ED SMAER

Sujet de thèses 2013

Laboratoire : Laboratoire d'Imagerie Paramétrique (LIP) UMR 7623

Etablissement de rattachement : UPMC

Directeur de thèse et section CNU ou CNRS : Pascal Laugier, CNRS section 9,28
Codirection et section CNU et CNRS : Jean-Gabriel Minonzio, CNRS section 9,28

Titre de la thèse : **Ondes guidées dans l'os cortical : vers la mesure clinique.**

Collaborations dans le cadre de la thèse :
- Christian Roux, hôpital Cochin, Paris, France
- Christine Chappard, Bioingénierie et Bioimagerie Ostéo-Articulaire (B2OA UMR CNRS), Paris
- David Mitton, Laboratoire de Biomécanique et Mécanique des Chocs (UMR IFFSTAR), Lyon

Rattachement à un programme :
- Cette collaboration se déroule dans le cadre d'un Laboratoire Européen Associé franco-allemand créé par le CNRS (LEA ULAB 2008-2015) piloté par Pascal Laugier
- Startup issue du LIP, créée en 2012 pour commercialiser la technologie développée

Résumé du sujet :

La propagation d'ondes ultrasonores guidées dans l'enveloppe des os longs (os cortical) est sensible aux propriétés élastiques et géométriques du guide d'onde. Elle présente donc un fort potentiel pour l'évaluation des caractéristiques de l'os et pour la prédiction du risque de fracture (ostéoporose). Plusieurs difficultés limitent encore l'utilisation des ondes guidées à cet effet. Celles-ci sont d'ordre technologiques et concernent la méthode de mesure (nombre de capteurs, bande passante, rapport signal à bruit, traitement du signal…) ou d'ordre méthodologique quant à l'interprétation des signaux ultrasonores. L'objectif principal de la thèse vise à relier les caractéristiques des ondes guidées (vitesses de phase ou nombres d'ondes en fonction de la fréquence) aux caractéristiques physiques du guide d'onde osseux (épaisseur, coefficients élastiques) dans des conditions d'acquisition *in vivo*. Plusieurs étapes seront nécessaires pour passer du « guide d'onde de référence » (plaque ou tube d'épaisseur constante) à l'os *in vivo*. Tout d'abord, l'étude portera sur des guides d'ondes de géométrie plus complexe que la plaque (fantômes d'os, moulage d'os) tels que des tubes ou plaques d'épaisseur continûment variable. L'influence des tissus mous sera également prise en compte. Des échantillons *in vitro* (radius, côte, tibia) seront également mesurés, avec et sans tissus mous. A chaque étape, le traitement du signal permettant l'extraction des nombres d'ondes des modes guidés devra être adapté et optimisé et les modèles adaptés à la résolution du problème inverse. Ces guides d'onde seront caractérisés indépendamment par des méthodes physiques complémentaires telles que la micro-tomographie par rayons X, résonance spectroscopique ultrasons ou microscopie acoustique. Ceci permettra d'évaluer les procédures d'évaluation des propriétés du guide d'onde à partir des fréquences spatiales des ondes guidées. Finalement, les méthodes de mesure des fréquences spatiales et d'évaluation des propriétés osseuses seront appliquées *in vivo* lors d'une étude clinique pilote. Les propriétés extraites pourront être l'épaisseur et la porosité corticale. Celles-ci seront définies en accord avec le point de vue médical. Il sera possible de comparer les paramètres estimés par ultrasons (épaisseur corticale, porosité) avec leur valeur de référence obtenues chez les mêmes patients par tomographie périphérique à haute résolution (pQCT). L'étude clinique sera menée en collaboration avec le Centre d'Evaluation des Maladies Osseuses de l'Hôpital Cochin (Pr Christian Roux).

Sujet développé

Le cadre général du travail de l'équipe du Laboratoire d'Imagerie Paramétrique (LIP, UMR 7623) est l'évaluation de la résistance osseuse par ultrasons afin d'améliorer à terme la prédiction clinique du risque de fracture ostéoporotique. La technique de référence actuelle par densitométrie à rayons X permet la mesure de la densité minérale osseuse. Plusieurs publications récentes pointent les limites de cet examen et proposent de mesurer d'autres paramètres complémentaires comme l'épaisseur et la porosité de l'os cortical afin de renforcer l'évaluation de la qualité osseuse (R. Zebaze *et al*. The Lancet **375**, 1729 – 1736, 2010).

Le signal ultrasonore transmis dans les os longs (radius, tibia) reflète les interactions entre l'onde élastique et les différents milieux de propagation : os, tissus mous, moelle. Cette réponse dépend notamment des propriétés géométriques et élastiques de l'os cortical guidant l'onde ultrasonore. L'exploitation de ces signaux présentent donc un fort potentiel pour apporter de nouveaux paramètres en vue d'améliorer l'évaluation de la résistance osseuse. Cependant, les principales difficultés restent la qualité de la mesure, l'interprétation du signal et enfin l'extraction de paramètres robustes et pertinents.

Une méthode de traitement du signal originale a récemment été développée au laboratoire. Cette méthode, adaptée au à la sonde multi-éléments développée au LIP (Bossy *et al*. IEEE Ultrasonics Ferroelec Freq Contr **51**, 71-79, 2004) et brevetée pour les mesures cliniques, permet l'exploitation de l'intégralité des signaux enregistrés. Elle repose sur l'utilisation de réseaux de capteurs ultrasonores à la fois en émission et en réception. La décomposition en valeurs singulières (SVD) de la matrice de transmission entre les deux réseaux, pour différentes fréquences, permet d'évaluer les nombres d'ondes des modes guidés se propageant dans l'objet inspecté, le long du réseau de réception (Minonzio *et al*. J Acoust Soc Am **127**, 2913-19, 2010). La méthode a tout d'abord été validée sur des plaques de fantôme d'os cortical (matériau absorbant et isotrope transverse) d'épaisseur constante. Cette méthode a donné lieu à un dépôt de brevet. Ce projet a reçu en 2011 le soutien du Centre Francilien d'Innovation (CFI), qui a accordé au laboratoire une Aide à la Maturation de Projets Innovants (AIMA). Une start-up Azalée, crée en 2012, a pour objectif la valorisation de cette méthode.

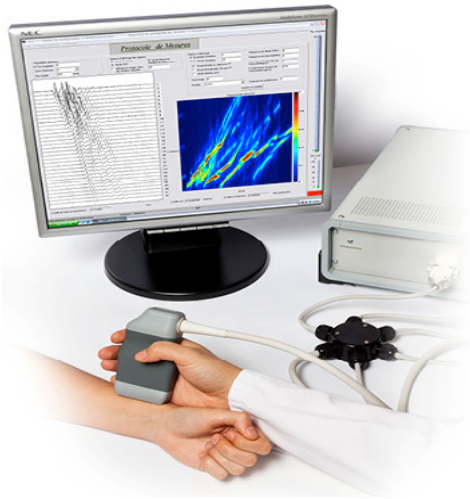

Figure 1. Dispositif actuel : sonde, électronique de commande et interface.

Objectifs

L'objectif principal de la thèse est l'adaptation de la méthode de mesure (acquisition des données, traitement du signal) à la mesure clinique. Plusieurs étapes seront nécessaires pour passer du « guide d'onde de référence » (plaque ou tube d'épaisseur constante) à l'os *in vivo*.

La première partie de l'étude portera sur la mesure d'échantillons osseux *in vitro*. Il s'agira de relier les nombres d'ondes expérimentaux aux propriétés géométriques et élastiques des guides d'onde étudiés. Ce travail a déjà été abordé dans le cas du guide d'onde de référence (plaque anisotrope absorbante). Les différents modes obtenus expérimentalement avec les sondes cliniques permettent d'évaluer les propriétés du guide d'onde : épaisseur et paramètres élastiques. Celles-ci sont obtenues en minimisant l'écart entre nombres d'onde expérimentaux et théoriques dans toute la bande passante, pour les différents modes. Les branches des modes à fréquence de coupure ont été plus particulièrement étudiés. Ce point de vue devra être adapté aux cas plus réalistes décrits (fantômes d'os et os *in vitro*).

Ces guides seront caractérisés indépendamment par des méthodes physiques complémentaires telles que la tomographie haute résolution par rayons X (pour les propriétés géométriques), ou la méthode de résonance ultrasonore spectroscopique (pour les caractéristiques élastiques). Ceci permettra d'évaluer les procédures d'évaluation des propriétés du guide d'onde à partir des nombres d'onde des modes guidés. Des premières mesures *in vitro* ont été effectuées sur cinq radius lors de la thèse de Josquin Foiret soutenue en 2013. Un exemple est illustré sur la figure 2. Ces premiers résultats prometteurs seront complétés par une série plus grande d'échantillons.

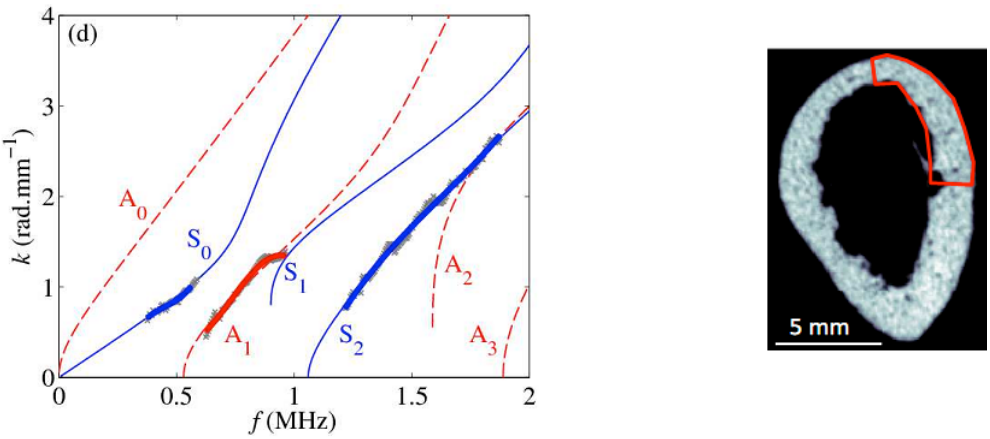

Figure 2. Exemple de résultats obtenus avec la méthode multi-émetteurs multi-récepteurs sur un radius *in vitro* : les nombres d'onde *k* des ondes guidées sont obtenus en fonction de la fréquence *f*. Les modes théoriques sont en accord avec l'épaisseur mesurée dans le cadre rouge sur l'image tomographique à haute résolution (droite).

Finalement, les méthodes de mesure des modes guidés et d'évaluation des propriétés osseuses seront appliquées *in vivo* lors d'une étude clinique pilote dans le cadre d'un projet de collaboration industrielle (Azalée). Les mesures seront effectuées au niveau de l'avant-bras (radius) ou de la jambe (tibia). Les propriétés extraites pourront être l'épaisseur et la porosité corticale. Celles-ci seront définies en accord avec le point de vue médical. Il sera possible de comparer les paramètres estimés par ultrasons (épaisseur corticale, porosité) avec leur valeur de référence obtenue chez les mêmes patients par tomographie périphérique à haute résolution. L'étude clinique sera menée en collaboration avec le Professeur Christian Roux de l'Hôpital Cochin (Centre d'Evaluation des Maladies Osseuses) avec lequel le LIP a déjà mené à terme il y a quelques années le transfert clinique d'un dispositif d'imagerie ultrasonore. Des mesures cliniques pourront également être menées en Allemagne, à Berlin et à Kiel, dans le cas du laboratoire européen associé ULAB, ces deux centres ayant déclaré leur intention de s'équiper de la technologie développée au LIP et mise au point au cours de la thèse.

Le laboratoire possède actuellement des sondes piézoélectriques de différentes tailles (de 14, 24 ou 32 récepteurs) et fréquence d'utilisation (1 ou 2 MHz) ainsi que les électroniques de commandes émission - réception. Deux nouveaux prototypes (sondes et électroniques) sont actuellement en cours de fabrication. L'utilisation d'une sonde de technologie CMUT (Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers), devrait permettre d'améliorer la qualité des mesures. Les différentes sondes sont adaptées à l'examen de sites cliniques différents tels que le radius (avant bras) ou le tibia (jambe) chez l'adulte ou chez l'enfant.

Résultats attendus

Au terme de la thèse, il est attendu les résultats suivants :

- un dispositif expérimental adapté aux différents sites cliniques
- une amélioration de la qualité de mesure *in vivo* des nombres d'ondes des modes guidés
- une évaluation des propriétés élastiques et géométriques de l'os cortical : épaisseur, coefficients élastiques, porosité
- *in fine*, une amélioration de l'évaluation de la compétence biomécanique du squelette (résistance à la fracture) et le transfert en clinique de la méthode pour la prédiction du risque de fracture ou le suivi thérapeutique.

Ces différents points seront testés progressivement sur des fantômes académiques, des échantillons d'os *in vitro* et enfin *in vivo*. Chaque étape sera validée par la comparaison entre les propriétés élastiques et géométriques obtenues au moyen des ondes guidées et par des méthodes indépendantes.

Références

1. E. Bossy, M. Talmant, M. Defontaine, F. Patat, and Laugier, "Bidirectional axial transmission can improve accuracy and precision of ultrasonic velocity measurement in cortical bone: a validation on test materials," IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.**51**, 71-79 (2004).
2. M. Talmant, S. Kolta, C. Roux, D. Haguenauer, I. Vedel, B. Cassou, E. Bossy, and P. Laugier, "In vivo performance evaluation of bi-directional ultrasonic axial transmission for cortical bone assessment," Ultrasound Med. Biol. **35**, 912-919 (2009).
3. J.-G. Minonzio, M. Talmant, and P. Laugier, "Procédé et dispositif ultrasonore pour caractériser un milieu," brevet déposé le 11 juin 2009 FR2946753 (A1) WO2010142927 (A1).
4. J.-G. Minonzio, M. Talmant, and P. Laugier, "Guided wave phase velocity measurement using multi-emitter and multi-receiver arrays in the axial transmission configuration" J. Acoust. Soc. Am. **127**, 2913-2919 (2010).
5. J.-G. Minonzio, J. Foiret, M. Talmant, P. Laugier, "Impact of attenuation on guided mode wavenumber measurement in axial transmission on bone mimicking plates," J. Acoust. Soc. Am. **130**, 3574-3582 (2011).
6. J. Chen, J. Foiret, J.-G. Minonzio, M. Talmant, Z. Su, L. Cheng, and Pascal Laugier, "Measurement of guided mode wavenumbers in soft tissue-bone mimicking phantoms using ultrasonic axial transmission," Phys. Med. Biol. **57** 3025-3037 (2012).
7. R. Zebaze et al., "Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study," The Lancet **375**, 1729 – 1736 (2010).