

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR ANNABA UNIVERSITY

UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR ANNABA



جامعة باجي مختار- عنابة

Année 2018

Faculté des Sciences

Département de Physique

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de

Doctorat en Sciences

*Caractérisation Ultrasonore des Stades de la Fibrose
Hépatique: Approche multiparamétrique*

Option: Physique des Matériaux

Par

Razika BOUZITOUNE

Directeur de thèse: Mahmoud MEZIRI Professeur Université Badji Mokhtar- Annaba

Devant le jury

Président: Abdelmalik DJEKOUN Professeur Université Badji Mokhtar- Annaba

Examineurs: Bouzid BOUDJEMA Professeur Université 20 Août 1955- Skikda

Djamel OMEIRI Professeur Université 20 Août 1955- Skikda

Membre invité: Mokhtar BOUDELAA Professeur Université Badji Mokhtar- Annaba

Dédicaces

Je tiens à dédier ce travail :
A la mémoire de mon regrettable père.
A ma très chère mère
A ma chère soeur : soumia
A mes chères frères : Soufiane, Mohamed Lazhar, Khaled et leur conjoint.
A ma nièce : Hiba.



Remerciements

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant « Allah », pour m'avoir donné la force, la volonté, et la patience nécessaires pour accomplir ce travail. L'achèvement de ce travail n'aurait pu voir le jour sans la collaboration de nombreuses personnes qu'il m'est agréable de les remercier.

Le travail présenté dans cette thèse a été effectué au sein du laboratoire de Magnétisme et de Spectroscopie des Solides (LM2S), faculté des sciences, Département de physique, à l'Université de Badji Mokhtar, Annaba.

Tout d'abord, J'exprime ma profonde gratitude envers mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Mahmoud MEZIRI qui m'a encadrée tout au long de cette thèse. Vos conseils avisés, votre expérience, votre rigueur scientifique et votre soutien inconditionnel m'ont permis de mener ce travail à terme. Je suis reconnaissante pour la disponibilité dont il a fait preuve et pour la confiance qu'il m'a accordée. Merci pour tout le temps consacré au suivi de ce travail.

Je suis très honorée de la présence de monsieur Abdelmalik DJEKOUN, Professeur à l'université Badji Mokhtar d'Annaba. Je tiens à le remercier vivement pour avoir accepté de présider le jury.

J'adresse mes remerciements également à messieurs Bouzid BOUDJEMA et Djamel OMEIRI, Professeurs à l'université 20 Août 1955 de skikda, pour avoir accepté de juger mon travail en tant que examinateurs et pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture de ce manuscrit.

Je tiens aussi à remercier monsieur Mokhtar BOUDELLAA, Professeur à l'université Badji Mokhtar d'Annaba, pour avoir accepté de juger mon travail en tant que Membre invité, et pour le temps qu'il a consacré à la lecture de ce manuscrit.

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements à monsieur Pascal LAUGIER, Directeur de Laboratoire d'Imagerie paramétrique, Université Paris 6, pour nous avoir autorisés à utiliser les données ultrasonores.

Mes vifs remerciements sont adressés à messieurs Wagner Coelho de Albuquerque Pereira et Christiano Bittencourt Machado Professeurs à l'université de Rio de Janeiro, Brazil, pour leur aide et l'échange scientifique.

Comme je tiens à exprimer mes remerciements très spéciaux, à Monsieur Mohamed Benabdeslem, pour tous les efforts qu'il a consentis pour contribuer à la correction de cette thèse de Doctorat en sciences, et à Monsieur Nouredine Benslim aussi qui d'une façon ou d'une autre m'a aidé au cours de cette thèse.

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans l'aide de Monsieur Adel Bouchereb, Maître de conférence classe A à l'université Badji Mokhtar d'Annaba, pour son collaboration scientifique et son aide précieuse que ce soit pour la maîtrise du logiciel ou en dépannage instantané. Ses compétences m'ont permis un gain de temps important dans mon travail.

Je remercie également mon frère Khaled Bouzitoune pour son aide précieuse pour résoudre tout type de problème dans le domaine de l'informatique. Il a toujours été à mes côtés et m'a soutenue d'une manière incondionnelle.

Je tiens à remercier tout particulièrement mes amies qui ont su m'écouter, m'aider et m'accompagner dans ces moments difficiles. Un immense merci, donc, à Saida Chouf, Moufida Boukhtouta.

Je ne serai oublié de remercier pour le soutien moral, les encouragements de : Hamida, Fatma Zohra, Naouam. Les autres se reconnaîtront d'eux-mêmes, je l'espère, en voulant bien m'excuser de ne les avoir point cités.

Finalement, mes derniers et plus tendres remerciements vont à ma famille qui m'a toujours épaulée, ma chère mère, mes frères, ma sœur, pour leur aide, leur patience, leur soutien moral et leur encouragement sans faille tout au long de la période de la préparation de ma thèse, et sans lesquels je n'en serais pas là aujourd'hui.

J'adresse également mes remerciements à tous mes collègues et au personnel administratif du département de physique de l'université Badji Mokhtar d'Annaba.

ملخص

يهدف هذا العمل إلى دراسة امكانية التمييز بين المراحل المبكرة للتليف الكيدي (F1, F0) . في هذه الدراسة، قمنا باستعمال طريقة لتصنيف للمراحل المبكرة للتليف الكيدي على أساس خصائص متعددة الوسائط باستخدام إشارات لموجات فوق الصوتية للتشتت التي تم تطبيقها على عينات كبد بشرية في المختبر.

لاختبار القدرة على التمييز بين مراحل التليف في الكبد: F0 (العادي)، F1، F3، طبقاً لـ Score METAVIR. قمنا بدمج الوسائط فوق الصوتية (معامل التشتت (Bc)، السرعة الصوتية (SoS)، معامل التخميد (Ac)، متوسط التباعد بين الناشر (MSS) وللمحدر الطيفي (SS))، في اثنين و ثلاثة وسائط.

أولاً، استخدمنا اختبار Kolmogorov-Smirnov للتحقق من قدرة كل وسيط في التمييز بين مرحلتين من التليف. أظهرت النتائج أن معامل التشتت (Bc) هو الوسيط الوحيد القادر على التمييز بين المراحل بمستوى $p < 0.025$. هذا لا يعني أن جميع العينات مصنفة بشكل جيد. لهذا، قمنا بدراسة تصنيف جميع الوسائط بشكل فردي وفقاً للمراحل التليف (F0، F1 و F3) من خلال تحليل التمييز.

نتائج تحليل التمايز بينت أن الوسيط الفردي الأكثر ملائمة هو Bc متبوع بـ SoS، MSS و Ac. لهذا السبب، قمنا بدمج كل وسيط (SoS، Ac، MSS، SS) مع معامل التشتت (Bc).

أظهر التحليل التمييزي للدمج بين وسيطين أن (SoS، Bc) و (Ac، Bc) لها تصنيف أفضل (93%) مع مستوى عالٍ من الدلالة ($p < 0.00001$). هذه المجموعات قادرة على تمييز (F0، F3) و (F1، F3) على التوالي. ومع ذلك، لا تبدو هذه النتائج مرضية للغاية للتمييز الجيد في المراحل الأولى من التليف. لهذا اقترحنا إضافة وسيط ثالث إلى المجموعة.

النتائج التي تم الحصول عليها عن طريق الجمع بين الوسائط الثلاث (Ac، SoS، Bc)، أظهرت تصنيف صحيح 100% مع مستوى عالٍ من الدلالة $p < 0.00001$.

تشير النتائج التي تم الحصول عليها إلى أننا تمكنا من التمييز بين المراحل الأولى (F0، F1) من خلال طريقة متعددة الوسائط. هذه الطريقة لديها إمكانية كبيرة لتمييز بين المراحل المبكرة للتليف، كما أنها يمكن أن تلعب دوراً هاماً في تشخيص ومتابعة رصد التليف الكيدي.

كلمات البحث: تحليل التمايز، تليف الكبد، دراسة متعددة الوسائط، موجات فوق الصوتية.

Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier la possibilité de discriminer les premiers stades de la fibrose hépatique (F0, F1). Dans cette étude, nous avons exploré une approche pour classifier les premiers stades de la fibrose sur la base d'une caractérisation multiparamétrique. Cette caractérisation utilise des signaux ultrasonores rétrodiffusés qui ont été appliqués sur des échantillons de foie humain, in vitro. Afin de tester le potentiel de la discrimination entre les stades de la fibrose hépatique : F0 (normal), F1, F3, selon le score de METAVIR, nous avons combiné en deux et trois les paramètres ultrasonores suivants : coefficient de rétrodiffusion (Bc), vitesse ultrasonore (SoS), coefficient d'atténuation (Ac), espacement moyen du diffuseur (MSS) et la pente spectrale (SS).

En premier lieu, nous avons utilisé le test de Kolmogorov-Smirnov pour vérifier la capacité de chaque paramètre dans la discrimination entre deux stades de la fibrose. Les résultats montrent que le coefficient de rétrodiffusion (Bc) est le seul paramètre capable de discriminer entre les stades avec un niveau de signification $p < 0.025$. Cela ne signifie pas que toutes les observations sont bien classées. Pour cela, nous avons étudié la classification de tous les paramètres individuellement en fonction de stades de la fibrose (F0, F1 et F3) par l'analyse discriminante. L'analyse discriminante d'un seul paramètre a montré que le paramètre le plus pertinent est le Bc, suivi de SoS, SS, MSS et enfin Ac. Pour cette raison, nous avons combiné chaque paramètre (SoS, Ac, MSS, SS) avec le coefficient de rétrodiffusion (Bc). L'analyse discriminante de la combinaison de deux paramètres a montré que les combinaisons (Bc, SoS) et (Bc, Ac) ont une meilleure classification (93%) avec un niveau de signification élevé ($p < 0,00001$). Ces combinaisons sont capables de caractériser respectivement (F0, F3) et (F1, F3). Néanmoins, ces résultats n'apparaissent pas vraiment satisfaisant pour une bonne discrimination des premiers stades de la fibrose. Alors, nous nous sommes proposé d'ajouter un troisième paramètre à la combinaison. Les résultats obtenus par la combinaison (Bc, SoS, Ac) ont montrés une classification de 100% correcte avec un haut niveau de $p < 0,00001$.

Tous les résultats obtenus lors de cette étude montrent que nous avons pu discriminer entre les premiers stades (F0 et F1) par l'approche multiparamétrique. Cette approche présente un grand potentiel pour différencier les stades de la fibrose et pourrait ainsi jouer un rôle important dans le diagnostic et le suivi de la fibrose hépatique.

Mots-clés :Analyse discriminante, Fibrose du foie, Etude multiparamétrique, Ultrasons.

Abstract

The objective of this work is to study the possibility of discriminating the early stages of liver fibrosis (F0, F1). In this study, we explored an approach to classify the early stages of fibrosis based on a multiparametric characterization by the use of backscattered ultrasound signals that were applied to human liver samples, in vitro. To test the potential for discrimination between the stages of liver fibrosis : F0 (normal), F1, F3, according to the METAVIR score, we combined the ultrasound parameters (backscatter coefficient (Bc), speed of sound (SoS), attenuation coefficient (Ac), mean scatterer spacing (MSS) and spectral slope (SS) in two, three parameters.

First, we used the Kolmogorov-Smirnov test to check the ability of each parameter in the discrimination between two stages of fibrosis. The results show that the backscattering coefficient (Bc) is the only parameter able to discriminate between stages with a level of significance $p < 0.025$. This does not mean that all observations are well ranked. For this, we have studied the classification of all the parameters individually according to stages of fibrosis (F0, F1 and F3) by the discriminant analysis. The discriminant analysis of a single parameter showed that the most relevant parameter is Bc, followed by SoS, SS, MSS and Ac. For this reason, we have combined each parameter (SoS, Ac, MSS, SS) with the backscattering coefficient (Bc).

Discriminant analysis of the two-parameter combination showed that the combinations (Bc, SoS) and (Bc, Ac) have a better classification (93%) with a high level of significance ($p < 0.0000$). These combinations are able to characterize (F0, F3) and (F1, F3) respectively. Nevertheless, these results do not seem really satisfactory for good discrimination of the early stages of fibrosis.

So, we proposed to add a third parameter to the combination. The results obtained by the combination (Bc, SoS, Ac) showed a classification of 100% correct with a high level of $p < 0.0000$. The figure of discriminant function scores of this combination shows a clear separation between the stages F0, F1 and F3, and in particular between F0 and F1. Thus, the samples were well classified for each group.

The results obtained show that we were able to discriminate between the first stages (F0 and F1) by the multiparametric approach. This approach has great potential to differentiate the stages of fibrosis and could thus play an important role in the diagnosis and monitoring of liver fibrosis.

Keywords : Discriminant analysis, Liver fibrosis, Multiparametric study, Ultrasound.

Table des matières

Introduction générale	1
1 <i>Contexte bibliographique : Ultrasons & Echographie ultrasonore</i>	4
1.1 Bases physiques des ultrasons	4
1.1.1 Les ultrasons	4
1.1.2 Définition des ultrasons	5
1.1.3 L'onde ultrasonore	6
1.2 Principe de l'échographie	16
1.2.1 Transducteur	17
1.2.2 Formation de l'image ultrasonore	18
1.2.3 Les différents modes d'imagerie médicale	19
1.2.4 Qualité de l'image échographique	25
1.2.5 Analyse du signal échographique	27
1.2.6 Applications des ultrasons	30
1.2.7 Avantages des ultrasons	31
1.2.8 Limites des ultrasons	31
1.3 Conclusion	32
Bibliographie	32
2 <i>Contextes médical et scientifique de l'étude du foie humain</i>	37
2.1 Anatomie générale du foie	37
2.1.1 Description	37
2.2 Structure	38
2.2.1 Vascularisation du foie	39
2.2.2 Parenchyme hépatique	40
2.3 Histologie du foie	41
2.3.1 Cellules composant le foie : <i>les hépatocytes</i>	41
2.3.2 Lobules hépatiques	42
2.4 Principales fonctions du foie	43

2.4.1	Sécrétion de la bile	43
2.4.2	Stockage des vitamines	44
2.4.3	Synthétiseur	44
2.4.4	Détoxification	44
2.5	Différentes maladies du foie	45
2.5.1	Stéatose hépatique (ou foie gras)	45
2.5.2	Fibrose hépatique	46
2.5.3	Cancer du foie	54
2.6	Principales méthodes d'exploration du foie	55
2.6.1	Imagerie médicale	55
2.6.2	Ponction biopsie du foie (PBH)	56
2.7	Conclusion	58
	Bibliographie	58
3	Méthodes et Matériels	63
3.1	Protocole expérimental	63
3.1.1	Préparation des échantillons du foie	63
3.1.2	Matériel d'acquisition ultrasonore	64
3.1.3	Transducteur ultrasonore	65
3.2	Modélisation du signal échographique des tissus biologiques	65
3.2.1	Formation du signal ultrasonore RF	65
3.3	Acquisition des données ultrasonores	68
3.3.1	En présence de l'échantillon	68
3.3.2	En absence de l'échantillon	68
3.4	Méthodes d'estimation des paramètres ultrasonores	69
3.4.1	Estimation de coefficient de rétrodiffusion	69
3.4.2	Estimation de la vitesse ultrasonore et du coefficient d'atténuation	77
3.4.3	Estimation de la pente spectrale	81
3.4.4	Estimation de l'espacement moyen des diffuseurs	86
3.5	Etude Histopathologique des échantillons	90
3.6	Etude statistique	91
3.6.1	Paramètres étudiés	91
3.6.2	Logiciel statistique utilisé	91
3.6.3	Méthode statistique utilisée	91
3.7	Conclusion	95
	Bibliographie	95

4 Résultats et Discussions	102
4.1 Etude de la discrimination de stades de la fibrose hépatique par l'approche multi-paramétrique	102
4.1.1 Approche multiparamétrique	102
4.1.2 Description des données	103
4.1.3 Corrélation entre les paramètres ultrasonores	103
4.1.4 Test de Kolmogorov Smirnov	104
4.1.5 Méthode standard	106
4.1.6 Analyse discriminante d'un seul paramètre	107
4.1.7 Combinaison des paramètres ultrasonores	108
4.1.8 Niveau de signification	130
4.2 Résultats histopathologiques	130
4.3 Discussion	132
4.4 Conclusion	137
Bibliographie	137
Conclusion générale	140
A Propagation de l'onde ultrasonore dans un milieu inhomogène	143
A.1 Propagation de l'onde ultrasonore	143
A.1.1 <i>Équation de Helmholtz</i>	143
A.1.2 <i>Solution de l'équation de diffusion</i>	144
Bibliographie	145
B Données des paramètres ultrasonores pour les stades de fibrose F0, F1, F3	147
C Résultats de la combinaison de quatre et cinq paramètres	148
C.1 Combinaison de quatre paramètres	148
C.1.1 Combinaisons (Bc, SoS, Ac, MSS) et (Bc, SoS, Ac, SS)	148
C.1.2 Combinaisons (Bc, SoS, MSS, SS) et (Bc, Ac, MSS, SS)	152
C.2 Combinaison avec cinq paramètres	156
C.3 Niveau de signification	157
C.3.1 Combinaison de cinq paramètres	158
C.3.2 Combinaison de quatre paramètres	158

Table des figures

1.1	<i>Gammes de sons en fonction de leur fréquence.</i>	6
1.2	<i>Vitesses ultrasonores des différents tissus biologiques mous [18].</i>	8
1.3	<i>Comportement d'une onde ultrasonore incidente au niveau de l'interface (milieu1/milieu2).</i> 12	
1.4	<i>Exemples de variations de l'atténuation exprimée en dB/cm/MHz pour différents tissus [13].</i>	14
1.5	<i>Phénomène de Diffusion.</i>	15
1.6	<i>Coupe typique d'un transducteur ultrasonore.</i>	18
1.7	<i>Diagramme d'un échographe de base.</i>	19
1.8	<i>Signal ultrasonore classique en mode A [50]. On peut facilement établir une corrélation entre (a) les échos reçus au niveau du transducteur et (b) la nature du milieu dans lequel se propage l'onde ultrasonore.</i>	20
1.9	<i>Imagerie médicale par ultrasons en Mode B : a) Schéma de la disposition du système ; b) Image Mode B pour une seule ligne (ligne centrale) ; c) Image Mode B avec un balayage [44].</i>	21
1.10	<i>Imagerie médicale par ultrasons en Mode M / Mode TM : a) Schéma de la disposition du système ; b) Image Mode-M / Mode-TM [44].</i>	22
1.11	<i>Plan de coupe en mode B et en mode C [33].</i>	23
1.12	<i>Effet Doppler.</i>	24
1.13	<i>Imagerie médicale par ultrasons en Mode F : a) Schéma de la disposition du système ; b) Image Mode F [44].</i>	24
1.14	<i>Résolution axiale [16].</i>	26
1.15	<i>Illustration du signal radiofréquence reçu par la sonde après interaction ultrasons-tissu (tracé inférieur). Enveloppe seule conservée pour la réalisation de l'image (tracé supérieur). Notion d'informations perdues [40].</i>	28
2.1	<i>Position du foie dans le corps humain [3].</i>	38
2.2	<i>Anatomie du foie [5].</i>	38
2.3	<i>Schéma de la circulation du sang dans le foie [9].</i>	39
2.4	<i>Vascularisation du foie [10].</i>	40

2.5	<i>Structure globale du foie humain : a) vue inférieure, b) et c) coupes histologiques du parenchyme et de la capsule de Glisson (coloration HES) [13].</i>	41
2.6	<i>Schéma d'un lobule hépatique et de sa vascularisation [21].</i>	42
2.7	<i>Photomicrographie d'une portion d'un lobule du foie [22].</i>	43
2.8	<i>Stéatose hépatique, micro et macrovacuolaire (HES) [30].</i>	46
2.9	<i>Modifications de l'architecture hépatique lors d'une fibrose avancée [32, 35]. On note l'apoptose des hépatocytes, les dépôts de protéines de la matrice extracellulaire, l'activation des cellules de Küpffer et la perte de fenestration des sinusoides [18].</i>	47
2.10	<i>Score Métavir : Illustration des stades de la fibrose hépatique selon le score Métavir. (EP : espace porte et VCL : veine centrolobulaire).</i>	50
2.11	<i>Photographie microscopique d'un fragment de tissu hépatique au stade F4 coloré au picosirius [29].</i>	51
2.12	<i>Image du FibroScan.</i>	54
2.13	<i>Schéma de la ponction biopsie hépatique (voies trans-pariétale et trans-jugulaire) [14].</i>	57
3.1	<i>Représentation schématique du dispositif expérimental ultrasonore in vitro.</i>	64
3.2	<i>Représentation des quatre acquisitions effectuées pour chaque expérience [3].</i>	69
3.3	<i>Schéma représentatif du volume insonifié par un transducteur focalisé avec les notations utilisées dans les équations.</i>	70
3.4	<i>Courbes de rétrodiffusion avant et après la correction d'atténuation. (A) des courbes de coefficient de rétrodiffusion obtenues à partir d'une fenêtre de signal à chaque fois plus profondément à l'intérieur de l'échantillon de foie non corrigées de l'atténuation. (B) les courbes de coefficient de rétrodiffusion obtenues à partir d'une fenêtre à chaque fois plus à l'intérieur de l'échantillon de foie corrigé pour l'atténuation du signal.</i>	75
3.5	<i>Illustration des lignes échographiques qui sont utilisées dans la correction de l'effet de diffraction du faisceau ultrasonore.</i>	76
3.6	<i>Principe de la segmentation d'un signal radiofréquence par une fenêtre glissante (avec un chevauchement de 50%) dans l'analyse de Fourier à courte période. Ici la fonction de pondération $w(t)$ est de type rectangulaire [2].</i>	77
3.7	<i>Méthode de substitution en réflexion.</i>	77
3.8	<i>Représentation schématique de la méthode de substitution pour l'estimation de la vitesse ultrasonore (SoS).</i>	78
3.9	<i>Représentation schématique pour l'estimation d'atténuation selon la méthode de substitution. En divisant le spectre de puissance du signal réfléchi de la plaque d'acier sans l'échantillon $S_{ref}(f)$, par le spectre de puissance du signal réfléchi de la plaque d'acier avec l'échantillon $S(f)$, on obtient une courbe qui est fonction de Fréquence $\alpha(f)$ et dont le coefficient angulaire est obtenu par régression linéaire [33].</i>	81

3.10	<i>Image en mode B du foie montrant une région d'analyse superposée et un spectre de puissance calibré [46].</i>	83
3.11	<i>Diagramme schématique d'une onde ultrasonore se propageant dans un milieu composé de diffuseurs réguliers et aléatoires. La périodicité est présente dans le signal rétrodiffusé ultrasonore [51].</i>	87
3.12	<i>Processus de l'implémentation du SAC montrant le signal RF, son enveloppe, la matrice bi-fréquentielle et la puissance spectrale en dehors de la diagonale principale montrant la fréquence max qui sera prise pour l'évaluation du MSS [63].</i>	90
4.1	<i>Test de Kolmorov-Smirnov entre deux stades de la fibrose (F0/F1, F0/F3, F1/F3).</i>	106
4.2	<i>Scores des fonctions discriminantes pour chacun des stades de la fibrose en combinant le coefficient de rétrodiffusion (Bc) et la vitesse ultrasonore (SoS).</i>	110
4.3	<i>Centre de gravité pour chacun des groupes des stades de la fibrose pour la combinaison (Bc, SoS).</i>	112
4.4	<i>Représentation de régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenue à partir de la combinaison (Bc, Ac).</i>	113
4.5	<i>Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, MSS).</i>	115
4.6	<i>Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité pour la combinaison (Bc, SS).</i>	117
4.7	<i>Représentation de régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenue à partir de la combinaison (Bc, SoS, MSS).</i>	119
4.8	<i>Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, SoS, SS).</i>	120
4.9	<i>Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leur centre de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, Ac, MSS).</i>	121
4.10	<i>Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, Ac, SS).</i>	122
4.11	<i>Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, MSS, SS).</i>	123
4.12	<i>Représentation de régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenue à partir de la combinaison (Bc, SoS, Ac); nette séparation des groupes.</i>	128
4.13	<i>Images de coupes colorées H & E (6_ des grossissements) des différents stades de la fibrose F0, F1, F3 et F4).</i>	132
A.1	<i>Géométrie utilisée dans les équations de la diffusion [3, 7].</i>	145

C.1	<i>Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leur centre de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, SoS, Ac, MSS).</i>	149
C.2	<i>Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, SoS, Ac, SS).</i>	150
C.3	<i>Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, SoS, MSS, SS).</i>	153
C.4	<i>Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, Ac, MSS, SS).</i>	154
C.5	<i>Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, SoS, Ac, MSS, SS).</i>	156

Liste des tableaux

1.1	Paramètres acoustiques de différents tissus biologiques du corps humain [16].	7
1.2	Résumé des fréquences utilisées pour les applications médicales [21].	9
1.3	Valeurs de α dans les milieux biologiques [17].	11
1.4	Coefficients de réflexion et de transmission à incidence normale pour différentes interfaces [25].	13
1.5	Valeurs approximatives de résolutions axiales et de profondeur maximale d'étude pour des fréquences classiques en échographie [53].	26
2.1	Système METAVIR [38, 40].	49
2.2	Scores semi quantitatifs de fibrose[43].	52
4.1	Corrélation entre les paramètres ultrasonores.	104
4.2	Test de Kolmogorov-Smirnov appliqué aux différents stades de la fibrose (F0, F1, F3) pour les paramètres : vitesse ultrasonore (SoS), coefficient d'atténuation (Ac), coefficient de rétrodiffusion (Bc), l'espacement moyen entre les diffuseurs (MSS) et la pente spectrale (SS).	105
4.3	Résumé de la méthode standard de l'analyse discriminante pour tous les paramètres ultrasonores : Vitesse ultrasonore (SoS), Coefficient d'atténuation (Ac), Coefficient de rétrodiffusion (Bc), Espacement moyen entre les diffuseurs (MSS) et Pente spectrale (SS).	107
4.4	Matrice de la classification obtenue à partir de l'analyse discriminante de paramètres Bc, SoS, Ac, MSS et SS.	108
4.5	Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de la paire (Bc, SoS).	111
4.6	Centre de Gravité des stades pour la paire (Bc, SoS).	111
4.7	Matrice de classification de (Bc, SoS).	112
4.8	Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, Ac).	113
4.9	Centre de Gravité des stades pour la paire (Bc, Ac).	114
4.10	Matrice de classification de (Bc, Ac).	114
4.11	Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, MSS).	115

4.12	Centre de Gravité des stades pour la paire (Bc, MSS).	116
4.13	Matrice de classification de (Bc, MSS).	116
4.14	Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, SS).	117
4.15	Centre de Gravité des stades pour la paire (Bc, SS).	118
4.16	Matrice de classification de (Bc,SS).	118
4.17	Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques des combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS), (Bc, Ac, SS) et (Bc, MSS, SS).	124
4.18	Centre de Gravité des stades pour les combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS), (Bc, Ac, SS) et (Bc, MSS, SS).	125
4.19	Matrice de classification des combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS) et (Bc, Ac, SS) et (Bc, MSS, SS).	126
4.20	Classification des 15 échantillons de la combinaison (Bc, MSS, SS).	127
4.21	Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, SoS, Ac).	128
4.22	Centre de Gravité des stades pour la paire (Bc, SoS, Ac).	129
4.23	Matrice de classification de la combinaison (Bc, SoS, Ac).	129
4.24	Niveau de signification p de la combinaison (Bc, SoS, Ac).	130
4.25	Niveau de signification p de (Bc, SoS).	130
4.26	Classement des échantillons selon le score METAVIR.	131
B.1	Valeurs des paramètres ultrasonores (Vitesse ultrasonore (SoS), Coefficient d'Atténuation (Ac), Coefficient de rétrodiffusion (Bc), Espacement moyen de diffuseurs (MSS) et Pente spectrale (SS)) des 15 échantillons utilisés dans cette étude : a) Valeurs moyennes, b) Valeurs d'Ecart-type.	147
C.1	Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, SoS, Ac, MSS).	151
C.2	Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, SoS, Ac, SS).	151
C.3	Centre de gravité des stades de (Bc, SoS, Ac, MSS) et (Bc, SoS, Ac, SS).	151
C.4	Matrice de classification de (Bc, SoS, Ac, MSS), (Bc, SoS, Ac, SS).	152
C.5	Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, SoS, MSS, SS) et (Bc, Ac, MSS, SS).	154
C.6	Centre de Gravité des stades pour (Bc, SoS, MSS, SS) et (Bc, Ac, MSS, SS).	155
C.7	Matrice de classification de (Bc, SoS, MSS, SS) et (Bc, Ac, MSS, SS).	156
C.8	Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques dans les échantillons de foie humain (Bc, SoS, Ac, MSS, SS).	157
C.9	Centre de Gravité des stades pour (Bc, SoS, Ac, MSS, SS).	157
C.10	Niveau de signification p de la combinaison (Bc, SoS, Ac, MSS, SS).	158
C.11	Niveau de signification p de la combinaison (Bc, SoS, Ac, MSS).	158
C.12	Niveau de signification p de la combinaison (Bc, SoS, Ac, SS).	158

Liste des symboles

c	Vitesse de propagation de l'onde ultrasonore.
E	Module de Young (ou module d'élasticité) du tissu étudié.
ρ	Densité du tissu étudié.
λ	Longueur d'onde.
f	La fréquence.
Z	Impédance acoustique.
c_1	Vitesse de l'onde dans le milieu 1.
c_2	Vitesse de l'onde dans le milieu 2.
θ_i	Angle d'incidence.
θ_t	Angle de l'onde transmise.
R	Coefficient de réflexion.
I_i	Intensité incidente.
I_r	Intensité réfléchie.
Z_1	Impédance du milieu 1.
Z_2	Impédance du milieu 2.
θ_r	Angle de l'onde réfléchie.
T	Coefficient de transmission.
t_s	Temps de vol entre le transducteur et la surface du foie .
$t_{p/f}$	Temps de vol entre le transducteur et la limite postérieure du foie (plaquée contre la plaque en acier).
t_p	Temps de vol entre le transducteur et la plaque d'acier à travers le sérum physiologique.
z	Distance séparant le début du volume de mesure dV du transducteur.
$A(z, f)$	Fonction de transfert d'atténuation dans le sérum physiologique.
$D_V^2(z, f)$	Intégrale sur le volume dV de la fonction de diffraction élevée au carré.
$R(z, f)$	Coefficient de rétrodiffusion induit.
$A_0(z_0, f)$	Atténuation au niveau de sérum physiologique.
$A_{foie}(z', f)$	Atténuation au niveau du foie.

z_0	Distance entre le transducteur et la face antérieure de l'échantillon.
T_f	Coefficient de transmission.
$G(f)$	Terme dépendant de la source.
R_p	Coefficient de réflexion du réflecteur plan.
D_s	Fonction de diffraction dans le sérum physiologique.
$\eta(z, f)$	Coefficient de rétrodiffusion.
$S(z, f)$	Spectre de puissance du signal échographique.
$S_{ref}(z, f)$	Spectre de puissance du signal de référence.
a	Rayon du transducteur.
k	Nombre d'onde.
R_p	Coefficient de réflexion en amplitude sur la plaque plan.
d	Epaisseur de la fenêtre de segmentation.
F	Distance focale du transducteur.
$1/(0.63)^2$	Compensation du fonction de la fenêtre de Hamming.
L	longueur de la fenêtre de Hamming.
ρ	Rayon effectif du diffuseur.
2ρ	Taille moyenne de diffuseur (ou diamètre).
f_1 et f_2	Fréquences minimale et maximale.
B	Bande passante.
f_c	Fréquence centrale.
b	Bande passante fractionnée.
$V_{s\phi}$	Vitesse ultrasonore dans le sérum physiologique.
Δz	Distance du déplacement du transducteur.
l_{foie}	Epaisseur de l'échantillon.
Z	Distance capteur-réflecteur.
R_p	Coefficient de réflexion sérum-réflecteur.
$A_{foie}(d, f)$	Fonction d'atténuation dans la tranche de foie.
$\alpha(f)$	Coefficient de l'atténuation.
f_p	Fréquence du pic spectral maximal, hors de la diagonale principale et qui correspond à la périodicité des diffuseurs.

Abréviations

RF	Signal radiofréquence.
FFT	Transformée de Fourier Rapide.
PBH	Ponction biopsie hépatique.
SoS	Vitesse ultrasonore.
Ac	Coefficient de l'atténuation.
Bc	Coefficient de rétrodiffusion.
SS	Pente spectrale.
MSS	Espacement moyen des diffuseurs.
ROI	Région d'intérêt.
SD	Ecart-type (Standard Déviation).
SAC	Fonction d'autocorrection spectrale (Spectral autocorrelation).

Introduction générale

Les ultrasons sont devenus une méthode de diagnostic médical largement utilisée. La grande diversité de leurs applications a focalisé une quantité phénoménale de travaux depuis le début des années 1970. Ils sont beaucoup utilisés pour la caractérisation des tissus biologiques (cœur, foie et prostate, ... etc.) in vitro et in vivo. Cette technique a commencé à offrir des perspectives assez intéressantes pour le traitement de certaines tumeurs cancéreuses.

Les recherches actuelles, sur l'imagerie médicale quantitative, s'intéressent essentiellement à l'amélioration de la qualité des images et l'extraction des paramètres quantitatifs qui sont nécessaires à la caractérisation tissulaire, afin de soutenir le diagnostic des différentes pathologies comme par exemple la fibrose hépatique qui est l'objet de ce travail.

Le foie est un organe très important aussi bien par sa taille que pour le rôle qu'il assure au niveau physiologique. Sa situation lui permet d'accomplir des fonctions indispensables à la vie, telles que les fonctions de détoxification et de stockage. Tout dysfonctionnement de cet organe majeur ont des conséquences graves sur la santé, allant jusqu'à engager le pronostic vital.

Les maladies chroniques du foie constituent un problème majeur de santé publique et sont responsables d'une morbi-mortalité spécifique touchant les pays du monde entier. Leur prise en charge ainsi que leur pronostic sont largement basés sur la présence et le développement d'une fibrose hépatique, qui peut survenir lors de toute hépatopathie chronique. La fibrose hépatique est la principale conséquence commune à toutes les maladies chroniques du foie quelle qu'en soit la cause : alcoolique (d'origine toxiques), virale (hépatites), génétique ou métabolique (obésité, diabète, hépatosidérose). Elle est caractérisée par l'accumulation excessive d'une matrice extracellulaire de composition altérée dans le parenchyme hépatique.

L'aggravation progressive de la fibrose hépatique peut éventuellement conduire chez un certain nombre de patients à des complications graves comme la cirrhose, un état qui peut entraîner de sérieux problèmes comme l'ascite, les hémorragies digestives sur rupture de varices œsophagiennes, l'encéphalopathie et le carcinome hépatocellulaire. La cirrhose est une source de morbidité et de mortalité élevées.

Pour éviter cela, il serait intéressant de quantifier les stades de la fibrose hépatique dès le diagnostic d'une hépatopathie chronique et pendant son évolution. L'évaluation précise du stade de la fibrose hépatique apporte au clinicien une estimation du pronostic dès la prise en charge initiale de

ces patients, mais permet également la réalisation d'une surveillance évolutive, et intervient dans la décision et le choix d'un traitement adéquat.

Jusqu'à présent, les recherches sur la progression de la fibrose se sont surtout orientées vers les stades extrêmes de la pathologie (normal / cirrhose ou cancer) et ont donné peu d'importance à la caractérisation des premiers stades de la fibrose. Les méthodes de diagnostic de cette dernière ont progressé au cours des dernières années (FibroTest, Fibromètre et Elastographie). Cependant, la biopsie du foie reste la «gold standard» pour évaluer le stade et l'activité de la fibrose hépatique en dépit de certaines limitations (c'est-à-dire un taux élevé de morbidité et de mortalité).

En outre, la biopsie du foie a d'autres inconvénients : les erreurs possibles d'évaluation liées au développement mixte de la fibrose, sans oublier que cette technique ne peut pas être utilisée de manière routinière pour la surveillance médicale. L'inconvénient de la biopsie du foie conduit de nombreuses équipes à développer des méthodes alternatives et non invasives pour diagnostiquer la fibrose hépatique. Des méthodes alternatives de la biopsie hépatique ont été proposées par différents auteurs pour la quantification de la fibrose. Parmi elles, nous citons le FibroTest qui est une méthode basée sur des scores sériels combinant différents marqueurs, et donnant une estimation du stade de la fibrose selon l'échelle METAVIR. Les méthodes élastographiques telle que l'élastographie transitoire (Fibroscan), ont joué un rôle important dans l'identification des stades de la fibrose hépatique.

Dans ces études, l'existence d'un chevauchement entre les stades de la fibrose précoce (F0, F1 et parfois F2) a été mentionné. Compte tenu des difficultés des méthodes élastographiques à différencier entre F0 et F1, les auteurs ont préféré fusionner ces deux groupes en un seul (F0-1). Cependant, les méthodes élastographiques sont les plus appropriées pour identifier les stades sévères de la fibrose (F2, F3), et en particulier le stade F4 (cirrhose).

Parmi d'autres techniques intéressantes, la méthode de caractérisation quantitative ultrasonore semble être l'une des plus prometteuses, car elle offre de nombreux avantages : manque de rayonnement, faible coût et facilité de transportivité par rapport à la biopsie du foie. Ces techniques reposent, essentiellement sur l'utilisation des signaux ultrasonores radiofréquences (RF). Il a été aussi montré que la modification de la microstructure des tissus biologiques se répercute directement sur les signaux radiofréquences donc sur les paramètres acoustiques de ces derniers.

A l'aide d'algorithmes spécifiques, des paramètres ultrasonores sont extraits à partir de ces signaux radiofréquences. Les paramètres les plus souvent utilisés, en tant que moyen de discrimination des tissus biologiques, sont la vitesse ultrasonore (SoS), le coefficient de l'atténuation (Ac) et le coefficient de rétrodiffusion (Bc). Certains auteurs ont aussi suggéré l'espace moyen entre les diffuseurs (MSS) ainsi que leurs tailles comme de discrimination.

Pour ces raisons, certains auteurs ont fait des efforts pour évaluer les paramètres ultrasonores et pour tester leur capacité à discriminer entre les différents stades de la fibrose hépatique, selon le score METAVIR. Ils ont montré qu'aucun de ces paramètres ne pouvait discriminer les différents stades de la fibrose. Les mêmes auteurs ont également testé une approche multiparamétrique.

Cependant, un chevauchement a été observé en particulier entre les stades extrêmes F0 et F4 et 85% des échantillons ont été correctement classés, quelle que soit la combinaison des paramètres ultrasonores. La caractérisation des stades extrêmes tels que le stade F4 a été facilement identifié par les différentes méthodes de caractérisation (Elastographie et technique ultrasonore).

À notre connaissance, aucun travail n'a été consacré à l'identification des premiers stades de la fibrose hépatique (F0-F1). Certes la différenciation de ces stades semble être difficile, car la modification de la structure du tissu hépatique d'un stade à l'autre n'est pas facilement perceptible. Néanmoins, la classification de ces changements est essentielle pour le clinicien pour choisir le médicament approprié et le suivi médical.

L'objectif de ce travail de thèse est justement d'essayer une autre approche qui repose sur l'utilisation de l'analyse discriminante (combinaisons des paramètres cités précédemment) pour tester la capacité de cette dernière à séparer les différents stades de la fibrose et particulièrement les stades précoces.

Le manuscrit présenté comporte quatre chapitres :

- *Le premier chapitre* de cette thèse, est consacré à une étude bibliographique concernant les bases physiques des ultrasons. Nous rappelons également le principe de l'échographie.

- *Le second chapitre*, une description exhaustive de l'anatomie du foie et les méthodes les plus connues pour le diagnostic de ses maladies sont présentées.

- *Le troisième chapitre* présente un état de l'art détaillé sur la description du dispositif expérimental. Il résume aussi les méthodes d'estimation des paramètres ultrasonores à partir des signaux radiofréquences (RF) avant de se mettre en avant les résultats obtenus sur la discrimination des stades de fibrose. La fin du chapitre fait un rappel très succinct de l'analyse discriminante qui est le support de notre travail.

- *Le quatrième chapitre* est dédié aux résultats obtenus de l'analyse discriminante des différents stades de la fibrose, et à leurs discussions.

Une conclusion générale mentionne les principaux résultats obtenus et les perspectives de ce travail de thèse dans le domaine de la recherche des ultrasons comme moyen de discrimination des tissus hépatiques sain ou fibrotic.

CHAPITRE 1

Contexte bibliographique : Ultrasons & Echographie ultrasonore

Dans ce premier chapitre, nous présenterons les principales caractéristiques des ultrasons et leurs principaux effets sur les milieux biologiques (interactions des ondes ultrasonores). Ensuite, nous décrirons les caractéristiques de l'échographie, et les principes de formation des images ultrasonores. Nous aborderons également les différents modes d'imagerie qui permettent de visualiser et d'analyser les tissus biologiques explorés ainsi que les aspects de résolution d'images. Nous terminerons par analyser les signaux dont le but est d'estimer les paramètres acoustiques. Les principales applications des ultrasons dans l'imagerie médicale seront abordées à la fin de ce chapitre.

1.1 Bases physiques des ultrasons

1.1.1 Les ultrasons

L'histoire du développement des applications des ultrasons en médecine a débuté par la mesure de la distance sous l'eau en utilisant des ondes sonores [1]. C'est Lazzaro Spallanzani, Professeur de sciences naturelles qui a découvert l'existence des ultrasons en 1794 en observant le vol des chauves-souris qui peuvent se déplacer avec précision dans l'obscurité [2, 3]. Les baleines et les dauphins émettent aussi des ultrasons dans le but de localiser les objets [4], de s'orienter et de communiquer au sein de leur environnement naturel.

En 1883, le physiologiste anglais Francis Galton invente un sifflet capable de produire des ultrasons «sifflet à ultrasons». Mais c'est surtout la découverte en 1880 de la piézo-électricité, par les frères Pierre et Jacques Curie, qui a permis après 1883, de produire facilement des ultrasons et de les utiliser. En fait, les premières recherches sur les ultrasons n'étaient pas spécialement destinées à des applications médicales, mais elles visaient à permettre la détection des sous-marins pendant la première guerre mondiale [4, 5].

En 1918, Langevin utilise des ultrasons pour mesurer la profondeur des océans et détecter la

présence d'icebergs. Il invente les sonars qui commencent à se répandre à partir de 1920 et qui sont les premiers appareils à ultrasons fabriqués [4, 6].

Après, plusieurs études, les effets sur la matière vivante, ont été effectuées. Dans les années 1940, Karl Dussik, neurologue allemand, utilise pour la première fois les ultrasons comme outil de diagnostic médical où il a obtenu des résultats positifs. Il a présenté les considérations théoriques de la génération, de la transmission et les effets des ultrasons, ainsi que la possibilité de différencier les tissus du corps [3, 7]. En 1953, il a publié des résultats sur la détection des tumeurs cérébrales [8]. Après l'émission d'ondes acoustiques, l'image était enregistrée sur du papier sensible à la chaleur. Ce sont les premières images ultrasonores utilisées pour le diagnostic des tumeurs cérébrales. En 1952, J.J. WILD et J.M REID introduisent un scanner à ultrasons à deux dimensions où ils présentèrent les premières images, de coupes échographiques (2D) d'un sein, obtenues à l'aide d'ultrasons. Ils proposent également le terme d'échographie, ou "échométrie", pour désigner cette technique d'investigation [9, 10]. A partir du début des années 1970, l'application des ultrasons est généralisée à la médecine. Les ultrasons ont rapidement montré leurs avantages dans différent domaines tels que le contrôle non destructif de matériaux, la télémétrie et l'imagerie médicale.

Aujourd'hui, ils sont souvent appliqués en obstétrique pour surveiller le bon déroulement d'une grossesse, et aussi échographier : la thyroïde, les seins, les muscles et tous les organes mous comme le foie, le cœur, le pancréas,...[4].

1.1.2 Définition des ultrasons

Un ultrason est une vibration de même nature que le son, mais de fréquence supérieure à la plus haute fréquence audible pour un homme [6]. On peut classer les sons en fonctions de leurs fréquences. La figure 1.1 donne un aperçu de ces définitions.

- Les infrasons ($f \leq 20$ Hz). Il s'agit de sons trop graves pour être perçus par l'oreille humaine mais qui jouent un rôle dans la communication chez certains mammifères tels que les baleines.

- Les sons audibles ($20 \text{ Hz} \leq f \leq 20 \text{ kHz}$). Cette gamme correspond approximativement à celle des sons qu'un être humain peut émettre et varie avec l'âge.

- Les ultrasons ont des fréquences comprises entre $20 \text{ kHz} \leq f \leq 1 \text{ GHz}$ au-delà du domaine audible. Ils sont trop aigus pour être perceptibles. Dans les applications médicales de diagnostic, les ultrasons utilisés ont une fréquence comprise entre 1 et 15 MHz (jusqu'à 50 MHz pour quelques applications spécialisées comme l'échographie endovasculaire).

- Les hypersons ont des fréquences qui dépasse 1 GHz [11].

Il est à noter que les infrasons et les ultrasons sont communément utilisés par les animaux pour communiquer ou pour se diriger. Les deux exemples les plus connus sont les éléphants qui utilisent les infrasons pour communiquer sur de longues distances (parfois $> 1 \text{ km}$) et les chauves-souris qui se servent des ultrasons comme sonar pour se diriger [12].

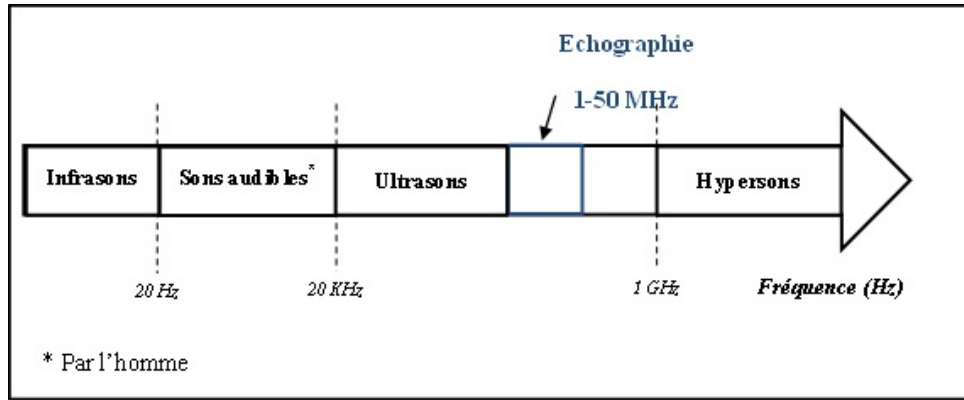


Figure 1.1 – Gammes de sons en fonction de leur fréquence.

1.1.3 L'onde ultrasonore

Les ultrasons sont une onde de pression, mécanique et élastique. Les ondes de pression nécessitent un milieu matériel pour se propager, contrairement aux ondes électromagnétiques (lumière, rayons X, etc.), capables de se déplacer dans le vide. Cependant, l'onde ultrasonore peut être réfléchiée, réfractée, atténuée, diffusée et focalisée tout comme si elle était une onde électromagnétique. De même, les deux types d'ondes ont une géométrie qui dépend de la géométrie de la source [13, 14].

Dans les tissus biologiques mous qui contiennent beaucoup d'eau, les ondes ultrasonores sont des ondes longitudinales (*ou ondes de compression*), ce qui signifie que le mouvement des particules du milieu se fait dans la direction de propagation. Alors que les tissus solides moins riches en eau, transmettent surtout des ondes transversales (*ou ondes de cisaillement*), et elles ne sont donc pas transmises par les fluides et les tissus biologiques à l'exception des os [13, 15].

L'onde ultrasonore est une onde acoustique dont le mode de propagation de l'énergie s'effectue sans transport de matière. Elle se caractérise notamment par sa célérité qui dépend de la nature des milieux traversés, son impédance et sa fréquence de vibration.

1.1.3.1 Paramètres de l'onde ultrasonore

Comme toute onde ultrasonore, les ultrasons possèdent certains paramètres qui caractérisent l'onde mais aussi le milieu de propagation :

1.1.3.1.1 Vitesse de propagation

La vitesse de propagation de l'onde ultrasonore c , ne dépend pas de la fréquence. Elle dépend uniquement de la densité et de l'élasticité du milieu dans lequel elle se propage :

$$c = \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad (1.1)$$

Avec : E et ρ , sont respectivement le module de Young ou le module d'élasticité et la densité du tissu étudié. Il est à noter que la rigidité et la densité d'une matière particulière sont inter-dépendantes. En effet une variation de la densité ρ est associée à une variation de la rigidité. Contrairement au cas des solides, la vitesse des ultrasons dans les tissus mous est pratiquement uniforme et voisine de celle de l'eau. Les paramètres ultrasonores pour différents tissus biologiques sont donnés dans le tableau 1.1 [16].

Tableau 1.1 – Paramètres acoustiques de différents tissus biologiques du corps humain [16].

<i>Tissus</i>	<i>Densité</i> (kg/m^3)	<i>Vitesse</i> (m/s)	<i>Impédance acoustique</i> ($kg/m^2/s$)
<i>Graisse</i>	0.92×10^3	1446	1.33×10^6
<i>Muscle</i>	1.07×10^3	1542-1626	$1.65-1.74 \times 10^6$
<i>Sang</i>	1.06×10^3	1566	1.66×10^6
<i>Os</i>	$1.38-1.81 \times 10^3$	2070-5350	$3.75-7.38 \times 10^6$
<i>Cerveau</i>	1.03×10^3	1505-1612	$1.55-1.66 \times 10^6$
<i>Foie</i>	1.06×10^3	1566	1.66×10^6
<i>Rein</i>	1.04×10^3	1567	1.62×10^6
<i>Rate</i>	1.06×10^3	1566	1.66×10^6
<i>Poumon</i>	0.40×10^3	650	0.26×10^6
<i>Air</i>	1.2	333	0.4×10^3
<i>Eau distillée</i>	1.00×10^3	1480	1.48×10^6

Dans les tissus mous, la vitesse varie peu, c'est pourquoi on considère que la vitesse a une valeur moyenne de $1540 m/s$ pour ces tissus [17]. Pour les os et l'air, la vitesse ultrasonore est très différente de cette valeur moyenne. La figure 1.2 présente les vitesses de propagation des ondes ultrasonores dans différents tissus biologiques mous observés.

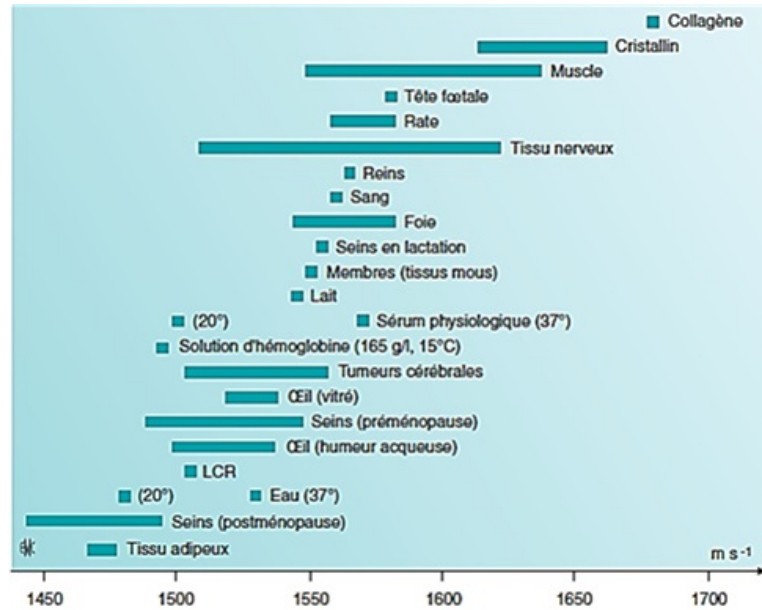


Figure 1.2 – Vitesses ultrasonores des différents tissus biologiques mous [18].

1.1.3.1.2 Longueur d'onde λ et Fréquence f

- Longueur d'onde λ

La longueur d'onde λ représente la distance qui sépare deux points du trajet de l'onde acoustique caractérisés par une pression identique à un instant donné [17]. C'est encore la distance parcourue par l'onde acoustique pendant une période. Dans un milieu donné, elle est reliée à la vitesse et la fréquence f par la relation suivante [19] :

$$\lambda = \frac{c}{f} \quad (1.2)$$

L'équation (1, 2) montre que la longueur d'onde par exemple est de 1.5 mm à une fréquence de 1 MHz, 0.31 mm pour $f = 5$ MHz et 0.15 mm à 10 MHz. Cette relation est à l'origine de l'utilisation des ultrasons à basses fréquences dans la plupart des applications médicales. Plus courte est la longueur d'onde et meilleure sera l'image échographique. La longueur d'onde représente le « pouvoir de résolution ». En échographie, les résolutions sont de l'ordre du millimètre [20].

- Fréquence f

La fréquence f de l'onde ultrasonore est le nombre d'oscillations par seconde, elle est mesurée en Hertz (Hz). Il est à noter que l'onde ultrasonore dans un milieu homogène est cohérente, c'est-à-dire en phase : il n'y a pas de superposition décalée de plusieurs ondes de fréquence et longueur d'ondes identiques [17].

Le tableau 1.2 résume les principales applications des ultrasons en fonction des fréquences et de leurs longueurs d'onde.

Tableau 1.2 – Résumé des fréquences utilisées pour les applications médicales [21].

<i>Fréquence</i>	<i>Applications</i>
0.5 MHz	Ostéodensitométrie
1 MHz	Echo-encéphalographie mode A
2.25 MHz	Echo abdominale (sujets corpulents), doppler trans-cranien
3.5 MHz	Echo abdominale, echo cardiaque
4 MHz	Doppler vaisseaux périphériques
5 MHz	Tissus superficiels, echo abdominale (sujets minces), thorax, seins, testicules, gynécologie, thyroïde, cerveau de nouveau-né,...
7.5-10 MHz	Tissus très superficiels, œil, hanche de nouveau-né, sein, thyroïde,...
12-20 MHz	Biométrie en mode A (ophtalmologie), peau

1.1.3.1.3 Impédance acoustique Z

Lorsqu'une onde ultrasonore se propage dans un milieu homogène, sa célérité dépend uniquement du milieu de propagation caractérisé par une constante appelée impédance acoustique Z [22].

L'impédance acoustique Z permet de décrire le comportement du milieu vis-à-vis des ultrasons [17]. Elle dépend aussi de la masse volumique et de la compressibilité (module d'élasticité) du milieu :

$$Z = \rho c = \sqrt{\rho E} \quad (1.3)$$

Elle représente aussi la résistance d'un milieu donné de densité ρ à la pénétration des ultrasons. Elle est exprimée en $kg/m^2/s$.

L'impédance acoustique d'un milieu est d'autant plus grande que la densité et le module d'élasticité du milieu sont importants. Les mesures les plus caractéristiques de l'impédance pour différents tissus biologiques sont représentées dans le tableau 1.1.

On remarque que l'impédance acoustique est faible pour l'air et très élevée pour les os [19].

La nature et l'importance des interactions des ultrasons dépendent du degré de différence d'impédance acoustique manifesté par les tissus traversés. La zone séparant deux tissus de densité acoustique différente s'appelle interface. Ces interactions sont essentielles pour identifier le contour des structures explorées et donc pour en réaliser la mesure [23].

1.1.3.2 Interaction des ondes ultrasonores avec la matière

Dans un milieu hétérogène comme le corps humain, les ondes ultrasonores interagissent avec la matière qu'elles traversent. Ces ondes se propagent de manière complexe. Il se produit alors

plusieurs phénomènes : réflexion [24], réfraction [25], absorption dans les milieux homogènes, diffusions dues aux changements de milieux, et diffraction [26]. L'ensemble de ces phénomènes est responsable de l'atténuation globale du faisceau ultrasonore qu'on décrira par la suite. La réflexion est l'interaction d'intérêt principal en échographie, car la mesure des caractéristiques des échos ultrasonores réfléchis est la base d'un système d'échographie [27].

Nous allons détailler les différents phénomènes intervenant au cours de la propagation de l'onde ultrasonore dans le corps :

1.1.3.2.1 Absorption

Lors de la propagation, l'onde ultrasonore cède une partie de son énergie au milieu. On appelle absorption le phénomène qui transforme l'énergie mécanique du faisceau ultrasonore en chaleur à l'intérieur du tissu. En profondeur, l'intensité du faisceau est ainsi diminuée [21]. Cette absorption suit une loi exponentielle décroissante :

$$I = I_0 \exp(-\alpha x) \quad (1.4)$$

Avec I : Intensité du faisceau à la distance x , I_0 : Intensité initiale du faisceau incident ($x = 0$), α : Coefficient d'absorption et x la distance à la source (distance parcourue dans le milieu). Les échographistes préfèrent parler d'atténuation qui exprime la perte en intensité par centimètre de tissu traversé par l'onde.

En général, l'absorption est considérée comme la principale contribution au phénomène d'atténuation de l'onde ultrasonore [11]. Le coefficient d'absorption α qui définit le pouvoir de pénétration des ultrasons est proportionnel au carré de la fréquence ultrasonore f [17] :

$$\alpha \sim K f^2 \quad (1.5)$$

α : Coefficient d'absorption.

K : Coefficient de proportionnalité, et f la fréquence de signal émis.

Quand la fréquence augmente, le phénomène d'absorption s'intensifie. Il est donc nécessaire d'utiliser des basses fréquences qui se propagent plus facilement afin d'explorer des régions profondes (exemple : 7.5MHz pour la thyroïde ; 2.5MHz pour le foie) [17, 21].

Cependant, les fréquences élevées réservées à l'exploration des structures superficielles sont vite absorbées (Tableau 1.3 [17]).

Tableau 1.3 – Valeurs de α dans les milieux biologiques [17].

<i>Tissus</i>	<i>Coefficient d'absorption α (dB/cm/MHz)</i>
<i>Sang</i>	0.1
<i>Graisse</i>	0.5
<i>Foie</i>	1.0
<i>Muscle</i>	1.5
<i>Os</i>	10
<i>Poumon</i>	20

1.1.3.2.2 Réflexion et réfraction

Lorsqu' une onde ultrasonore arrive perpendiculairement sur une interface séparant deux milieux de propriétés acoustiques différentes, une partie de son énergie est réfléchiée c'est-à-dire renvoyée vers la source et l'autre partie traverse l'interface et continue sa propagation sans changer de direction.

Si l'onde ultrasonore n'est pas perpendiculaire à l'interface (l'angle d'incidence est différent de zéro) (Figure 1.3), la répartition des ultrasons sera plus complexe. Les ultrasons subissent alors une réflexion divergente et une réfraction. L'onde ultrasonore passe d'un milieu 1 à un milieu 2 et une partie de son énergie est réfléchiée dans le sens opposé avec un angle de réflexion θ_r égal à l'angle incident θ_i , à la manière d'un miroir. L'onde réfléchiée est également appelée écho. La partie transmise est déviée par rapport à l'onde incidente avec un angle qui dépend de la vitesse de propagation dans les deux milieux traversés, il s'agit alors du phénomène de réfraction [28]. En raison de la faible variation de célérité des ultrasons dans les différents tissus mous, la réfraction est généralement peu importante [29].

La réfraction est décrite par la loi de Snell-Descartes établissant une relation entre l'angle de transmission et les vitesses dans les deux milieux [30] :

$$\frac{\sin \theta_t}{\sin \theta_i} = \frac{c_2}{c_1} \quad (1.6)$$

Avec c_1 (resp. c_2) vitesse de l'onde dans le milieu 1 (resp. le milieu 2), θ_i angle d'incidence et θ_t angle de l'onde transmise (voir figure 1.3).

a) Coefficient de réflexion R

Le coefficient de réflexion R est donné par la formule suivante :

$$R = \frac{I_r}{I_i} \quad (1.7)$$

$$R = \frac{I_r}{I_i} = \frac{(Z_2 \cos \theta_t - Z_1 \cos \theta_i)}{(Z_2 \cos \theta_t + Z_1 \cos \theta_i)} \quad (1.8)$$

I_i : Intensité incidente, I_r : Intensité réfléchie.

Avec Z_1 l'impédance du milieu 1 et Z_2 l'impédance du milieu 2 (Figure 1.3).

En incidence normale ($\theta_i = \theta_r = \theta_t = 0$), l'onde ultrasonore atteint perpendiculairement l'interface, l'équation précédente devient [31] :

$$R = \frac{I_r}{I_i} = \frac{(Z_2 - Z_1)^2}{(Z_2 + Z_1)^2} \quad (1.9)$$

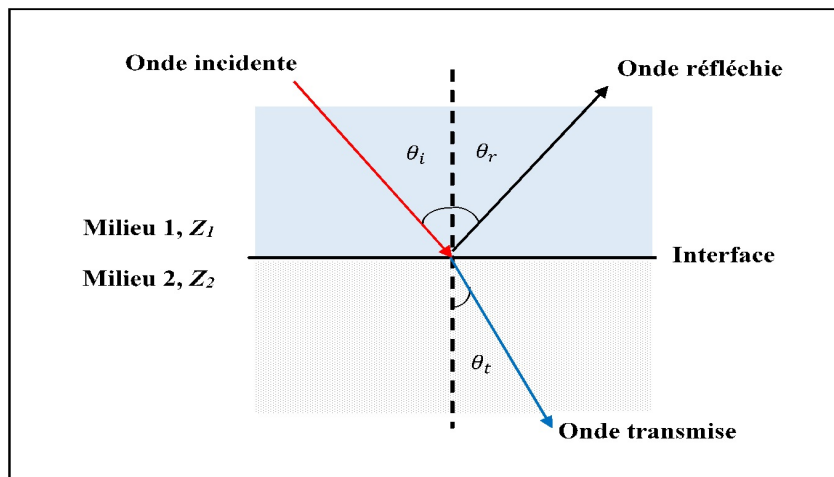


Figure 1.3 – Comportement d'une onde ultrasonore incidente au niveau de l'interface (milieu1/milieu2).

b) Coefficient de transmission T

Le coefficient de transmission T est donné par :

$$T = \frac{I_t}{I_i} = 1 - R = \frac{4Z_2Z_1 \cos \theta_t \cos \theta_i}{(Z_2 \cos \theta_t + Z_1 \cos \theta_i)} \quad (1.10)$$

où : I_t : Intensité transmise et I_i : Intensité incidente.

En cas d'incidence perpendiculaire à l'interface ($\theta_i = \theta_r = \theta_t = 0$), l'équation précédente devient :

$$T = \frac{4Z_2Z_1}{(Z_2 + Z_1)^2} \quad (1.11)$$

c) Quelques conséquences pratiques

Pour le foie et le rein droit, par exemple, les impédances sont très proches l'une de l'autre, par conséquent l'amplitude de l'écho réfléchi à cet interface est de l'ordre de 6% de l'énergie acoustique

incidente. Cependant, 50% de l'énergie est réfléchi à l'interface poumon/autre tissu mou et 40% au niveau de l'interface tissus mous/os donnant lieu à des échos de grande amplitude [13, 17]. Le tableau 1.4 représente les valeurs des coefficients de réflexion R et de transmission T à une incidence normale pour des différentes interfaces. Certaines interfaces entre des milieux d'impédance acoustique similaire (tels que tissu mou/eau ou tissus adipeux/eau) ont des coefficients de transmission importants et des coefficients de réflexion presque nuls (Tableau 1.4).

Pour les interfaces entre les tissus biologiques et l'air (tissus mou/air, os/air, et eau/air), le coefficient de réflexion est très proche de 1. Ces interfaces sont très réfléchissantes (très échogènes). Ceci explique la nécessité d'un couplage ultrasonore (on utilise un gel dont l'impédance est aussi proche que possible de celle des tissus mous) entre la peau et la sonde lors d'un test échographique pour diminuer la présence d'air entre les tissus et la sonde et donc diminuer la valeur de coefficient de réflexion R , afin que les ultrasons puissent pénétrer dans les tissus [13].

Lorsque la différence entre les impédances Z_1 et Z_2 est grande, il n'y a pratiquement pas d'énergie transmise et l'examen ultrasonore est impossible. Ceci se produit par exemple lors de l'observation à travers une paroi osseuse où l'onde ultrasonore est presque totalement réfléchi [20].

Tableau 1.4 – Coefficients de réflexion et de transmission à incidence normale pour différentes interfaces [25].

<i>Interface</i>	<i>Réflexion (R)</i>	<i>Transmission (T)</i>
<i>Tissus mous/eau</i>	0.0032	0.9968
<i>Tissus mous/huile de ricin</i>	0.0040	0.9960
<i>tissus mous/air</i>	0.0088	0.0012
<i>Tissus mous/sang</i>	0.0089	0.9911
<i>Tissus adipeux/eau</i>	0.0028	0.9972
<i>Tissus adipeux/sang</i>	0.0083	0.9917
<i>Os/eau</i>	0.1837-0.5385	0.5615-0.8163
<i>Os/air</i>	0.99918-0.99957	0.00022-0.00043
<i>Eau/air</i>	0.9989	0.0011
<i>Foie/eau</i>	0.002-0.003	0.997-0.998
<i>Foie/sang</i>	0.001-0.003	0.997-0.999
<i>Muscle/eau</i>	0.0023	0.9977
<i>Muscle/ huile de ricin</i>	0.0017	0.9983

1.1.3.2.3 Atténuation

Quand une onde ultrasonore traverse un milieu, son intensité diminue progressivement en fonction de la distance parcourue le long de la direction de propagation [32]. Elle s'atténue rapidement quand le milieu traversé est d'autant plus hétérogène. Ce phénomène est nommé atténuation.

Causes de l'atténuation

Cette atténuation est le fait de l'absorption mais aussi à cause des multiples interactions (ré-

flexion, diffusion, réfraction) qui diminuent l'intensité du faisceau lorsque celui-ci pénètre dans les tissus. Ce phénomène est le principal facteur qui limite l'exploration des tissus en profondeur.

L'atténuation des ultrasons ne dépend pas seulement des milieux traversés mais aussi des caractéristiques de l'onde ultrasonore, en particulier de sa fréquence. Cette atténuation est d'autant plus importante que la fréquence de l'onde ultrasonore du transducteur est élevée. Elle a donc une influence déterminante sur les possibilités d'exploration des tissus [28, 32].

Pour les tissus biologiques mous, l'atténuation est en moyenne de 0.9 dB/cm/MHz et elle varie de 0.3 à 1.5 dB/cm/MHz. Pour les tissus osseux, l'atténuation est plus élevée et peut atteindre 10 dB/cm/MHz (Figure 1.4) [13]. L'atténuation est minimale dans l'eau et plus importante dans les poumons et dans l'os que dans le foie.

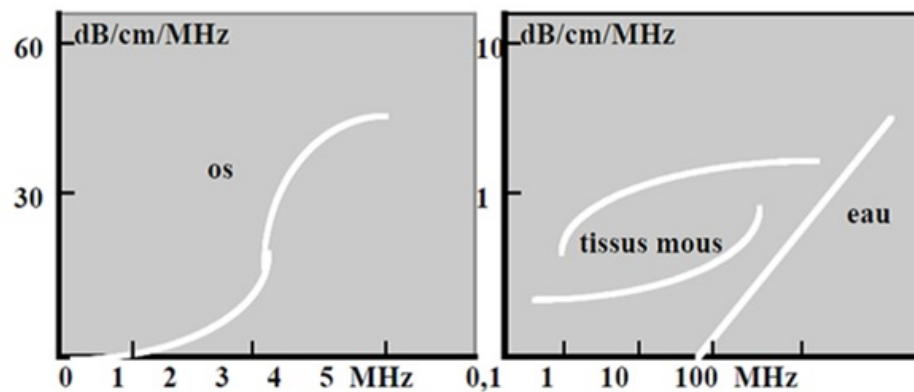


Figure 1.4 – Exemples de variations de l'atténuation exprimée en dB/cm/MHz pour différents tissus [13].

1.1.3.2.4 Diffraction

Lorsqu'une onde plane passe par une ouverture à une distance proche de la longueur d'onde λ , sa direction de propagation est déviée par diffraction [33]. Donc, l'effet de diffraction est lié au rapport entre la taille d'ouverture (la source) et la longueur d'onde acoustique. Plus l'ouverture est petite, plus le phénomène de diffraction est remarquable [34, 35].

Le phénomène de diffraction entraîne une dispersion du faisceau d'ondes ultrasonores, en particulier et il peut être très perturbateur en caractérisation tissulaire. Il peut introduire des erreurs dans les mesures d'atténuation et de la vitesse ultrasonore. En général, il y a aussi une contribution supplémentaire à la diffraction en raison du décalage entre les milieux d'échantillon et de référence, et de la taille finie de l'échantillon [34, 36].

Comme la longueur d'onde λ varie de façon inversement proportionnelle à la fréquence ($\lambda = v/f$), l'utilisation des ultrasons de fréquence élevée permet d'observer des structures de petite taille [37].

Le phénomène de diffraction est lié à la dimension finie des ouvertures des transducteurs ultrasonores [38, 39]. Il est causé par les variations (en fonction de la profondeur) des temps relatifs de propagation de l'onde provenant des différents points de l'ouverture émettrice [40]. Ce phénomène est particulièrement important pour les basses fréquences et les petits transducteurs [34].

Dans le cas où le transducteur est plan, la diffraction peut être comprise comme l'interférence d'une onde plane se propageant selon l'axe acoustique avec une onde de bord issue des limites du transducteur. En échographie, on utilise généralement des transducteurs focalisés dont le faisceau ultrasonore est très fin. On étudie alors l'effet de diffraction uniquement sur l'axe de propagation acoustique [36].

En mode échographique impulsionnel, la relation existant entre le temps de vol de l'écho et la profondeur à laquelle se trouve la cible diffusante nous permet de dire que la diffraction agit comme un filtre variable dans le temps. De ce fait, ce filtre vient ajouter ses effets à celui de l'atténuation et peut être responsable d'un biais sur la mesure de l'atténuation. Une correction de diffraction est alors nécessaire [40].

1.1.3.2.5 Diffusion

Lorsque les dimensions ou la taille des structures sont plus petites devant la longueur d'onde λ de l'onde incidente, l'onde ultrasonore est absorbée puis réémise dans toutes les directions, c'est-à-dire diffusée [41]. Les ondes diffusées ont alors la même fréquence que l'onde incidente [42]. On peut dire alors que la diffusion se comporte comme une source secondaire émettrice d'ultrasons dans toutes les directions de l'espace [43].

Au sens le plus général, la diffusion est produite lorsqu'une onde se propage à travers une interface qui présente des irrégularités ou un milieu hétérogène composé de particules de taille comparable à la longueur d'onde acoustique λ [33, 44]. La figure 1.5 représente la naissance d'ondes réfléchies et diffusées lorsque le faisceau ultrasonore rencontre un tissu biologique.

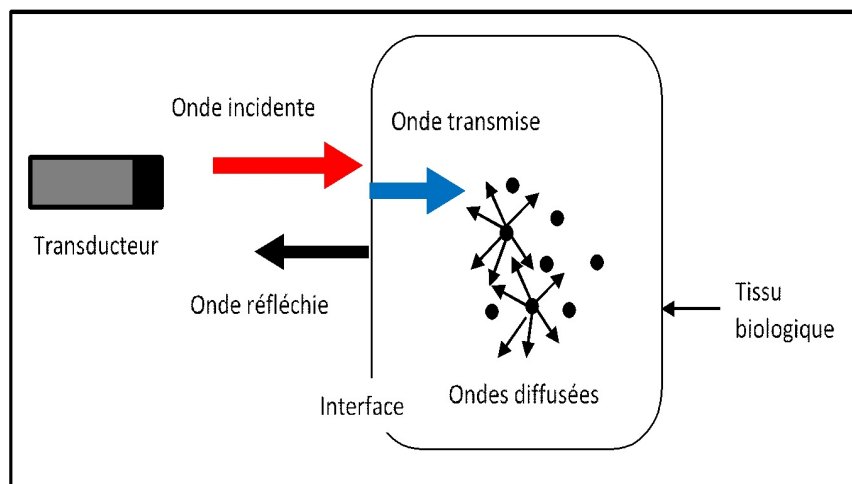


Figure 1.5 – *Phénomène de Diffusion.*

En échographie, la fraction de l'énergie diffusée par des structures dont les dimensions sont petites est à l'origine d'une image qui est formée à partir du signal échographique. Cette image est l'échostructure du milieu étudié [42, 45].

Par exemple, l'échostructure des parenchymes est due aux échos diffusés par les multiples hétérogénéités diffusantes de petite taille telles que les capillaires, tissus conjonctifs et ilots cellulaires [45]. Cet échostructure représente un des aspects de la caractérisation tissulaire par ultrasons. Il faut noter ici que la formation de l'image des frontières des structures macroscopiques (organe, tumeur, etc.) est liée à la réflexion aux interfaces [45]. Le phénomène de diffusion est donc la redistribution par les diffuseurs (inhomogénéité) dans toutes les directions de l'espace. Ce phénomène dépend de leur taille, de leur nombre et de la fréquence de l'onde incidence [45].

Le rayonnement diffusé par les tissus biologiques est très important, tant du point de vue de la formation de l'image échographique que dans l'information quantitative qu'il est susceptible d'apporter sur les paramètres acoustiques des tissus biologiques.

De nombreux travaux théoriques ont été effectués sur la diffusion des ondes ultrasonores, mais ils ne pouvaient facilement être généralisés aux structures aussi complexes que celles des tissus humains. L'évaluation des paramètres physiques de ce rayonnement diffusé est susceptible de fournir des informations intéressantes sur la nature, les dimensions et la distribution spatiale des structures diffusantes [46]. Pour cette raison, il est nécessaire de considérer quelques approximations pour comprendre les bases du mécanisme de la diffusion. Pour cela, nous avons présenté dans l'annexe A un rappel théorique sur la propagation d'une onde ultrasonore dans un milieu inhomogène.

1.2 Principe de l'échographie

L'échographie est une méthode qui utilise des ultrasons (de fréquence de l'ordre du MHz) pour visualiser certaines parties du corps humain. Le principe de l'échographie est simple : une sonde ultrasonore qui utilise les propriétés piézoélectrique d'un élément (en céramique ou quartz) émet un faisceau d'ultrasons, et elle est appliquée directement sur la peau du patient, dans la direction de l'organe à visualiser [47].

L'échographie est basée sur la détermination de l'amplitude d'un signal ultrasonore réfléchi par un milieu, et la mesure de temps qui sépare le signal émis des signaux réfléchis, pour en représenter sa structure.

Les sondes ultrasonores utilisées en médecine peuvent êtres composées d'un seul ou de plusieurs transducteurs identiques. Ces sondes sont caractérisées par le nombre, la forme et la taille des transducteurs qui les composent, par le taux de conversion énergie mécanique/énergie électrique et par la bande de fréquence dans laquelle elles sont utilisables [15].

Nous nous intéresserons dans cette partie à l'échographe et ses différents composants. Nous commencerons tout d'abord par présenter le fonctionnement d'un transducteur échographique puis la formation des images, les modes d'affichage du signal échographique et les différentes résolutions que l'on peut obtenir en échographie.

1.2.1 Transducteur

Les ultrasons sont émis et reçus au moyen d'un transducteur ultrasonore. Le transducteur ultrasonore est un dispositif située à l'avant de la sonde, et composé d'au moins un élément piézo-électrique. Il est capable de transformer un signal électrique en une onde ultrasonore et inversement [17]. Le mécanisme du fonctionnement d'un transducteur est basé sur le principe de la piézoélectricité.

La piézoélectricité est la propriété que possèdent certains matériaux de se polariser électriquement lorsqu'ils sont soumis à des contraintes mécaniques et inversement, de se déformer lorsqu'on leur applique un champ électrique entre les deux faces des matériaux. En soumettant ce type de matériau piézoélectrique à un champ électrique, il se comprime puis se dilate périodiquement (vibration mécanique), émettant ainsi une onde ultrasonore. Dans un transducteur échographique, un élément piézoélectrique est utilisé à la fois en émission, pour transformer une impulsion électrique de commande en une onde ultrasonore, et en réception, pour convertir en courant électrique les échos ultrasonores des ondes réfléchies [27].

Au sein de transducteur, la céramique, l'amortisseur et l'isolant sont les trois éléments principaux (Figure 1.6) :

a) *La céramique* : est l'élément du transducteur permettant la production et la réception des trains d'ondes ultrasonores par effet piézoélectrique.

b) *L'amortisseur* : est placé en arrière de la céramique et sa fonction est double. D'une part, il amortit les vibrations de la céramique après l'impulsion électrique dans le but d'obtenir une durée d'impulsion courte (pulse ultrasonore) et d'autre part il absorbe les ondes émises vers l'arrière. Celles-ci pouvant être à l'origine d'échos parasites.

c) *L'isolant* : ou adaptateur d'impédance est situé en avant de la céramique. Non conducteur, il isole la peau et protège la céramique. De plus, il possède une impédance intermédiaire entre celles de la céramique et de la peau, permettant d'éviter une trop forte réflexion à l'interface entre la sonde et la peau [22].

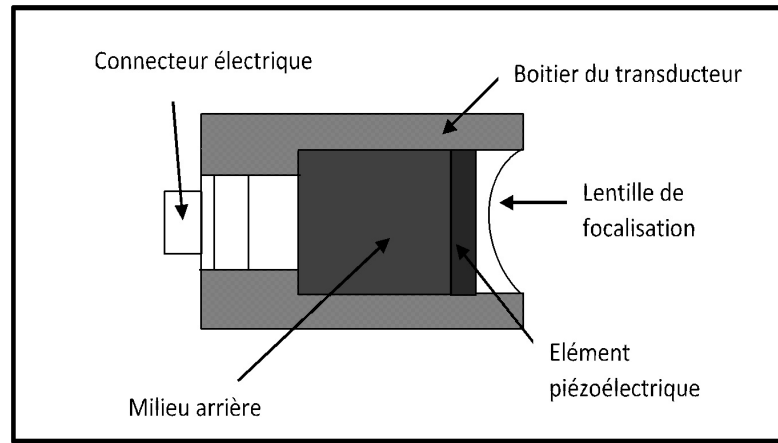


Figure 1.6 – Coupe typique d'un transducteur ultrasonore.

1.2.2 Formation de l'image ultrasonore

Le transducteur émet une onde ultrasonore en excitant un élément piézoélectrique. Cette onde ultrasonore est transmise aux tissus biologiques à étudier et se propage de proche en proche. En raison des phénomènes de réflexions (et de diffusions) à l'interface des milieux d'impédance acoustique différente, des échos de cette onde font chemin vers l'arrière en direction du transducteur qui fonctionne en mode récepteur immédiatement après l'émission de l'onde [45]. Le transducteur les convertira alors en signal électrique : c'est le signal radiofréquence (RF) et son amplitude est proportionnelle à celle de l'écho. Ce signal contient toutes les informations du milieu traversé par l'onde ultrasonore.

En supposant que la vitesse de propagation c de l'onde dans les milieux biologiques (tissus mous) est constante (conventionnellement fixée à 1540 m/s), la distance d_{cible} entre l'émetteur et l'interface à l'origine de l'écho est déduite du « temps de vol » t_{vol} , temps qui sépare l'émission de l'onde et la réception de cet écho (correspond à la durée aller-retour jusqu'à la cible), à l'aide de la relation suivante :

$$d_{cible} = \frac{ct_{vol}}{2} \quad (1.12)$$

Le temps qui sépare deux émissions dépend de la profondeur d'exploration (tous les échos doivent être revenus avant une nouvelle émission) [27, 45]. Le signal radiofréquence RF est alors traité pour extraire les informations nécessaires à la création de l'image échographique. Pour construire l'image complète d'une coupe d'un milieu acoustique il est donc nécessaire de déplacer le faisceau ultrasonore dans le plan de coupe [33]. La figure 1.7 décrit le diagramme des principaux composants et les opérations de base d'un échographe. Une fois l'écho reçu, le signal est traité et amplifié pour visualisation (Figure 1.7) [15]. Une amplification proportionnelle au temps de parcours peut être utilisée pour s'assurer que les signaux dus aux réflexions dans des couches pro-

fondes peuvent être traités [15]. Le signal vidéo est obtenu par détection de l'enveloppe du signal radiofréquence délivré par le capteur ultrasonore [45].

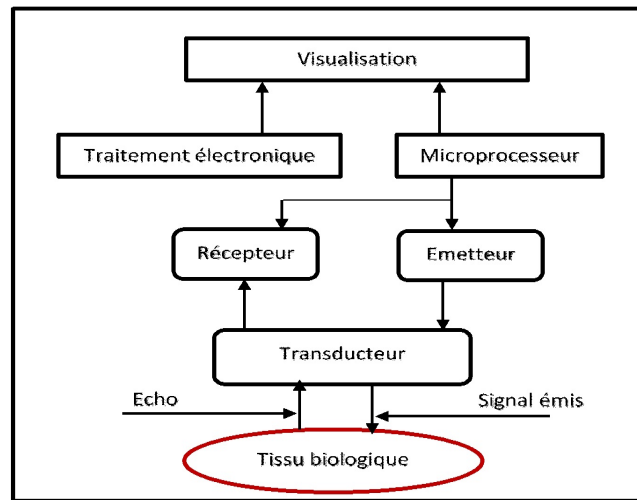


Figure 1.7 – Diagramme d'un échographe de base.

1.2.3 Les différents modes d'imagerie médicale

Il existe plusieurs modes d'affichages des signaux reçus par le transducteur :

1.2.3.1 Mode A (d'amplitude)

Le mode A est le mode de représentation de l'image le plus ancien. Il est également connu sous le nom de mode amplitude. Ce mode est unidimensionnel : un seul faisceau ultrasonore de direction constante est utilisé sur le patient. Ce mode fournit de l'information en une seule dimension sur la structure interne du corps [44]. Le Mode A ne permet pas de caractériser une structure. Il est utilisé pour les mesures de retard, et par conséquent de distance entre des structures échogènes.

Le signal s'affiche directement sur un écran dont les coordonnées X et Y représentent respectivement le temps (ou la profondeur de l'interface) et l'intensité du signal reçu. Les différents signaux sont visualisés par des pics d'amplitude variable [48].

La figure 1.8, montre qu'on peut observer un signal typique en mode A avec le premier pic détecté correspondant à l'écho initial de l'impulsion émise. Tous les pics suivants renseignent l'utilisateur sur la structure du milieu étudié : la pénétration dans le corps humain au niveau de la peau, les interfaces des organes, etc. [11]. Ce mode est exposé ici uniquement pour permettre de mieux comprendre les modes B et TM [49].

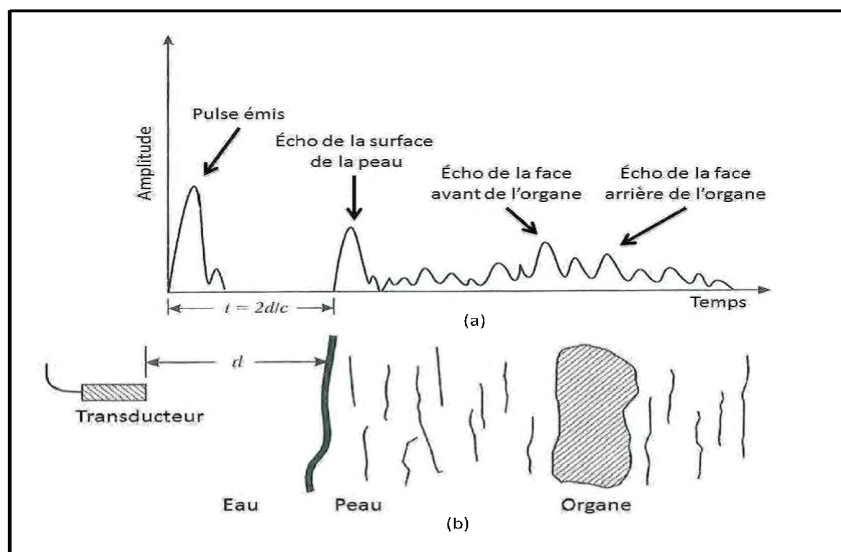


Figure 1.8 – Signal ultrasonore classique en mode A [50]. On peut facilement établir une corrélation entre (a) les échos reçus au niveau du transducteur et (b) la nature du milieu dans lequel se propage l'onde ultrasonore.

Historiquement, ce mode a été le premier utilisé en médecine humaine et en médecine vétérinaire, pour les diagnostics de gestation. Ce mode est employé essentiellement dans l'exploration de la boîte crânienne à la recherche de déplacements de l'écho médian, correspondant à un déplacement de la faux du cerveau.

Aujourd'hui, il est surtout employé en ophtalmologie ou en inspection des viandes pour évaluer l'épaisseur des muscles et de la graisse sous-cutanée.

1.2.3.2 Mode B (de Brillance)

Actuellement, le mode B (ou brillance) est le mode le plus répandu parmi les systèmes acoustiques d'imagerie médicale [33]. Contrairement au mode A qui affiche directement l'amplitude des échos, le mode B (Figure 1.9 b) affiche l'information contenue dans les échos sous forme de brillance [44] : Il s'agit de représenter l'intensité du signal non plus par une courbe mais par la brillance d'un point sur l'écran [49]. Les points sont plus brillants lorsque le coefficient de réflexion est plus grand et donc, l'écho est plus intense (Figure 1.9 b).

En pratique, on obtient à l'écran toute une gamme de gris allant du noir pour les densités liquidiennes, gris pour les tissus mous, au blanc pour les densités osseuses. On parlera d'échelle de gris.

Lorsqu'on déplace la sonde de façon à ce que le faisceau ultrasonore explore un plan, on peut obtenir à une image bidimensionnelle (en deux dimensions) qui représente une coupe de la structure explorée : c'est l'échotomographie (Figure 1.9 c).

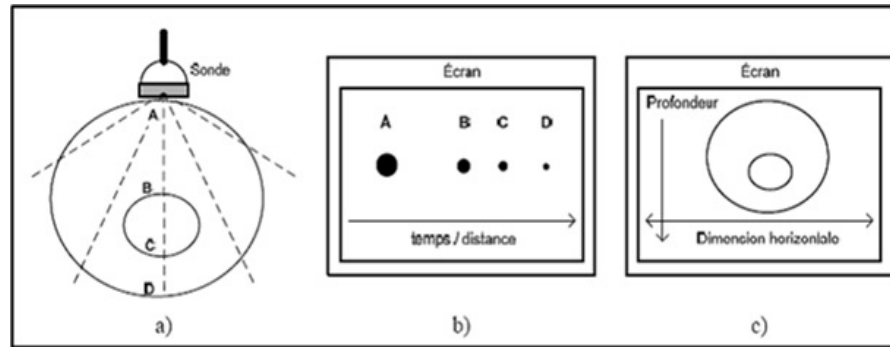


Figure 1.9 – *Imagerie médicale par ultrasons en Mode B* : a) *Schéma de la disposition du système* ; b) *Image Mode B pour une seule ligne (ligne centrale)* ; c) *Image Mode B avec un balayage* [44].

En fournissant une image bidimensionnelle, l'échographie de mode B s'est imposée comme la technique échographique de référence. Du fait des difficultés techniques à enregistrer les échos issus des structures osseuses et aériennes, cette technique est surtout mise en œuvre pour explorer les organes et les tissus mous pour lesquels la présence de structures osseuses ou aériennes ne constitue pas un obstacle.

Le mode B est utilisé en gynécologie obstétrique pour l'exploration du contenu utérin et en échotomographie de l'abdomen à la recherche de diverses lésions hépatiques, rénales, vasculaires, pancréatiques, etc.

1.2.3.3 Mode TM (Temps-Mouvement)

Le mode TM est utilisé pour visualiser le mouvement des tissus. Ce mode est obtenu en effectuant des tirs successifs de type mode A. Lorsqu'un même faisceau ultrasonore est observé en continu, les mouvements des tissus traversés par le faisceau font varier la position et l'intensité des ultrasons recueillis par le transducteur au cours du temps. La représentation des variations de la position et de la brillance des échos en fonction du temps, constitue le mode M (mouvement) ou TM (temps-mouvement) (Figure 1.10). Ce mode permet d'obtenir une résolution temporelle supérieure au mode B et de pouvoir observer des événements très rapides [49].

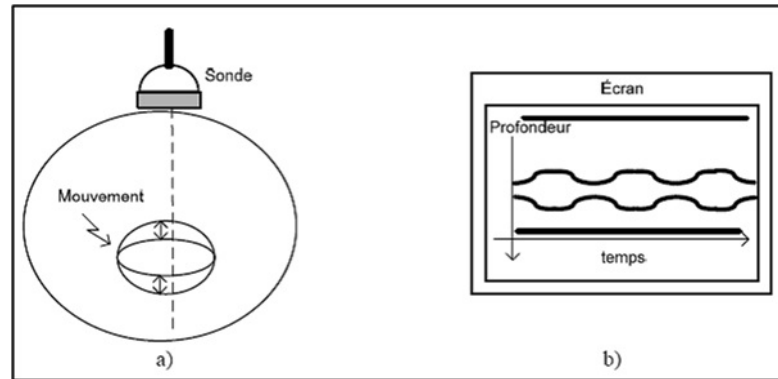


Figure 1.10 – *Imagerie médicale par ultrasons en Mode M / Mode TM : a) Schéma de la disposition du système ; b) Image Mode-M / Mode-TM [44].*

Le mode TM est couramment utilisé en échocardiographie pour observer les mouvements des parois et des valvules cardiaques [49]. Il renseigne également sur la taille des cavités, l'épaisseur du myocarde et la présence ou non d'épanchement péricardique. Il est utilisé aussi pour l'étude de la cinétique ventriculaire [48].

1.2.3.4 Mode BM

Le Mode BM présente simultanément une image en Mode B et en Mode M. Le choix de la ligne utilisée pour le Mode M est habituellement souligné sur l'image en Mode B et peut être changé par l'utilisateur [44].

1.2.3.5 Mode C

Le Mode C, ou balayage à profondeur constante, produit, similairement au Mode B une image selon un balayage en 2D. Toutefois, contrairement au Mode B qui présente une image selon un plan parallèle au faisceau, l'image produite correspond à un plan perpendiculaire (Figure 1.11) ; ce qui correspond à une même profondeur par rapport à la surface du piézoélectrique [44].

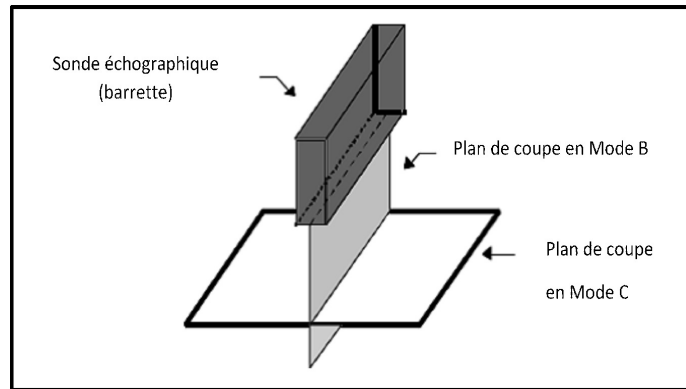


Figure 1.11 – Plan de coupe en mode B et en mode C [33].

1.2.3.6 Mode Doppler (ou Mode D)

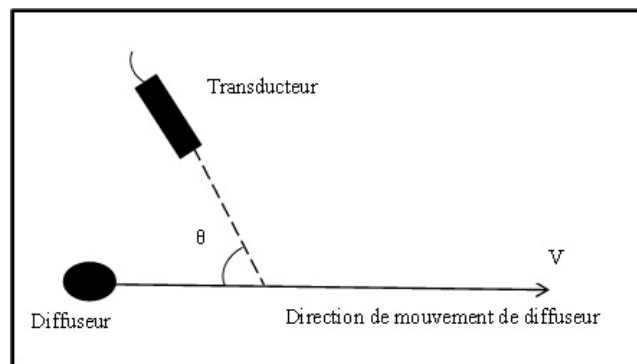
Le mode Doppler est utilisé dans les pathologies du cœur et des vaisseaux sanguins, c'est-à-dire cœur, artères et veines. Il permet de mesurer, de présenter sous forme de courbe en fonction du temps la vitesse d'écoulement du sang [18] à chaque profondeur d'un vaisseau sanguin. Ce mode est exploité pour fournir une information sur la direction du flux sanguin en mesurant le décalage en fréquence des échos diffusés par les globules rouges en mouvement [45].

La fréquence de Doppler (ou l'écart de fréquence) correspond à la différence entre la fréquence initiale (fréquence d'émission) et celle de l'écho (onde reçue). Il est à noter que la fréquence de Doppler est dans la plage fréquentielle audible ; le mouvement des particules peut donc être « entendu » lorsque le signal est raccordé à un haut-parleur [44].

La vitesse du flux sanguin reliée à l'écart de fréquence et à f_0 par la relation [51] :

$$v = \frac{c \Delta f}{2f_0 \cos \theta} \quad (1.13)$$

Où : v est la vitesse du flux sanguin, Δf l'écart de fréquence enregistré, f_0 la fréquence de l'onde émise pour l'analyse Doppler, c la célérité du son dans le tissu, θ l'angle entre la direction du flux et la direction de l'onde incidente (Figure 1.12). Cette formule donne l'importance de l'écart de fréquence entre l'onde émise et l'écho reçu.

Figure 1.12 – *Effet Doppler.*

1.2.3.7 Mode F

Le Mode F ou l'imagerie Doppler (Figure 1.13) consiste à superposer une image en Mode B et une couleur représentant la vitesse instantanée d'un fluide (exemple : le sang) obtenue grâce à l'effet Doppler (voir Mode D). Ce mode utilise donc simultanément le Mode B et le Mode D [44].

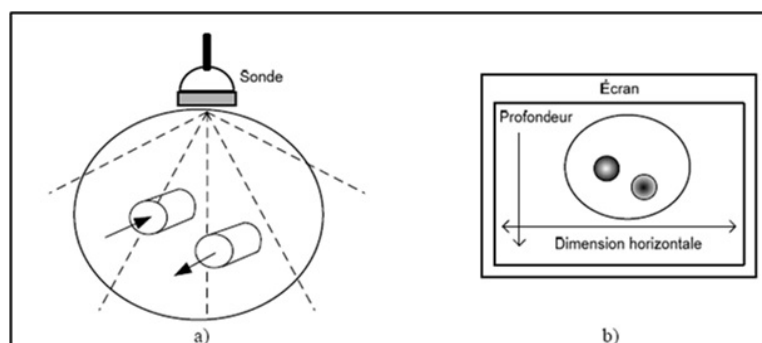


Figure 1.13 – *Imagerie médicale par ultrasons en Mode F : a) Schéma de la disposition du système ; b) Image Mode F [44].*

1.2.3.8 Mode 3D (Tridimensionnel)

Lorsque le faisceau ultrasonore balaie un plan de coupe, l'échographie est dite bidimensionnelle et les structures visualisées sont celles qui se trouvent dans le plan de coupe balayé.

Si le faisceau balaye un volume, l'échographie devient tridimensionnelle et on fait appel dans ce cas à des logiciels spécialisés dans la reconstruction d'image afin de présenter à l'écran la projection, en trois dimensions, désirée ou pour sélectionner un plan de coupe d'orientation quelconque [45]. Ce mode est moins précis lorsque des mesures doivent être prises (ex : mesures en clinique obstétrique) [44].

1.2.4 Qualité de l'image échographique

La qualité de l'image échographique s'évalue en terme de résolution : spatiale, temporelle et en contraste. En agissant sur ces différentes résolutions, on peut améliorer la qualité de l'image observée.

1.2.4.1 Résolution spatiale

Le premier paramètre jouant sur la qualité de l'image est la résolution spatiale, qui est la capacité de l'échographe à différencier deux points proches. La résolution spatiale est la résultante de : la résolution axiale, la résolution latérale et la résolution transversale.

1.2.4.1.1 Résolution axiale

La résolution axiale (Rax) est la capacité de visualiser deux structures réfléchissantes proches placées dans l'axe du faisceau ultrasonore [52]. Elle est de l'ordre du millimètre et dépend de la longueur d'onde et de la durée de la réponse impulsionnelle Δt du système (Figure 1.14) par la relation suivante :

$$Rax_{-6dB} = \frac{c \Delta t_{-6dB}}{2} \quad (1.14)$$

où : c est la célérité ultrasonore dans le milieu de propagation.

La résolution axiale de l'image bidimensionnelle dépend essentiellement de la fréquence des ultrasons. Plus la fréquence est élevée, plus la longueur d'onde est petite et plus la résolution axiale est bonne.

Notons que la fréquence de la sonde a une influence sur l'atténuation des ultrasons et donc sur la profondeur d'exploration. Si la sonde est de basse fréquence (3.5 - 5MHz), la profondeur d'exploration est plus importante, mais la qualité de l'image est moins bonne [49].

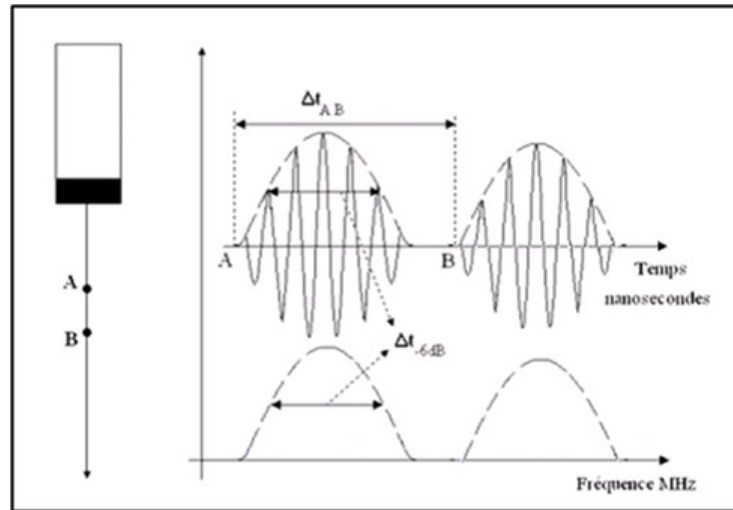


Figure 1.14 – Résolution axiale [16].

Le tableau 1.5 donne quelques valeurs de la résolution axiale en fonction de la fréquence [53]. Les fréquences élevées permettent d'obtenir une bonne résolution axiale mais avec une profondeur d'exploration petite.

Tableau 1.5 – Valeurs approximatives de résolutions axiales et de profondeur maximale d'étude pour des fréquences classiques en échographie [53].

Fréquence (MHz)	Profondeur maximale (mm)	Résolution axiale (mm)
2	300	0.77
3.5	170	0.44
5	120	0.31
7.5	80	0.20
10	60	0.15

1.2.4.1.2 Résolution latérale

La résolution latérale, fonction de la largeur du faisceau, est définie par la capacité du système à séparer deux échos proches situés sur un même plan perpendiculaire à l'axe de ce même faisceau. Elle est moins bonne que la résolution axiale, et est liée :

- Au diamètre du faisceau lui-même dépendant de l'ouverture à l'émission, de la focalisation et de la profondeur.

- A la densité des lignes ultrasonores qui est de l'ordre de 250, limitée par la profondeur d'exploration et le taux de renouvellement de l'image [17].

Cette résolution dépend principalement des caractéristiques géométriques du faisceau ultrasonore. De par sa focalisation, la résolution latérale est optimale dans la zone focale, mais dégradée

dans les tissus superficiels et profonds. A cause de la focalisation, hors de la zone focale les faisceaux adjacents successifs vont traverser de larges zones, ce qui revient à dire que les tissus proches et lointains vont être traversés par plusieurs tirs adjacents, donc la résolution latérale des images est moins bonne dans ces zones [14].

1.2.4.1.3 Résolution transversale

La résolution transversale est également affectée par l'épaisseur de la coupe qui dépend de la focalisation transversale [17]. Sur les échographes actuels, la focalisation transversale est fixe et s'effectue par une lentille. Une étude sur l'épaisseur du faisceau pour une fréquence de 3.5 MHz, donne les variations suivantes : de 10mm pour une profondeur de 2cm, 6mm pour une profondeur de 12cm, et un minimum de 3mm pour une profondeur de 8cm [53].

1.2.4.2 Résolution temporelle

La résolution temporelle d'un système échographique correspond au nombre d'images affichées par seconde (exprimée en Hz), autrement dit c'est la fréquence de répétition des images. Elle dépend essentiellement de la profondeur d'exploration maximale. Pour une profondeur d'exploration donnée d , une résolution temporelle maximale est définie, correspondant à l'inverse du temps t nécessaire pour la construction d'une image :

$$t = \frac{2nd}{c} \quad (1.15)$$

Où : n étant le nombre de lignes de tir et c la vitesse de propagation dans les tissus mous.

1.2.4.3 Résolution de contraste

La résolution de contraste est la capacité à différencier deux d'échogénicité (objets) de faibles différences d'amplitude. Elle dépend de l'amplification du signal ainsi que de l'amortissement réalisé par la sonde [21].

Elle est liée à la dynamique ou différence entre amplitudes maximale et minimale. Cette dynamique est excellente au niveau de la sonde où elle est liée à la qualité de l'amortissement [17]. En pratique, elle est limitée par le codage numérique des signaux.

1.2.5 Analyse du signal échographique

Il existe deux approches qui peuvent être utilisées pour l'analyse du signal échographique : échographie qualitative (imagerie qualitative) et échographie quantitative (imagerie quantitative).

1.2.5.1 Echographie qualitative

L'imagerie qualitative est une échographie conventionnelle en mode B utilisée en routine clinique, L'image échographique ainsi obtenue est une image de réflectivité du tissu étudié. Cette image est assez proche d'une image morphologique.

En mode échographique, le signal émis est de brève durée et son spectre en fréquence est large. Le contenu en fréquences du signal échographique se modifie au cours de la propagation (effet de diffraction) et de l'interaction (atténuation, diffusion et réflexion) avec les tissus. L'image échographique alors ne représente que l'amplitude du signal reçu en fonction de la profondeur (Figure 1.15), et le contenu en fréquences du signal est alors perdu. Elle n'utilise que l'enveloppe vidéo du signal échographique. Elle est basée sur l'analyse visuelle de l'échogénicité de l'image et ne permet de faire ni une mesure quantitative ni une mesure absolue des paramètres ultrasonores [40, 54].

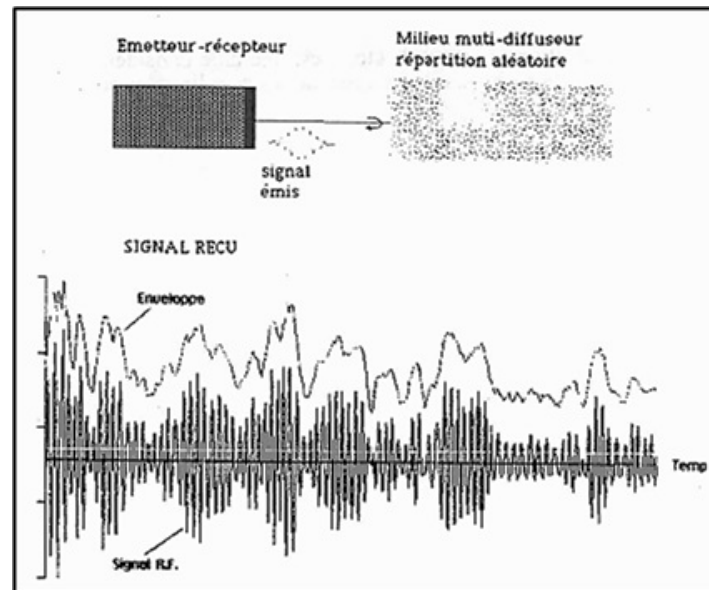


Figure 1.15 – Illustration du signal radiofréquence reçu par la sonde après interaction ultrason-tissu (tracé inférieur). Enveloppe seule conservée pour la réalisation de l'image (tracé supérieur). Notion d'informations perdues [40].

1.2.5.2 Echographie quantitative

L'échographie quantitative (ou la caractérisation tissulaire) a pour but une exploitation complète du signal échographique, où il est possible d'extraire des informations quantitatives que l'image échographique ne représente pas et de corrélérer ces informations à l'état du tissu [40].

Elle consiste à estimer des paramètres acoustiques quantitatifs à partir du signal échographique radiofréquence à l'aide de techniques de traitement de signal adaptées [54]. L'échographie quantitative peut être divisée en deux domaines : l'analyse de la texture et l'estimation des paramètres

acoustiques. Ces approches concernent dans la grande majorité des cas le signal radiofréquence (*RF*) mais également en ce qui concerne certaines approches en analyse de texture le signal vidéo. Le signal échographique est numérisé à haute fréquence après amplification à la sortie du transducteur ultrasonore. Analysé avant la réalisation de l'image, ce signal conserve toutes ses informations potentielles [40].

1.2.5.2.1 Analyse de texture

L'analyse de texture est la description statistique du signal échographique. Les tissus mous peuvent être modélisés comme un ensemble de diffuseurs de distribution spatiale aléatoire. Le signal incident atteint chaque diffuseur au bout d'un temps de propagation qui est relié avec la distance sonde-diffuseur. Chaque diffuseur se comporte alors comme une source secondaire émettant une onde sphérique. Lorsque la densité des diffuseurs est faible et que les temps d'arrivée sur la sonde réceptrice de ces ondes soient séparés d'une durée du pulse, alors les différents diffuseurs seraient bien résolus en nombre et en distance. Si elle est élevée; cas des milieux biologiques, alors, les différentes ondes sphériques interfèrent à la surface du transducteur qui effectue en chaque point une sommation cohérente de la pression acoustique.

La contribution des diffuseurs au signal étant mélangée, leur nombre et leur localisation n'apparaît pas clairement. Il suffit par exemple de changer l'angle sous lequel sont vus ces diffuseurs pour que le signal résultant soit modifié. En raison de la distribution aléatoire des diffuseurs (comme le foie, la thyroïde et la rate) le signal ultrasonore est une grandeur aléatoire, ainsi que son enveloppe qui est également une grandeur aléatoire [40].

La correspondance entre la texture du signal et la texture du tissu dépend fortement de la taille et de la distribution spatiale des diffuseurs du tissu par rapport à la longueur d'onde du signal émis. On peut extraire plusieurs paramètres statistiques à partir de la description statistique du signal échographique numérisé à haute fréquence (radiofréquence). On peut également évaluer la distance moyenne entre diffuseurs, la répartition de diffuseurs, concentration des diffuseurs, . . . [40].

Ces mesures doivent être cependant indépendantes du système d'appareillage, ce qui nécessite la normalisation des paramètres.

1.2.5.2.2 Estimation de paramètres acoustiques

Le deuxième domaine de la caractérisation tissulaire est basé sur l'extraction des paramètres acoustiques qui reflètent les propriétés acoustiques du milieu étudié.

Parmi ces paramètres les plus étudiés : la célérité des ultrasons (vitesse de propagation), l'impédance acoustique des tissus, l'atténuation des ultrasons que nous avons définie précédemment, et le coefficient de rétrodiffusion qui est un paramètre très utilisé en caractérisation tissulaire, capable de fournir des informations sur la structure du tissu étudié (taille, forme, densité et propriétés élastiques des diffuseurs).

Le coefficient de rétrodiffusion est défini comme la section efficace de rétrodiffusion par

unité d'angle solide et s'exprime en $(\text{cm.stéradian})^{-1}$ [40]. Autrement dit c'est l'énergie rétrodiffusée par un tissu en fonction de la fréquence [55]. La variation de ce coefficient avec la fréquence est rapide.

Généralement, on préfère déterminer le coefficient intégral de rétrodiffusion pour caractériser la diffusion dans un volume d'intérêt. Ce coefficient est le rapport entre l'énergie diffusée par le volume (sélectionné par une porte temporelle) et l'énergie réfléchie par un réflecteur parfait placé au même endroit du champ ultrasonore et il s'exprime en dB [40].

L'estimation de valeurs absolues pose néanmoins des problèmes car, pour avoir une valeur réelle, il faut s'affranchir des effets d'atténuation du signal échographique en les corrigeant [54].

1.2.6 Applications des ultrasons

L'utilisation des ultrasons pour l'imagerie médicale connaît de très nombreuses applications.

Nous présentons brièvement les applications utilisées dans le domaine médical :

1.2.6.1 Imagerie médicale

L'application la plus connue des ultrasons pour l'imagerie médicale est certainement l'échographie prénatale. Cette imagerie ultrasonore permet de détecter certaines pathologies comme les malformations cardiaques [56] et permet également de prédire la date de la naissance de l'enfant avec une grande précision [57].

Néanmoins ce n'est pas la seule utilisation de l'imagerie médicale. L'échographie cardiaque permet de suivre en temps réel les mouvements et la conformation du cœur [14]. L'analyse du flux sanguin dans le cœur et les vaisseaux sanguins, est réalisée par l'effet Doppler qui permet de visualiser le sens des écoulements sanguins en deux dimensions en temps réel et de détecter des pathologies des valves cardiaques [58].

Il est possible de faire de l'échographie en haute résolution quand on augmente la fréquence des ultrasons. Si la profondeur de pénétration est faible, les applications sont limitées à des organes superficiels tels que la peau, les yeux ou les parties molles de la bouche. Elle permet néanmoins des images d'une plus grande finesse qui peuvent être d'une grande utilité dans le diagnostic [14].

De nouveaux domaines d'applications comme l'ostéodensitométrie et l'élastographie pourraient s'imposer comme de nouvelles méthodes de diagnostic s'appuyant sur la nature élastique des ondes ultrasonores.

1.2.6.2 Ostéodensitométrie

L'ostéodensitométrie est la mesure de la densité osseuse et s'effectue au moyen d'ultrasons par transmission des ondes au travers de l'os. L'onde reçue après être passée dans les os est d'autant plus atténuée que les structures osseuses sont denses [59], ce qui rend l'intensité de cette onde faible.

1.2.6.3 Élastographie

L'élastographie est une technique de mesure et de cartographie de l'élasticité des tissus mous biologiques [60] même profonds (sein, prostate : détection des tumeurs). Il s'est avéré comme étant un paramètre incontournable pour la caractérisation de nombreuses pathologies [61].

Cette technique peut être couplée avec l'échographie conventionnelle car elle offre une solution à une problématique médicale ; certaines pathologies (cancers, cirrhose) se distinguent mal sur les images échographiques standards alors qu'elles sont nettement caractérisables par leur élasticité [60]. Ce paramètre permet, par exemple, d'évaluer une fibrose du foie par la quantification de stades de cette maladie, que les médecins ont jusqu'à présent évalué en pratiquant la palpation ou une biopsie hépatique. Les techniques ultrasonores à application médicale continuent d'évoluer très rapidement dans le domaine du diagnostic et du guidage thérapeutique [62].

1.2.7 Avantages des ultrasons

La technologie basée sur les ultrasons est un moyen de diagnostic médical largement utilisée. Elle présente plusieurs avantages [63] :

- c'est une technologie de diagnostic non intrusive.
- L'utilisation de l'ultrason n'est pas dangereuse pour la santé du patient.
- L'application de l'ultrason est non douloureuse. Au contraire, l'ultrason est largement utilisé en physiothérapie.
- La technologie des ultrasons est relativement peu coûteuse.
- Généralement un échographe est un appareil mobile
- Le résultat de l'examen est immédiat.
- Les ultrasons fournissent une image en temps réel, et par conséquent, c'est un bon outil pour guider des procédures d'inspection (permet de suivre le mouvement d'organes).

1.2.8 Limites des ultrasons

Les ultrasons présentent cependant certaines limites [14, 20] :

- La profondeur d'exploration est limitée par le phénomène d'atténuation.
- Les seules parties du corps humain difficiles à étudier par les ultrasons sont les poumons, en raison de l'air qu'ils contiennent, le cerveau contenu dans la boîte crânienne et les os en général réfléchissent beaucoup les ultrasons. L'imagerie du cerveau est une application récente mais relativement complexe.

1.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exposé un contexte bibliographique des ultrasons dans les tissus biologiques du corps humain. Nous avons présenté un aperçu sur les bases physiques des ultrasons notamment l'histoire des ultrasons, la définition de l'onde ultrasonore et les caractéristiques de son émission et de sa réception via un transducteur dédié ainsi à sa propagation dans les milieux biologiques. A la fin, nous avons présenté les applications des ultrasons, les avantages et les limites. Le chapitre suivant, sera basé uniquement sur l'étude de tissu du foie humain qui est l'objectif de notre travail.

Bibliographie

- [1] J. Woo, History of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Part 1, A short History of the development of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2002. <http://www.cfef.org/archives/bricabrac/histoiredesultrasons.pdf>
- [2] D Nardi, Effet Doppler : Applications en télédétection (Radar-Sonar-Echographie), site : <http://public.iutenligne.net/electronique/nardi/Doppler/general/index.html>
- [3] Les ultrasons au service de la médecine, site : <http://ultrasonspourlesnuls.blogspot.com/p/historique.html>
- [4] Rayons X et Ultrasons utilisés en imagerie scientifique, <http://radioetechographie.free.fr/page7.html>
- [5] R. De Saint Riquier, N. Wirzbicki, les ultrasons, phgeorges.free.fr/docs/sc_tbam/ultrasons.doc
- [6] P. Belin, A. Buisson, P. Dorlodot des Essard, L. Grich, T.P.E L'échographie, site : <https://tpe1echo.wordpress.com/category/3-principe-les-ultrasons/>
- [7] K. Dussik, On the possibility of using ultrasound waves as a diagnostic aid, *Neurology and Psychiatry*, 174 : 153–168, 1941.
- [8] K. Dussik, Further results of the ultrasonic investigation of brain illnesses, *Acta Neurochirurgica*, 2(3–4) : 379–401, 1952.
- [9] J.J. Wild, The use of ultrasonic pulses for the measurement of biologic tissues and the detection of tissue density changes, *SURGERY*, 27(2) : 183–188, 1950.
- [10] J.J. Wild, J.M. Reid, Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues, *Science*, 115(2983) : 226–230, 1952.
- [11] R. Morin, Amélioration de la résolution en imagerie ultrasonore, Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 2013.
- [12] F. Laugier, les ultrasons en procédés polyphasiques : transfert gaz-liquide et réaction liquide-liquide, thèse de doctorat, institut national polytechnique de toulouse, 2007.
- [13] A. Constantinesco, Biophysique des Ultrasons et Echographie, Service de Biophysique & Médecine Nucléaire CHU Hautepierre Strasbourg, 2007. http://ghanen.free.fr/cours/ultrasons_echographie_2007.pdf

- [14] M. Ploquin, Superrésolution pour l'amélioration de la résolution des images échographiques, Thèse du doctorat, Université François Rabelais de Tours, 2011.
- [15] M. Hajj hassan, Balayeur microélectromécanique dédié aux systèmes échographiques, Mémoire diplôme de Maîtrise ès sciences appliquées, Université de Montréal, 2006.
- [16] M. Berson, Physique des ultrasons, modes échographiques et structure des appareils d'échographie, Cours de DEA SIBM. Université de Tours. 2000.
- [17] J.C. Solacroup, N. GRENIER, Imagerie ultrasonore, [http ://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/BASES/BA003.rtf](http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/BASES/BA003.rtf)
- [18] M. Boynard, Bases physiques et technologiques de l'échographie ultrasonore, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie, 35-000-C-10, 2006.
- [19] F. A. Duck, Physical properties of tissue, Academic Press, pp. 98-101. London, 1990.
- [20] F. Rousseau, Méthodes d'analyse d'images et de calibration pour l'échographie 3D en mode main libre, Thèse doctorat, Université de Rennes I, 2003.
- [21] A. Badoual, F. Guerre, M. Merad, L. Pilot, Cahier de cours et de TP sur l'échographie réalisé par le groupe 3, Tuteur : V. SCHUH, Université de Strasbourg, 2014.
- [22] C. Hoeffel, Echographie de contraste et microcirculation tissulaire abdominale. Aspects fondamentaux et Applications cliniques, Thèse du doctorat, Université de Reims Champagne Ardenne, 2009.
- [23] Ch. Hanzen, Applications de l'échographie à la reproduction des ruminants, Université de Liège, Année 2011-2012.
- [24] A.D. Christensen, Ultrasonic Bioinstrumentation, A Wiley Interscience Publication. New York : John Wiley & Sons, 1988.
- [25] W.N. McDicken, Diagnostic Ultrasonics : Principles and Use of Instruments, New York : John Willy & Sons, 1997.
- [26] K.J.W. Taylor, P. Jacobson, C.A. Talmont, R. Winters, Manual of Ultrasonography, Churchill Livingstone. New York, 211 p, 1980.
- [27] T. Hueber, Reconstitution de la parole par imagerie ultrasonore et vidéo de l'appareil vocal : vers une communication parlée silencieuse, Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie, 2009.
- [28] C. Tauber, Filtrage anisotrope robuste et segmentation par B-spline snake : application aux images échographiques, thèse de doctorat, l'Institut National Polytechnique de Toulouse, 2005.
- [29] M.P. Revel, Physique des ultrasons, Encyclopédie Médico Chirurgicale, Elsevier, Paris, Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie, 35-000-C-10, pp. 1-14, 1999.
- [30] V. Ristic, Principles of acoustic devices, John willey & sons, New York, 359 p, 1983.

- [31] S. Mahaut, Contribution de la focalisation dynamique à la caractérisation ultrasonore des défauts, Thèse de doctorat. Université Paris VII, 1997.
- [32] O. Rouviere, Apport de l'imagerie au traitement du cancer de prostate par ultrasons focalisés de haute intensité, thèse de doctorat, Université Claude Bernard - Lyon 1, 2003.
- [33] C. Cachard, O. Basset, P. Delachartre, Ultrasons&Imagerie& Echographie Médicale, Centre de Recherche et d'Application en Traitement de l'Image et du Signal, 2002.
- [34] J.J. Kaufman, W. Xu, A.E. Chiabrera, R.S. Siffert, Diffraction effects in insertion mode estimation of ultrasonic group velocity, *Ultrasonic Imaging*, 42(2) : 232-242, 1995.
- [35] [http ://www.web-sciences.com/documents/terminale/tedo03/teco03.php](http://www.web-sciences.com/documents/terminale/tedo03/teco03.php)
- [36] M. Ribault, Caractérisation ultrasonore de lésions induites par ultrasons focalisés de haute intensité, Thèse de doctorat, Université Claude Bernard-Lyon 1, 1999.
- [37] A. Seret, M. Hoebeke, Imagerie médicale, bases physiques, les éditions de l'université de Liège, 2006.
- [38] M. Fink, J. F. Cardoso, P. Laugier, Analyse des effets de la diffraction en échographie médicale, *Ultrasonic Imaging*, 26(1-2) : 59-80, 1984.
- [39] M. Fink, F. Hottier, J.F. Cardoso, Diffraction effects in pulse-echo measurement, *IEEE Trans. Son. Ultrason*, 31(4) : 313-329, 1984.
- [40] G. Berger, P. Laugier, Intérêt et méthodologie de l'échographie quantitative, *Physique IV, Colloque C1, supplément au Journal de Physique III, Volume 2*, 1992.
- [41] N. Hagen, V. Gayrard, P.L. Toutain, L'échographie de l'appareil génital de la vache, Ecole Nationale Vétérinaire, Toulouse, juin 2000.
- [42] M. Boynard, Notions de physique acoustique, 2013. [http ://naxos.biomedicale.univ-paris5.fr/diue/wp-content/uploads/2013/05/polyBasesPhysiques_01.pdf](http://naxos.biomedicale.univ-paris5.fr/diue/wp-content/uploads/2013/05/polyBasesPhysiques_01.pdf)
- [43] K. Chevalier, Ultrasons et Echographie, V1, 7 Septembre 2013. [http ://asklepiosentraide.e-monsite.com/medias/files/5-bases-physiques-de-l-echographie.docx](http://asklepiosentraide.e-monsite.com/medias/files/5-bases-physiques-de-l-echographie.docx)
- [44] P. Lévesque, Architecture d'un processeur dédiée aux traitements de signaux ultrasoniques en temps réel en vue d'une intégration sur puce, Thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2011.
- [45] A. Bonin, C. Broussou Loux, J.P. Convard, P. Legmann, G. Seguin, M. Blery, Echographie imagerie médicale formation, 3ème édition, 2004.
- [46] P. Laugier, G. Berger, J. Perrin., Diffusion des ultrasons dans les tissus biologiques. *Acta Electronica*, 26(1-2) : 81-93, 1984.
- [47] A. Kribeche, Détection et analyse des signaux ultrasonores d'un dispositif Doppler multicapteurs pour le suivi de l'activité foetale, Thèse de Doctorat, Université de François Rabelais Tours, 2005.

- [48] P. Jouve, Manuel d'Ultrasonologie Générale de L'adulte, Paris : Masson, 1993.
- [49] P. Barthez, L'image Ultrasonore Bases Techniques et Matériel, 2003.
- [50] J. L. Prince, J. M. Links, Medical imaging signals and systems. Pearson Prentice Hall, 2006.
- [51] M. Fink, Imagerie médicale, Revue de Physique Appliquée, 18(9) : 527-556, 1983.
- [52] N.R. Meystre, Cours d'échographie cours 3b édition 2004, techniques échographiques, 2004.
- [53] R. Rohling, 3D Freehand Ultrasound : Reconstruction and Spatial Compounding, PhD Thesis, University of Cambridge Department of Engineering, 1998.
- [54] T. Baldewick, Mesure de l'atténuation ultrasonore dans les milieux biologiques fortement atténuants : application à la caractérisation de la peau, Thèse de Doctorat, Université Paris VII, Val de Marne, 1995.
- [55] L. Landini, A. Mazzarisi, M. Salvadori, A. Benassi, On-line evaluation of ultrasonic integrated backscatter, Biomedical Engineering, 7(4) : 301-304, 1985.
- [56] I. Oberhänsli, P. Extermann, B. Friedli, F. Beguin, L'échocardiographie sur le fœtus a risque : expérience de 3 ans d'une consultation spécialisée, Archives of Gynecology and Obstetrics, 244 : 83-97, 1988.
- [57] P. Loughna, L. Chitty, T. Evans, Trish Chudleigh, Fetal size and dating : Charts recommended for clinical obstetric practice, Ultrasound, volume 17(3) : 160-166, 2009.
- [58] C. Kasai, K. Namekawa, A. Koyano, R. Omoto, Real-time two-dimensional blood flow imaging using an autocorrelation technique, IEEE Transactions on. Sonics and Ultrasonics, 32(3) : 458-464, 1985.
- [59] D. Hans, C. Wu, C. F. Njeh, S. Zhao, P. Augat, D. Newitt, T. Link, Y. Lu, S. Majumdar, H. K. Genant, Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity, Calcified Tissue International, 34(1) : 18-23, 1999.
- [60] A. Stéphane, Traitement du signal et simulations pour l'élastographie ultrasonore impulsionnelle appliquée au foie, Thèse de Doctorat, Institut des sciences et technologies, Paris, 2011.
- [61] A. Basarab, H. Liebgott, F. Morestin, A. Lyshchik, T. Higashi, R. Asato, P. Delachartre, A method for vector displacement estimation with ultrasound imaging and its application for thyroid nodular disease, Medical Image Analysis, 12(3) : 259-274, 2008.
- [62] L. Pourcelot, F. Patat, Progrès et perspectives ultrasonores, Innovation and Research in BioMedical engineering, 30(2) : 47-52, 2009.
- [63] Z. Cho, J. Jones, M. Singh, Foundation of Medical Imaging, A Wiley Interscience Publication, 1993.

CHAPITRE 2

Contextes médical et scientifique de l'étude du foie humain

Dans ce deuxième chapitre, on va représenter les contextes médical et scientifique en étudiant le foie humain et ses pathologies. Tout d'abord, une présentation générale du tissu hépatique (anatomie, histologie, fonctions) sera introduite. Puis, une description exhaustive de ces pathologies telles que la stéatose hépatique, la fibrose hépatique qui conduit par quelque fois à la cirrhose et le cancer seront présentés. Notre travail sera basé essentiellement sur la caractérisation des différents stades de la fibrose hépatique. Dans cette section, la définition de la fibrose hépatique et ses différents stades seront établis ainsi que les méthodes de quantification de cette pathologie. Cette section a pour but d'introduire quelques détails qui seront utiles dans la compréhension des travaux présentés. Nous terminons par présenter succinctement un état de l'art des différentes méthodes diagnostiques de l'exploration du foie.

2.1 Anatomie générale du foie

2.1.1 Description

Le foie est un organe volumineux situé dans la partie droite de l'abdomen, directement sous le diaphragme. Il est en partie entouré par la cage thoracique et masquant l'estomac (Figure 2.1). C'est un organe de couleur rouge brun, et à la texture modérément élastique. Il est le plus grand organe plein du corps humain, et font 28cm de long, 17cm de large, et 8cm d'épaisseur [1]. Chez l'humain adulte, son poids moyen est d'environ 1,5 kg (2 à 5 % du poids corporel). Ses contours présentent plusieurs dépressions, notamment du fait de l'empreinte cardiaque, de la fossette cystique créée par la vésicule biliaire et de la cage thoracique [2]. La figure 2.1 représente la position du foie dans l'organisme et ses rapports anatomiques [3].

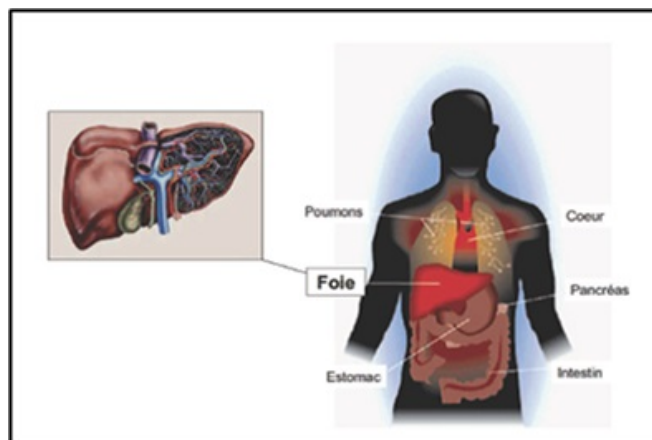


Figure 2.1 – Position du foie dans le corps humain [3].

Le foie illustre sur la figure 2.2, est subdivisé en 4 zones anatomiques appelées lobes. Deux lobes majeurs (lobe droit et gauche), et de deux petits lobes (le lobe carré et le lobe de Spigel), qu'on peut inclure dans le lobe droit dans un schéma plus simple en se basant sur les formes de surface [2, 4].

Ces quatre lobes, eux même constitués de lobules (défini dans le paragraphe (2.3.2)), briques élémentaires de la structure hépatique.

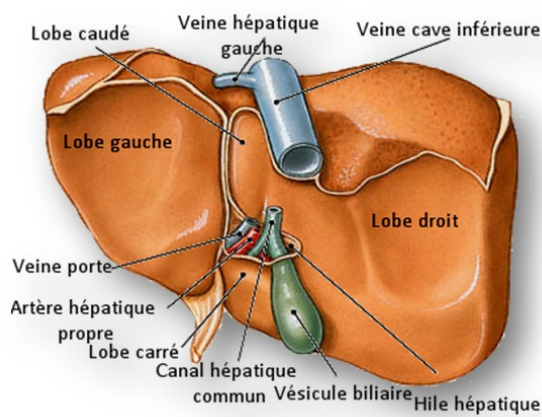


Figure 2.2 – Anatomie du foie [5].

2.2 Structure

Le foie a une structure essentiellement cellulaire, le parenchyme hépatique, organisée autour d'un réseau vasculaire complexe et entrecoupée par les canaux biliaires [6].

Les vaisseaux principaux qui interagissent avec le foie sont d'une part l'artère hépatique, la veine porte, le canal biliaire et constituent les vaisseaux d'apport de sang et de bile au foie et qu'on appelle réseau porte, et d'autre part la veine cave inférieure, point de convergence des veines sus-hépatiques, qu'on appelle réseau cave. Ainsi, les réseaux porte et cave sont très imbriqués, jusqu'à l'échelle très fine des lobules (dont le diamètre est de l'ordre de 1mm). En revanche, la veine cave et la veine porte sont de larges vaisseaux dont le diamètre peut atteindre quelques cm [4]. Pour comprendre l'organisation générale du parenchyme hépatique, quelques notions concernant la vascularisation du foie qui sont indispensables.

2.2.1 Vascularisation du foie

Le foie possède une double vascularisation afférente et efférente [6].

2.2.1.1 Vascularisation afférente (l'apport sanguin)

Le foie est vascularisé par un double apport sanguin (Figure 2.3) ; l'artère hépatique provenant de l'aorte, alimentant le foie en sang artériel et la veine porte qui apporte le sang veineux drainé par la rate et les intestins. Le sang qui en ressort est conduit dans la veine cave inférieure par le biais des veines sus-hépatiques [1].

Chez un sujet sain, 75% de l'apport sanguin total provient de la veine porte hépatique. L'artère hépatique transporte les 25% restants [7]. Dans le foie, les deux circulations afférentes (artère hépatique et veine porte) libèrent leur sang dans un système commun de petits conduits vasculaires : les capillaires sinusoides (vaisseaux de 10 à 30 μm de diamètre) qui sont en contact intime avec les hépatocytes [8].

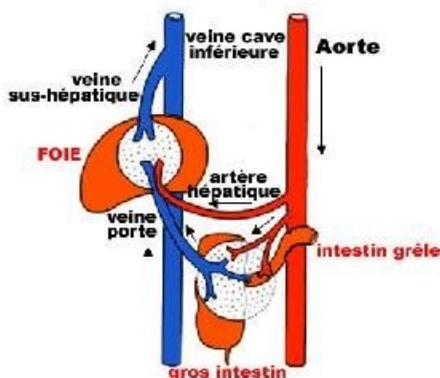


Figure 2.3 – Schéma de la circulation du sang dans le foie [9].

2.2.1.2 Vascularisation efférente

Après avoir traversé le parenchyme hépatique, le sang pénètre dans les veines hépatiques (veines centrolobulaires). Ces veines confluent en veines sub-lobaires, qui se réunissent et forment des vaisseaux de plus en plus volumineux, auxquels font suite les veines sus-hépatiques. La figure 2.4 décrit la vascularisation du foie et met en exergue l'organisation de son réseau artério-veineux [10].

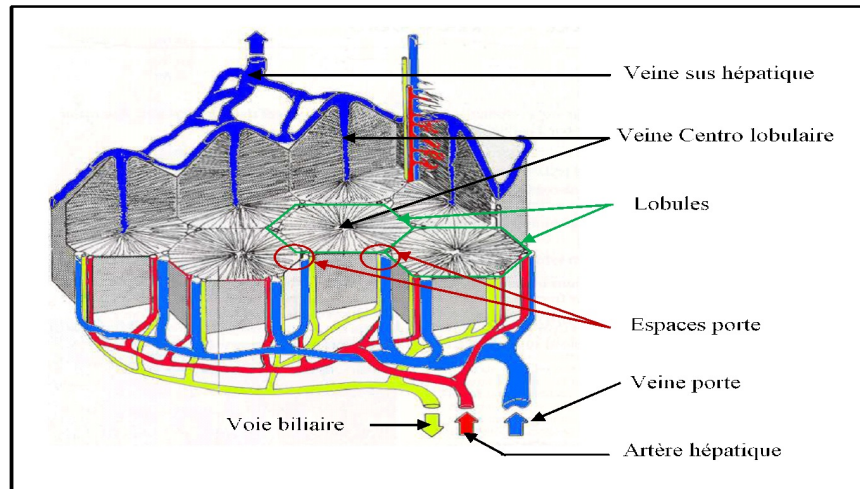


Figure 2.4 – *Vascularisation du foie [10].*

Le foie est drainé par les veines sus-hépatiques qui se jettent séparément dans la veine cave inférieure [8].

2.2.2 Parenchyme hépatique

A l'échelle de l'organe, une grande partie du foie peut être considérée comme homogène car les vaisseaux en bout d'arborescence et les lobules ne sont plus distincts. La chair formée par cet ensemble homogène est appelée parenchyme hépatique (Figure 2.5) [4]. Le parenchyme hépatique a une structure basée sur la disposition des hépatocytes en travées [6] (travées de Remak) séparées les unes des autres par les capillaires sinusoides. Ces capillaires sont séparés des hépatocytes par un espace appelé espace de Disse [11]. Le foie est enveloppé d'un tissu conjonctif appelé capsule de Glisson (Figure 2.5) [12].

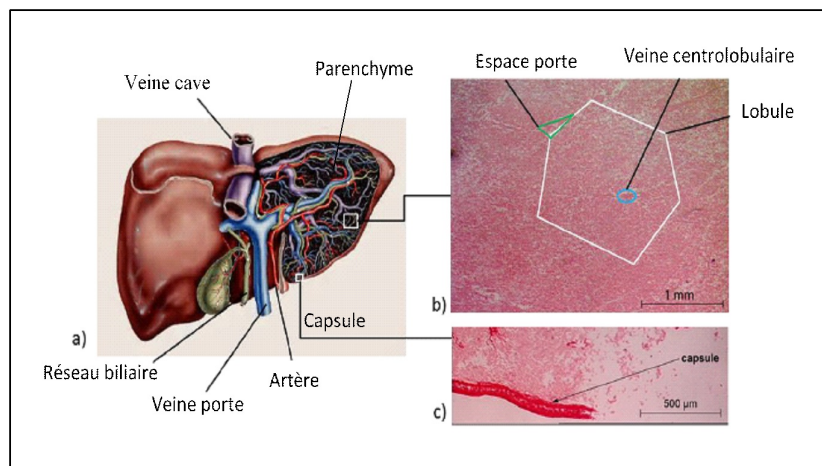


Figure 2.5 – Structure globale du foie humain : a) vue inférieure, b) et c) coupes histologiques du parenchyme et de la capsule de Glisson (coloration HES) [13].

2.3 Histologie du foie

2.3.1 Cellules composant le foie : les hépatocytes

Le foie est constitué de cellules parenchymateuses, appelées hépatocytes. Ces cellules sont au nombre de 300 milliards et occupent environ 80% du volume du foie, elles durent de 300 à 500 jours [14].

Il s'agit de cellules épithéliales polygonales de grande taille, organisées en travées anastomosées irrégulières et unicellulaires rayonnant autour d'une veine centrale. Également, elles sont associées les unes aux autres par des jonctions lacunaires et séparées par les capillaires sinusoides [15]. Par ailleurs, les hépatocytes possèdent un noyau central, rond et volumineux, et certains sont binucléés, voire polynucléés [15].

Les hépatocytes représentent le centre fonctionnel du foie [15, 16]. Elles assurent les fonctions métaboliques du foie, notamment la formation de la bile. Elles se caractérisent par des faces car elles interviennent dans le transport de substances entre la cellule, les vaisseaux sanguins et les canalicules biliaires. On distingue :

- Faces sinusoidales

Les faces sinusoidales sont séparées des capillaires sinusoides par l'espace de Disse (pôle vasculaire), qui est le siège des échanges moléculaires dans le foie. Ces faces représentent environ 70% de la surface de l'hépatocyte. Le transfert de substances entre les sinusoides et l'hépatocyte se fait par les faces sinusoidales [17, 18].

- Faces biliaires

A travers des quelles la bile passe des hépatocytes aux canalicules biliaires (pôle biliaire). Elles représentent environ 15% de la surface cellulaire [17].

- Faces intercellulaires

Situées entre deux hépatocytes, elles représentent 15% de la surface des hépatocytes [8].

2.3.2 Lobules hépatiques

Le foie est organisé en unités structurales appelées lobules hépatiques. Sur des préparations en coupe, ces lobules apparaissent ordonnés en prismes polygonaux [12]. Ils ont une forme hexagonale irrégulière et sont séparés entre eux par de fins septa de tissu collagénique de soutien, dont chaque angle (0.25 mm) est occupé par un espace appelé espace porte de forme triangulaire [14, 19]. Chaque espace porte contient une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et des canalicules issus des canaux biliaires. L'ensemble forme la triade portale (Figure 2.6) [20].

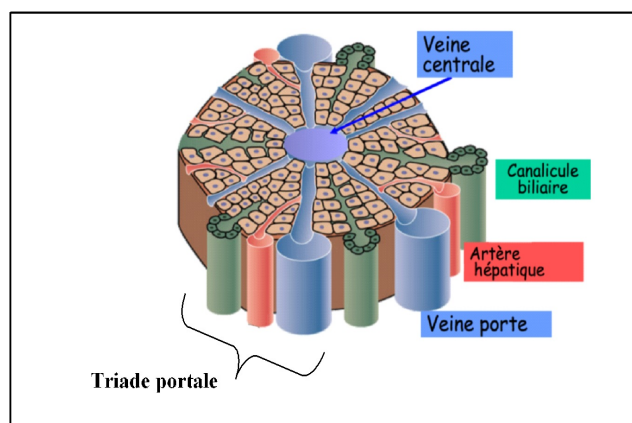


Figure 2.6 – Schéma d'un lobule hépatique et de sa vascularisation [21].

La capsule de Glisson se réfléchit au niveau du hile du foie et découpe ce dernier en lobules eux-mêmes formés d'hépatocytes, reliés autour de la veine centro-lobulaire. Chaque lobule hépatique est ainsi centré par une veine centrolobulaire (Figure 2.7) [14].

Par ailleurs, de la périphérie du lobule au centre, on trouve des travées dénommées travées de Remak. Et entre ces travées cheminent des capillaires sinusoides (Figure 2.7) [19].

Ces travées ne sont généralement constituées que par une seule épaisseur d'hépatocytes et sont largement anastomosées entre elles pour former un réseau tridimensionnel «en éponge» [6]. Le sang provenant des espaces portes converge par les sinusoides vers les veines centro-lobaires, puis ces

dernières se jettent dans les veines sus-hépatiques. A l'opposé, la bile circule par voie centrifuge pour rejoindre les canaux biliaires des espaces portes [10].

Entre les hépatocytes et les sinusoides, là où circule le sang, se trouvent des espaces lymphatiques, des cellules spécialisées dans le stockage des graisses et des cellules de küpffer. Ces cellules servent à la phagocytose, à la pinocytose (absorption de gouttelettes de lipides), à la concentration des anticorps, au métabolisme des lipides et à la détoxification. L'œdème des cellules du foie s'observe régulièrement lors de toutes lésions du foie, c'est le début de la lésion ostéopathique [14].

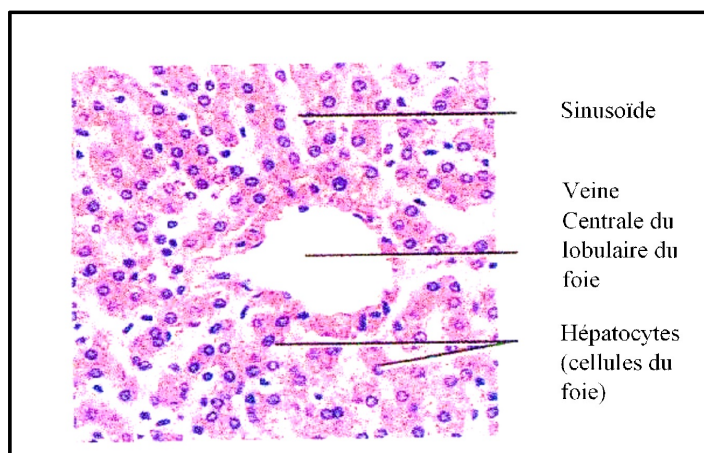


Figure 2.7 – *Photomicrographie d'une portion d'un lobule du foie [22].*

2.4 Principales fonctions du foie

Le foie est un organe vital qui joue divers rôles dans le métabolisme, il accomplit plus de 500 fonctions pour l'organisme. Beaucoup de scientifiques considèrent que, de manière plus ou moins directe, toute maladie ou dysfonction qui se produit dans notre corps a une connexion avec le foie. Toutes ces fonctions découlent de trois tâches fondamentales : le stockage des vitamines notamment du glucose, du fer, des vitamines lipo-solubles, l'épuration des toxines et la synthèse de certaines substances dont la bile [18, 23]. Ces fonctions sont le plus souvent vitales. Ainsi, le foie produit des substances indispensables au maintien de l'équilibre dans l'organisme [24]. En voici quelques définitions de ces fonctions.

2.4.1 Sécrétion de la bile

Le foie joue un rôle important dans la sécrétion de la bile qui aide à la digestion des graisses. Un réseau de voies biliaires parcourt le foie, collecte la bile fabriquée et la transporte jusqu'à la vésicule biliaire. Cette petite poche, attachée au foie, stocke la bile et la libère dans les intestins, lors des repas, par le canal cholédoqu [24].

2.4.2 Stockage des vitamines

Le foie est capable de stocker les vitamines liposolubles (A, D, E et K), les minéraux issus de la digestion, en plus du glycogène et qui lui sont amenés par le sang de la veine porte hépatique. Il les libère dans le sang lorsque le corps en a besoin. Lorsqu'il existe un excès de glucose dans le sang, celui-ci est converti en glycogène et stocké dans le foie pour être utilisé lors d'une baisse de la glycémie (glucose dans le sang). Grâce à cela, les niveaux énergétiques d'une personne peuvent être rétablis [23, 24].

2.4.3 Synthétiseur

Le foie intervient aussi dans le métabolisme des glucides, des lipides comme le cholestérol et les triglycérides, et dans certaines protéines comme l'albumine. De plus, il joue un rôle important dans la production des facteurs de coagulation qui opèrent au moment d'éviter des saignements, en cas de coupure ou de blessure [23].

2.4.4 Détoxification

Le foie est capable de capter les substances toxiques (ou nocifs) comme les résidus de médicaments et les déchets de l'organisme, qui circulent dans le sang pour les convertir en substances inoffensives. Il a également chargé pour rôle d'éliminer les bactéries du sang, tout comme les globules rouges et blancs qui ne fonctionnent plus correctement. De la même manière, il dégrade les sous-produits toxiques des médicaments et de l'alcool. Mais même ainsi, environ 15% des substances dangereuses pour notre organisme ne sont pas dégradées. Il régule la quantité de certaines substances chimiques naturellement présentes dans le corps comme le cholestérol [23, 24].

Le foie est l'organe fonctionnellement le plus varié de l'organisme [25]. Il possède toutes les caractéristiques d'une glande exocrine d'une part, en étant responsable de la sécrétion de la bile, et d'une glande endocrine d'autre part grâce à sa situation sur le courant sanguin et à la disposition particulière de sa vascularisation [6, 26].

Un quart du volume du foie seulement est nécessaire pour faire fonctionner le corps normalement. Il possède également une très grande aptitude de régénération, qui le rend capable de guérir par lui-même après des lésions ou des processus tumoraux. Puisque si l'on retire une partie du foie, de nouvelles cellules se fabriquent rapidement et permettent au foie restant de grossir et de retrouver la taille d'un foie entier. Cependant, des lésions chroniques produites par l'alcoolisme ou les infections hépatiques peuvent déboucher vers une affection grave appelée cirrhose, et face à laquelle le foie n'est plus capable de répondre [23, 24].

2.5 Différentes maladies du foie

De façon stéréotypée, la maladie du foie est associée à l'alcool ou aux drogues mais la vérité est toute autre. En effet, il existe plus de 100 maladies différentes du foie causées par divers facteurs et touchant des gens de tous les âges : hommes, femmes et enfants [27].

Lorsque ces maladies sont méconnues, elles deviennent chroniques et peuvent donner lieu à une fibrose dont l'évolution conduit généralement sans prise en charge thérapeutique, à la cirrhose. A ce stade, des complications graves peuvent survenir notamment le cancer. La diversité des pathologies hépatiques sont très nombreuses et compliquées. Nous allons décrire brièvement les pathologies les plus courantes tout en insistant particulièrement sur la fibrose hépatique qui est notre but recherché.

2.5.1 Stéatose hépatique (ou foie gras)

La stéatose hépatique est le critère essentiel, nécessaire au diagnostic [28]. Elle résulte de l'accumulation de graisses dans les cellules du foie [27]. Des désordres métaboliques, dont le diabète, le surpoids et l'obésité, peuvent conduire à un excès de graisses dans le foie. Cette affection, dénommée stéatose hépatique non alcoolique, est fréquente et peut conduire à des atteintes au foie favorisant la survenue d'un cancer. Le plus souvent cet excès de graisses est facilement détecté et pris en charge avant l'arrivée de complications [24].

Dans la population générale, l'incidence de la stéatose estimée par échographie atteint 20 à 25%, et elle est probablement sous-évaluée car l'échographie ne détecte que les stéatoses importantes (il faut qu'il y ait au moins 20% de stéatose à l'histologie pour qu'elle soit visible à l'échographie).

Il existe 2 types de stéatose selon la taille des vésicules de graisse dans les cellules hépatiques (hépatocytes) (Figure 2.8) : une stéatose macrovacuolaire où les vacuoles ont une taille supérieure à celle du noyau cellulaire et ils sont déplacés vers la périphérie cellulaire, et une stéatose microvacuolaire où les vacuoles ont une taille inférieure à celle du noyau cellulaire et ne le déplacent pas en périphérie.

On distingue plusieurs grades de stéatose qui sont déterminés par l'analyse histologique du foie. On parle de stéatose :

- *Grade I* : quand on observe des vésicules graisseuses dans 5 à 25% des hépatocytes..
- *Grade II* : lorsque 25% à 50% des hépatocytes sont stéatosés.
- *Grade III* : lorsque le taux atteint 50% à 75% des cellules.
- *Grade IV* : quand il y a de la stéatose dans plus de 75% des hépatocytes.

La stéatose est une pathologie asymptomatique et réversible qui est susceptible d'évoluer vers la fibrose et la cirrhose, et favorise l'apparition de cancers hépatiques comme le Carcinome hépatocellulaire [29].

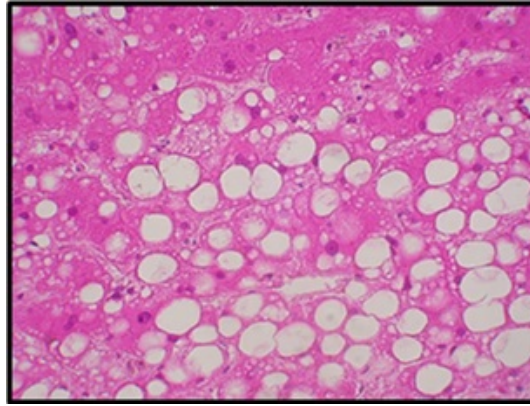


Figure 2.8 – *Stéatose hépatique, micro et macrovacuolaire (HES) [30].*

2.5.2 Fibrose hépatique

2.5.2.1 Notion de la fibrose hépatique

Parmi les maladies du foie, est la fibrose hépatique. Elle est la principale conséquence commune à toutes les maladies chroniques du foie quelle qu'en soit la cause : alcoolique (d'origine toxiques), virale (hépatites), génétique ou métabolique (obésité, diabète, hépatosidérose), telles que les cholangiohépatites, cholélithiases, intoxications, ou encore les hépatites chroniques actives. Il existe également des anomalies congénitales menant à la fibrose du foie [18, 31].

Chez un patient atteint de cette maladie, un tissu cicatriciel remplace les cellules hépatiques endommagées : c'est la fibrose hépatique. Le tissu cicatriciel entoure des amas de cellules hépatiques qui se régénèrent. Ces amas constituent des nodules de régénération. Selon l'ampleur des dommages subis par le foie, la fibrose peut-être plus ou moins importante [29]. La cirrhose représente sa forme évoluée.

La fibrose hépatique se caractérise à l'échographie par une diminution de la taille du foie et par une augmentation d'échogénicité du parenchyme ; mais certains auteurs décrivent également l'apparition d'une hépatomégalie. Le foie semble alors avoir des bords plus arrondis. L'échographie montre une quantité excessive de parenchyme hépatique, légèrement plus échogène que la normale [31].

2.5.2.2 Formation et progression de la fibrose

La fibrose résulte des agressions répétées des tissus hépatiques par l'acétaldéhyde (métabolite de l'éthanol) [32, 33], La régénération excessive des tissus lésés est à l'origine d'un déséquilibre entre la destruction et la formation de la matrice extracellulaire hépatique [18].

Chez l'homme, la matrice extracellulaire hépatique représente moins de 3% du poids du foie normal. La fibrose est caractérisée par l'accumulation anormale des constituants normaux des espaces extracellulaires qu'il s'agisse des protéines (collagène, élastine), des glycoconjugués (fibronectine,

laminine, perlécane) ou de l'acide hyaluronique [14]. Sa conséquence en est la désorganisation de l'architecture lobulaire avec, à terme, l'apparition d'une cirrhose [34].

À l'échelle cellulaire, le dépôt de protéines de la matrice extracellulaire, notamment de collagène, induit une perte de la fenestration de l'espace de Disse (Figure 2.9) [18].

Par ailleurs, on constate des modifications des hépatocytes, c'est le processus de la fibrogénèse impliquant plus spécialement les "cellules étoilées" de l'espace de Disse [14].

Macroscopiquement, les tissus hépatiques deviennent plus rigides et la pression portale augmente, tandis que la résistance au flux sanguin portal est compensée par une augmentation de l'apport par l'artère hépatique. L'aggravation de la fibrose aboutit à la cirrhose, le stade final de la maladie. La cirrhose, qui est généralement irréversible, est une modification profonde de l'architecture des tissus hépatiques [35] : les tissus sont divisés en nodules de régénération séparés par des bandes fibreuses et l'augmentation de la pression portale fait apparaître une circulation abdominale périphérique ainsi que des varices œsophagiennes. La cirrhose est source de graves complications : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, hémorragies du tube digestif causées par des ruptures de varices et ascite (ou accumulation de liquide dans la cavité abdominale). C'est un terrain propice à l'apparition de carcinomes hépatocellulaires avec une fréquence de 2 à 7% par an chez les patients atteints de cirrhose [18].

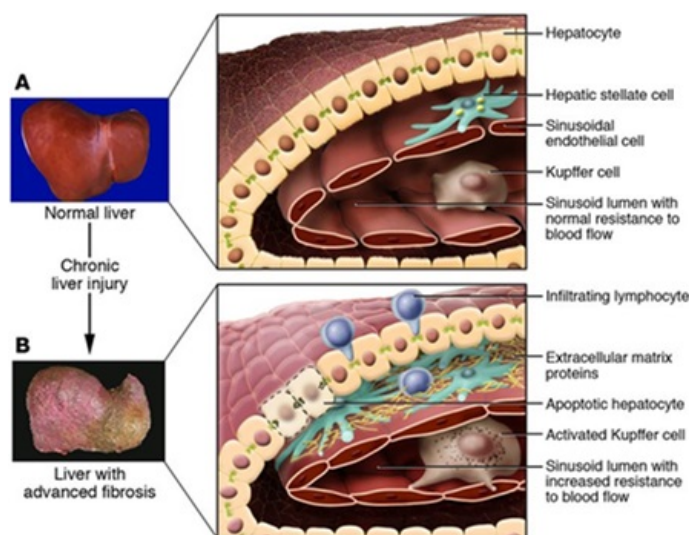


Figure 2.9 – Modifications de l'architecture hépatique lors d'une fibrose avancée [32, 35]. On note l'apoptose des hépatocytes, les dépôts de protéines de la matrice extracellulaire, l'activation des cellules de Kupffer et la perte de fenestration des sinusoides [18].

2.5.2.3 Gradations des stades de la fibrose hépatique

Différentes nomenclatures sont utilisées pour définir le stade de la fibrose hépatique, Les classifications anatomopathologiques les plus connues utilisées sont la classification de METAVIR [36],

la classification de Knödell et d'Ishak [37].

L'étude histologique du foie est indispensable afin d'obtenir un bilan lésionnel avec une quantification de l'activité nécrotico-inflammatoire et de la fibrose en utilisant le score de Knödell ou mieux encore le score METAVIR [38]. Le score METAVIR est, plus récent que le score de Knödell, employé pour évaluer la gravité d'une hépatite. La fibrose, symbolisée par la lettre F, comprend cinq stades qui vont de 0 (pas de fibrose) à 4 (cirrhose), et caractérise les lésions fibreuses déjà existantes sur le foie. L'activité nécrotico-inflammatoire de la maladie, symbolisée par la lettre A, est divisée en quatre grades qui vont de 0 (pas d'activité) à 3 (activité sévère), et traduit l'activité de l'hépatite (inflammation et nécrose), donc sa rapidité d'évolution.

L'histologie c'est une technique de référence sur laquelle se basent les classifications, chaque stade correspondant à des critères histologiques (présence de fibrose, quantité et taille des septa, cloisonnement des tissus) [18].

Le score Métavir apprécie deux éléments dont l'activité et la fibrose. Le score de Knödell apprécie 4 éléments dont la nécrose périportale, la nécrose intralobulaire, l'inflammation portale et la fibrose que sont quantifiées séparément. Le score de Knödell donne des résultats généraux, alors que celui du Métavir est plus spécifique pour la fibrose hépatique en cas d'hépatite C [38].

2.5.2.3.1 Score de METAVIR

a) Définition et Classification

En 1996, un groupe de dix pathologistes français propose, pour la classification des hépatites chroniques virales C, un système de classification : c'est le score METAVIR (Tableau 2.1), qui est un score linéaire et qui permet d'exprimer l'activité de la lésion et la progression de la fibrose d'une façon simple et pratique [33, 38].

Il a été développé pour quantifier les divers degrés et activité nécrotico-inflammatoire de la fibrose hépatique [38, 39]. Ce modèle a été validé par plusieurs études statistiques. L'activité (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4) sont quantifiées séparément [38].

Dans la classification de METAVIR, la fibrose est classée selon les stades : F0, qui désigne l'absence de fibrose, F1 désigne une fibrose légère, le stade F2 désigne une fibrose avancée, le stade F3, une fibrose sévère, et le stade F4, pour désigner un foie cirrhotique [18]. METAVIR a montré que deux lésions sont prépondérantes : la Nécrose lobulaire et la Nécrose parcellaire [38]. Un algorithme a permis de définir l'activité en fonction de ces deux lésions [40].

Tableau 2.1 – Système METAVIR [38, 40].

<i>Evaluation de la Fibrose (grade)</i>	<i>Evaluation de l'Activité (grade)</i>		
<i>F0= Absence de fibrose</i>	<i>A0= Hépatite chronique sans activité histologique</i>		
<i>F1= Fibrose portale et périportale sans septa fibreux</i>	<i>A1= Hépatite chronique avec activité histologique légère</i>		
<i>F2= Fibrose portale et périportale avec de rares septa fibreux</i>	<i>A2= Hépatite chronique avec activité histologique modérée</i>		
<i>F3= Fibrose septale portale et périportale avec de nombreux septa fibreux sans cirrhose</i>	<i>A3= Hépatite chronique avec activité histologique sévère</i>		
<i>F4= Cirrhose</i>			
<i>Nécrose lobulaire</i>			
<i>Score A (activité)</i>	<i>Absente 0</i>	<i>Modérée 1</i>	<i>Sévère 2</i>
<i>Nécrose parcellaire</i>			
<i>Absente 0</i>	A0	A1	
<i>Minime 1</i>	A1	A1	A2
<i>Modérée 2</i>	A2	A2	A3
<i>Sévère 3</i>	A3	A3	A3

Pour les stades de fibrose $\geq F2$, on parle de fibrose significative (ou avancée). Pour un score $\geq F3$, on parle de fibrose sévère [33]. Le score Métavir [40], indique le niveau lésionnel du foie. Ce score fait autorité dans la plupart des études sur la fibrose hépatique. Le stade de fibrose est un élément important dans le pronostic de la maladie.

b) Différents stades de la fibrose hépatique

Les différents stades de fibrose sont décrits à l'aide du score METAVIR comme suit :

- **Stade F0** : Les espaces portes sont de taille normale. Il faut rappeler que la taille des espaces portes est variable en fonction du degré de division de l'arbre portal. Elle peut être au mieux appréciée en fonction du diamètre des canaux biliaires qu'ils contiennent.

- **Stade F1** : Fibrose périportale, les espaces portes sont élargis par des prolongements fibreux fins et étoilés s'étendant dans la région périportale. Il n'y a pas de jonction fibreuse entre les différents espaces portes et / ou veines centrolobulaire.

- **Stade F2** : Fibrose portale avec quelques septas. A ce stade, la majorité des espaces portes sont élargis par une fibrose périportale et il existe quelques bandes fibreuses qui traversent la carotte biopsique et relient espaces portes et veines centrolobulaires (au moins une sur une biopsie longue de 1 cm). Le plus souvent, les deux structures reliées par les bandes fibreuses ne sont pas

intégralement présentes sur la biopsie mais la constatation de ponts fibreux traversant la biopsie dans toute sa largeur suffit pour affirmer l'existence de septa.

- **Stade F3** : Fibrose septale sans cirrhose. La majorité des espaces portes et veines centrolobulaires sont interconnectés par des bandes fibreuses, mais certains espaces portes sont encore identifiables isolément dans les travées fibreuses. Il manque sur la majorité de la biopsie, l'architecture nodulaire habituellement associée à la cirrhose. La figure 2.10 illustre les différents stades de la fibrose classés selon le score Métavir.

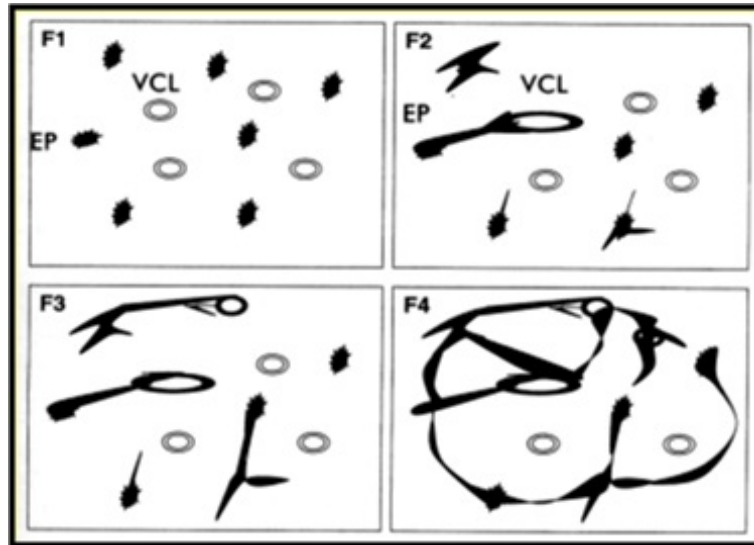


Figure 2.10 – Score Métavir : Illustration des stades de la fibrose hépatique selon le score Métavir. (EP : espace porte et VCL : veine centrolobulaire).

- **Stade F4** : Cirrhose hépatique. La présence d'une fibrose mutilante associée à une organisation nodulaire du parenchyme résiduel est présente sur la majorité de la carotte biopsique. Sur une biopsie, la fragmentation du parenchyme, l'organisation nodulaire et la présence de quelques bandes de collagène en périphérie de petits nodules parenchymateux, qui ne sont parfois visibles que sur la coloration par le picco Siruis, suffisent généralement à affirmer la cirrhose [34]. Pour cela, on va développer ici la notion de la cirrhose.

c) Cirrhose hépatique

La cirrhose du foie est un problème de santé publique majeur [41]. Elle est la conséquence de toute maladie hépatique chronique : hépatite virale, hépatite alcoolique, hépatite autoimmune... [29]. En fait, la cirrhose est un état qui résulte de lésions au foie ou d'une cicatrisation permanente du foie. C'est le stade final de plusieurs formes différentes de la maladie du foie et on sait qu'elle cause plusieurs autres problèmes de santé, incluant le saignement variqueux, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique [27]. La cirrhose du foie est une maladie chronique, diffuse et généralement irréversible

des cellules hépatiques. La destruction de ces cellules est généralement suivie de lésions de fibrose. Une fois la fibrose installée, la circulation du sang est gênée et les cellules hépatiques régénérées ne peuvent remplir leur rôle. Il n'existe pas de traitement curatif de la cirrhose, on ne peut qu'en limiter les effets par un sevrage absolu en alcool, des diurétiques et un traitement des complications. Lorsque cela ne suffit pas une greffe de foie peut être envisagée [41].

La détection du stade du tissu hépatique est donc un outil clinique important qui permet en outre le diagnostic et le suivi des cirrhoses [42]. Comme elle permet aussi d'évaluer l'efficacité et de suivre les différents traitements antifibrotiques qui peuvent être proposés à un patient [41]. Sous certaines conditions, la cirrhose est réversible. Si la cause de la maladie est traitée, et s'il s'agit d'une cirrhose récente, la fibrose peut régresser. La figure 2.11 montre, elle, une photographie microscopique d'un fragment de tissu hépatique au stade de fibrose F4. On parle à ce stade de cirrhose : l'architecture hépatique est fortement altérée. L'alternance « espaces portes/veines centrolobulaires » a disparu. La fibrose (rose magenta) est annulaire et délimite des nodules de régénération (rose pâle) [43].

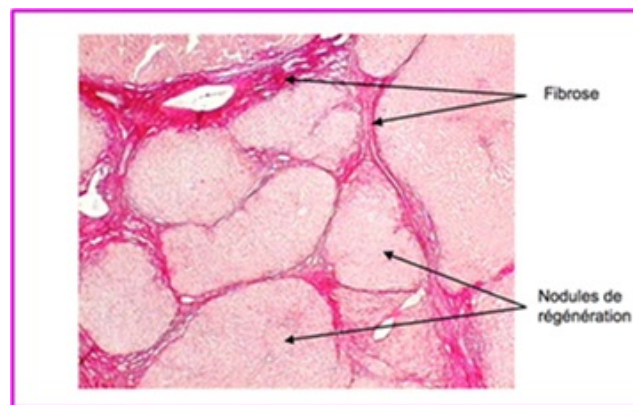


Figure 2.11 – Photographie microscopique d'un fragment de tissu hépatique au stade F4 coloré au picrosirius [29].

2.5.2.4 Méthodes de quantification de la fibrose hépatique

Il existe différentes méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique d'un patient au cours des hépatopathies chroniques. Actuellement l'évaluation peut se faire :

- Par une biopsie hépatique (prélèvement de cellules hépatiques).
- Par analyse sanguine, avec le Fibrotest notamment.
- Ou de façon non invasive, à l'aide du Fibroscan (l'élastographie impulsionnelle ultrasonore).

Les dispositifs récents comme le Fibrotest ou le Fibroscan facilitent le suivi de l'évolution de la fibrose d'un patient, par exemple au cours d'un traitement antiviral [29].

On va présenter brièvement les méthodes les plus utilisées.

2.5.2.4.1 Evaluation de la fibrose par la ponction biopsie hépatique (PBH)

Jusqu’alors, la seule méthode utilisée était l’examen histopathologique du foie, réalisé sur un échantillon prélevé par ponction biopsie hépatique [14]. La ponction biopsie du foie est considérée comme une méthode de référence pour l’évaluation de la fibrose. Elle permet de préciser le siège de la fibrose : portale et périportale, centrolobulaire, péricanalaire ou péricinusoïdal [33]. Le fragment de foie prélevé est ensuite soumis à un score histologique semi quantitatif décrivant l’intensité des lésions. Comme le montre le tableau 2.2, il en existe plusieurs scores [37], et en pratique courante, il n’y a pas de recommandations consensuelles sur l’utilisation d’un score en particulier. Le score Métavir [40, 44, 45] est le plus utilisé. Il faut noter cependant que la validation de tous ces scores dépend de l’étiologie et qu’il n’existe pas de tableau consensuel pour « passer » d’un score à un autre [43].

Tableau 2.2 – Scores semi quantitatifs de fibrose[43].

<i>Fibrose</i>	<i>Knodell</i>	<i>Métavir</i>	<i>Ishak</i>
<i>Absente</i>	0	0	0
<i>Portale (peu)</i>	1	1	1
<i>Portale (la plupart)</i>	1	1	2
<i>Périportale</i>	1	1	2
<i>Rares septas ou fibrose en pont</i>	3	2	3
<i>Nombreux septas ou fibrose en pont</i>	3	3	4
<i>Cirrhose incomplète</i>	4	4	5
<i>Cirrhose</i>	4	4	6

En raison des multiples limites de la ponction biopsie hépatique (examen invasif, coûteux, non reproductible...), plusieurs méthodes alternatives à la ponction biopsie hépatique pour le diagnostic de fibrose ont été développées, notamment des tests sanguins basés sur un ensemble de marqueurs sérologiques, comme le Fibrotest ou le Fibromètre déjà employés en clinique [18, 33]. Un marqueur idéal de fibrose hépatique doit répondre en théorie à plusieurs critères : spécifique du foie, indépendant des anomalies métaboliques, corrélé au contenu matriciel et refléter l’équilibre fibrogénèse-fibrolyse. Il doit être suffisamment sensible pour discriminer les différents stades de fibrose, non influencé par des facteurs extra-hépatiques, utilisable et ce quelle que soit l’étiologie de la maladie chronique du foie et enfin facile à réaliser et reproductible [33].

2.5.2.4.2 Tests sanguins

Les tests sanguins mesurent le dosage dans le sang de plusieurs marqueurs directs et indirects de fibrose hépatique. La performance diagnostique individuelle de chacun de ces marqueurs s’avère insuffisante. Parmi ces tests, deux retiennent notre attention du fait de leur utilisation et des nombreuses évaluations [43] :

- **Fibromètre.** Nouvelle famille de tests sanguins de fibrose hépatique ayant une performance diagnostique et une applicabilité élevées en pratique clinique. L'intérêt de diagnostiquer le stade de fibrose hépatique est triple pour le clinicien :

Diagnostique : La prise en charge du malade sera autrement très différente selon que la fibrose est significative (un stade «F3» faisant craindre une morbidité ultérieure).

Pronostique : la Surveillance sera accrue en cas de fibrose sévère (risque de cirrhose et de cancer hépatique).

Thérapeutique : Certaines décisions dépendant du stade de cirrhose et des tests permettant de suivre l'évolution sous traitement en particulier grâce à des FibroMètres spécifiques des «maladies hépatiques fibrosantes non alcooliques» [14].

Le Fibromètre est le seul test permettant une quantification de la fibrose par estimation de l'aire de fibrose pour les hépatopathies : virales, alcooliques et stéatose. On y associe l'âge et le sexe. Cette mesure exprime le pourcentage de fibrose hépatique, ce qui pourrait avoir un intérêt dans le suivi de l'évolution de la quantité de fibrose par exemple après un sevrage alcoolique ou un traitement antiviral. Ceci reste néanmoins à valider [43].

- **Fibrotest.** Le Fibrotest est le premier test de fibrose commercialisé et actuellement le plus évalué [46]. Il a surtout été validé au cours de l'hépatite chronique virale C.

2.5.2.4.3 Elastométrie impulsionnelle ultrasonore (FibroScan)

L'apparition récente de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore hépatique (fibrosan[®]) qui est une méthode diagnostique non invasive et indolore de la fibrose hépatique [14], sans risque, et qui dure au plus cinq minutes [33]. Le principe de l'élastométrie impulsionnelle repose sur la mesure de l'élasticité du foie (mesure de la dureté de celui-ci).

La figure 2.12 montre l'appareil de Fibrosan qui comprend une sonde, et un logiciel, et qui permet d'évaluer le degré de fibrose en fonction de la dureté du foie, l'ensemble monté sur un châssis. L'appareil génère une impulsion de basse fréquence (50 Hz) sur la peau en regard du foie et puis la vitesse de propagation d'une onde à travers le parenchyme hépatique va être mesurée. La mesure de cette vitesse permet d'estimer l'élasticité (exprimée en Kilopascal) de ce parenchyme d'après le modèle de Young ($E = 3\rho v^2$ où E est l'élasticité, ρ la densité de tissu et v la vitesse de propagation de l'onde) [33].

Dans ce test, plus l'élasticité augmente, plus le foie va être dur (fibreux) c'est-à-dire que la vitesse sera élevée [14]. Ce test permet d'explorer un plus grand volume, 100 fois supérieure (1/500ème du foie) à celui de la biopsie hépatique [47] et il est exprimé en kiloPascals (kPa). Cependant, il présente 5% d'échecs [48] (dus principalement chez les malades avec une surcharge graisseuse thoracique, et à l'épaisseur de la paroi thoracique). Les deux seules contre-indications sont la présence d'ascite et la grossesse [14].

Les études initiales de performance diagnostique du FibroScan ont été surtout effectuées chez les patients porteurs d'une hépatite chronique C. Les meilleures performances de l'élastométrie

sont obtenues pour les fibroses sévères (F3) ou les cirrhoses (F4).

Si l'élastométrie semble être une méthode relativement fiable pour le dépistage de fibrose extensive ou de cirrhose, en revanche elle ne permet pas de faire un diagnostic d'activité.

En outre, sa sensibilité pour le diagnostic de fibrose débutante (F1) n'a pas été démontrée et il manque des études à large échelle chez les sujets ne présentant pas de cirrhose pour mieux estimer les seuils utiles au diagnostic de stades intermédiaires. Toutefois, l'élastométrie a été comparée à d'autres marqueurs sanguins de fibrose hépatique et, quelle que soit l'étiologie, les résultats étaient comparables [49, 50, 51]. L'innocuité et la possibilité de répétition font que l'élastométrie apparaît comme complémentaire des marqueurs sériques et susceptible de remplacer la biopsie de foie, notamment en combinaison avec le FibroTest en première et deuxième intention, probablement quelle que soit l'étiologie [33].

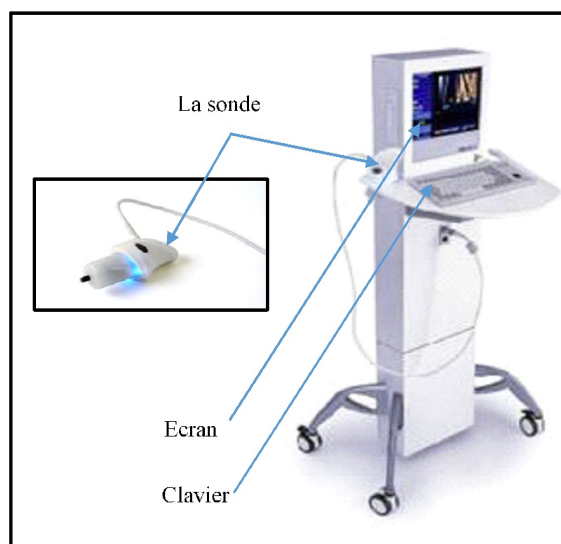


Figure 2.12 – Image du FibroScan.

2.5.3 Cancer du foie

Bien que le cancer primaire du foie soit relativement peu fréquent, il y a souvent des métastases de plusieurs autres formes de cancer vers le foie. Comme le foie filtre un volume élevé de sang qui peut transporter des cellules cancéreuses, il est susceptible de développer une forme de cancer secondaire [27].

Le cancer du foie le plus fréquent est le carcinome hépatocellulaire ou hépatocarcinome. Il se développe à partir des cellules spécialisées du foie, les hépatocytes [24]. Si le cancer a son origine dans le foie, il est souvent causé par l'hépatite B, l'hépatite C ou il peut se développer dans les cas de maladie du foie avancée lorsque la cirrhose est présente [27]. Et dans de rares cas, le cancer se développe sur un foie sain, sans cirrhose et sans hépatite [24].

L'alcool, les virus de l'hépatite B ou C ou plus rarement un excès en graisse ou en fer, agissent comme autant d'agressions sur les cellules. Lorsque l'agression est répétée, les cellules sont endommagées et détruites. Le foie produit alors un tissu fibreux pour remplir l'espace laissé par les cellules mortes, on parle de fibrose. La fibrose empêche le sang de circuler correctement dans le foie jusqu'aux cellules encore vivantes. Elle peut, au fil du temps, se généraliser à l'ensemble du foie et l'empêcher de fonctionner normalement. On parle alors de cirrhose.

Les cellules du foie, fragilisées par la cirrhose, peuvent se transformer en cellules malignes, donnant naissance à un cancer. Dans 9 cas sur 10, un cancer primitif du foie est une complication d'une maladie chronique du foie appelée cirrhose [24].

2.6 Principales méthodes d'exploration du foie

Nous allons ici présenter les différentes méthodes d'exploration du foie :

2.6.1 Imagerie médicale

2.6.1.1 *Echographie hépatique*

L'échographie est un examen très utilisé pour le diagnostic des maladies du foie et des voies biliaires, mais ne constitue pas un examen de référence pour la mesure de la fibrose. L'échographie standard peut être complétée par l'échographie doppler (sens de circulation dans les vaisseaux sanguins) et l'écho-endoscopie (visualisation de la voie biliaire principale et du pancréas à des ultrasons) [14].

- **Echographie abdominale couplée à l'étude doppler**

L'échographie abdominale couplée à l'étude doppler présente une bonne performance diagnostique pour la détermination d'une fibrose extensive ou d'une cirrhose [52]. Cependant, celle-ci reste inférieure à la performance diagnostique des marqueurs sériques [53].

L'échographie hépatique couplée au doppler permet de visualiser un aspect granité caractéristique de la présence de nodules hépatiques de régénération, ainsi que le contour bosselé et la dysmorphie du foie [33]. L'échodoppler permet une évaluation hémodynamique non invasive de la circulation hépatique, notamment portale et apporte des informations de valeur sur les formes d'ondes de la vitesse de la circulation de l'artère hépatique. Le flux artériel normal est antérograde en systole et en diastole [54]. Enfin, l'échographie doppler permet de dépister une thrombose portale et des nodules intra-hépatiques suspects évocateurs de carcinome hépatocellulaire [33].

2.6.1.2 Tomodensitométrie (scanographie)

La tomodensitométrie (TDM) est appelée aussi scanner-X (CAT pour Computed Axial Tomography ou encore CT scan en anglais) [2]. Elle est une modalité d'imagerie volumique basée sur les rayons X [18]. L'imagerie tomodensitométrique n'est réalisée qu'après une échographie et permet de mesurer la densité du foie.

L'analyse de texture des images anatomiques obtenues en scanner X peut éventuellement être corrélée au stade de fibrose des tissus hépatiques. La tomodensitométrie est une modalité moins coûteuse que l'IRM et assez comparable en termes de résolution spatiale, de résolution temporelle et de champ de vue, mais elle offre moins de diversité dans la gamme d'examens et de contrastes possibles [18].

2.6.1.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM ou imagerie par résonance magnétique permet de préciser la nature des tumeurs notamment après injection de produits de contraste. Elle permet de quantifier la stéatose en comparant la résonance de l'eau et des lipides [14]. Cette technique est très utilisée dans l'exploration de la pathologie bénigne et maligne du foie [19]. L'imagerie par résonance magnétique offre une gamme variée d'examens permettant de caractériser la fibrose [55] et les tumeurs hépatiques [56] par différentes modalités.

2.6.1.4 IRM de diffusion

L'IRM de diffusion permet d'obtenir des résultats intéressants et prometteurs pour le diagnostic de cirrhose [57].

2.6.1.5 Elastographie par résonance magnétique (RM)

l'élastographie par résonance magnétique (RM) est une nouvelle méthode mesurant les propriétés viscoélastiques des tissus et permet d'évaluer de grands volumes hépatiques, donc l'obésité n'est pas un obstacle pour cet examen. L'analyse des paramètres viscoélastiques est précise et permet une détection précoce d'hépatopathies chroniques telles que la stéato-hépatite. Cependant le coût est trop élevé et cet examen est en expérimentation donc tous les hôpitaux n'en possèdent pas [14].

2.6.2 Ponction biopsie du foie (PBH)

La ponction biopsie du foie consiste à retirer un cylindre de parenchyme hépatique au moyen d'une aiguille spéciale en utilisant la voie transpariétale [14]. La ponction biopsie peut être effectuée par voie transjugulaire en cas de trouble de la coagulation (Figure 2.13) [19]. Le patient est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche. Le point de ponction est déterminé par

l'échographie, sinon il se situe en pleine matité hépatique. L'aiguille à biopsie est introduite dans l'espace intercostal. Le prélèvement sera ensuite fixé et analysé [58].

La ponction-biopsie hépatique (PBH) permet de poser le diagnostic histologique de cirrhose hépatique et de préciser la nature maligne (cancer primitif du foie, métastases hépatiques) ou bénigne (adénome, hyperplasie nodulaire focale) d'une tumeur du foie. La ponction dans ce cas s'effectue sous contrôle échographique ou scannographique.

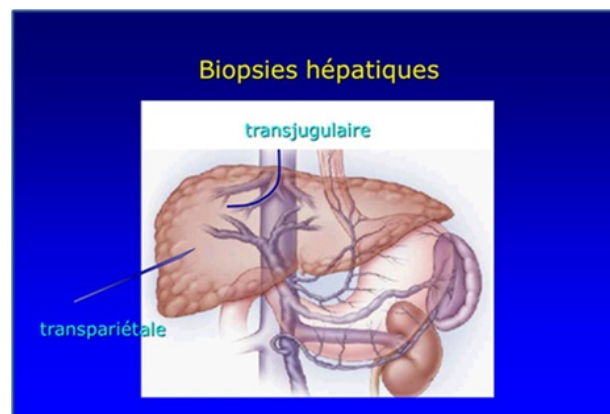


Figure 2.13 – Schéma de la ponction biopsie hépatique (voies trans-pariétale et trans-jugulaire) [14].

- Avantages et limites de la biopsie

La ponction-biopsie hépatique permet à un hépatologue de connaître l'état exact du foie. Cependant, le critère de jugement absolu est l'analyse histologique complète du foie qui est bien sûr impossible en dehors de la transplantation. Le résultat est donc soumis à un biais d'échantillonnage dès le départ. Cependant, cette méthode peut donner lieu à des complications car elle est invasive et présente un risque de 0 à 3 décès pour 1000 biopsies. Elle présente également un risque de morbidité avec des complications graves (hématomes sous-capsulaire, hémorragie intra-péritonéale, péritonite biliaire, ponction d'un autre organe, pneumothorax, des fistules artério-veineuses ...) [14, 58].

Les facteurs de risques de complications sont l'âge élevé, la cirrhose et la présence d'une tumeur bénigne ou maligne. Or ces éléments sont présents dans la population des porteurs de l'HVC, ce qui rend de fait cet examen à risque. Ainsi certains patients la refusent, bien qu'elle soit indispensable à la surveillance de leur maladie. Le problème réside donc dans l'estimation objective du rapport bénéfice/risque des différentes méthodes d'analyse histologique. C'est pourquoi de nouvelles techniques d'évaluations de la fibrose ont été développées, permettant un meilleur rapport bénéfice/risque [58]. Des erreurs d'échantillonnage sont possibles car la biopsie ne représente que 1/50 000 de la masse du foie et elle coûte cher [14].

2.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un contexte scientifique sur l'étude du foie humain où nous avons vu la structure générale du lobule hépatique, qui est l'unité structurale et fonctionnelle du foie. Ensuite nous avons exposé les différentes pathologies du foie où nous sommes focalisées à détailler les propriétés de la pathologie de la fibrose hépatique. La progression de cette fibrose, par la formation active de dépôts de collagène dans les espaces portes hépatiques, peut conduire au développement d'une cirrhose.

A travers le score de Métavir, nous avons identifié les différents stades de la fibrose hépatique. Ensuite, nous avons présenté les différentes méthodes pour la quantification de la fibrose. Ces méthodes présentent des limites dans la discrimination de premiers stades de la fibrose. Néanmoins, la biopsie reste le seul examen précis et fiable pour quantifier une fibrose pouvant entraîner une thérapie. A la fin, nous avons présenté les différentes techniques d'imagerie du foie. Ces techniques d'exploration restent en quelque sorte limitées, soit elles dépendent du clinicien soit elles présentent une certaine nocivité (invasives, ionisantes, . . .). Parmi les autres techniques intéressantes, la méthode quantitative ultrasonore semble être l'une des plus prometteuses.

Ces derniers temps, plusieurs travaux ont été consacrés à l'utilisation de cette méthode qui a fait ses preuves dans la caractérisation et le diagnostic de différents tissus biologiques sains et pathologiques en évaluant les différents paramètres ultrasonores tels que la vitesse ultrasonore, le coefficient de l'atténuation, le coefficient de rétrodiffusion, l'espacement moyen entre les diffuseurs et la pente spectrale à partir du signal ultrasonore (RF), et ainsi tester leur capacité à discriminer entre les différents stades de la fibrose hépatique, selon le score METAVIR.

L'identification des premiers stades de la fibrose est très importante pour estimer un traitement adéquat, un pronostic et une surveillance chez les patients atteints d'hépatite chronique. De ce fait, il est apparu essentiel de tester le potentiel de discrimination des premiers stades de la fibrose.

Bibliographie

- [1] A. Lahlaïdi, Anatomie topographique de l'abdomen, Volume II, Première édition, 1986.
- [2] S. Esneault, planning pour la thérapie de tumeur du foie par ultrasons haute intensité, Université de Rennes 1, 2009.
- [3] [http ://www-rocq.inria.fr/REO/rubrique.php3?id_rubrique=18](http://www-rocq.inria.fr/REO/rubrique.php3?id_rubrique=18)
- [4] A. Brunon, Caractérisation et modélisation de la rupture des tissus hépatiques, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 2011.
- [5] [https ://thanatofrance.wordpress.com/2015/12/06/systeme-digestif-foie-et-pancreas-role-physiologique-du-foie-synthese-et-reserve-anatomie/](https://thanatofrance.wordpress.com/2015/12/06/systeme-digestif-foie-et-pancreas-role-physiologique-du-foie-synthese-et-reserve-anatomie/)
- [6] P. Hadjiky, J. Dadoune, J. Siffroi, E. Vendrely, Histologie. 2ème édition. Flammarion (Ed). Paris, 330 p, 2000.
- [7] ABR. Thomson, EA. Shaffer, Principes fondamentaux de gastro-entérologie États pathologiques et démarches thérapeutiques. 972 p, 2005.
- [8] A. Stevens, E.J. Steven Low, Histologie. Edisem (Ed). Paris, 378 p, 1993.
- [9] M.A. Fraser-Hill, M. Atri, P.M. Bret, A.E. Aldis, F.F. Illescas, S.D. Herschorn, Intrahepatic portal venous system : variations demonstrated with duplex and color Doppler US. Radiology, 177(2) : 523-526, 1990.
- [10] G. Abadjan, Histologie du foie et du pancréas, [http ://www.hépathologies.com/acad/h_cd/foipanc.pdf](http://www.hépathologies.com/acad/h_cd/foipanc.pdf)
- [11] C. Kohler, L'appareil digestif, Enseignement Histologie POLYCOPIE, Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC), Université Médicale Virtuelle Francophone, 2010-2011.
- [12] A. Schaffler, S. Schmidt, Anatomie Physiologie Biologie. Maloine (Ed). Paris, 338 p, 1999.
- [13] F. Netter, S. Colacino, Atlas of human anatomy, Teterboro, NJ Icon Learning Systems, 2003.
- [14] L.I. Fanello, Place de l'ostéopathie dans la prise en charge des stéato-hépatites non alcooliques, Mémoire de fin d'études, Collège Ostéopathique Sutherland Atlantique, 2010.

- [15] R.G. Meeks, S.D. Harrison, R.J. Bull, *Hepatotoxicology*, 700 p, 1991.
- [16] MN. Berry, AM. Edwards, *The Hepatoeyte Review*, pp. 391-410, 2000.
- [17] M. Séïde, *Etude de la toxicité des médicaments posicor et mintezol en culture primaire d'hépatocytes*, Mémoire présenté comme exigence partielle de la maîtrise en chimie, Université du Québec À Montréal, 2008.
- [18] F. Balezeau, *Développements méthodologiques en IRM dynamique : vers la caractérisation des états précancéreux et cancéreux du foie*, Université de Rennes 1, 2011.
- [19] M. Marie Ndioume Gane, *Imagerie des tumeurs du foie (à propos de 52 cas)*, Université SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH de Fès, 2009.
- [20] H.Djaalab, *Cours d'histologie*, 2010. <http://veto-constantine.com>
- [21] P.L. Toutain, *Cours de physiologie digestive*, ENV de Toulouse, 2010.
- [22] G.J. Titora, S. Reynolds Grabozski, J.C. Parent, *Principe d'anatomie et de physiologie*, Centre éducatif culturel inc. Canada (Ed), 1204 p, 1999.
- [23] <https://www.lesgensqui.fr/hepatites/sante/diagnostic/fonctions-du-foie-3686>
- [24] Institut National du Cancer, *Accélérons les progrès face aux cancers : rapport d'activité 2012*, <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Anatomie-du-foie>
- [25] V. Pichard, *Régénération hépatique en conditions normales et pathologiques : Analyse des lignages cellulaires et étude des effets sur la transduction lentivirale*, Thèse de doctorat, Université de NANTES, 2011.
- [26] D. Denis, *Biochimie clinique*, Maloine (Ed). Paris, pp. 451-537, 1991.
- [27] Fondation canadienne du foie, 2015, <http://www.liver.ca/fr/liver-disease/>
- [28] P. Bedossa, *NASH. Quels sont les critères anatomopathologiques du diagnostic ?*, Les Journées EPU Paris - Journée d'Hépatologie de l'Hôpital Beaujon, 2006.
- [29] Centre Hépto-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse, 2014, <http://www.centre-hepto-biliaire.org/maladies-foie.html>.
- [30] http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_2/site/html/3.html
- [31] J.J.S. Thevenot, *Contribution à l'étude de l'échographie abdominale chez le cheval adulte*, Thèse pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire, Université Paul-Sabatier de Toulouse, 2002.
- [32] R. Bataller, D.A. Brenner, *Liver fibrosis*, *Clinical Investigation*, 115(2) : 209–218, 2005.
- [33] G. Gaudé, *Étude des valeurs diagnostiques et pronostiques de marqueurs non invasifs de fibrose hépatique dans la maladie alcoolique du foie. Intérêt pratique en médecine générale*, Université Paris Descartes, 2008.

- [34] P. Marcellin, T. Asselah, Hépatites virales, progrès en hépato-gastroentérologie 9, 2008.
- [35] D. Schuppan, N.H. Afdhal, Liver cirrhosis, *Lancet*, 371(9615) : 838-851, 2008.
- [36] The French METAVIR Cooperative Study Group, Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patient with chronic hepatitis. *Clinical Hepatology*, 1 :431-435, 1994.
- [37] R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black, T.S. Chen, R. Craig, N. Kaplowitz, T.W. Kiernan, J. Wollman, Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1(5) : 431-435, 1981.
- [38] A.A. Abdel wahab, caractérisation ultrasonore multiparamétrique du foie humain : corrélation microscopique, Université Paris XII –Val de marne, Paris, França, 2004.
- [39] T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon, Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C, *Lancet*, 349(9055) : 825-832, 1997.
- [40] P. Bedossa, T. Poynard, An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group, *Hepatology*, 24(2) : 289-293, 1996.
- [41] T. Deffieux, Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : Applications à la caractérisation tissulaire in vivo, Université Paris 7, 2008.
- [42] M. Pinzani, K. Rombouts, S. Colagrande, Fibrosis in chronic liver diseases : diagnosis and management, *Hepatology*, 42(1) : 22-36, 2005.
- [43] M. Loïc, Analyse et interprétations expérimentales en polarimétrie de Mueller. Applications biomédicales, Université de Bretagne occidentale, 2011.
- [44] P. Bedossa, Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology*, 20(1) : 15-20, 1994.
- [45] P. Bedossa, D. Dargere, V. Paradis, Sampling variability of liver fibrosis in Chronic Hepatitis C, *Hepatology*, 38(6) : 1449-1457, 2003.
- [46] P. Halfon, F. Imbert-Bismut, D. Messous, G. Antoniotti, D. Benchetrit, P. Cart-Lamy, G. Delaporte, D. Doutheau, T. Klump, M. Sala, D. Thibaud, E. Trepo, P. Robert , R. P. Myers, T. A. Poynard, A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease, *Comparative Hepatology*, 1, 2002.
- [47] M. Beaugrand, Fibroscan : instructions for use, *Gastroenterology Clinique et Biologique*, 30(4) : 513-514, 2006.
- [48] J. Foucher, L. Castera, P.H. Bernard, X. Adhoute, D. Laharie, J. Bertet, P. Couzigou, V. De Lédinghen, Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations, *European Journal Gastroenterology Hepatology*, 18(4) : 411-412, 2006.

- [49] L. Castera, J. Vergniol, J. Foucher, B. Le Bail, E. Chanteloup, M. Haaser, M. Darriet, P. Couzigou, V. De Lédinghen, Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C, *Gastroenterology*, 128(2) : 343-350, 2005.
- [50] M. Kawamoto, T. Mizuguchi, T. Katsuramaki, M. Nagayama, H. Oshima, H. Kawasaki, T. Nobuoka, Y. Kimura, K. Hirata, Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers, *World Journal of Gastroenterology*, 12(27) : 4325-4330, 2006.
- [51] E. Nguyen-Khac, D. Capron, Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan), *European Journal Gastroenterology Hepatology*, 18(12) : 1321-1325, 2006.
- [52] C. Aubé, F. Oberti, N. Korali, M.A. Namour, D. Loisel, J.Y. Tanguy, E. Valsesia, C. Pilette, M.C. Rousselet, P. Bedossa, H. Rifflet, M.Y. Maïga, D. Penneau-Fontbonne, C. Caron, P. Calès, Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis, *Hepatology* ; 30(3) : 472-478, 1999.
- [53] F. Oberti, E. Valsesia, C. Pilette, M.C. Rousselet, P. Bedossa, C. Aubé, Y. Gallois, H. Rifflet, M.Y. Maïga, D. Penneau-Fontbonne, P. Calès, Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis, *Gastroenterology*, 113(5) : 1609-1616, 1997.
- [54] M. Perisic, V. Jurisic, M. Kerkez, Doppler ultrasonography of hepatic artery in malignant liver tumour, *Archive of Oncology*, 16(3-4) : 46-48, 2008.
- [55] J.A. Talwalkar, M. Yin, J.L. Fidler, S.O. Sanderson, P.S. Kamath, R.L. Ehman, Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis : emerging clinical applications, *Hepatology*, 47(1) : 332-342, 2008.
- [56] R.N. Low, Abdominal MRI advances in the detection of liver tumours and characterization, *Lancet Oncology*, 8(6) : 525-535, 2007.
- [57] C. Aubé, P.X. Racineux, J. Lebigot, F. Oberti, V. Croquet, C. Argaud, P. Calès, C. Caron, Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging : preliminary results, *Radiologie*, 85(3) : 301-306, 2004.
- [58] P. Florence, Place et obstacles au suivi de fibrose hépatique, en médecine générale, chez les patients porteurs d'une hépatite C non traitée, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Université Paris DIDEROT - Paris 7, 2013.

CHAPITRE 3

Méthodes et Matériels

Ce chapitre est consacré à la description du dispositif expérimental utilisé pour l'acquisition des signaux radiofréquences (RF) obtenus à partir des échantillons de foie humain. Puis nous présentons les différentes méthodes d'évaluation des paramètres quantitatifs ultrasonores (tels que la vitesse ultrasonore, le coefficient d'atténuation, le coefficient de rétrodiffusion, l'espacement moyen de diffuseurs et la pente spectrale). Et on termine ce chapitre par présenter l'analyse discriminante comme méthode classification des échantillons.

3.1 Protocole expérimental

L'étude *in vitro* a porté sur vingt échantillons de foie humain [1, 2, 3]. Une présentation succincte de la préparation des échantillons sera décrite ainsi que le dispositif expérimental utilisé

3.1.1 Préparation des échantillons du foie

Les échantillons ont été obtenus au cours de l'hépatectomie (prélevés sur des foies humains sains et pathologiques après une résection chirurgicale). Chaque échantillon est découpé en deux morceaux qui ont été immédiatement congelés et conservés à $-20^{\circ}C$ pour prévenir de l'autolyse. Le premier morceau est dédié à l'étude ultrasonore et le second pour l'étude histologique. Le second morceau est déposé dans un fixateur de formol à 4%, une inclusion à la paraffine permettant des coupes régulières et fines, sont colorées dans le but d'être classée selon le score METAVIR.

Une tranche d'une épaisseur de $5mm$ a été découpée soigneusement pour assurer une épaisseur uniforme et des surfaces parallèles. Chaque échantillon a été ensuite décongelé à la température ambiante ($20^{\circ}C$), puis déposé sur une plaque d'acier polie parfaitement réfléchissante ($6cm \times 10cm$) placée sur un socle en plastique et fixé sur ses côtés par un film alimentaire, afin d'éviter tout mouvement de l'échantillon tout en faisant attention à ne pas le comprimer ce qui pourrait conduire à un changement de la structure hépatique.

Chaque échantillon a été dégazé pendant 30 minutes à une faible pression tout en étant immergé dans un bac rempli de sérum physiologique à 0.9% respectant l'osmolarité des cellules pour éviter la présence de bulles d'air dans les vaisseaux [4]. Avant de procéder à l'acquisition des données

ultrasonores et pour nous situer le plus possible dans les conditions *in vivo*, le bac rempli de sérum physiologique contenant l'échantillon est placé dans un réservoir rempli d'eau porté à une température moyenne de $35 \pm 2^\circ C$ au moyen d'un thermomètre numérique. A noter que l'augmentation de la température est se fait de manière toute douce de façon à éviter la formation de bulles d'air [4]. L'effet du cycle de congélation/décongélation n'a pas montré de différence significative entre les paramètres acoustiques, tels que la vitesse ultrasonore et l'atténuation ($p > 0,05$) [3, 5].

La région d'intérêt ROI est choisie de telle sorte qu'elle ne contienne pas d'échos provenant des vaisseaux et donc les échos récupérés représentent uniquement le tissu hépatique. L'échantillon est suffisamment grand pour permettre de choisir une région d'intérêt (ROI) de $(4 \times 4) \text{ mm}^2$ de tissu hépatique homogène.

3.1.2 Matériel d'acquisition ultrasonore

3.1.2.1 Dispositif expérimental

La figure 3.1 montre le schéma descriptif du dispositif expérimental ultrasonore.

La chaîne de mesure comporte (Figure 3.1) :

- Un transducteur ultrasonore.
- Un moteur disposé sur une table anti-vibration permettant de déplacer le transducteur ultrasonore suivant les trois directions de l'espace (XYZ).
- Un bac rempli de sérum physiologique à 0.9% contenant l'échantillon à explorer.
- Un générateur d'impulsion (Sofranel 5900 PR) fonctionnant en mode émission-réception.
- Un oscilloscope numérique (de type Lecroy 9350AL 500 MHz, Genève, Suisse).
- Un ordinateur pour stocker et traiter les données expérimentales.

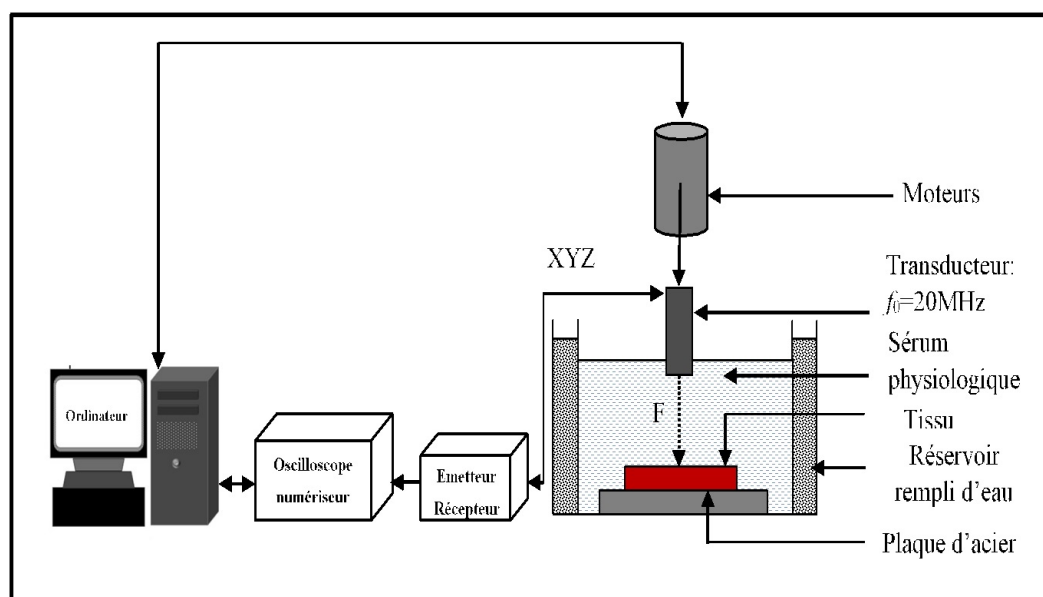


Figure 3.1 – Représentation schématique du dispositif expérimental ultrasonore *in vitro*.

3.1.3 Transducteur ultrasonore

3.1.3.1 Caractéristiques du transducteur ultrasonore

L'exploration des échantillons est faite avec un transducteur de fréquence centrale $f_c = 20$ MHz , placé au-dessus de la plaque à sa distance focale F de type (PANAMETRICS M316, 0.125" de diamètre, 0.75" de distance focale F , une largeur de bande passante de 6 – 30 MHz , 460 μm de résolution spatiale à -6 dB).

Le déplacement du transducteur se fait par pas de 200 μm (un total de 421 signaux ont ensuite été acquis pour chaque échantillon). Les signaux radiofréquence (RF) reçus sont amplifiés (modèle 5052 PRX Panametrics amplificateur Waltham, MA, USA), puis échantillonnés à 100 MHz à l'aide d'un oscilloscope numérique. Enfin, ils sont transférés à un ordinateur pour le stockage et le traitement.

3.2 Modélisation du signal échographique des tissus biologiques

L'exploitation des signaux (RF) par traitement du signal permet d'extraire des paramètres acoustiques quantitatifs, (les plus souvent utilisés sont la vitesse ultrasonore, le coefficient d'atténuation, le coefficient de rétrodiffusion et l'espacement moyen entre les diffuseurs, etc...). Avant de décrire les différentes méthodes d'évaluation de ces paramètres, nous présentons en premier lieu un modèle du signal RF qui est la base même de l'imagerie quantitative. Cette modélisation nous permettra de comprendre les différents phénomènes qui rentrent en jeu durant le 'voyage' aller-retour de l'onde ultrasonore à travers le tissu hépatique.

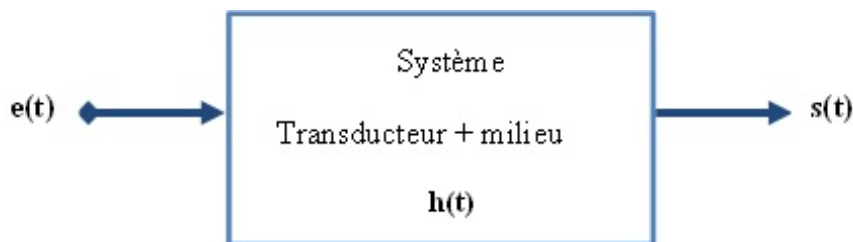
3.2.1 Formation du signal ultrasonore RF

Toutes les acquisitions ultrasonores effectuées, *in vitro*, ont été obtenues à l'aide d'un transducteur jouant à la fois le rôle d'émetteur et de récepteur. Le système suppose que la transduction (effet piézoélectrique) est linéaire. En routine, les images ultrasonores sont obtenues en examinant les tissus définis par leur réflectivité, avec un transducteur caractérisé par sa réponse impulsionnelle. Les signaux ultrasonores (RF) résultent donc de la sommation des réponses des diffuseurs à la propagation des ondes ultrasonores. Le processus de formation du signal écho peut donc être modélisé en utilisant des produits de convolution [6, 7].

Le signal échographique de sortie $s(t)$ peut être écrit dans le domaine temporel, à partir du signal d'entrée $e(t)$ à travers un ensemble de réponses impulsionnelles qui dépendent de la géométrie du transducteur et du milieu de propagation (vitesse de propagation, atténuation en fonction de la fréquence, réponse d'un diffuseur) par la relation suivante [8] :

$$s(t) = e(t) \otimes h(t) \quad (3.1)$$

Où \otimes représente le produit de convolution et $h(t)$ la réponse impulsionnelle du système transducteur-milieu.



Dans le domaine fréquentiel, la relation 3.1 peut s'écrire sous la forme [9] :

$$S(f) = E(f).H(f) \quad (3.2)$$

Où $E(f)$ est la réponse fréquentielle du signal d'entrée.

$S(f)$ est la réponse fréquentielle du signal de sortie.

$H(f)$ est la fonction globale de transfert du système transducteur-milieu.

Dans ce qui suit, nous supposons que le tissu hépatique se comporte comme un milieu fluide composé de plusieurs diffuseurs ponctuels identiques répartis aléatoirement. Pour bien saisir la contribution des différentes fonctions de transfert présentes dans le signal échographique $s(t)$, il convient dans un premier temps de nous limiter à représenter la réponse échographique d'un diffuseur unique situé dans un milieu atténuant (par exemple le foie), puis étendre cette représentation à un milieu multidiffuseurs.

3.2.1.1 Diffuseur unique

Soit M_i la position du diffuseur localisé aléatoirement à une distance $r_i(t)$ du transducteur. L'impulsion électrique d'excitation $e(t)$ reçue par le transducteur est transformée par le transducteur en une impulsion acoustique $e(t) \otimes h_e(t)$ où $h_e(t)$ est la réponse impulsionnelle électro-acoustique d'émission. La propagation 'aller' $p_a(t, M_i) = d(t, M_i) \otimes a(t, M_i)$ de l'onde acoustique représente les effets de diffraction et d'atténuation. Le diffuseur, se comportant comme une source secondaire, va redistribuer l'onde qu'il a reçue dans tout l'espace. La réponse impulsionnelle de diffusion est notée $r(t, M_i)$. D'après le principe de la réciprocité du voyage 'retour' de l'onde, $p_r(t, M_i) = d(t, M_i) \otimes a(t, M_i)$ représente les effets de diffraction et d'atténuation. A la fin, l'onde acoustique récoltée par le transducteur est transformée en un signal électrique par la réponse impulsionnelle acousto-électrique $h_r(t)$.

Dans les milieux biologiques, la dispersion est supposée faible et si en plus de cela nous faisons l'hypothèse que tous les points du transducteur sont équidistants du diffuseur (ce qui suppose une

mesure en champ lointain), les termes de propagation à l'aller et au retour peuvent alors se séparer complètement en deux : un terme d'atténuation $a(M_i, t)$ et un terme de diffraction $d(M_i, t)$ [9]. Dans ces conditions, le signal global $s(M_i, t)$ s'écrit comme le produit de l'ensemble de ces fonctions de transferts comme suit :

$$s(M_i, t) = e(t) \otimes h_e(t) \otimes d(M_i, t) \otimes a(M_i, t) \otimes r(M_i, t) \otimes a(M_i, t) \otimes d(M_i, t) \otimes h_r(t) \quad (3.3)$$

D'après le principe de réciprocité les réponses impulsionnelles électro-acoustique, acousto-électrique et de propagation (atténuation et diffraction) dans le milieu à l'aller-retour, sont supposées être égales, dans ces conditions nous obtenons :

$$h_t(t) = h_e(t) \otimes h_r(t) \quad (3.4)$$

$$a^2(M_i, t) = a(M_i, t) \otimes a(M_i, t) \quad (3.5)$$

$$d^2(M_i, t) = d(M_i, t) \otimes d(M_i, t) \quad (3.6)$$

Avec :

$h_t(t)$: la réponse impulsionnelle due aux transferts (électro-acoustique et acousto-électrique),

$a^2(M_i, t)$: la réponse impulsionnelle d'atténuation du milieu aller-retour,

$d^2(M_i, t)$: la réponse impulsionnelle de diffraction de la sonde aller-retour.

L'équation 3.3 s'écrit sous une forme plus simple :

$$s(M_i, t) = e(t) \otimes h_t(t) \otimes a^2(M_i, t) \otimes d^2(M_i, t) \otimes r(M_i, t) \quad (3.7)$$

Dans le domaine fréquentiel, le signal global $s(M_i, t)$ est obtenu par la transformée de Fourier de l'équation 3.7, soit :

$$S(M_i, f) = E(f).H_t(f).D^2(M_i, f).A^2(M_i, f).R(M_i, f) \quad (3.8)$$

Où :

$E(f)$ est la transformée de Fourier de $e(t)$,

$H_t(f)$ est la transformée de Fourier de $h_t(t)$,

$D(M_i, f)$ est la transformée de Fourier de $d(M_i, t)$,

$A(M_i, f)$ est la transformée de Fourier de $a(M_i, t)$,

$R(M_i, f)$ est la transformée de Fourier de $r(M_i, t)$.

3.2.1.2 Milieu de n diffuseurs

En réalité, le tissu hépatique est constitué de n diffuseurs. Comme nous sommes dans le cas linéaire, et si l'hypothèse de Born est vérifiée (pas de multi diffusion), le signal échographique, dans le domaine temporel, $s(t)$ est égal à la somme de chacune des contributions des n diffuseurs, alors :

$$s(t) = \sum_{i=1}^{i=n} s(M_i, t) = e(t) \otimes h_t(t) \otimes \sum_{i=1}^{i=n} a^2(M_i, t) \otimes d^2(M_i, t) \otimes r(M_i, t) \quad (3.9)$$

Dans le domaine fréquentiel, le signal global $s(M_i, t)$ émis par les n diffuseurs peut être exprimé par :

$$S(M_i, f) = E(f) \cdot H_t(f) \cdot \sum_{i=1}^{i=n} D^2(M_i, f) \cdot A^2(M_i, f) \cdot R(M_i, f) \quad (3.10)$$

3.3 Acquisition des données ultrasonores

L'acquisition des signaux RF a été faite avec et sans l'échantillon [2, 3]. Quatre signaux ont été acquis :

3.3.1 En présence de l'échantillon

- Signal saturé de la plaque (balayage1) : Signaux pour lesquels l'écho à la surface du foie peut être facilement identifié. Le gain pour ces acquisitions est assez élevé pour que l'écho de la plaque soit saturé. Les signaux acquis pendant ce premier balayage permettent de mesurer le temps de vol entre le transducteur et la surface du foie t_s à chaque site de mesure.

- Signal non saturé de la plaque d'acier (balayage 2) : Le même balayage est répété mais cette fois-ci en faisant attention à ce que l'écho de la plaque ne soit pas saturé. Le plus souvent, le gain utilisé pour ce balayage est suffisamment faible pour que les signaux provenant du foie ne soient pas détectables. Ces signaux sont utilisés afin de mesurer le temps de vol $t_{p/f}$ entre le transducteur et la plaque en acier). Une analyse spectrale de l'écho de la plaque nous donne également une mesure de l'énergie transmise à travers le foie $|S_{p/f}(f)|^2$.

3.3.2 En absence de l'échantillon

- Signal non saturé de la plaque (signal de référence) (balayage3) : Le balayage est répété une troisième fois après que l'échantillon a été enlevé mais en s'assurant de garder le même positionnement de celle-ci. Pour cette acquisition, il est faut veiller à ce que l'écho de la plaque ne soit pas saturé. Ces signaux permettent de mesurer le temps de vol entre le transducteur et la plaque d'acier à travers le sérum physiologique t_p . Une analyse spectrale de l'écho de la plaque nous donne

également une mesure de l'énergie transmise à travers le sérum physiologique (parcours dans le sérum sans atténuation) $|S_p(f)|^2$.

- Une acquisition d'un type différent est effectuée afin d'évaluer la vitesse dans le sérum physiologique. Pour cela, on acquiert l'écho réfléchi par la plaque d'acier pour deux distances différentes entre la sonde et la plaque d'acier (déplacement selon l'axe du faisceau ultrasonore). Connaissant la longueur du déplacement ($\Delta z = 4mm$) de la sonde entre l'acquisition des deux lignes, $v_{s\phi}$ est estimée grâce à la mesure du temps de vol Δt entre les échos de la plaque d'acier selon l'équation 3.22.

La figure 3.2 donne un aperçu des différentes lignes échographiques et les temps de vol correspondant qui seront utilisés par la suite dans l'évaluation des paramètres quantitatifs.

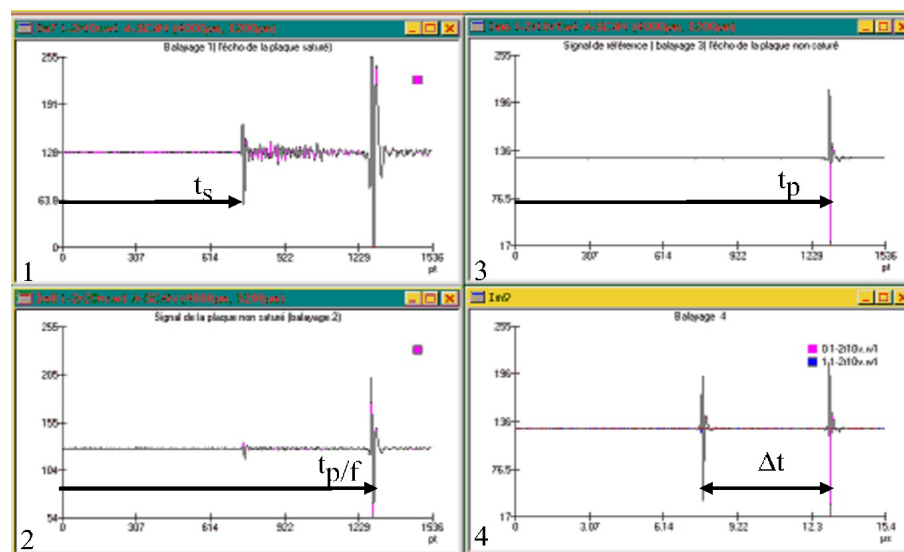


Figure 3.2 – Représentation des quatre acquisitions effectuées pour chaque expérience [3].

3.4 Méthodes d'estimation des paramètres ultrasonores

Les paramètres ultrasonores (vitesse ultrasonore (SoS), les coefficients d'atténuation (Ac) et de rétrodiffusion (Bc), l'espacement moyen entre les diffuseurs (MSS), et la pente spectrale (SS)) ont été estimés selon les méthodes décrites dans les travaux précédents [1, 5, 10, 11, 12, 13]. Un bref rappel leur est dédié du fait qu'ils ont été largement développés dans plusieurs travaux.

3.4.1 Estimation de coefficient de rétrodiffusion

3.4.1.1 la rétrodiffusion par les tissus biologiques (foie)

Le coefficient de rétrodiffusion consiste à estimer la quantité d'énergie réfléchie vers la face du transducteur. Ce paramètre est lié aux changements de la micro architecture de différentes formes et tailles des structures diffusantes dans le tissu exploré (fibres, vaisseaux, kystes, etc...). De

nombreux travaux ont été réalisés sur plusieurs organes (foie, rein, sein, etc.), aussi bien in vitro qu'in vivo, pour la mesure du coefficient de rétrodiffusion [14, 15, 16, 17, 18, 19]. Les résultats obtenus ont montré le potentiel de ce paramètre comme moyen de diagnostic. Wear et al ont rapporté une valeur moyenne de coefficient de rétrodiffusion pour les tissus du foie humain sain, égale à $2.9 \times 10^{-4} (\text{cm. Sr})^{-1}$ [15]. On peut évaluer le coefficient de rétrodiffusion, par une méthode spectrale qui est une technique d'analyse de la transformée de fourrier pour un temps court [11, 20] permettant la correction de la diffraction du faisceau ultrasonore [21]. Le coefficient de rétrodiffusion est également un paramètre qui peut servir à la caractérisation tissulaire. Notons que la variation de ce paramètre est plus rapide avec la fréquence.

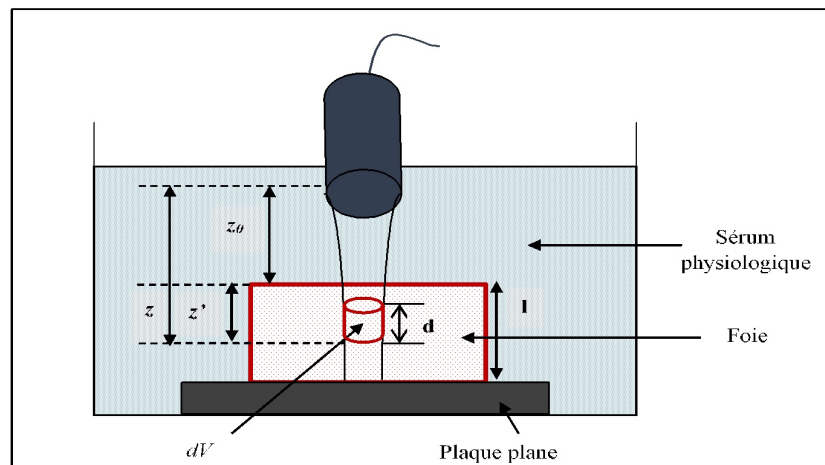


Figure 3.3 – Schéma représentatif du volume insonifié par un transducteur focalisé avec les notations utilisées dans les équations.

Le signal rétrodiffusé par un volume dV (Figure 3.3), situé à la distance z de la matrice interne du tissu peut être décrit, dans le domaine fréquentiel, selon l'équation suivante :

$$S(z, f) = E(f) \times H_t(f) \times A^2(z, f) \times D_V^2(z, f) \times T_f^2 \times R(z, f) \quad (3.11)$$

Cette relation suppose que les dimensions axiales et latérales du volume dV sont petites devant les dimensions z . Ainsi, le terme d'atténuation peut être considéré comme constant pour tous les points de ce volume, et on peut donc admettre que le terme $A^2(M, f)$, devienne $A^2(z, f)$, z étant la distance séparant le début du volume de mesure dV du transducteur, $E(f)$ le signal émis par l'émetteur-récepteur, $H_t(f)$ la fonction de transfert incluant les conversions électro-acoustique, acousto-électrique et la fonction d'appareil. $A(z, f)$ est la fonction de transfert d'atténuation dans le sérum physiologique puis dans le tissu au-dessus du volume exploré dV . $D_V^2(z, f)$ l'intégrale sur le volume dV de la fonction de diffraction élevée au carré tenant compte l'aller-retour (autrement dit c'est le terme de diffraction pour tous les diffuseurs qui se trouvent dans un volume isochrone (défini comme l'ensemble des diffuseurs qui à un instant donné sont susceptibles de participer à l'écho reçu par le récepteur) situé à la distante $z = ct/2$) [9]. T_f est le coefficient de double

transmission au niveau de l'interface eau /foie, et $R(z, f)$ représente le coefficient de rétrodiffusion induit par la présence des diffuseurs dans le volume dV .

Le terme de l'atténuation $A(z, f)$ peut être réécrit de façon à séparer les effets d'atténuation au niveau du sérum physiologique de ceux du foie comme suit :

$$A(z, f) = A_0(z_0, f) \times A_{foie}(z', f) \quad (3.12)$$

Où : $A_0(z_0, f)$ représente l'atténuation au niveau de sérum physiologique.

$A_{foie}(z', f)$ représente l'atténuation au niveau du foie ($z' = z - z_0$).

z_0 : la distance entre le transducteur et la face antérieure de l'échantillon.

L'estimation des paramètres ultrasonores quantitatifs en mode échographique repose sur l'hypothèse d'un milieu dont les diffuseurs sont distribués de façon aléatoire et uniforme (on parlera d'un milieu statistiquement homogène). En d'autres termes, dans la zone de mesure, la fonction de transfert de rétrodiffusion ne dépend pas de la position M_i des diffuseurs mais seulement de la fréquence f , alors $R(M_i, f) = R(f)$ [9].

Il est possible de simplifier l'écriture de l'équation (3.11), en regroupant les termes des fonctions de transfert électro-acoustique et acousto-électrique $H_t(f)$ avec celui du signal électrique $E(f)$.

où $G(f)$ l'ensemble de ces fonctions soit :

$$G(f) = E(f) \times H_t(f) \quad (3.13)$$

Dans ces conditions, l'équation (3.11), s'écrit :

$$S(z, f) = G(f) \times A_0^2(z_0, f) \times A_{foie}^2(z', f) \times D_V^2(z, f) \times T_f^2 \times R(f) \quad (3.14)$$

où :

T_f : Coefficient de transmission.

$G(f)$: Terme dépendant de la source.

$D_V^2(z, f)$ et $A^2(z, f)$ dépendent de la position et $R(f)$ dépend du diffuseur.

Les hypothèses permettant d'établir la modélisation des équations (3.11) et (3.14) sont les suivantes [22] :

- Les distances z_i entre tous les points du transducteur et de volume diffusant dV sont supposées égales et suffisamment grandes devant les dimensions du transducteur, de manière à ce que les effets d'atténuation et de diffraction soient complètement séparés.

- Les dimensions du volume $dV(dx, dy, dz)$ sont assez petites devant la distance z . Ainsi le terme d'atténuation peut être supposé constant pour tous les points du volume dV . En utilisant cette approximation, on peut calculer le terme $D_V^2(z, f)$ en intégrant la fonction de diffraction sur le volume dV .

- La surface explorée du foie doit être relativement plane.

L'évaluation du coefficient de rétrodiffusion n'est pas chose aisée en soi car elle doit être indépendante du système de mesure. Il faut donc s'affranchir des fonctions d'appareils de toute la chaîne d'acquisition ultrasonore, à commencer par les effets de diffraction liés à la géométrie de la sonde et aux effets de l'atténuation durant la propagation de l'onde dans le foie [9]. Pour cela, on effectue une mesure d'un signal de référence qui est réfléchi par une plaque d'acier, «miroir ultrasonore», que l'on considère comme parfaite située à la même distance z du transducteur que le volume dV .

En appliquant la même description que celle utilisée pour l'obtention de l'équation 3.14, le signal de référence (sans l'échantillon) S_{ref} s'écrit de la manière suivante :

$$S_{ref}(z, f) = G(f) \times A_0^2(z, f) \times D_s^2(z, f) \times R_p(f) \quad (3.15)$$

Où R_p représente le coefficient de réflexion du réflecteur plan et D_s la fonction de diffraction dans le sérum physiologique.

3.4.1.2 Expression de coefficient de rétrodiffusion

L'estimation du coefficient de rétrodiffusion $\eta(z, f)$, du volume insonifié dV , est obtenue en normalisant le spectre de puissance du signal échographique $S(z, f)$ (Equation 3.14), qui est le carré de la transformée de Fourier par le spectre de puissance du signal de référence $S_{ref}(z, f)$ (Equation 3.15).

$$\eta(z, f) = \frac{|S(z, f)|^2}{|S_{ref}(z, f)|^2} = \frac{|G(f)|^2 \times |A_0^2(z_0, f)|^2 \times |A_{foie}^2(z - z_0, f)|^2 \times |D_V^2(z, f)|^2 \times |T_{foie}^2(f)|^2 \times |R(f)|^2}{|G(f)|^2 \times |A_0^2(z, f)|^2 \times |D_s^2(z, f)|^2 \times |R_p(f)|^2} \quad (3.16)$$

L'échantillon étant posé dans la zone focale du transducteur, les dimensions du volume insonifié restent toujours petites devant z . Ainsi, l'épaisseur z' étant petite, on peut donc négliger les effets de l'atténuation dans le sérum physiologique pour cette distance. Le volume dV est suffisamment petit et les vitesses de propagation dans le foie, et dans le sérum physiologique sont suffisamment proches, alors on peut faire l'approximation suivante $|D_V^2(z, f)|^2 \approx |D_s^2(z, f)|^2$ [23]. En négligeant les pertes du faisceau ultrasonore à la traversée de l'interface sérum physiologique/foie, on peut également considérer que le coefficient de transmission $T_f(f) \approx 1$ [2, 22].

D'après les valeurs portées dans le tableau 1.4 et la relation (1.11) on peut voir que : $T_f(f) = 4 \frac{Z_0 \times Z_f}{(Z_f + Z_0)} \approx 0.99$

Il est habituel de négliger l'atténuation dans le sérum physiologique (assimilé à de l'eau). Dans ces conditions, l'équation du coefficient de rétrodiffusion est donnée par la relation suivante :

$$\eta(z, f) = \frac{|S(z, f)|^2}{|S_{ref}(z, f)|^2} = |A_{foie}^2(z - z_0, f)|^2 \times \frac{|R(f)|^2}{|R_p(f)|^2} \quad (3.17)$$

En considérant la plaque d'acier (le réflecteur) comme un miroir acoustique parfait, alors $R_p \approx 1$ [24], le coefficient de rétrodiffusion non corrigé de l'effet d'atténuation s'écrit :

$$\eta(z, f) = \frac{|S(z, f)|^2}{|S_{ref}(z, f)|^2} = |A_{foie}^2(z - z_0, f)|^2 \times |R(f)|^2 \quad (3.18)$$

Ce rapport spectral est qualifié d'apparent parce qu'il fait intervenir les effets de l'atténuation.

De cette relation, on peut déduire une courbe de rétrodiffusion «apparente» moyenne exprimée en dB , et non corrigée des effets d'atténuation, par la relation suivante :

$$\eta(z, f)_{db} = 10 \log_{10} \left[\frac{\langle |S(z, f)|^2 \rangle}{|S_{ref}(z, f)|^2} \right] \quad (3.19)$$

$\langle \rangle$ Désigne la moyenne latérale des spectres de puissance des signaux (i), provenant d'une région (normale à l'axe du faisceau ultrasonore) qui se trouve à une distance z du transducteur.

Pour mesurer le coefficient de rétrodiffusion dans n'importe quelle zone du champ ultrasonore, il est nécessaire de le corriger de l'effet d'atténuation. Le terme de la correction de l'effet d'atténuation en amplitude, pour un aller-retour, peut être exprimé par [11, 24, 25] :

$$A(z, f) = e^{2\alpha(f)2z} \quad (3.20)$$

Où : $\alpha(f)$ est le coefficient d'atténuation en amplitude du milieu exprimé en (dB/cm) lorsque la distance z est exprimée en cm , f : est la fréquence en MHz , $2z$: est le trajet acoustique (aller-retour) à travers le foie.

L'estimation de la courbe de rétrodiffusion moyenne $\eta(z, f)$ (noté également Bc) corrigée des effets d'atténuation exprimée en dB , est donnée par l'équation suivante [11] :

$$\eta(z, f) = Bc = 10 \log_{10} \left\{ \frac{\langle |S_{échantillon}(z, f)|^2 \rangle}{\langle |S_{ref}(z, f)|^2 \rangle} e^{2(Ac)2z'} \frac{1}{(0.63)^2} \frac{R_p^2 k^2 a^2}{8\pi d \left[1 + \left(\frac{ka^2}{4F} \right)^2 \right]} \right\} \quad (3.21)$$

$\langle |S_{échantillon}(z, f)|^2 \rangle$: représente le spectre moyen du signal rétrodiffusé par un volume dV de l'échantillon situé au voisinage de la profondeur z et délimité par la largeur du faisceau en cette profondeur et par la taille de la fenêtre de segmentation.

$\langle |S_{ref}(z, f)|^2 \rangle$: représente le spectre du signal réfléchi par un réflecteur plan placé à la distance focale du transducteur, $e^{2(Ac)2z'}$: définit le terme de correction de l'atténuation.

Le dernier terme de l'équation (3.21), compense les effets de la dépendance en fréquence du profil du faisceau ultrasonore, a représente le rayon du transducteur, k le nombre d'onde et R_p le

coefficient de réflexion en amplitude sur la plaque plan (suppose égal à un pour un réflecteur parfait), d l'épaisseur de la fenêtre de segmentation et F la distance focale du transducteur. $1/(0.63)^2$: représente la compensation de la fenêtre de Hamming.

Pour minimiser les erreurs sur le coefficient de rétrodiffusion, il faut introduire un terme pour compenser l'effet de l'atténuation et calibrer les signaux RF avec un signal de référence (sérum physiologique) tiré de la plaque l'acier aux mêmes profondeurs. Les courbes rétrodiffusées ont été tracées avant et après la compensation de l'atténuation (Figure 3.4). Nous avons obtenu une superposition des courbes rétrodiffusées après compensation ce qui signifie que ces courbes ne dépendent pas de la profondeur, mais reflètent uniquement les changements dans la rétrodiffusion ultrasonore, et qui sont dues aux changements de la microstructure tissulaire (taille, densité et compressibilité des diffuseurs). Les figures 3.4.a et 3.4.b illustrent respectivement les courbes de rétrodiffusion d'un échantillon de foie humain, mesurées à différentes profondeurs, avant et après correction de l'effet d'atténuation dans la bande passante (6 – 30) *MHz*. La comparaison de ces deux courbes montre bien que le coefficient de rétrodiffusion est bien corrigé de l'effet de l'atténuation du fait qu'il présente une bonne superposition des différentes courbes de rétrodiffusion (Figure 3.4.b).

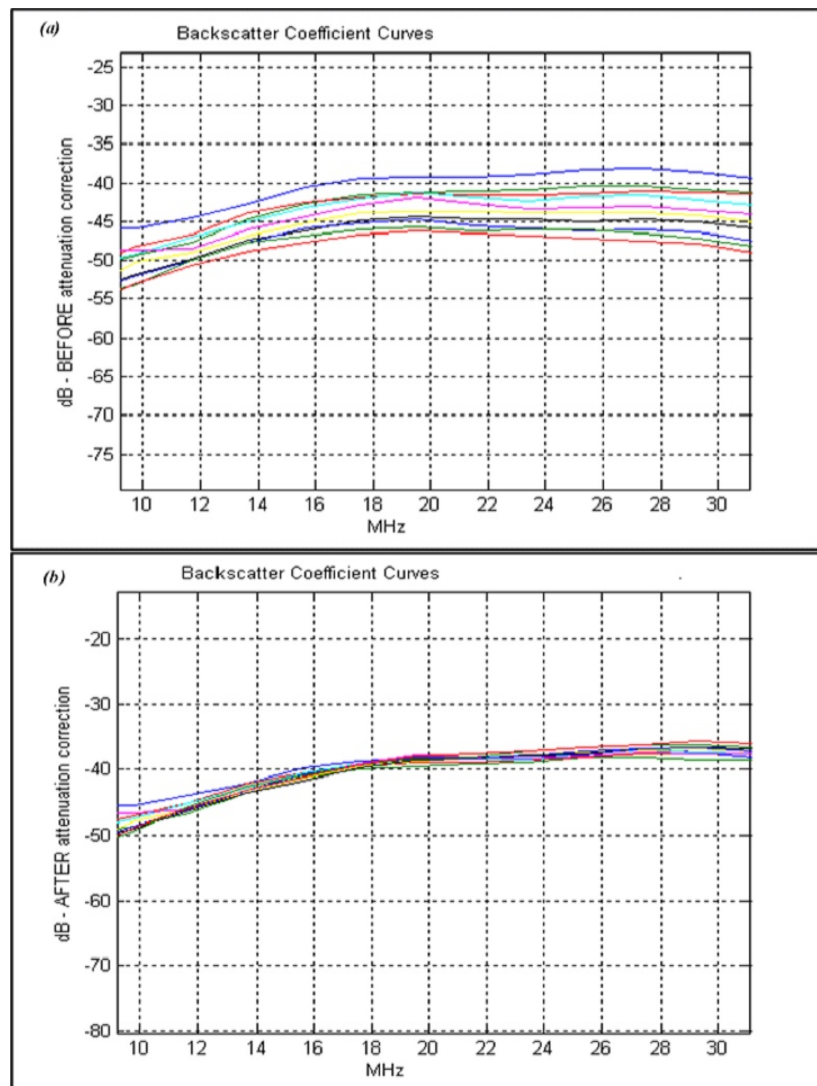


Figure 3.4 – Courbes de rétrodiffusion avant et après la correction d'atténuation. (A) des courbes de coefficient de rétrodiffusion obtenues à partir d'une fenêtre de signal à chaque fois plus profondément à l'intérieur de l'échantillon de foie non corrigées de l'atténuation. (B) les courbes de coefficient de rétrodiffusion obtenues à partir d'une fenêtre à chaque fois plus à l'intérieur de l'échantillon de foie corrigé pour l'atténuation du signal.

3.4.1.3 Signal de référence

Une autre acquisition un peu différente a été effectuée. Elle est utilisée pour la correction des effets de diffraction et de focalisation du faisceau ultrasonore et peut être résumée de la manière suivante :

Dans le paragraphe précédent, nous avons vu que le coefficient de rétrodiffusion nécessite la correction de la réponse de la chaîne électronique et de la diffraction du faisceau ultrasonore. Pour cela, nous avons acquis des signaux échographiques sur une plaque d'acier parfaitement plane immergée dans du sérum physiologique. Grâce aux moteurs micrométriques on fait varier

la distance z entre le transducteur et la plaque. A chaque position, un signal échographique est acquis. Le transducteur est déplacé par pas de $500 \mu m$ suivant la direction de propagation de l'onde (axe z) de manière à enregistrer les signaux échographiques à la focale et de part et d'autre de celle-ci. Pour chaque signal échographique le spectre de puissance lui correspondant est évalué. A la fin, on obtient une série de spectres de puissance qui constitue ce qu'on a appelé les spectres de référence. La distance z parcourue par le transducteur doit couvrir au minimum la région où se situe l'échantillon. La figure 3.5 illustre les différentes lignes échographiques obtenues à différentes distances z de la plaque.

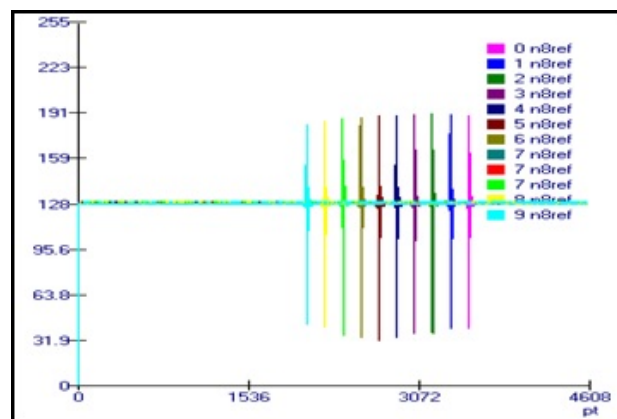


Figure 3.5 – Illustration des lignes échographiques qui sont utilisées dans la correction de l'effet de diffraction du faisceau ultrasonore.

Les programmes qui ont été utilisés pour l'évaluation de certains paramètres ultrasonores, reposent sur la segmentation des signaux radiofréquences (analyse de Fourier à courte période). Il est donc nécessaire de déterminer la durée de ces segments (fenêtres). Notons aussi que pour le coefficient de rétrodiffusion, les signaux (RF) nécessitent ce qu'on appelle un recalage. Pour cette étude, une fenêtre de Hamming (128 points) a été utilisée pour les signaux rétrodiffusés et une fenêtre rectangulaire pour les spectres de référence (Figure 3.6) [2].

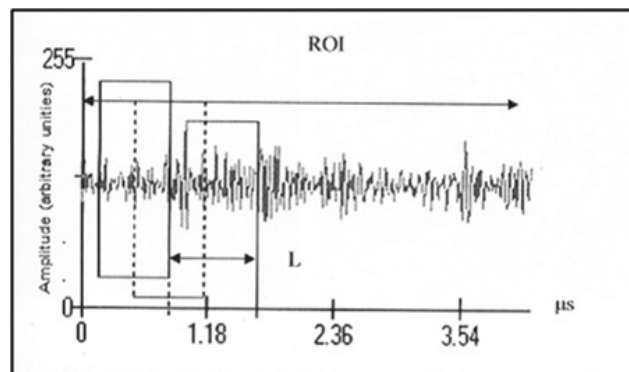


Figure 3.6 – Principe de la segmentation d'un signal radiofréquence par une fenêtre glissante (avec un chevauchement de 50%) dans l'analyse de Fourier à courte période. Ici la fonction de pondération $w(t)$ est de type rectangulaire [2].

3.4.2 Estimation de la vitesse ultrasonore et du coefficient d'atténuation

3.4.2.1 Méthode de substitution

Les mesures de la vitesse et de l'atténuation ultrasonores ont été effectuées par la méthode de substitution décrite par D'Astous et Van Der Steen [5]. En fait, Il existe deux méthodes : une substitution en transmission et une substitution en réflexion. Cette dernière présente des avantages par rapport à celle en transmission parce qu'elle nécessite uniquement un seul transducteur, tandis que l'autre utilise deux transducteurs. Le principe de substitution repose sur l'acquisition des signaux ultrasonores en présence et en l'absence de l'échantillon (Figure 3.7). La comparaison des signaux échographiques en l'absence (signal de référence) puis en présence du foie permet de caractériser les perturbations induites par la présence de l'échantillon en mesurant notamment la vitesse de propagation et l'atténuation dans le tissu [2, 6].

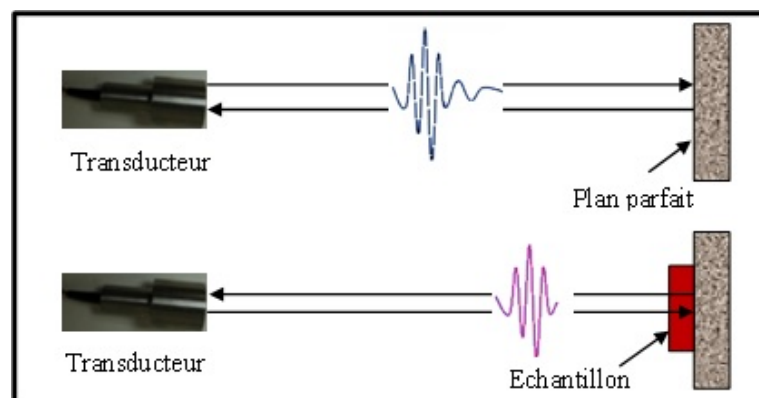


Figure 3.7 – Méthode de substitution en réflexion.

La vitesse ultrasonore de propagation constitue le plus important paramètre acoustique du milieu. Dans le corps humain, les tissus mous sont composés à 80% d'eau. La vitesse de propagation dans ces tissus est du même ordre que celle du son dans l'eau ; et sa valeur moyenne est pratiquement uniforme de l'ordre de 1540 m/s . Notons que pour les os et l'air, la vitesse ultrasonore est très différente de cette valeur. Ce paramètre a fait l'objet de plusieurs recherches dans différents tissus biologiques aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, et il a permis la caractérisation entre les tissus pathologiques et sains [14, 26, 27]. Il est devenu très utile pour des applications cliniques.

À partir de la méthode de substitution, on peut calculer la vitesse de propagation des ultrasons à travers l'échantillon [20, 1, 28]. Le protocole de la mesure de la vitesse est basé sur trois mesures consécutives du temps de vol (Figure 3.8) : le temps de vol $t_{p/f}$ pour la distance transducteur-plaque en acier avec l'échantillon, t_p pour la distance transducteur-plaque en acier sans échantillon, et t_s le temps de vol pour la distance transducteur - interface (eau/échantillon).

Ainsi, la valeur de cette vitesse a été obtenue à partir des valeurs moyennes à chaque point du balayage de la sonde. L'estimation de la vitesse ultrasonore (SoS) est donnée par l'équation suivante [5] :

$$SoS = v_{s\phi} \left(\frac{t_p - t_s}{t_{p/f} - t_s} \right) \quad (3.22)$$

Où : $v_{s\phi}$ est la vitesse ultrasonore dans le sérum physiologique.

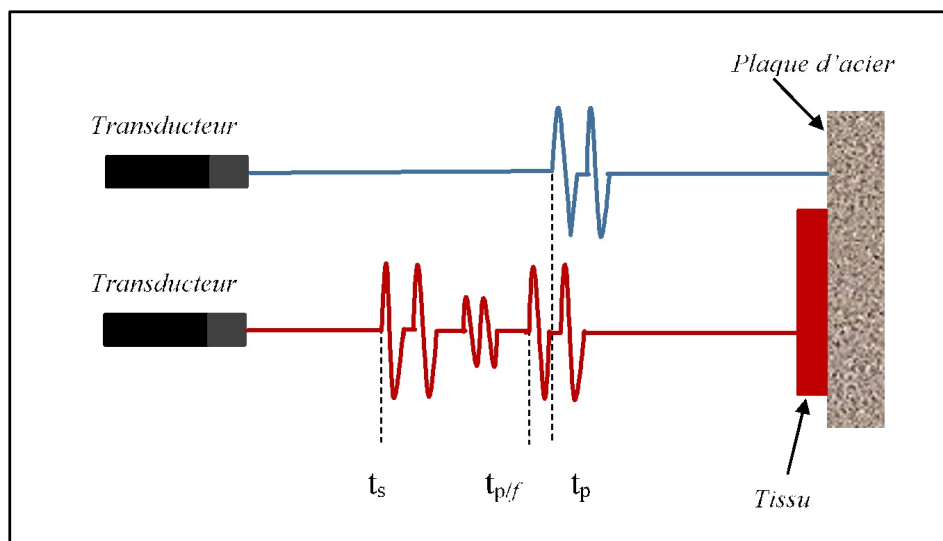


Figure 3.8 – Représentation schématique de la méthode de substitution pour l'estimation de la vitesse ultrasonore (SoS).

3.4.2.2 Vitesse dans le sérum physiologique

La procédure de mesure de la vitesse dans le sérum physiologique est effectuée comme suit : on acquiert les échos réfléchis par la plaque d'acier pour deux distances différentes entre la sonde et

la plaque tout en maintenant l'axe du faisceau ultrasonore perpendiculaire à celle-ci. Connaissant la distance du déplacement Δz du transducteur entre ces deux lignes échographiques, la vitesse dans le sérum est déterminée par la relation [2] :

$$v_{s\phi} = \frac{2\Delta z}{(t_2 - t_1)} \quad (3.23)$$

Où t_1 et t_2 représentent les temps de vol des deux lignes échographiques.

3.4.2.3 Epaisseur de l'échantillon

L'épaisseur de l'échantillon est déduite de la position des échos temporels (t_p et t_s) définis précédemment et de la vitesse dans sérum physiologique $v_{s\phi}$. Elle a pour expression [2] :

$$l_{foie} = \frac{v_{s\phi}}{2} (t_p - t_s) \quad (3.24)$$

3.4.2.4 Estimation du coefficient d'atténuation

L'atténuation ultrasonore est un paramètre très important dans les tissus biologiques. Il a suscité beaucoup d'intérêt ces dernières années chez de nombreux chercheurs. Les mesures d'atténuation dans les tissus sont devenues un domaine d'investigation très intéressant pour ce qui est du diagnostic médical [29].

Ce paramètre correspond à la diminution de l'amplitude des ondes des ultrasons au cours de leur propagation. Cette propagation dépend de la nature et de la structure du milieu. L'atténuation est le principal paramètre à prendre en compte pour la réalisation de l'image (formation et contenu informationnel). Comme cité précédemment, la méthode la plus souvent utilisée pour mesurer le coefficient d'atténuation, in vitro, est la méthode de substitution en réflexion. En plus de la méthode par substitution décrite précédemment, des méthodes élaborées pour estimer le coefficient d'atténuation dans le domaine spectral en fonction de la profondeur existent et nous pouvons citer : la méthode de la différence spectrale [30], la méthode ou algorithme des bandes de fréquence [31] et la méthode ou algorithme du centroïde [32]. Ces méthodes sont basées sur le signal acquis en réflexion.

Pour évaluer l'atténuation dans le foie, on procède à une évaluation des spectres de puissance des signaux radiofréquences réfléchis, en présence et en absence de l'échantillon, par une plaque d'acier considérée comme un miroir parfait.

En absence du foie, le spectre de référence du signal $S_{ref}(z, f)$ est donné par l'équation 3.16.

$$|S_{ref}(z, f)|^2 = |G(f)|^2 \times |A_0^2(z, f)|^2 \times |D_s^2(z, f)|^2 \times |R_p(f)|^2 \quad (3.25)$$

Avec : z est la distance capteur-rélecteur et R_p est le coefficient de réflexion sérum-rélecteur et D_s représente la fonction de diffraction dans le milieu de référence (sérum physiologique).

En présence du foie, le spectre de puissance du signal RF est donné par :

$$|S(z, f)|^2 = |G(f)|^2 \times |A_0^2(z - d, f)|^2 \times |A_{foie}^2(d, f)|^2 \times |D_V^2(z, f)|^2 \times |T_{foie}^2(f)|^2 \times |R_p(f)|^2 \quad (3.26)$$

R_p est le coefficient de réflexion foie-réfecteur, et $A_{foie}(d, f)$ est la fonction d'atténuation dans la tranche de foie d'épaisseur d . On peut considérer que l'épaisseur d est petite devant la distance z , et donc supposer que $A_0(z - d, f) \approx A_0(z, f) \approx 0$. Et si l'on considère que les vitesses de propagation, dans les deux milieux (Tableau 1.1) ne sont pas très différentes, ce que vérifient généralement les tissus mous, on peut faire l'hypothèse suivante : $D_s \cong D_V$. Selon ces hypothèses, la fonction de transfert d'atténuation est obtenue en établissant le rapport des spectres de puissance des signaux $S(z, f)$ et $S_{ref}(z, f)$ (Figure 3.9) soit,

$$\frac{|S(z, f)|^2}{|S_{ref}(z, f)|^2} = |A_{foie}^2(d, f)|^2 \times |T_{foie}^2|^2 \quad (3.27)$$

et $T_{foie} \approx 1$.

La perte due à l'atténuation du signal échographique en amplitude, durant le « voyage » de l'onde ultrasonore dans les tissus biologiques, est régie par une simple loi exponentielle et s'exprime, pour un aller simple, par la relation [23] : $A(d, f) = e^{-\alpha(f)d}$

Dans ce cas, la relation 3.27 devient :

$$\frac{|S(z, f)|^2}{|S_{ref}(z, f)|^2} = |A_{foie}^2(d, f)|^2 \times |T_{foie}^2|^2 = e^{-2\alpha(f)2d} \times |T_{foie}^2|^2 \quad (3.28)$$

Le coefficient d'atténuation, en fonction de la fréquence, $\alpha(f)$ est exprimé par :

$$\alpha(f)_{Np.mm^{-1}} = -\frac{1}{2d} \frac{1}{2} \ln \left[\frac{|S(z, f)|^2}{|S_{ref}(z, f)|^2} \right] \quad (3.29)$$

avec $\alpha(f)$ en *Neper/mm* si l'épaisseur de l'échantillon est exprimée en mm.

Très souvent le coefficient d'atténuation est exprimé en dB/mm. Sachant que :

$$1\text{Neper} = 8.686\text{dB} = \frac{20}{\ln(10)}\text{dB} \quad (3.30)$$

Alors l'estimation du coefficient de l'atténuation $\alpha(f)$ (noté également Ac) en fonction de la fréquence est exprimée en $(\text{dB.MHz}^{-1}.mm^{-1})$ et s'écrit comme suit [5, 8, 11, 30] :

$$\alpha(f) = Ac = -\frac{1}{2d} \times 10 \log_{10} \left[\frac{|S(z, f)|^2}{|S_{ref}(z, f)|^2} \right] \quad (3.31)$$

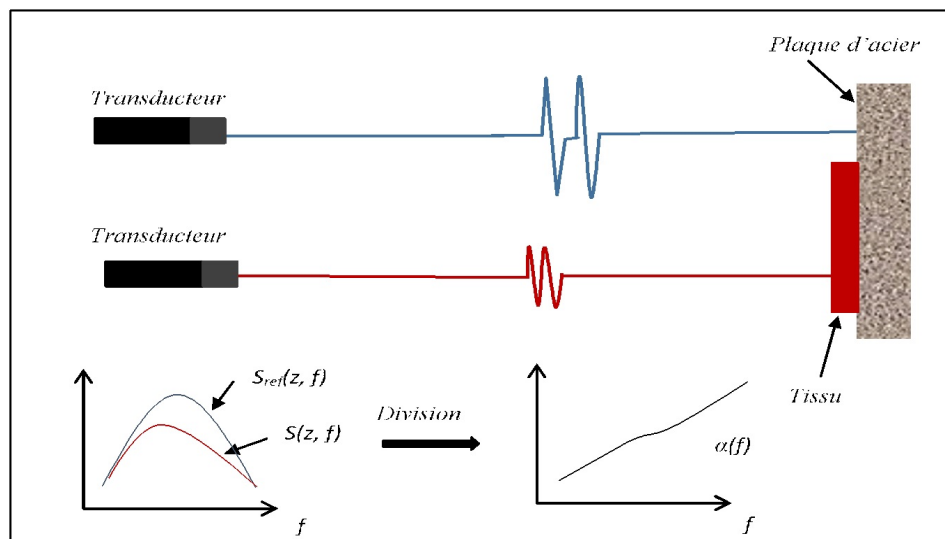


Figure 3.9 – Représentation schématique pour l'estimation d'atténuation selon la méthode de substitution. En divisant le spectre de puissance du signal réfléchi de la plaque d'acier sans l'échantillon $S_{ref}(f)$, par le spectre de puissance du signal réfléchi de la plaque d'acier avec l'échantillon $S(f)$, on obtient une courbe qui est fonction de Fréquence $\alpha(f)$ et dont le coefficient angulaire est obtenu par régression linéaire [33].

Certains travaux ont démontré que pour une bande de fréquences limitée, le coefficient d'atténuation dépend quasi linéairement de la fréquence, ce qui permet de déterminer la pente du coefficient de l'atténuation [34]. Plus la fréquence est élevée, plus l'atténuation est importante. Il est possible alors d'appliquer un ajustement linéaire par la méthode des moindres carrés permettant d'obtenir l'expression du coefficient d'atténuation par la relation :

$$\alpha(f) = \beta \cdot f + \alpha_0 \quad (3.32)$$

où β et α_0 sont des constantes réelles. Dans ce cas, β représente la pente du coefficient d'atténuation exprimé en dB/mm.MHz.

3.4.3 Estimation de la pente spectrale

Au cours des 40 dernières années, un certain nombre de chercheurs ont mis au point des techniques de traitement pour extraire des informations sur la microstructure des tissus qui ne sont pas véhiculées dans des images en mode B conventionnelle [35, 36, 17]. Ces techniques analysent les signaux d'écho radiofréquence (RF) mesurés directement sur le transducteur pour conserver les informations perdues pendant le traitement conventionnel [37].

Les études de Lizzi et al, dans les années 1970, ont apporté des progrès dans le diagnostic des tumeurs oculaires [13]. Par la suite et en collaboration avec des cliniciens, ils ont pu adapter leurs techniques d'analyse du spectre calibrée pour examiner les maladies dans le foie [38], du sein [39], vascularisation [40], de la prostate [41], les ganglions lymphatiques [42], et de l'œil et de la prostate [37].

Ces techniques utilisent une analyse de spectre des données des signaux radiofréquences (RF) pour évaluer les paramètres quantitatifs comme par exemple l'atténuation, la rétrodiffusion intégrée et des ensembles de paramètres spectraux (la pente spectrale) [17, 43, 44, 45].

La pente spectrale m (ou SS) constitue une base empirique essentielle pour l'analyse du tissu biologique [37]. Un modèle théorique de diffusion a été développé par F.L. Lizzi et al, reliant ce paramètre aux propriétés physique des diffuseurs [13, 46].

3.4.3.1 Spectre de puissance calibré

Les méthodes utilisées pour la caractérisation des tissus sont basées sur une analyse de spectre calibré [46]. Les spectres de puissance calibrés sont utilisés pour analyser les signaux échographiques (RF) obtenus numériquement à partir de plans de balayage complets [37, 13, 47, 48, 49].

Les spectres de puissance calibrés peuvent être appliqués dans un mode de région d'intérêt (ROI) pour analyser les échos (RF) à partir de segments de tissu sélectionnés dont la dimension de gamme est désignée par L et dont la dimension transversale comprend K lignes de balayage indépendantes [37]. Les données RF obtenues ont été traitées avec une séquence d'opérations pour générer des images en coupe transversale représentant des paramètres spectraux spécifiques [13, 50].

La figure 3.10 montre une image typique en mode B du foie couvrant une surface de $4cm$ de profondeur et de $12cm$ en distance transversale [46].

Pour chaque segment de ligne de balayage dans la région sélectionnée, les signaux sont pondérés par une fenêtre de Hamming de longueur L et analysés avec un algorithme de transformation rapide de Fourier (FFT). Les grandeurs au carré des spectres de puissance résultants de chaque ligne de balayage sont ensuite calculées en moyenne et divisées par le spectre de puissance de référence (réflecteur plan) pour éliminer les diverses fonctions de transfert dépendant de la fréquence associées aux unités électroniques et au transducteur. Ce spectre de puissance calibré résultant est ensuite affiché (en dB) [37, 46, 48].

Comme le montre la figure 3.10, de tels spectres présentent habituellement des formes quasi linéaires [46]. Les spectres calibrés (en dB) sur chaque site tissulaire sont ensuite analysés à l'aide de techniques de régression linéaire pour calculer la pente spectrale m (dB/MHz), l'interception I (dB , extrapolation à la fréquence zéro) et l'ajustement M (mi-bande) (dB , valeur de la droite de régression à la fréquence centrale) [20, 45, 46].

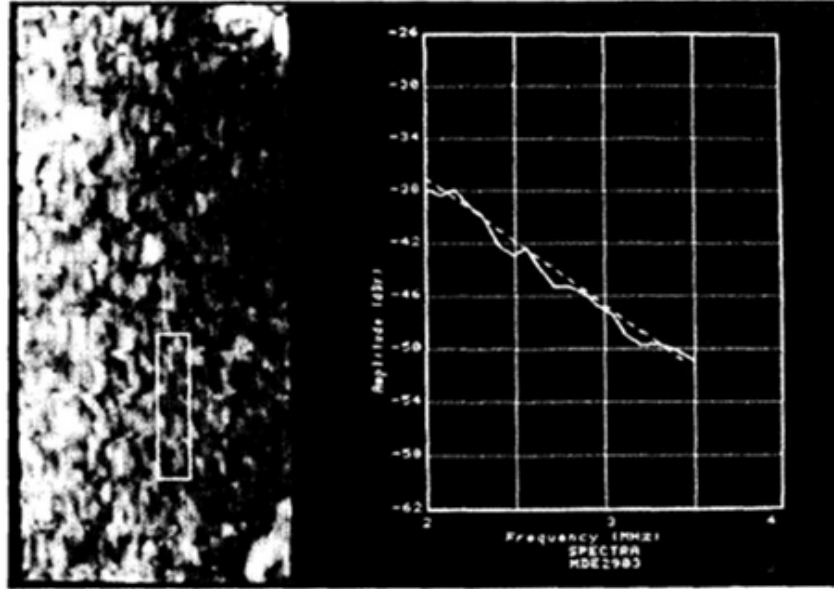


Figure 3.10 – Image en mode B du foie montrant une région d'analyse superposée et un spectre de puissance calibré [46].

3.4.3.2 Formulation théorique

Lizzi et al. ont traités le cas de diffusion faible (dans l'approximation de Born, la diffusion multiple est négligée), une atténuation intervenante négligeable et des tissus proches des plans focaux des transducteurs. Les auteurs ont supposés que la durée de temps de la fenêtre de Hamming est beaucoup plus grande que la durée de l'écho de RF de chaque diffuseur [48]. Sur la base de ces conditions et l'hypothèse selon laquelle la microstructure des tissus peut être décrite en termes de statistiques stationnaires au sens large. Le spectre de puissance calibré $S(f)$, peut être alors exprimé comme suit [46, 48] :

$$S(f) = 4k^2 \iiint_{-\infty}^{\infty} R_{\xi}(\Delta x) R_D(\Delta y, \Delta z) R_G(\Delta x) e^{-j2k\Delta x} d\Delta x \quad (3.33)$$

Où R_{ξ} est une fonction spatiale d'autocorrélation décrivant les fluctuations de l'impédance acoustique dans le tissu, R_D est la fonction d'autocorrélation décrivant la fonction bidirectionnelle de directivité du faisceau, R_G est la fonction d'autocorrélation de la fenêtre de Hamming, $\overrightarrow{(\Delta x)}$ est un vecteur dénotant les coordonnées spatiales dans la direction de propagation du faisceau (Δx) et les directions de plan ($\Delta y, \Delta z$). Le nombre d'onde k est égal à $2\pi f/c$ où f est la fréquence temporelle et c est la vitesse moyenne de propagation dans le segment analysé.

3.4.3.3 Régression linéaire spectrale

Afin d'interpréter les spectres en fonction de la microstructure tissulaire, *lizzi et al.* ont développé un modèle théorique qui relie les paramètres (m , M et I) aux propriétés physiques du diffuseur [13, 46]. Le modèle décrit la microstructure des tissus en termes d'une fonction d'auto-corrélation [37]. Cette section dérive des paramètres de régression linéaire pour les spectres (en dB) à partir de petits diffuseurs isotropes, des éléments quasi cylindriques minces et des éléments quasi planaires [48]. Pour tous les morphologues de diffuseurs, $S'(f) = 10 \log S(f)$ s'exprime par la relation suivante [48] :

$$S'(f) = 10 \log S(f) = 4.34 \ln E + 4.34 \ln f + 52.8 f^2 \rho^2 + 4.34 \ln (\rho^{2(n-1)} C Q^2) \quad (3.34)$$

où : f est exprimé en MHz, ρ est le rayon effectif du diffuseur et exprimé en mm alors que n et E sont évalués pour chaque modèle de diffuseur, C est la concentration des diffuseurs et Q est la différence fractionnaire de l'impédance acoustique entre les diffuseurs et le milieu environnant. Selon l'approche de *Lizzi et al.* [46, 48], on peut écrire $CQ^2 = 1$.

Nous considérons généralement que la fonction d'autocorrélation comprend une fonction gaussienne à trois tailles d'échelle orthogonales dont les relations sont indexées par le paramètre n [48]. Lorsque les tailles sont égales ($n = 4$), les diffuseurs isotropes sont décrits. Lorsqu'ils ne sont pas égaux, on décrit des éléments diffuseurs quasi cylindriques ($n = 3$) ou quasi-plans ($n = 2$) [37].

Pour le modèle isotropique E , avec : $n = 4$ s'écrit :

$$E = 0.64 \left[\left(\frac{2\pi}{c} \right)^4 \frac{\pi a^2}{3 R^2} L \right] \quad (3.35)$$

Pour le modèle cylindrique ($n = 3$) :

$$E = 0.23 \left[\left(\frac{2\pi}{c} \right)^3 \pi \frac{a}{R} L \right] \quad (3.36)$$

Pour le modèle plane ($n = 2$) :

$$E = 4.85 \left[\left(\frac{2\pi}{c} \right)^2 L \right] \quad (3.37)$$

où : R représente la distance proche du plan focal du transducteur avec un rayon d'ouverture a et L est la longueur de la fenêtre de Hamming.

L'analyse de la régression linéaire est maintenant appliquée à l'équation (3.34) pour déterminer les paramètres spectraux mesurés. Les expressions pour l'ajustement M (mi-bande) et la pente spectrale m sont [48] :

$$M = \frac{1}{b} \int_{f_1}^{f_2} S'(f) df \quad (3.38)$$

$$m = \frac{\int_{f_1}^{f_2} S'(f)(f - f_c) df}{\int_{f_1}^{f_2} (f - f_c)^2 df} \quad (3.39)$$

f_1 et f_2 sont les fréquences minimale et maximale dans la bande passante B , et f_c est la fréquence centrale.

Les équations (3.38, 3.39) sont maintenant évaluées pour chaque morphologie de diffuseurs en utilisant les équations (3.34), (3.35), (3.36) et (3.37). Après une simplification algébrique, les résultats peuvent être exprimés en fonction de la bande passante fractionnée b [48] :

$$M = 4.34 \ln E + 4.34 \ln (\rho^{2(n-1)} C Q^2) + g_1 n + g_2 \rho^2 \quad (3.40)$$

Où :

$$g_1(f_c) = 4.34 \left[\ln f_c + \frac{1}{2} \ln \left(1 - \frac{b^2}{4} \right) + \frac{1}{b} \ln \left(\frac{2+b}{2-b} \right) - 1 \right] \quad (3.41)$$

$$g_2(f_c) = 17.6 f_c^2 \left(3 + \frac{b^2}{4} \right) \quad (3.42)$$

Après de longs calculs algébriques, l'équation (3.39), se met sous une forme simplifiée et s'écrit :

$$m = g_3(f_c, b) n - g_4(f_c) \rho^2 \quad (3.43)$$

Où :

$$g_3(f_c, b) = 26.06 \cdot \frac{\left[b - \left(1 - \frac{b^4}{4} \right) \ln \left(\frac{2+b}{2-b} \right) \right]}{b^3 f_c} \quad (3.44)$$

et :

$$g_4(f_c) = 105.5 f_c \quad (3.45)$$

$$b = \frac{B}{f_c} \quad (3.46)$$

Le résultat de la pente spectrale devient [48] :

$$m = SS = 26.058 \cdot \frac{\left[b - \left(1 - \frac{b^4}{4} \right) \ln \left(\frac{2+b}{2-b} \right) \right]}{b^3 f_c} \times n - 105.5 f_c \times \rho^2 \quad (3.47)$$

L'équation (3.47) montre que la pente spectrale dépend de deux termes : le premier terme est la pente maximale calculée dans des conditions limites de diffusion de Rayleigh (quand ρ tend vers zéro). Le second terme montre que les diminutions de la pente m de cette valeur maximum sont proportionnelle au carré de ρ . Cette équation utilisée pour calculer des propriétés de diffuseur à partir de valeurs mesurées du paramètre spectral après compensation d'atténuation.

De plus, l'équation (3.47) est employée pour calculer la taille moyenne de diffuseur (diamètre 2ρ) à partir des valeurs mesurées de la pente spectrale [37, 45, 48].

L'intercepte spectrale I peut être évaluée à l'aide des équations 3.40 et 3.47 à partir de la relation :

$$I = M - mf \quad (3.48)$$

3.4.4 Estimation de l'espacement moyen des diffuseurs

3.4.4.1 Méthodes d'évaluation de l'espacement moyen de diffuseurs

Nous avons vu dans le chapitre précédent que le lobule est construit autour de la veine centrolobulaire qui est reliée aux espaces portes par l'intermédiaire de travées hépatiques. Cette organisation, considérée comme quasi-périodique, offre un intérêt particulier aux changements qui peuvent intervenir au niveau de la microarchitecture hépatique en étudiant la périodicité de l'espacement moyen entre les diffuseurs (MSS). Notons que les distances entre les diffuseurs similaires (les lobules hépatiques) sont à peu près égales et les périodicités peuvent être observées et qu'elles sont séparées par un temps t à peu près constant. Cette caractéristique se manifeste sur le signal rétrodiffusé (Figure 3.11).

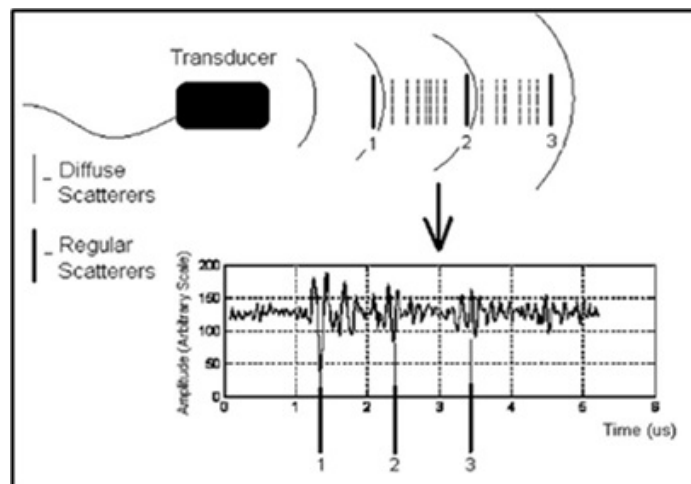


Figure 3.11 – Diagramme schématique d'une onde ultrasonore se propageant dans un milieu composé de diffuseurs réguliers et aléatoires. La périodicité est présente dans le signal rétrodiffusé ultrasonore [51].

Ces dernières années, des groupes de recherches ont utilisé les méthodes de l'analyse spectrale pour étudier le signal RF (ou son enveloppe), dans le but de collecter les informations quantitatives de la structure tissulaire des tissus biologiques. L'espacement moyen entre les diffuseurs (MSS) est un des paramètres utilisés pour caractériser la périodicité du tissu. Différentes approches ont été proposées pour estimer ce paramètre. Fellingham et Sommer [52] ont utilisé ce paramètre pour différencier le foie normal et le foie cirrhotique. Comme il a été utilisé pour distinguer les tissus normaux de ceux atteints de lymphome au niveau de la rate. L'espacement moyen des diffuseurs a également été utilisé par Garra et al. dans leur classification multidimensionnelle de la maladie diffuse du foie [53]. Landini et Verrazani [54] ont utilisé la distribution Gamma pour modéliser le signal radiofréquence et ont estimé le MSS à partir de la densité spectrale de puissance (Power spectral density : PSD) afin de différencier entre les tissus sain et pathologique. Récemment, Varghese et Donohue se sont basés dans leurs travaux [12, 55, 56], sur la technique de la fonction d'autocorrélation spectrale (Spectral autocorrelation : SAC) pour estimer le MSS, alors que Simon et al 1997 [57] ont présenté un algorithme de calcul efficace qui utilise les informations d'amplitude ainsi que la phase du spectre pour estimer le MSS (la transformation quadratique du signal RF). En 2001, Pereira et Maciel [58] ont appliqué une technique d'analyse du spectre singulier (singular spectrum analysis : SSA) pour estimer le MSS. Et X. Tang et al. ont utilisé la transformée en ondelettes [59]. Ces méthodes ont déjà été effectuées sur des organes tels que le foie, la rate, et le sein. Les valeurs typiques de MSS dans les tissus biologiques varient de 0.50 à 2.00 mm [33].

Dans ce travail, la méthode de la fonction d'autocorrélation spectrale (SAC) est celle qui sera utilisée pour estimer l'espacement moyen entre les centres diffuseurs dans le tissu hépatique. Cette méthode ne sera pas développée dans ce travail puisqu'elle l'a été ailleurs [12, 55]. Dans cette section, on rappelle certaines étapes qui nous permettront de voir comment l'espacement moyen

entre les centres diffuseurs (réguliers ou non), se trouvant à l'intérieur du volume dV , dans la fonction spectrale d'autocorrélation.

3.4.4.2 Base théorique

Certains tissus biologiques présentent une structure quasi-périodique (par exemple, le foie et la rate), et la présence de pathologies peuvent modifier leurs structures. Les signaux ultrasonores rétrodiffusés peuvent également jouer un rôle dans la caractérisation du modèle de périodicité des milieux biologiques [33]. En supposant une approche linéaire du système, la réponse impulsionnelle d'un support périodique peut être modélisée comme une somme de diffuseurs quasi-périodiques avec des distributions irrégulières [12] :

Dans ce cas, le signal échographique peut être modélisé comme suit [12] :

$$s(t) = \sum_{n=1}^{n_s} a_n(t - \tau_n) + \sum_{n=1}^{n_d} b_n(t - \theta_n) \quad (3.49)$$

Où t décrit le temps relié à la vitesse ultrasonore dans le milieu, n_s est le nombre total de diffuseurs réguliers, a_n est la diffusion correspondant au $n^{ième}$ diffuseur, τ_n est le retard du $n^{ième}$ diffuseur et n_d est le nombre total de diffuseurs aléatoires, b_n est la diffusion correspondant au $n^{ième}$ diffuseur, θ_n le retard qui lui est associé.

L'atténuation de l'impulsion ultrasonore de propagation dépend des propriétés de diffusion et d'absorption du tissu. La réponse impulsionnelle due au système et au trajet de propagation (vers et à partir du champ du diffuseur) est représentée par une fonction de réponse du système variable dans le temps $h(t, \tau)$ [12].

Le signal radiofréquence correspondant au champ diffuseur peut être écrit comme suit :

$$y(t) = h(t, \tau) \otimes \left(\sum_{n=1}^{n_s} a_n(t - \tau_n) + \sum_{n=1}^{n_d} b_n(t - \theta_n) \right) \quad (3.50)$$

Le signal fenêtré s'écrit alors :

$$y(t, t_0) = y(t) \cdot w_T(t_0) \quad (3.51)$$

où $w_T(t_0)$ est une fenêtre temporelle de durée T et centrée sur t_0 .

La transformée de Fourier du signal fenêtré s'écrit

$$Y_T(f, t) = W_T(f) \cdot e^{-i\pi f t_0} \otimes \left\{ H(f, t) \left[\sum_{n=1}^{N_s} A_n(f) e^{-j2\pi f \tau_n} + \sum_{n=1}^{N_d} B_n(f) e^{-j2\pi f \theta_n} \right] \right\} \quad (3.52)$$

où $W_T(f)$ est la transformée de Fourier de la fenêtre, N_s et N_d représentent respectivement les nombres de diffuseurs réguliers et aléatoires se trouvant à l'intérieur de la fenêtre T , f est la fréquence, $H(f, t)$ et $Y(f, t)$ représentent les transformées de Fourier de la réponse impulsionnelle

du système $h(t, \tau)$ et de $y(t)$ respectivement, alors que $A_n(f)$ et $B_n(f)$ et décrivent, respectivement, les forces de réflectivité des diffuseurs réguliers et aléatoires.

3.4.4.3 Fonction spectrale d'autocorrélation (SAC)

La fonction spectrale d'autocorrélation, dans un plan bifréquentiel, appliquée à une fenêtre de durée T du signal $Y(f, t)$ est décrite par l'équation suivante [60] :

$$S_T(f_1, f_2) = E [Y(f_1)Y^*(f_2)] \quad (3.53)$$

Où : $Y(f_1)$ est la transformée de Fourier du segment de fenêtre du signal radiofréquence (RF) et $Y^*(f_2)$ sa fonction complexe conjuguée.

D'après l'expression 3.49 et après un calcul algébrique, la matrice spectrale d'autocorrélation $S_T(\cdot)$ s'écrit comme suit [12] :

$$S_T(f_1, f_2, t) = H(f_1, t)H^*(f_2, t) \times \left(E \left[\sum_{n=1}^{N_s} \sum_{m=1}^{N_s} A_n(f_1)A_m^*(f_2)e^{-j2\pi(f_1\tau_n - f_2\tau_m)} \right] + \sum_{n=1}^{N_d} E [B_n(f_1)B_n^*(f_2)] \delta(f_1 - f_2) \right) \quad (3.54)$$

Où $\delta(f_1 - f_2)$ est la fonction delta de Kronecker [56].

L'équation 3.54 montre que les diffuseurs aléatoires contribuent seulement dans la diagonale principale de la matrice d'autocorrélation c'est à dire pour $f_1 = f_2$, tandis que les informations contenues en dehors de la diagonale principale ($f_1 \neq f_2$) sont directement liées à la périodicité des diffuseurs réguliers.

3.4.4.4 Expression de l'espacement moyen de diffuseurs (MSS)

L'évaluation de l'espacement moyen entre les diffuseurs (MSS) est obtenue à partir de l'équation suivante [12, 55, 61] :

$$MSS = \frac{c}{2f_p} \quad (3.55)$$

Où c est la vitesse ultrasonore dans l'échantillon, f_p est la fréquence du pic spectral maximal, hors de la diagonale principale et qui correspond à la périodicité des diffuseurs.

La méthode de l'autocorrélation spectrale (SAC) qui a été proposée par Varghese et Donohue [12] consiste à générer une matrice d'autocorrélation avec le spectre du signal, puis à trouver le pic hors diagonale pour estimer le MSS. La fréquence liée à la périodicité est obtenue à partir de la différence entre les deux fréquences liées à ce pic. f_p représente ainsi dans l'équation (3.55) cette

différence de fréquence. Pour obtenir une estimation de MSS par la méthode SAC, la procédure à suivre est la suivante (Figure 3.12) :

1. Calculer la FFT de l'enveloppe du signal radiofréquence (RF) (vecteur ligne) ;
2. Multiplier le vecteur-ligne (FFT du signal RF) par sa transposée (colonne de vecteur) pour obtenir la matrice SAC, qui est un spectre à deux dimensions ;
3. Enfin, utiliser la fréquence liée au pic de plus grande amplitude hors-diagonale du spectre résultant pour estimer le MSS à partir de l'équation (3.55) [62].

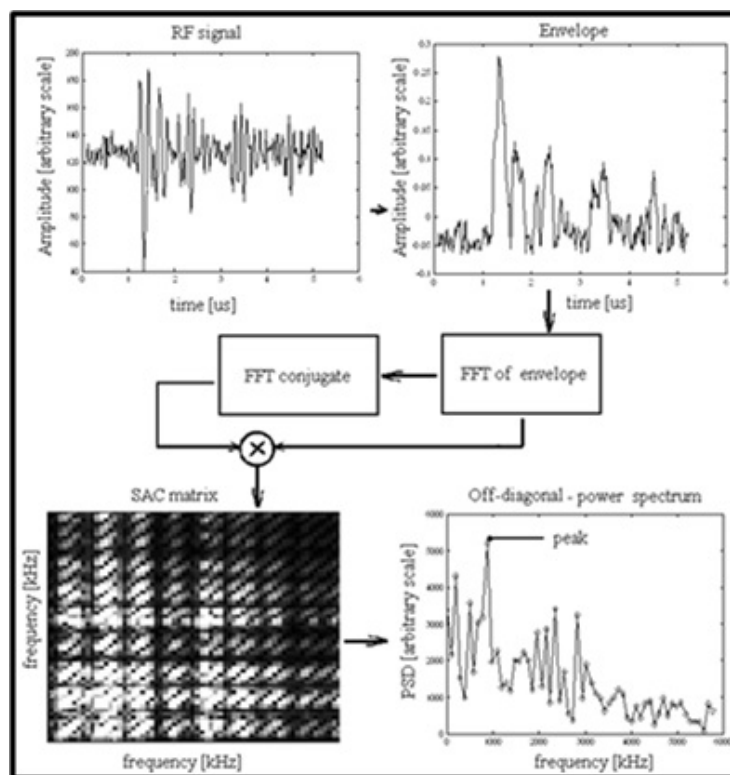


Figure 3.12 – *Processus de l'implémentation du SAC montrant le signal RF, son enveloppe, la matrice bi-fréquentielle et la puissance spectrale en dehors de la diagonale principale montrant la fréquence max qui sera prise pour l'évaluation du MSS [63].*

3.5 Etude Histopathologique des échantillons

Après les mesures ultrasonores, chaque échantillon subi un examen histologique. Pour cette étude nous avons utilisé la méthode standart. Elle consiste à fixer les échantillons au formol à 4%, une inclusion à la paraffine permettant des coupes régulières et fines puis colorée dans le but d'être classée selon le score Métavir. Les détails de la préparation histologique peuvent être trouvés dans les travaux [1, 3]. Les stades de la fibrose ont été classés par un pathologiste expérimenté selon les critères de METAVIR : F0 (absence de fibrose) ; F1 (fibrose portale sans septa) ; F2 (fibrose portale avec quelques septa) ; F3 (fibrose septale sans cirrhose) et F4 (cirrhose).

Chaque échantillon a subi cinq colorations :

- une coloration générale : hémateïne-éosine-safran (HES) ;
- des colorations du collagène : trichrome de Masson, picroSirius, réticuline ;
- une coloration du fer : Perls (pour détecter la surcharge en fer) ;

Chaque échantillon est ensuite analysé sous différents grossissements. Une étude détaillée de chacune de ces étapes est présentée dans le travail d'Abdelwaheb [3].

3.6 Etude statistique

3.6.1 Paramètres étudiés

Les données traitées dans notre travail sont les résultats expérimentaux réalisées au niveau de Laboratoire d'Imagerie Paramétrique (France). Cinq paramètres ultrasonores sont déterminés.

3.6.2 Logiciel statistique utilisé

Nos tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel *STATISTICA 10* (évaluation gratuite). Une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

Notre étude statistique est basée sur l'analyse discriminante, nous avons choisi la méthode standard de sorte que les cinq paramètres acoustiques (variables discriminantes) ont été introduits simultanément dans le modèle dans un ordre aléatoire.

Ensuite, la variable de regroupement (METAVIR Score) a été saisie. Le logiciel STATISTICA prend soin de toutes les combinaisons possibles des paramètres, puis fournit la classification des échantillons.

Dans cette étude, nous avons utilisé 20 échantillons de foie qui ont été classés comme suit : F0 (normal) = 5, F1 = 5, F3 = 5 et F4=5.

Avant de faire nos tests, il est nécessaire de comprendre les étapes du mécanisme de l'étude statistique. Nous présenterons, dans la section suivante, un rappel théorique de l'étude statistique avec la définition de la méthode utilisée dans notre travail.

3.6.3 Méthode statistique utilisée

. Notre étude statistique est basée sur l'analyse discriminante qui est une méthode la plus connue parmi de nombreuses méthodes de discrimination. Cette méthode est utilisée dans de nombreux domaines :

- En biologie dans la classification des espèces biologiques ;
- En médecine dans la classification médicale des tumeurs ;
- Et dans le domaine bancaire dans les industries des cartes de crédit et des assurances pour déterminer les risques [64].

L'application la plus courante de l'analyse discriminante consiste à inclure de nombreuses mesures dans une étude, afin de déterminer celles qui discriminent les groupes [65]. C'est une technique statistique, utilisée pour déterminer les variables qui permettent de discriminer deux ou plusieurs groupes [65]. C'est une technique aussi explicative car elle offre la possibilité d'interpréter les axes factoriels, et ainsi comprendre les caractéristiques qui discriminent les différents groupes.

3.6.3.1 Approche Statistique

Du point de vue des calculs, l'analyse discriminante est très proche de l'analyse de variance (ANOVA). La méthode ANOVA comprend une seule variable dépendante.

Souvent, une étude comporte plusieurs variables afin de voir laquelle ou lesquelles contribuent à la discrimination entre les groupes. Dans ce cas, la méthode utilisée est MANOVA. Cette méthode dans les statistiques contient plusieurs variables dépendantes [66].

MANOVA détermine si les variables dépendantes sont significativement affectées par les changements dans les variables indépendantes.

La méthode ANOVA signifie «Analyse de la variance» tandis que MANOVA signifie «Analyse multivariée de la variance».

3.6.3.2 Différentes méthodes de l'analyse discriminante

Il existe deux méthodes générales différentes que les chercheurs utilisent pour créer la fonction variable ou linéaire dans STATISTICA :

- Nous pouvons entrer toutes les variables indépendantes quantitatives simultanément. C'est la méthode dite standard et qui sera utilisée dans notre travail.
- Comme il est possible d'utiliser la méthode détaillée appelée étape par étape pour contrôler l'entrée et la suppression de variables indépendantes quantitatives sur la base des critères statistiques particuliers applicables à la procédure.

3.6.3.2.1 Méthode standard

La méthode standard de la fonction discriminante, est également appelée méthode simultanée ou directe. Selon cette méthode, tous les prédicteurs (les variables indépendantes quantitatives) sont introduits dans l'équation en une seule «étape» (étape de l'analyse). La méthode standard fournit une solution complète en ce sens que tous les prédicteurs en font partie. Tout comme pour la régression multiple, le poids de chaque variable est déterminé lorsque toutes les autres variables indépendantes quantitatives sont contrôlées statistiquement.

3.6.3.2.2. Méthode étape par étape

L'ensemble des stratégies étape par étape pour développer la fonction discriminante est l'alternative à la méthode standard. Les méthodes étape par étape commencent par une équation vide

et la construction se fait étape par étape.

La procédure étape par étape est guidée par des valeurs respectives [65] :

- *Lambda de Wilk*

Lambda de Wilk est la statistique qui est utilisée pour représenter la significativité statistique du pouvoir discriminant. Il représente la discrimination globale. Sa valeur est toujours comprise entre 1 (aucun pouvoir discriminant) et 0 (pouvoir discriminant parfait).

- *Lambda Partiel de Wilk*

Lambda partiel représente le ratio du Lambda de Wilk après avoir ajouté la variable respective à la discrimination entre les groupes. Dans la mesure où un lambda égal à 0.0 représente un pouvoir discriminant parfait. Plus la valeur reportée dans cette colonne sera faible, et meilleur sera le pouvoir discriminant unique de la variable respective.

- *F d'inclusion, F d'exclusion et niveau p*

Le lambda de Wilk peut être converti en une valeur F standard. La valeur du F d'une variable indique sa significativité statistique dans la discrimination des groupes, et on peut calculer les niveaux p associés à chaque F.

3.6.3.3. Analyse Canonique

Une analyse canonique ne peut être effectuée que si au moins trois groupes ont été spécifiés pour l'analyse, et s'il existe au moins deux variables dans le modèle. Dans ce cas, STATISTICA va réaliser une analyse canonique complète afin de calculer les différentes fonctions discriminantes. Chaque fonction discriminante successive va contribuer de moins en moins au pouvoir discriminant global.

3.6.3.3.1 Fonctions discriminantes

a) *Significativité des fonctions discriminantes*

On peut tester le nombre de racines qui apportent une signification à la discrimination des groupes. Uniquement, celles qui sont statistiquement significatives doivent être utilisées pour l'interprétation et les fonctions (racines) non significatives sont ignorées.

La méthode d'analyse discriminante a été utilisée pour évaluer la capacité des paramètres à différencier les échantillons de la fibrose du foie [67]. Elle fournit les fonctions discriminantes, appelées aussi racines canoniques, et elle est créé comme une combinaison linéaire des variables discriminantes et défini comme suit :

$$root = \sum_{i=1}^{i=n} b_i x_i + c \quad (3.56)$$

Où b_i sont les coefficients discriminants, x_i sont des variables discriminantes et c est une constante. L'analyse discriminante linéaire est basée sur l'hypothèse selon laquelle les variables

sont normalement distribuées.

Le nombre maximum de fonctions que STATISTICA va calculer sera égal au nombre de groupes moins un. Plus le coefficient standardisé sera fort, et plus la contribution de la variable respective à la discrimination entre les groupes sera forte.

b) Nuage de points des scores canoniques

Une façon rapide de visualiser ces résultats consiste à produire un nuage de points de deux fonctions discriminantes.

3.6.3.3.2. Centre de gravité des groupes

Les centres de gravité sont les moyennes des fonctions discriminantes. Ces moyennes nous permettent de déterminer les groupes qui sont les mieux discriminés par chaque fonction discriminante. Plus une observation sera proche du centre de gravité du groupe, plus aurait de chances de confirmer que cette observation appartient bien à ce groupe [65].

Les moyennes du groupe canonique sont aussi appelées centroïdes de groupe et sont les moyennes des scores d'observation canoniques de chaque groupe. Plus la différence entre les moyennes des groupes canoniques est grande, meilleur est le pouvoir prédictif de la fonction discriminante canonique dans la classification des observations [64].

3.6.3.4 Classification de l'analyse Discriminante

Le but de cette classification est de déterminer automatiquement l'identité des données non classifiées. Nous avons commencé l'étude statistique par :

3.6.3.4.1 Fonctions de classification

L'analyse discriminante va automatiquement calculer les fonctions de classification. Ces fonctions peuvent être utilisées pour déterminer à quel groupe chaque observation a le plus de chance d'appartenir. Chaque fonction permet de calculer des résultats de classification pour chacune des observations de chaque groupe.

3.6.3.4.2 Classification d'observations

Une fois les résultats de la classification d'une observation calculés, il est facile de décider comment classer l'observation. En général, l'observation est attribuée au groupe pour lequel elle a le plus fort résultat de classification.

Les classifications sont ordonnées en premier, second, et troisième choix. La colonne sous l'intitulé 1 contient le premier choix de classification, c'est-à-dire le groupe pour lequel l'observation respective possède le plus fort résultat de classification. Les lignes repérées par un astérisque sont des observations mal classifiées.

3.6.3.4.3 Matrice de Classification

La matrice de classification contient des informations quant au nombre et à la part d'observations correctement classifiées dans chaque groupe.

3.7 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre le dispositif expérimental pour l'acquisition des données ultrasonores, ainsi, que les différentes méthodes utilisées pour estimer les paramètres ultrasonores (vitesse ultrasonore, coefficient d'atténuation, coefficient de rétrodiffusion, pente spectrale et l'espacement moyen entre diffuseurs). L'estimation de ces paramètres ultrasonores ont montré, dans le passé, le potentiel de différentier entre un tissu sain et un tissu pathologique. Ensuite, nous avons présenté les étapes du mécanisme de l'étude statistique qui est l'essentiel de notre travail.

Bibliographie

- [1] M. Meziri, W.C.A. Pereira, A. Abdelwahab, C. Degott, P. Laugier, In vitro chronic hepatic disease characterization with a multiparametric ultrasonic approach, *Ultrasonics*, 43(5) : 305–313, 2005.
- [2] M. Meziri, Approche multiparamétrique de la caractérisation de la fibrose hépatique par ultrasons à 20 mhz : une étude in vitro, thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar, Annaba, 2006.
- [3] A.A. Abdel wahab, Caractérisation ultrasonore multiparamétrique du foie humain : Corrélation microscopique, Université Paris XII –Val de marne, Paris, França, 2004.
- [4] J.C. Bamber, M. Fry, C.R. Hill, F. Dunn., Ultrasonic attenuation and backscattering by mammalian organs as a function of time after excision. *Ultrasound in Med & Biol*, 3(15) : 15-20, 1977.
- [5] A.F.M. Van der Steen, H.M. Cuipers, J.M. Thijssen, P.C.M. de Wilde, Influence of histochemical preparation on acoustic parameters of liver tissue : a 5-MHz study, *Ultrasound. In Medicine & Biolology*, 17(9) : 879–891, 1991.
- [6] T. Baldeweck, Mesure de l'atténuation ultrasonore dans les milieux biologiques fortement atténuants : application à la caractérisation de la peau, Thèse du doctorat, Université Paris VII, Val de Marne, 1995.
- [7] J.A. Jensen, Computer phantom for simulating ultrasound B-mode and CFM Images, *Proceeding of the 23rd Symposium on, Acoustical Imaging*, 23 : 75-80, 1997.
- [8] F. Hottier, J.L. Bernatets., Estimation of ultrasonic attenuation in biological tissues, *Acta Electronica*, 26(1-2) : 33-58, 1984.
- [9] M. Fink, J. F. Cardoso, P. Laugier., Analyse des effets de la diffraction en échographie médicale, *Ultrasonic Imaging*, 26(1-2) : 59-80, 1984.
- [10] M. Meziri, W.C.A. Pereira, C.B. Machado, B. Boudjema, P. Laugier, Multiparametric human liver fibrosis identification from ultrasound signals, 6th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems, Reims Paris, Elsevier, IFAC Proceedings Volumes, Reims, Paris, 39(18) : 177–181, 2006.

- [11] V. Roberjot, S.L. Bridal, P. Laugier, G. Berger, Absolute backscatter coefficient over a wide range of frequencies in a tissue mimicking phantom containing two populations of scatterers, *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq.* 43(5) : 970–978, 1996.
- [12] T. Varghese, K.D. Donohue, Mean scatterer spacing estimates with spectral correlation, *Acoustical Society of America*, 96(6) : 3504–3515, 1994.
- [13] F.L. Lizzi, M. Greenebaum, E.J. Feleppa, M. Elbaum, D.J. Coleman, Theoretical framework for spectrum analysis in ultrasonic tissue characterization, *Acoustical Society of America*, 73(4) : 1366–1373, 1983.
- [14] J.C. Bamber and C.R. Hill, Acoustic properties of normal and cancerous human liver-Dependence on pathological condition, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 7(2) : 121-133, 1981.
- [15] K. A. Wear, B. A. Garra, T. J. Hall, Measurements of ultrasonic backscatter coefficients in human liver and kidney in vivo, *Acoustical Society of America*, 98(4) : 1852-1857, 1995.
- [16] D. Nicholas, C. R. Hill, D. K. Nassiri, Evaluation of backscattering coefficients for excised tissues : principles and techniques. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 8(1) : 7-15, 1982.
- [17] J.A. Zagzebski, Z. F. Lu, L. X. Lao, Quantitative ultrasound imaging : in vivo results in normal liver, *Ultrasonic Imaging*, 15(4) : 335-351, 1993.
- [18] S. Maruvada, K.K. Shung, S. Wang, High-Frequency Backscatter and Attenuation Measurements of Selected Bovine Tissues Between 10 and 30 Mhz. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 26 (6) : 1043-1049, 2000.
- [19] F. T. D’Astous, F. S. Foster, Frequency dependence of ultrasound attenuation and backscatter in Breast tissue, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 12(10) : 795-808, 1986.
- [20] F.L. Lizzi, D.L. King, M.C. Rorke, J. Hui, M. Ostromogilsky, M.M. Yaremko, E.J. Feleppa, P. Wai, Comparison of theoretical scattering results and ultrasonic data from clinical liver examinations, *Ultrasound in Medicine & Biology* 14(5) : 377-385, 1988.
- [21] M. Fink, J.F. Cardoso, Diffraction effects in pulse echo measurement, *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, 31(4) : 313-329, 1984.
- [22] M. B. Pellaumail, Caractérisation ultrasonore (50 Mhz) du cartilage rotulien de rat : influence des constituants matriciels sur la propagation de l’onde ultrasonore, Thèse de doctorat, Université HENRI POINCARÉ - NANCY 1, 2001.
- [23] W.A. Verhoef, M.J.T.M. Cloostermans, J.M. Thijssen, Diffraction and dispersion effects on the estimation of ultrasound attenuation and velocity in biological tissues, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 32(7) : 521-529, 1985.
- [24] M. Ueda, Y. Ozawa, Spectral analysis of echos from backscattering coefficient measurement, *Acoustical Society of America*, 77(1) : 38-47, 1985.

- [25] M. O'Donnell, J.G. Miller, Quantitative broadband ultrasonic backscatter : an approach to non-destructive evaluation in acoustically inhomogeneous materials, *Applied Physics*, 52(2) : 1056-1065, 1981.
- [26] D. E. Robinson, C. F. Chen, L. S. Wilson, Measurement of velocity of propagating from ultrasonic pulse-echo data, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 8(4) : 413-420, 1982.
- [27] L. S. Wilson, D. E. Robinson, C.F. Chen, K.A. Griffithis, A. Manoharan, B.D. Doust, Evaluation of ultrasonic attenuation in diffuse diseases of spleen and liver, *Ultrasonic Imaging*, 9(4) : 236-247, 1987.
- [28] J.M. Thijssen, B.J. Oosterveld, P.C. Hartman, G.J.E. Rosenbusch, "Correlations between acoustic and texture parameters from RF and B-mode liver echograms" *Ultrasound in Medicine & Biology*, 19(1) : 13-20, 1993.
- [29] J. Ophir, T. H. Shawker, N. F. Maklad, J. G. Miller, W. Flax Stephen, P.A. Narayana, J. P. Jones, Attenuation estimation in reflection : progress and prospects, *Ultrasonic Imaging*, 6(4) : 349-395, 1984.
- [30] R. Kuc, M. Schwartz, Estimating the acoustic attenuation coefficient slope for liver from reflected ultrasound signals. *IEEE Transactions on sonics and ultrasonics*, 26(5) : 353 - 361, 1979.
- [31] M.J.T.M. Cloostermans, J.M. Thyjssen, A beam corrected estimation from frequency dependent attenuation of biological tissues from backscattered ultrasound, *Ultrasonic Imaging*, 5(2) : 136-147, 1983.
- [32] M. Fink, F. Hottier, J.F. Cardoso, Ultrasonic signal processing for in vivo attenuation measurement : short time Fourier analysis, *Ultrasonic Imaging*, 5(2) : 117-135, 1983.
- [33] W.C. A. Pereira, C. B. Machado, C.A. Negreira, R. Canetti, *Ultrasonic Techniques for Medical Imaging and Tissue Characterization, Piezoelectric Transducers and Applications*, Chapter : 17, pp 433-465, 2008.
- [34] H. Pauly, P. Schwan, Mechanism of absorption of ultrasound in liver tissue, *Acoustical Society of America*, 50(2) : 692-699, 1971.
- [35] M.F. Insana, J.G. Wood, T.J. Hall, Identifying acoustic scattering sources in normal renal parenchyma in vivo by varying arterial and ureteral pressures, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 18(6-7) : 587-599, 1992.
- [36] J.G. Mottley, J.G. Miller, Anisotropy of the ultrasonic backscatter of myocardial tissue : I. Theory and measurements in vitro, *Acoustical Society of America*, 83(2) : 755-761, 1988.
- [37] F.L. Lizzi, *Ultrasonic Scatterer-Property Images of the Eye and Prostate*, *IEEE Ultrasonics Symposium*, pp. 1109-1117, 1997.

- [38] D.L. King, F.L. Lizzi, E.J. Feleppa, P.M. Wai, M.M. Yaremko, M.C. Rorke, J. Herbst, Focal and diffuse liver disease studied by quantitative microstructural sonography, *Radiology*, 155(2) : 457-462, 1985.
- [39] R.M. Golub, R.E. Parsons, B. Sigel, E.J. Feleppa, J. Justin, H. Zaren, M. Rorke, J. Sokil-Melgar, H. Kimitsuki, Differentiation of breast tumors by ultrasonic tissue characterization, *Ultrasound in Medicine*, 12(10) : 601-608, 1993.
- [40] R.E. Parsons, B. Sigel, E.J. Feleppa, I. Kcdama, L.A. Loiacono, J. Justin, V.K. Swami, H. Kimitsuki, M.C. Rorke, M.M. Yaredo, C.D. Long, A. Can, F.L. Lizzi, Age determination of experimental venous thrombi by ultrasonic tissue characterization, *Vascular Surgery*, 17(3) : 470-478, 1993.
- [41] E.J. Feleppa, J. Driller, A. Kalisz, A. Rosado, W.R. Fair, Y. Wang, M. Cookson, V. Reuter, Ultrasonic tissue typing of prostate tissue, *Proceedings of the IEEE Ultrasonics Symposium*, pp. 1483-1486, 1994.
- [42] T. Noritomi, J. Machi, E.J. Feleppa, E. Yanagihara and K. Shirouzu, In vitro investigation of lymph node metastasis of colorectal cancer using ultrasonic spectral parameters, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 24(2) : 235-243, 1998.
- [43] M.F. Insana, R.F. Wagner, D.G. Brown, T.J. Hall, Describing small-scale structure in random media using pulse-echo ultrasound, *Acoustical Society of America*, 87(1) : 179-192, 1990.
- [44] L.J. Thomas, B. Barzilai, J.E. Perez, B.E. Sobel, S.A. Wickline, J.G. Miller, Quantitative real-time imaging of myocardium based on ultrasonic integrated backscatter, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency control*, 36(4) : 466-470, 1989.
- [45] F.L. lizzi, M. Astor, E.J. Feleppa, M. Shao, A. Kalisz, statistical framework for ultrasonic spectral parameter imaging, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 23(9) : 1371-1382, 1997.
- [46] F.L. Lizzi, M. Ostromogilsky, E. J. Feleppa, M.C. Rorke, M.M. Yaremko, Relationship of ultrasonic spectral parameters to Features of tissue microstructure, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency control*, 34(3) : 319-329, 1987.
- [47] E.J. Feleppa, F.L. Lizzi, *Ophthalmological tissue characterization by scattering in Ultrasonic Scattering in Biological Tissues*, K. Shung and G. Theime, eds, Boca Raton, CRC Press, pp. 393-408, 1993.
- [48] F.L. Lizzi, M. Astor, A. Kalisz, T. Liu, D.J. Coleman, R. Silverman, R. Ursea, M. Rondeau, Ultrasonic spectrum analysis for assays of different scatterer morphologies : Theory and very-high frequency clinical results, *IEEE Ultrasonics symposium Proceedings*, pp.1115-1159, 1996.
- [49] F.L. Lizzi, Ernest J. Feleppa, S. Kaisar Alam, Cheri X. Deng, Ultrasonic spectrum analysis for tissue evaluation, *Pattern Recognition Letters*, 24(4-5) : 637-658, 2003.

- [50] E.J. Feleppa, F.L. Lizzi, D.J. Coleman, M.M. Yaremko, Diagnostic spectrum analysis in ophthalmology : A physical perspective, *Ultrasound in Medicine & Biology* 12(8) : 623-631, 1986.
- [51] C. B. Machado, W. C. A. Pereira, M. Meziri, P. Laugier, Characterization of in vitro healthy and pathological human liver tissue periodicity applying singular spectrum analysis to backscattered ultrasound, *IEEE Ultrasonics Symposium*, pp. 1679-1682, 2005.
- [52] L.L. Fellingham, F.G. Sommer, Ultrasonic characterization of tissue structure in the in vivo human liver and spleen, *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, 31(4) : 418-428, 1984.
- [53] B. S. Garra, K. A. Wear, R. F. Wagner, M. F. Insana, T. J. Hall, Quantitative ultrasonic detection and classification of diffuse liver diseases, *Investigate Radiology*, 24(3) : 196-203, 1989.
- [54] L. Landini, L. Verrazzani, Spectral Characterization of Tissue Microstructure By Ultrasound : A Stochastic Approach, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 37(5) : 448-456, 1990.
- [55] T. Varghese, K.D. Donohue, Characterization of Tissue Microstructure Scatterer Distribution with Spectral Correlation, *Ultrasonic Imaging*, 15(3) : 238-254, 1993.
- [56] T. Varghese, K.D. Donohue, Estimating Mean Scatterer Spacing with the Frequency-Smoothed Spectral Autocorrelation Function, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 42(3) : 451-463, 1995.
- [57] C. Simon, J. Shen, R. Seip, E.S. Ebbini, A Robust and Computationally Efficient Algorithm For Mean Scatterer Spacing Estimation, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 44(4) : 882-894, 1997.
- [58] W. C. A. Pereira, C.D. Maciel, Performance of ultrasound echo decomposition using singular spectrum analysis, *Ultrasound in Medicine & Biology*, 27(23) : 1231-1238, 2001.
- [59] X. Tang, U.R. Abeyratne, Wavelet transforms in estimating scatterer spacing from ultrasound echoes, *Ultrasonics*, 38(1-8) : 688-692, 2000.
- [60] W.A. Gardner, Exploitation of spectral redundancy in cyclostationary signals, *IEEE Signal Processing Magazine*, 8(2) : 14-36, 1991.
- [61] W.C.A. Pereira, A. Abdelwahab, S.L. Bridal, P. Laugier, Singular spectrum analysis applied to 20 MHz backscattered ultrasound signals from periodic and quasi-periodic phantoms, *Acoustical Imaging*, 26 : 239-246, 2002.
- [62] C.B. Machado, Caracterização da periodicidade de fígado humano sadio e patológico usando sinais de ultra-som, *Thèse de Master*, Université fédérale de Rio de Janeiro, Brasil, 2005.

- [63] A.L. Bakita, W.C. A. Pereira, P. Laugier, Estimating Periodicity of In Vitro Human Trabecular Bone by Two Different Methods, The Congress and Exposition on noise Control Engineering, Brazil, 2005.
- [64] https://www.originlab.com/doc/Origin-Help/Discriminant-Analysis#Preparing_Analysis_Data
- [65] <http://www.statsoft.fr/concepts-statistiques/analyse-discriminante/analyse-discriminante.php#approche>
- [66] <http://www.differencebetween.net/science/mathematics-statistics/difference-between-anova-and-manova/>
- [67] J.P. Marques de Sá, Applied Statistics Using SPSS, Statistica and Matlab, Statistical Classification, Edition Springer, pp. 191-235, 2003.

CHAPITRE 4

Résultats et Discussions

Nous avons présenté dans le chapitre précédent un état de l'art des paramètres ultrasonores existant dans la littérature et leur méthode de calcul.

Dans ce chapitre, nous testons les performances de ces paramètres dans la discrimination des stades de la fibrose hépatique. Nous mettons en lumière les résultats des différents tests statistiques de la combinaison de ces paramètres ultrasonores obtenus à partir des signaux radiofréquence, sur des échantillons du foie in vitro. L'analyse discriminante entre les différents groupes a été réalisée à l'aide d'un logiciel STATISTICA 10. Nous terminerons ce chapitre par des discussions et une conclusion des principaux résultats obtenus.

4.1 Etude de la discrimination de stades de la fibrose hépatique par l'approche multiparamétrique

4.1.1 Approche multiparamétrique

La caractérisation des tissus biologiques par ultrasons (US) se base essentiellement sur l'information contenue dans le signal rétrodiffusé qui a un rapport avec l'état des tissus explorés. Notre étude est basée sur une approche qui combine plusieurs paramètres quantitatifs. Cette approche a démontré son intérêt pour la discrimination de différents groupes de la fibrose hépatique. Elle pourrait aussi jouer un rôle complémentaire aux autres méthodes de diagnostic. Des travaux précédents ont étudié la combinaison des paramètres ultrasonores (coefficient de rétrodiffusion (Bc), vitesse ultrasonore (SoS) et coefficient d'atténuation (Ac)) par l'approche multiparamétrique afin de pouvoir discriminer entre les stades de la fibrose hépatique (F0, F1, F3 et F4 (Cirrhose)) [1, 2]. Les résultats de l'analyse discriminante de ces travaux ont montré le potentiel de cette approche à discriminer entre les stades de la fibrose où la meilleure classification a été de 85 %. Cependant, ils ont trouvé un chevauchement entre les stades de fibrose et particulièrement entre les stades F0 et F4 [1, 2, 3].

D'autres travaux ont étudié différentes combinaisons de deux paramètres pour discriminer entre les stades F0, F1, F3 et F4, la meilleure classification a été aussi de 85% pour la combinaison (Bc,

SoS) mais le chevauchement entre F0 et F4 existera toujours [4].

De ces divers résultats, aucune des combinaisons étudiées n'a été en mesure de différencier complètement entre les stades de la fibrose et plus particulièrement entre F0 et F1. La discrimination entre ces deux stades est certes très difficile (vu la définition de F1) à être perçue par les cliniciens. Par contre, ces premiers stades, sont indispensables quant à la décision que doit prendre le clinicien pour ce qui est du traitement adéquat et le suivi de l'évolution de la pathologie.

C'est pour ces raisons, il nous a paru essentiel de tester la sensibilité des différentes combinaisons à différencier entre F0 et F1 mais cette fois ci en excluant le stade extrême F4.

La principale nouveauté de cette étude par rapport aux travaux précédents [2, 3, 5], est d'éliminer les échantillons cirrhotiques (F4) en ne considérant que les stades F0, F1 et F3.

Pour ce travail de thèse, nous avons utilisé cinq paramètres ultrasonores (vitesse ultrasonore (SoS), coefficient d'atténuation (A_c), coefficient de rétrodiffusion (B_c), pente spectrale (SS) et l'espacement moyen des diffuseurs (MSS)) qui ont été mesurés expérimentalement [1, 2]. Ensuite, nous avons combiné ces paramètres dans des différentes combinaisons de deux, trois, afin d'étudier la discrimination des stades de la fibrose cités au-dessus.

Avant de commencer les tests de l'analyse de la discrimination entre les échantillons, nous avons pris le soin de vérifier les corrélations entre les paramètres ultrasonores et examiner également les résultats du test de Kolmogorov Smirnov. Pour la classification des contributions indépendantes de chaque variable (paramètre ultrasonore) à la discrimination globale entre les stades de fibrose (score METAVIR : F0, F1, et F3), la méthode standard a été choisie. L'analyse discriminante fournit plusieurs fichiers de sortie des différentes combinaisons notamment les résultats de l'analyse canonique (fonction discriminante, coefficient standardisé, centre de gravité) et les résultats de la classification.

4.1.2 Description des données

Ce chapitre est entièrement conçu autour d'une base de données acquises in vitro. Les tableaux, B1 et B2 figurant en Annexe B, présentent les résultats de la description des données des paramètres ultrasonores étudiés (Moyenne et Ecart-type) pour les trois stades de la fibrose hépatique (F0, F1, et F3).

4.1.3 Corrélation entre les paramètres ultrasonores

Le coefficient de corrélation simple est un indice donnant l'intensité du rapport qui peut exister entre deux variables. Il peut prendre une valeur comprise entre -1 et $+1$. S'il est égal à 0 , cela signifie qu'il n'existe aucun lien entre ces deux variables. Plus il s'éloigne de zéro, meilleure est la corrélation. Le coefficient de corrélation nous donne des informations sur l'existence d'une relation linéaire (sous forme d'une droite) entre deux grandeurs considérées. Il est très généralement utilisé dans le cadre de l'analyse de variables quantitatives. Des tests basés sur l'analyse du coefficient de

corrélation entre les paramètres ultrasonores (Bc, SoS, Ac, MSS et SS) et les stades de fibrose ont été étudié afin de savoir à quel point la corrélation est forte entre ces paramètres

Les résultats de la corrélation entre les paramètres ultrasonores sont récapitulés dans le tableau 4.1. Ce dernier montre que la bonne corrélation est entre le coefficient de rétrodiffusion (Bc) et la vitesse ultrasonore (SoS) (0.61) suivi par la corrélation entre Bc et le coefficient d'atténuation (Ac) (0.56), et une faible corrélation entre (Bc) et la pente spectrale (SS) (0.22).

Nous remarquons aussi que l'espacement moyen (MSS) a une corrélation négative et presque nulle (-0.01) avec le coefficient de rétrodiffusion (Bc). Ainsi, il a une faible corrélation avec les autres paramètres, avec : SoS ($-0,38$), Ac (0,34), et SS (-0.25). Nous constatons aussi une corrélation négative et presque nulle (0.04) entre SS et SoS.

Tableau 4.1 – Corrélation entre les paramètres ultrasonores.

Coefficient de corrélation					
Paramètre ultrasonore	Bc	SoS	Ac	MSS	SS
Bc	-	0.61	0.56	- 0.01	0.22
SoS	0.61	-	0.21	- 0.38	0.04
Ac	0.56	0.21	-	0.34	-0.12
MSS	- 0.01	- 0.38	0.34	-	-0.25
SS	0.22	0.04	-0.12	-0.25	-

4.1.4 Test de Kolmogorov Smirnov

En premier lieu, le test de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé avec un niveau de signification $p < 0.05$, visant à distinguer entre les tissus hépatiques sains et pathologiques (Fibrose). Ce test a été également utilisé pour vérifier la capacité de chaque paramètre dans la différenciation entre deux stades de la fibrose (F0xF1, F0xF3, etc.).

La signification statistique ($p < 0.05$) des paramètres (vitesse ultrasonore, coefficient d'atténuation, coefficient de rétrodiffusion, l'espacement moyen entre les diffuseurs et la pente spectrale) observée entre les différents stades de la fibrose (F0, F1, F3) a été estimée d'après les tests non paramétriques de Kolmogorov-Smirnov. Les résultats des tests de Kolmogorov-Smirnov pour les différents groupes de la fibrose (F0, F1, F3) pris par pair sont récapitulés dans le tableau 4.2 et illustrés dans la figure 4.1.

Tableau 4.2 – Test de Kolmogorov-Smirnov appliqué aux différents stades de la fibrose (F0, F1, F3) pour les paramètres : vitesse ultrasonore (SoS), coefficient d'atténuation (Ac), coefficient de rétrodiffusion (Bc), l'espacement moyen entre les diffuseurs (MSS) et la pente spectrale (SS).

<i>Stades de Fibrose</i>			
<i>Paramètre ultrasonore</i>	<i>F0/F1</i>	<i>F0/F3</i>	<i>F1/F3</i>
<i>Bc</i>	p < 0.025	p < 0.025	p < 0.025
<i>SoS</i>	n.s	n.s	p < 0.10
<i>Ac</i>	n.s	n.s	n.s
<i>MSS</i>	n.s	n.s	n.s
<i>SS</i>	n.s	n.s	n.s

n.s : non significatif.

On constate d'après ce tableau que le coefficient de rétrodiffusion est le seul paramètre capable de discriminer entre les stades avec un niveau de signification $p < 0.025$. Cela ne signifie pas que toutes les observations sont bien classées.

Par contre, nous observons qu'aucun de ces paramètres (vitesse ultrasonore, coefficient d'atténuation, l'espacement moyen entre les diffuseurs et la pente spectrale) n'a été en mesure de discriminer les différents stades de la fibrose lorsqu'ils sont utilisés un par un.

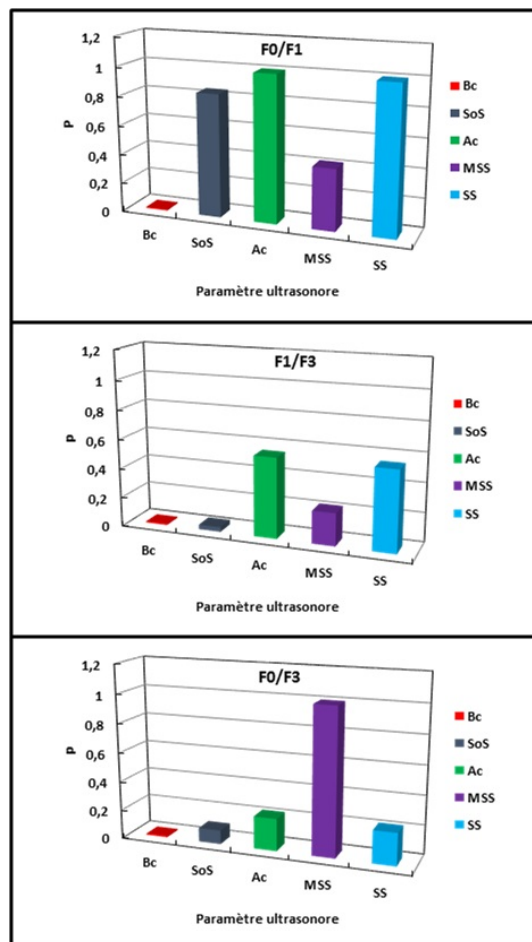


Figure 4.1 – Test de Kolmorov-Smirnov entre deux stades de la fibrose ($F0/F1$, $F0/F3$, $F1/F3$).

4.1.5 Méthode standard

Comme mentionné dans le chapitre précédent, il existe deux méthodes différentes pour l'analyse de discrimination. Dans ce travail, nous avons choisi la méthode standard pour une analyse discriminante. Elle consiste à faire entrer en même temps, toutes les variables quantitatives indépendantes afin de vérifier les contributions individuelles qu'apporte chacune de ces variables à la discrimination globale entre les stades de la fibrose. En général, cette méthode est plus facile à interpréter et peut être évaluée plus rapidement. Les résultats de la méthode standard sont présentés dans le tableau 4.3.

Tableau 4.3 – Résumé de la méthode standard de l'analyse discriminante pour tous les paramètres ultrasonores : Vitesse ultrasonore (SoS), Coefficient d'atténuation (Ac), Coefficient de rétrodiffusion (Bc), Espacement moyen entre les diffuseurs (MSS) et Pente spectrale (SS).

<i>Résumé de l'Analyse discriminante</i>				
<i>Nombre de variables dans le modèle : 5 ; Groupes : (3 groupes)</i>				
<i>Lambda de Wilks' : 0,03958 F approx. (10,16)=6.4425 p<0.0006</i>				
	<i>Lambda de Wilks'</i>	<i>Lambda Partiel</i>	<i>F Exclusion (2,8)</i>	<i>Valeur de p</i>
<i>Bc</i>	0.38	0.10	34.91	0.0001
<i>SoS</i>	0.07	0.58	2.91	0.1120
<i>Ac</i>	0.06	0.69	1.84	0.2207
<i>MSS</i>	0.06	0.69	1.83	0.2218
<i>SS</i>	0.05	0.87	0.60	0.5716

Les variables les plus discriminantes dans l'analyse doivent avoir des valeurs élevées dans le test de Fisher (F) et bien évidemment, une significativité qui tend vers zéro. Par ailleurs, plus la valeur du Lambda de Wilk est faible, plus la contribution à la discrimination générale est élevée. Le tableau (4.3) montre que le paramètre Bc a le pouvoir de discrimination le plus élevé (F de Fisher=34,91). En outre, le Lambda Partiel de Wilk révèle que la variable Bc est celle qui contribue le plus à la discrimination suivi dans l'ordre par les variables SoS, Ac, MSS et SS. Il ressort de ces résultats que Bc est le paramètre principal permettant la discrimination entre les différents stades de la fibrose hépatique (F0, F1, et F3).

4.1.6 Analyse discriminante d'un seul paramètre

Nous avons vu dans la section précédente que le Test de Kolmogorov Smirnov a montré que le coefficient de rétrodiffusion (Bc) est le seul paramètre qui a un niveau de signification $p < 0.05$. Sachant que les informations nécessaires sur le nombre des observations attribuées à chaque groupe peuvent être obtenues par la classification, nous avons appliqué cette méthode pour tous les paramètres d'une façon individuelle et ce, en fonction des stades de la fibrose F0, F1 et F3. Les résultats obtenus de la classification de l'analyse discriminante d'un seul paramètre sont reportés dans le tableau 4.4. Ils montrent aussi que le coefficient de rétrodiffusion (Bc) est le plus adéquat pour identifier les stades de la fibrose hépatique (Bc) avec une classification de 86.67% ($p < 0.00001$) suivi par la vitesse ultrasonore (SoS) (60% : $p = 0,0525 > 0.05$). L'espacement moyen (MSS), l'atténuation (Ac) et la pente spectrale (SS) donnent une classification de 40% avec un niveau de $p > 0.05$ (Tableau 4.4). Donc, le coefficient d'atténuation, l'espacement moyen et la pente spectrale sont les moins pertinents et donnent des résultats non significatifs ($p > 0.05$).

Tableau 4.4 – Matrice de la classification obtenue à partir de l’analyse discriminante de paramètres Bc, SoS, Ac, MSS et SS.

Paramètre ultrasonore	Scores METAVIR	F0	F1	F3	Classification correcte (%)
Bc $p < 0.00001$	F0	4	1	0	80
	F1	0	4	1	80
	F3	0	0	5	100
	Totale	4	5	6	86.67
SoS $p < 0,0525$	F0	3	0	2	60
	F1	2	2	1	40
	F3	0	1	4	80
	Totale	5	3	7	60
Ac $p < 0,5654$	F0	4	0	1	80
	F1	3	0	2	00
	F3	2	1	2	40
	Totale	9	1	5	40
MSS $p < 0,5088$	F0	2	3	0	40
	F1	2	3	0	60
	F3	2	2	1	20
	Totale	6	8	1	40
SS $p < 0,6498$	F0	2	1	2	40
	F1	2	1	2	20
	F3	2	0	3	60
	Totale	6	2	7	40

Néanmoins, quand on combine chacun de ces trois paramètres avec le coefficient de rétrodiffusion, ils donnent des résultats assez promettant [2].

4.1.7 Combinaison des paramètres ultrasonores

Toutes les combinaisons ont été construites, et une analyse discriminante (méthode standard) a été réalisée pour discriminer la variable dépendante (scores METAVIR) en utilisant des paramètres ultrasonores comme variables indépendantes. La distribution normale et l’homogénéité des variances ont été confirmées à l’aide de tests statistiques de MANOVA.

Dans cette section, nous testons la puissance de chacune des combinaisons utilisées pour discriminer les stades de fibrose. Pour rappel nous avons exclu le stade F4 (cirrhose) cette fois-ci. L’exclusion de F4 est justifiée par le fait que les travaux antérieurs présentaient un certain niveau de chevauchement entre les groupes F0 et F4 [2, 3] quel que soit le paramètre utilisé [4]. Comme l’indique la littérature, l’élastographie est une méthode qui a une capacité de séparer les stades F0 et F4 [6, 7, 8]. Notre objectif est de tester la meilleure combinaison des paramètres ultrasonores qui serait en mesure de séparer les trois stades de la fibrose (F0 : normal, F1, et F3) et en particulier entre (F0 et F1).

4.1.7.1 Combinaison avec deux paramètres

Rappelons que le coefficient de rétrodiffusion a le meilleur potentiel de discrimination entre les différents groupes. Pour cela, nous avons combiné chacun des paramètres acoustiques (SoS, Ac, MSS et SS) avec celui-ci pour classifier les stades de la fibrose (F0, F1, F3). Les quatre combinaisons obtenues sont : [(Bc, SoS), (Bc, Ac), (Bc, MSS), (Bc, SS)].

a) Combinaison (Bc, SoS)

1. Fonction discriminante

Dans l'analyse canonique, on va étudier les fonctions discriminantes pour voir dans quelle mesure les cinq paramètres ultrasonores permettent de discriminer les différents groupes (F0, F1, F3). L'analyse discriminante va fournir les différentes fonctions discriminantes. Ces dernières sont ordonnées en allant de la plus discriminante à celle qui a le faible potentiel de discrimination. Le nombre maximum de fonctions estimable est égal au nombre de groupes, moins un. Dans notre cas, nous avons trois groupes, donc, nous pouvons estimer deux fonctions discriminantes Root1 et Root2. La première fonction est celle qui sépare au maximum les groupes. Quant à la deuxième, elle est orthogonale à la première et sépare au maximum les groupes de variance non encore expliqués par la première fonction.

On peut également visualiser comment les deux fonctions discriminent les groupes en traçant leurs scores individuels. A partir de ces deux fonctions, on va représenter chaque échantillon à son groupe d'appartenance. La figure 4.2 représente le nuage de points des deux fonctions discriminantes (Root1 et Root2) de la combinaison (Bc, SoS). Cette figure montre également les régions occupées par les différents stades de fibroses pour (Bc, SoS).

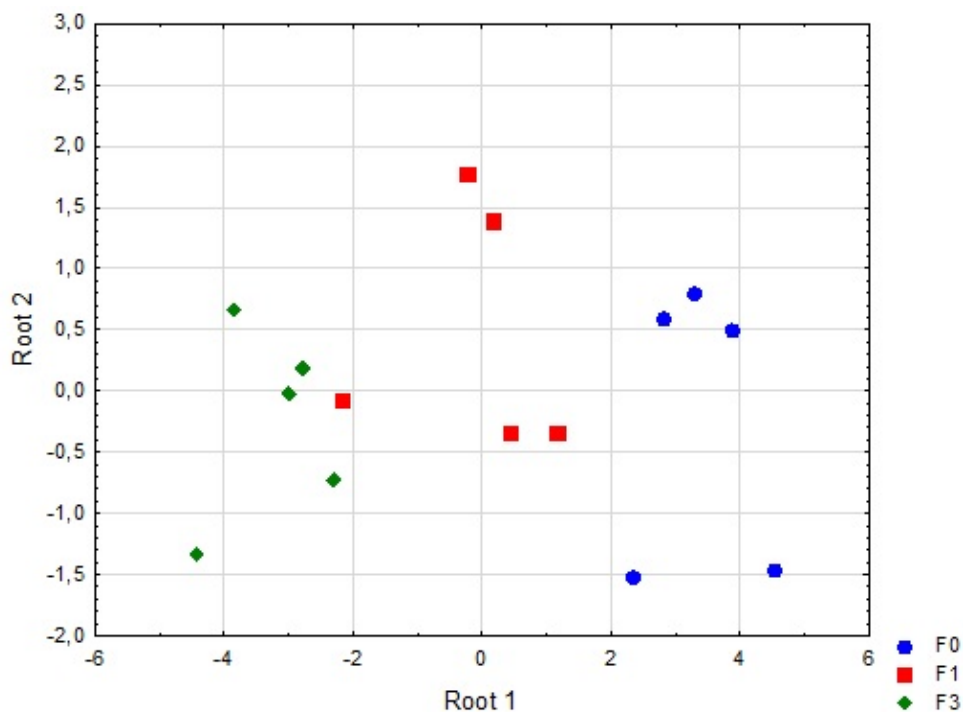


Figure 4.2 – Scores des fonctions discriminantes pour chacun des stades de la fibrose en combinant le coefficient de rétrodiffusion (Bc) et la vitesse ultrasonore (SoS).

D'après cette figure, on peut voir clairement que la première fonction discriminante (Root1) est la meilleure à discriminer les stades de fibrose que la deuxième fonction (Root2). C'est-à-dire, quand on fait un déplacement horizontal, on peut observer les régions qui occupent les stades de fibrose. Par contre, ces mêmes régions ne sont pas observées pour un déplacement vertical qui est caractérisé par la deuxième fonction discriminante (Root2).

Les échantillons de stade F0 qui sont représentés à droite du nuage de points, correspondent aux valeurs les plus élevées de la première fonction (Figure 4.2). Cependant, la discrimination dans la deuxième fonction n'est pas aussi claire que celle donnée par la première fonction discriminante.

L'analyse discriminante est en mesure de donner les valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques pour chaque variable de chaque fonction discriminante. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 4.5. Ces coefficients sont ceux qui sont habituellement utilisés pour l'interprétation. A la plus grande valeur du coefficient standardisé correspond la fonction qui a le potentiel le plus élevé dans la discrimination.

Tableau 4.5 – Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de la paire (Bc, SoS).

<i>Paramètre</i> <i>ultrasonore</i>	<i>Racines canoniques</i>	
	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>Bc</i>	-0,910314	-0,413917
<i>SoS</i>	-0,233182	-0,972433

Le tableau 4.5 montre que le coefficient standardisé de paramètre (Bc) pour la première fonction discriminante a la plus grande valeur justifiant ainsi que ce paramètre est le plus discriminatif. Cependant, les coefficients standardisés ne nous renseignent pas sur leur manière pour discriminer les groupes (F0, F1, F3).

2. Centre de gravité des groupes de (Bc, SoS)

Nous avons représenté les centres de gravité correspondant à chaque groupe. On constate une nette séparation entre eux montrant ainsi leur utilité dans la classification des stades.

Les valeurs des centres de gravité des groupes sont récapitulées dans le tableau 4.6 et illustrés par la figure 4.3.

Tableau 4.6 – Centre de Gravité des stades pour la paire (Bc, SoS).

Scores METAVIR	<i>Racines canoniques</i>	
	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>F0</i>	3,38178	-0,224712
<i>F1</i>	-0,10599	0,471965
<i>F3</i>	-3,27580	-0,247253

Dans ce tableau (4.6), nous avons remarqué que la valeur de F0 est supérieure à celles des autres groupes. Donc, on peut dire que F1 est très proche de F3 relativement à la différence entre F1 et F0. Ce caractère a été également illustré sur la figure 4.3. De plus, il est bien montré qu'un échantillon de groupe F1 se trouve dans la même zone que celui de groupe F3.

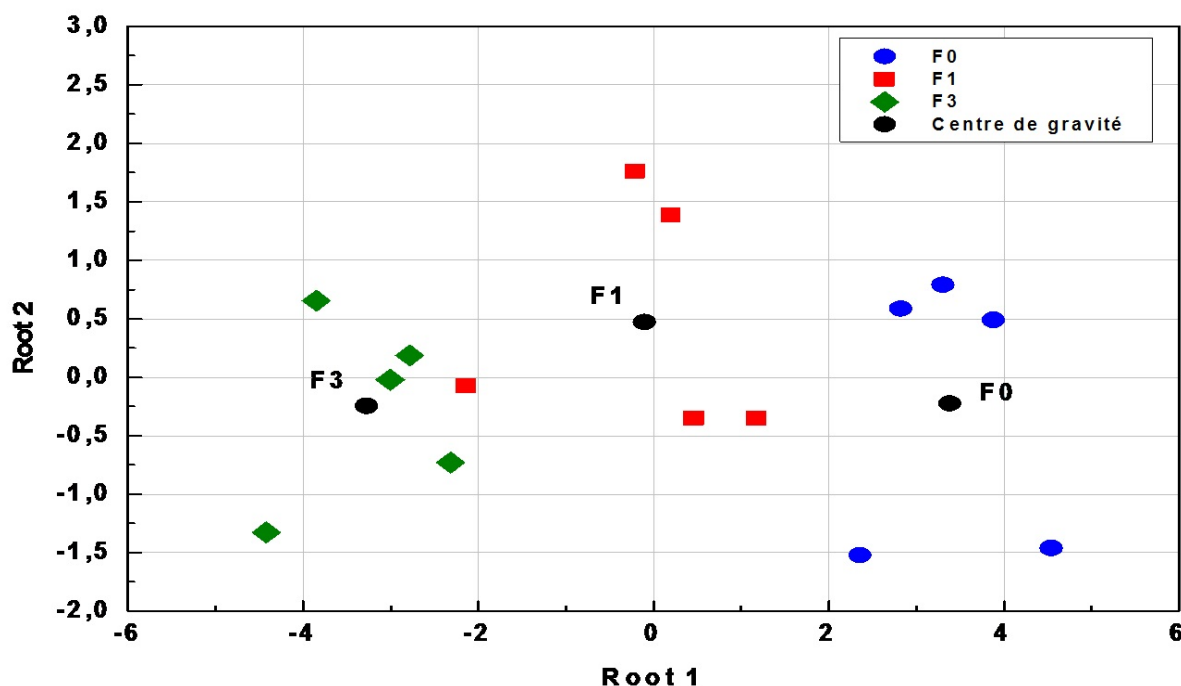


Figure 4.3 – Centre de gravité pour chacun des groupes des stades de la fibrose pour la combinaison (Bc, SoS).

3. Classification

Les paramètres ultrasonores ont été classés selon leur potentiel de classification fourni par l'analyse discriminante. Les résultats de la classification comprennent la proportion correcte et le résumé des observations classifiées. Le tableau 4.7 montre la matrice de classification de la paire (Bc, SoS) pour les stades de fibrose (F0, F1, F3). La dernière colonne de ce tableau reporte le pourcentage d'observations correctement classées dans chaque groupe. Les autres colonnes indiquent le nombre d'observations mal classées dans chaque groupe et la manière dont elles ont été classées. L'analyse discriminante montre que cette paire a correctement classifié 93.33% des échantillons de foie avec un niveau très hautement significative ($p < 0.00001$). Tous les échantillons classés comme F0 et F3 ont été correctement classifiés. Par contre, pour le stade F1, un seul échantillon a été mal classifié (classifié comme F3), et cela a été remarqué dans la figure 4.3.

Tableau 4.7 – Matrice de classification de (Bc, SoS).

Scores METAVIR	F0	F1	F3	Classification correcte (%)
F0	5	0	0	100
F1	0	4	1	80
F3	0	0	5	100
Totale	5	4	6	93.33

b) Combinaison (Bc, Ac)

1. Fonction discriminante

La figure 4.4 représente un nuage de points des racines des deux fonctions discriminantes (Root2 et Root1) de la combinaison (Bc, Ac). D'après cette figure, la première fonction discriminante (Root1) permet de discriminer mieux entre les différents groupes par rapport à la deuxième fonction (Root2). On peut voir aussi dans cette même figure 4.4, que les échantillons de stade F3 sont représentés à gauche, avec des valeurs élevées pour la première fonction discriminante.

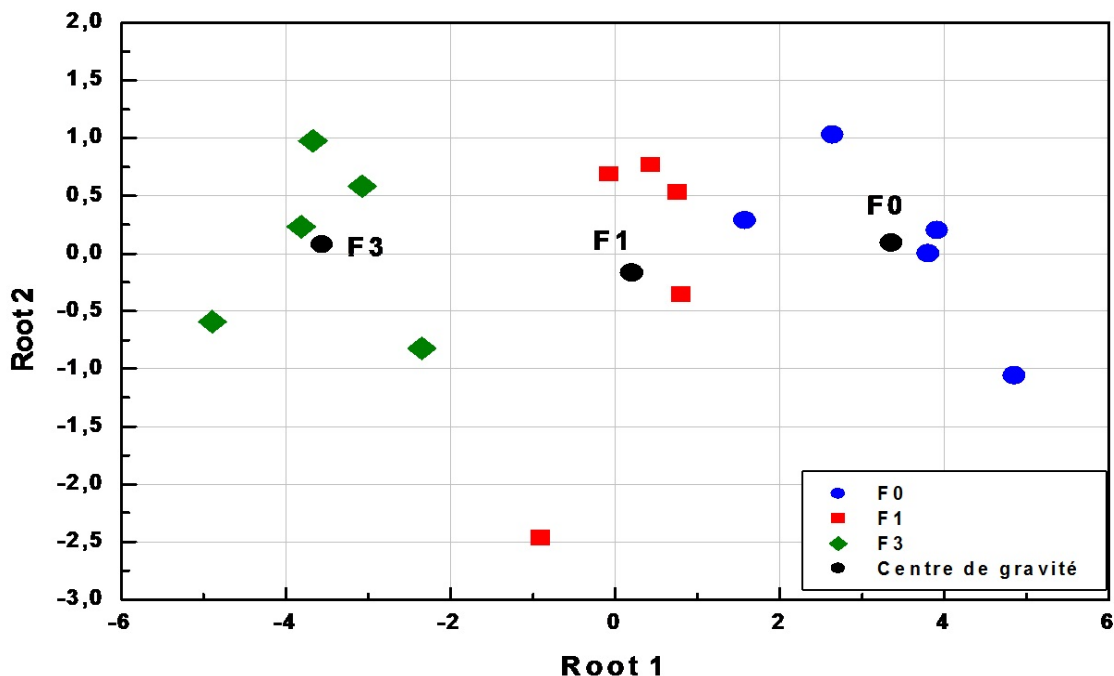


Figure 4.4 – Représentation de régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenue à partir de la combinaison (Bc, Ac).

Le tableau. 4.8 donne les valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques pour la paire (Bc, Ac).

Tableau 4.8 – Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, Ac).

Paramètre ultrasonore	Racines canoniques	
	Root 1	Root 2
Bc	-0,876479	-0,481440
Ac	-0,090809	-0,995868

D'après ce tableau, la valeur de coefficient standardisé la plus grande est toujours associée au coefficient de rétrodiffusion.

2. Centre de gravité des groupes de (Bc, Ac)

Les résultats de centres de gravité des groupes (F0, F1, F3) pour la combinaison (Bc, Ac) indiquent que F0 est plus proche de F1 en comparaison entre F1 et F3 (Tableau 4.9). Cela a été remarqué suite à la valeur élevée de F3 par rapport aux autres groupes, alors qu'un F0 se trouve dans la zone de groupe F1 (Figure 4.4). Nous constatons aussi une nette séparation entre les centres de gravité des groupes pour cette combinaison (Figure 4.4).

Tableau 4.9 – Centre de Gravité des stades pour la paire (Bc, Ac).

Scores METAVIR	<i>Racines canoniques</i>	
	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>F1</i>	3,35636	0,090764
<i>F2</i>	0,20440	-0,166746
<i>F3</i>	-3,56075	0,075982

3. Classification

Les résultats de la classification de l'analyse discriminante montrent que les échantillons sont correctement classifiés dans leur groupe respectif sauf un. L'étude multiparamétrique a donné une classification des échantillons égale à 93.33% avec un niveau de $p < 0.00001$ (Tableau 4.10). Les échantillons classés comme F1 et F3 sont correctement classifiés.

Pour F0, seulement quatre échantillons sur cinq sont convenablement classifiés. Le cinquième a été incorrectement classifié comme étant F1 (Tableau 4.10 et Figure 4.4).

Tableau 4.10 – Matrice de classification de (Bc, Ac).

<i>Scores</i> <i>METAVIR</i>	<i>F0</i>	<i>F1</i>	<i>F3</i>	<i>Classification</i> <i>correcte (%)</i>
<i>F0</i>	4	1	0	80
<i>F1</i>	0	5	0	100
<i>F3</i>	0	0	5	100
<i>Totale</i>	4	6	5	93.33

c) Combinaison (Bc, MSS)

1. Fonction discriminante

La figure 4.5 représente le nuage de points des racines des deux fonctions discriminantes (Root1 et Root2) de la combinaison (Bc, MSS). D'après cette figure nous constatons que

la première fonction permet de discriminer entre les stades de fibrose. Nous remarquons aussi que les échantillons de groupe F3, ont des valeurs élevées sur la première fonction discriminante (Figure 4.5).

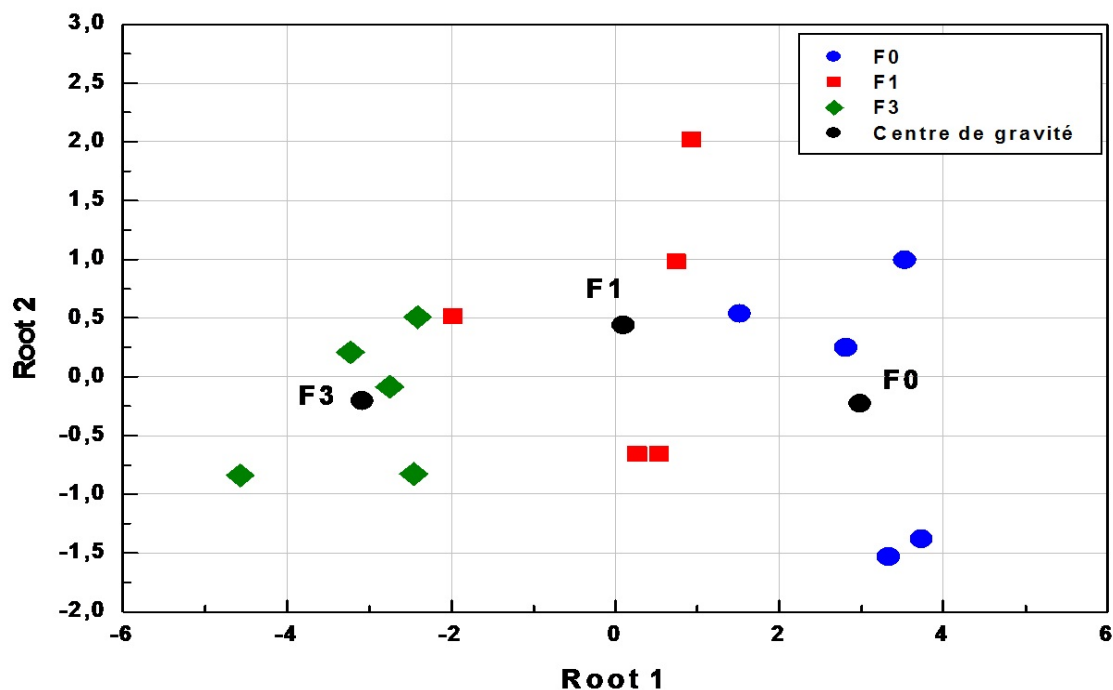


Figure 4.5 – Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, MSS).

Les valeurs des coefficients standardisés de (Bc, MSS) sont récapitulées dans le tableau 4.11. L'analyse discriminante de cette combinaison a montré aussi que le paramètre de Bc prend toujours la grande valeur de coefficient standardisé (Tableau 4.11).

Tableau 4.11 – Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, MSS).

<i>Paramètre</i> <i>ultrasonore</i>	<i>Racines canoniques</i>	
	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>Bc</i>	-0,999996	0,002755
<i>MSS</i>	0,006228	-0,999981

2. Centre de gravité des groupes de (Bc, MSS)

Le tableau 4.12 donne les valeurs de centres de gravité pour chaque groupe pour la paire (Bc, MSS). Dans cette combinaison, on voit que le groupe F3 prend une valeur légèrement supérieure par rapport à F0 pour la première fonction discriminante.

Nous avons observé dans la figure 4.5, qu'un échantillon de F0 se trouve dans la zone de F1 et un échantillon de stade F1 se trouve dans la zone de F3. Alors, nous estimons que le groupe F0 est proche de F1 ainsi que F1 est proche de F3.

Tableau 4.12 – Centre de Gravité des stades pour la paire (Bc, MSS).

Scores	<i>Racines canoniques</i>	
METAVIR	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>F0</i>	2,98486	-0,228770
<i>F1</i>	0,10007	0,435977
<i>F3</i>	-3,08493	-0,207206

3. Classification

L'analyse discriminante a montré une classification correcte de 86.67% avec un niveau $p < 0.00001$ (Tableau 4.13). Les échantillons classés comme F3 sont correctement classifiés. Pour F0 et F1, seulement quatre échantillons sur cinq ont été correctement classifiés. Un échantillon F0 et un autre F1 ont été incorrectement classifiés (un échantillon F0 classifié comme F1, et un échantillon F1 classifié comme F3) (Tableau 4.13).

Tableau 4.13 – Matrice de classification de (Bc, MSS).

<i>Scores</i>	<i>F0</i>	<i>F1</i>	<i>F3</i>	<i>Classification</i>
<i>METAVIR</i>				<i>correcte (%)</i>
<i>F0</i>	4	1	0	80
<i>F1</i>	0	4	1	80
<i>F3</i>	0	0	5	100
<i>Totale</i>	4	5	6	86.67

d) Combinaison (Bc, SS)

1. Fonction discriminante

Les résultats de racines des deux fonctions discriminantes de la combinaison (Bc, SS) (Figure 4.6) montrent que la première fonction discriminante (Root1) est la meilleure fonction de discriminer les stades de fibrose par rapport à Root2. Les échantillons de stade F3 représentés dans la figure 4.6, obtiennent un score élevé à cette fonction.

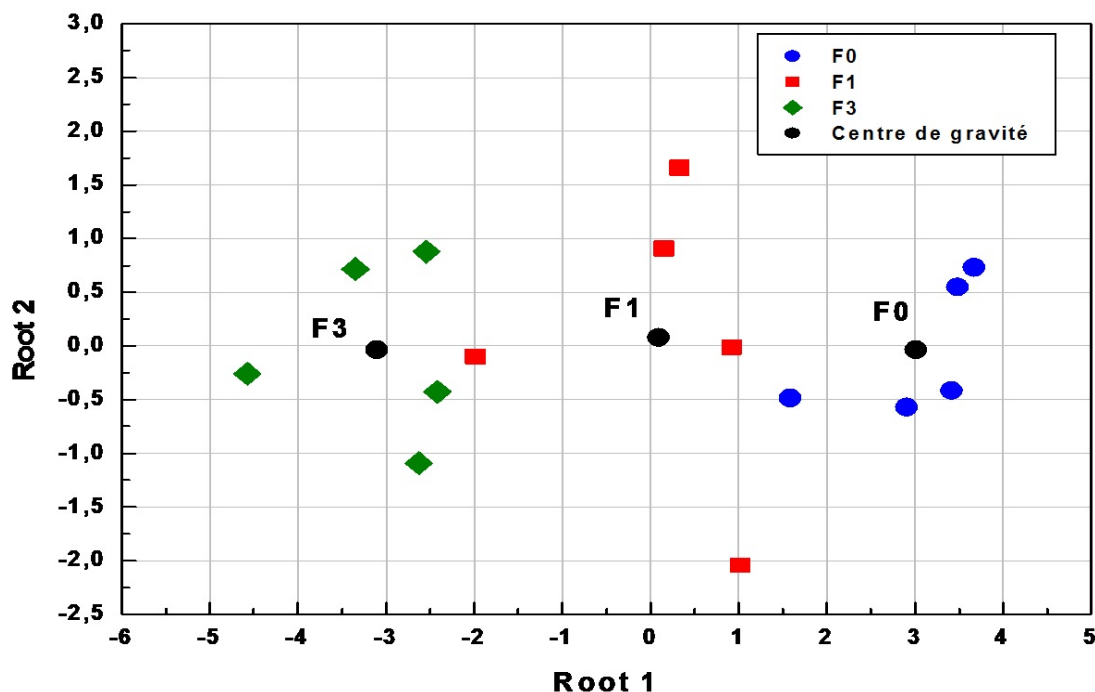


Figure 4.6 – Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité pour la combinaison (Bc, SS).

L'analyse discriminante de (Bc, SS) a donné les valeurs du coefficient standardisé des variables canoniques qui sont résumées dans le tableau 4.14. Les résultats obtenus montrent aussi que la plus grande valeur de coefficient standardisé est associée au Bc suivi par le paramètre SS (Tableau. 4.14).

Tableau 4.14 – Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, SS).

<i>Paramètre ultrasonore</i>	<i>Racines canoniques</i>	
	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>Bc</i>	-0,992201	-0,124652
<i>SS</i>	-0,095235	-0,995455

2. Centre de gravité des groupes de (Bc, SS)

Le tableau 4.15 présente les valeurs de centre de gravité pour chaque groupe pour la paire (Bc, SS). Ce tableau montre que la valeur de F3 est supérieure à F0 et F1. Nous avons observé que F1 est plus proche de F3, et qu'un échantillon de F1 se trouve dans la zone de F3 (Figure 4.6).

Tableau 4.15 – Centre de Gravité des stades pour la paire (Bc, SS).

Scores METAVIR	<i>Racines canoniques</i>	
	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>F0</i>	3,01403	-0,040513
<i>F1</i>	0,08990	0,077604
<i>F3</i>	-3,10393	-0,037092

3. Classification

L'analyse discriminante de cette paire a montré aussi une classification correcte de 93.33% avec $p < 0.0001$ (Tableau 4.16). Les échantillons classés comme F0 et F3 sont correctement classifiés. Quatre échantillons classés comme F1 sont correctement classifiés, et un échantillon a été incorrectement classifié (classifié comme F3) (Tableau 4.16).

Tableau 4.16 – Matrice de classification de (Bc,SS).

<i>Scores</i> <i>METAVIR</i>	<i>F0</i>	<i>F1</i>	<i>F3</i>	<i>Classification</i> <i>correcte (%)</i>
<i>F0</i>	5	0	0	100
<i>F1</i>	0	4	1	80
<i>F3</i>	0	0	5	100
<i>Totale</i>	5	4	6	93.33

À partir des résultats des combinaisons de deux paramètres, nous pouvons conclure que la combinaison de deux paramètres ultrasonores n'a pas été en mesure de classer les différents stades de la fibrose. Maintenant, nous allons combiner entre trois paramètres et nous exposerons les résultats obtenus.

4.1.7.2 Combinaison avec trois paramètres

Nous avons combiner deux paramètres avec le coefficient de rétrodiffusion pour tester le potentiel de différenciation des stades de la fibrose (F0, F1, F3). Six différentes combinaisons ont été obtenues [(Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS) et (Bc, Ac, SS), (Bc, MSS, SS), (Bc, SoS, Ac)]. Dans ce qui suit, on va présenter les résultats acquis pour chacune des combinaisons :

a) Les combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS), (Bc, Ac, SS) et (Bc, MSS, SS)

Nous avons commencé l'analyse discriminante par étudier les cinq premières combinaisons.

1. Fonction discriminante

Les figures 4.7-4.11 représentent un nuage de points des racines des deux fonctions discriminantes (Root1 et Root2) des combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, SoS, SS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, Ac, SS), et (Bc, MSS, SS) respectivement.

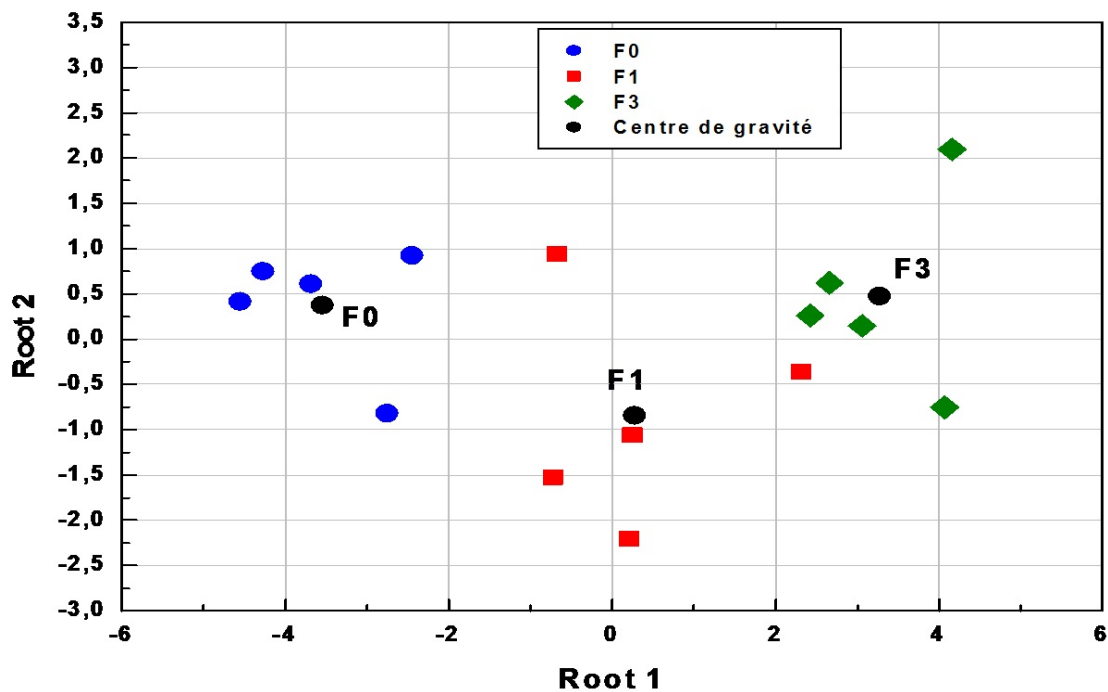


Figure 4.7 – Représentation de régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenue à partir de la combinaison (Bc, SoS, MSS).

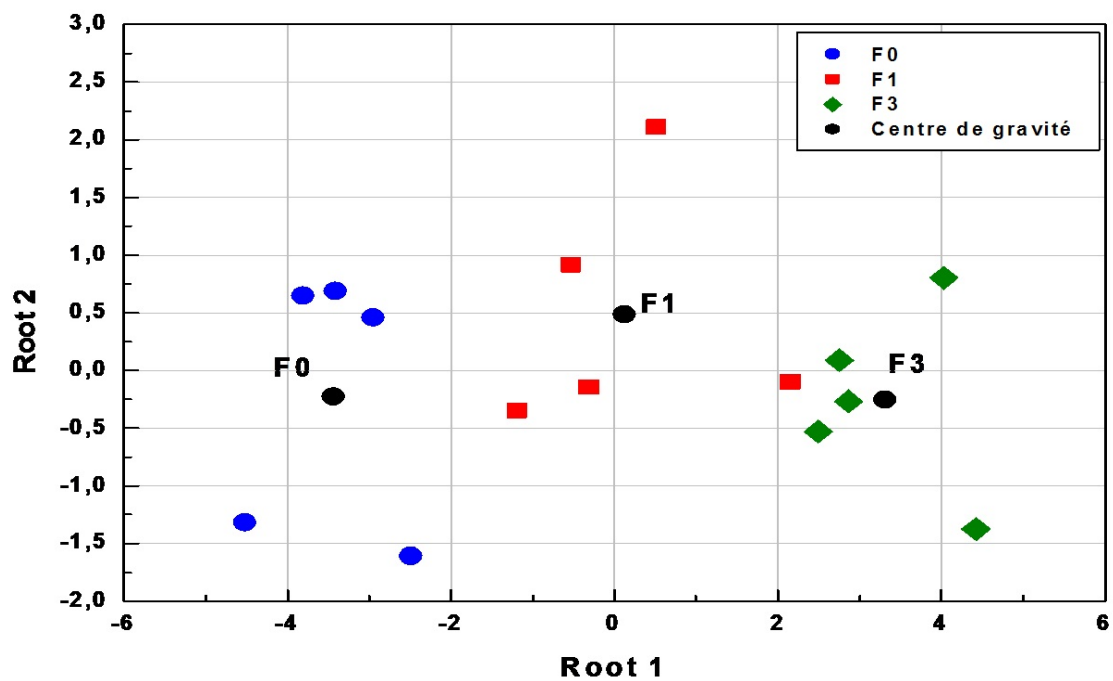


Figure 4.8 – Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc , SoS , SS).

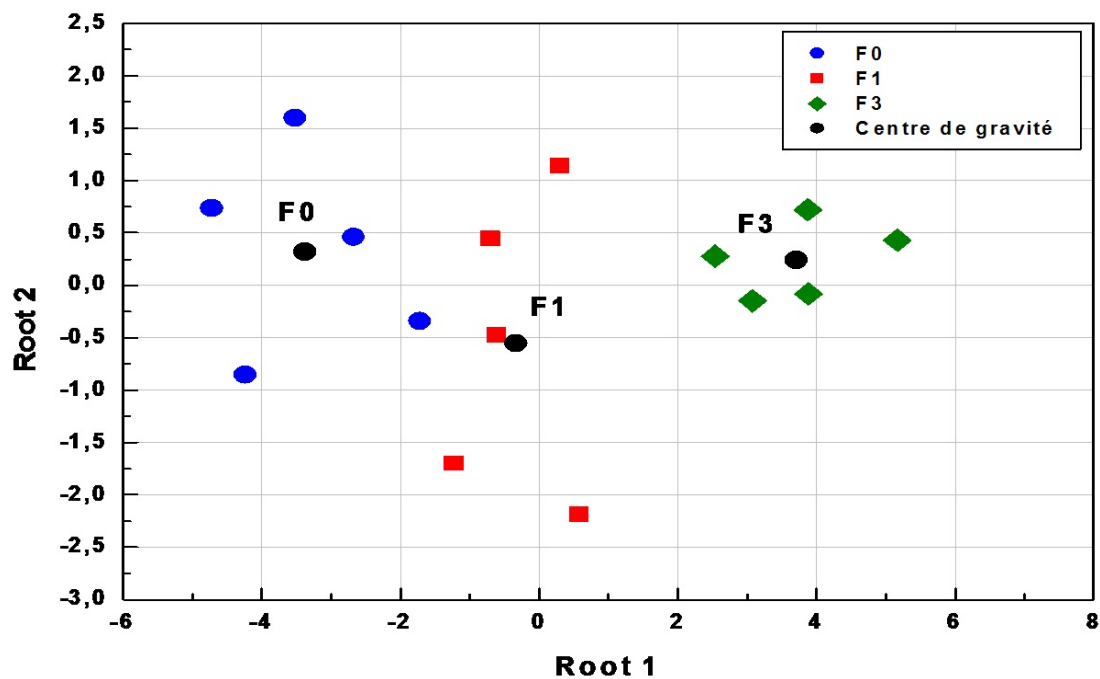


Figure 4.9 – Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leur centre de gravité obtenu à partir de la combinaison (B_c , A_c , MSS).

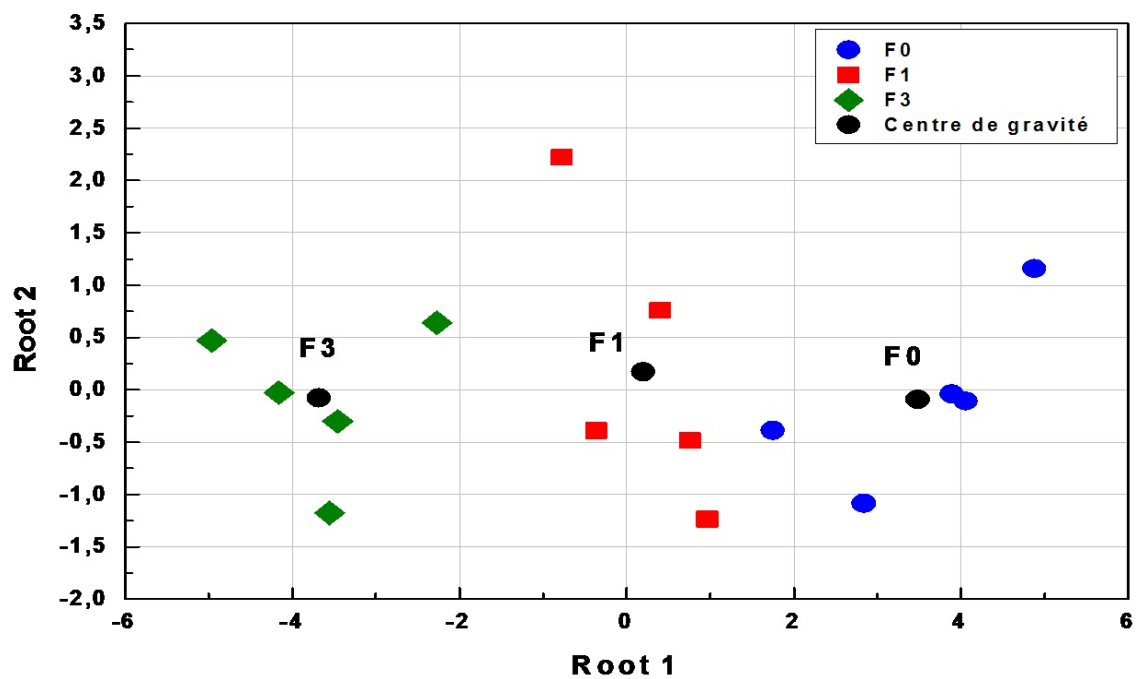


Figure 4.10 – Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, Ac, SS).

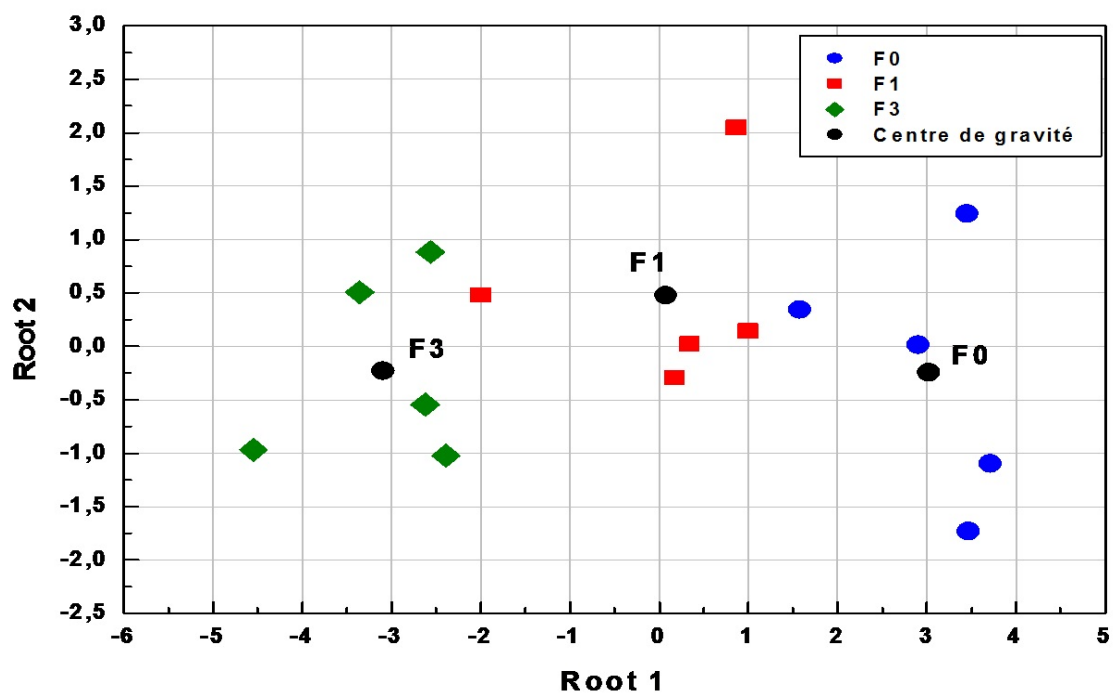


Figure 4.11 – Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (B_c , MSS , SS).

A la vue de ces figures, on note que :

- Pour les combinaisons (Bc, SoS, MSS) et (Bc, SoS, SS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, Ac, SS), et (Bc, MSS, SS), la première fonction permet de discriminer entre les groupes (Figures 4.7-11).

- Nous avons remarqué aussi que les échantillons du groupe F0, ont des valeurs élevées sur la première fonction discriminante et ce, pour les combinaisons (Bc, SoS, MSS) et (Bc, SoS, SS) (Figures 4.7 et 4.8). Alors que les échantillons du groupe F3, ont des valeurs élevées pour la première fonction discriminante et ce pour les combinaisons (Bc, Ac, MSS), (Bc, Ac, SS) et (Bc, MSS, SS) (Figures 4.9-11).

Les résultats de l'analyse canonique ont montré aussi que la valeur de coefficient standardisé la plus grande est toujours celle de Bc pour les combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS), (Bc, Ac, SS) et (Bc, MSS, SS) (Tableau 4.17).

Tableau 4.17 – Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques des combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS), (Bc, Ac, SS) et (Bc, MSS, SS).

<i>Paramètre ultrasonore</i>	<i>Racines canoniques</i>	
	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>Bc</i>	0,884544	0,404153
<i>SoS</i>	0,222213	0,585553
<i>MSS</i>	-0,016354	0,509383
<i>Bc</i>	0,853364	-0,332497
<i>Ac</i>	0,087256	-0,316932
<i>MSS</i>	0,000284	0,781365
<i>Bc</i>	0,897383	-0,437640
<i>SoS</i>	0,229377	-0,957163
<i>SS</i>	0,085005	-0,199465
<i>Bc</i>	-0,846326	0,406882
<i>Ac</i>	-0,087795	0,956608
<i>SS</i>	-0,081654	-0,402859
<i>Bc</i>	-0,991730	-0,050101
<i>MSS</i>	0,007059	-0,914497
<i>SS</i>	-0,095102	-0,164952

2. Centre de gravité des groupes

Les résultats de centre de gravité des groupes (F0, F1, et F3) pour les combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS), (Bc, Ac, SS) et (Bc, MSS, SS) sont résumés dans le tableau 4.18 et illustrés dans les figures 4.7 – 4.11. D'après ces figures nous avons observé une nette séparation entre les centres de gravité des groupes.

Tableau 4.18 – Centre de Gravité des stades pour les combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS), (Bc, Ac, SS) et (Bc, MSS, SS).

Combinaison	Scores METAVIR	<i>Racines canoniques</i>	
		<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
(Bc, SoS, MSS)	<i>F0</i>	-3,54503	0,371780
	<i>F1</i>	0,27469	-0,845832
	<i>F3</i>	3,27034	0,474051
(Bc, Ac, MSS)	<i>F0</i>	-3,37466	0,317795
	<i>F1</i>	-0,33290	-0,557038
	<i>F3</i>	3,70756	0,239244
(Bc, SoS, SS)	<i>F0</i>	-3,43825	-0,228387
	<i>F1</i>	0,12577	0,483814
	<i>F3</i>	3,31248	-0,255428
(Bc, Ac, SS)	<i>F0</i>	3,48263	-0,093475
	<i>F1</i>	0,19977	0,172520
	<i>F3</i>	-3,68240	-0,079045
(Bc, MSS, SS)	<i>F0</i>	3,02286	-0,247148
	<i>F1</i>	0,07562	0,476632
	<i>F3</i>	-3,09847	-0,229484

- Pour les deux combinaisons (Bc, SoS, MSS) et (Bc, SoS, SS)

D'après le tableau 4.18, le groupe F0 a pris une grande valeur de la moyenne canonique. Les figures 4.7 et 4.8 confirment les résultats du centre de gravité de ces deux combinaisons car nous avons constaté un net rapprochement entre les groupes F1 et F3.

- Pour les deux combinaisons (Bc, Ac, MSS) et (Bc, Ac, SS)

La grande valeur de centre de gravité pour ces deux combinaisons a été enregistrée pour le groupe F3. Cela est bien remarqué dans les figures 4.9 et 4.10, où nous avons observé que le groupe F0 est proche de F1.

- Pour la combinaison (Bc, MSS, SS)

Le tableau 4.18 montre que le groupe F3 prend une valeur légèrement supérieure par rapport à F0. Nous avons observé dans la figure 4.11, qu'un échantillon de F0 se trouve dans la zone de groupe F1 et un échantillon de F1 se trouve dans la zone de F3.

3. Classification

Le tableau 4.19 récapitule le classement des échantillons selon leur appartenance aux différents stades de la fibrose (F0, F1, et F3) et leur pourcentage de classification par des différentes combinaisons de trois paramètres. Les résultats de la classification de l'analyse discriminante des quatre combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS) et (Bc, Ac, SS) ont montré une classification correcte des échantillons égal à 93,33% (Tableau 4.19) avec un niveau de significative

$p < 0,00001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, et $p < 0,0001$, respectivement, alors que la combinaison (Bc, MSS, SS) a montré une classification de 86.67% avec un niveau de $p < 0,0003$.

Tableau 4.19 – Matrice de classification des combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS) et (Bc, Ac, SS) et (Bc, MSS, SS).

Combinaison	Scores METAVIR	F0	F1	F3	Classification correcte (%)
(Bc, SoS, MSS)	F0	5	0	0	100
	F1	0	4	1	80
	F3	0	0	5	100
	Totale	5	4	6	93.33
(Bc, Ac, MSS)	F0	4	1	0	80
	F1	0	5	0	100
	F3	0	0	5	100
	Totale	4	6	5	93.33
(Bc, SoS, SS)	F0	5	0	0	100
	F1		4	1	80
	F3	0	0	5	100
	Totale	5	4	6	93.33
(Bc, Ac, SS)	F0	4	1	0	80
	F1	0	5	0	100
	F3	0	0	5	100
	Totale	4	6	5	93.33
(Bc, MSS, SS)	F0	4	1	0	80
	F1	0	4	1	80
	F3	0	0	5	100
	Totale	4	5	6	86.67

D'après ce tableau (4.19), on constate que la classification de l'analyse discriminante de la combinaison (Bc, SoS, SS) a donné le même résultat que la combinaison (Bc, SoS, MSS), ainsi la combinaison (Bc, Ac, SS) a de même résultat que la combinaison (Bc, Ac, MSS). Sauf que les échantillons ne sont pas classifiés dans les mêmes groupes.

- Pour la classification des deux combinaisons (Bc, SoS, MSS) et (Bc, SoS, SS), quatre échantillons sur cinq classés comme F1 ont été correctement classifiés tandis qu'un seul a été classifié comme F3 (Figure 4.7 et 4.8). Pour les deux combinaisons (Bc, Ac, MSS) et (Bc, Ac, SS), quatre échantillons classés comme F0 ont été correctement classifiés et un F0 a été classifié comme F1 (Figure 4.9 et 4.10).

- Pour la combinaison (Bc, MSS, SS), nous avons voulu comparez les groupes dans lesquels les observations ont été placées. Alors, nous avons utilisé la fonction de la classification d'observations de cette combinaison (Tableau 4.20) qui va nous montrer la classification de chaque échantillon pour chaque groupe.

Tableau 4.20 – Classification des 15 échantillons de la combinaison (Bc, MSS, SS).

Echantillon	Score de METAVIR	Classification observée
1	F0	F0
2	F0	F0
3	F0	F0
4	F0	F0
5*	F0	F1
6	F1	F1
7	F1	F1
8	F1	F1
9	F1	F1
10*	F1	F3
11	F3	F3
12	F3	F3
13	F3	F3
14	F3	F3
15	F3	F3

Le tableau 4.20 indique que pour l'observation 5*, F1 a été classifiée dans le groupe F0 au lieu du groupe F1, et pour l'observation 10*, F3 a été classifiée dans le groupe F1 au lieu du groupe F3. Donc, cette combinaison n'a pas été en mesure de classifier correctement les échantillons.

Les résultats de l'approche multiparamétrique pour les cinq combinaisons (Figures 4.7 – 11; Tableau 4.19) nous donnent bon espoir de son potentiel à caractériser et classifier les différents stades de la fibrose hépatique (F0, F1, et F3).

b) Combinaison (Bc, SoS, Ac)

La dernière combinaison étudiée est (Bc, SoS, Ac).

1. Fonction discriminante

La figure 4.12 illustre la cartographie des groupes de la fibrose de la combinaison (Bc, SoS, Ac). A partir de cette figure, nous pouvons remarquer l'existence d'une claire séparation entre les stades F0, F1 et F3. On voit bien d'après cette figure que la première fonction semble discriminer principalement entre les groupes F0, F1 et F3. Dans la direction verticale (Root2), une légère tendance des points du groupe F1 à tomber sur la ligne centrale (0) est clairement apparente (Figure 4.12).

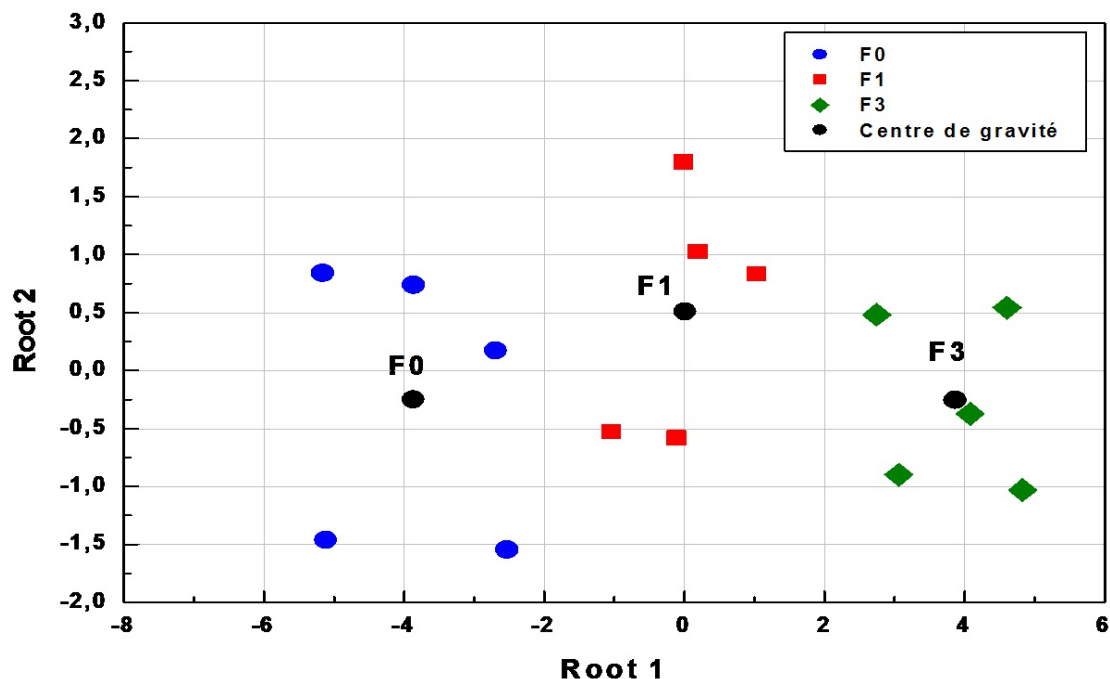


Figure 4.12 – Représentation de régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenue à partir de la combinaison (Bc , SoS , Ac); nette séparation des groupes.

L'analyse discriminante a donné les valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques qui sont résumées dans le tableau 4.21. Le même résultat a été observé dans le cas de combinaison des deux paramètres où la valeur la plus grande est celle du coefficient de rétrodiffusion suivi successivement par la vitesse ultrasonore et le coefficient de l'atténuation.

Tableau 4.21 – Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc , SoS , Ac).

Paramètre ultrasonore	Racines canoniques	
	Root 1	Root 2
Bc	0,784394	-0,213442
SoS	0,203205	-0,860913
Ac	0,083170	0,288829

2. Centre de gravité des groupes de (Bc , SoS , Ac)

D'autre part, nous avons remarqué d'après le tableau 4.22 et la figure 4.12 que les centres de gravité F0, F1 et F3 sont séparés, donc nous estimons que les groupes sont bien séparés. Alors, on peut dire que la première fonction est capable de discriminer entre les trois groupes des stades de la fibrose (F0, F1, et F3).

Tableau 4.22 – Centre de Gravité des stades pour la paire (Bc, SoS, Ac).

Scores METAVIR	<i>Racines canoniques</i>	
	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>F0</i>	-3,87478	-0,252433
<i>F1</i>	0,01197	0,507221
<i>F3</i>	3,86281	-0,254788

3. Classification

La classification des échantillons pour cette combinaison est résumée dans le tableau 4.23.

Tableau 4.23 – Matrice de classification de la combinaison (Bc, SoS, Ac).

<i>Scores</i> <i>METAVIR</i>	<i>F0</i>	<i>F1</i>	<i>F3</i>	<i>Classification</i> <i>correcte (%)</i>
<i>F0</i>	5	0	0	100
<i>F1</i>	0	5	0	100
<i>F3</i>	0	0	5	100
<i>Totale</i>	5	5	5	100

L'analyse discriminante de cette combinaison a montré une classification correcte de 100% pour les trois stades de fibroses (F0, F1, F3) avec un haut niveau de $p < 0.00001$ (Tableau 4.23). De la figure (4.12) et des résultats de la fonction de la classification (Tableau 4.23), la combinaison des paramètres (Bc, Ac, SoS) se présente comme étant la plus adéquate pour la discrimination de tous les stades de la fibrose et surtout entre les groupes F0 et F1 et cela c'est notre objectif.

A notre connaissance, nous avons pu et pour la première fois, discriminer par cette approche entre les premiers stades de la fibrose F0 et F1. L'analyse discriminante pour toutes les combinaisons des trois paramètres a montré également que c'est la première fonction discriminante qui a le pouvoir de discriminer mieux les trois groupes.

4.1.7.3. Combinaison avec quatre et cinq paramètres

Comme dernière étape, nous nous sommes proposés d'établir la classification des différents groupes et ce, en combinant quatre et cinq paramètres. Cependant, les résultats obtenus pour toutes les combinaisons ont montré la même classification. Pour cela, nous n'avons pas jugé utile de présenter ces résultats. Néanmoins, on peut les consulter dans l'annexe C.

4.1.8 Niveau de signification

Nous avons ensuite évalué le niveau de signification (p-value) entre les stades de fibrose et les paramètres ultrasonores.

4.1.8.1. Niveau de signification pour la combinaison de trois paramètres

Le tableau. 4.24 résume les valeurs des niveaux de signification obtenues de l'analyse discriminante en combinant les trois paramètres. Le résultat pour la combinaison (Bc, SoS, Ac) a montré une discrimination des différents stades de la fibrose de $p < 0.01$ (Tableau 4.24).

Tableau 4.24 – Niveau de signification p de la combinaison (Bc, SoS, Ac).

<i>Niveau de signification (p)</i>			
<i>Scores METAVIR</i>	<i>F0</i>	<i>F1</i>	<i>F3</i>
<i>F0</i>	-	0.001715	0.000006
<i>F1</i>	0.001715	-	0.001832
<i>F3</i>	0.000006	0.001832	-

4.1.8.2. Niveau de signification pour la combinaison de deux paramètres

Nous avons choisi aussi la combinaison (Bc, SoS) parce qu'elle a montré une classification supérieure de 93.33% par rapport aux autres combinaisons.

Nous avons observés les mêmes résultats qui ont été obtenus dans le cas de combinaison de trois paramètres. Pour la combinaison (Bc, SoS), elle a montré une discrimination des différents stades de la fibrose avec un niveau $p < 0.01$ (Tableau 4.25).

Tableau 4.25 – Niveau de signification p de (Bc, SoS).

<i>Niveau de signification (p)</i>			
<i>Scores METAVIR</i>	<i>F0</i>	<i>F1</i>	<i>F3</i>
<i>F0</i>	-	0.000826	0.000003
<i>F1</i>	0.000826	-	0.001663
<i>F3</i>	0.000003	0.001663	-

4.2 Résultats histopathologiques

Après une mesure des paramètres acoustiques on fait une coloration aux échantillons étudiés pour connaître les différents stades de fibrose en suite on fait une analyse discriminante.

Pour cette étude, nous avons utilisé le score Métavir, défini dans le chapitre précédent, afin de classer les 20 échantillons de foie en deux groupes : normal et pathologique (fibrose). Ce dernier, et selon le même score, est divisé en sous-groupes allant de F1 à F4 (cirrhose). Le groupe normal (absence de fibrose) est classé F0. Les résultats du classement des échantillons sont résumés dans le tableau 4.26. Notons que le stade F2 n'a pas été pris en considération dans cette étude pour son faible nombre d'échantillon (1).

Tableau 4.26 – Classement des échantillons selon le score METAVIR.

Groupes	Nombre d'échantillons
F0	5
F1	5
F3	5
F4	5

Pour l'étude histopathologique, les échantillons ont subi cinq colorations pour détecter les différents aspects tissulaires et sont examinés à l'aide d'un microscope optique. La figure 4.13 représente les images histologiques de quatre échantillons selon leur appartenance à un des stades de la fibrose (F0, F1, F3 et F4 (Cirrhose)).

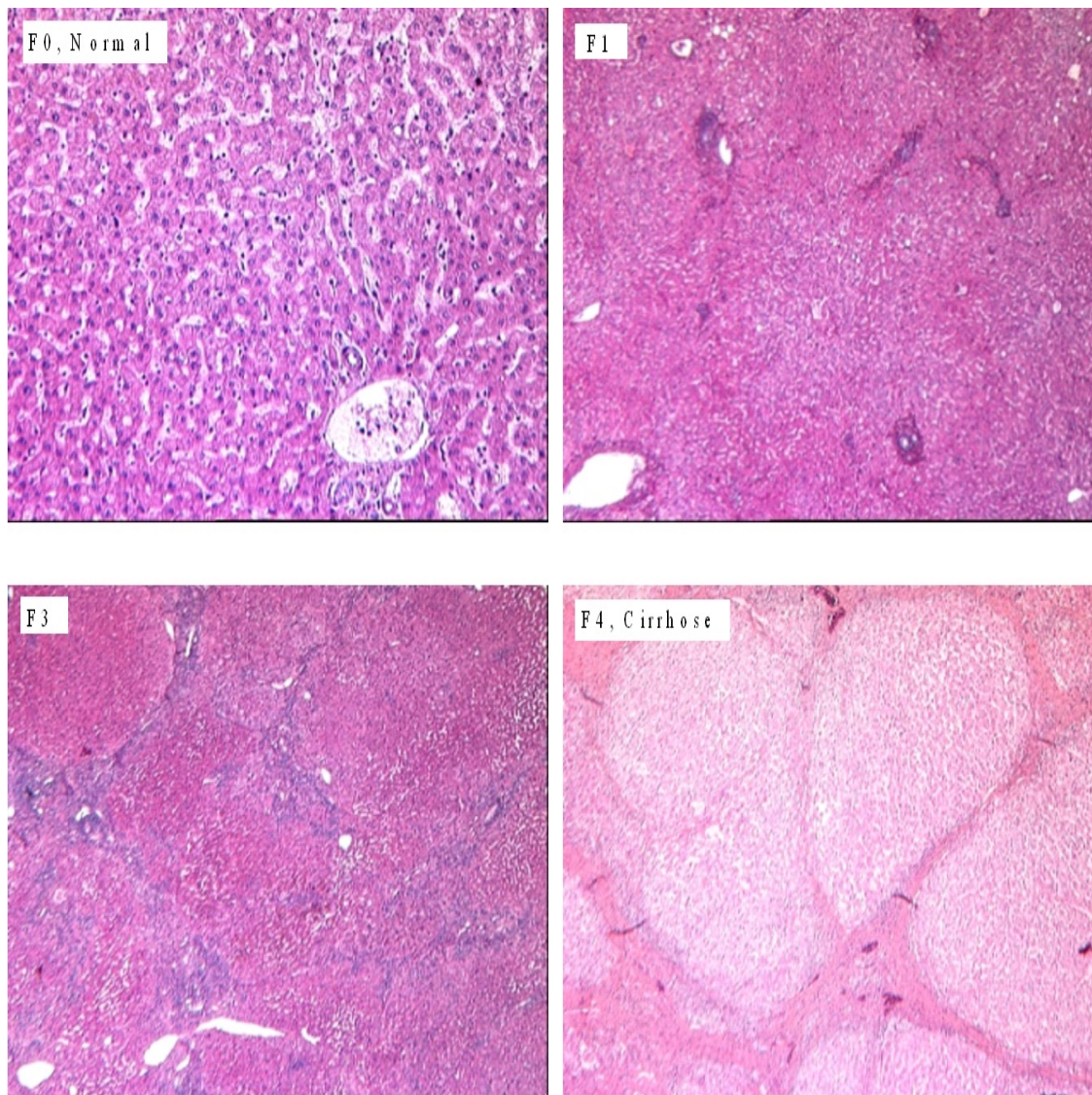


Figure 4.13 – Images de coupes colorées H & E (6_x des grossissements) des différents stades de la fibrose F0, F1, F3 et F4).

4.3 Discussion

Nous avons étudié la possibilité de discriminer les trois stades de fibrose (F0, F1, F3) et en particulier entre F0 et F1 en utilisant l'analyse discriminante en combinant deux et trois paramètres ultrasonores.

Dans la pratique clinique, le degré d'évaluation et de son activité de la fibrose hépatique présente un intérêt très important. Il permet d'estimer l'évolution de la maladie vers des complications telles que la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire et aide à définir la prise en charge adéquate.

La biopsie du foie est toujours l'examen de référence pour déterminer le degré de fibrose. Ses implications psychologiques pour le patient et ses coûts ont motivé les chercheurs à développer des méthodes non invasives pour classer la fibrose hépatique. Les ultrasons est l'une des options importantes.

Dans nos travaux précédents [2, 3, 4, 5], il a été montré que les paramètres ultrasonores pourraient atteindre un certain niveau de discrimination entre des échantillons sains et pathologiques. Néanmoins, ils n'ont pas été en mesure de distinguer les différents stades de la fibrose hépatique. Un chevauchement entre les stades extrêmes, a été observé quelle que soit la combinaison pour les groupes extrêmes (F0 et F4). Le coefficient de rétrodiffusion a effectivement été un paramètre important, car toutes les paires construites sans celui-ci ont abouti à un pourcentage de classification inférieur à 50%, et montrant un niveau de signification ($p > 0,05$). Cependant, lorsqu'il est combiné avec un des autres paramètres ultrasonores, presque tous les stades de la fibrose sont discriminés. Néanmoins, le chevauchement entre F0 et F4 existe toujours.

Il est important de noter que, certains hépatologues ont expliqué ce chevauchement par le fait que le foie cirrhoté essaie de générer de nouveaux tissus de manière aléatoire en essayant de rétablir son fonctionnement normal. Ainsi, du point de vue de la caractérisation ultrasonore, la formation de nouveaux tissus semble avoir une certaine similitude avec le tissu hépatique normal. À partir de résultats obtenus, il semble qu'aucune combinaison ne soit capable de différencier les premiers stades de la fibrose (F0 et F1). La discrimination entre ces deux stades n'est pas vraiment une tâche facile. Le stade F0 signifie l'absence de fibrose et F1 indique une fibrose porteuse sans septae, ce qui pourrait entraîner des difficultés pour la différenciation par ultrasons [9, 10]. Néanmoins, leur séparation offre aux cliniciens la possibilité de cibler l'apport médicamenteux approprié.

Par conséquent, dans la présente étude, nous nous sommes concentrés sur le test de la sensibilité de différentes combinaisons des paramètres pour discriminer les stades F0, F1 et F3, franchissant désormais le stade F4. Ce dernier peut être identifié par la palpation clinique [11] ou par l'élastographie (Fibroscan[®]) comme mentionné précédemment.

L'élastographie est parmi les différentes méthodes qui ont été développées pour la détection et la caractérisation de la fibrose hépatique [6]. Cette technique a réussi à identifier les stades sévères F3 et F4 [9], mais elle ne pouvait pas discriminer entre les stades précoces (F0, F1, F2) en raison d'un léger chevauchement qui existe entre les deux derniers, et principalement entre F0 et F1 [6, 10].

Cette tendance est présente dans le travail d'Orlacchio et al., dans lequel ils ont utilisé l'élastographie en temps réel et ont conclu que cette méthode pourrait être utile pour la prédiction de la fibrose chez les stéatohépatites non alcooliques, en particulier dans le cas de la fibrose plus critique que F2. Néanmoins, il était impossible de quantifier les premiers stades de la fibrose [12].

Ho et al. ont montré la possibilité d'utiliser l'imagerie ultrasonore Nakagami sur des rats pour différencier les scores de la fibrose [13]. Ils ont démontré que cette image pourrait être utilisée comme outil d'imagerie fonctionnelle. Nous pouvons noter que ces méthodes citées ci-dessus sont les plus appropriées pour diagnostiquer des stades sévères (c'est-à-dire plus critiques que F2). Manish Dhyani et al. ont montré aussi que l'élastographie d'ondes de cisaillement du foie offre un potentiel excitant pour la différenciation non invasive des patients atteints de fibrose hépatique avancée (F2-F4), normaux ou présentant un début de la fibrose initiale (F0, F1) [14].

Pour ces raisons, nous avons essayé de discriminer entre les stades F0, F1 et F3 par l'approche multiparamétrique. L'ensemble des analyses statistiques appliquées aux combinaisons de deux et trois paramètres ont conduit à émettre les conclusions suivantes :

Test de Kolmogorov-Smirnov

- Avant d'utiliser la méthode de l'analyse discriminante, nous avons testé la capacité de chaque paramètre ultrasonore dans la discrimination entre deux stades par le test de Kolmogorov-Smirnov. Les résultats obtenus ont montré que le coefficient de rétrodiffusion (Bc) est le seul paramètre capable de discriminer entre les stades avec un niveau de signification $p < 0.025$.

Analyse discriminante d'un seul paramètre

- Ensuite, nous avons étudié la classification de tous les paramètres individuellement en fonction des stades de la fibrose (F0, F1, et F3). L'analyse discriminante d'un seul paramètre a montré que le paramètre le plus pertinent est le Bc, suivi de SoS, SS, MSS et Ac. Pour cette raison, nous avons combiné chaque paramètre (SoS, Ac, MSS, SS) avec le coefficient de rétrodiffusion (Bc).

Combinaison des paramètres ultrasonores

- Nous avons vu d'après les résultats de fonctions discriminantes que la première fonction discriminante permet de discriminer entre les stades (F0, F1, et F3) pour toutes les combinaisons étudiées. Alors, nous estimons que la première fonction discriminante est celle qui nous permet de discriminer le plus significativement et le plus clairement entre les différents stades de fibrose.

- Les résultats des coefficients standardisés, ont montré que le paramètre le plus discriminatif est le coefficient de rétrodiffusion (Bc) pour toutes les différentes combinaisons des paramètres ultrasonores.

- Pour le centre de gravité, à partir de figures des scores canonique et des centres de gravité des groupes, nous avons pu visualiser dans quelle mesure les deux fonctions discriminent les groupes (F0, F1, et F3). Ainsi, nous pouvons identifier la nature de la discrimination de chaque fonction discriminante.

- La classification est l'un des objectifs de l'analyse discriminante. Elle permet de classer les échantillons (observations) dans leurs différents groupes.

- Combinaison de deux paramètres

Nous avons observé que les trois paires (Bc, SoS), (Bc, Ac) et (Bc, SS) ont la même classification (93,33%), suivi par la paire (Bc, MSS) qui a montré aussi de bons résultats (86.67%) et avec un niveau de $p < 0.00001$. Ces combinaisons ont montré un bon niveau de signification.

L'analyse discriminante de la paire (Bc, SoS) a montré une classification correcte de 100% pour les stades (F0, F3) à un niveau $p < 0.00001$, l'un parmi les échantillons F1 classifié comme F3 (Tableau 4.7). Le même résultat pour la paire (Bc, SS) qui a montré aussi une classification correcte de 100% pour ces deux stades mais avec un niveau $p < 0.0001$.

Ainsi, la paire (Bc, Ac) donne une classification correcte de 100% pour les groupes (F1, F3). Mais quatre échantillons classés comme F0 ont été correctement classifiés et un échantillon F0 a été classifié comme F1 comme illustré dans la figure 4.4.

On peut également remarquer d'après le tableau 4.13 que la paire (Bc, MSS) donne une classification correcte (100%) seulement pour le stade F3.

Ces résultats indiquent que ces combinaisons des paramètres ultrasonores sont sensibles aux changements du foie hépatique.

Cependant, nous constatons aussi d'après la figure 4.4 que la combinaison (Bc, Ac) est la plus capable à discriminer le groupe F1 que toutes les autres combinaisons. Notons aussi que malgré la dispersion d'un échantillon de ce groupe par rapport à son centre de gravité, mais il n'est pas proche aux autres groupes (F0, F3).

D'après les résultats que nous avons obtenus, nous pouvons dire que les combinaisons [(Bc, SoS), (Bc, SS)], (Bc, Ac) et (Bc, MSS) sont capables de caractériser les stades de fibroses (F0 et F3), (F1 et F3), et F3 respectivement. Alors, on peut conclure que si on veut séparer entre les échantillons normaux (F0) et les échantillons de type F3, il est de préférable d'utiliser la paire (Bc, SoS) ou (Bc, SS) (Tableaux 4.7 et Tableau 4.16). La même chose pour la séparation entre les stades F1 et F3, on peut utiliser la paire (Bc, Ac) (Tableau 4.10).

À partir de ces résultats, nous pouvons conclure que les combinaisons de deux paramètres ultrasonores pour les combinaisons [(Bc, SoS), (Bc, Ac), (Bc, MSS), (Bc, SS)] n'ont pas été en mesure de classer les différents échantillons dans leurs groupes. De cette observation, on a décidé de tester des combinaisons formées de trois paramètres.

- Combinaison de trois paramètres

Lorsque nous combinons trois paramètres, la combinaison (Bc, SoS, MSS), a montré que quatre échantillons classés comme F1 ont été correctement classifiés (un F1 a été incorrectement classifié) (Figure 4.7). De plus, nous avons remarqué que les combinaisons [(Bc, SoS, Ac), (Bc, SoS, MSS) et (Bc, SoS, SS)] ont une classification correcte de 100% pour les échantillons normaux (F0) (Tableau 4.19 et 4.23).

Pour les deux combinaisons (Bc, Ac, MSS) et (Bc, Ac, SS) : quatre échantillons classés comme F0 ont été correctement classifiés (un F0 a été incorrectement classifié) (Tableau 4.19) (Figure 4.9 et 4.10), et une classification correcte de 100% pour les stades (F1, F3) à un niveau $p < 0.0001$. Nous pouvons dire que ces deux combinaisons sont capables de caractériser les stades de fibroses (F1 et F3). Donc, On peut conclure que si on veut séparer entre F1 et F3, il est de préférable d'utiliser ces deux combinaisons (Tableau 4.19).

Ainsi, pour les deux combinaisons (Bc, SoS, MSS) et (Bc, SoS, SS) : quatre échantillons classés comme F1 ont été correctement classifiés (un F1 classifié comme F3) (Tableau 4.19), et une classification correcte de 100% pour les stades (F0, F3) à un niveau $p < 0.00001$ et $p < 0.0001$ respectivement.

Alors ces deux combinaisons (Bc, SoS, SS) et (Bc, SoS, MSS) sont capables de caractériser les stades de fibroses (F0 et F3). Donc, On peut conclure que si on veut séparer entre F0 et F3, il est de préférable d'utiliser ces deux combinaisons (Tableau 4.19).

La combinaison (Bc, MSS, SS) a montré une classification correcte de 100% pour le stade F3

à un niveau $p < 0.0003$. Nous avons observé que quatre échantillons classés comme F1 (et F0) ont été correctement classifiés (un F1 (et F0) a été incorrectement classifié) (Figure 4.11).

Ces résultats montrent aussi que la combinaison des trois paramètres ultrasonores est sensible aux changements du foie hépatique.

- **la combinaison (Bc, SoS, Ac)**, a donné une classification 100% correcte de trois stades F0, F1 et F3 avec un haut niveau de $p < 0.00001$ (Tableau 4.23). Cette combinaison a pu caractériser tous les stades de fibroses (F0, F1, F3), car, tous les échantillons ont été bien classifiés dans leur groupe respectif. Nous pouvons remarquer l'existence d'une nette séparation entre F0, F1 et F3 comme il est illustré dans la figure 4.12. Cela nous a permis de dire qu'on a abouti à un résultat très important. Alors, cette figure suggère que l'étude multiparamétrique de cette combinaison a le potentiel de séparer les groupes de différents stades de la fibrose hépatique et en particulier entre les premiers stades (F0, F1) et cela c'est notre objectif.

- Nous devrions noter ici le manque du stade F2 parmi les échantillons : l'approche multiparamétrique pourrait-elle séparer F2 des autres groupes ? Cela s'applique en particulier entre F1 et F2, car la croissance de F1 à F2 est faible. À cet égard, on peut dire que cette approche a permis de différencier F0 et F1 (Tableaux 4.23 et figure 4.12) même si la différence est subtile entre F0 et F1 (de même pour F1 par rapport à F2). Cela ouvre la possibilité de traiter les échantillons F2 de manière correcte. Néanmoins, l'hypothèse doit être vérifiée en étudiant la présence de tous les stades de la fibrose.

Corrélation entre les paramètres ultrasonores

Nous avons remarqué que malgré l'espacement moyen (MSS), avait une corrélation presque nulle avec Bc et une faible corrélation avec les autres paramètres (Tableau 4.1), il a donné un bon résultat quand il est combiné avec :

- Bc (86.67%) (Tableau 4.13),
- (Bc, SoS) et (Bc, Ac) (93,33%) (Tableau 4.19),

Alors, nous pouvons estimer que les paramètres qui ne sont pas fortement corrélés, peuvent fournir des informations complémentaires lorsqu'ils sont combinés.

Notons ici que *Machado et al.* [15] ont montré qu'il serait possible de discriminer les stades de la fibrose avec les moyennes MSS en combinaison avec le SoS et l'écart type de MSS, présentant une précision acceptable (jusqu'à 80%). Le MSS est un paramètre estimé par des méthodes d'analyse spectrale. Ils ont constaté que la méthode SAC (Spectral Autocorrelation, la méthode spectrale utilisée dans le présent travail) a obtenu une meilleure précision et une plus grande sensibilité, tandis que le SSA (Singular Spectrum Analysis) a présenté une meilleure spécificité avec le même groupe à trois paramètres.

En résumé, l'approche multiparamétrique a montré la capacité de différencier les premiers stades de la fibrose (F0 et F1). Par contre, les autres méthodes utilisées ont montré des difficultés à pouvoir séparer F0 et F1 mais elles sont plus appropriées pour quantifier les stades sévères F3 et F4 (cirrhose). Ce travail a porté sur l'analyse de la capacité discriminante de l'étude multipara-

métrique dans une expérience contrôlée in vitro, et pour cette raison aucune application clinique immédiate ne peut être utilisée. Néanmoins, parmi les cinq paramètres, seule la vitesse de l'onde est plus difficile à obtenir in vivo, et une étude plus détaillée devrait être effectuée pour définir un protocole pour l'estimer. Tous les autres paramètres sont pris à partir du signal de rétrodiffusion et ils peuvent être estimés soit en utilisant leur «version apparente» (atténuation apparente, rétrodiffusion apparente), soit en choisissant un moyen de calibrer le signal avant de commencer le dépistage in vivo [16].

4.4 Conclusion

L'étude statistique sur des échantillons de foie humain in vitro, nous a permis de montrer que les différentes combinaisons de paramètres acoustiques (vitesse ultrasonore, coefficients d'atténuation et de rétrodiffusion, l'espacement moyen des diffuseurs et la pente spectrale) sont sensibles aux changements du tissu hépatique. Nous avons pu montrer que l'approche multiparamétrique pour la combinaison des trois paramètres ultrasonores (Bc, SoS, Ac) a donné un fort potentiel de discrimination des premiers stades de la fibrose avec un classement de 100% des échantillons et un haut niveau de significativité $p < 0.00001$.

Parmi tous les paramètres ultrasonores étudiés le coefficient de rétrodiffusion (Bc) s'est avéré le plus discriminatif et il est suivi successivement par la vitesse ultrasonore (SoS), le coefficient d'atténuation (Ac), la pente spectrale (SS) et l'espacement moyen des diffuseurs (MSS).

Bibliographie

- [1] M. Meziri, Approche mutiparamétrique de la caractérisation de la fibrose hépatique par ultrasons a 20 mhz : une étude in vitro, Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar, Annaba, 2006.
- [2] M. Meziri, W.C.A. Pereira, A. Abdelwahab, C. Degott, P. Laugier, In vitro chronic hepatic disease characterization with a multiparametric ultrasonic approach, *Ultrasonics*, 43 : 305–313, 2005.
- [3] M. Meziri, W.C.A. Pereira, C.B. Machado, B. Boudjema, P. Laugier, Multiparametric human liver fibrosis identification from ultrasound signals, 6th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems Reims Paris, Elsevier, IFAC Publications, 6 : 177–181, 2006.
- [4] M. Meziri, R. Bouzitoune, C.B. Machado, W.C.A. Pereira, F. Padilla, N. Tiah, Multiparametric study to identify the hepatic fibrosis stages, in : IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings. Rome, Italy, pp. 2236–2239, 2009.
- [5] M. Meziri, R. Bouzitoune, N. Remita, C. B. Machado, W. C. A Pereira, Frédéric Padilla, Hepatitis fibrosis characterization by a multiparametric study, *Acoustical Society of America, Proceedings of Meetings on Acoustics*, 133(5) : 3541-3541, 2013.
- [6] L. Sandrin, B. Fourquet, J.M. Hasquenoph, S. Yon, C. Fournier, F. Mal, C. Christidis, M. Ziol, B. Poulet, F. Kazemi, M. Beaugrand, R. Palau, Transient elastography : a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis, *Ultrasound in medicine & Biology*, 29 : 1705–1713, 2003.
- [7] M. Ziol, A. Handra-Luca, A. Kettaneh, C. Christidis, F. Mal, F. Kazemi, V. de Lédin-ghen, P. Marcellin, D. Dhumeaux, J.C. Trinchet, M. Beaugrand, Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology*, 41 : 48–54, 2005.
- [8] L. Castera, Intérêt de l'élastométrie (FibroScan®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 31(5) : 524–530, 2007.

- [9] J. Foucher, E. Chanteloup, J. Vergniol, L. Castera, B. Le Bail, X. Adhoute, J. Bertet, P. Couzigou, V. de Lédinghen, Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan) : a prospective study, *Gut*, 55 : 403–408, 2006.
- [10] T. Taura, K. Nakamura, S. Takashima, T. Kaminou, R. Yamada, T. Shuto, K. Wakasa, Heterogeneity of hepatic parenchymal enhancement on computed tomography during arterial portography : quantitative analysis of correlation with severity of hepatic fibrosis, *Hepatology Research*, 20 : 182–192, 2001.
- [11] T. Deffieux, Palpation par force de radiation ultrasonore et échographie ultrarapide : applications à la caractérisation tissulaire in vivo, Thèse de Doctorat de l'Université Paris 7, Denis Diderot, 2008.
- [12] A. Orlacchio, F. Bolacchi, M. Antonicoli, I. Coco, E. Costanzo, D. Tosti, S. Francioso, M. Angelico, G. Simonetti, Liver elasticity in NASH patients evaluated with real-time elastography (RTE), *Ultrasound in medicine & Biology*, 38 : 537–544, 2012.
- [13] M.C. Ho, J.J. Lin, Y.C. Shu, C.N. Chen, K.J. Chang, C.C. Chang, P.H. Tsui, Using ultrasound Nakagami imaging to assess liver fibrosis in rats, *Ultrasonics*, 52 : 215–222, 2012.
- [14] M. Dhyani, J.R. Grajo, A.K. Bhan, Kathleen Corey, R. Chung, A.E. Samir, Validation Of Shear Wave Elastography Cutoff Values On The Supersonic Aixplorer For Practical Clinical Use In Liver Fibrosis Staging, *Ultrasound in medicine & Biology*, 43(6) : 1125–1133, 2017.
- [15] C.B. Machado, W.C.A. Pereira, M. Meziri, P. Laugier, Characterization of in vitro healthy and pathological human liver tissue periodicity using backscattered ultrasound signals, *Ultrasound in medicine & Biology*, 32 : 649–657, 2006.
- [16] C. Fournier, S.L. Bridal, G. Berger, P. Laugier, Reproducibility of skin characterization with backscattered spectra (12–25 MHz) in healthy subjects, *Ultrasound in medicine & Biology*, 27 : 603–610, 2001.

Conclusion générale

Le travail de recherche que nous avons accompli dans cette thèse a pour but la discrimination des premiers stades de la fibrose en utilisant des différentes combinaisons des paramètres ultrasonores.

Il est connu que l'installation de la fibrose hépatique conduit à des changements du tissu hépatique qui, en général, sont difficiles à être détectés par les cliniciens car l'examen échographique présente un haut niveau de subjectivité. Pour cela, des techniques quantitatives ultrasonores (QUS) ont été appliquées afin de surmonter cette limitation et de soutenir le diagnostic clinique de l'imagerie médicale par ultrasons (US). Néanmoins, ces techniques restent toutefois insuffisantes pour détecter les premiers changements représentant les scores F0 et F1 de la fibrose. Afin de répondre à ce challenge, une autre approche qui consiste à combiner les paramètres acoustiques, obtenus à partir de signaux radiofréquences, est proposée dans le but de tester son potentiel de discrimination entre les différents groupes de la pathologie et plus particulièrement les groupes F0 et F1.

Dans un premier temps, nous avons utilisé cinq paramètres ultrasonores (coefficient de rétrodiffusion, vitesse ultrasonore, coefficient d'atténuation, espacement moyen de diffuseurs, et pente spectrale). Notons que le stade qui représente le stade extrême cirrrose (F4) n'est pas pris en considération cette fois-ci.

Nous avons commencé les tests de discrimination entre les échantillons par l'utilisation du test de Kolmogorov-Smirnov. Les résultats ont montré que le coefficient de rétrodiffusion (Bc) est le seul paramètre capable de discriminer entre les stades avec un niveau de signification $p < 0.025$. Cependant, cela ne signifie pas que toutes les observations sont bien classées.

De ce fait, nous avons étudié la classification de chaque paramètre en fonction des stades de la fibrose (F0, F1 et F3). D'après les résultats obtenus, nous avons pu constater que le coefficient de rétrodiffusion (Bc) est le paramètre le plus pertinent permettant de discriminer entre les différents stades de la fibrose.

Ensuite, nous avons présenté une approche multiparamétrique qui consiste à combiner les paramètres ultrasonores utilisé pour vérifier sa capacité à différencier les premiers stades de la fibrose chez des échantillons de foie in vitro.

Les résultats obtenus, par l'approche multiparamétrique (combinaisons de deux et trois paramètres ultrasonores), semblent particulièrement importants parce qu'ils ont montré la capacité de discriminer entre les différents stades de la fibrose et particulièrement entre les premiers stades

avec un haut niveau de signification.

Les résultats des fonctions discriminantes (Root1 et Root2) ont montré que la première fonction (Root1) permet de discriminer entre les groupes (F0, F1, et F3). Nous estimons alors que la première fonction est la plus puissante en discrimination.

La principale conclusion dans cette étude est que les différentes combinaisons de paramètres ont pu donner une bonne classification des échantillons et en particulier :

Combinaisons de deux paramètres

- Les combinaisons de deux paramètres (coefficient de rétrodiffusion, vitesse ultrasonore) et (coefficient de rétrodiffusion, coefficient d'atténuation) avaient une meilleure classification de 93.33% avec un niveau de signification élevé ($p < 0.00001$). Remarquons aussi que la combinaison (coefficient de rétrodiffusion, pente spectrale) a montré une classification de 93.33% avec un niveau de signification de $p < 0,0001$. Alors que (coefficient de rétrodiffusion, espacement moyen) ne donne que 86.67% avec un niveau de $p < 0.00001$.

D'après les résultats obtenus, les paires [(Bc, SoS), (Bc, SS)], (Bc, Ac) et (Bc, MSS) sont capables de caractériser les stades de fibroses (F0 et F3), (F1 et F3), et F3 respectivement. Alors, si on veut séparer entre les stades F0 et F3, il est préférable d'utiliser la paire (Bc, SoS) ou (Bc, SS), par contre pour la séparation entre les stades F1 et F3, on choisit la paire (Bc, Ac).

Cette étude a montré que l'approche multiparamétrique est sensible aux changements du tissu hépatique. Pour cela, nous pensons que la caractérisation ultrasonore multiparamétrique semble être prometteuse pour le diagnostic de l'état du foie et différencier le tissu structurellement et fonctionnellement normal du tissu hépatique altéré (fibrose). Nous estimons que les combinaisons de deux paramètres a certes donné des résultats assez prometteurs mais elles restent quand même insuffisantes, étant donné qu'elles n'ont pas été en mesure de discriminer tous les différents stades de la fibrose et en particulier entre F0 et F1.

Combinaisons de trois paramètres

- Les combinaisons (Bc, SoS, MSS), (Bc, Ac, MSS), (Bc, SoS, SS) et (Bc, Ac, SS) ont présenté une classification correcte des échantillons égal à 93.33% avec un haut niveau significatif $p < 0.00001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, et $p < 0.0001$, respectivement. Alors que la combinaison (Bc, MSS, SS) a montré une classification de 86.67% avec un niveau de $p < 0.0003$. D'après les résultats obtenus, les combinaisons [(Bc, Ac, MSS) et (Bc, Ac, SS)], [(Bc, SoS, SS) et (Bc, SoS, MSS)], et (Bc, MSS, SS) sont capables de caractériser les stades de fibroses (F1 et F3), (F0 et F3), et F3 respectivement.

- La combinaison de trois paramètres (coefficient de rétrodiffusion, vitesse ultrasonore et coefficient d'atténuation), a donné un niveau de signification assez élevé ($p < 0.00001$) et a conduit à une classification de 100% des échantillons qui ont été classés convenablement dans leur groupe respectif. Cette combinaison a pu caractériser tous les stades de fibroses (F0, F1, F3), et en particulier entre les premiers stades F0 et F1.

Selon ces résultats, l'approche multiparamétrique s'est avérée comme un outil de discrimination

entre les stades de la fibrose et plus particulièrement entre les stades précoces (F0 et F1) de la pathologie alors que les autres moyens de diagnostic ont montré leur incapacité à différencier entre ces derniers.

Une autre conclusion importante est que l'approche multiparamétrique peut être utilisée, par exemple, en association avec l'élastographie, pour aider à différencier les stades de la fibrose. La base des données serait d'abord traitée par l'élastographie qui a le potentiel de différencier entre les stades extrêmes (F3 et F4) de la fibrose. Quant aux données restantes elles seraient ensuite traitées par notre approche qui, selon les résultats obtenus, a exhibé sa capacité à différencier les stades précoces de la pathologie.

Notons quand même certaines limitations à notre étude :

Les résultats obtenus doivent être pris avec précaution et pourraient servir en tant que moyens d'orientation et ne pourront faire l'objet, à ce stade, de décision. Dans la réalité cette approche n'a pas encore atteint l'objectif escompté du fait qu'elle ne soit pas encore présente dans les cliniques à court terme. Elle peut être étudiée plus en profondeur avec des tissus ex-vivo. La principale limitation de cette étude est le petit nombre d'échantillons. Pour remédier à cela, des efforts sont faits pour travailler avec un nombre plus statistiquement significatif d'échantillons qui doit inclure le groupe F2.

ANNEXE A

Propagation de l'onde ultrasonore dans un milieu inhomogène

A.1 Propagation de l'onde ultrasonore

Dans un milieu homogène, la propagation d'une onde ultrasonore est régie par l'équation suivante :

$$\nabla^2 p(r, t) - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p(r, t)}{\partial t^2} = 0 \quad (\text{A.1})$$

Où c_0 est la célérité des ultrasons dans le milieu, tel que $c_0^2 = 1/\rho_0 K_0$ (ρ_0 et K_0 représentent, respectivement, la densité et la compressibilité du milieu), et $p(r, t)$ est la pression acoustique au point r à l'instant t . Dans ce cas, Il n'y a pas, de diffusion. La diffusion se produit à chaque fois que l'onde se propage dans un milieu inhomogène quant à ses propriétés acoustiques telles que la compressibilité, la densité ou l'absorption.

A.1.1 *Équation de Helmholtz*

Nous considérons que les tissus biologiques comme le foie par exemple, se comportent comme un milieu fluide qui contient des inhomogénéités (diffuseurs) distribués aléatoirement de façon assez régulière et dont les propriétés physiques (compressibilité, densité) diffèrent de ceux du milieu environnant. Le modèle utilisé est celui d'un milieu de propagation fluide sans viscosité pouvant présenter des hétérogénéités de compressibilité ou de densité et dans lequel se propagent des ondes ultrasonores longitudinales. Jusqu'alors les fluctuations d'absorption ont été tenues pour négligeables. On considère d'une façon générale la propagation en milieu non atténuant de façon à ne pas compliquer inutilement l'analyse du phénomène de diffusion, bien que l'atténuation des ultrasons par les tissus biologiques soit un paramètre important [1, 2].

Dans ces conditions, l'équation de propagation dans un volume diffusant V , de densité $\rho(r)$ et de compressibilité K se trouvant dans un milieu homogène de compressibilité K_0 et de densité ρ_0 peut s'écrire comme suit [2, 3] :

$$\nabla^2 p - \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = \gamma_K(r) \frac{1}{c_0^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} + \nabla (\gamma_\rho(r) \nabla p) \quad (\text{A.2})$$

avec :

$$\gamma_K(r) = \frac{K(r) - K_0}{K_0} \quad (\text{A.3})$$

$$\gamma_\rho(r) = \frac{\rho(r) - \rho_0}{\rho_0} \quad (\text{A.4})$$

$$c_0^2 = K_0 \rho_0 \quad (\text{A.5})$$

Le second membre de l'équation (A.2) décrit respectivement les fluctuations de la compressibilité K et de la densité ρ qui sont responsable de la diffusion de l'onde ultrasonore.

Généralement, la contribution des fluctuations de la densité est négligée comparée à celle de la compressibilité pour les tissus biologiques [4]. Par contre, d'autres travaux [5, 6], sur le foie et d'autres tissus, ont montré que les fluctuations de la densité contribuent elles aussi à l'onde diffusée. Et que y_K et y_ρ (fluctuation de compressibilité et de densité) présentent le même ordre de grandeurs. De ce fait, on considère que le champ diffusé est résultat des contributions de la compressibilité et de la densité.

A.1.2 Solution de l'équation de diffusion

La solution de l'équation inhomogène (A.2), a été détaillée ailleurs [2]. Selon le théorème de la fonction de Green, ils ont montré que moyennant certaines conditions [1] :

- Approximation de Born (diffusion simple), qui traduit la contribution à l'onde diffusée à chaque point r_0 ,
- Irradiation par une onde plane harmonique,
- Si l'observation du champ diffusé se fait à distance grande (zone de Fraunhofer) comparée aux dimensions du volume diffusant dV .

La solution de l'équation du champ diffusé est décrite par l'équation [2] :

$$P_d(r) = \frac{k^2}{4\pi} \frac{Ae^{ikr}}{r} \times \int \int \int_V [\gamma_K(r_0) + \cos \theta \gamma_\rho(r_0)] e^{-iK r_0} dr_0^3 \quad (\text{A.6})$$

où :

$$k = k_i - k_o \quad (\text{A.7})$$

$k_i = k\hat{i}$ est le vecteur d'onde incident.

$k_o = k\hat{o}$ est le vecteur d'onde diffusé.

$$K = k(\hat{i} - \hat{o}) \quad (\text{A.8})$$

où :

\hat{i} est le vecteur unitaire dans la direction de propagation du champ incident.

\hat{o} est le vecteur unitaire dans la direction de l'observateur.

Le module du vecteur de la diffusion K est :

$$|K| = 2k \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (\text{A.9})$$

θ est l'angle de diffusion, angle déterminé par les directions du champ incident et de l'observateur comme c'est illustré dans la figure A.1.

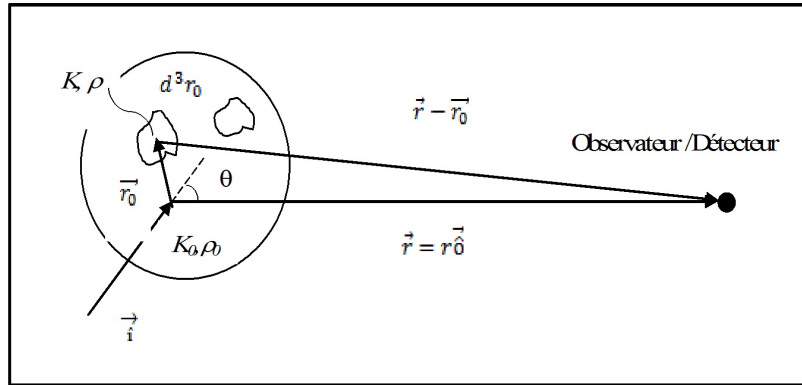


Figure A.1 – Géométrie utilisée dans les équations de la diffusion [3, 7].

Ainsi, le champ diffusé mesuré en champ lointain s'exprime en fonction d'un vecteur diffusion K comme le produit de la transformée de Fourier tridimensionnelle de $y_K(r_0) + \cos\theta.y_\rho(r_0)$ par un terme dépendant de la fréquence. Le vecteur diffusion est défini par l'équation (A.7) et son module (Equation (A.9)) dépend de la fréquence et de l'angle θ entre les directions d'incidence et d'observation [8].

La diffusion est d'une importance pour la formation de l'image échographique et pour évaluer les propriétés microstructurales du milieu, tels que la taille de diffuseur de la densité du nombre de diffuseur [9]. Ce phénomène a été observé dans les tissus hétérogènes tels que le foie, la rate, le pancréas, aussi dans les muscles et les tendons [10]. La diffusion se produit principalement dans l'os spongieux par rapport à l'os cortical. L'os spongieux peut être considéré comme un milieu très hétérogène de diffusion [9].

Bibliographie

- [1] P. Laugier, G. Berger, J. Perrin, Diffusion des ultrasons dans les tissus biologiques, *Acta Electronica*, 26(1-2) : 81-93, 1984.
- [2] P.M. Morse, K.N. Ingard, *Theoretical acoustics*, New York, McGraw Hill, 1968.
- [3] M.F. Insanna, D.G. Brown, *Acoustic scattering theory applied to soft biological tissues*, *Ultrasonic Scattering in Biological Tissues*, Boca Raton, FL : CRC Press. p. 75-124, 1993.
- [4] S. Fields, F. Dunn, Correlation of echographic visualizability of tissue with biological composition and physiological states, *Acoustical Society of America*, 54 : p. 809, 1973.
- [5] R. C. Waag, D. Dalecki, P.E. Christopher, Spectral power determination of compressibility and density variations in model media and calf liver using ultrasound, *Acoustical Society of America*, 85 : p. 406, 1989.
- [6] D. K. Nassiri, C. R. Hill, The use of angular acoustic scattering measurements to estimate structural parameters of human and animal tissues, *Acoustical Society of America*, 79 : p. 2048, 1986.
- [7] M.F. Insana, R. F. Wagner, D.G. Brown, T. Hall, Describing small-scale structure in random media using pulse-echo ultrasound, *Acoustical Society of America*, 87(1), 1990.
- [8] R.C. Waag, Theory and measurement of ultrasonic scattering for tissue characterization, *Acoustical Imaging*, 9 : 477-501, 1979.
- [9] P. Laugier, G. Haiat, *Bone Quantitative Ultrasound*, *Introduction to the Physics of Ultrasound*, chapter 2, 29-45, 2011.
- [10] M. Myriam, *Les ultrasons en thérapeutique vétérinaire*, Thèse du doctorat Docteur Vétérinaire, Université Claude-Bernard - Lyon I, 2007.

ANNEXE B

Données des paramètres ultrasonores pour les stades de fibrose F0, F1, F3

Tableau B.1 – Valeurs des paramètres ultrasonores (Vitesse ultrasonore (SoS), Coefficient d’Atténuation (Ac), Coefficient de rétrodiffusion (Bc), Espacement moyen de diffuseurs (MSS) et Pente spectrale (SS)) des 15 échantillons utilisés dans cette étude : a) Valeurs moyennes, b) Valeurs d’Ecart-type.

a) Moyenne						
<i>Paramètre ultrasonore</i>						
<i>Score Métavir</i>	Bc (dB)	SoS (m/s)	Ac (dB/mm/MHz)	MSS (mm)	SS (dB/MHz)	Nombre
<i>F0</i>	-31,17	1500,66	0,76	1,02	0,63	5
<i>F1</i>	-24,73	1508,57	0,89	0,98	0,68	5
<i>F3</i>	-17,63	1592,33	0,91	1,02	0,78	5

b) Ecart type						
<i>Paramètre ultrasonore</i>						
<i>Score Métavir</i>	Bc (dB)	SoS (m/s)	Ac (dB/mm/MHz)	MSS (mm)	SS (dB/MHz)	Nombre
<i>F0</i>	1,99	66,02	0,16	0,08	0,17	5
<i>F1</i>	2,65	59,27	0,34	0,08	0,34	5
<i>F3</i>	1,99	47,97	0,183	0,04	0,20	5

ANNEXE C

Résultats de la combinaison de quatre et cinq paramètres

C.1 Combinaison de quatre paramètres

Nous avons combiné trois paramètres avec le coefficient de rétrodiffusion pour différencier les stades de fibrose (F0, F1, F3). Quatre combinaisons ont été obtenues.

C.1.1 Combinaisons (Bc, SoS, Ac, MSS) et (Bc, SoS, Ac, SS)

1. Fonction discriminante

Les figures *C.1* et *C.2* représentent un nuage de points des racines ($\text{Root2} \text{ \& } \text{Root1}$) des fonctions discriminantes de la combinaison (Bc, SoS, Ac, MSS) et (Bc, SoS, Ac, SS) respectivement.

Ces figures montrent que la première fonction discriminante peut discriminer entre tous les groupes F0, F1 et F3. Dans la direction verticale (Root2) de la figure *C.1* de la combinaison (Bc, SoS, Ac, MSS), on trouve aussi une légère tendance des points de groupe F1 à tomber sur la ligne centrale (0). Il est noté ici que cette observation a été également trouvée dans la combinaison (Bc, SoS, Ac).

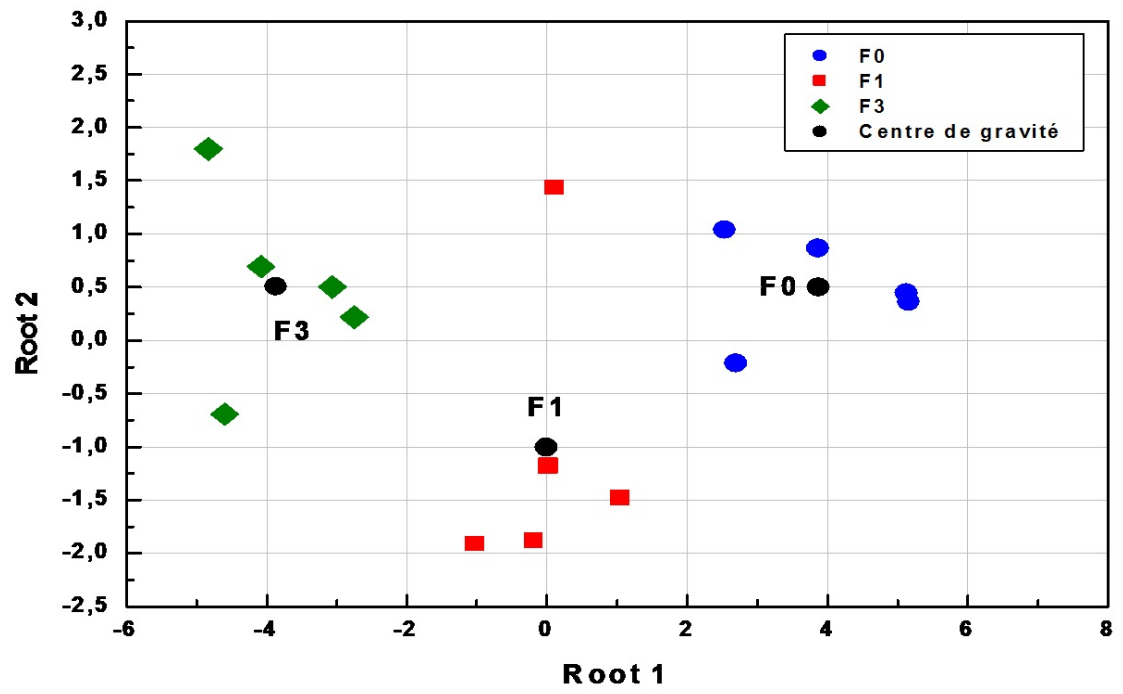


Figure C.1 – Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leur centre de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc , SoS , Ac , MSS).

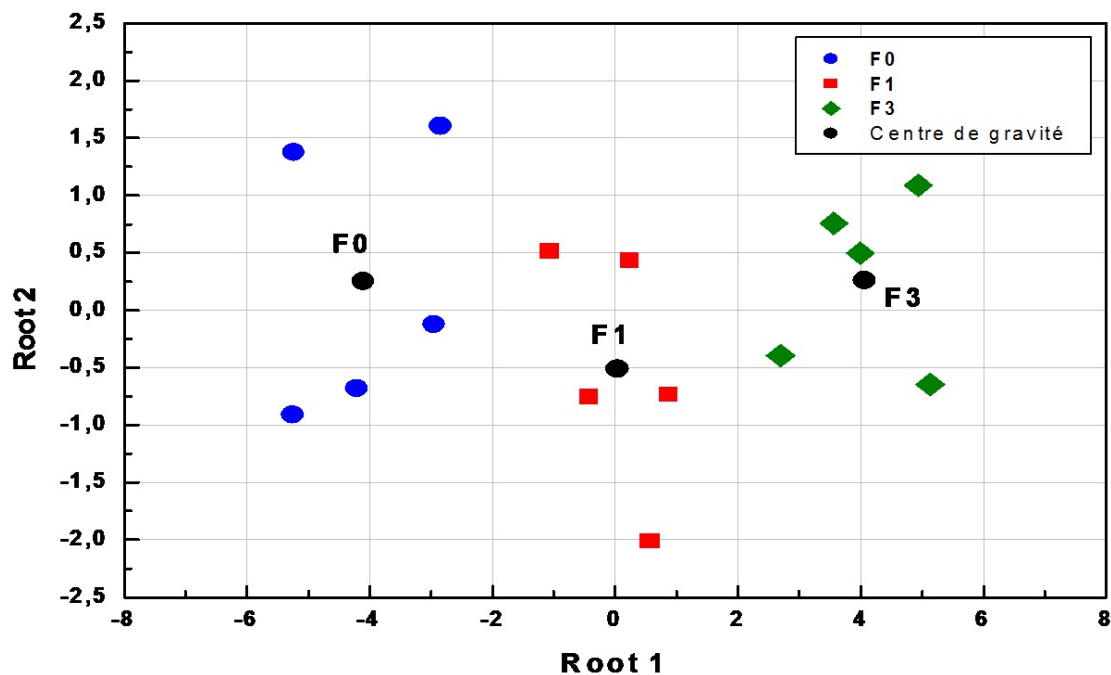


Figure C.2 – Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, SoS, Ac, SS).

L'analyse canonique des deux combinaisons montre aussi que le coefficient de rétrodiffusion (Bc) prend toujours la plus grande valeur du coefficient standardisé (Tableaux C.1 et C.2).

- En comparant entre les valeurs des coefficients standardisés des paramètres de (Bc, SoS, Ac et MSS) (Tableau C.1) et celles de (Bc, SoS, Ac) (Tableau 4.21), nous n'avons pas trouvé un changement de ces valeurs, ils sont presque égaux. Donc, on peut dire que le MSS n'a pas entré un changement sur (Bc, SoS, Ac).

- Ainsi, les valeurs des coefficients standardisés pour la combinaison (Bc, SoS, Ac, SS) sont proches des valeurs de (Bc, SoS et Ac), mais inférieures à (Bc, SoS, Ac, MSS). Alors, nous pouvons conclure que le MSS et le SS n'ont pas d'influence sur (Bc, SoS et Ac).

Tableau C.1 – Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, SoS, Ac, MSS).

<i>Paramètre ultrasonore</i>	<i>Racines canoniques</i>	
	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>Bc</i>	-0,784402	0,106408
<i>SoS</i>	-0,203243	0,434374
<i>Ac</i>	-0,083157	-0,145994
<i>MSS</i>	0,007895	0,433327

Tableau C.2 – Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, SoS, Ac, SS).

<i>Paramètre ultrasonore</i>	<i>Racines canoniques</i>	
	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>Bc</i>	0,742996	0,246520
<i>SoS</i>	0,192036	0,861743
<i>Ac</i>	0,078953	-0,282330
<i>SS</i>	0,070777	0,172656

2. Centre de gravité

Le tableau C.3 présente les valeurs du centre de gravité des groupes de (Bc, SoS, Ac, MSS) et (Bc, SoS, Ac, SS). A partir des figures (C.1 et C.2) qui montrent que tous les échantillons ont été classifiés pour chaque groupe, on peut constater que la première fonction a pu donc discriminer entre tous les groupes F0, F1 et F3.

Nous avons remarqué aussi que les centres de gravité des groupes (F0, F1, et F3) de (Bc, SoS, Ac, MSS) prennent presque les mêmes valeurs de (Bc, SoS, Ac) (Tableau 4.22).

Tableau C.3 – Centre de gravité des stades de (Bc, SoS, Ac, MSS) et (Bc, SoS, Ac, SS).

Combinaison	Scores METAVIR	<i>Racines canoniques</i>	
		<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
(Bc, SoS, Ac, MSS)	<i>F0</i>	3,87391	0,50025
	<i>F1</i>	-0,01021	-1,00447
	<i>F3</i>	-3,86370	0,50422
(Bc, SoS, Ac, SS)	<i>F0</i>	-4,10196	0,252594
	<i>F1</i>	0,03684	-0,512120
	<i>F3</i>	4,06512	0,259525

3. Classification

L'analyse discriminante des combinaisons des paramètres (Bc, SoS, Ac, MSS) et (Bc, SoS, Ac, SS) a donné une classification correcte de 100% pour les trois stades de fibroses (F0, F1, F3) avec

un niveau de signification de $p < 0.0001$ et de $p < 0.0003$ respectivement (Tableau C.4). Notons que le même résultat a été obtenu dans le cas de la combinaison des trois paramètres (Bc, SoS, Ac). Donc, on peut constater que le MSS n'a rien apporté de plus à la combinaison (Bc, SoS, Ac). La même remarque a été observée pour la pente spectrale (SS).

Tableau C.4 – Matrice de classification de (Bc, SoS, Ac, MSS), (Bc, SoS, Ac, SS).

Combinaison	Scores <i>METAVIR</i>	<i>F0</i>	<i>F1</i>	<i>F3</i>	Classification correcte (%)
(Bc, SoS, Ac, MSS)	<i>F0</i>	5	0	0	100
	<i>F1</i>	0	5	0	100
	<i>F3</i>	0	0	5	100
	<i>Totale</i>	5	5	5	100
(Bc, SoS, Ac, SS)	<i>F0</i>	5	0	0	100
	<i>F1</i>	0	5	0	100
	<i>F3</i>	0	0	5	100
	<i>Totale</i>	5	5	5	100

C.1.2 Combinaisons (Bc, SoS, MSS, SS) et (Bc, Ac, MSS, SS)

1. Fonction discriminante

Les résultats de l'analyse discriminante ont montré que la première fonction discriminante permet une discrimination entre les groupes F0, F1 et F3 (Figure C.3 et C.4). Nous avons également observé que les échantillons de groupe F0 ont des valeurs élevés relativement aux autres groupes et ce, pour la combinaison (Bc, SoS, MSS, SS) (Figure C.3). Pour la combinaison (Bc, Ac, MSS, SS), la même remarque a été faite mais pour les échantillons du groupe F3 (Figure C.4).

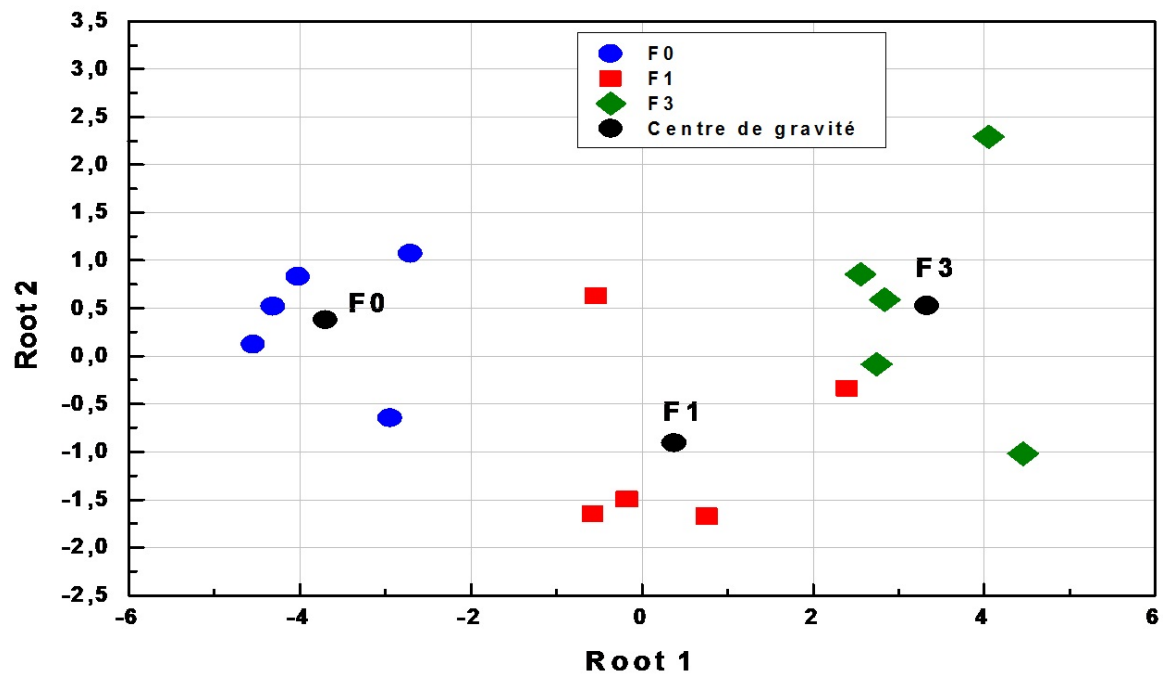


Figure C.3 – Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, SoS, MSS, SS).

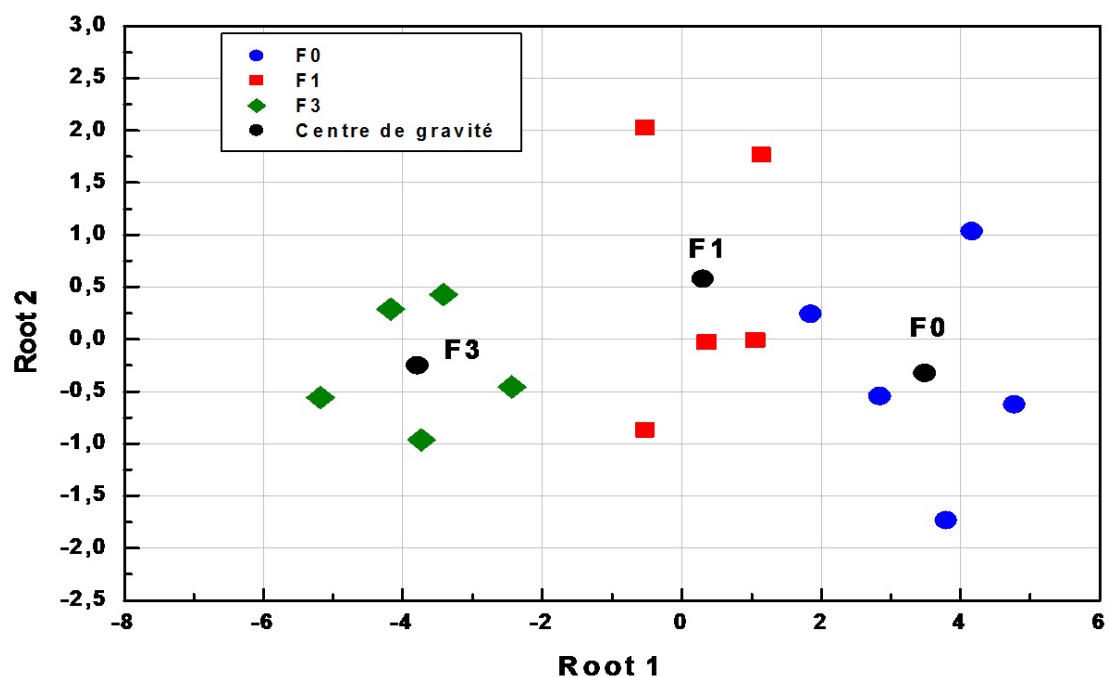


Figure C.4 – Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, Ac, MSS, SS).

Le tableau C.5 donne les valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques pour chaque variable dans chaque fonction discriminante des deux combinaisons (Bc, SoS, MSS, SS) et (Bc, Ac, MSS, SS). D'après ce tableau, nous avons aboutis aux mêmes résultats obtenus dans le cas de deux et trois combinaisons. La grande valeur du coefficient standardisé est toujours attribuée à Bc.

Tableau C.5 – Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques de (Bc, SoS, MSS, SS) et (Bc, Ac, MSS, SS).

Paramètre ultrasonore	Racines canoniques	
	Root 1	Root 2
Bc	0,853201	0,462741
SoS	0,212058	0,566471
MSS	-0,018211	0,472207
SS	0,079693	0,127612
Bc	-0,831501	0,270121
Ac	-0,085337	0,300897
MSS	0,000598	-0,754714
SS	-0,080668	-0,105875

2. Centre de gravité

Les valeurs des centres de gravité des groupes de (Bc, SoS, MSS, SS) et (Bc, Ac, MSS, SS) sont présentées dans le tableau C.6 et illustrées dans les figures C.3 et C.4 respectivement.

A partir du tableau C.6, nous observons que pour (Bc, SoS, MSS, SS), le rapprochement entre les groupes F1 et F3 est plus important que celui entre F1 et F0. Par contre pour (Bc, Ac, MSS, SS), F0 est plus proche de F1 en comparaison entre F1 et F3 (Tableau C.6). Sur les figures C.3 et C.4, il est bien clair qu'un échantillon de F1 se trouve dans la zone de F3 et un échantillon de F0 se trouve dans la zone de F1, ce qui témoigne l'interprétation précédente.

Tableau C.6 – Centre de Gravité des stades pour (Bc, SoS, MSS, SS) et (Bc, Ac, MSS, SS).

Combinaison	Scores METAVIR	<i>Racines canoniques</i>	
		<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
(Bc, SoS, MSS, SS)	<i>F0</i>	-3,70574	0,380915
	<i>F1</i>	0,37627	-0,907426
	<i>F3</i>	3,32947	0,526511
(Bc, Ac, MSS, SS)	<i>F0</i>	3,48489	-0,324987
	<i>F1</i>	0,30638	0,577077
	<i>F3</i>	-3,79127	-0,252090

A partir de ce tableau (C.6), nous pouvons déduire que la plus grande valeur du centre de gravité a été obtenue par F0 pour la combinaison (Bc, SoS, MSS, SS). Alors que pour (Bc, Ac, MSS, SS), c'est F3 qui possède la plus grande valeur.

3. classification

Ainsi, l'analyse discriminante des combinaisons des paramètres (Bc, SoS, MSS, SS) et (Bc, Ac, MSS, SS) ont montré une classification correcte de 93.33% pour les trois stades de fibres (F0, F1, F3) avec un niveau de $p < 0.0003$ et $p < 0.0006$ respectivement (Tableau C.7).

- Pour la classification de la combinaison (Bc, SoS, MSS, SS), nous avons observés que quatre échantillons classés comme F1 ont été correctement classifiés et un échantillon F1 a été incorrectement classifié (classifié comme F3) (Figure C.3). Concernant la combinaison (Bc, Ac, MSS, SS), quatre échantillons classés comme F0 ont été correctement classifiés et un échantillon F0 a été incorrectement classifié (classifié comme F1) (Figure C.4).

Tableau C.7 – Matrice de classification de (Bc, SoS, MSS, SS) et (Bc, Ac, MSS, SS).

Combinaison	Scores <i>METAVIR</i>	<i>F0</i>	<i>F1</i>	<i>F3</i>	Classification correcte (%)
(Bc, SoS, MSS, SS)	<i>F0</i>	5	0	0	100
	<i>F1</i>	0	4	1	80
	<i>F3</i>	0	0	5	100
	<i>Totale</i>	5	4	6	93.33
(Bc, Ac, MSS, SS)	<i>F0</i>	4	1	0	80
	<i>F1</i>	0	5	0	100
	<i>F3</i>	0	0	5	100
	<i>Totale</i>	4	6	5	93.33

C.2 Combinaison avec cinq paramètres

Nous avons combiné tous les paramètres ultrasonores, alors nous avons une seule combinaison.

1. Fonction discriminante

La figure C.5 montre une nette séparation entre les trois groupes de fibrose. Nous pouvons remarquer que la première fonction semble discriminer principalement entre les groupes F0, F1 et F3.

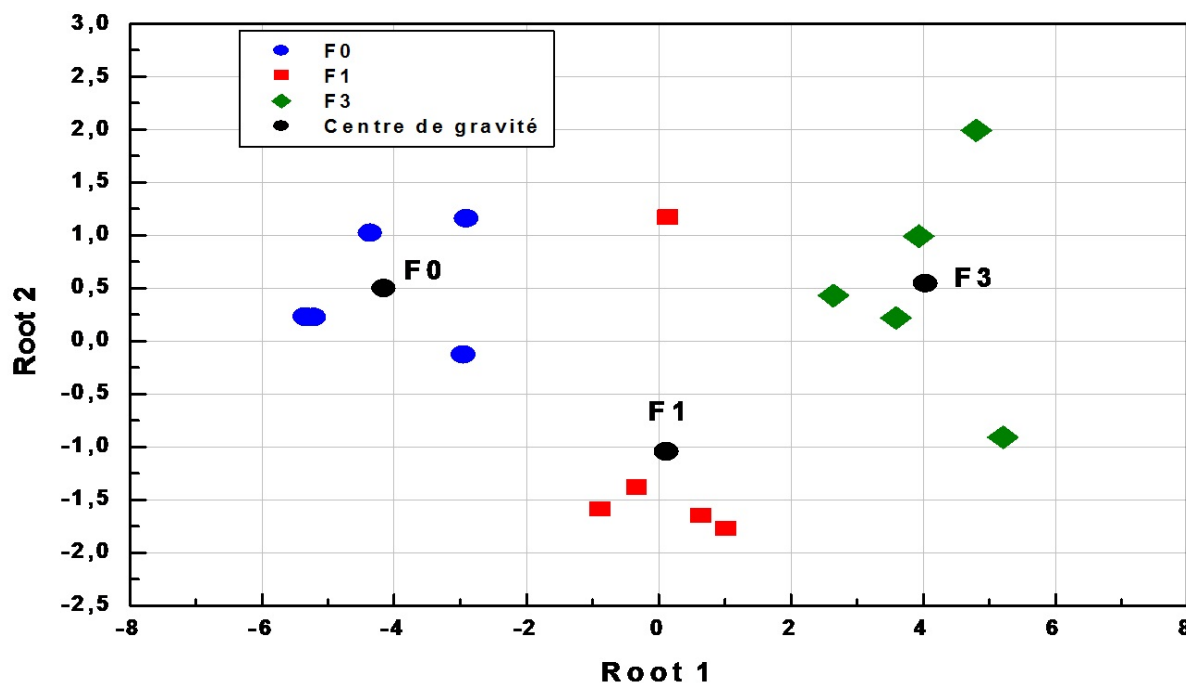


Figure C.5 – Représentation des régions occupées par les différents stades de la fibrose et de leurs centres de gravité obtenu à partir de la combinaison (Bc, SoS, Ac, MSS, SS).

L'analyse canonique de la combinaison (Bc, SoS, Ac, MSS, SS) montre aussi que la grande valeur du coefficient standardisé est associée au coefficient de rétrodiffusion (Bc) (Tableau C.8).

Tableau C.8 – Valeurs des coefficients standardisés des variables canoniques dans les échantillons de foie humain (Bc, SoS, Ac, MSS, SS).

<i>Paramètre ultrasonore</i>	<i>Racines canoniques</i>	
	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>Bc</i>	0,739639	0,178471
<i>SoS</i>	0,189677	0,436683
<i>Ac</i>	0,079173	-0,132028
<i>MSS</i>	-0,009546	0,415128
<i>SS</i>	0,070178	0,090006

2. Centre de gravité

Les données dans le tableau C.9 représentent les valeurs du centre de gravités pour chaque fonction discriminante pour la combinaison (Bc, SoS, Ac, MSS, SS). Nous avons remarqué que les centres de gravité des groupes F0, F1, et F3 sont bien séparés (Figure C.5).

Tableau C.9 – Centre de Gravité des stades pour (Bc, SoS, Ac, MSS, SS).

<i>Scores</i>	<i>Racines canoniques</i>	
<i>METAVIR</i>	<i>Root 1</i>	<i>Root 2</i>
<i>F0</i>	-4,15710	0,50026
<i>F1</i>	0,11871	-1,04597
<i>F3</i>	4,03839	0,54571

3. Classification

L'analyse discriminante des combinaisons des paramètres (Bc, SoS, Ac, MSS, SS) ont montré aussi une classification correcte de 100% pour les trois stades de fibroses (F0, F1, F3) avec un niveau de $p < 0.0006$ (Figure C.5).

C.3 Niveau de signification

Nous avons ensuite évalué le niveau de signification (p-value) entre les stades de fibrose et les paramètres ultrasonores.

C.3.1 Combinaison de cinq paramètres

Le tableau C.10 résume les valeurs des niveaux de signification obtenues de l'analyse discriminante en combinant les cinq paramètres. Comme le montre le tableau C.10, l'étude multiparamétrique révèle une haute discrimination des différents stades de la fibrose de $p < 0.01$ sauf entre les deux stades F1 et F3 ($p > 0.01$) mais reste inférieur à 0.05.

Tableau C.10 – Niveau de signification p de la combinaison (Bc, SoS, Ac, MSS, SS).

<i>Niveau de signification (p)</i>			
<i>Scores METAVIR</i>	<i>F0</i>	<i>F1</i>	<i>F3</i>
<i>F0</i>	-	0.008908	0.000164
<i>F1</i>	0.008908	-	0.013676
<i>F3</i>	0.000164	0.013676	-

C.3.2 Combinaison de quatre paramètres

Nous avons choisi les combinaisons (Bc, SoS, Ac, MSS) et (Bc, SoS, Ac, SS) qui ont montré une classification correcte de 100%, l'étude multiparamétrique montre une haute discrimination des différents stades de la fibrose de $p < 0.01$ entre tous les stades de fibrose (Tableaux C.11 et C.12).

Tableau C.11 – Niveau de signification p de la combinaison (Bc, SoS, Ac, MSS).

<i>Niveau de signification (p)</i>			
<i>Scores METAVIR</i>	<i>F0</i>	<i>F1</i>	<i>F3</i>
<i>F0</i>	-	0.004645	0.000043
<i>F1</i>	0.004645	-	0.004852
<i>F3</i>	0.000043	0.004852	-

Tableau C.12 – Niveau de signification p de la combinaison (Bc, SoS, Ac, SS).

<i>Niveau de signification (p)</i>			
<i>Scores METAVIR</i>	<i>F0</i>	<i>F1</i>	<i>F3</i>
<i>F0</i>	-	0.004331	0.000027
<i>F1</i>	0.004331	-	0.005150
<i>F3</i>	0.000027	0.005150	-

Les combinaisons de quatre et cinq paramètres a donné les résultats suivants :

- Les deux combinaisons des paramètres (Bc, SoS, Ac, MSS) et (Bc, SoS, Ac, SS) peuvent caractériser tous les stades de fibroses (F0, F1, F3) avec une classification de 100% et avec un niveau de $p < 0.0001$ et de $p < 0.0003$ respectivement (Tableau C.4). Ce même résultat a été trouvé dans la classification de la combinaison de trois paramètres (Bc, SoS, Ac) (Tableau 4.23).

En comparant avec la combinaison (Bc, SoS, Ac) (Tableaux 4.23 et C.4), aucun changement n'a été observé pour la classification. Nous avons remarqué aussi une nette séparation entre F0, F1 et F3 dans les figures C.1 et C.2.

- Pour la combinaison des paramètres (Bc, SoS, MSS, SS), elle est capable de caractériser les stades de fibroses (F0 et F3) (Tableau C.7). Tandis que, la combinaison (Bc, Ac, MSS, SS) est capable de caractériser les stades de fibroses (F1 et F3) (Tableau C.7).

- L'ajout d'un autre paramètre tel que le MSS ou le SS à la combinaison (Bc, SoS, Ac), n'entraînent pas des grands changements sur les résultats de la combinaison de départ.

La combinaison (Bc, SoS, Ac) reste la meilleure combinaison pour la discrimination des premiers stades de fibrose avec un haut niveau de $p < 0.00001$.

- Pour la dernière mesure de la combinaison de tous les paramètres ultrasonores (Bc, SoS, Ac, MSS, SS), l'analyse discriminante a donné une classification de 100% correcte des trois stades de la fibrose (F0, F1 et F3) avec un niveau $p < 0.0006$ (Figure C.5).