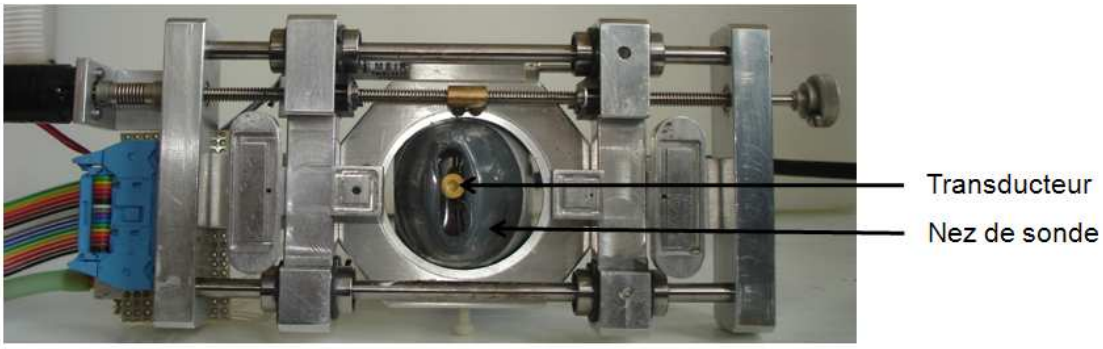


FIGURE V.2 – Photo de l'extensiomètre, vue de dessous (zone en contact avec la peau).

V.1.2 L'échographe à 50MHz

Le nouvel échographe utilise des sondes commerciales Atys medical qui ont l'avantage d'utiliser un asservissement de position pour gérer la fonction de balayage mécanique du transducteur. Ceci permet un repositionnement précis du transducteur au cours des balayages successifs. Le transducteur de fréquence centrale proche de 50MHz a été fabriqué par le centre d'ingénierie de transducteurs ultrasonores de l'université de Pennsylvanie dirigée par K.K. Shung. Le transducteur est constitué de niobate de lithium ($LiNbO_3$). Sa réponse impulsionelle est présentée sur la figure V.3. Elle a été mesurée en reliant le transducteur par un câble coaxial de vingt centimètres de long à un émetteur-récepteur Panametrics (5900 PR).

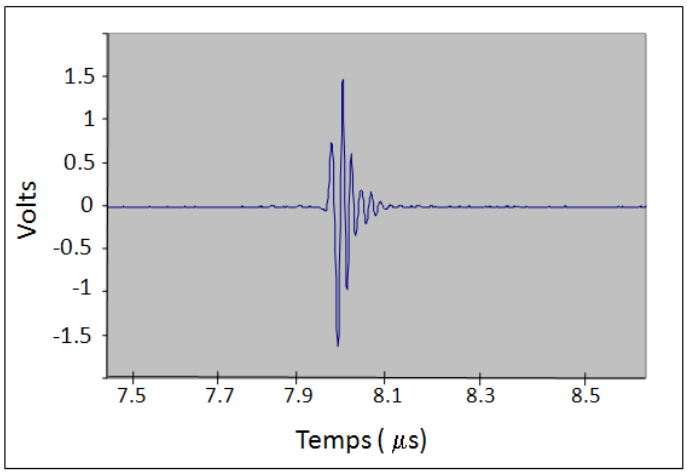


FIGURE V.3 – Réponse impulsionelle du transducteur 50MHz dans le domaine temporel.

Le transducteur utilisé a une fréquence centrale de 55 MHz, une bande passante de 58% et une ouverture de 3mm.

Le pilotage de la sonde Atys est réalisé par un échographe Atys. Toutefois la fréquence d'échantillonnage de l'échographe Atys utilisé est limitée à 100 MHz, c'est pourquoi un système électronique d'émission / réception avec une fréquence d'échantillonnage de 400 échantillons par seconde a été couplé à l'échographe.
La numérisation, le soft et le système électronique d'émission / réception ont été développés par notre laboratoire et Altaïs Technologie.

Une fois intégré dans l'échographe et relié par un cable coaxial de 1.5 m de long, la fréquence centrale du transducteur est de 40 MHz et la bande passante à -6dB est de 54%, fig.V.4.

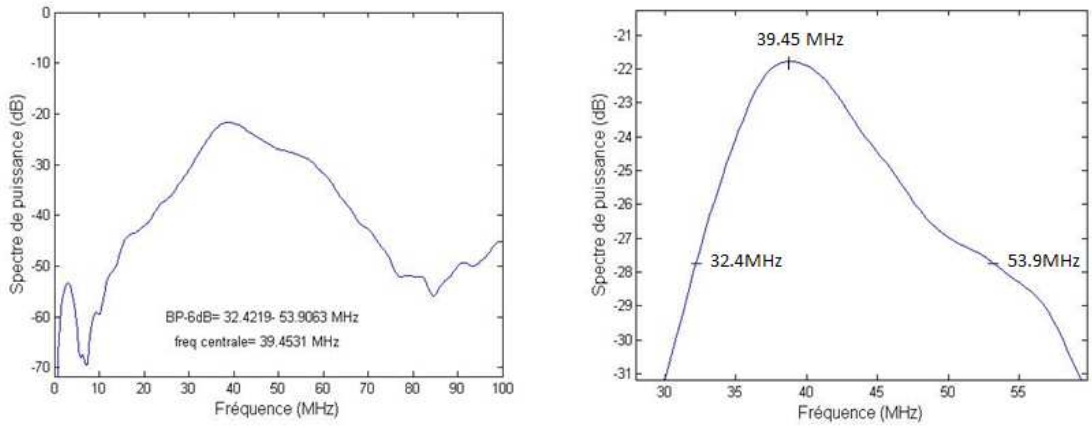


FIGURE V.4 – Réponse impulsionelle de la sonde Atys à 50MHz dans le domaine fréquentiel.

La fréquence d'échantillonage du système d'échographie est de 400 MHz sur 12 bits. Le dispositif permet d'acquérir 400 images RF successives avec une fréquence de 10 images par seconde.

La sonde Atys permet d'obtenir des images RF avec une largeur maximale de 16mm et une profondeur de 3,2 mm. En général, les images étudiées sont composées de 296 lignes RF comprenant chacune 2048 points.

Les images RF typiques de différents sites cutanés obtenus avec le prototype d'échographie haute résolution sont présentées figure V.5. L'épaisseur du derme varie suivant le site exploré. Le derme le plus fin se trouve au niveau de l'avant-bras tandis que le derme le plus épais est associé à l'abdomen. Typiquement le derme du dos présente des zones hypoéchogène périodiques, fig.V.5. En dehors du dos, les zones hypoéchogènes présentes dans le derme sont associées aux follicules pilo-sébacés.

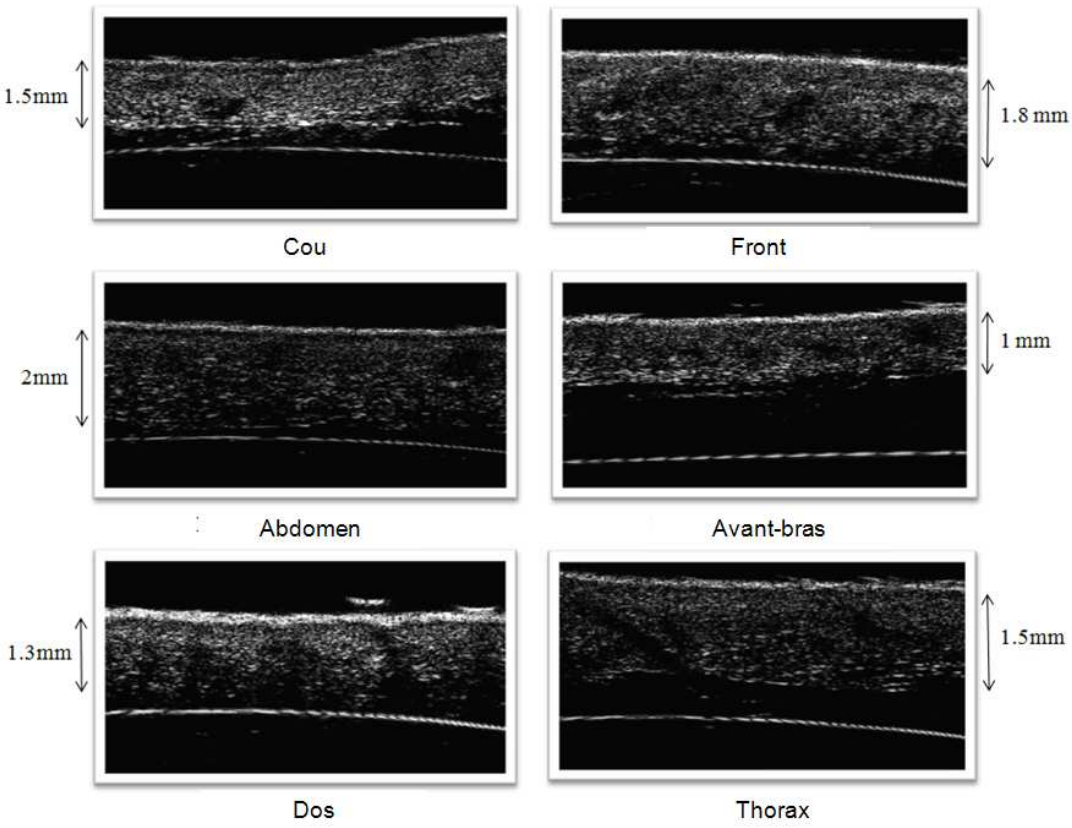


FIGURE V.5 – Images RF de différents sites cutanés du corps humain.

V.2 Mise au point du dispositif expérimental

Les patins de l'extensiomètre sont, au repos, espacés de 4cm. Un étirement de 8mm est appliqué à la peau, soit 20 % de déformation. Les premières expérimentations nous ont conduit à fixer une vitesse d'étirement de 0,8 mm/s, vitesse permettant de réaliser un compromis entre temps de contrainte de la peau minimal et bon ancrage des patins. Ainsi, un cycle de contrainte (étirement, maintien et relâchement) dure 25 secondes, fig.V.6. Une masselotte de 1 N utilisée pour le dispositif précedent a permis de calibrer le capteur de force de l'extensiomètre.

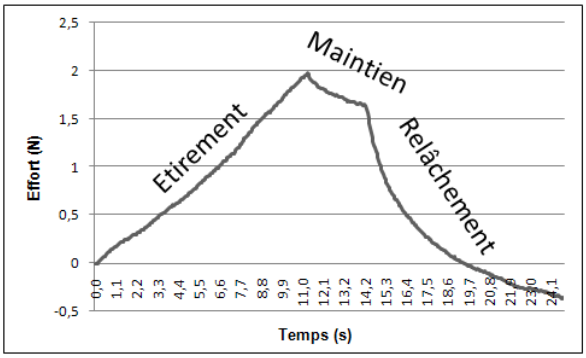


FIGURE V.6 – Exemple de cinétique d'effort.

Lors des premiers tests, les élastogrammes sont apparus très bruités. Plus précisément, des zones entières des élastogrammes présentaient de faibles niveaux de corrélation. Ces faibles niveaux de corrélation avaient pour cause la présence de bulles gazeuse générées par les mouvement de balayage du transducteur. Ces bulles étaient situées dans le nez de sonde entre le transducteur et la membrane en contact avec la peau. Leur présence était due à la vitesse de balayage relativement élevée du transducteur (0,3 mm/s). Nous avons alors réduit le champs d'exploration de la sonde de 16 à 8 mm, comme représenté sur la figure V.7. Ceci a permis de réduire le nombre de bulles et de les maintenir localisées sur les bords du nez de sonde.

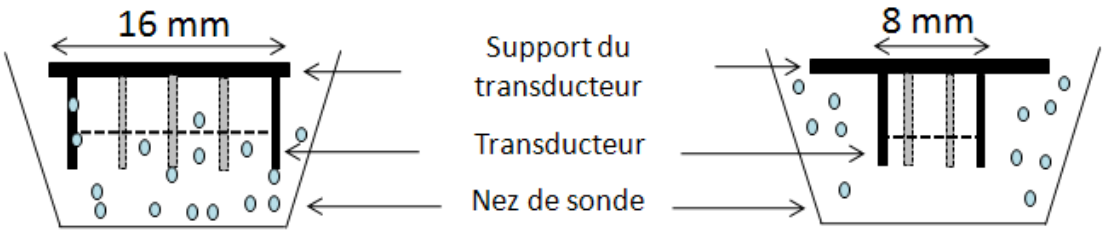


FIGURE V.7 – Schémas du balayage du transducteur à 16 et à 8mm.

V.3 Calcul des élastogrammes

La méthode de calcul par décalage et par filtrage décrite dans le chapitre 2 est utilisée pour traiter les données. La taille de fenêtre d'analyse optimale à 20 MHz était de 100 points d'excursion. Le nouvel échographe a une fréquence centrale proche de 40 MHz et une fréquence d'échantillonnage de 400 MHz. Compte tenu du nombre d'images acquises sur une période de trente secondes, il faut trouver un compromis entre résolution élastographique et temps de calcul. Pour cela les élastogrammes sont calculés en considérant une image sur deux (i et i+2). Différents essais de traitement ont été réalisés avec des fenêtres d'analyses de 32, 48, 64, 80 et 100 points. Sur la figure V.8, des images de corrélation sont présentées pour différentes tailles de fenêtre, nous avons choisi d'utiliser une fenêtre de 64 points pour la suite de l'étude.

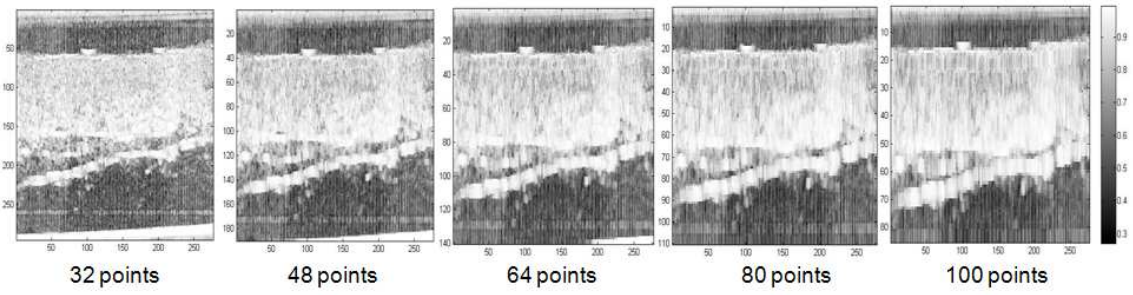


FIGURE V.8 – Images de corrélation entre deux images i et i+2 calculés avec différentes longueurs de fenêtre d'analyse.

Pour la correction latérale, si on considère un étirement de 8 mm sur la peau et un espacement entre les lignes RF étantde 27 μm il faut appliquer une correction latérale minimale de six

lignes RF entre les images *i* et *i+2*.

Des cinétiques de déformation axiale et de rétraction latérale sont calculées à partir des moyennes de régions d'intérêt situées sur des zones homogènes du derme, fig.V.9.

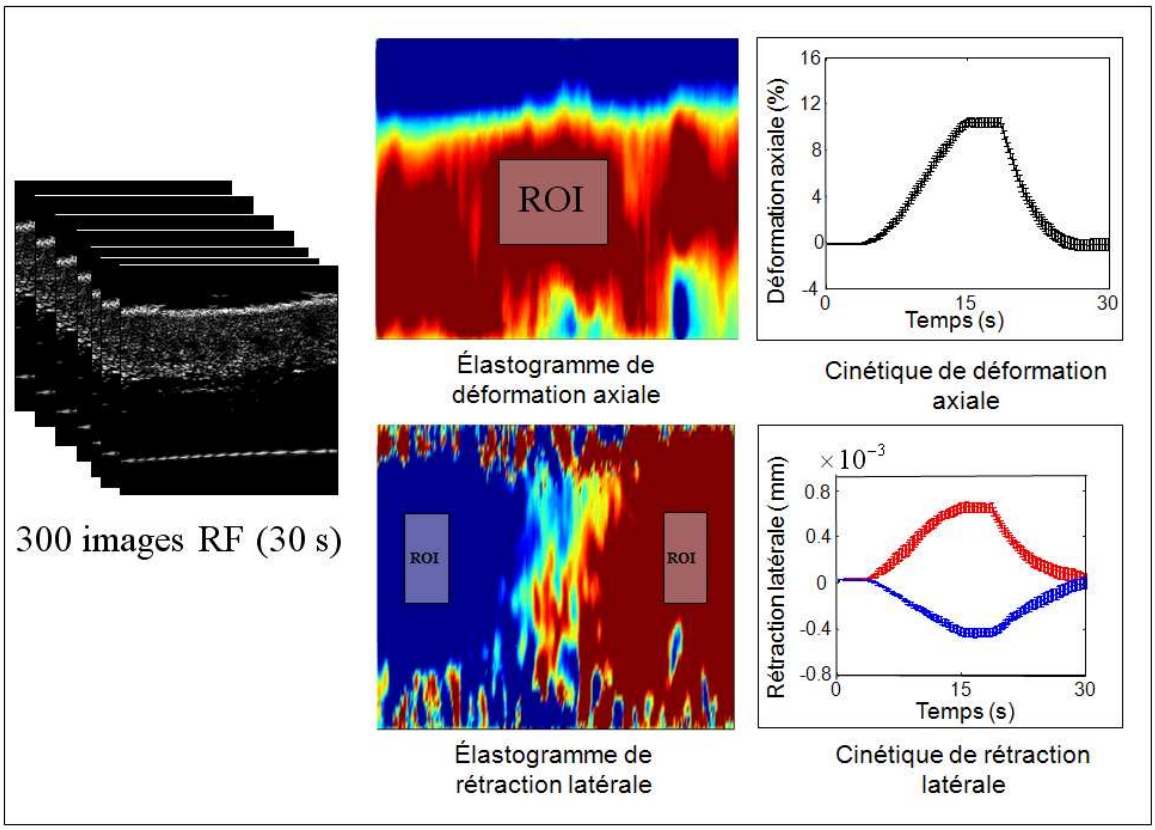


FIGURE V.9 – Images et cinétiques de déformation axiale et de rétraction latérale.

V.4 Recalage des images RF

Bras plié, la contrainte résiduelle de la peau est faible, ainsi lorsque l'extensiomètre était posé sur la zone cutanée à explorer, les patins vennaient comprimer les tissus cutanés et sous-cutanés. Pendant le cycle de contrainte, il y avait un déplacement de la peau par rapport à la membrane de la sonde et le décalage de l'image du derme était important, comme on peut le constater sur un train d'images prises à t=0,t=10s et t=20s, fig.V.10.

Ces mouvements ne permettaient alors pas une analyse par ROI. Il a donc fallu appliquer une méthode de recalage des images RF avant le traitement élastographique.

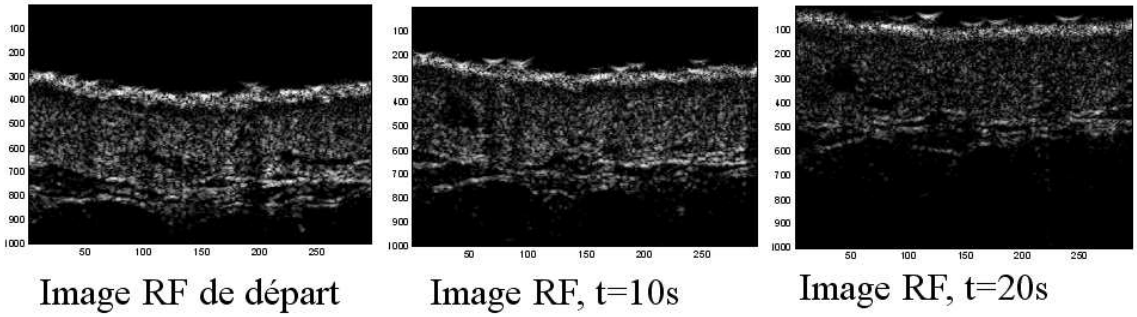


FIGURE V.10 – Décalage des images RF.

La première étape du recalage des images RF est la détection de l'interface gel/ épiderme ligne par ligne. Classiquement, les échos de la membrane et de l'interface gel / épiderme induisent les maximums d'amplitude sur le signal RF. Un algorithme permet de détecter l'interface gel / épiderme pour chaque ligne RF. Des bulles ou de forts échos dans le derme peuvent induire des erreurs dans la détection de l'interface, un algorithme permet alors une correction en comparant plusieurs lignes RF adjacentes entre elles. La dernière étape consiste à recaler l'épiderme en haut de l'image RF pour chaque ligne, fig.V.11.

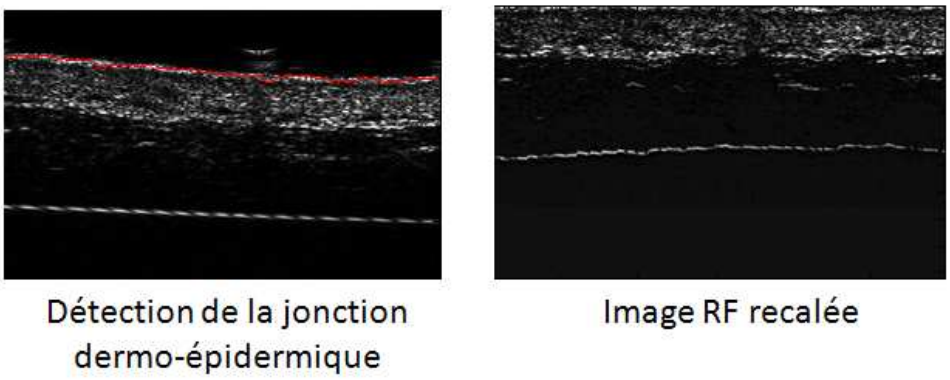


FIGURE V.11 – Détection de l'interface gel/épiderme et recalage de l'image RF.

V.5 Reproductibilité

Afin de comparer ce nouveau dispositif à celui utilisé à 20MHz, les mêmes conditions d'expérimentation ont été utilisées. La reproductibilité de la méthode a été testée sur cinq sujets, dans deux configurations : bras plié (90˚) et bras tendu (180˚). Cinq cycles de contrainte espacés de 15 minutes ont été appliqués sur l'avant bras gauche de chaque sujet.

La zone de test est situé dans le premier tiers de l'avant-bras le plus proche du coude. Un étirement de 8 mm, soit 20% de déformation uniaxiale est appliqué dans le sens des lignes de Langer. Sur la figure V.12, les efforts sont representés pour les cinq tests et pour les cinq sujets, bras plié et bras tendu.

Les allures et les amplitudes des cinétiques d'effort sont très proches pour les cinq tests consécutifs. On retrouve des efforts plus importants bras tendu que bras plié où la contrainte résiduelle est plus importante. On note que les efforts mesurés avec ce nouvel extensiomètre sont plus importants qu'avec l'ancien dispositif. Les efforts maximums bras tendus sont compris entre 2 N et 3,13 N alors qu'avec l'ancien système ils étaient compris entre 1,1 et 1,5 N. De même bras plié les efforts sont compris entre 0.77 N et 2,21 N au lieu de 0.3 à 1 N. Ceci s'explique par le fait que l'étirement appliqué est de 8 mm et la zone sollicitée est plus grande (40 mm).

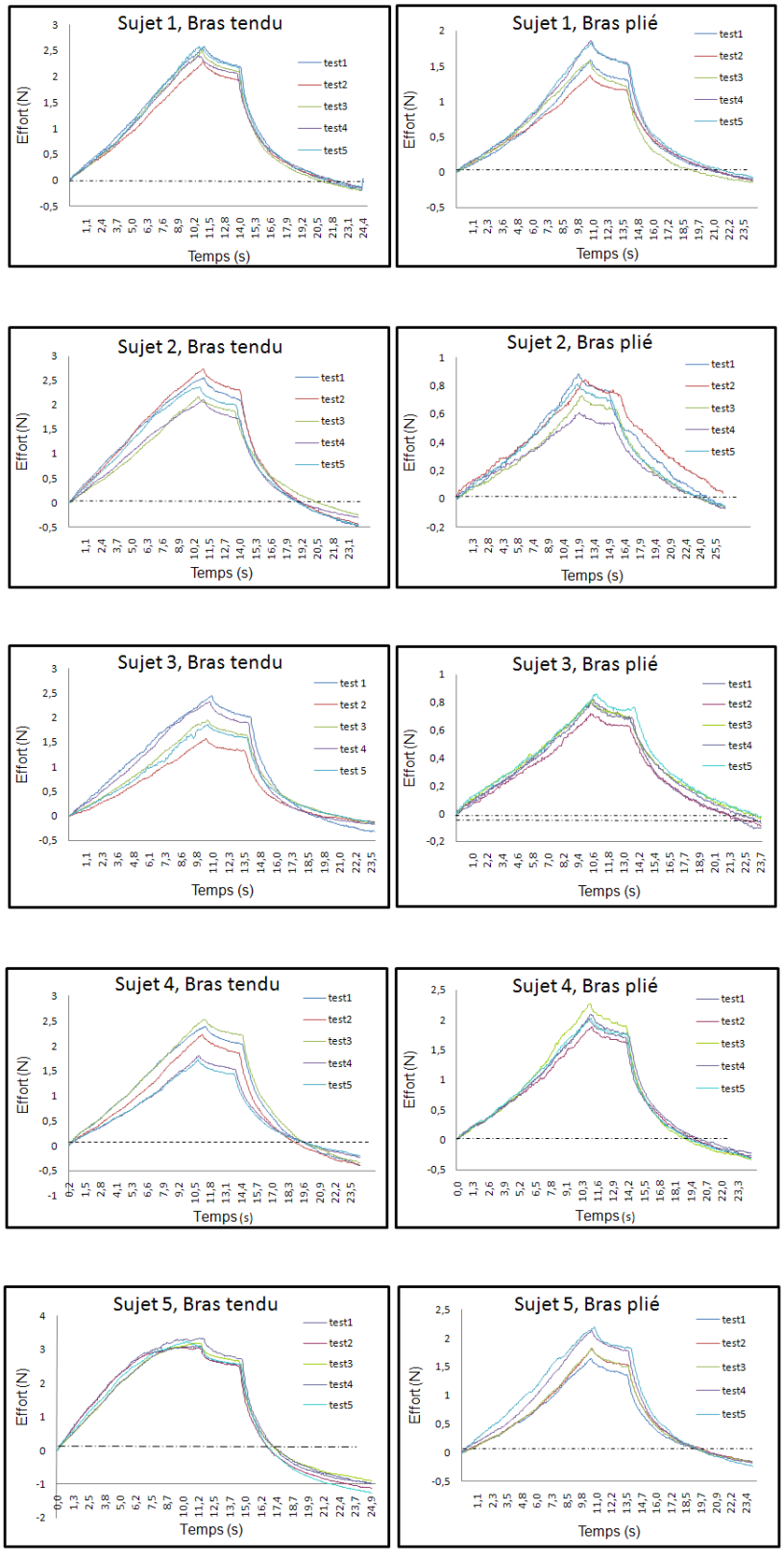


FIGURE V.12 – Cinétiques d'effort pour les 5 sujets, Bras tendu et Bras plié.

Les différences entre l'ancien dispositif et celui-ci peuvent aussi s'expliquer par le poids de l'extensiomètre sur la peau qui modifie l'effort appliqué. Lorsque l'on suspend l'extensiomètre afin d'appliquer un étirement de 8mm sur l'avant-bras, l'effort appliqué est moins important que lorsque l'extensiomètre est posé directement sur la peau. Un exemple de cinétiques d'effort est présenté sur la figure V.13,les efforts maximums atteints sont respectivement de 0.65 N et 2 N lorsque l'extensiomètre est suspendu et non suspendu.

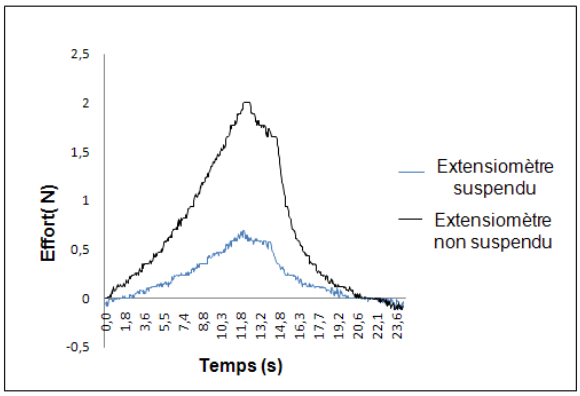


FIGURE V.13 – Cinétiques d'effort obtenues lorsque l'extensiomètre est suspendu et posé sur la peau.

Les moyennes et écarts types des efforts maximum pour les 5 sujets sont regroupés dans les tableaux V.1 et V.2. Le coefficient de variation est calculé à partir des équations suivantes :

$$CV_{ShortTerm} = \frac{SD_{ShortTerm}}{\sum_{j=1}^{m} \frac{x_j}{m}} \tag{V.1}$$

$$SD_{ShortTerm} = \sqrt{\sum_{j=1}^{m} \frac{SD^2}{m}} \tag{V.2}$$

Bras tendu, le coefficient de variation de l'effort est de 11.18 %, il est lié à la reproductibilité du système de contention et est légérement plus élévé qu'avec l'ancien système (9.34 %).
Bras plié le coefficient de variation lié à l'effort est de 10.73 %, ce coefficient est amélioré par rapport au dispositif à 20 MHz ou il était égal à 14,13 %.

Sujet	Homme (25 ans)	Femme (25 ans)	Homme (34 ans)	Femme (33 ans)	Femme (30 ans)
Effort (N)	2.46	2.36	2.03	2.13	3.13
SD_S (%)	0.13	0.29	0.36	0.35	0.10

TABLE V.1 – Moyennes et écarts types (SD_S) des efforts obtenus à la fin de la phase d'étirement sur 5 tests bras tendu pour 5 sujets.

Sujet	Homme (25 ans)	Femme (25 ans)	Homme (34 ans)	Femme (33 ans)	Femme (30 ans)
Effort (N)	1.64	0.77	0.82	2.21	1.91
SD_S (%)	0.20	0.10	0.07	0.16	0.23

TABLE V.2 – Moyennes et écarts types (SD_S) des efforts obtenus à la fin de la phase d'étirement sur 5 tests bras plié pour 5 sujets.

Les cinétiques de déformation axiale obtenues bras tendu pour les cinq tests par sujet sont représentées sur la figure V.14. Les allures et les amplitudes des cinétiques sont proches pour les cinq tests successifs.

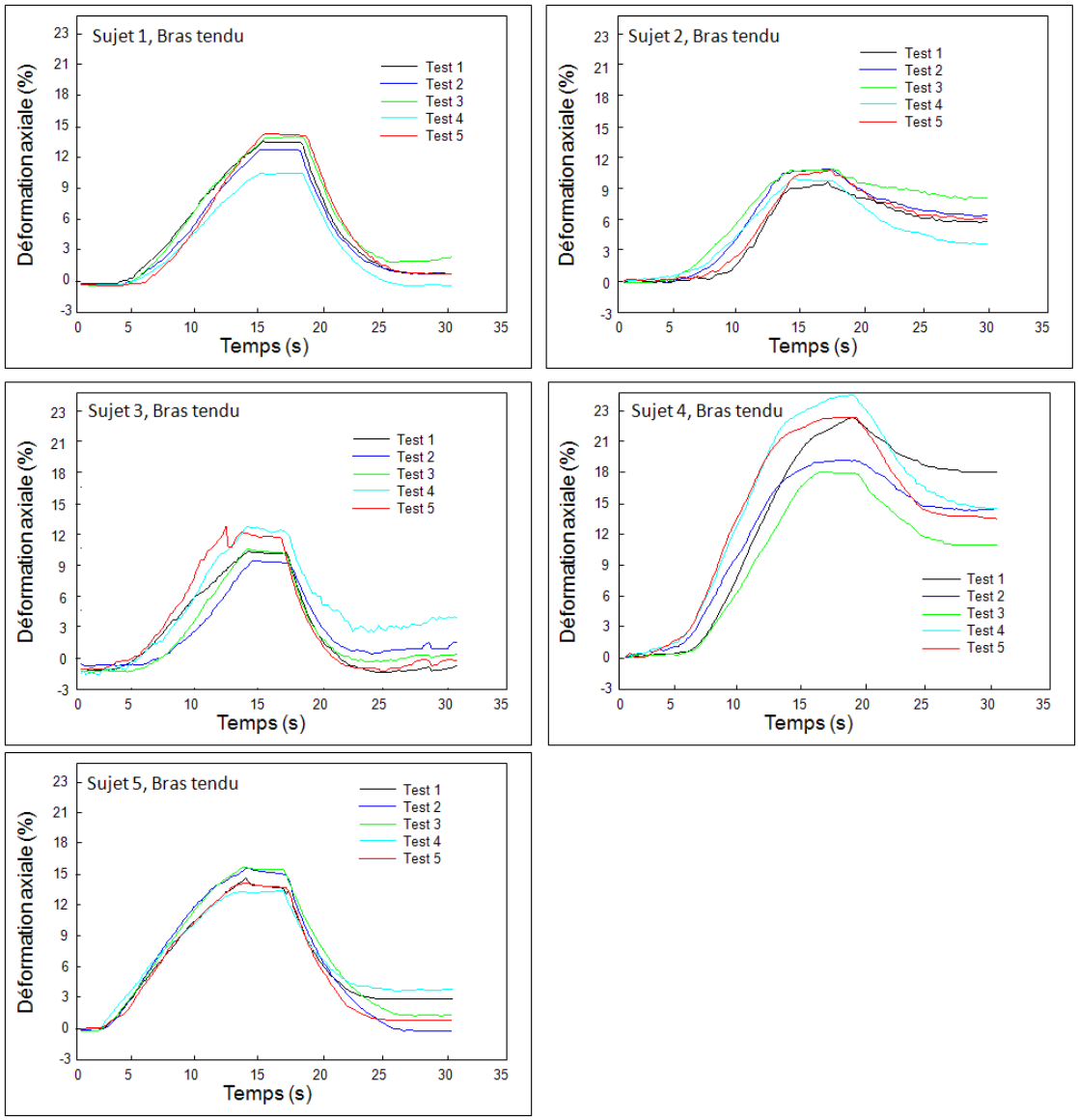


FIGURE V.14 – Cinétiques de déformation axiale bras tendu obtenues pour 5 tests espacé de 15 minutes et pour 5 sujets.

Les moyennes et écarts types des déformations axiales obtenues à la fin de la phase d'étirement sont regroupées dans le tableau V.3. De même que pour l'effort bras tendu, les variations inter-individuelles sont importantes, la déformation axiale à la fin de la phase d'étirement varie entre 10.3 % et 19.8 %.

Sujet	Homme (25 ans)	Femme (25 ans)	Homme (34 ans)	Femme (33 ans)	Femme (30 ans)
Déformation (%)	12.41	13.23	10.33	19.8	12.23
SD_S (%)	1.44	0.89	1.14	2.16	1.27

TABLE V.3 – Moyennes et écarts types (SD_S) des déformations axiales obtenus à la fin de la phase d'étirement sur 5 tests bras plié pour 5 sujets.

Le coefficient de variation de la déformation axiale bras tendu est de 12.65 %, il est lié à la reproductibilité de la méthode élastographique. Le coefficient de variation de l'effort est égal à 11.18 %, ce qui permet de concluren econtribue qu'a accentuer faiblement la variance relativement à celle mesurée pour l'effort. Cette variance essentiellement lié au procole pourrait être encore améliorée.

Bras plié, les cinétiques présentent une grande dispersion au cours des cinq tests, et leur allures étaient très différentes de celles établies pour le bras tendu, fig.V.14. Il semble acquis que le poids de l'appareil, agissant sur les patins,entraîne des modifications du comportement mécanique de la peau. On note principalement un non retour à l'état initial de la déformation axiale à la fin du cycle de contrainte. Les cinétiques de déformation axiale, bras plié, sont présentées sur la figure V.15.

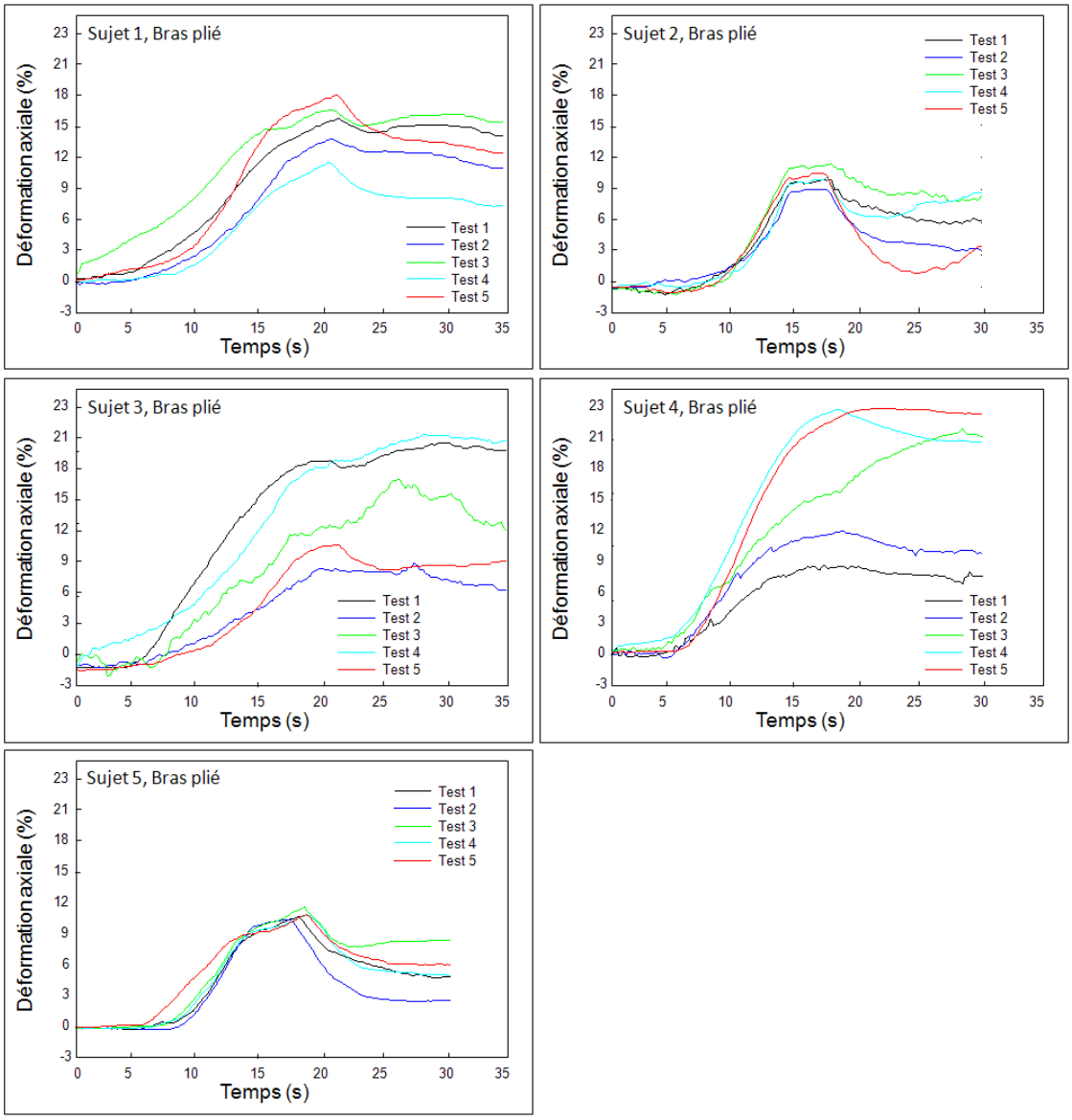


FIGURE V.15 – Cinétiques de déformation axiale pour 5 tests.

Conclusion

Ce travail de recherche avait pour but, dans un premier temps, de mettre en évidence le potentiel de l'élastographie *in vivo* pour décrire le comportement mécanique de la peau. Le deuxième objectif de cette thèse était d'évaluer le potentiel diagnostique de l'élastographie lors d'une étude clinique réalisée sur une pathologie modifiant l'élasticité du tissu cutané.

Tout d'abord, nous avions étudié le comportement mécanique de la peau sur l'avant-bras de sujets indemnes de pathologie cutanée. Lors des études, suivant l'angle bras / avant-bras des sujets, la contrainte résiduelle variait et entraînait des modifications du comportement mécanique. En effet, nous avons montré que la peau possédait deux régimes : un premier, bras plié, lié à des contraintes uniaxiales faibles qui entraîne un amincissement du derme et un second, bras tendu, lié à des contraintes uniaxiales plus élevées qui entraîne un épaississement du derme. Ce comportement pourrait s'expliquer par le fait que les fibres de collagène, composantes majeures du derme, se réaligne dans un premier temps avant de participer à l'étirement. Une étude de reproductibilité a été menée sur six sujets, bras plié et bras tendu. Les coefficients de variation liés à l'effort et à la déformation axiales était de l'ordre de 10 % bras tendu et de 13 % bras plié. Nous avons montré que la méthode élastographique apportait peu de variance par rapport au protocole et que pour augmenter la reproductibilité du système d'élastographie il fallait donc améliorer le protocole de mesure. Bras plié et bras tendu, nous avons sollicité la peau parallèlement et perpendiculairement aux lignes de Langer et nous avons mis en évidence le caractère anisotrope du tissu cutané.

Les études précédentes ont permis de montrer le potentiel de la méthode et une étude clinique a été envisageable.
Le syndrome de Marfan entraîne des modifications tissulaires, des biopsies ont mis en évidence des différences dans la structure du derme entre sujets sains et malades (Kobayasi, 2005). L'ob-

jectif de cette étude clinique était d'évaluer le potentiel diagnostique d'une méthode non invasive. Les paramètres élastographiques ont permis de différencier le groupe témoin du groupe atteint de la maladie de Marfan tandis qu'un test mécanique simple n'indiquait aucune différence. Nous avons aussi montré que la déformation axiale et l'épaisseur du derme des sujets atteints de la maladie était corrélées à des paramètres morphologiques (taille, poids, IMC) contrairement aux sujets sains. Des corrélations ont été mises en évidence entre paramètres cardio-vasculaires et paramètres mesurés par ultrasons (épaisseur du derme et déformation), mais ces tendances restent à confirmer par une étude sur un nombre de sujet plus important.

Afin de mieux comprendre le comportement mécanique du derme, nous avons mis en place un dispositif composé d'un extensiomètre portatif couplé à un système d'échographie de fréquence centrale 40 MHz.Nous avons obtenu des images Rf plus détaillées la possibilité d'explorer différents sites cutanés. Une étude préliminaire de reproductibilité bras plié et bras tendu a été réalisée sur l'avant-bras de sujets sains afin de comparer les résultats du nouveau dispositif aux études réalisées précédemment...

perspectives : système fixé pour comparer aux résultats 20 MHz, étude cryogel, étude du gradient de déformation dans le derme

Agache.P, Monneur.C, Leveque.J-L, De Rigal.J, 1980, **Mechanical properties of Young's modulus of human skin in vivo**, Archives of Dermatological Research, Vol.269, No.3, pp.221-232.

Agache.P, 2000, **Physiologie de la peau et exploration fonctionnelles cutanées**, Collection explorations fonctionnelles humaines, ISBN 2 7430 0360 X, 706 pages.

Alam.S.K, Ophir.J, 1997, **Reduction of signal decorrelation from mechanical compression of tissues by temporal stretching : Applications to elastography**, Ultrasound in Medicine and Biology, Vol.23, No.1, pp.95-105.

Alam.S.K, Ophir.J, Varghese.T, 2000, **Elastographic Axial Resolution Criteria : An experimental study**, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, Vol.47, No.1.

Alexander.H, Cook.T.H, 1977, **Accounting for natural tension in the mechanical testing of human skin**, The Journal of Investigative Dermatology, Vol.69, pp.310-314.

Alexander.H, Miller.D.L, 1979, **Determining skin thickness with pulsed ultrasound**, The Journal of Investigative Dermatology, Vol.72, pp.17-19.

Aoyama.T, Francke.U, Gasner.C, Furthmayr.H, 1995, **Fibrillin abnormalities and prognosis in Marfan syndrome and related disorders**, American Journal of Medical Genetics, Vol.58, pp169-176.

Barbenel.J.C, Evans.J.H, 1977, **The time-dependent mechanical properties of skin**, The Journal of Investigative Dermatology, Vol.69, pp.318-320.

Bercoff.J, Chaffai.S, Tanter.M, Sandrin.L, Catheline.S, Fink.M, Gennisson.J.L, Meunier.M, 2003, **In Vivo breast tumor detection using transient elastography**, Ultrasound in Medicine and Biology, Vol.29, No.10, pp.1387-1396.

Berson.M, Gregoire.J-M, Gens.F, Rateau.J, Jamet.F, Vaillant.L, Tranquart.F, Pourcelot.L, 1999, **High Frequency (20MHz) ultrasonic devices : advantages and applications**, European Journal of Ultrasound, Vol.10, pp.53-63.

Bischoff.J.E, Arruda.E.M, Grosh.K, 2000, **Finite element modeling of human skin using an isotropic nonlinear elastic constitutive model**, Journal of Biomechanics, Vol.33, pp.6445-652.

Catheline.S, 1998, **Interferomètrie-speckle ultrasonore : Application à la mesure d'élasticité**, Thèse présentée à l'Université Paris VII.

Catheline.S, Genisson.J-L, Delon.G, Fink.M, Sinkus.R, Abouelkaram.S, 2004, **Measurement of viscoelastic properties of homgeneous soft solid using transient elastography : An inverse problem approach**, Journal of Acoustical Society of America, Vol.116, No.6, pp.3734-3741.

Cespedes.I, Ophir.J, Ponnekanti.H, Maklad.N, 1993, **Elastography : Elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast *In Vivo***, Ultrasonic Imaging, Vol.15, pp.73-88.

Cespedes.I, Ophir.J, 1993, **Reduction of image noise in elastography**, Ultrasonic Imaging, Vol.15, pp.89-102.

Chiavassa-Gandois.H, Despeyroux-Ewers.ML, Loustau.O, Vial.J,Murat-Lalande.C, Marguery.M.C, Sans.N, Railhac.JJ, 2006, **IRM de la peau pathologique : Résultats préliminaires**, poster électronique.

Cook.T, Alexander.H, Cohen.M, 1977, **Experimental method for determining the 2-dimensional mechanical properties of living human skin**, Medical and Biological Engineering and Computing, Vol.15, pp.381-390.

Daly.C.H, Odland.G.F, 1979, **Age-related Changes in the Mechanical Properties of Human Skin**, The Journal of investigative Dermatology, Vol.73, pp.84-87.

Dean.J.C, 2007, **Marfan syndrome : clinical diagnosis and management**, European Journal of Human Genetics, Vol.15, No.7, pp.724-733.

Dellaleau.A, Josse.G, Lagarde.J-M, Zahouani.H, Bergheau.J-M, 2008, **A nonlinear elastic behavior to identify the mechanical parameters of human skin in vivo**, Skin Research and Technology, Vol.14, pp.152-164.

De Paepe.A, Devereux.R.B, Dietz.H.C, Hennekan.R.C, Pyeritz.R.E, 1996, **Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome**, American Journal of Medical Genetics, Vol.62, No.4, pp.417-426.

Diridollou.S, 1994, **Étude du comportement mécanique cutané par technique ultrasonore haute résolution**, Thèse présentée à l'Université François Rabelais Académie d'Orléans-Tours, 203 pages.

Diridollou.S, Berson.M, Vabre. V, Black.D, Karlsson.B, Auriol.F, Gregoire.J-M, Yvan.C, Vaillant.L, Gall.Y, Patat.F, 1998, **An in vivo method for measuring the mechanical properties of the skin using ultrasound**, Ultrasound in Medicine and Biology, Vol.24, Iss.2, pp.215-224.

Diridollou.S, Patat.F, Gens.F, Vaillant.L, Black.D, Lagarde.J-M, Gall.Y, Berson.M, 2000, **In vivo model of the mechanical properties of the human skin under suction**, Skin Research and Technology, Vol.6, pp.214-221.

Diridollou.S, Black.D, Lagarde.J-M , Gall.Y, Berson.M, Vabre.V, Patat.F, Vaillant.L, 2000, **Sex- and site-dependent variations in the thickness and mechanical properties of human skin in vivo**, International Journal of Cosmetic Science, Vol.22, No.6, pp.421-435.

Diridollou.S, Vabre.V, Berson.M, Vaillant.L, Black.D, Lagarde.J-M ; Grégoire.J-M, Gall.Y, Patat.F, 2001, **Skin ageing : changes of physical properties of human skin in vivo**, International Journal of Cosmetic Science, Vol.23, No.6, pp.353-362.

Edsberg.L.E, Mates.R.E, Baier.R.E, Lauren.M, 1999, **Mechanical characteristics of human skin subjected to static versus cyclic normal pressures**, Journal of Rehabilitation Research & Development, Vol.36, No.2.

El Gammal.S, Hartwig.R, Aygen.S, Mauermann.T, El Gammal.C, Altermeyer.P, 1996, **Improved resolution of magnetic resonance microscopy in examination of skin tumors**, Journal of Investigative Dermatology, Vol.43, pp.149-157.

Evans.E.E, Alderson.A, 2000, **Auxetic materials : Functional Materials and Structure from Lateral Thinking !**, Advanced Material, Vol.12, No.9, pp.617-628.

Fornage.B.D, 1995, **High-frequency sonography of the skin**, European Journal of Ultrasound, pp.173-182.

Fung.Y.C, 1993, **Mechanical Properties of living tissues**, Second Edition, Springer, ISBN 3 540 97947 6, 547 pages.

Fung.Y.C, 1996, **Diagnostic Ultrasound, Imaging and Blood Flow Measurements**, Taylor & Francis, ISBN 0-8247-4096-3, 215 pages.

Gamblicher.T, Matip.R, Moussa.G, Altmeyer.P, Hoffman.K, 2006, **In vivo data of epidermal thickness evaluated by optical coherence tomography : Effects of age, gender, skin type, and anatomic site**, Journal of Dermatologic Science, Vol.44, pp.145-152.

Gamblicher.T, Regeniter.P, Bechara.F.G, Orlikov.A, Vasa.R, Moussa. G, Stüker.M, Altmeyer.P, Hoffman.K, 2007, **Characterization of begnin and malignant melanocytic skin lesions using optical coherence tomography in vivo**, J. American Academy of Dermatology, Vol.57, No.4, pp.629-637 .

Glüer.C.C, Blake.G.PJ, Lu.Y, Blunt.B.A, Jergas. M, Genant.H.K, 1995, **Accurate Assessment of Precision Errors : How to measure the Reproducibility of Bone Densitometry Techniques**, Osteoroporis International, Vol.5, pp.262-270.

Grahame.R, Holt.PJ, 1969, **The influence of ageing on the in vivo elasticity of human skin**, Gerontologica, Vol.15, pp.121-139.

Grahame.R, Pyeritz.R.E, 1995, **The Marfan syndrome : joint and skin manifestations are prevalent and correlated**, British Journal of Rheumatology, Vol.34, pp.126-131.

Gray.J.R, Davies.S.J, 1996, **Marfan syndrome**, Journal of Medical Genetics, Vol.33, No.5, pp.403-408.

Hendricks.F.M, Brokken.D, Van Eemeren.J.T.W, Oomens.C.W.J, Baijens.FPT, Horsten.J.B.A.M, 2003, **A numerical-experimental method to caracterize the non-linear mechanical behaviour of human skin**, Skin Research and Technology, Vol.9, pp.274-283.

Jacquet.E, Josse.G, Khatyr.F, Garcin.C, 2008, **A new experimental method for measuring skin's natural tension**, Skin Research and Technology, Vol.14, Iss.1, pp.1-7.

Khatyr.F, Imberdis.C, Vescovo.P, Varchon.D, Lagarde. J-M, 2004, **Model of the viscoelastic behaviour of the skin in vivo and study of anisotropy**, Skin Research and Technology, Vol.10, pp.96-103.

Khatyr.F,Imberdis.C, Varchon.D, Lagarde.J-M, Josse.G, 2006, **Measurement of the mechanical properties of the skin using the suction test**, Skin Research and Technology, Vol.12, pp.24-31.

Kobayasi.T, 1996, **Dermal elastic fibres in the inherited hypermobile disorders**, Journal of Dermatological Science, Vol.41, pp.175-185.

Konofagou.E, Ophir.J, 1998, **A new elastographic method for estimation and imaging of lateral displacements, lateral strains, corrected axial strains and Poisson's ratios in tissues**, Ultrasound in Medecine and Biology, Vol.24, No.8, pp.1183-1199.

Lagarde.J-M, George.J, Soulcié.R, Black.D, 2005, **Automatic measurement of dermal thickness from B-scan ultrasound images using active control**, Skin Research and Technology, Vol.11, pp.79-90.

Langer.K, 1861, **Zue anatomie und phisiologie de haut 1. ueber der spaltbarkeit der cutis**, Sitzungberich der Akademie der Wissenschaften in Wien, Vol.44, pp.19.

Lanir.Y, Fung.Y.C, 1974, **Two-dimensional mechanical properties of rabbit skin**, Journal of biomechanics, Vol.7, pp.29-34 et pp.171-182.

Leveque.J-L, De Rigal.J, Agache.P, Monneur.C, 1980, **Influence of aging on the in vivo extensibility of human skin at a low stress**, Research Dermatology, Vol.269, pp.127-135.

Lim.K.H, Chew.C.M, Chen.P.C.Y, Jeyapalina.S, Ho.H.N, Rappel.J.K, Lim.B.H, 2008, **New extensometer to measure in vivo uniaxial mechanical properties of human skin**, Journal of Biomechanics, Vol.41, pp.931-936.

Millevicz.D, Urban.Z, Boyd.C,2000, **Genetic disorders of the elastic fiber system**, Matrix Biology, Vol.19, pp.471-480.

Mofid.Y, 2004, **Elastographie 2D Haute Fréquence (20MHz) et exploration du tissu cutané in-vivo**, Thèse présentée à l'Université François Rabelais Académie d'Orléans-Tours.

Moon.D.K, Woo.S.L-Y, Takakura.Y, Gabriel.M.T, Abramowitch.S.D, 2006, **The effects of refreezing on the viscoelastic and tensile properties of ligaments**, Journal of Biomechanics, Vol.39, pp.1153-1157.

Moore .K.L, Dalley.A.F, Beauthier.J.P, 2001, **Anatomie médicale, aspects fondamentaux et applications cliniques**, De Boeck, 1217 pages.

Nehal.K.S, Gareau.D, Rajadhyaksha.M, 2008, **Skin Imaging With Reflectance Confcal Microscopy**, Seminars in Cutaneous Medecine and Surgery, pp.37-43.

Ophir.J, Cespedes.I, Ponnekanti.H, Yazdi.Y, Li.X, 1991, **Elastography : a quantitative method for imaging the elastocity of biological tissues**, Ultrasonic Imaging, Vol.13, pp.111-134.

Ophir.J, Cespedes.I, Garra.B, ponnekanti.H, Huang.Y, Maklad.N, 1996, **Elastography : Ultrasonic imaging of tissue strain and elastoc modulus in vivo**, European Journal of Ultrasound, Vol.3, pp.49-70.

Ophir.J, Alam.S.K, Garra.B, Kallel.F, Konofagou.E, Krouskop.T, Varghese.T, 1999, **Elastography : ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of the tissues**, Proceeding, Institute of Mechanical Engineers, Vol.213, Part H.

Pan.L, Zan.L, Foster.F.S, 1998, **Ultrasonic and viscoelastic properties of skin under tranverse mechanical stress in vitro**, Ultrasound in Medecine and Biology, Vol.24, No.7, pp.995-1007.

Parker.K.J, 1996, **Techniques for Elastic Imaging : A Review**,IEEE Engineering in medicine and biology, pp.52-59.

Payne.P.A, 1991, **Measurement properties and function of skin**, Clin.Phys.Physiol.Meas., Vol.12, Iss.2, pp105-129.

Reihsner.R, Balog.B, Menzel.E.J, 1995, **Two-dimensional elastic properties of human skin in terms of an incremental model at the in vivo configuration**, Medical Engineering and Physics, Vol.17, Iss.4, pp.304-313.

Righetti.R, Kallel.F, Stafford.R.J, Price.R.E, Krouskop.T.A, Kazle.J.D, Ophir.J, 1999, **Elastographic characterization of Hifu-induced lesions in canine livers**, Ultrasound in Medecine and Biology, Vol.25, No.7, pp.1099-1113.

Righetti.R, Ophir.J, Periklis.K, 2002, **Axial resolution in elastography**, Ultrasound in Medecine and Biology, Vol.28, No.1, pp.101-113.

Righetti.R, Srinivasan.S, Ophir.J, 2003, **Lateral resolution in elastography**, Ultrasound in Medecine and Biology, Vol.29, No.5, pp.695-704.

Rolland-Cachera.M.F, Cole.T.J, Sempé.M, Tichet.J, Rossignol.C, Charraud.A, 1990, **Body mass index variations : centiles from birth to 87 years**, European Journal of Clinical Nutrition, Vol.45, pp.13-21.

Roye.D, Dieulesaint.E, 1996, **Ondes élastiques dans les solides**, TomeI, Masson.

Sempé.M, Freeman.J.W, DeVore.D, 2001, **Viscoelastic properties of human skin and processed dermis**, Skin Research and Technology, Vol.7, pp.18-23.

Silver.F.H, Pedron.G, Roy-Pernot.M.P, 1979, **Auxologie, méthodes et séquences**, Théraplix.

Silver.F.H, Seerha.P, Freeman.J.W, Devores.D, 2002, **Viscoelastic properties of young and old human dermis evidence that elastic energy storage occurs in the flexible regions of collagen and elastin**, Journal of applied Polymers science, Vol.86, pp.1978-1985.

Silver.F.H, Siperko.L.M, Seerha.G.P, 2003, **Mechanobiology of force transduction in dermal tissue**, Skin Research and Technology, Vol.9, pp.3-23.

Srinivasan.S, Kallel.F, Ophir.J, 2002, **Estimating the elastographic signal-to-noise ratio using correlation coefficients**, Ultrasound in Medecine and Biology, Vol.28, No.3, pp.359-368.

Srinivasan.S, Ophir.J, Alam.S.K, 2002, **Elastographic Imaging Using Staggered Strain estimates**, Ultrasonic imaging, Vol.24, pp.229-245.

Sugimoto.T, Ueha.S, Itoh.K, 1990, **Tissue hardness measurement using the radiation force of focused ultrasound**, IEEE Ultrasonics Symposium.

Srinivasan.S, Ophir.J, 2003, **A zero-crossing strain estimator for elastography**, Ultrasound in Medecine and Biology, Vol.29, No.2, pp.227-238.

Syndrome de Marfan, 2006, **Syndrome de Marfan**, *http ://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/marfan/trtchir.ht*

Tortora.G.J, Derrickson.B, **Principes d'anatomie et de physiologie**,De Boeck & Larcer, ISBN 978 2 8041 5379 3, 1246 pages.

Tosti.A, Compagno.G, Fazzini.M.L, Villardita.S, 1977, **A ballistometer for the study of the plateolastic properties of the skin**, Journal of investigative Dermatology, Vol.69, pp315-317.

Turnbull.D.H, Starkoski.B.G, Harasiewicz.K.A, Semple.J.L, From.L, Guta.K.A, Sauder.D.N, Foster.F.S, 1995, **A 40-100 MHz B-Scan ultrasound backscatter microscope for skin imaging**, Ultrasound in Medecine and Biology, Vol.21, No.1, pp.79-88.

Varghese.T, Ophir.J, Cespedes.I, 1996a, **Noise reduction in elstograms using temporal stretching with multicompression averaging**, Ultrasound in Medecine and Biology, Vol.22, No.8, pp.1043-1052.

Varghese.T, Ophir.J, 1996b, **Performance optimization in elastography : Multicompression with Temporal Stretching**, Ultrasonic Imaging, Vol.18,No.11, pp.193-214.

Varghese.T, Ophir.J, 1997, **A Theoritical Framework for Performance Characterization of Elastography : The Strain Filter**, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency control, Vol.44, No.1.

Veronda.D.R, Westmann.R.A, 1970, **Mechanical characterization of skin- Finite deformations**, Journal of Biomechanics, Vol.3, pp.111-124.

Vescovo.P, Varchon.D, Humbert.P, 2001, **In vivo tensile tests on human skin : the extensometers**, Bioengineering of the skin : skin biomechanics, Boca Raton, pp.77-90.

Wilkes.G.L, Brown.I.A, Wildnauer.R.H, 1973, **The Biomechanical properties of skin**, Critical Reviews in Bioengineering Physiology, pp.453-495.

Yamakoshi.Y, Sato.J, Sato.T, 1990, **Ultrasonic imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration**, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, Vol.37, No.2, pp.45-53.

Zeng.Y,Yang.J, Huang.K, Lee.Z, Lee.X, 2001, **A comparison of biomechanical properties between human and porcine cornea**, Journal of Biomechanics, Vol.34, pp.533-537.

Zheng.Y.P, Mak.A.F.T, Bokong.L, 1999, **Objective assessment of limb tissue elasticity : Development of a manual indentation procedure**, Journal of Rehabilitation Research & Development, Vol.36, No.2.